

## 硼替佐米治疗多发性骨髓瘤诱发MAS样病变并引起SIADH 3例报告并文献复习

王丽丽 耿传营 章艳茹 吴垠

首都医科大学附属北京朝阳医院血液科,北京 100020

通信作者:吴垠,Email:wudxuan@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.015

### MAS-like lesions and SIADH caused by bortezomib in the treatment of multiple myeloma : three cases report and literature review

Wang Lili, Geng Chuanying, Zhang Yanru, Wu Yin

Department of Hematology, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: Wu Yin, Email: wudxuan@126.com

蛋白酶体抑制剂硼替佐米是多发性骨髓瘤(MM)的一线治疗药物。文献报道,硼替佐米诱发低钠血症的发生率为15%~40%,其原因尚不明确<sup>[1]</sup>。本文报道了本中心3例MM患者应用含硼替佐米方案化疗后出现低钠血症伴高热、IL-1 $\beta$ 和IL-6炎症因子升高、铁蛋白显著升高及多系统损害。这些表现不完全符合巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)的典型表现,我们称其为“MAS样病变”。1例患者应用依托泊苷联合地塞米松治疗后临床症状缓解。本文旨在提示应用硼替佐米化疗期间应严密监测血清钠水平,持续发热的患者需警惕是否诱发了MAS样病变及抗利尿激素分泌不当综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)。

#### 病例资料

例1,男,50岁,2018年4月25日明确诊断为:MM, IgG- $\lambda$ 型, DS分期ⅢB期, ISS分期Ⅲ期, 2018年5月1日开始接受第1个疗程PDD(硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松)方案化疗。2018年5月22日行第2个疗程PD(硼替佐米+地塞米松)方案化疗。两次均于化疗第4天出现发热、咳嗽,抗感染治疗效果不佳。第2次化疗中肺CT示双下肺大片实变影,双侧胸腔积液,左下肺膨胀不全,考虑为“机化性肺炎”。予甲泼尼龙40 mg每日1次静脉滴注抗炎治疗2周后体温逐渐降至正常,复查胸部CT较前明显吸收。2018年6月27日开始第3个疗程PD方案化疗。化疗第4天患者开始出现体温升高,波动在39~40℃。患者出现精神减弱,血压降至90/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)左右,心率升至130~140次/分。实验室检查:PLT  $50 \times 10^9/L$ ,纤维蛋白原(FBG) 570 mg/L,纤维蛋白原降解产物(FDP) 320 mg/L;血清铁蛋白 3470  $\mu g/L$ ;血淀粉酶 532 U/L(正常参考值 35~135 U/L),尿胰蛋白酶原Ⅱ阳性。血钠进行性下降至最低 110.8 mmol/L,血渗透压 224 mmol/L,尿钠 475 mmol/24 h。胸部CT无明显

异常;腹部CT示胰头肿胀,周围有渗出。考虑患者存在免疫性胰腺炎、凝血系统损伤、神经系统损伤等及SIADH。

结合既往3个周期硼替佐米联合化疗后相关表现,考虑可能为硼替佐米诱发了MAS样病变及SIADH,但未行细胞因子及噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)相关检测。予甲泼尼龙抗炎,托伐普坦纠正低钠血症,中药退热,同时予禁食水、补液、生长抑素等对症治疗后患者精神好转,体温逐渐降至正常,血钠及血尿酸酶正常。后续调整为Rd(来那度胺+地塞米松)方案化疗,未再发生上述反应。

