

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.09.020

病例报告

硫鸟嘌呤致肝窦阻塞综合征2例报告

茅君卿 赵芬英 宋华 杨世隆 沈笛颖 汤永民

(浙江大学医学院附属儿童医院血液肿瘤科, 浙江 杭州 310003)

例1, 女性, 7岁5个月。2009年7月在我院确诊为急性淋巴细胞白血病(ALL), 进行正规联合化疗, 应用方案包括VTLD、CAT、HDMTX等, 化疗第15天起持续白血病缓解状态。2009年12月患儿口服硫鸟嘌呤(6-TG)维持治疗, 剂量为 $75\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, 1周后因血常规示白细胞(WBC)水平较高, 将6-TG剂量增加至 $100\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, 5d后患儿出现腹痛、腹胀、呕吐, 否认不洁饮食, 头孢噻肟钠抗感染治疗无好转, 并出现血小板输注无效, 2d后入院。入院体查: 体温正常, 神清, 精神可, 腹部略胀, 尚软, 右上腹轻度压痛, 肝脏肋下3cm, 质地中等, 有触痛, 脾脏肋下未及, 心肺听诊无殊, 神经系统无阳性体征。入院第二天患儿出现发热, 体温波动在 $37.6\sim 38.8^\circ\text{C}$, 腹痛加剧, 以右上腹为主, 尿量较前减少, 神志清楚, 精神稍差, 腹胀较前加重, 无肌紧张, 肝脏肋下4cm, 质地中等, 触痛明显, 移动性浊音阳性, 双下肢浮肿, 体重较前增加。辅助检查: 血常规示 $\text{WBC } 9.78 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞绝对值(ANC) $9.14 \times 10^9/\text{L}$ (↑), 血红蛋白(HB) 99 g/L (↓), 血小板计数(PLT) $3 \times 10^9/\text{L}$ (↓)。C反应蛋白(CRP) 82 mg/L (↑)。生化五类: 总胆红素(TBIL) $34.5\text{ }\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素(DBIL) $13\text{ }\mu\text{mol/L}$, 谷丙转氨酶(ALT) 385 U/L , 谷草转氨酶(AST) 469 U/L , 乳酸脱氢酶(LDH) 461 U/L , 均明显升高。凝血谱: 凝血酶原时间(PT)较正常对照延长5.1s, 活化部分凝血活酶时间(APTT)较正常对照延长37.9s, 凝血酶时间(TT)正常, 纤维蛋白原(Fib) 3.59 g/L , D-二聚体(D-D) $669\text{ }\mu\text{g/L}$ (↑)。胰淀粉酶正常。内生肌酐清除率正常。腹部B超提示肝脏肿大伴回声增强, 大量腹腔积液。腹部MRI提示肝静脉主要分枝较纤细, 肝左叶异常信号, 大量腹腔积液。入院第二天即诊断为肝窦阻

塞综合征(sinusoidal obstruction syndrome, SOS)。

例2, 男性, 6岁。2010年2月在我院确诊为ALL, 进行正规联合化疗, 应用方案包括VTLD、CAT、HDMTX、VALD等, 化疗第15天起持续白血病缓解状态。2012年2月患儿口服6-TG维持治疗, 因血常规示WBC水平较高, 将剂量增加至 $100\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, 15d后出现腹胀、腹痛、发热。头孢呋辛钠抗感染治疗1d后无好转, 收住入院。入院体查: 体温 38.8°C , 神清, 精神稍差, 腹部膨隆明显, 腹壁水肿, 全腹有压痛, 无反跳痛, 移动性浊音(+), 肝脏肋下5cm, 质中, 脾脏肋下未及, 下肢无水肿, 头颈部皮肤可见散在针尖样出血点, 心肺听诊无殊, 神经系统检查无阳性体征。辅助检查: $\text{WBC } 3.94 \times 10^9/\text{L}$ (↓), $\text{ANC } 2.48 \times 10^9/\text{L}$, $\text{HB } 95\text{ g/L}$ (↓), $\text{PLT } 5 \times 10^9/\text{L}$ (↓)。CRP 59 mg/L (↑)。生化五类: TBIL $38.8\text{ }\mu\text{mol/L}$, DBIL $17.4\text{ }\mu\text{mol/L}$, ALT 407 U/L , AST 744 U/L , LDH 548 U/L , 均明显升高。凝血谱: PT较正常对照延长10s, APTT较正常对照延长24s, TT正常, D-D $1586\text{ }\mu\text{g/L}$ (↑), Fib 0.96 g/L (↓)。胰淀粉酶正常。内生肌酐清除率正常。腹部B超提示肝脏肿大, 回声增强, 肝静脉走向欠清, 胆管未见扩张, 大量腹腔积液。腹部MRI提示肝静脉偏细, 走行正常, 门脉周围渗出性改变, 大量腹腔积液, 增强扫描提示肝静脉偏细, 肝内不均匀强化。入院当天即诊断为SOS。

