

中图分类号: R969.3; R741

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)12-0121-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.12.030



信迪利单抗致格林-巴利综合征1例临床分析*

龚 婷, 雷海波, 邹 杨, 刘 湘[△]

(湖南省湘潭市中心医院, 湖南 湘潭 411100)

摘要:目的 探讨信迪利单抗致格林-巴利综合征(GBS)的临床特点、发病机制及诊治方案。方法 回顾性分析1例应用信迪利单抗(2个周期)治疗原发性支气管肺癌诱发GBS的病例,并结合国家药品不良反应监测中心制定的不良反应关联性评价标准判断不良反应关联性,结合相关文献分析GBS的临床特点、发病机制、治疗方案等。结果 该病例的GBS可能为信迪利单抗药品不良反应,常表现为无力、反射减弱(或消失)和感觉异常,对其行血浆置换术并予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(80 mg/160 mg)治疗,后转为口服甲泼尼龙片(60 mg),好转后减量续用。其发生机制可能为激活的外周组织中T淋巴细胞与外周神经元特异性作用导致的急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病变。结论 目前国内有关信迪利单抗引起GBS的病例报道较少,其为该药罕见而严重的药品不良反应,一旦发生应首选大剂量糖皮质激素治疗,警惕治疗初期症状恶化,如无改善,可选用血浆置换或免疫球蛋白治疗。

关键词:信迪利单抗;免疫检查点抑制剂;格林-巴利综合征;药品不良反应

Clinical Analysis of Guillain-Barré Syndrome Induced by Sintilimab: A Case Report

GONG Ting, LEI Haibo, ZOU Yang, LIU Xiang

(Xiangtan Central Hospital, Xiangtan, Hunan, China 411100)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics, pathogenesis and treatment scheme of Guillain-Barré syndrome (GBS) induced by sintilimab. **Methods** A case with GBS induced by sintilimab in the treatment of primary bronchogenic carcinoma (two cycles) was analyzed retrospectively. The correlation of adverse drug reactions (ADRs) was evaluated according to the evaluation criteria for the correlation of ADRs formulated by the National Center for Adverse Drug Reaction Monitoring. The clinical characteristics, pathogenesis and treatment scheme of GBS were analyzed based on relevant studies. **Results** The GBS in this case might be an adverse reaction of sintilimab, and its clinical manifestations were weakness, reflex weakening (or disappearing) and sensory abnormality. The patient underwent plasma exchange and used Methylprednisolone Sodium Succinate for Injection (80 mg / 160 mg). Later, he used Methylprednisolone Tablets orally (60 mg) instead of the above injection, and continued to use this drug with reduced doses after improvement. The pathogenesis of GBS might be acute inflammatory demyelinating polyneuropathy induced by specific effects between activated T lymphocytes and peripheral neurons in peripheral tissue. **Conclusion** Currently, there are a few case reports of GBS induced by sintilimab in China, and it is a rare and serious ADR of the drug. Once this ADR occurs, we should prioritize high-dose glucocorticoid, and be vigilant for worsening symptoms in the early stages of treatment. If there is no improvement, we can select plasma exchange or immunoglobulin.

Key words: sintilimab; immune checkpoint inhibitors; Guillain-Barré syndrome; adverse drug reaction

信迪利单抗为人类免疫球蛋白G₄(IgG₄)单克隆抗体,能特异性结合T细胞表面的程序性死亡受体1(PD-1),

*基金项目:2021-2022年度国家抗肿瘤药物临床应用监测网肿瘤规范化诊疗中青年研究基金项目[DSS-YSF2022-03]; 2022年度湖南省湘潭市医学科研项目[2022-xyx-17]。

第一作者:龚婷,女,硕士,副主任药师,研究方向为抗肿瘤药物临床药学,(电子信箱)gongting12@126.com。

[△]通信作者:刘湘,女,硕士,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)LX19890@163.com。

[24] PARK SJ, YANG JH, PARK HJ, et al. Trough Concentrations of Vancomycin in Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0141016.

[25] 甄思思, 冯四洲. 头孢他啶-阿维巴坦在耐药菌感染中的临床应用研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(6): 752-758.

[26] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(36): 2850-2860.

[27] VAN DUIN D, LOK JJ, EARLEY M, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae [J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(2): 163-171.

[28] HAKEAM HA, ALSAHLI H, ALBABBAIN L, et al. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus colistin in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteraemia [J]. Int J Infect Dis, 2021, 109: 1-7.