例2,男,54岁,2019年4月明确诊断为:MM, IgG  $\kappa$ 型, DS分期 I A期, ISS分期 II期。2019年4月16日开始接受VRD(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)方案化疗,5个疗程后评估疗效为VGPR(非常好的部分缓解),既往化疗过程顺利。2019年8月31日开始第6个疗程VRD方案化疗,化疗第2天饮冷水后出现腹泻伴发热,体温持续升高至40.3℃,呈弛张热。腹泻每日3次,为水样便,便常规无异常,蒙脱石散对症治疗3 d后好转。呕吐3次,为胃内容物,呈喷射状。逐渐出现精神减弱,反应迟钝。查体未见阳性体征,脑膜刺激征阴性,病理反射阴性。实验室检查:2019年9月6日血钠最低降至114.8 mmol/L,血尿素氮(BUN) 2.84 mmol/L,血渗透压 241 mmol/L;4 h尿钠 48.3 mmol;甲状腺功能:高敏促甲状腺激素(sTSH) 0.05  $\mu IU/ml$ ;皮质醇节律:70 ng/ml(0:00), 264 ng/ml(8:00), 130 ng/ml(16:00)。脑脊液压力 11 cmH<sub>2</sub>O(1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa),微量总蛋白 0.80 g/L(正常参考值 0.15~0.45 g/L)。血EB病毒DNA  $7.63 \times 10^5 IU/L$ ,余细菌、真菌、病毒、支原体、衣原体、军团菌等病原学检查及便常规均未见阳性。脑电图、胸部CT、腹部CT、肾上腺CT、鞍区增强MRI、腹部超声、超声心动图均未见明显异常。

先后予患者多种抗细菌、抗真菌、抗病毒药物,体温无明显下降。静脉联合口服(约27 g/d)补钠无效,血钠仍进行性降低。内分泌科会诊意见:患者皮肤颜色正常,无色素沉着,

无毛发脱落,鞍区增强MRI示脑垂体未见异常,肾上腺CT、甲状腺功能未见明显异常,无肝硬化、肾衰竭和心力衰竭等疾病。入院后血压波动在140~150/75~88 mmHg,无血容量不足依据。化验血 $\text{Na}^+ < 135$  mmol/L,血浆渗透压 $< 275$  mmol/L,在未使用利尿剂或未严格限制钠摄入的情况下尿 $\text{Na}^+ > 40$  mmol/L,血尿酸(UA) $< 200$   $\mu\text{mol/L}$ ,BUN $< 4.5$  mmol/L,肌酐(Cr) $< 80$   $\mu\text{mol/L}$ ,生理盐水纠正低钠血症无效,考虑诊断为SIADH。SIADH不会引起发热,发热与SIADH无关。予患者限水(每日饮水量约为1000 ml),口服托伐普坦3.75 mg第1天、7.5 mg第2天、15 mg第3~10天,复查血钠升至131.6 mmol/L,体温逐渐降低至38.0℃左右,精神较前好转。