2例患儿均在诊断为SOS后立即应用低分子肝素钙(速碧林 100 U/kg , q12h)、尿激酶($4000\text{ U/kg}\cdot\text{h}$)、前列地尔($10\text{ }\mu\text{g}$)进行抗凝、溶栓、改善微循环治疗, 减轻肝窦内血栓形成, 积极补充血浆及血小板预防出血, 予还原性谷胱甘肽、丁二磺酸腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸护肝利胆, 呋塞米利尿促进腹水排出。2例患儿均出现继发感染,

[收稿日期] 2013-03-11; [修回日期] 2013-04-12

[作者简介] 茅君卿, 女, 硕士, 主治医师。

[基金项目] 浙江省教育厅科研项目(编号: Y201122708)。

予亚胺培南抗感染治疗。监测患儿治疗过程中血常规、肝功能、凝血谱变化,用彩色多普勒超声观察肝脏形态和腹水量。密切关注患儿腹痛腹胀、恶心呕吐等情况,测量患儿腹围、体重、24 h进量,注意出血倾向。

血象变化:治疗前例1 HB 和 PLT 降低,例2 WBC、HB 和 PLT 均降低,两例患儿 PLT 降低显著,分别最低降至 $3 \times 10^9/L$ 和 $5 \times 10^9/L$ 。例1 在治疗前出现血小板输注无效。治疗后两例患儿血象逐渐恢复,例1 出院时血常规基本恢复正常,例2 出院时 PLT 轻度降低 ($53 \times 10^9/L$), WBC 和 HB 恢复正常。

肝功能变化:患儿治疗前血胆红素、转氨酶、乳酸脱氢酶明显升高,治疗后逐渐好转,例1 出院时恢复正常,例2 出院时胆红素轻度增高,转氨酶、乳酸脱氢酶恢复正常。

凝血功能变化:两例患儿治疗前 PT、APTT 延长, D-D 增高,例2 Fib 降低,治疗后两例患儿凝血功能均得到明显改善,出院时恢复正常。

腹部 B 超变化:患儿治疗前 B 超提示明显的肝脏肿大伴回声增强,肝静脉走向欠清,大量腹水,治疗后复查提示肝脏仍有轻度肿大伴回声增强,但腹水消失。半年后复查 B 超,两例患儿肝脏均恢复正常大小,回声均匀。

两例患儿治疗效果理想,短期内好转,腹痛、腹胀消失,腹围逐渐减小,体重逐渐减轻,例1 住院 15 d,例2 住院 12 d,均好转出院。例1 随访 3 年 4 个月,例2 随访 1 年 1 个月,未发现肝脏相关后遗症。

讨论:目前临床诊断 SOS 常用 Seattle 标准或 Baltimore 标准,因后者具有更高的准确性,故诊断多采用后者,即高胆红素血症 ($>34 \mu\text{mol/L}$) 且至少有以下 3 项中的 2 项同时存在^[1]:疼痛性肝肿大、腹水或体重增加超过 5%,并排除布-加综合征、肝静脉狭窄、心源性肝淤血、结核、肿瘤及自身免疫性疾病等疾病。此 2 例患儿均符合诊断标准。

SOS 的病因复杂,最常见的有造血干细胞移植、化学治疗及放射治疗、肝肾移植、食用含吡咯双烷类生物碱的植物或被其污染的谷物等。

6-TG 有较强的组织穿透性,口服维持治疗可以明显减少中枢神经系统白血病 (CNLS) 发生,是一种很好的抗肿瘤药物,但 6-TG 可引起肝静脉内皮细胞损伤,严重的可引起 SOS^[2]。美国儿童肿瘤协作组对 58 例初诊标危组 ALL 患儿采用 6-TG 口服维持治疗 [$60 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$],随访 8 年中有 6 例 (10%) 在口服 6-TG 过程中出现可逆性的

SOS^[3]。Vora 等^[4]对 6-TG 与巯基嘌呤 (6-MP) 治疗儿童 ALL 进行了大样本随机对照研究,结果显示 6-TG 治疗相关的 SOS 的发生率为 11% (82/748),而对应的 6-MP 组无 SOS 发生。本组 2 例患儿口服 6-TG 维持治疗时均因血 WBC 计数较高而增加 6-TG 用量,考虑因此加重了肝脏内皮细胞的损害,导致 SOS 的发生。当然,个体差异性也是本病发生的重要因素。Lennard 等^[5]发现 ALL 患儿 6-TG 维持治疗过程中 SOS 的发生与嘌呤甲基转移酶 (TPMT) 的基因多态性密切相关,其中发生 SOS 的患儿 TPMT 明显降低,提示在进行 6-TG 维持治疗前需检测患儿 TPMT 活性,根据结果调整 6-TG 剂量,而不能盲目加量。