(收稿日期:2022-08-03;修回日期:2022-11-06)

从而阻断肿瘤免疫耐受的PD-1/程序性死亡受体配体1(PD-L1)通路,重新激活淋巴细胞的抗肿瘤活性,从而达到治疗肿瘤的目的。信迪利单抗作为首个进入国家医保目录的PD-1抑制剂,临床应用广泛。当免疫检查点抑制剂(ICIs)触发的免疫反应累及神经系统时可能会引起神经系统免疫相关不良反应(irAEs),其发生率较低(<1%)^[1],其中格林-巴利综合征(GBS)表现为急性炎性脱髓鞘性多发性神经病变,导致快速发作的肌无力(通常由免疫介导的周围神经系统损伤引起)。本研究中对1例信迪利单抗致GBS的病例进行分析,以期临床安全使用信迪利单抗提供参考。

1 临床资料

患者,男,53岁,身高168 cm,体质量62 kg。2022年5月29日“因确诊肺腺癌2月余,四肢乏力半月余,胸闷2天”收入我院肿瘤二科。患者曾于2022年3月21日行肺穿刺活检,诊断为原发性支气管肺癌(左肺低分化腺癌并肺门、纵隔淋巴结转移cT2N3M0 III_b期);4月12日、5月10日行培美曲塞+卡铂化学药物治疗(简称化疗)联合信迪利单抗200 mg免疫治疗2个周期。本次入院后患者诉四肢麻木(双上肢、双下肢分别从肘关节、膝关节至远端)、乏力明显,不能站立行走,间断有胸闷、气短,余未诉特殊不适。入院体格检查示,体温(T)36.5℃,脉搏(P)91次/分,呼吸频率(RR)20次/分,血压(BP)113/66 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),体力状况(PS)评分3分,神清,左侧上眼睑稍下垂,呼吸平稳,唇无发绀,伸舌居中,双侧扁桃体不大,咽无充血、红肿,双肺呼吸音清,双肺未闻及明显干湿啰音,心律齐,腹平软,无压痛、反跳痛及肌紧张,肝脏肋下未触及,脾脏未触及,四肢肌力下降(4级),右侧尤甚,肌张力正常,病理征阴性,双下肢无明显水肿,臀部皮肤泛红,无破溃。1 d后行胸腹盆增强CT示,左肺下叶肺癌并左肺门及纵隔淋巴结转移;肺气肿;肺部少许炎症;肝右叶钙化灶。

患者入院时临床表现以周围神经病变为主,CT提示肿瘤进展,结合病史、体征、影像学等检查,患者四肢麻木、乏力考虑可能为以下原因:肿瘤进展致脊髓压迫;免疫相关神经系统病变;副肿瘤综合征;药品不良反应。暂予补液、营养神经、甲泼尼龙40 mg静脉滴注等对症治疗。完善相关检查,胸腰椎增强磁共振(MRI)示,腰椎退行性病变,椎间盘变性,L1/2、L2/3、L4/5椎间盘膨出,L5/S1椎间盘膨出并突出(正中型),L3/4椎间盘向左后脱垂(较前缩小)。L5椎体双侧峡部不连伴向前滑脱。腰骶部肌筋膜炎。胸椎退变,T10椎体血管瘤可能大,大致同前,建议追查以除外转移瘤。肌电图示多发性周围神经损害电生理改变,累及运动及感觉纤维,双侧对称,严重脱髓鞘损害为主伴继发轴索改变。头部+颈椎增强MRI提示轻微脑白质变性。双侧上颌窦炎。

C5、C6椎体内固定术后。颈椎退行性变,椎间盘变性,C3/4椎间盘突出(旁正中型),C4/5、C6/7椎间盘膨出,C5/6椎间盘突出(正中型)。6月4日行腰椎穿刺术、脑脊液生化示,氯(Cl)120.5 mmol/L,葡萄糖(Glu)3.39 mmol/L,乳酸脱氢酶(LDH)4.0 IU/L,腺苷酸脱氨酶(ADA)0.20 U/L,脑脊液蛋白定量3 319.00 mg/L;脑脊液常规示,无色、透明、澄清,蛋白定性阴性,细胞总数 4×10^6 /L,白细胞计数 2×10^6 /L,神经内科医师会诊考虑为GBS,转入医院神经内科。