患者加用托伐普坦后体温波动于37.8~38.0℃,伴轻度低钠血症,托伐普坦15 mg每日1次。2019年9月细胞因子检测:IL-1 $\beta$  54.6 pg/ml(正常参考值0~5.0 pg/ml),IL-6 7.36 pg/ml(正常参考值0~5.9 pg/ml),IL-8 895 pg/ml(正常参考值0~62 pg/ml),IL-10 $< 5.00$  pg/ml(正常参考值0~9.10 pg/ml),TNF- $\alpha$  8.44 pg/ml(正常参考值0~8.10 pg/ml)。考虑患者持续高热、严重低钠血症可能为体内炎症因子风暴所致。予IL-6受体单克隆抗体托珠单抗注射液160 mg静脉滴注后约7 d血钠逐渐恢复至正常,托伐普坦逐渐减量并停药。但在用药3 d后患者体温峰值再次较前升高,至用药后第9天体温最高可升至41.2℃,且逐渐出现嗜睡、不能正确回答问题等神志改变。逐渐出现心肌肌钙蛋白I(CTNI)1.11 ng/ml,ALT 749 U/L,AST 328 U/L,Cr 122  $\mu\text{mol/L}$ ,Na 159.9 mmol/L,活化部分凝血活酶时间(APTT)延长至测不出,心脏、肝脏、肾脏等多脏器受损表现。积极予抗感染、保护肝脏、扩张冠状动脉、利尿、排钠、输注冻干人纤维蛋白原、新鲜冰冻血浆等对症治疗,同时完善HLH相关检查:甘油三酯1.56 mmol/L,铁蛋白逐渐升至12 532.0 ng/ml,NK细胞活性13.88%(正常参考值 $\geq 15.11\%$ ),sCD25 930 pg/ml,FBG 494 mg/L。复查细胞因子水平:IL-1 $\beta$   $< 0.4$  pg/ml,IL-6  $< 5.8$  pg/ml,IL-8 3.2 pg/ml,IL-10 1.8 pg/ml,TNF- $\alpha$   $< 5.3$  pg/ml。骨髓穿刺:浆细胞偶见,吞噬细胞可见噬血现象。考虑为MAS样病变,IL-6抗体效果不佳,遂应用依托泊苷联合地塞米松控制炎症反应。予依托泊苷每周1次 $\times 4$ 周,每2周1次 $\times 2$ 周静脉滴注,地塞米松10 mg每日1次控制炎症,同时予丙种球蛋白、冻干人纤维蛋白原、新鲜冰冻血浆、积极抗感染及升白细胞等对症治疗后,心脏、肝脏、肾脏、凝血功能、电解质等各项指标逐渐恢复至正常,铁蛋白逐渐降至1235.3 ng/ml,患者神志逐渐好转,复查鞍区增强MRI,复测细胞因子水平:IL-1 $\beta$   $< 0.9$  pg/ml,IL-6  $< 8$  pg/ml,IL-8 2.1 pg/ml,IL-10 2 pg/ml,TNF- $\alpha$   $< 4.6$  pg/ml。随访过程中患者出现双耳听力较前下降,肌力从IV级恢复至V级,肌张力轻度减低等体征,但未再发生上述症状。

例3,女,52岁,2019年8月明确诊断为MM,IgG $\kappa$ 型,DS分期ⅢA期,ISS分期Ⅲ期。2019年8月开始接受VRD(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)方案化疗,4个疗程化疗后

达到VGPR,既往化疗过程顺利。2020年2月因腰背痛加重、截瘫入院。胸椎MRI:胸椎多发异常信号,肿瘤椎旁和椎管内侵犯,T7节段椎管狭窄脊髓受压。血M蛋白50 g/L,考虑疾病进展,髓外浆细胞瘤压迫脊髓致截瘫。2020年2月接受Dara-VTD(达雷妥尤单抗+硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)方案化疗,疾病未缓解。2020年3月D-BCDDT(达雷妥尤单抗+硼替佐米+沙利度胺+地塞米松+脂质体阿霉素+环磷酰胺)方案化疗。4 d后患者出现发热,体温持续升高至38.3℃,血钠进行性降低至122.3 mmol/L,伴腹泻、双侧胸腔积液。予托伐普坦、食盐胶囊(约15 g/d)口服联合静脉补钠治疗,以及多种抗细菌、真菌、病毒、不典型病原体等抗感染治疗,体温仍波动在38.0~39.3℃,低钠血症可部分纠正(130~134.7 mmol/L)。2020年3月铁蛋白980.6 ng/ml;细胞因子检测:IL-1 $\beta$  3.1 pg/ml(正常参考值 $< 2$  pg/ml),IL-6 24 pg/ml(正常参考值 $< 8$  pg/ml),IL-8 4 pg/ml(正常参考值 $< 20$  pg/ml),IL-10 7.2 pg/ml(正常参考值 $< 2$  pg/ml),TNF- $\alpha$  18.3 pg/ml(正常参考值 $< 8$  pg/ml);血常规:WBC  $1.92 \times 10^9/\text{L}$ ,HGB 69 g/L,PLT  $27 \times 10^9/\text{L}$ ;甘油三酯(TG)2.19 mmol/L;FBG 301.9 mg/L。结合以上症状体征及实验室检查结果,考虑可能为化疗药物引起MAS样病变及SIADH,但患者拒绝行HLH其他相关检查。因患者细胞因子轻中度升高,MAS样症状不严重,予甲泼尼龙60 mg静脉滴注治疗。患者体温波动于37.6~38.0℃,胸腔积液减少。2020年3月复查胸椎MRI:肿瘤显著缩小,但患者双下肢肌力、感觉仍无改善,患者拒绝继续治疗要求自动出院,2020年5月于院外死亡。

