

• 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.03.008

多发性骨髓瘤并发结核性脑膜炎的诊治分析*

赵 鹏,王季石[△],李 燕,陈 莹,黄 懿,张 燕

(贵州医科大学附属医院血液科,贵阳 550004)

[摘要] 目的 分析多发性骨髓瘤(MM)并发结核性脑膜炎(TBM)的危险因素,提高对结核分歧杆菌(TB)感染的重视。方法 通过分析该科 1 例 MM 患者并发 TBM 的诊治过程,对可能引发 TBM 的药物、治疗方案进行分析,并结合国内外相关文献进行复习。结果 MM 患者血清中存在单克隆免疫球蛋白,发病之初免疫功能就存在缺陷,治疗药物如地塞米松、环磷酰胺均有免疫抑制作用。结论 在对 MM 患者的诊治中应重视 TB 感染的预防,并对可疑的 TB 感染患者提高警惕,加强防控意识。

[关键词] 多发性骨髓瘤;结核;脑膜;硼替佐米;沙利度胺

[中图分类号] R557+.4

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2018)03-0316-02

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是第二大血液系统恶性肿瘤^[1],中位发病年龄约为 60 岁,该病常表现为骨痛、病理性骨折、乏力及感染。近年来针对 MM 的治疗包括蛋白酶抑制剂(Pis),免疫调节药物(IMiDs)及单克隆抗体(Mo-Abs),而糖皮质激素仍是治疗方案中的重要组成部分,目前我国治疗 MM 的一线方案主要是硼替佐米和沙利度胺/来那度胺联合地塞米松,患者可获得长期存活,年轻患者可在完全缓解后行自体造血干细胞移植,地塞米松的长期使用带来诸多问题,如高血压、高血糖、感染等,由于 MM 多见于老年患者,感染成为导致这类患者的主要死因,其中以肺部感染最为多见,而 MM 合并结核分歧杆菌(tuberculous, TB)感染并不少见^[2]。近期本科治疗 1 例规律化疗后处于疾病完全缓解 MM 合并结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)的患者,鉴于国内少见类似报道,现总结其临床特点并进行文献复习,以提高对 TB 感染的鉴别诊断能力。

1 临床资料

患者女,51 岁,因腰痛入院,查体浅表淋巴结及肝脾未触及,血常规:WBC $2.56 \times 10^9/L$ 、HGB 69.00g/L、PLT $192.00 \times 10^9/L$,肾功能正常,骨髓细胞学检查示浆细胞异常增生,原始浆细胞 36%,幼稚浆细胞 50%,骨髓病理:增生的淋巴细胞:CD138+(浆细胞)占 65%~75%,CD56+(浆细胞)约占 60%,CD20 及 CD3 个别细胞+,CD79a+(B 细胞)占 2%~5%,CD61 巨核细胞+,Ki67 阳性约 30%,免疫球蛋白 IgA 64.00 g/L,免疫固定电泳示 IgA-k 轻链型,M 蛋白血症,白血病融合基因、骨髓增生异常综合征相关 FISH 检测及 JAK-V617F 阴性,染色体为正常核型,影像学检查提示腰椎、头颅广泛骨质破坏征象,诊断:MMIgA-k 轻链型 III 期 A 组。予 BDT(硼替佐米+地塞米松+沙利度胺)方案化疗 4 个疗程,复查骨髓细胞学等相关检查评估病情达完全缓解,患者有自体移植愿望,后给予环磷酰胺 4 g/m² 方案动员,但治疗途中患者因自身原因放弃自体移植治疗,环磷酰胺用后未行干细胞动员及采集,血常规恢复正常后出院。后定期予第 5 疗程 BDT 方案治疗,治疗结束患者出院,回家当晚患者感头痛,程度逐渐加重并出现发热,达 39.5℃,遂迅速返院,返院时查患者神志欠清,极度烦躁,大声呼叫,诉头痛难忍,体温 40.0℃,给予常规抗感染、降颅压及止痛药物效果不佳,头颅 CT 未见异常,脑脊液检

