

免疫检查点抑制剂相关暴发性心肌炎合并严重肌炎1例

胡 玲¹, 谢学猛^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院重症医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘 要

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是肿瘤治疗领域近年来取得的重大进展之一。随着ICIs的广泛应用, 其免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)也逐年增加。我们报道了1例肾癌患者在使用替雷丽珠单抗治疗后发生ICIs相关的暴发性心肌炎和严重肌炎。在早期诊断的基础上, 我们运用体外氧合膜肺(Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO)技术纠正休克、维持循环, 积极应用激素冲击辅以免疫球蛋白、血浆置换等治疗, 患者心功能逐步好转。后期经过长达3个月的支持治疗和康复训练, 患者肌力恢复, 好转出院。本文旨在为临床医生识别、诊断以及治疗irAEs提供参考。

关键词

免疫检查点抑制剂, 免疫相关不良反应, 爆发性心肌炎, 肌炎, 肌无力

A Case Report about Immune Checkpoint Inhibitor-Related Fulminant Myocarditis Complicated with Severe Myositis

Ling Hu¹, Xuemeng Xie^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 31st, 2024

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are one of the major advances in the field of tumor treatment

*通讯作者。

文章引用: 胡玲, 谢学猛. 免疫检查点抑制剂相关暴发性心肌炎合并严重肌炎 1 例[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2758-2762. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34391

in recent years. With the widespread application of ICIs, their immune-related adverse events (irAEs) have also increased year by year. We report a case of a renal cancer patient who developed ICI-related fulminant myocarditis and severe myositis after treatment with tislelizumab. Based on early diagnosis, we used extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) technology to correct shock and maintain circulation, and actively applied hormone shock therapy supplemented by immunoglobulin and plasma exchange. The patient's cardiac function gradually improved. After up to three months of supportive treatment and rehabilitation training in the later stage, the patient's muscle strength recovered and was discharged with improvement. This article aims to provide a reference for clinicians to identify, diagnose and treat irAEs.

Keywords

Immune Checkpoint Inhibitors, Immune-Related Adverse Events, Fulminant Myocarditis, Myositis, Muscle Weakness

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

免疫检查点(immune checkpoints, ICs)是 T 细胞受体与相应配体的统称,二者结合可以激活或抑制下游信号通路,起到免疫激活或抑制作用[1]。抑制性 ICs 是免疫系统的“刹车系统”,激活后能阻止免疫系统攻击机体正常细胞,但它们也经常被肿瘤细胞用来逃避免疫监视,主要包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4 (CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1)或程序性细胞死亡蛋白配体 1 (PD-L1)等[2]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)通过阻断肿瘤细胞用来逃避免疫系统监视的通路,从而激活 T 细胞对癌细胞的细胞毒性[3]。ICIs 一方面增强 T 细胞的抗肿瘤免疫活性,一方面不可避免的引起多种器官发生免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs),其中一些是严重甚至致命的,可以发生在多种器官或系统中,包括心脏、肺、骨髓、肝脏、肾脏、骨骼肌、神经系统等[2]。替雷利珠单抗是一种抗 PD-1 单克隆抗体,常与酪氨酸激酶抑制剂联合应用于晚期肾癌患者的治疗。研究表明,与单药治疗相比,该类患者往往生存期延长[4]。本文中,我们报道一例肾癌患者在应用替雷利珠单抗后发生的危及生命的 irAEs 风暴。

2. 病例资料

患者女性,62岁,农民,既往高血压病史,2015年因右肾癌行“右肾切除术”,2020年因左肾癌行“左肾部分切除术”,近期因出现“肾肿瘤胰腺转移”于入院前2周使用替雷利珠单抗治疗2个疗程。因“胸闷伴乏力10余天,加重2小时”于2024年5月4日入院。入院10天前患者出现胸闷、乏力并逐渐加重,伴有精神不振,无胸痛、无咯血、无发热、无咳嗽咳痰,入院前2小时前出现胸闷加重来诊。查体:T:36.6℃,P96次/分,R25次/分,BP82/53 mmHg,神志淡漠,反应迟钝,皮肤湿冷,双侧呼吸音粗,未闻及干湿啰音,无胸膜摩擦音。心前区无异常隆起,无震颤,心律不齐,心音低钝,无周围血管征,颈软,四肢肌力0级,双侧巴氏征阴性。四肢腱反射消失。动脉血气分析:氧饱和度:87.2%,血液酸碱度:7.19,二氧化碳分压:79 mmHg,氧分压:66 mmHg,乳酸:3.3 mmol/L,吸入氧浓度:33%;肌钙蛋白T:5.170 ng/ml;肌红蛋白:>600.00 ng/ml;NTPRO-BNP:21,624 pg/ml,肌酸激酶:3005 U/L,肌酸激酶同工酶 MB:204 ng/ml,乳酸脱氢酶 2186 U/L,心电图:室性心动过速、心前区导联 ST 段抬

