

粒缺期间,发热,最高体温 39.6℃,无咳嗽、咳痰,无腹泻、腹痛,无尿频、尿急、尿痛等不适。查体:贫血貌,全身皮肤黏膜未见瘀点、瘀斑以及出血点,全身浅表淋巴结未触及肿大,双扁桃体不大,咽喉部轻度充血,双肺呼吸音稍粗,未闻及明显干湿啰音,心率 90 次/分,律齐,无病理性杂音。腹平软,肝脾肋下未及,双下肢不肿,病理征未引出。血常规:白细胞 $1.02 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $0.11 \times 10^9/L$,血红蛋白 67 g/L,红细胞 $2.19 \times 10^{12}/L$,血小板 $69 \times 10^9/L$ 。肝功能、肾功能、电解质均正常。血液细菌培养+药敏:阴性。予以头孢哌酮舒巴坦钠+左氧氟沙星(商品名:左克,扬子江药业集团有限公司生产,批号 09022001)联合抗感染,患者在输注后当天下午无明显诱因,出现双眼上翻,斜颈,面部怪相和颈部向右侧扭转,双上肢不自主性抖动,语言不能,角弓反张。查体:神志清醒,双瞳孔等大等圆,对光反射存在,病理反射未引出。静脉注射地西泮后能短暂缓解,请神经内科会诊后予以氟哌啶醇 10 mg 肌注,上述症状暂时消失,随即查头颅 CT,腰穿查脑脊液细胞学+常规生化,脑电图检查均阴性,考虑为左氧氟沙星致不良反应。立即停药,12 h 后上述症状随即消失,问话及答语恢复正常,且对当时情况不能回忆。观察 2 d 未再发,出院后随访至今,精神正常,并且患者在行自体造血干细胞移植期间口服诺氟沙星胶囊未再出现上述症状。本例既往无精神病史、神经异常史,无肾脏病史,无癫痫病史以及家族史。本次为第 1 次应用左氧氟沙星,且停用左氧氟沙星后症状消失,且头颅 CT、腰穿查脑脊液细胞学+常规生化、脑电图检查均阴性,故考虑本例患者出现的不良反应与左氧氟沙星有关。

2 讨论

药源性锥体外系反应是指由于某些药物的应用而引起患者出现的某些锥体外系症状^[1]。锥体外系反应的症状多种多样,因人因药有较大的不同,主要有急性肌张力障碍;语言障碍;全身或四肢抽搐,不自主阵发性抖动;药源性帕金森病;烦躁不安;发作时间从数分钟至数小时不等,有时可持续更长时间;不伴有发热等其他严重症状;脑电图及脑 CT 检查均无重要异常发现;预后较好。由于该症发病多较急,症状较复杂,且不典型,尤其是儿童,神经系统发育不健全,更易与脑病、癫痫、低钙抽搐、高热惊厥及癔病等相混淆而造成误诊,甚至在本例患者还要排除是否合并淋巴瘤颅内浸润可能,通过脑电图、头颅 CT、腰穿脑脊液检查等加以排除。因此,对药源性锥体外系反应应当引起足够的重视。该患者既往无药物过敏史,无精神异常史,无类似癫痫病史。在住院治疗过程中,应用左氧氟沙星注射液后出现双眼上翻,斜颈,面部怪相和颈部向右侧扭转,双上肢不自主性抖动,语言不能,角弓反张等锥体外系反应。

• 个案与短篇 •

慢性中性粒细胞白血病患者伴骨髓纤维化 1 例的报道

秦先念,刘 红,孔佩艳

(第三军医大学新桥医院血液科/重庆市医学重点学科,重庆 400037)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.11.074

文献标识码:C

文章编号:1673-4130(2011)11-1273-02

慢性中性粒细胞白血病(CNL)发病率低,是一种罕见的血液系统恶性疾病,无明确有效的治疗手段,其诊断、鉴别及治疗

应,症状的出现与用药有合理的时间先后顺序,且停药并对症治疗后,症状缓解,故推断该患者出现锥体外系反应症状与静脉滴注左氧氟沙星有关。

左氧氟沙星对中枢神经系统的作用机制^[2-3],其分子结构上有疏水性氟原子,具有一定的脂溶性,组织渗透力强,易透过血脑屏障,抑制脑内抑制性介质 γ -氨基丁酸与其受体结合,不仅使 γ -氨基丁酸从自主神经末梢释放减少,而且可竞争抑制 γ -氨基丁酸与突触后受体的结合,从而阻滞抑制性神经介质,导致中枢神经系统兴奋,产生锥体外系反应等神经系统症状,其抑制作用呈剂量依赖关系。

