



全反式维甲酸治疗APL并发多发性血栓1例报告

急性早幼粒细胞白血病 (APL) 是急性髓性白血病 (AML) 的1个亚型, 按FAB分型为AML-M3。全反式维甲酸 (ATRA) 治疗APL, 有完全缓解率高、弥散性血管内凝血 (DIC) 发生率低及无骨髓抑制副作用等特点。ATRA的一些不良反应, 如维甲酸综合征、耐药性等报告较多[1~3], 但ATRA引起全身性血栓形成国内尚未见报道。我们报道1例, 并对相关文献进行复习。

1 病历资料

患者男, 26岁, 因头晕、乏力、高热伴双下肢瘀斑7 d于2000年10月4日入院, 既往身体健康。入院查体: 体温 39°C , 意识清楚, 重度贫血貌; 左侧上下肢、右足内侧有多处散在片状陈旧性瘀斑, 颈部有散在出血点, 右颊粘膜肿胀; 右下第8磨牙红肿, 胸骨明显压痛; 心肺无异常, 肝脾未触及。实验室检查: WBC $11.3 \times 10^9 / \text{L}$, Hb 73.0 g/L , BPC $12 \times 10^9 / \text{L}$; 骨髓象: 增生极度活跃, 异常早幼粒细胞占0.80, POX染色强阳性, 阿利新兰染色阳性。逆转录PCR发现PML/RAR α S型为阳性。诊断为ANLL-M3a。谷丙转氨酶 46 U/L , 肌酸激酶 903 U/L , 乳酸脱氢酶 346 U/L 。凝血象中除D二聚体 0.5 mg/L 外, 余无异常。入院后及治疗过程中血象和凝血象变化见表1。

确诊后给予ATRA 30 mg/d , 我们将ATRA治疗开始称为第1天。为预防严重出血, 从第1天即开始给予小剂量肝素(10 mg/d)、交替补充新鲜血浆、血小板等治疗。WBC $>15 \times 10^9 / \text{L}$ 时加用羟基脲, 将WBC尽量控制在 $20 \times 10^9 / \text{L}$ 以内。口腔感染很快痊愈, 体温恢复正常。第8天双侧视网膜出血, 结合表1中的实验室检查考虑为DIC, 继续给予小剂量肝素及交替补充新鲜血浆、血小板、纤维蛋白原等治疗。第11天再次高热, 左下第5、6牙龈肿胀, 予抗感染后体温降至正常, 牙龈坏死后脱落。第15天因出血症状好转, 2次查凝血象除D二聚体仍偏高外, 其余参数基本恢复正常, 遂停用肝素。第19天, 体温 38.8°C , 3 d后上腹部持续隐痛, 胃镜示糜烂性胃炎, 对症治疗无效。第26天腹痛剧烈, 发现肝大, B超示肝右前、后叶稍强光团, 余无异常。第29天发现镜下血尿, 尿常规示RBC满视野, 75%多形型, 25%均一型; 凝血象发现纤维蛋白原异常增高, 达到 6.70 g/L 。第32天B超示肝内形成液性暗区, 脾大, 脾内有较大光团并液性暗区, 经肝脾穿刺发现液性暗区为少量暗红色不凝液体, 肝脾穿刺液病理检查为红细胞碎片和坏死组织, 反复多项培养均为阴性。诊断肝脾肾梗塞。此时骨髓象: 早幼粒占0.20, 中幼粒0.43, 晚幼粒0.25, 提示ANLL-M3a接近部分缓解。此后, 因血小板偏低, 未给予抗凝治疗, 尿常规逐渐正常。第36天, 肝内光团面积最大时 $6.3 \text{ cm} \times 5.6 \text{ cm}$, 脾内光团面积最大时 $12.0 \text{ cm} \times 10.1 \text{ cm}$, 同时左侧胸腔大量积液, 胸水为渗出液。停用ATRA, 患者最终因合并肺部感染, 死于心跳、呼吸衰竭。

