

程序性细胞死亡配体 1 单抗继发噬血细胞综合征 1 例

孟广强¹ 冯洒然¹ 吴韶飞² 刘倩¹ 王焱¹

¹ 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)血液内科, 山东济南 250014; ² 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)感染科, 山东济南 250014

关键词 程序性细胞死亡配体 1 单抗; 噬血细胞综合征; 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良事件

中图分类号 R557+.4 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250219

噬血细胞综合征又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是一种免疫介导的以炎症因子过度分泌为特征的临床综合征。程序性细胞死亡配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 单抗是一种免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs), 通过激活 T 细胞使其重新获得对肿瘤细胞的杀伤活性而用于肿瘤的治疗。随着 ICIs 在肿瘤治疗中的广泛应用, 由其继发的免疫相关不良事件(immune-related adverse effects, irAEs) 的报道也逐渐增多。在众多 irAEs 中, HLH 是一种罕见且危重的临床综合征。本文报道 1 例肝癌患者接受 PD-L1 单抗(阿替利珠单抗)后继发 HLH, 探讨 ICIs 继发 HLH 的相关机制、治疗及转归, 为临床用药提供参考。

患者女, 53 岁, 2023 年 6 月诊断为“肝癌”。多次接受肝动脉化疗栓塞治疗。后于 2023 年 8 月开始行“阿替利珠单抗联合仑伐替尼”抗肿瘤治疗。患者应用阿替利珠单抗 1 200 mg/疗程(3 周 1 个疗程), 分别于 2023 年 8 月 4 日和 8 月 26 日接受 2 个疗程治疗, 后于 2023 年 10 月 3 日出现发热, 体温最高至 39.1℃。入院后完善相关检查: 血常规: 白细胞 $3.1 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $2.6 \times 10^9/L$, 血红蛋白 117.0 g/L, 血小板 $88 \times 10^9/L$; C 反应蛋白 69.1 mg/L; 降钙素原 4.454 ng/mL; 肝功能: 丙氨酸转氨酶 61.60 U/L, 天门冬氨酸转氨酶 457.10 U/L, 总胆红素 52.20 $\mu\text{mol/L}$, 白蛋白 28.90 g/L, 乳酸脱氢酶 1 581.00 U/L; 纤维蛋白原 1.49 g/L; 血清甘油三酯 2.45 mmol/L; 自身抗体谱阴性; 胸腹部 CT: 肺炎、胸腔积液、肝硬化、脾大、腹水。反复查血培养均阴性。先后给予莫西沙星、哌拉西林他唑巴坦、美罗培南抗感染及对症支持治疗, 抗感染治疗 1 周后复查胸部 CT 提示肺炎、胸腔积液较前好转, 见图 1。但患者仍有间断发热。肝病科医师评估肝癌未进展, 病情稳定。复查血常规血细胞呈进行性下降趋势: 白细胞 $1.7 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $1.2 \times 10^9/L$, 血红蛋白 91.0 g/L, 血小板 $20 \times 10^9/L$; 复查甘油三酯 3.75 mmol/L 较前增高; 查血清铁蛋白 $>40\ 000.00\ \text{ng/mL}$; 细胞因子: 白介素(interleukin, IL)-6 17.81 pg/mL, IL-10 17.93 pg/mL, 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 103.93 pg/mL, 均呈增高趋势; 可溶性 CD25 174.5 IU/mL(增高); Epstein-Barr 病毒(Epstein-Barr virus, EBV) DNA 阴性; CMV DNA 阴性。骨髓细胞学提示可见

噬血现象, 见图 2; 骨髓活检病理示: 骨髓增生大致正常; 未见肿瘤细胞。结合患者有反复发热、血细胞下降、铁蛋白升高、甘油三酯升高、纤维蛋白原降低、脾大及噬血现象, 考虑患者为噬血细胞综合征, 给予地塞米松(10 mg/m², 每 2 周减半量)、人免疫球蛋白(10 g/d, 共 5d)和环孢素[5 mg/(kg·d)]治疗后患者体温逐渐恢复正常, 治疗 6 周后血细胞、纤维蛋白原和甘油三酯均基本恢复正常。本例患者后续未再接受 PD-L1 单抗治疗。