袁少筠等^[4]对 1994~2008 年国内有关喹诺酮类药物发生的不良反应 1 351 例进行整理分析,涉及 13 种喹诺酮类药物,不良反应出现最多的神经系统反应 413 例(30.56%),其中又以左氧氟沙星最多,为 163 例(39.47%)。主要临床症状表现为头痛、头晕、睡眠不良、视力改变、抽搐、癫痫、震颤、谵妄、痉挛等,其中严重精神异常 2 例,临床由喹诺酮类药物导致的锥体外系样症状发生率 0.88%~1.80%^[5-6]。该病例由于临床处理及时,未造成严重后果,提醒临床医师应用该药时应注意其可导致神经系统不良反应,加强用药监测。

临床医师必须熟知左氧氟沙星类药物的药理作用、不良反应、过量症状、解毒急救措施,充分认识可能引起锥体外系反应等神经系统症状,严密观察用药后的不良反应,一旦出现锥体外系反应等神经系统症状立即给予对症治疗,及时停药,防止不良反应进一步发展。轻症患者勿需特殊处理或仅口服地西泮片、盐酸苯海索片,重症者给予东莨菪碱、阿托品 654-2、苯巴比妥等,可收到良好效果。

参考文献

- [1] 刘道宽.锥体外系疾病[M].上海:上海科学技术出版社,2000:363-365.
- [2] 李强,朱雄,王尔华.喹诺酮类抗菌药结构与不良反应之间的关系[J].药学进展,2003,27(1):29.
- [3] 孙慧萍,蔡力力,阎赋琴,等.喹诺酮类药物的作用机制及不良反应[J].中华医院感染学杂志,2008,18(7):1014-1016.
- [4] 袁少筠,曾佳,杨爱群.喹诺酮类抗菌药物不良反应的文献回顾性分析[J].中国现代药物应用,2009,3(21):119-120.
- [5] 陈丽芳,杨继章.药源性锥体外系反应 2 265 例文献分析[J].中国药房,2006,17(13):1008-1009.
- [6] 诸慧,肖忠革,金剑,等.喹诺酮类药物不良反应、发生机制及其临床处理[J].临床合理用药,2009,2(5):86-87.

(收稿日期:2011-03-07)

较为困难。本文对 1 例 CNL 伴骨髓纤维化进行诊断及治疗,现将有关情况报道如下。

1 病历介绍

患者,男,46 岁,于 2008 年 10 月中旬发现腹部包块,在当地医院就诊查体发现:肝大,于肋下 3 cm;以及脾大,于肋下 4 cm;查血象示:白细胞 $21.2 \times 10^9/L$,中性粒细胞 81%,血红蛋白 91 g/L,血小板计数 $83 \times 10^9/L$,尿酸 $678 \mu\text{mol/L}$ 。予嘌呤片、碳酸氢钠片对症治疗无好转,病程中,患者双手、双足部皮肤轻微外伤后出现反复感染,不易愈合。2009 年 1 月外院查血象示:白细胞 $23.6 \times 10^9/L$,中性粒细胞 86%,血红蛋白 87 g/L,血小板计数 $75 \times 10^9/L$ 。骨髓涂片示:粒系 65%,各阶段细胞比例呈核左移,部分细胞核肿胀,胞浆中颗粒增粗、增多;红系占 18%,形态基本正常;全片见巨核细胞 21 个,POX(++++),PAS 阳性 92%;染色体为 XY,未进一步诊治。2011 年 3 月 2 日上述症状加重,伴头昏、乏力入本科,查体:中度贫血貌,肝于肋下 4 cm,脾甲乙线 15 cm,甲丙线 18 cm,丁戊线 +1.5 cm,无压痛,表面光滑,质中偏硬,边界清楚。查血象示:白细胞 $21 \times 10^9/L$,中性粒细胞 90.5%,中性粒细胞绝对值 $18.33 \times 10^9/L$,血红蛋白 75 g/L,血小板计数 $37 \times 10^9/L$ 。尿素 10.14 mmol/L,肌酐 $191.5 \mu\text{mol/L}$,尿酸 $1214 \mu\text{mol/L}$ 。骨髓涂片示:骨髓增生明显活跃,粒系 78%,各阶段可见,形态可见部分胞体大,S 颗粒粗重;红系 14%;淋巴细胞 6.5%,形态正常;环片 1 周巨核细胞 10 个,其中产板巨核细胞 6 个;NAP 积分值 20,NAP 阳性率 98%。血片油镜白细胞分类:中性晚幼粒细胞 23%,中性杆状粒细胞 69%,淋巴细胞 6%,单核细胞 2%。骨髓组织活检示:骨髓造血组织增生活跃,粒系可见前体细胞呈簇分布现象,后期细胞各阶段可见;红系可见幼红细胞簇,未见位于小梁旁区;巨核细胞形态分布正常;纤维组织异常增生,成纤维细胞明显增多;部分区域可见骨髓坏死现象;意见:骨髓纤维化(++++),前体细胞异位(ALTP)现象可见。骨髓 BCR/ABL 融合基因阴性。诊断为慢性中性粒细胞白血病。予干扰素 $30 \mu\text{g}$ 肌肉注射,2 次/周治疗,患者在门诊随访,病情稳定。

