

持续肾脏替代治疗侵袭性NK/T细胞淋巴瘤并发急性肿瘤溶解综合征1例并文献复习

陈芯仪¹ 吴侯¹

[摘要] 目的:提高对急性肿瘤溶解综合征(ATLS)的认识和探讨持续肾脏替代治疗(CRRT)在其急救中的作用。方法:对1例侵袭性NK/T细胞淋巴瘤化疗后并发ATLS患者,采用CRRT救治。结果:通过CRRT,患者心力衰竭症状很快得到缓解,尿量增多,高钾、代谢性酸中毒及时得到纠正,肾功能也很快得到改善,疗效显著。结论:对于ATLS患者,如果药物疗效欠佳,应及早考虑CRRT;如果患者血流动力学不稳定,不能耐受普通血液透析治疗,CRRT应成为优先考虑的治疗选择。

[关键词] 肿瘤溶解综合征;持续肾脏替代治疗;急性肾功能衰竭

[中图分类号] R730.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2013)07-0469-03

Continuous renal replacement therapy on acute tumor lysis syndrome in an aggressive NK/T cell lymphoma: A case report and review of the literature

CHEN Xinyi WU Yu

(Department of Hematology and Hematology Research Laboratory, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China)

Corresponding author: WU Yu, E-mail: wu_yu@scu.edu.cn

Abstract Objective: To improve the recognition of acute tumor lysis syndrome (ATLS) and to explore the role of continuous renal replacement therapy (CRRT) in its emergency. **Method:** A case of ATLS in an aggressive NK/T cell lymphoma was emergently cured by CRRT. **Result:** After CRRT, the patient with heart failure symptoms quickly eased, urine output increased, potassium and metabolic acidosis were corrected promptly, and renal function improved quickly. **Conclusion:** ATLS patients should be considered early CRRT if efficacy of drugs is poor. In ATLS patients of unstable hemodynamics and intolerance for routine hemodialysis, CRRT should be a superior option.

Key words tumor lysis syndrome; continuous renal replacement therapy; acute renal failure

急性肿瘤溶解综合征(ATLS)是由于大量肿瘤细胞自发或者在药物作用下溶解后,快速释放细胞内物质进入血液,超过机体的自身稳定机制所引起的代谢紊乱综合征。ATLS的特征为高尿酸血症、高钾血症、高磷血症和低钙血症,可导致严重心律失常和急性肾功能衰竭(ARF),病死率高^[1]。随着肾脏替代治疗技术的不断进步,持续肾脏替代治疗(CRRT)逐渐被临床应用,成为治疗ATLS的新方法。现报告CRRT救治ATLS患者1例如下。

1 病例资料

患者,男,33岁,因“反复发热1年,加重伴乏力1周”入院。患者于1年前出现无明显诱因反复发热,最高体温达40℃,热型无规律,未正规诊治。1周前再次出现发热,体温达40℃,伴盗汗、乏力、恶心呕吐,无皮疹、咳嗽咳痰、腹痛腹泻、尿频尿急等。自患病以来食欲减退,体重1周内减少5 kg。入院

体检:体温39℃,脉搏85次/min,呼吸20次/min,血压90/56 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。贫血貌,全身皮肤黏膜未见淤点、淤斑,皮肤巩膜黄染,全身浅表淋巴结未触及,胸骨压痛(-),心肺(-),肝脾肿大。血常规检查:白细胞 $1.62 \times 10^9/L$,血红蛋白86 g/L,血小板 $49 \times 10^9/L$,中性分叶核粒细胞百分率18.5%;骨穿涂片可见分类不明细胞,疑为淋巴组织来源,骨髓涂片可见噬血现象,噬血细胞约占有核细胞的2%;骨髓活检示:骨髓有核细胞增生明显活跃取代大部分脂肪组织,粒红比约(4~6):1,巨核细胞4个/HP,三系细胞形态未见明显异常。有一些淋巴样细胞分布,免疫组织化学染色呈CD3ξ(+),CD20少数(+),CD56(-),粒酶B部分(+),EBER1/2原位杂交(+)约占有核细胞的15%。PCR检测未检出TCRγ重排。考虑结外NK/T细胞淋巴瘤浸润。流式细胞分析:异常表型NK细胞约占16%;PET/CT肿瘤全身显像提示:全身骨髓糖代谢不均匀增高,符合淋巴瘤侵犯改

