

·疑难病案·

# 硼替佐米诱发急性肺损伤 1 例并文献复习

陈 伟

(徐州医科大学附属医院血液科, 江苏 徐州 221000)

中图分类号: R733.3

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.22.058

文章编号: 1006-1959(2018)22-0190-02

## 1 临床资料

患者男性, 62 岁, 因“反复胸痛半年”入院。既往吸烟史 20 余年。查体: R 16 次/min, P 75 次/min, BP 130/75 mmHg, HR 75 次/min。桶状胸, 双肺触觉语颤正常对称, 听诊呼吸音稍低, 未闻及干湿啰音及胸膜摩擦音。入院查  $\beta_2$  微球蛋白 10822 ng/ml, GR 244  $\mu\text{mol/L}$ , 血常规示白细胞计数  $10.9 \times 10^9/\text{L}$ , 血红蛋白 45 g/L, 血小板计数  $62 \times 10^9/\text{L}$ , 免疫荧光原位杂交提示 P53-, IgH, 1q21, 13q14-Rb 缺失。临床诊断为多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)复发, III B 期, 轻链,  $\kappa$  型。予 BTD 方案化疗: 硼替佐米 2.5 mg ( $1.3 \text{ mg/m}^2$ ) 第 1、4、8、11 天+沙利度胺(thalidomide, T)100 mg, 第 1~28 天。疗程中第 6 天患者突发憋喘、呼吸急促伴呼吸困难, 需端坐位呼吸; 查体: 双肺听诊遍及喘鸣音, 双下肺可闻及湿啰音, 左下肺为著。急查心电图、电解质、凝血功能和心肌酶谱未提示明显异常。血常规与前无明显变化。血气分析显示: pH 值 7.45,  $\text{PaO}_2$  48 mmHg ( $1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$ ),  $\text{PaCO}_2$  33 mmHg, 动脉血氧饱和度为 82%。考虑硼替佐米所致急性肺损伤可能, 立即给予吸氧、氨茶碱静脉滴注, 多种抗菌药物抗感染及甲泼尼龙 80 mg/d 治疗; 用药后患者自觉胸闷、气促症状明显减轻。血清 C 反应蛋白及降钙素原未提示明显升高。甲型流感病毒、呼吸道合胞病毒、柯萨奇病毒 IgM 阴性, 痰涂片、血培养、痰培养阴性, 复查胸部 CT 示: 两肺气肿, 多发肺大泡, 两肺纹理增多、紊乱, 两肺散在斑片状高密度影, 边界不清。甲泼尼龙治疗第 2 天, 血氧饱和度上升至 95%~100%, 患者肺部症状有所好转。后患者家属因原发病未能缓解放弃治疗, 出院后电话随访患者死亡。

## 2 讨论

硼替佐米是一种新型的蛋白酶体抑制剂, 可以通过诱导骨髓瘤细胞凋亡达到治疗肿瘤目的, 对于 MM 具有确切治疗。硼替佐米常见的不良反应包括

虚弱、食欲下降、恶心、腹泻、便秘、贫血、血小板减少、周围神经感觉异常、发热及呕吐等, 多数反应表现轻微, 一般患者可以耐受<sup>[1,2]</sup>。但硼替佐米也存在一些少见的/罕见的不良反应, 如心肺功能损伤、呼吸功能衰竭、肿瘤溶解综合征, 以及急性肺损伤等, 严重者可危及生命。笔者此前报道过 5 例硼替佐米治疗后发生急性肺损伤病例, 部分病例经治疗后好转<sup>[3]</sup>, 与此前不同的是, 此病例为复发患者, 且在总结此前经验的基础上, 本例患者突发憋喘、呼吸急促等症状时, 第一时间考虑到硼替佐米应用后急性肺损伤可能, 及时予吸氧、氨茶碱及大剂量糖皮质激素等相应处理, 从而缓解症状, 避免并且进一步加重, 遗憾的是在后续治疗中, 因原发病未缓解, 患者家属放弃治疗最终未能挽救患者生命。

硼替佐米引起的急性肺损伤可发生在反复应用硼替佐米后, 也可发生在首次应用后。典型表现为不同程度的呼吸道症状, 如咳嗽、气喘、呼吸困难、进行性低氧血症, 然后迅速进展为呼吸功能衰竭, 伴或不伴发热, 血常规无明显改变, 血液或分泌物细菌及真菌培养呈阴性, 肺部 CT 检查表现为肺浸润、毛玻璃样间质改变伴或不伴胸腔积液<sup>[4-7]</sup>。

