

达沙替尼致儿童蛋白尿一例

沈倩, 张向辉, 刘婷, 康力敏, 余静洁*

西安交通大学第二附属医院 药学部, 西安 710004

【摘要】 本文报道了1例11岁患儿因慢性粒细胞白血病使用达沙替尼1个月后,尿常规检查异常,出现隐血与尿蛋白持续加重。经医师诊断排除其他病理因素,考虑为达沙替尼的不良反应,临床药师建议停药并给予依那普利对症处理,停药1周后复查尿常规,指标明显改善。后续换用甲磺酸伊马替尼片继续治疗,复查再无蛋白尿出现。结合文献报道,考虑使用达沙替尼后出现大量蛋白尿,可能与抑制了血管内皮细胞生长因子(VEGF)有关,因此提示儿童在使用达沙替尼等酪氨酸激酶抑制剂前应先进行肾功能、尿常规检查,使用中定期复查相关指标,并且应重视用药后的监测和随访工作。

【关键词】 达沙替尼; 儿童; 不良反应; 蛋白尿; 药学监护

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2023)03-0090-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.03.017

A case of dasatinib-induced adverse reactions in a child with proteinuria

SHEN Qian, ZHANG Xiang-hui, LIU Ting, KANG Li-min, YU Jing-jie*

Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

【Abstract】 Herein we reported a case of albuminuria in a 11-year-old children caused by dasatinib, the routine examination of urine was abnormal, occult blood and urine protein appeared and continued to worsen. According to the diagnosis of the clinician, other pathological factors were excluded and considered as the adverse reaction of dasatinib. The clinical pharmacist suggested that the drug should be stopped and enalapril should be given symptomatic treatment. After stopping the drug for 1 week, the urine routine test was reviewed, and the indicators were significantly improved. The follow-up treatment was continued with imatinib mesylate tablets, and there was no proteinuria in the reexamination. Based on the literature reports, we considered that albuminuria after using dasatinib may be related to the inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF), which suggests that children should first have renal function and urine routine examination before using dasatinib and other TKIs, and clinicians should regularly review relevant indicators during medication and pay attention to monitoring and follow-up after drug use.

【Key words】 dasatinib; children; adverse reactions; proteinuria; pharmaceutical care

达沙替尼是第二代酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)的代表药物之一,临床上主要用于治疗费城染色体阳性(Ph+)急性淋巴细胞白血病和慢性粒细胞白血病等。尽管药物安全性较好,但随着达沙替尼在临床的广泛应用,相关不良反应报道也

逐渐增多,常见的不良反应包括肺动脉高压、胸腔积液和心血管事件等^[1-3],但肾病综合征或蛋白尿的不良反应较少。目前国内仅有1例成人使用达沙替尼后出现大量蛋白尿的案例报道^[4],并未见儿童相关病例的发表。本文报道了我国1例儿童使用达沙替尼

基金项目:陕西省自然科学基金(2021JQ-425)

*通信作者:余静洁,硕士,主管药师,研究方向:儿科临床药学。E-mail:yujingjie_0918@126.com

引起大量蛋白尿的案例,结合临床药师开展的相关药学监护,为后续TKI类药物的安全使用提供借鉴。

1 病例介绍

患儿,男,11岁,体质量37 kg,因“双下肢疼痛间断疼痛1月余,发现白细胞升高2 d”于2021年10月16日入院治疗。入院查体:体温36.6℃,脉搏92次,血压102/68 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),呼吸20次,呼吸节律规整。实验室检查:白细胞计数 $210.47 \times 10^9/L$,血红蛋白浓度103 g/L,血小板计数 $405 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $184.87 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比87.80%,淋巴细胞计数 $14.77 \times 10^9/L$,单核细胞计数 $3.78 \times 10^9/L$,嗜碱粒细胞计数 $5.39 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞计数 $1.66 \times 10^9/L$;已镜检,可见大量早、中、晚幼粒细胞;原始细胞3个;有核红细胞;幼稚嗜酸性粒细胞。随后通过骨髓穿刺、基因检测等方法,诊断为慢性粒细胞白血病。2022年10月17日尿常规显示红细胞计数13.90/ μL ,隐血(+),尿蛋白(-)。

2 诊疗经过

患儿在疾病诊断明确后于2021年10月22日起口服国产达沙替尼50 mg靶向治疗,每日早晚各1片。后续多次复查尿常规,红细胞计数从81.4/ μL (10月24日)、352.7/ μL (11月9日)升至813.10/ μL (11月19日),呈上升趋势。2021年11月19日尿常规显示红细胞计数813.10/ μL ,隐血(++),尿蛋白(++);24 h尿总蛋白1223.49 mg。

患儿入院后泌尿系统彩超结果正常,既往无蛋白尿现象,通过查阅相关文献,临床药师考虑可能与达沙替尼不良反应相关,建议停用达沙替尼,同时给予血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)类药物依那普利降尿蛋白治疗,医师采纳建议,暂时停药。停药1周后复查尿常规(11月26日):红细胞计数63.70/ μL ,隐血(++),尿蛋白-。根据指南^[5]推荐,临床药师建议后续换为伊马替尼继续治疗。患儿于12月7日起服用甲磺酸伊马替尼片350 mg(早2片,晚1.5片)继续治疗,复查再无蛋白尿出现。