¹四川大学华西医院血液科(成都,610041)

通信作者:吴侯, E-mail: wu_yu@scu.edu.cn

变;弥散性血管内凝血(DIC)检查:凝血酶原时间(PT) 13.2 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)38.0 s,纤维蛋白原(FIB)0.60 g/L。生化检查:丙氨酸氨基转移酶 95 U/L,门冬氨酸氨基转移酶 285 U/L,白蛋白 27.9 g/L,乳酸脱氢酶(LDH)2 290 U/L,总胆红素 54.2 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素 39.7 $\mu\text{mol/L}$,TG 3.48 mmol/L,肌酐(Cr)72 $\mu\text{mol/L}$,铁蛋白 $>10\,000\ \mu\text{g/L}$ 。诊断:侵袭性NK/T细胞淋巴瘤、噬血细胞综合征。

诊治经过:患者病情重,及时启动地塞米松和足叶乙贰治疗噬血细胞综合征,输注新鲜血浆,补充FIB、血小板、红细胞悬液及营养支持治疗后,患者一般情况有所好转,然后予以CHOP方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)化疗1个疗程。凝血、肝功能和铁蛋白等指标一度好转。化疗1周后患者再次出现发热,体温高达39.8 $^{\circ}\text{C}$,肝脾进行性增大,肝功能、凝血指标和铁蛋白等进行性恶化,疾病迅速发展,予以吉西他滨、左旋门冬酰胺酶、异环磷酰胺、足叶乙贰和地塞米松联合化疗。化疗开始后第3天患者气促、呼吸困难、少尿(700 ml/12 h)。体检:意识淡漠,对答反应差,双眼凝视,四肢湿冷,大汗淋漓,呼吸急促,心率120次/min,血压150/95 mmHg,心脏听诊闻及奔马律,双肺满布干湿啰音,氧饱和度仅82%。考虑急性左心衰竭,ATLS,ARF待排除。立即停止化疗,给予BIPAP无创呼吸机辅助吸氧、镇静、利尿等处理。急诊生生化检查:血糖7.92 mmol/L,血清尿素氮(BUN)39.10 mmol/L,血Cr 418.2 $\mu\text{mol/L}$,尿酸(UA)1 160.0 $\mu\text{mol/L}$,CO₂结合力7.7 mmol/L,血清银27.7 mmol/L,血清钙1.15 mmol/L,血清磷3.99 mmol/L,血清钾5.14 mmol/L;LDH 10 270 U/L。床旁血气分析(呼吸机支持):氧分压111.6 mmHg,CO₂分压23.1 mmHg,pH 6.897,碳酸氢根4.4 mmol/L,氧饱和度90.3%。DIC:PT 15.0 s,APTT 60.8 s,FIB 0.61 g/L,D-二聚体8.00 mg/L,尿钠素35 000 pg/ml。确诊ATLS伴ARF,急性左心衰竭。立即行股静脉置管,采用连续静脉-静脉血液滤过(CVVH)模式。贝朗Dia-pact血滤机,血流量200 ml/min,置换液速度3 l/h(前稀释方式)。连续血滤8 h后,共超滤2 300 ml,患者一般情况明显好转,烦躁及呼吸窘迫缓解,改鼻导管吸氧,氧饱和度可维持95%以上,双肺湿啰音较前明显减少。复查生生化:BUN 35.07 mmol/L,Cr 336.0 $\mu\text{mol/L}$,UA 705.4 $\mu\text{mol/L}$,血清钠134.7 mmol/L,血清氯98.3 mmol/L,CO₂结合力15 mmol/L,血清钙1.64 mmol/L,血清磷3.26 mmol/L,血清钾3.58 mmol/L,LDH 2 413 U/L。复查血气分析:氧分压166.5 mmHg,CO₂分压22 mmHg,pH 7.38,碳酸氢根12.8 mmHg,氧饱和度

