doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.02.016

· 经验交流与病例报道 ·

长春新碱致婴儿双侧眼睑下垂 1 例

刘婷,曹忠强,刘超,陈森敏,陈泽彬,袁秀丽 (深圳市儿童医院,广东深圳 518038)

[中图分类号]R969.3 [文献标识码]B [文章编号]1672-108X(2024)02-0065-02

长春新碱是一种长春花生物碱,用于治疗儿童的急性淋巴细胞白血病、实体瘤和淋巴瘤。长春新碱的神经毒性于 1967 年首次被报道[1]。长春新碱的中枢神经系统穿透能力较差,其周围神经毒性较多见,所致眼部不良反应较少见。目前,国外已有儿童长春新碱所致单、双眼睑下垂的病例报道,但未见婴儿双眼睑下垂的相关案例。现报道 1 例 7 月龄长春新碱治疗肾母细胞瘤患儿致双眼睑下垂病例。

1 病例资料

某患儿,女,7 个月,2021 年 8 月 15 日诊断为右肾中胚层肾瘤。8 月 20 日于全麻下行腹膜后肿瘤切除术,术后病理:肾母细胞瘤,混合型,Ⅰ期中危组。术后给予长春新碱 1.5 mg/m^2(0.53 mg)化疗,每周 1 次。8 月 31 日至 10 月 7 日完成 6 个疗程长春新碱化疗,化疗过程顺利。10 月 14 日入院依约化疗,发现患儿双侧眼睑下垂 1 周,此前外院就诊考虑结膜炎。入院后给予注射用硫酸长春新碱(深圳万乐药业有限公司,批号 2104V1)治疗第 7 个疗程,发现患儿双侧眼睑下垂程度逐渐加重,此时长春新碱累积用量达 3.71 mg。

入院查体:体温 36.2 ℃,脉搏 120 次/分,呼吸频率 25 次/分,体质量 6.5 kg,身高 69 cm,神志清楚,反应正常。患儿生命体征正常,双侧眼睑下垂,四肢活动自如,肌力正常,肌张力检查不能配合。患儿家长否认神经病变相关家族史。血常规:白细胞 8.25×10^9/L,中性粒细胞 1.33×10^9/L,血红蛋白 73 g/L、血小板 915×10^9/L。患儿血清电解质和肝酶水平正常。10 月 15 日眼科检查显示双侧上眼睑下垂,眼球运动正常,瞳孔和角膜反射正常,双侧眼睑未见红肿、未扪及包块,双眼结膜未见明显充血。眼科会诊意见:双侧眼睑未见红肿扪及包块,双眼结膜未见明显充血,建议请神经内科会诊排除肌无力。同时,临床药师查阅相关文献,发现长春新碱所致单侧上睑下垂、眼肌麻痹等不良反应已有报道[2]。10 月 16 日神经内科会诊:建议完善头颅核磁共振(MRI)、眼眶 MRI、听觉诱发电位、四肢肌电图。10 月 20 日双侧视觉诱发电位和脑干听觉诱发电位检查无异常;头颅、眼眶 MRI 平扫+增强未见异常;四肢肌电图检查显示部分周围神经损害。长春新碱化疗期间未使用其他药物。经详细的病史、用药史、眼科检查和神经系统检查,排除上述因素所致患儿双侧眼睑下垂的可能性,考虑患儿双侧眼睑下垂与长春新碱的神经毒性有关。因患儿年龄较小,且双侧眼睑下垂程度存在加重趋势,建议后续停用长春新碱,并给予复合维生素 B 辅助治疗(10 月 15-22 日)。12 月 11 日患儿血液肿瘤科门诊随访,停药后眼睑下垂逐渐好转,无明显不适。患儿后续未再使用注射用硫酸长春新碱。

2 讨论

长春新碱的神经毒性包括周围神经、颅神经和自主神经损害,以周围神经毒性较常见,毒性症状通常在用药后 2~19 周出现[3]。神经毒性的发病机制为长春新碱通过干扰 β 微管蛋白的组装和拆卸,使轴突细胞的微管受到破坏,引起髓鞘纤维和无髓鞘纤维轴突肿胀,损伤神经纤维[4]。已报道的眼部不良反应包括眼睑下垂、复视、短暂性失明、畏光等,其中眼睑下垂是其毒性中较罕见的颅神经病变[2,5]。