2 讨论

国内自1986年起开始使用ATRA治疗APL, 由于其疗效好、简便经济、副反应一般较轻, ATRA在临床一直广泛使用。ATRA治疗APL中有可能出现维甲酸综合征与颅内出血的危险已被重视, 但出现血栓栓塞罕见报道。Runde等[1]于1992年报道1例APL患者第2次复发时用ATRA 45 mg/L 后第7天出现右臂、双下肢静脉血栓, 第13天肺梗塞, 予肝素 $20 \text{ U/h} \cdot \text{kg} \cdot \text{b. w.}$ 后, 病情改善。第21天APL第3次完全缓解出院。因此, Runde[1]把ATRA在治疗APL上的

作用不仅看作是分化剂,而且也是APL患者血栓形成的原因。随后的一些报道也发现ATRA可引起血栓形成,如致死性的心肌梗塞、脑血栓及肺梗塞等[2][3]。

表 1 ATRA 治疗期间血象和凝血象的变化

Tab.1 Blood cell counts, coagulation and fibrinolysis parameters during ATRA treatment

Item	Time (d)								
	1	4	7	11	14	18	21	32	47
WBC ($\times 10^9/L$)	11.3	14.5	27.3	35.7	28.0	15.3	15.3	4.9	14.7
Hb (g/L)	73.0	63.8	65.1	75.0	77.6	70.4	65.0	81.0	83.7
BPC ($\times 10^9/L$)	12.0	11.5	19.8	22.0	43.8	50.7	17.5	22.0	33.7
PT (%)	118.6	113.3	142.3	110.5	80.5	119.3	100.0	50.5	63.0
aPTT (s)	31.5	34.4	51.9	36.3	38.3	30.3	36.3	35.3	32.3
Fb (g/L)	2.58	1.91	1.42	2.23	2.36	2.13	2.58	6.70	3.56
D-dimer (mg/L)	0.5	0.5	2.0	1.5	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0
3P test	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

The first day of ATRA treatment was designated as day 1. PT: Prothrombin time; aPTT: Activated partial thromboplastin time; Fb: Fibrinogen; 3P test: Plasma protamine paracoagulation test

临床医生很早就意识到ATRA诱导治疗能迅速改善凝血障碍,一系列的研究证实了这一点。如Falanga等[4]发现ATRA使用时,患者的凝血参数变化与凝血障碍的改善平行。赵维莅等[5]也发现,ATRA治疗早期能明显改善APL的止、凝血异常。但是,Dombret等[6]发现,APL患者在使用ATRA早期,纤维蛋白原溶解症状可迅速更正而产生高凝状态;ATRA可持续激活凝血酶,使一些患者易于合并血栓发生。Barbui等[7]通过总结ATRA使用过程中体内各种细胞因子的变化,认为ATRA用于治疗APL过程中是否伴有血栓形成,可能取决于体内促凝和抗凝的微细平衡。例如在血液中,高浓度的循环细胞因子和低水平的ATRA同时出现可促成血管内皮上的凝血激活和纤维蛋白沉淀。

APL的凝血障碍包括低纤维蛋白原血症、纤维蛋白原/纤维蛋白分解产物升高、凝血酶原时间和凝血酶时间延长、活化的部分凝血酶原时间可长可短等复杂情况,ATRA的使用有可能进一步加剧凝血障碍的复杂性。而APL的止、凝血异常是瞬息万变的。所以,我们认同Barbui[7]的观点,血液中促凝和抗凝的微细平衡调节十分重要,人为的大量使用凝血因子、血小板及肝素无疑会对APL的止、凝血系统产生影响。本患者入院时未发生DIC,使用ATRA 8 d后确诊DIC,11 d后牙龈坏死,现在推测是小的梗塞灶形成,但当时未引起注意。用ATRA 19 d后陆续出现肝脾肾梗塞,32 d时查骨髓象APL接近部分缓解,停用ATRA,但为时已晚,患者因全身多发血栓形成继发心肺衰竭死亡。患者用ATRA 15 d时因凝血状态短暂正常停用肝素,加速了血栓形成。其凝血障碍从入院时仅表现D二聚体升高,继而出现低纤维蛋白血症及凝血酶时间、凝血酶原时间、活化的部分凝血酶原时间等异常,最后纤维蛋白原升高,也说明了APL的凝血异常复杂多变。提示在ATRA用于APL治疗时,对各种凝血异常均需提高警惕,不仅要防止出血,也要高度注意ATRA可能造成的血栓形成。回顾国外ATRA在治疗APL过程中发生血栓形成的事例,及时使用抗凝剂均能挽救患者生命。如Runde[1]和Medvedeva[3]在应用ATRA治疗APL过程中仅发现患者有高凝迹象,尚未发生肺梗塞时使用肝素,使肺梗塞得到痊愈。因此在高凝状态下使用抗凝剂,对血栓形成有预防及治疗意义。