99.4%。随后患者尿量逐渐增多,未再行CRRT,逐渐进入多尿期,2周后肾功能完全恢复。患者病情稳定约1个月后,疾病进展,化疗后骨髓抑制明显,并发严重肺部感染及嗜麦芽窄食假单胞菌败血症。给予积极抗感染,间断给予长春新碱化疗及地塞米松控制噬血细胞综合征,准备异基因干细胞移植,积极营养支持治疗。但患者病情仍不断进展,4个月后因疾病进展死亡。

2 讨论

ATLS最早由Cohen等(1980)提出,是肿瘤治疗过程中的一种急性并发症,发生率为1%~7%,病死率可高达36%^[2]。ATLS常发生于化疗期间、放疗后1~7 d,因为此时肿瘤细胞溶解达高峰。一般认为,年轻人、肿瘤负荷重、化疗前尿酸水平高、血LDH高及酸性尿等为ATLS的高危因素。ATLS常见于肿瘤负荷过重的患者,而巨大实体肿瘤常见于乳腺癌、精原细胞瘤、小细胞肺癌及原发肝癌等^[3],造血系统肿瘤较实体肿瘤更多见,如高度侵袭性淋巴瘤(尤其以Burkkit淋巴瘤为突出代表)和高白细胞的白血病。ATLS患者常表现为恶心、呕吐、气短、充血性心力衰竭、心律不齐、水肿、关节不适、癫痫发作、昏睡、晕厥,甚至猝死^[4]。本例患者在化疗后出现高尿酸血症、ARF、高钾血症及严重的代谢性酸中毒,符合ATLS表现。

ATLS常见的预防和治疗方法包括早期静脉扩容水化、碱化尿液、降低尿酸及维持内环境稳定等^[5]。如果发展为ARF或者出现严重的内环境紊乱(高钾、酸中毒等),可使用血液净化治疗,如血液透析、CRRT等。传统的血液透析技术虽然能较好地清除各种代谢产物,但其治疗是间歇性的,在治疗过程中由于容量的变化极易导致血流动力学不稳定,不利于肾功能的恢复。普通透析需要水机提供合格的透析用水,这决定了普通透析需要到血透中心进行。而ATLS患者常常病情危重,甚至需要呼吸机机械通气等治疗,不宜搬动,极大限制了普通透析在ATLS救治中的应用。针对这些问题,CRRT更具有优势^[5]:①血流动力学更稳定,对心血管功能影响少。CRRT具有持续、缓慢、等渗清除水分和溶质的特点,能长时间维持内环境稳定,更符合生理状态,等渗的超滤有利于血管再充盈,能不断调节液体平衡,细胞外液渗透压稳定,可以清除更多的液体量,肾素、血管紧张素系统稳定。CRRT能精确调控体温,控制机体处于浅低温,外周血管阻力增加,能较好地维持血流动力学的稳定性。②ATLS并发ARF患者存在水、电解质、酸碱平衡紊乱,常规内科补液较难纠正,而且容易加重水钠潴留,营养治疗也会受到很大影响,而CRRT

们在常规预防GVHD方案基础上加用了抗CD25单抗和MSC输注。抗CD25单抗在体外试验中证实并不影响造血集落形成,反而可选择性地消灭或减少同种异体反应T细胞的数量从而减少GVHD的发生。Chen等(2003)研究的13例单倍体相合骨髓移植患者在加用抗CD25单抗预防GVHD后,均植入成功。MSC是造血微环境的重要成分,体外研究证明其具有强大的扩增能力、造血支持、免疫调节、促进植入和减少GVHD发生的作用。MSC通过接触-依赖机制及可溶性因子来抑制T细胞的反应活性,从而对抗受者的GVHD反应^[4]。Dander等^[5]从细胞及分子水平研究,通过监测患者输注MSC后体内的白细胞介素-2R α 及肿瘤坏死因子R水平来反映患者体内产生的生物效应,证实MSC对GVHD有一定的治疗作用。MSC输注剂量一般为(2~8) $\times 10^6$ /kg,其安全性与MSC输注剂量的高低无显著区别^[6]。在整个治疗过程中该患者并没有出现严重GVHD。