本例患者为老年男性 MM, 经过 BTD 方案化疗后, 出现急性肺损伤, 需与以下疾病相鉴别。首先应排除肺部炎症, 多次痰液和血清学无阳性结果, 且感染指标无明显升高, 因此考虑典型肺部感染可能性小。其次, 因患者原发疾病为血液肿瘤, 存在一定的肿瘤负荷, 故应排除支持肿瘤溶解综合征的可能, 查电解质等无明显紊乱, 故不支持该诊断。另外, 还需要除外肺栓塞, 患者虽有高黏滞综合征倾向, 且长期卧床, 有长期抽烟史, 但无胸痛、心电图也不支持肺栓塞, 且胸部 X 射线和 CT 检查均未提示典型的楔形阴影, 结合凝血功能检查, 故肺栓塞依据不足。从治疗效果来说, 本例患者经糖皮质激素治疗后肺部情况好转, 病情控制, 故考虑硼替佐米导致的急性肺损伤。Miyakoshi S 等<sup>[4]</sup>报道的 4 例出现硼替佐米相

作者简介: 陈伟(1982.9-), 男, 江苏宿迁人, 博士, 副主任医师, 医疗组长, 研究方向: 急性髓系白血病及造血干细胞移植

(下转第 192 页)

(上接第 190 页)

关的严重肺损伤患者,在接受大剂量糖皮质激素治疗后,75%病例有效;但也有报道称糖皮质激素对于硼替佐米所致的 ALI 效果不佳,所有病例死亡<sup>[5]</sup>。另有学者认为,硼替佐米应用前有肺部基础疾病患者更易发生严重肺损伤<sup>[6]</sup>。可见,糖皮质激素效果存在较大差异,但是目前尚无其他药物可替代糖皮质激素,对于优化糖皮质激素应用时机及剂量对于提高疗效可能具有重要意义。另外,新一代蛋白酶体抑制剂卡非佐米(carfilzomib)在Ⅲ期临床试验中也报道 1 例患者发生间质性肺病(interstitial lung disease)而致死<sup>[7]</sup>,在今后应用新型蛋白酶体抑制剂时同样应警惕急性肺损伤的发生。

综上所述,在硼替佐米使用中应密切观察期呼吸情况,必要时监测血氧饱和度。若判断为硼替佐米所致的 ALI,尽早应用大剂量糖皮质激素冲击治疗,辅以呼吸机治疗,及时挽救患者生命。

#### 参考文献:

- [1]Terpos E, Katodritou E, Delarubia J,et al.Bortezomib-based therapy for relapsed/refractory multiple myeloma in real-world medical practice[J].Eur J Haematol,2018.
- [2]Rajan AM,Rajkumar SV.Treatment of newly diagnosed myeloma: Bortezomib-based triplet[J].Semin Oncol,2016,43(6):700-702.
- [3]陈伟,孔庆玲,曹江,等.硼替佐米致多发性骨髓瘤患者急性肺损伤的临床特征、诊断及治疗[J].徐州医学院学报,2015(11):741-744.
- [4]Miyakoshi S,Kami M,Yuji K,et al.Severe pulmonary complications in Japanese patients after bortezomib treatment for refractory multiple myeloma[J].Blood,2006,107(9):3492-3494.
- [5]顿晓熠,袁振刚,傅卫军,等.硼替佐米治疗多发性骨髓瘤致五例患者严重肺损伤[J].中华血液学杂志,2010,31(4):259-261.
- [6]王亚飞,邱录贵,邹德慧,等.硼替佐米治疗多发性骨髓瘤后严重肺损伤二例报告并文献复习[J].白血病淋巴瘤,2008,17(2):100-102.
- [7]Boyer JE,Batra RB,Ascensao JL,et al.Severe pulmonary complication after bortezomib treatment for multiple myeloma[J].Blood,2006,108(3):1113.
- [8]Dimopoulos MA,Goldschmidt H,Niesvizky R,et al.Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial[J].Lancet Oncol,2017,18(10):1327-1337.

收稿日期:2018-8-25;修回日期:2018-9-12

编辑/雷华