高。心脏彩超:左室扩大(61 mm)、左室多节段室壁运动异常(左室前壁、前室间隔室壁运动消失,下壁收缩幅度明显减低)、左室功能减低(LVEF: 24%)。肺部超声:心衰肺水肿表现。

患者入院急性心力衰竭、心源性休克、室性心动过速诊断是明确的。患者近期无发热、上呼吸道感染等病毒性心肌炎诱因,无胸痛等典型心肌梗死症状,结合近期应用替雷丽珠单抗,发病伴随肢体肌力下降,因此心力衰竭的原因首先考虑免疫检查点抑制剂相关的暴发性心肌炎,免疫检查点相关的肌炎、外周神经损伤或重症肌无力不能排除。反复发作的室性心动过速伴低血压提示心功能仍有恶化趋势,因此建议转ICU治疗。

患者于入院当天转入ICU,呼吸循环衰竭进一步恶化,行气管插管接呼吸机辅助呼吸、VA-ECMO体外循环支持治疗。根据《免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与专家共识》,给予甲泼尼龙琥珀酸钠1 g静滴冲击治疗,同时给予血浆置换清除炎症介质、免疫复合物,丙种球蛋白免疫调节治疗,积极纠正和预防心律失常、维持血压、镇痛镇静等治疗。5月4日和5月5日,患者反复出现室颤和室性心动过速,予以电除颤、抗心律失常药物治疗。5月6日开始,患者心室电风暴逐渐缓解,心肌损伤标记物逐渐下降,血流动力学逐渐稳定,至5月9日,心脏彩超提示收缩良好(LVEF: 40%、LVOTVTI: 18 cm、S': 12 cm/s),撤机试验通过。成功撤离ECMO。

撤离ECMO后停用镇静药物,患者神志清楚,眼睑下垂,四肢肌张力低,四肢近端肌力2级,四肢远端肌力0级,头颈部不能抬举,呼吸肌无力,脱呼吸机困难。完善相关检查:①肌酸激酶:374 U/L,肌酸激酶同工酶MB: 17 ng/ml,乳酸脱氢酶617 U/L;②四肢肌电图:上下肢周围神经损害(累及运动纤维),轴索损害为主。③肌炎抗体谱、抗核抗体全谱:阴性。脑脊液常规和生化:正常。神经节苷酯抗体:阴性。考虑患者合并ICIs相关的肌炎和外周神经损伤。患者于5月20日行气管切开术,术后继续予激素、营养神经、控制感染和积极康复锻炼。此后肌力逐渐好转,肌酶逐渐恢复正常。患者于8月1日脱离呼吸机,并于8月17日拔除气管插管套管。8月30日心脏磁共振检查:左室心肌T1值弥漫性增高并插入点区、间隔壁轻度延迟强化,中间段间隔壁、下壁及心尖段各壁T2值略增高:心肌炎、心肌损伤可考虑。左冠状动脉主干、前降支、回旋支、右冠状动脉未见明确狭窄性病变。9月2日好转出院。