## 讨 论

硼替佐米在初治及复发/难治MM患者中广泛应用<sup>[2]</sup>。硼替佐米应用过程中可出现周围神经病变、腹泻、乏力、血小板减少和低钠血症等不良反应。文献报道硼替佐米用药期间低钠血症的发生率为15%~40%<sup>[1]</sup>,其具体原因尚不清楚。SIADH的存在不仅与死亡率增加有关,还使疾病的治疗复杂化<sup>[3]</sup>。

既往研究表明,IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等促炎性细胞因子参与炎症相关低钠血症的发生,且这一过程与抗利尿激素(ADH)的分泌有关<sup>[4]</sup>。Kim等<sup>[5]</sup>提出,NLRP3炎症小体是细胞渗透压的主要感受器,血钠降低、细胞肿胀,细胞内渗透压降低诱导炎症小体NLRP3的激活。活化的NLRP3可通过IL-1 $\beta$ 和IL-6刺激垂体后叶释放ADH,加重低钠血症。不断降低的血钠和渗透压又持续地激活炎症小体,从而使NLRP3的活化和低钠血症成为恶性循环。Eisenhut等<sup>[6]</sup>提出炎症介质如IL-6和TNF- $\alpha$ 通过减少肾小球基底膜上皮钠通道和(或)钠钾ATP酶的表达和抑制其功能减少上皮细胞钠的转运,并导致低钠血症。大量临床研究也证实低钠血症与多种炎症性疾病相关。Patwari等<sup>[7]</sup>报道的60例细菌性脑膜炎患者中有22例(36.7%)在入院时被诊断为SIADH,且SIADH与脑膜炎的严重程度显著相关。Park等<sup>[8]</sup>和

Il Shin 等<sup>[9]</sup>首先证明了低钠血症与儿童系统性红斑狼疮(SLE)中C3降低、红细胞沉降率升高与SLE疾病活动指数(SLEDAI)存在相关性。存在低钠血症的SLE患者与无低钠血症者相比SLEDAI评分明显升高( $P=0.026$ ),且在一个独立的成人SLE队列中证实了血清钠水平与血清IL-6水平呈负相关( $r=-0.317, P=0.003$ )。我们报道的2例患者病程中均有不同程度的细胞因子TNF $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 升高。抗炎治疗后患者病情改善,炎症因子水平下降,与文献报道一致。因此,我们推测IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等促炎性细胞因子参与了硼替佐米诱发的低钠血症,低钠血症可能与炎症因子风暴的严重程度相关。

本中心例2应用IL-6单抗拮抗炎症因子风暴后,虽然细胞因子水平显著降低,但患者铁蛋白显著升高并出现多系统功能异常,联合应用依托泊苷和地塞米松才最终控制病情。表明炎症因子风暴发生时多个细胞因子参与了对器官功能的损伤,IL-6只是其中重要的炎症因子之一。当出现多器官功能损伤时体内炎症因子风暴剧烈,单抗类药物很难遏制疾病进展,需尽快应用细胞毒药物如依托泊苷减少多种细胞因子的释放。Brito-Zerón 等<sup>[10]</sup>提出,以免疫抑制剂、静脉注射免疫球蛋白、生物制剂和依托泊苷为基础治疗的HLH患者预后最好,以糖皮质激素单药治疗的患者的预后最差。此外,支持治疗也非常重要。