综上所述,单倍体相合造血干细胞移植为治疗CAEBV提供了一种有效途径,在单倍体相合造血干细胞移植中应用抗CD25单抗和MSC输注可作为GVHD防治的一种手段。但是由于我们的病例数少,有待于进一步临床研究。

参考文献

[1] OKANO M, KAWA K, KIMURA H, et al. Proposed

guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. *Am J Hematol*, 2005, 80: 64-69.

[2] COHEN J I, JAFFE E S, DALE J K, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection: a 28-year experience in the United States[J]. *Blood*, 2011, 117: 5835-5849.

[3] ISHIMURA M, OHGA S, NOMURA A, et al. Successful umbilical cord blood transplantation for severe chronic active Epstein-Barr virus infection after the double failure of hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Am J Hematol*, 2005, 80: 207-212.

[4] HORWITZ E M, MAZIARZ R T, KEBRIAIEI P. MSCs in hematopoietic cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(1 Suppl): S21-S29.

[5] DANDER E, LUCCHINI G, VINCI P, et al. Mesenchymal stromal cells for the treatment of graft-versus-host disease: understanding the in vivo biological effect through patient immune monitoring[J]. *Leukemia*, 2012, 26: 1681-1684.

[6] KEBRIAIEI P, ISOLA L, BAHCECI E, et al. Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host-disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15: 804-811.

(收稿日期:2013-03-07)

(上接第470页)

可控的超滤为静脉营养提供了有利条件。置换液可以根据病情补充各种电解质及碳酸氢钠,纠正酸碱失衡。CRRT使用的血滤膜孔径大于普通血滤器,有利于清除肿瘤细胞溶解释放的各种有害代谢产物和毒素。③CRRT机器操作简单,可床旁实施特别适用于不宜搬动的危重患者。本例NK/T细胞淋巴瘤患者在化疗后出现ATLS并发ARF、急性左心衰竭、高钾血症及严重的代谢性酸中毒,在给予对症支持等内科治疗基础上及早使用CRRT,从而使心力衰竭症状很快得到缓解,尿量增多,高钾、代谢性酸中毒及时得到纠正,肾功能也很快得到改善,疗效显著。表明CRRT能有效清除血液中氮质代谢产物、小分子溶质和多余的水分。通过纠正酸碱紊乱,调整电解质平衡,改善机体内环境,是救治ATLS并发ARF的有效方法。

ATLS是(血液)恶性肿瘤患者的危急重症,病死率高,需要在临床工作中高度重视。除了常规的水化、碱化尿液等早期预防措施外,充分评估患者发生ATLS的风险对于早期识别ATLS有重要意义。与传统的血液透析相比,CRRT具有血流动力

学干扰小、易操作等特点,值得在重症ATLS的救治中推广应用。

参考文献

[1] DEL TORO G, MORRIS E, CAIRO M S. Tumor lysis syndrome: pathophysiology, definition, and alternative treatment approaches[J]. *Cline Adv Hematol Oncol*, 2005, 3: 54-61.

[2] LOCATELLI F, ROSSI F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome[J]. *Contrib Nephrol*, 2005, 147: 61-68.

[3] SAINI N, PYO LEE K, JHA S, et al. Hyperuricemic renal failure in nonhematologic solid tumors: a case report and review of the literature[J]. *Case Rep Med*, 2012, 2012: 314056-314060.

[4] CAIRO M S, BISHOP M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification[J]. *Br J Haematol*, 2004, 127: 3-11.

[5] ZUCKERMAN T, GANZEL C, TALLMAN M S, et al. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120: 1993-2002.

(收稿日期:2013-03-11)