2 讨 论

慢性中性粒细胞白血病(CNL)按 2008 年 WHO 诊断标准属于骨髓增殖性疾病,属少见的血液系统恶性疾病。目前国内外还没有统一的诊断标准,多数学者认为本病不同于慢性粒细胞白血病(CML)^[1-4]。有学者提出,诊断 CNL 应符合下列标准:外周血成熟中性粒细胞持续增多;肝脾肿大;NAP 积分升高;骨髓象示粒系极度增生,以成熟中性粒细胞为主;Ph 染色体阴性,无 BCR/ABL 基因重排;血尿酸及维生素 B₁₂ 升高;无感染、肿瘤等引起类白血病反应的疾病。目前,国内外学者均同意上述观点。其主要临床表现以贫血、免疫力低下和反复感染、肝脾肿大为主,相关检查主要为外周血白细胞增高大于 $20 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞大于 80%,骨髓 NAP 阳性率高、BRC/ABL 融合基因阴性;该患者符合其发病特征,诊断为慢性中性粒细胞白血病明确,且伴骨髓纤维化,引起贫血、血小板减少。考虑患者病程长,继发骨髓纤维化,导致血红蛋白、血小板明显下降。

CNL 细胞遗传学核分子生物学特征大多数文献报道均为正常核型,Ph 染色体阴性,无 BCR/ABL 融合基因,少数患者可有异常核型^[5-9],文献报道的异常核型包括 +8、+9、+21、20q-、+X、11q-、7q-及复杂染色体异常。近年来,国内外报道,少数 CNL 可有染色体或 BCR/ABL 融合基因重排。

CNL 与类白血病反应均有明显的中性粒细胞增多和 NAP 积分增高,但 CNL 一般无发热,常伴有肝脾肿大,且以中性杆状分叶核增高为主,经一般抗感染治疗后粒细胞水平不下降,而类白血病反应常因感染、肿瘤等引起发热、毒血症为主要临床表现,在去除病因后短期内病情好转,白细胞计数下降至正常。慢性髓细胞白血病(CML)与 CNL 临床表现相似,但 CML 可见嗜酸、嗜碱性粒细胞升高,BRC/ABL 融合基因阳性,NAP 积分明显下降甚至为 0 分。

CNL 目前发病率低,无明确有效的治疗手段,其基础治疗以羟基脲、干扰素、马利兰、三尖杉酯醇为主,但不能从根本上治愈该病。年轻患者可探索行异基因造血干细胞移植术治疗,且该患者合并骨髓纤维化,增加了治疗的难度,而该患者经费困难拒绝行异基因造血干细胞移植术。目前在国内外未见报道异基因造血干细胞移植治疗 CNL,对于 CNL 的治疗需要在以后的工作中进一步探讨更佳的治疗方案。

参考文献

[1] 朱政权,李循昌,谢小旺,等.慢性中性粒细胞白血病(附 2 例)[J].白血病·淋巴瘤,2003,12(1):41-42.
[2] 罗军.慢性中性粒细胞白血病[J].白血病·淋巴瘤,2003,12(1):56-57.
[3] 李正发,沈晓梅,葛珊妹.慢性中性粒细胞白血病 1 例[J].白血病,2000,9(5):266.
[4] 浦权,杨梅如.血液病骨髓病理诊断手册[M].北京:科学出版社,2003:178-179.
[5] Takamatsu Y,Kondo S,Snoue M,et al. Chronic neutrophilic leukemia with dysplastic features mimicking myelodysplastic syndromes [J]. Int J Hematol,1996,63(1):65-69.
[6] Orazi A,Cattorett G,Sozz G. A case of chronic neutrophilic leukemia with trisomy 8[J]. Acta Haematol,1989,1(3):148-151.
[7] Hasle H,Olesm G,Kemdrup G,et al. Chronic neutrophilic leukemia in adolescence and young adult hood[J]. Br J Hematol,1996,94(4):628-630.
[8] Yamamoto K,Nagata K,Kida A,et al. Acquired gain of an X chromosome as the sole abnormality in the blast crisis of chronic neutrophilic leukemia[J]. Cancer Genet Cytogenet,2002,134(1):84-87.
[9] Terre C,Garcia I,Bastie I,et al. A case of chronic neutrophilic leukemia with deletion (11)(q23)[J]. Cancer Genet Cytogenet,1999,110(1):70-77.

(收稿日期:2011-03-07)

本刊从 2012 年 1 月起,将刊文周期缩短为 4~5 个月(有基金资助项目可为 3 个月)。欢迎投稿!