

免疫检查点抑制剂诱发心肌炎、肌炎和噬血细胞综合征

1 例

陶惠平^{1,2} 邱敏珊² 沈利汉^{1,2}

¹ 广东医科大学第一临床医学院, 湛江 524000; ² 南方医科大学第十附属医院 (东莞市人民医院) 重症医学科, 东莞 523000

通信作者: 沈利汉, Email: shenlihan@hotmail.com

基金项目: 东莞市社会发展科技重点项目 (20221800906292)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.05.019

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 作为抗肿瘤药物在国内应用日趋增多, 免疫相关不良反应 (immunerelated adverse events, irAEs) 报道逐年攀升^[1-2]。本文报道 1 例非小细胞肺癌患者, 接受 ICIs 治疗后出现心肌炎、心源性休克、肌炎, 合并噬血细胞综合征。经成人体外心肺复苏 (extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR)、糖皮质激素、血浆置换等治疗, 救治成功。ICIs 临床应用可能诱发多系统免疫相关不良反应, 早期诊断、规范诊治, 降低病死率。

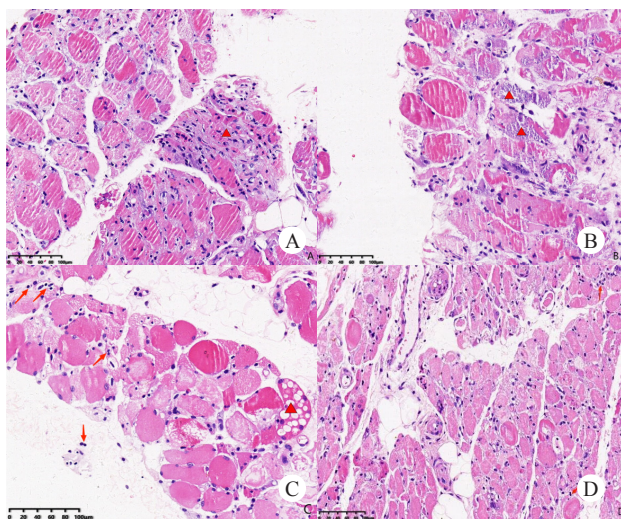
1 病例资料

患者女, 51 岁。因“肺癌综合治疗 3 年余, 气促、乏力 1 周”于 2021 年 12 月 16 日入院。2018 年 9 月 19 日外院行肺癌切除术, 术后病理示低分化鳞状细胞癌。2021 年 10 月外院 PET-CT 示肺癌复发, 11 月 25 日在外院行第 2 周期纳武利尤单抗 (200 mg 静滴), 完善心肌损伤标志物未见异常, 超声心动图示射血分数 (ejection fractions, EF) 73%, 未见室壁运动异常。用药后 14 d 出现呼吸急促、疲乏, 血压降至 92/43 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 复查肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 811.6 U/L (参考值 <200 U/L), 肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase-MB, CK-MB) 27 U/L (参考值 <25 U/L), 肌红蛋白 (myoglobin, Myo) 211.67 ng/mL (参考值 <65.8 ng/mL), 高敏肌钙蛋白 I (high-sensitivity cardiac troponin I, hsTnI) 3 510 pg/mL (参考值 <17.5 pg/mL) 偏高。心电图示窦性心动过速, 心脏超声示心肌收缩明显减弱, 并出现心脏骤停, 考虑 ICIs 相关心肌炎、心源性休克, 经 ECPR 治疗后患者恢复自主循环, 转至本院重症监护室治疗。既往否认心脏病、高血压、糖尿病、自身免疫性疾病史, 否认近期感冒病史。