当天行床旁血浆置换术,共置换新鲜冰冻血浆950 mL,普通冰冻血浆550 mL,1 d后予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg,静脉滴注。2 d后晨患者诉四肢肌力较前好转,胸闷好转,四肢末端仍有麻木,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量增至160 mg(用法不变),续用至6月11日;次日脑脊液结果回报,自身免疫性周围神经病抗体均阴性;血清自身免疫性周围神经病抗体[抗GD3抗体IgG(+),抗GM3抗体IgM阳性(+)]；血及脑脊液副肿瘤综合征抗体均阴性;继续行血浆置换术,共置换新鲜冰冻血浆800 mL,普通冰冻血浆1 200 mL。6月10日再次行血浆置换术,共置换新鲜冰冻血浆1 000 mL,普通冰冻血浆500 mL;2 d后将注射用甲泼尼龙琥珀酸钠换为甲泼尼龙片(60 mg,每日1次)口服治疗。治疗后,患者症状缓解,但有四肢末端麻木、乏力,无明显胸闷气促,双上肢肌力5级,双下肢肌力4级,于6月15日要求出院,嘱患者出院继续口服甲泼尼龙片(逐渐减量)治疗。

2 讨论

2.1 不良反应相关性判断

免疫相关性神经系统毒性并不常见,ICIs导致机体免疫激活,当触发细胞介导针对自身抗原的体液免疫反应累及神经系统时,会引起神经系统irAEs。当累及中枢神经系统时,可出现头痛、无菌性脑膜炎、非感染性脑炎、脊髓炎等;累及外周神经系统时可出现GBS、重症肌无力、感觉神经或自主神经异常等^[2]。诊断免疫相关性神经系统毒性时,需排除其他病因导致的中枢和周围神经系统症状,如肿瘤进展、中枢神经系统转移、感染、糖尿病神经病变或维生素B₁₂缺乏等^[3]。根据国家药品不良反应监测中心制定的不良反应关联性评价标准,该患者GBS为信迪利单抗用药后出现;信迪利单抗药品说明书中虽未载明GBS不良反应(其神经系统不良反应常见肌痛、脑炎、重症肌无力等症状),但一项33例ICIs相关性GBS系统回顾中用药包括纳武利尤单抗、伊匹木单抗、帕博利珠单抗^[4];给予血浆置换术和激素治疗后,症状缓解;停用信迪利单抗后症状缓解;确诊为GBS,用药至出现GBS期间无相关感染病史,尚未中枢神经系统转移,考虑为药物引起GBS。化疗药物卡铂所

致神经系统毒性主要累及周围感觉神经和耳毒性,铂类药物所致周围感觉神经病变呈剂量依赖性,相较顺铂与奥沙利铂,卡铂所致神经毒性反应更轻且更少,多数限于感觉异常和深腱反射减低,其致病机制主要与背根神经节(DRG)中神经元的DNA损伤有关^[5-6]。因此,判断患者免疫相关性神经系统不良反应GBS可能为信迪利单抗所致。

2.2 信迪利单抗致GBS反应机制

目前尚无信迪利单抗致GBS的个案报道。ICIs致免疫相关性神经系统不良反应(nAEs)的病理生理学机制仍不完全清楚,多种不同途径参与了nAEs的发生及进展,包括T淋巴细胞相关神经细胞损伤、自身抗体和/或细胞因子介导的炎症等^[7]。PD-1抑制剂,主要激活外周组织中的T淋巴细胞^[8]并在其效应阶段发挥作用。其导致nAEs潜在的机制可能与组织和肿瘤之间共享的抗原受影响有关,导致了肿瘤新抗原和正常组织抗原之间的交叉反应,从而导致免疫治疗中irAEs的发生。此外,ICIs与正常组织中表达的靶点直接结合可能诱导抗体依赖性毒性和补体介导的炎症^[9]。如由于黑色素瘤细胞和神经胶质细胞起源于神经嵴,并有相似的免疫反应表位,有假设认为,T淋巴细胞介导的针对黑色素瘤细胞抗原的自身免疫也可能影响神经胶质细胞膜上的髓鞘抗原^[10]。也有研究表明,GBS的发生机制可能为大量针对蛋白质和糖脂的抗神经自身抗体导致急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病变,而针对未知抗原的神经特异性T淋巴细胞可能在急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病变中发挥更大作用^[11]。在CHE等的研究中,在GBS免疫反应发展的诱导阶段,T淋巴细胞可能发挥了关键作用,特别是T滤泡辅助细胞(Tfh)亚群Tfh2和Tfh17;此外异常的体液免疫也参与了GBS的发生,包括抗神经节苷脂抗体的产生^[12]。故认为信迪利单抗致GBS的反应机制主要有2种:神经组织抗原与肿瘤新抗原的交叉反应,使信迪利单抗激活的外周组织T淋巴细胞与外周神经细胞特异性作用导致的急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病变;或者信迪利单抗诱发的抗神经节苷脂抗体导致的相同病变。