长春新碱诱导神经病变的危险因素包括累积剂量、性别、年龄、肝功能、家族病史、联用神经毒性药物、药物相互作用等[6]。长春新碱神经毒性为剂量限制性毒性,持续较久,与单剂量及累积剂量有关。儿童长春新碱单次给药剂量 1.5~2.0 mg/m^2,最大剂量不超过 2.0 mg,每周 1 次。更大剂量或更短给药时间间隔可能会导致不可接受的毒性反应。有研究表明,低剂量(每周 0.67 mg)可导致患儿出现感觉异常、麻木和疼痛,累积剂量 6~8 mg 通常出现神经毒性,15~20 mg 则观察到明显的毒性,剂量累积至 30~50 mg 时 60%患儿发生神经毒性[7]。有研究显示,女性患者发生长春新碱神经毒性的风险较高[8]。此外,有研究表明目前长春新碱致眼睑下垂病例为 2~10 岁儿童[2,9]。同时,联合使用甲氨蝶呤、*L*-门冬酰胺酶、别嘌醇等药物治疗也可促进长春新碱神经毒性的发生[10]。药物相互作用可加重长春新碱神经毒性也已有报道,如红霉素、唑类抗真菌药物(如伊曲康唑、泊沙康唑等)增加长春新碱的神经毒性,这类药物可抑制 CYP450 酶活性,干扰长春新碱代谢,增加其血药浓度,从而增加其神经毒性[11]。本例患儿住院期间仅采用长春新碱单药化疗,单次剂量 0.53 mg,累积剂量 3.71 mg,且未联合其他药物治疗,否认相关家族病史,考虑该例患儿由长春新碱所致颅神经毒性与药物累积剂量、年龄、性别等可能有关。

根据药品不良反应关联性评价方法[12]评判:(1)长

基金项目:中国药学会施维雅青年医院药学创新研究资助项目,NO. CPA-B04-ZC-2024-001。

作者简介:刘婷(1990.01-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail:791555846@qq.com。

通信作者:袁秀丽(1975.01-),女,博士,主任医师,主要从事临床药学工作,E-mail:18938690212@163.com。

春新碱单药治疗与患儿双侧眼睑下垂存在时间相关性;(2)长春新碱药品说明书中记载了神经系统毒性的不良反应,长春新碱致眼睑下垂是罕见的颅神经病变;(3)停用长春新碱后患儿双侧眼睑下垂逐渐好转;(4)患儿停药后未再使用长春新碱;(5)患儿既往无神经病变症状,无遗传性神经病变阳性病史,双眼无异常。头颅、眼眶 MRI 等检查排除其他病因,未使用任何其他已知会导致神经毒性的药物。因此,该例患儿使用长春新碱与其发生双侧眼睑下垂的关联性为“很可能”。

长春新碱引起的神经毒性通常可逆,其严重程度与剂量有关,恢复可能需数周或数月[13]。神经病变表现基本可逆,但对于儿童仍是有害的,长期未经治疗或忽视眼睑下垂或斜视可导致弱视。减少给药剂量、给药频次或必要时停止治疗是改善和限制长春新碱神经毒性进展的有效措施[7]。长春新碱剂量调整应根据神经病变严重程度决定。仅出现反射减弱的轻度患者,可继续原剂量治疗;出现中度神经病变建议停止治疗至恢复,然后剂量减半继续治疗;严重神经病变建议停止治疗[14-15]。目前,因对长春新碱神经毒性的发病机制认识不足,防治其神经毒性的措施较少。度洛西汀是美国临床肿瘤学会(ASCO)唯一推荐用于治疗神经毒性的药物,同时日本学者也证实其对长春新碱神经毒性有治疗作用。此外,谷氨酰胺和美沙酮被证实可缓解长春新碱神经毒性的临床症状,并改善患者生存质量[7]。B 族维生素可保护和预防神经脱髓鞘病变,促进神经修复。一项随机、双盲、多中心研究显示,维生素 B_6 和维生素 B_{12} 可显著降低长春新碱神经毒性的发生率、相对风险和严重程度,维生素 B_6 和维生素 B_{12} 可推荐作为长春新碱诱导的周围神经病变的神经保护剂[16]。Talebian A 等[10]报道 1 例 2.5 岁肾母细胞瘤患儿长春新碱所致双侧眼睑下垂应用维生素 B_6 和溴吡斯的明治疗 7 d 后症状消失,推荐维生素 B_6 用于治疗长春新碱所致严重神经毒性。此外,一项单中心研究表明维生素 B_6 和溴吡斯的明可能是儿童急性淋巴细胞白血病患者长春新碱诱导的周围神经病变的有效选择[17]。结合本例患儿年龄、颅神经毒性严重程度、药物可及性和安全性,建议后续停用长春新碱化疗,并给予患儿复合维生素 B,4 周后复诊患儿双侧眼睑下垂明显好转。