体格检查: 体温 36.5 °C, 心率 122 次/min, 呼吸 20

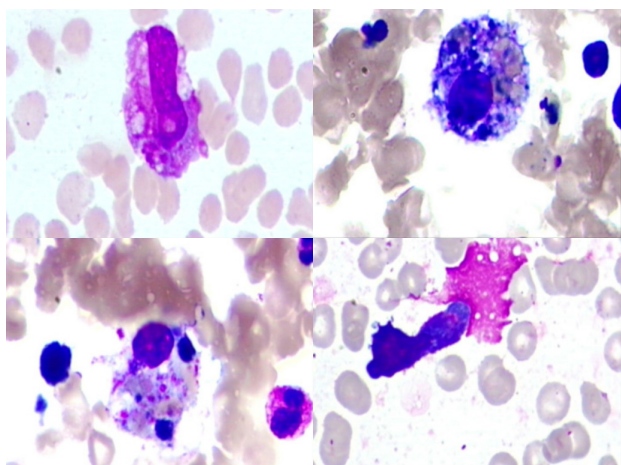
次/min, 血压 130/101 mmHg, 双下肺可闻及湿性啰音, 心律齐, 各瓣膜听诊区无杂音。四肢肌力 I 级。实验室检查: hsTnI 6 567.2 pg/mL, CK-MB 61.4 U/L, CK 5 491 U/L, Myo>3 769 ng/mL, B 型利钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) >5 009 pg/mL (参考值 <100 pg/mL), 自身抗体示: 抗核糖核蛋白抗体、抗干燥综合征 A 型抗体阳性; 抗 Sm (Smith) 抗体、抗环瓜氨酸肽抗体、抗干燥综合征 B 型抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗拓扑异构酶 -1 抗体、抗多发性肌炎/硬皮病复合物抗体、抗组氨酰 tRNA 合成酶抗体阴性。超声心动图示左心室壁运动明显减弱, EF 21%。心电图: 窦性心律, 未见特异性 ST-T 改变。胸片示双肺多发渗出病变。诊断 ICIs 相关心肌炎、肌炎, 考虑患者病情危重, 未行心脏 MRI、心内膜心肌活检, 行腓肠肌活检 (图 1)。入院予以静脉-动脉体外膜氧合 (venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation, V-A ECMO) 支持 (转速 3 500 r/min, 流量 2.80 L/min)、静脉注射甲泼尼龙 (0.5 g/d, 持续 3 d)、免疫球蛋白 (10 g/d, 持续 3 d)、血浆置换 (持续 3 d)、阿巴西普 (250 mg, 1 次)、抗感染、维持内环境稳定等治疗, 3 d 后复查 CK、CK-MB、hsTnI 明显下降, 激素调整为 0.25 g/d (持续 5 d)。ECMO 支持 110 h 患者循环稳定, 心功能逐渐恢复, 顺利撤离 ECMO。第 6 天起患者反复发热, 热峰 39.0 °C, 降钙素原 0.91 ng/mL、白介素 -6 1.30 pg/mL, 胸片示两肺病变较前减轻, 静脉导管和外周血培养阴性, 血红蛋白 67 g/L, 血小板 $15 \times 10^9/L$, 纤维蛋白原 0.94 g/L, 甘油三酯 4.19 mmol/L, 铁蛋白 1 405 $\mu\text{g/L}$ (参考值 <306.8 $\mu\text{g/L}$), NK 细胞活性低, 可溶性白细胞介素 -2 受体 sCD25 1 028 U/mL, 抗人球蛋白试验 (Coomb's) 试验阴性, 骨髓穿刺活检见噬血现象 (图 2), 考虑 ICIs 相关噬血细胞综合征, 给予激素 (0.12 g/d, 连用 3 d)、免疫球蛋白 (5 g/d, 连用 3 d) 及血浆置换 (连用 3 d)、输注成分血

治疗,患者体温下降至正常范围,复查血红蛋白、血小板恢复正常。后续患者病情好转出院。



肌组织见散在坏死(图A中三角形区域)、钙化(图B中三角形区域)、空泡变性(图C中三角形区域),部分肌纤维萎缩(图A中三角形区域)。局灶间质见中性粒细胞及淋巴细胞浸润(图C及图D中红色箭头区域)

图1 腓肠肌肌组织病理(苏木精-伊红染色,×200)



可见嗜血细胞,偶见异型淋巴细胞

图2 骨髓细胞形态学检查(瑞氏染色,×1000)

2 讨论

ICIs 包括程序性死亡受体 1 (PD-1) / 程序性死亡受体配体 1 (PD-L1) 抑制剂,细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 抑制剂,通过阻断 T 淋巴细胞表达的抑制剂受体及相关配体的相互作用,重新激活机体抗肿瘤细胞的免疫应答,发挥抗肿瘤作用,有助于改善肿瘤生存者的长期预后。ICIs 导致的 irAEs 可引起机体多器官功能障碍^[3],常见累及皮肤、胃肠道、内分泌系统。而罕见的 irAEs 如心肌炎、肌炎、血液毒性反应等,发病率低^[4]。2018 年一项评估 ICIs 与心脏毒性之间的研究显示,免疫不良事件包括心肌炎、心包炎、心律失常以及心力衰竭等,其中心肌

炎致死率 50%^[5]。

ICIs 相关心肌炎^[6]发病机制复杂,可导致如心律失常、暴发性心肌炎、心源性休克等,诊断金标准是心内膜心肌活检,典型表现为淋巴细胞和巨噬细胞浸润以及心肌纤维化,但可以结合心肌损伤标志物、心脏影像学、临床症状协助诊断。