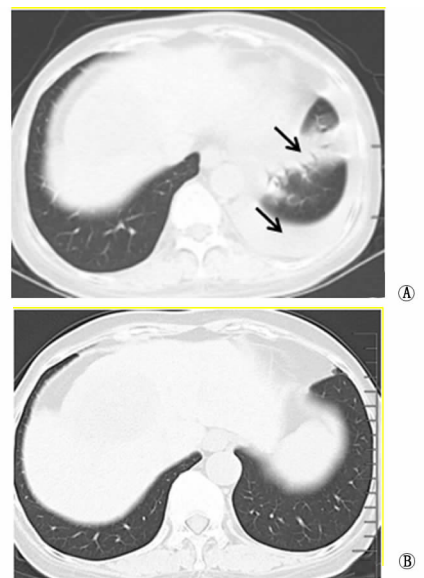


图 1 胸部 CT(① 左肺下叶感染性病变伴胸腔积液, 如箭头所示; ② 抗感染治疗后炎症病变伴积液吸收)

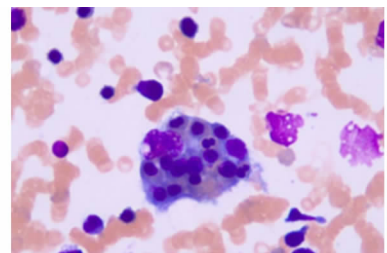


图 2 骨髓形态学涂片可见噬血细胞(HE 染色 $\times 100$)

讨论 HLH 分为原发性 HLH 和继发性 HLH。原发性 HLH 为常染色体或性染色体隐性遗传病,主要发生在婴幼儿和儿童。继发性 HLH 主要病因有感染、肿瘤和自身免疫性疾病等,其中药物继发 HLH 较为罕见。本病例病程中感染和自身免疫性疾病相关检查均阴性,肝癌经肝病科医师评估后病情稳定。结合 PD-L1 单抗用药史及发病时间等,最终考虑为 PD-L1 单抗继发 HLH。

目前 ICIs 继发 HLH 的发生率尚无确切的报道。ICIs 继发 HLH 中以程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1,PD-1)单抗继发 HLH 最常见,其次是 PD-L1 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)单抗^[1,2]。Nosedá 等^[1]在一项 38 例 ICIs 继发 HLH 的回顾性报道中,21 例为 PD-1 单抗,10 例为 PD-L1 单抗,7 例为 CTLA-4 单抗。考虑主要原因为 ICIs 在临床上以 PD-1/PD-L1 单抗较 CTLA-4 单抗更为常用。ICIs 继发 HLH 的发生时间长短不一,有研究报道 HLH 发生在首次用药的 5~110 d 之间,亦有报道在 2.9~15.4 周^[1,2]。本病例的发病时间为首次用药后约 6 周,与文献报道发生时间一致。鉴于 ICIs 继发 irAEs 的时间滞后性,在 ICIs 应用后相当长时间内,甚至在半年至 1 年内,如发生发热、血细胞减少伴肝脾肿大等均应考虑发生 HLH 的可能^[3]。ICIs 继发 HLH 的具体发病机制仍不清楚,目前一般认为与 ICIs 对 T 淋巴细胞的异常激活有关^[4]。在肿瘤组织中,PD-1 与 PD-L1 结合后可以传导抑制信号抑制 T 细胞的活性,最终使肿瘤细胞逃避了 T 细胞的杀伤^[5]。而 PD-1/PD-L1 单抗通过激活 T 细胞使其重新获得对肿瘤细胞的杀伤活性达到治疗肿瘤的目的,但是在该过程中如果 T 细胞被过度激活则可能会发生 HLH^[4,6]。此外,肿瘤患者接受化疗或免疫抑制剂均会对自身的免疫系统造成损伤,这亦会诱发感染和 HLH。Shah 等^[7]报道 1 例膀胱癌患者伴 EB 病毒感染,接受帕博利珠单抗治疗后出现 HLH,认为这可能是 EB 病毒感染与帕博利珠单抗对免疫系统稳态的双重作用或“双打击”下诱发了 HLH^[7]。