本例患儿使用长春新碱单药化疗后发生双侧眼睑下垂,停药并给予复合维生素 B 治疗,4 周后复诊发现患儿双侧眼睑下垂明显好转。长春新碱可治疗多种儿童肿瘤,如肾母细胞瘤、横纹肌肉瘤、视网膜母细胞瘤等,国内外已有>2 岁儿童应用长春新碱所致眼睑下垂相关研究,但未见其较低累积剂量致婴儿双侧眼睑下垂病例报道,儿科肿瘤医师应及时对该药低剂量致婴儿眼睑下垂作出判断,并及时采取相应措施。

参考文献:

[1] MORESS G R, D'AGOSTINO A N, JARCHO L W. Neuropathy in lymphoblastic leukemia treated with vincristine [J]. Arch Neurol, 1967, 16(4): 377-384.

[2] ALBERT D M, WONG V G, HENDERSON E S. Ocular complications of vincristine therapy [J]. Archives ophthalmology, 1967, 78(6): 709-713.

[3] LEGHA S S. Vincristine neurotoxicity. Pathophysiology and management [J]. Med Toxicol, 1986, 1(6): 421-427.

[4] 任晓娟, 王玲, 张辉, 等. 长春新碱所致神经毒性机制的研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2019, 24(4): 217-222.

[5] DIXIT G, DHINGRA A, KAUSHAL D. Vincristine induced cranial neuropathy [J]. Journal of the association of physicians of India, 2012, 60(3): 56-58.

[6] BAY A, YILMAZ C, YILMAZ N, et al. Vincristine induced cranial polyneuropathy [J]. Indian J Pediatr, 2006, 73(6): 531-533.

[7] LI G Z, HU Y H, LI D Y, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy: a mini-review [J]. Neuro toxicology, 2020, 81(10): 161-171.

[8] FEIZ A, REZAMAND A, BARZEGAR M, et al. Electrophysiological consequences of vincristine contained chemotherapy in children: a cohort study [J]. Journal of pediatric neurology, 2015, 7(4): 351-356.

[9] VELDE M, KASPERS G L, ABBINK F, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: a systematic review [J]. Critical reviews in oncology/hematology, 2017: 114-130. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.04.004.

[10] TALEBIAN A, GOUDARZI RM, MOHAMMADZADEH M, et al. Vincristine-induced cranial neuropathy [J]. Iran J Child Neurol, 2014, 8(1): 66-68.

[11] MORIYAMA B, HENNING S A, LEUNG J, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases [J]. Mycoses: diagnosis, therapy and prophylaxis of fungal diseases, 2012, 55(4): 290-297.

[12] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. (2012-11-01)[2020-06-20]. http://www.gxfda.gov.cn/gxfdanet/gxadrxzzx/76526.jhtml.

[13] ARGYRIOU A A, BRUNA J, MARMIROLI P, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 82(1): 51-77.

[14] JAMES A, MIRIAM F. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding [J]. F1000 research, 2016, 5: 1466. doi: 10.12688/f1000research.8053.1

[15] PALKAR A H, NAIR A G, DESAI R J, et al. Vincristine-induced neuropathy presenting as ptosis and ophthalmoplegia in a 2-year-old boy [J]. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2015, 52: e34-e37. doi: 10.3928/01913913-20150629-01.

[16] FATIHA T J, FERDAUSH A S, SAYEDUR R, et al. Neuroprotective effect of vitamin B_6 and vitamin B_{12} against vincristine-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter trial [J]. Pharmaceutics and pharmacology research, 2022, 5(5). doi: 10.31579/2693-7247/080.

[17] KKER S A, GZMEN S, DEMIRA B, et al. Effect of pyridoxine plus pyridostigmine treatment on vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a single-center experience [J]. Neurological sciences, 2021, 42(9): 3681-3686.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2022-10-12　修回日期:2022-11-10)