SOS 的治疗一直以来都是一个比较棘手的问题,尚无特效药物,故病死率高,国外报告病死率高达 64%~90%^[6-8]。目前治疗以抗凝药物为主,辅以防肝、利尿、成分输血、维持水电解质平衡等支持及对症处理。应用抗凝药物,如低分子肝素、抗凝血酶 III、前列腺素 E1 脂质微球体、中成药血栓通等,其作用有抗血小板聚集,选择性抑制 X_{a} ,减轻炎症反应应答,减少缺血再灌注损伤,防止血栓形成,但也有出血的不良反^[9]。临床上需严密观察,及时调整抗凝药物的剂量并补充必要的血小板及凝血因子,保持出血平衡,这方面要求医生有充足的临床经验。SOS 的临床结局变异较大,是否早期应用抗凝治疗是重要的预后因素之一,因此,临床医生应提高对本病的认识,争取早期诊断、早期治疗,以降低患者病死率。本组 2 例患儿在入院 2 d 内即诊断为 SOS,并立即选择低分子肝素钙、尿激酶、前列地尔进行了抗凝、溶栓、改善微循环治疗,为挽救患儿生命抢得先机,获得了很好的治疗效果。

6-TG 是儿童 ALL 治疗中的重要药物,但不良反应明显,其相关的 SOS 是 ALL 治疗过程中一种比较严重的并发症,起病隐匿,临床上出现症状前患儿可能已经出现肝功能及凝血功能的异常。建议儿科医生采用个体化治疗,密切监测肝功能及凝血谱,争取早发现、早诊断、早治疗。在治疗上建议及时并恰当地应用抗凝、溶栓物质,并加强对症支持治疗,提高 SOS 治愈率。

[参 考 文 献]

- [1] Jones RJ, Lee KSK, Beschoner WE. Veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation[J]. Transplantation, 1987, 44(2): 778-783.

- [2] Satti MB, Weinbren K, Gordon-Smith EC. 6-thioguanine as a cause of toxic veno-occlusive disease of the liver[J]. J Clin Pathol, 1982, 35(10): 1086-1091.
- [3] Jacobs SS, Stork LC, Bostrom BC, Hutchinson R, Holcenberg J, Reaman GH, et al. Substitution of oral and intravenous thioguanine for mercaptopurine in a treatment regimen for children with standard risk acute lymphoblastic leukemia: a collaborative Childrens Oncology Group/National Cancer Institute Pilot Trial (CCG-1942) [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 49(3): 250-255.
- [4] Vora A, Mitchell CD, Lennard L, Eden TO, Kinsey SE, Lilleyman J, et al. Toxicity and efficacy of 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine in childhood lymphoblastic leukaemia: a randomized trial[J]. Lancet, 2006, 368(9544): 1339-1348.
- [5] Lennard L, Richards S, Cartwright CS, Mitchell C, Lilleyman JS. The thiopurine methyltransferase genetic polymorphism is associated with thioguanine-related veno-occlusive disease of the liver in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(4): 375-383.
- [6] Ho VT, Revta C, Richardson PG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies[J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 41(3): 229-237.
- [7] Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(7): 1005-1017.
- [8] Narita M, Oussoultzoglou E, Chenard MP, Rosso E, Casnedi S, Pessaux P, et al. Sinusoidal obstruction syndrome compromises liver regeneration in patients undergoing two-stage hepatectomy with portal vein embolization[J]. Surg Today, 2011, 41(1): 7-17.
- [9] Sakaguchi H, Watanabe N, Muramatsu H, Doisaki S, Yoshida N, Matsumoto K, et al. Danaparoid as the prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood hematological malignancy[J]. Pediatr Blood Cancer, 2010, 55(6): 1118-1125.
- (本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

2013 年中国儿童保健学术年会第一轮会议通知

由中华医学会儿科学分会儿童保健学组主办的中国儿童保健学术年会, 将于2013年11月15~16日在江苏省南京市召开。本次会议主题为“倡导科学理念 推广实用技术”, 将邀请国内外知名专家就儿童保健、儿科发育行为的最新科学研究进展、前沿问题、实用技术等做专题报告和深度讨论, 并以“科学、实用”原则点评学术论文、讨论临床案例。本次会议同时为国家级继续医学教育项目, 项目编号为: 2013-06-01-126(国), 参会人员将授予I类学分8分。诚挚欢迎全国各级儿童保健、儿科人员积极参会并投稿。现将征集论文的有关事项通知如下:

一、征文内容

本次征文内容覆盖儿童保健和发育行为儿科学领域的相关实验研究和临床研究, 包括疾病的早期筛查、早期发育与疾病、发育行为儿科、儿童保健适宜技术、环境与儿童健康、营养与儿童健康等, 以及其它相关内容。本次征文鼓励多中心的前瞻性研究、大样本的临床流行病学研究报告。

二、征文要求

(1) 未在国内公开刊物上发表的论文; 400~800字摘要一份, 编排顺序为: 题目、作者单位、邮编、作者姓名、摘要正文。摘要正文格式必须包括目的、方法、结果、结论四部分。同时注明投稿人的E-mail地址和联系电话。

(2) 本次大会只接收网上投稿的论文, 不接受E-mail和纸质投稿, 请登录大会网站: www.nccps.org, 投稿截至时间为: 2013年8月30日。

(3) 请作者自留底稿, 文责自负。

三、联系人

李佳: 北京市东四西大街42号中华医学会学术会务部, 邮编: 100710, 电话: 010-85158128(办), E-mail: lijia@cma.org.cn。

中华医学会学术会务部
中华医学会儿科学分会
2013年4月