2024年10月1日心内科门诊随诊:患者肌力正常、呼吸平稳,心脏超声:左室EF值:57%。肌酸激酶:187 U/L,肌酸激酶同工酶MB: 12.5 ng/ml。

3. 讨论

ICIs相关心肌炎是一种发生率低但致死率高的iRAE,其发病机制尚未完全清楚。在一项964人大型回顾性研究中,接受ICIs治疗的患者1.14%发生心肌炎,其中高达46%患者出现不良心脏事件,包括心血管死亡、心脏骤停、心源性休克和血流动力学不稳定的完全性传导阻滞等。在已报道的病例中,ICIs相关心肌炎几乎所有病例出现心肌损伤标记物、脑利钠肽升高以及心电图异常,但也有51%的病例射血分数正常[5]。心内膜活检作为诊断ICIs相关心肌炎的金标准,但是在临床上往往不易获得[6]。《2022年欧洲心脏病学会肿瘤心脏病学指南》表明临床医生可根据患者临床症状、生物标志物、心电图、超声心动图等易获得的临床证据做出明确临床诊断,而不必等待心内膜心肌活检或心脏磁共振成像等较难获取的辅助检查结果,这为心肌炎的早诊断、早治疗提供了有力帮助,有助于改善患者预后[7][8]。该患者入院临床表现为胸闷、无力,心肌损伤标记物、BNP升高,超声心电图提示室壁多节段性运动异常,肺水肿、心源性休克,结合病史,在疾病早期确立了诊断并及时给予标准治疗,后期的心脏磁共振检查也证实了诊断准确无误。

神经免疫相关不良事件(neurological immune-related adverse events, NAEs)是ICIs的罕见并发症,发生率约1%~5%,涉及中枢神经系统和周围神经系统,主要包括肌炎、重症肌无力以及周围神经病变,同一

患者可能存在不止一种 NAE 或者重叠综合征[9]。NAEs 诊断较为困难, 需结合病史、临床表现以及专科体格检查, 辅以自身免疫性抗体检测、脑脊液分析、心电图、肌电图、磁共振成像、脑电图、肌电图以及必要时病理活检等, 并且除外其他原因导致的神经系统病变[10]。

肌炎患者通常表现为近端肢体无力、疼痛、CK 升高和典型的肌电图表现, 通常这些表现即可以诊断, 必要时行肌肉活检进一步明确诊断[11]。诊断肌炎的同时, 需要评估是否同时合并 ICI 相关的重症肌无力(immune-related myasthenia gravis, irMG)。irMG 的发病率为小于 1%, 死亡率约 20% [12]。在一项回顾性研究中, 约 45%的 irMG 患者出现呼吸衰竭(29/65), 且 irMG 合并心肌炎、肌炎患者比单独 MG 患者更易发生呼吸衰竭(54%/42%) [13]。然而, 由于轻症患者具有非特异性症状(例如全身无力和疲劳), 可能与癌症造成的乏力、疲劳混淆[9]。irMG 的典型症状包括疲劳或波动性肌无力、近端肢体或延髓肌群无力, 以及上睑下垂和复视等眼部症状[11]。与肌炎相反, 疼痛和肌酸激酶升高在 irMG 中不常见, 且大约三分之二的 irMG 患者抗乙酰胆碱受体抗体(AchR)呈阳性[11]。该患者未行 AchR 和新斯的明试验, 但是眼睑下垂和呼吸肌无力的临床表现支持合并 irMG。

免疫相关性周围神经损害多表现为运动神经损害为主的神经损害症状, 其病变基础为周围神经脱髓鞘。电生理检查可表现为 F 波潜伏期延长、周围神经传导速度降低和传导阻滞等改变[14]。该患者四肢肌电图表现符合周围神经损害, 因此我们认为, 其符合 ICI 相关的肌炎、重症肌无力以及周围神经损害重叠综合征。

ICI 导致多系统受累危重的病例在临床相对少见, 尚缺失相关研究[7]。目前免疫抑制治疗是 ICI 相关心肌炎、肌炎以及重症肌无力的最主要治疗措施, 糖皮质激素为一线治疗药物。早期足量的糖皮质激素有助于改善心肌炎预后, 激素用量可根据心肌炎的分型调整。但是各国指南、共识对于糖皮质激素用法、用量以及减量方案上存在差别。对于重型以及危重型心肌炎推荐给予甲基强的松(1 g/d)冲击治疗 3~5 天, 联合免疫球蛋白、血浆置换以及生命支持等[7][8]。研究表明, 合并重症肌无力时, 与单独接受类固醇治疗的患者相比, 联合免疫球蛋白或血浆置换治疗的患者观察到更好的结局[13]。