(责任编辑:杨金星)

参考文献:

- [1] Runde V, Aul C, Heyll A, et al. All-trans retinoic acid: not only a differentiating agent, but also an inducer of thromboembolic events in patients with M3 leukemia[J]. Blood, 1992, 79(4): 534-5.
- [2] Escudier SM, Kantarjian HM, Estey EH. Thrombosis in patients with acute promyelocytic leukemia treated with and without all-trans retinoic acid[J]. Leuk Lymphoma,

1996, 20(3): 435-9.

[3] Medvedeva NA, Cherepanova VV, Tarasova LN, et al. Hemostatic changes during the treatment of acute promyelocytic leukemia with all-transretinoic acid[J]. Ter Arkh, 2000, 72(7): 27-31.

[4] Falanga A, Iacoviello L, Evangelista V, et al. Loss of blast cell procoagulant activity and improvement of hemostatic variables in patients with acute promyelocytic leukemia given all-trans-retinoic acid[J]. Blood, 1995, 86(10): 1072-81.

[5] 赵维莅, 王学锋, 璩斌, 等. 急性早幼粒细胞维甲酸及砷剂治疗期间止、凝血改变的初步研究[J]. 上海医学, 2000, 23(6): 349-53.

Zhao WL, Wang XF, Qu B, et al. Hemostatic changes during all-trans retinoic acid or arsenic trioxide treatment in acute promyelocytic leukemia[J]. Shanghai Med, 2000, 23(6): 349-53.

[6] Dombret H, Scrobohaci ML, Ghorra P, et al. Coagulation disorders associated with acute promyelocytic leukemia: corrective effect of all-transretinoic acid treatment[J]. Leukemia, 1993, 81(6): 720-5.

[7] Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 1998, 91(9): 3093-102.

参考文献:

[1] Runde V, Aul C, Heyll A, et al. All-trans retinoic acid: not only a differentiating agent, but also an inducer of thromboembolic events in patients with M3 leukemia[J]. Blood, 1992, 79(4): 534-5.

[2] Escudier SM, Kantarjian HM, Estey EH. Thrombosis in patients with acute promyelocytic leukemia treated with and without all-trans retinoic acid[J]. Leuk Lymphoma, 1996, 20(3): 435-9.

[3] Medvedeva NA, Cherepanova VV, Tarasova LN, et al. Hemostatic changes during the treatment of acute promyelocytic leukemia with all-transretinoic acid[J]. Ter Arkh, 2000, 72(7): 27-31.

[4] Falanga A, Iacoviello L, Evangelista V, et al. Loss of blast cell procoagulant activity and improvement of hemostatic variables in patients with acute promyelocytic leukemia given all-trans-retinoic acid[J]. Blood, 1995, 86(10): 1072-81.

[5] 赵维莅, 王学锋, 璩斌, 等. 急性早幼粒细胞维甲酸及砷剂治疗期间止、凝血改变的初步研究[J]. 上海医学, 2000, 23(6): 349-53.

Zhao WL, Wang XF, Qu B, et al. Hemostatic changes during all-trans retinoic acid or arsenic trioxide treatment in acute promyelocytic leukemia[J]. Shanghai Med, 2000, 23(6): 349-53.

[6] Dombret H, Scrobohaci ML, Ghorra P, et al. Coagulation disorders associated with acute promyelocytic leukemia: corrective effect of all-transretinoic acid treatment[J]. Leukemia, 1993, 81(6): 720-5.

[7] Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 1998, 91(9): 3093-102.