本中心病例显示,应用含硼替佐米方案化疗后出现低钠血症的时间不确定,临床医师应密切监测电解质的变化并及时处置。我国《老年患者低钠血症的诊治中国专家建议》<sup>[11]</sup>和《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》<sup>[12]</sup>均提出,对于SIADH,如果限水不能有效提高血钠水平,可选用精氨酸加压素受体拮抗剂治疗。Salahudeen 等<sup>[13]</sup>的随机、双盲对照研究纳入30例癌症伴低钠血症患者,发现托伐普坦治疗组血钠纠正比例明显高于安慰剂组(94%对8%, $P<0.001$ ),且两组不良事件发生率和45d内死亡率的差异无统计学意义( $P=0.570$ ),充分证实了托伐普坦在治疗SIADH方面的有效性和安全性。本中心3例患者应用托伐普坦治疗可部分纠正血钠,表明硼替佐米导致的SIADH也可应用托伐普坦进行治疗。例2在应用IL-6单抗后,托伐普坦可逐渐减量至停药,血清钠恢复至正常水平,表明IL-6单抗对低钠血症有较好的疗效,间接证明IL-6可能参与了血钠调控。

含硼替佐米方案治疗MM可发生MAS样病变及严重低钠血症,患者用药过程中需密切监测血钠及体温变化。发生上述并发症时,轻症患者可首选糖皮质激素和托伐普坦治疗。如果激素应用1周后体温仍控制不佳或出现血流动力学不稳定及多脏器功能损害时,可尝试应用治疗HLH的方案联合依托泊苷及地塞米松进行治疗。因病例数较少,本病具体的发病机制及治疗方法还需要进一步研究证实。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 王丽丽:分析/解释数据、起草文章;耿传营、章艳茹:采集数据、分析/解释数据、文章审阅、指导、支持性贡献;吴垠:采集数据、分析/解释数据、文章审阅、行政、技术或材料支持、指导、支持性贡献

## 参考文献

- [1] Orlowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (22): 4420-4427.
- [2] Ri M. Mechanism of action and determinants of sensitivity to the proteasome inhibitor bortezomib in multiple myeloma therapy [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2016, 57 (5):537-545. DOI: 10.11406/rinketsu.57.537.
- [3] Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia [J]. *Am J Med*, 2006, 119 (7 Suppl 1):S30-35. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.05.005.
- [4] Park SJ, Shin JI. Inflammation and hyponatremia: an underrecognized condition? [J]. *Korean J Pediatr*, 2013, 56 (12):519-522. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.12.519.
- [5] Kim JH, Park JH, Eisenhut M, et al. Inflammasome activation by cell volume regulation and inflammation-associated hyponatremia: A vicious cycle [J]. *Med Hypotheses*, 2016, 93:117-121. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.05.018.
- [6] Eisenhut M. Changes in renal sodium transport during a systemic inflammatory response [J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21 (10): 1487-1488; author reply 1489. DOI: 10.1007/s00467-006-0199-y.
- [7] Patwari AK, Singh BS, Manorama DE. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in acute bacterial meningitis [J]. *Ann Trop Paediatr*, 1995, 15 (2): 179-183. DOI: 10.1080/02724936.1995.11747769.
- [8] Park SJ, Oh YS, Choi MJ, et al. Hyponatremia may reflect severe inflammation in children with febrile urinary tract infection [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27 (12):2261-2267. DOI: 10.1007/s00467-012-2267-9.
- [9] Il Shin J, Park SJ, Suh CH, et al. Hyponatremia in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:25566. DOI: 10.1038/srep25566.
- [10] Brito-Zerón P, Kostov B, Moral-Moral P, et al. Prognostic Factors of Death in 151 Adults With Hemophagocytic Syndrome: Etiopathogenically Driven Analysis [J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2018, 2(3):267-276. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.06.006.
- [11] 《老年患者低钠血症的诊治中国专家建议》写作组. 老年患者低钠血症的诊治中国专家建议 [J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35 (8): 795-804. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.08.001.
- [12] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46 (10):760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [13] Salahudeen AK, Ali N, George M, et al. Tolvaptan in hospitalized cancer patients with hyponatremia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety [J]. *Cancer*, 2014, 120(5):744-751. DOI: 10.1002/cncr.28468.

(收稿日期:2021-05-10)

(本文编辑:律琦)