3 讨论

3.1 关联性评价

本文采用国家药品不良反应监测中心药品不良反应/事件关联性评价标准^[6],对达沙替尼片引起尿液隐血、尿蛋白症状的评价结果为可能,依据如下,①存在合理的时间关系:患儿在服用达沙替尼片后出现尿液隐血、尿蛋白,且随着服药时间的持续增加,尿常规相关指标越来越高;②此不良反应的发生有案例报道:尽管说明书中并未提及蛋白尿不良反应的出现,国外仍有文献报道^[7-8]达沙替尼导致蛋白尿的案例,其中也包括儿童;③患儿停药并采取对症处理后症状好转:患儿停用达沙替尼,并使用依那普利对症治疗,尿常规提示红细胞计数明显下降,尿蛋白消失,各项指标明显好转;④患儿停药后未再次使用达沙替尼;⑤慢性粒细胞白血病为儿童常见血液肿瘤之一,疾病进展过程中,较少出现蛋白尿表现。

3.2 达沙替尼诱发蛋白尿的机制

蛋白尿是肾脏疾病最常见的表现之一,一般认为尿液中排出蛋白总量>300 mg/24 h可称为蛋白尿,主要发生机制是肾小球滤过增加和(或)肾小管重吸收障碍。目前达沙替尼诱发蛋白尿的确切机制尚不明确,最被认同的一种可能机制是达沙替尼抑制Src家族酪氨酸激酶,进而抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的信号通路^[9-10]。VEGF由足细胞产生,受体在足细胞和肾小球内皮细胞中均有表达,对于足细胞和内皮细胞的正常功能至关重要,已知抗癌治疗的VEGF靶向制剂可诱导产生蛋白尿^[11],因此认为达沙替尼诱发蛋白尿可能与抑制了VEGF有关。

3.3 蛋白尿的药物治疗管理

由于达沙替尼诱发蛋白尿的确切机制尚不清楚,因此临床大多采用ACEI、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor blocker, ARB)等药物对症处理,既可以减少蛋白尿,也能对肾脏产生保护作用。需要注意的是,ACEI类药物在临床使用过程中可能引起患者干咳。本案例中,患儿在停药并使用马来酸依那普利后,蛋白尿症状明显改善,3 d后尿蛋白转阴。国外有案例提出将剂量减半以缓解蛋白尿症

状^[12],这表明蛋白尿的严重程度可能是剂量依赖性。目前报道的大部分案例中,出现蛋白尿后采取停药、达沙替尼减量或替换为其他TKI的方式,蛋白尿症状均可明显改善。在已有的达沙替尼诱发蛋白尿文献报道中,绝大部分病例为女性;出现蛋白尿症状持续时间最长为5个月^[13],最短仅为3 d^[14];在出现症状前达沙替尼使用时间最短少于10 d^[14],最长为5年^[15];多数为成人患者,仅有个别案例涉及儿童^[16]。

综上所述,本文报道了儿童使用达沙替尼所致蛋白尿的病例,及时进行对症处理,后续治疗采取停药、减量或替换为其他TKI的方式,可明显改善蛋白尿症状。目前相关不良反应报道较少,临床在使用达沙替尼等TKI时,应考虑蛋白尿和肾病综合征以及其他常见的不良反应,重视用药后的监测和随访工作,使用前应先进行肾功能、尿常规检查,使用中定期复查尿常规,防止忽略肾脏损害。

【参考文献】

- [1] 黄亮,梁茂本.酪氨酸激酶抑制剂150例不良反应的特点及其相关因素[J].中国临床研究,2020,33(12):1657-1660,1664.
- [2] 王松雷,王恩生,隋国德.达沙替尼不良反应文献概述[J].中国药物滥用防治杂志,2018,24(2):116-117.
- [3] 张建红,刘子艳,黄红娜,等.达沙替尼致不良反应文献分析[J].中国药房,2017,28(11):1493-1495.
- [4] 李国辉,刘聪,秦炜炜,等.达沙替尼导致大量蛋白尿一例[J].中华血液学杂志,2021,42(8):692-692.
- [5] de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years[J]. Br J Haematol, 2014, 167(1):33-47.
- [6] 杨华,魏晶,王嘉亿,等.药品不良反应/事件报告评价方法研究[J].中国药物警戒,2009,6(10):581-584.
- [7] Ruebner RL, Copelovitch L, Evageliou NF, et al. Nephrotic syndrome associated with tyrosine kinase inhibitors for pediatric malignancy: case series and review of the literature[J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29(5):863-869.
- [8] Wallace E, Lyndon W, Chumley P, et al. Dasatinib-induced nephrotic-range proteinuria[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(6):1026-1031.
- [9] Izzedine H, Escudier B, Lhomme C, et al. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): an 8-year observational study at a single center[J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(24):333-339.
- [10] Izzedine H, Massard C, Spano JP, et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(2):439-448.
- [11] Calizo RC, Bhattacharya S, van Hasselt JGC, et al. Disruption of podocyte cytoskeletal biomechanics by dasatinib leads to nephrotoxicity[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):2061.
- [12] Mandac Rogulj I, Matišić V, Arsov B, et al. Dasatinib-induced nephrotic syndrome: a case of phenoconversion[J]. Croat Med J, 2019, 60(3):250-254.
- [13] Piscitani L, Sirolli V, Liberato LD, et al. Nephrotoxicity associated with novel anticancer agents (aflibercept, dasatinib, nivolumab): case series and nephrological considerations[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14):4878.
- [14] Stanchina M, McKinnell Z, Park JH, et al. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor (TKI)-induced nephropathy: an under-recognized phenomenon[J]. Leuk Res Rep, 2020, 14:100211.
- [15] ElShaer A, Almasry M, Alawar M, et al. Dasatinib-induced nephrotic syndrome: a case report[J]. Cureus, 2021, 13(12):e20330.
- [16] Kawaguchi H, Tamura Y, Suzuki S, et al. Cytomegalovirus infection and dasatinib-induced proteinuria in Ph+ALL[J]. Pediatr Int, 2017, 59(6):740-741.

收稿日期:2022-07-06

本文编辑:郭美晨