ICIs 继发 HLH 的治疗缺乏统一的标准治疗方案,目前报道的主要有:HLH-1994 方案(依托泊苷联合地塞米松)、单用大剂量激素和细胞因子阻断药物等方案^[8-10]。Dupré 等^[10]报道了 20 例 ICIs 继发 HLH,所有患者均接受了激素治疗,在激素治疗基础上其中 6 例接受依托泊苷治疗,2 例接受人免疫球蛋白治疗,2 例接受细胞因子阻断治疗(托珠单抗和阿那白滞素),还有 2 例接受免疫抑制剂(环孢素、他克莫司和吗替麦考酚酯);治疗后有 15 例患者的 HLH 病情得到控制。在其他 ICIs 继发 HLH 的个案报道中,选用大剂量激素方案治疗的患者较多且大部分获得不错的治疗效果。但是仍有报道发现单用大剂量激素治疗不理想,如 Malissen 等^[11]报道 3 例患者接受大剂量激素后仅有 1 例病情得到控制,2 例死亡。也有应用 HLH-1994 方案治疗获得好的治疗效果,如张婉璐等^[12]报道 1 例 ICIs 继发 HLH 接受 HLH-1994 方案诱导治疗 8 周后获得较好的治疗效果。此外,也有选择

其他针对细胞因子药物联合化疗的方案,如芦可替尼通过抑制 JAK-STAT 通路阻断炎症因子释放进而控制 HLH。Chen 等^[13]报道 2 例 PD-1 单抗诱导的 HLH,接受芦可替尼联合 DEP(脂质体多柔比星、依托泊苷、甲泼尼龙)方案后获得很好的治疗反应。本例患者接受地塞米松、人免疫球蛋白和环孢素同样获得很好的疗效,这与之前报道结果基本一致。同时本例患者的治疗也提示对于部分 ICIs 继发 HLH,应用不含依托泊苷等细胞毒药物的免疫抑制或免疫调节治疗方案同样有效。总之,目前 ICIs 继发 HLH 的报道主要为小样本或个案报道,具体何种治疗方案疗效较好,仍需要大样本的研究以证实。但是,目前对于 ICIs 继发 HLH 患者一般不再推荐继续应用 ICIs。

随着 ICIs 在肿瘤治疗中的广泛应用,其继发 HLH 的发生逐年增多。ICIs 继发 HLH 往往发生时间滞后且临床症状不典型,但是病情重、进展快、死亡率高,需要给予足够重视。ICIs 应用后一旦出现 HLH 相关疑似症状应尽快完善检查,明确诊断并尽快积极治疗,以缓解症状,挽救患者生命。

参 考 文 献

- 1 Nosedá R, Bertoli R, Müller L, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: analysis of WHO global database of individual case safety reports[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1):117.
- 2 Díaz L, Jauzelon B, Dillies AC, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with immunological checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study[J]. J Clin Med, 2023, 12(5):1985.
- 3 Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival durable tumor remission and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(5):943-954.
- 4 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.
- 5 Ai L, Xu A, Xu J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling cancer and beyond[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1248:33-59.
- 6 Tang Q, Chen Y, Li X, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers[J]. Front Immunol, 2022, 13:964442.
- 7 Shah D, Shrestha R, Ramlal R, et al. Pembrolizumab associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Ann Oncol, 2017, 28(6):1403.
- 8 祝小钰,孔繁聪,李菲.免疫治疗相关噬血细胞综合征诊疗进展[J].中国肿瘤临床,2023,50(8):423-431.
- 9 Wang C, Sun W, Li Z, et al. Clinical characteristics treatment and management of pembrolizumab induced hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Invest New Drugs, 2023, 41(6):834-841.
- 10 Dupré A, Michot JM, Schoeffler A, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis associated with immune checkpoint inhibitors: a descriptive case study and literature review[J]. Br J Haematol, 2020, 189(5):985-992.
- 11 Malissen N, Lacotte J, Du-Thanh A, et al. Macrophage activation syndrome: A new complication of checkpoint inhibitors[J]. Eur J Cancer, 2017, 77:88-89.
- 12 张婉璐,任文静,谢翌璐.信迪利单抗致噬血细胞综合征 1 例[J].中国药物应用与监测,2022,19(2):132-134.
- 13 Chen L, Wang J, Wang Z. PD-1 blockade-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis a dilemma therapeutic outcome in 2 patients with CAEBV: a case series[J]. Infect Drug Resist, 2024, 17:1545-1550.

(2024-05-13 收稿 2024-08-23 修回)