2.3 病理表现及临床特点

从美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)筛选出2014年1月至2020年3月的149例GBS报告,报告以ICIs为可疑药物,大多数患者年龄>45岁(63.09%),平均64岁,男性多见(63.09%),超过50%的病例发病时间为在ICIs治疗后2个月内,发病中位时间为38 d(0~628 d)。其中,伊匹木单抗和纳武利尤单抗联合治疗不良反应发生率最高(24.83%),其次是纳武利尤单抗单药(20.81%)和帕博利珠单抗单药

(20.81%),主要发生在皮肤肿瘤(41.61%)、胸部肿瘤(24.83%)和泌尿生殖系统肿瘤(12.08%)患者中^[13]。与ICIs相关的GBS常见的表现是无力、反射减弱(或消失)和感觉异常。其中,感觉症状和下肢轻瘫或四肢瘫痪常共同发生;其他不太常见的症状包括颅神经受累、吞咽困难或构音障碍、呼吸道症状和共济失调,患者脑脊液提示蛋白水平升高和蛋白细胞分离,电生理学提示ICIs相关性GBS为全身性感觉运动性多发性神经病,其特征为轴突/脱髓鞘混合^[4]。本例患者不良反应出现在使用信迪利单抗治疗2个周期后半个月(即第8周),与相关文献报道数据相符,以四肢肌无力为主要临床表现,伴肢端麻木,查脑脊液提示蛋白细胞分离,肌电图示多发性周围神经损害电生理改变,累及运动及感觉纤维,双侧对称,严重脱髓鞘损害为主伴继发轴索改变,符合GBS神经损伤表现。

2.4 危险因素

149例ICIs相关GBS不良反应报告分析表明,PD-1/PD-L1抑制剂与CTLA4抑制剂联用时GBS发生率更高^[13]。KOURIE等^[14]和ROBERT等^[15]认为,接受ICIs治疗的患者若同时合并化疗或应用激酶抑制剂类药物治疗,其nAEs的发生率会升高。另外,采用局部放射治疗(简称放疗)的肿瘤患者,其机体免疫力会增强,这种放疗远端效应不仅可提高患者ICIs治疗的效果,也升高了nAEs的发生率^[16]。因此,PD-1抑制剂致免疫相关性神经系统不良反应的危险因素包括PD-1/PD-L1抑制剂与CTLA4抑制剂联用、合并放化疗、合并激酶抑制剂类药物治疗^[7]。

2.5 分级与治疗

ICIs致GBS的分级管理主要参考美国国立综合癌症网络(NCCN)发布的《免疫疗法相关毒性的管理指南》和中国临床肿瘤协会(CSCO)发布的《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》等,其对GBS的分级(分G1-G4级,均为2A级证据)与治疗基本一致。免疫相关性GBS分级从G2级起,确诊即永久停用ICIs^[3]。但也有使用伊匹木单抗治疗出现GBS后安全过渡到帕博利珠单抗治疗的少数个案报道^[17]。治疗方面,首选大剂量糖皮质激素治疗,警惕治疗初期症状恶化,如无改善,可选用血浆置换或静脉注射免疫球蛋白(IVIG);自主神经功能障碍或呼吸功能障碍的程度决定了是否需要入住重症监护室(ICU)进一步治疗^[18]。国外多项临床试验结果显示,单用糖皮质激素治疗GBS无明确疗效^[19],但尚存争议,糖皮质激素和IVIG联合治疗与单用IVIG治疗的效果也无显著差异^[20]。但在免疫相关性神经系统不良反应中,类固醇药物治疗后的临床效果却很好^[8]。本例患者GBS为G3级,予永久停用信迪利单抗,后续化

疗方案视恢复情况而定。予大剂量甲泼尼龙治疗,同时连续3次予血浆置换术,症状缓解,但未完全恢复,后续长期口服甲泼尼龙片(逐渐减量)。

2.6 预后

大多数nAEs在相应治疗后能得到不同程度改善,但部分患者可能长期并发疾病甚至死亡^[7]。BRUNA等^[21]对14例ICIs致神经肌肉不良反应病例进行了长期随访,其中3例出现神经系统irAE复发,1例出现僵人综合征(PNS),2例出现中枢神经系统(脑炎和脑膜-多神经根炎)irAE。在33例ICIs相关GBS患者中,5例患者(包括黑色素瘤4例和膀胱癌1例)在停用ICIs后出现肿瘤进展。在8例死亡患者中,有3例死于GBS引起的呼吸肌麻痹,2例死于感染,3例因ICIs停用引起肿瘤进展^[4]。本例患者出院后长期口服甲泼尼龙片治疗,自2022年7月21日开始反复发热,肺部CT提示肺部感染,再次入院抗感染治疗,肺泡灌洗液NGS结果回报大量卡氏肺孢子菌和曲霉菌,因重症肺炎转入我院呼吸与危重医学科,治疗后无改善。