本例患者入院时已经合并严重的呼吸循环衰竭, 我们应用 VA-ECMO 代替部分心肺功能, 为心功能的恢复和挽救患者生命争取了宝贵的时间。在激素冲击、血浆置换和免疫球蛋白的联合治疗方案下, 患者心力衰竭和恶性心律失常得以迅速纠正。经过长期的康复训练以及支持治疗, 因肌炎导致的肌无力逐渐好转并出院。这提示对于发生 iRAEs 的危重症患者, 早期诊断和规范化治疗十分关键; 对于病情危重、累及多系统的 iRAEs 患者建议尽早入住 ICU, 根据病情制定个性化治疗方案。随着 ICI 的广泛应用, 重症医学相关的从业者需要增加对 iRAEs 的认识。

声 明

该病例报告已获得病人的知情同意。

基金项目

济宁市重点研发计划项目(2023YXNS114)。

参考文献

- [1] Ephraim, R., Fraser, S., Nurgali, K. and Apostolopoulos, V. (2022) Checkpoint Markers and Tumor Microenvironment: What Do We Know? *Cancers*, **14**, Article No. 3788. <https://doi.org/10.3390/cancers14153788>
- [2] Yin, Q., Wu, L., Han, L., Zheng, X., Tong, R., Li, L., et al. (2023) Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1167975. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1167975>

- [3] Wei, S.C., Duffy, C.R. and Allison, J.P. (2018) Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discovery*, **8**, 1069-1086. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-0367>
- [4] Rini, B.I., Battle, D., Figlin, R.A., George, D.J., Hammers, H., Hutson, T., *et al.* (2019) The Society for Immunotherapy of Cancer Consensus Statement on Immunotherapy for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC). *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **7**, Article No. 354. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0813-8>
- [5] Mahmood, S.S., Fradley, M.G., Cohen, J.V., Nohria, A., Reynolds, K.L., Heinzerling, L.M., *et al.* (2018) Myocarditis in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, 1755-1764. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037>
- [6] Palaskas, N.L., Segura, A., Lelenwa, L., Siddiqui, B.A., Subudhi, S.K., Lopez-Mattei, J., *et al.* (2021) Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Elucidating the Spectrum of Disease through Endomyocardial Biopsy. *European Journal of Heart Failure*, **23**, 1725-1735. <https://doi.org/10.1002/ehj.2265>
- [7] Lyon, A.R., López-Fernández, T., Couch, L.S., Asteggiano, R., Aznar, M.C., Bergler-Klein, J., *et al.* (2022) 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*, **43**, 4229-4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- [8] 孟真, 任景怡. 《欧洲心脏病学会肿瘤心脏病学指南 2022 版》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2022, 27(6): 507-12.
- [9] Reynolds, K.L. and Guidon, A.C. (2018) Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Neurologic Toxicity: Illustrative Case and Review of the Literature. *The Oncologist*, **24**, 435-443. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0359>
- [10] 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 免疫检查点抑制剂相关神经不良反应诊治中国专家共识(2022 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(9): 935-941.
- [11] Jordan, B., Benesova, K., Hassel, J.C., Wick, W. and Jordan, K. (2021) How We Identify and Treat Neuromuscular Toxicity Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *ESMO Open*, **6**, Article ID: 100317. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100317>
- [12] Johnson, D.B., Manouchehri, A., Haugh, A.M., Quach, H.T., Balko, J.M., Lebrun-Vignes, B., *et al.* (2019) Neurologic Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Pharmacovigilance Study. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **7**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0617-x>
- [13] Safa, H., Johnson, D.H., Trinh, V.A., Rodgers, T.E., Lin, H., Suarez-Almazor, M.E., *et al.* (2019) Immune Checkpoint Inhibitor Related Myasthenia Gravis: Single Center Experience and Systematic Review of the Literature. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **7**, Article No. 319. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0774-y>
- [14] Chen, X., Haggiagi, A., Tzatha, E., DeAngelis, L.M. and Santomaso, B. (2019) Electrophysiological Findings in Immune Checkpoint Inhibitor-Related Peripheral Neuropathy. *Clinical Neurophysiology*, **130**, 1440-1445. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.03.035>