值得注意的是,美国临床肿瘤学会(ASCO)/NCCN 指南^[2,7]指出,ICIs 相关的毒性分级为:G1 为 1 级毒性(轻度),建议继续接受 ICIs 治疗;G2 为 2 级毒性(中度),暂停 ICIs 治疗,给予小剂量的糖皮质激素治疗,在症状和(或)实验室检测指标恢复至 1 级或 1 级以下时建议维持 ICIs 治疗;G3 为 3 级毒性(重度),G4 为 4 级毒性(危及生命),对于 3 级甚至 4 级毒性,建议永久停用 ICIs 治疗,尽快给予大剂量糖皮质激素治疗,必要时可以联合其他免疫抑制剂,包括英夫利单抗、吗替麦考酚酯或抗胸腺细胞免疫球蛋白等,以及早期的心脏移植,减少心血管相关免疫不良事件发生。

此外,ICIs 相关性心肌炎容易合并其他系统 irAE^[8-9],如神经系统、肌肉骨骼系统等。Allenbach 等^[9]发现 ICIs 相关性肌炎发生率 <1%,相比非心肌炎患者,合并重症心肌炎的免疫性肌炎患者病死率 >50%。一项纳入 9 088 例接受了至少一次 ICIs 治疗的肿瘤患者单中心回顾性研究^[10],临床数据显示 36 例(0.4%)患者发生了免疫检查点抑制剂相关肌炎,中位发生时间为接受 ICIs 治疗后的 27 (7, 161) d。相关文献报道,ICIs 相关性心肌炎合并肌炎治疗方案^[11-12]以糖皮质激素为核心,推荐联合其他免疫抑制剂如阿巴西普、免疫球蛋白或血浆置换等。本例患者使用第 2 次 ICIs 后 14 d 出现呼吸急促、疲乏,并出现心脏骤停,hsTnI、CK-MB、CK、Myo、BNP 骤升,炎症指标不高,超声心动图未见节段性室壁运动异常,行腓肠肌活检(图 1),血培养阴性。排除脓毒症心肌病、心肌梗死,诊断 ICIs 相关性心肌炎、心源性休克、肌炎。患者通过 ECPR、糖皮质激素、免疫球蛋白、阿巴西普、血浆置换等治疗,复查心肌损伤标志物明显下降,循环稳定。

既往文献报道 ICIs 相关血液毒性事件^[13]发生率为 0.5%~3.6%,较为罕见,包括自身免疫性溶血性贫血、免疫性血小板减少症、再生障碍性贫血以及噬血细胞综合征等,其临床表现缺乏特异性,发病机制复杂,病因仍未完全阐明。

噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一种免疫过度激活介导的严重炎症反应综合征^[14]。一项来源于 VigiBase 数据库的临床回顾性分析显示,168 例 ICIs 血液毒性事件的发病时间 40 (3, 405) d,其中 HLH (26 例)发生较早,接

受 ICIs 治疗后中位时间 26 d, 病死率高达 23%^[15]。

参考 HLH-2004 诊断标准^[6], 本例患者病程中反复发热, 血细胞减少、高甘油三酯血症、低纤维蛋白原血症、骨髓穿刺活检见噬血现象、NK 细胞活性低、铁蛋白水平升高。感染性病因可能性低, 考虑 HLH 与免疫检查点抑制剂相关。患者通过糖皮质激素、免疫球蛋白、血浆置换等治疗, 体温逐渐下降至正常范围, 血细胞(血红蛋白、血小板)升至正常范围。

综上所述, ICIs 诱发的免疫相关心肌炎、肌炎和噬血细胞综合征发生率低, 早期诊断困难, 病情进展快, 病死率高, 临床医师需及时识别及处理。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: an overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 62: 29-39. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.06.001.
- [2] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [3] Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 38. DOI: 10.1038/s41572-020-0160-6.
- [4] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- [5] Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1579-1589. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
- [6] Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, et al. Clinical strategy for the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a narrative review[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(11): 1329-1337. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.2241.
- [7] Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36): 4073-4126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440.
- [8] Pathak R, Katel A, Massarelli E, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis with Myositis/myasthenia gravis overlap syndrome: a systematic review of cases[J]. *Oncologist*, 2021, 26(12): 1052-1061. DOI: 10.1002/onco.13931.
- [9] Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(8): 102586. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102586.
- [10] Aldrich J, Pundole X, Tummala S, et al. Inflammatory Myositis in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(5): 866-874. DOI: 10.1002/art.41604.
- [11] Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2): 171-190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- [12] Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2377-2379. DOI: 10.1056/NEJMc1901677.
- [13] Michot JM, Lazarovici J, Tieu A, et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage?[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 122: 72-90. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.07.014.
- [14] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022年版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(20): 1492-1499. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220310-00488.
- [15] Davis EJ, Salem JE, Young A, et al. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. *Oncologist*, 2019, 24(5): 584-588. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0574.
- [16] La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Blood*, 2019, 133(23): 2465-2477. DOI: 10.1182/blood.2018894618.

(收稿日期: 2023-07-26)

(本文编辑: 姜宇婷)