2.7 小结

ICIs的免疫作用影响了全身的系统,并引发广泛的自身免疫毒性,其导致nAEs的确切机制尚未明晰,肿瘤和神经组织共享抗原的交叉反应和异常的体液免疫如抗神经节苷脂抗体可能是潜在的致病机制。免疫相关性GBS为罕见的nAEs,一旦发生可能危及生命,免疫相关性GBS的诊断应在尽可能短的时间内完成,以免延误治疗。治疗方案以糖皮质激素联合血浆置换术或IVIG为基础,而长期糖皮质激素治疗引起的感染风险可能影响预后,甚至危及生命。

参考文献

- [1] 周楠,屈杰,徐翠香,等. 42例PD-1抑制剂药品不良反应分析及文献回顾[J]. 中国药业,2022,31(20):110-115.
- [2] 张关敏,宋楠,高敏,等. 信迪利单抗致免疫相关神经系统不良反应的药学监护[J]. 医药导报,2020,39(12):1700-1703.
- [3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2021:90-98.
- [4] LI Y, ZHANG X, ZHAO C. Guillain - Barré Syndrome - Like Polyneuropathy Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of 33 Cases [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021:9800488.
- [5] STAFF NP, CVALETTI G, ISLAM B, et al. Platinum - induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment[J]. J Peripher Nerv Syst, 2019, 24(Suppl 2):S26 - S39.
- [6] ALBERTI P. Platinum - drugs induced peripheral neurotoxicity: clinical course and preclinical evidence[J]. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2019, 15(6):487 - 497.
- [7] 汪龙,周宁宁,王慕华. 免疫检查点抑制剂致神经系统不良反应[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(16):1735 - 1738.
- [8] 周彩存,王洁,王宝成,等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(4):217 - 235.
- [9] PSIMARAS D, VELASCO R, BIRZU C, et al. Immune checkpoint inhibitors - induced neuromuscular toxicity: From pathogenesis to treatment [J]. J Peripher Nerv Syst, 2019, 24(Suppl 2):S74 - S85.
- [10] ALBARRÁN V, CHAMORRO J, ROSERO DI, et al. Neurologic Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of Literature[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:774170.
- [11] WILLISON HJ, JACOBS BC, VAN DOORN PA. Guillain - Barré syndrome[J]. Lancet, 2016, 388(10045):717 - 727.
- [12] CHE Y, QIU J, JIN T, et al. Circulating memory T follicular helper subsets, Tfh2 and Tfh17, participate in the pathogenesis of Guillain - Barré syndrome[J]. Sci Rep, 2016, 6:20963.
- [13] FAN Q, HU Y, WANG X, et al. Guillain - Barré syndrome in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. J Neurol, 2021, 268(6):2169 - 2174.
- [14] KOURIE HR, KLASTERSKY JA. Side - effects of checkpoint inhibitor - based combination therapy [J]. Curr Opin Oncol, 2016, 28(4):306 - 313.
- [15] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma[J]. N Engl J Med, 2011, 364(26):2517 - 2526.
- [16] FORMENTI SC. Silvia Formenti on the promise of combining radiotherapy and immunotherapy to treat cancer [J]. Oncology (Williston Park), 2016, 30(4):289.
- [17] GRAVBROT N, SCHERER K, SUNDARARAJAN S. Safe Transition to Pembrolizumab following Ipilimumab - Induced Guillain - Barré Syndrome: A Case Report and Review of the Literature[J]. Case Rep Oncol Med, 2019, 2019:5490707.
- [18] 史佳宇,牛婧雯,沈东超,等. 免疫检查点抑制剂相关神经系统不良反应的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10):633 - 638.
- [19] HUGHES RA, VAN DER MECHÉ FG. Corticosteroids for treating Guillain - Barré syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000(3):CD001446.
- [20] VAN KONINGSVELD R, SCHMITZ PI, MECHÉ FG, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain - Barré syndrome: randomised trial[J]. Lancet, 2004, 363(9404):192 - 196.
- [21] BRUNA J, ARGYRIOU AA, ANASTOPOULOU GG, et al. Incidence and characteristics of neurotoxicity in immune checkpoint inhibitors with focus on neuromuscular events: Experience beyond the clinical trials[J]. J Peripher Nerv Syst, 2020, 25:171 - 177.

(收稿日期:2022-09-28;修回日期:2022-12-06)