查提示脑压达 400 mm H₂O[脑脊液病毒全套阴性、人免疫缺陷病毒/丙肝病毒/梅毒(HIV/HCV/TP)阴性,墨汁染色阴性,细胞总数 460 M/L,有核细胞数 150 M/L,单个核细胞 90%,多个核细胞 10%,抗酸染色阴性,葡萄糖 1.28 mmol/L,氯离子 112.51 mmol/L,蛋白 8.94 mmol/L],胸部 CT 提示间质感染,多次痰涂片未找到抗酸杆菌,考虑 TBM 可能性大,给予诊断性抗 TB 治疗(异烟肼 0.30 g/d,利福平 0.60 g/d,吡嗪酰胺 1.50 g/d,乙胺丁醇 0.75 g/d),配合加强脱水治疗后患者头痛症状缓解,体温逐渐恢复正常,期间脑脊液培养阴性,治疗 1 周后复查脑脊液压力 200 mm H₂O(墨汁染色阴性,细胞总数 62 mol/L,有核细胞数 38 mol/L,葡萄糖 2.80 mmol/L,氯离子 123.02 mmol/L,蛋白 3.89 mmol/L),2 周后复查脑脊液压力 190 mm H₂O(墨汁染色阴性,细胞总数 18 mol/L,有核细胞数 4 mol/L,葡萄糖 3.32 mmol/L,氯离子 125.12 mmol/L,蛋白 2.20 mmol/L),后患者未再出现头痛及体温异常,出院后患者每周返院行脑脊液检查及鞘内注射异烟肼治疗,配合口服利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇,脑脊液压力均正常(100~120 mm H₂O),脑脊液细胞数正常,脑脊液蛋白持续阴性,4 周后该患者改为门诊口服四联抗 TB 治疗,目前已抗 TB 治疗 2 个月,随访一般情况良好,拟继续抗 TB 治疗 12 个月。结合患者诊断性抗 TB 治疗经过,可以明确诊断该患者高热伴头痛为 TBM 所致。

2 讨 论

感染是 MM 患者的主要并发症及死因,虽然针对 MM 的新药不断涌现,但是都会不同程度增加感染的发生率^[3]。硼替佐米是一种 26S 蛋白酶体抑制物,对于 ClpP1P2 活性有极强的抑制作用,不仅可以治疗 MM,还可以用来治疗肺结核,因为 TB 是惟一已知的带有蛋白酶体的病原细菌^[4]。虽然硼替佐米可以诱导肿瘤增殖细胞的凋亡从而抑制核因子-κB,也会降低 CD34+细胞计数,导致骨髓瘤患者免疫功能缺陷^[5],但接受硼替佐米治疗的患者发生 TB 感染或复燃的几率极低,国外只有零星散在报道^[3]。AHN 等^[6]报道了 8 例(7%,8/117)接受含硼替佐米方案患者并发肺结核,其中大部分方案中包含沙利度胺及环磷酰胺,并揭示 TB 的发病会影响总生存。

回顾本科室近十年 MM 病例,均未发现化疗后或自体造血干细胞移植后并发 TB 感染病例报道,该例患者惟一区别在

* 基金项目:贵州省卫生和计划生育委员会科学技术基金(gzwmkj2014-2-111)。 作者简介:赵鹏(1981-),副主任医师,博士,主要从事恶性血液病研究。 △ 通信作者,E-mail:wangjiishi9646@163.com。

于,在 4 个疗程 BDT 方案达完全缓解后,按计划行环磷酰胺动员,但因自身原因未采集干细胞,待血象恢复后出院,并于第 5 疗程 BDT 方案后并发 TBM 感染,故笔者考虑:(1)环磷酰胺是否为导致 TB 感染的潜在诱因,其他治疗 MM 方案(如 CTD)等亦含有环磷酰胺,但环磷酰胺剂量是否为并发 TB 感染的独立危险因素仍有待研究。(2)既往 MM 患者亦使用大剂量环磷酰胺进行动员,但移植后患者均无 TB 感染报道,该患者与众不同之处在于其仅输注环磷酰胺,未按计划行干细胞采集及回输,虽然血象自行恢复,但大剂量环磷酰胺所致免疫抑制,在后期无造血干细胞回输的免疫重建及造血重建支持下,是否也增加了 TB 感染的概率。

KIM 等^[7]对 285 例接受含硼替佐米方案治疗的 MM 患者中,发现 6 例感染 TB,4 例经抗酸杆菌培养确诊,2 例因腺苷脱氢酶高诊断结核性胸膜炎。其中 3 例分别在含硼替佐米方案结束后 5、12 及 21 个月发病,另外 3 例在联合使用含沙利度胺或烷化剂方案治疗过程中发病。该研究显示联合用药(沙利度胺或环磷酰胺)可能是增加 TB 感染的独立危险因素,这与本例患者治疗过程中并发 TBM 相类似。

TB 感染及应用硼替佐米的关系目前尚无可靠依据,但是需要临床医师提高 TB 感染的警惕性,强调早期诊断,特别是重视 TB 高发地区的易感病例以及隐匿的感染灶,如脑脊髓。另外,多药联合化疗用药可能会增加 TB 感染的概率,治疗复发及难治性 MM 患者时应警惕 TB 感染的发生。

参考文献

[1] FITZMAURICE C, ALLEN C, BARBER R M, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015; a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(4): 524.

[2] TSAI C K, HUON L K, OU S M, et al. Risk and impact of tuberculosis in patients with multiple myeloma[J]. Leuk Lymphoma, 2017: 1-9.

[3] NUCCI M, ANAISSIE E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(8): 1211-1225.

[4] MOREIRA W, NGAN G J, LOW J L, et al. Target mechanism-based whole-cell screening Identifies bortezomib as an inhibitor of caseinolytic protease in mycobacteria[J]. MBio, 2015, 6(3): e00215-e00253.

[5] JUNG S H, BAE S Y, AHN J S, et al. Lymphocytopenia is associated with an increased risk of severe infections in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens[J]. Int J Hematol, 2013, 97(3): 382-387.

[6] AHN J S, REW S Y, YANG D H, et al. Poor prognostic significance of mycobacterium tuberculosis infection during bortezomib-containing chemotherapy in patients with multiple myeloma[J]. Blood Res, 2013, 48(1): 35-39.

[7] KIM K, KIM S J, MAENG C H. Relationship between bortezomib-containing regimens and the incidence of tuberculosis in patients with myeloma[J]. Blood Res, 2013, 48(3): 233-234.

(收稿日期:2017-06-20 修回日期:2017-08-28)

• 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.03.009

149 例骨髓增生异常综合征患者骨髓病态造血特征与预后的关系

黄 琴,古再丽努尔,王一淳,李 燕[△],王增胜,刘 虹,朱 琳,毛 敏,王晓敏
(新疆维吾尔自治区人民医院血液科,乌鲁木齐 830001)

[摘要] 目的 探讨骨髓增生异常综合征(MDS)患者骨髓病态造血特征与预后的关系。方法 对 149 例初治 MDS 患者进行回顾性分析,重新诊断分型,按 IPSS 进行分组,观察骨髓形态学改变,包括病态造血累及系别以及常见病态造血特征,COX 多因素分析骨髓发育异常与无白血病生存期(LFS)与总体生存期(OS)的关系。结果 随访中位时间 35(9~82)个月,随访期间 66 例患者死亡,34 例患者转急性白血病。单因素分析骨髓发育异常累及系别与预后的关系,仅有粒红巨三系发育异常为 LFS 及 OS 预后不良因素。对诸多的病态造血特征进行单因素分析,粒系核质发育失衡、假 pelger 核、红系核碎裂、多核红,以及小巨核、单圆核、多圆核均为 LFS 预后不良因素,而假 Pelger 核、多核红、小巨核、单圆核均为 OS 预后不良因素。多因素分析结果粒红巨三系同时存在发育异常,以及多核红细胞、小巨核均为 LFS 的独立不良预后因素,而假 pelger 核为 OS 的不良预后因素。结论 骨髓三系发育异常、假 Pelger-Huer 异常、小巨核细胞、多核红细胞等病态造血现象对于早期预测 MDS 预后具有重要的临床价值。

[关键词] 骨髓增生异常综合征;骨髓疾病;预后

[中图法分类号] R446.11 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-8348(2018)03-0317-04

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组造血干/祖细胞恶性克隆增殖性疾病,以骨髓病态造血和外周血细胞减少为特征,高风险转变为急性白血病^[1]。由于 MDS 存在很大的异质性,准确客观地评估预后有助于选择更合适的治疗方案。在过去

的 20 年,先后提出了一些 MDS 预后评分系统,其中,1997 年国际 MDS 预后分析研讨会基于 FAB 分型标准提出的国际预后积分系统(IPSS)^[2],被各国血液学工作者广泛接受,取代了以前的各种预后判断系统。2011 年基于 WHO 造血组织肿瘤

作者简介:黄琴(1978—),副主任医师,硕士,主要从事血液系统恶性肿瘤的基础与临床研究。 △ 通信作者,E-mail:liyan232917@sina.com。