

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220631

• 病例报告 •

替雷利珠单抗致中毒性表皮坏死松解症 1 例报告

丁俊丽, 徐乐臻, 赵静宇, 高杨杰, 顾菊林*

海军军医大学(第二军医大学)第三附属医院皮肤科, 上海 201805

[关键词] 程序性死亡蛋白 1 抑制剂; 程序性死亡蛋白配体 1 抑制剂; 替雷利珠单抗; 重症多形红斑; 中毒性表皮坏死松解症

[引用本文] 丁俊丽, 徐乐臻, 赵静宇, 等. 替雷利珠单抗致中毒性表皮坏死松解症 1 例报告[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(12): 1498-1500. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220631.

Toxic epidermal necrolysis caused by tislelizumab: a case report

DING Junli, XU Lezhen, ZHAO Jingyu, GAO Yangjie, GU Julin*

Department of Dermatology, The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 201805, China

[Key words] programmed death-1 inhibitor; programmed death-ligand 1 inhibitor; tislelizumab; Stevens-Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis

[Citation] DING J, XU L, ZHAO J, et al. Toxic epidermal necrolysis caused by tislelizumab: a case report[J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(12): 1498-1500. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220631.

1 病例资料 患者男, 57岁。因“躯干、四肢红斑 4 d”于 2021 年 9 月 1 日在我院就诊。2021 年 8 月 13 日患者因肝内胆管细胞癌接受替雷利珠单抗(tislelizumab)注射液(百济神州生物科技有限公司)200 mg、每 3 周 1 次静脉滴注治疗, 8 月 28 日躯干、四肢出现紫红色斑片, 面积逐渐扩大, 背部散在水疱, 部分融合成大疱, 无瘙痒、疼痛等不适, 口腔等部位黏膜未受累。患者既往有乙型肝炎病史 20 年, 2019 年 12 月开始服用恩替卡韦。有高血压病史 10 余年, 规律服用缬沙坦胶囊、苯磺酸氨氯地平片, 血压控制可。无药物过敏史。入院体格检查示血压为 120/80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 心率为 80 min⁻¹, 一般情况良好, 心、肺及腹部等检查未见异常, 全身浅表淋巴结未触及。皮肤科专科检查示全身见弥漫性暗紫红色斑片, 背部散在水疱, 部分融合成大疱(图 1A), 诊断为重症多形红斑(Stevens-Johnson syndrome, SJS), 立即停用可疑致敏药物替雷利珠单抗, 予甲泼尼龙 80 mg/d 静脉滴注和谷胱甘肽保肝、奥美拉唑护胃、氯化钾补钾等治疗。2021 年 9 月 3 日实验室检查示血红蛋白为 98 g/L

(正常参考值为 130~175 g/L), 尿、粪常规及 CRP、降钙素原未见异常, 丙氨酸转氨酶为 72 U/L (正常参考值为 9~50 U/L), 天冬氨酸转氨酶为 57 U/L (正常参考值为 15~40 U/L), γ -谷氨酰转移酶为 822 U/L (正常参考值为 10~60 U/L), 碱性磷酸酶为 306 U/L (正常参考值为 45~125 U/L), 乳酸脱氢酶为 309 U/L (正常参考值为 120~250 U/L), IL-2 受体为 1 985 U/mL (正常参考值为 223~710 U/mL), IL-10 为 19.7 pg/mL (正常参考值为 <9.1 pg/mL), TNF- α 为 18.30 pg/mL (正常参考值为 <8.1 pg/mL)。2021 年 9 月 7 日患者皮疹加重, 皮肤科专科检查示全身弥漫分布暗紫红色斑丘疹, 散在分布片状表皮剥脱, 以面、颈部及躯干为著, 尼科利斯基征阳性, 伴有口周、眼周、外阴及肛周糜烂、破溃, 可见黄稠分泌物, 糜烂面占体表面积 30% 以上(图 1B、1C)。诊断为中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)(替雷利珠单抗诱发)、肝内胆管细胞癌。

2021 年 9 月 7 日患者转入隔离病房, 继续予甲泼尼龙 80 mg/d 静脉滴注, 加用 Ig 15 g/d 冲击治疗 3 d, 同时予氯化钾等维持电解质平衡、补蛋白及其他支持

[收稿日期] 2022-07-28

[接受日期] 2023-04-25

[作者简介] 丁俊丽, 硕士, 住院医师. E-mail: 2361437933@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81887165, E-mail: wujjl@126.com

治疗。皮肤剥脱处予康复新液每日2次湿敷、银离子纱布外敷,外阴及肛周溃疡处予复方紫草油每日2次外涂,同时予复方氯己定含漱液每日3次漱口及左氧氟沙星滴眼液、妥布霉素地塞米松滴眼液每日2次滴眼。9月9日患者皮损好转,甲泼尼龙减量至60 mg/d

静脉滴注,9月12日减至40 mg/d静脉滴注,9月15日减至20 mg/d静脉滴注,皮损明显好转(图1D),甲泼尼龙继续逐渐减量,9月28日停药。10月1日皮损完全消退,部分留有皮肤色素沉着,于当日出院。



图1 患者治疗前后临床表现

A:2021年9月1日可见全身弥漫性暗紫红色斑片,背部散在水疱,部分融合成大疱;B、C:2021年9月7日进展为中毒性表皮坏死松解症,可见全身弥漫分布暗紫红色斑丘疹,散在分布片状表皮剥脱,以面、颈部及躯干为著,伴有口周及眼周糜烂、破溃;D:2021年9月15日皮损经治疗好转,无新发皮损。

2 讨论 近年来,免疫疗法已成为治疗肿瘤的重要手段。替雷利珠单抗[结合并阻断程序性死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)]、阿替利珠单抗[结合并阻断程序性死亡蛋白配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)]和伊匹木单抗[结合并阻断细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)]等免疫治疗药物被广泛用于恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、肝癌、肾癌等恶性肿瘤的治疗^[1]。PD-1/PD-L1抑制剂在抗肿瘤的同时,也会产生免疫相关不良反应,可累及多种组织器官,如肺、肝、结肠、垂体和皮肤等,其中皮肤不良反应最为常见,约在40%的患者中出现,大多表现为斑丘疹和瘙痒,无须停用PD-1/PD-L1抑制剂,通过对症治疗即可得到良好控制^[1]。然而,一些严重的皮肤不良反应,如SJS/TEN是4级药物不良反应,临床较少见,发生率<1%,但该不良反应一旦发生可能危及患者的生命^[1-2]。应用PD-1/PD-L1抑制剂的患者发生SJS/TEN的机制目前尚不明确,但可以确定的是其可以干扰外周免疫耐受,增加免疫相关不良反应的发生风险^[3]。研究显示一些抗肿瘤药物的皮肤不良反应与临床疗效相关,对于PD-1/PD-L1抑制剂,出现皮肤不良反应患者的客观有效率明显高于无皮肤不良反应的患者^[2]。

SJS和TEN是严重的皮肤药疹,是一种对药物的迟发性超敏反应,以广泛的斑疹、丘疹和/或靶样病

变为特征,伴有不同程度的表皮坏死松解,临床表现为表皮剥脱和/或伴有黏膜侵蚀的大疱性皮肤病变,TEN表皮剥离面积>30%。传统的致敏药物主要包括抗感染药物、抗癫痫药物、非甾体类药物、奥昔康类抗炎药和别嘌醇等。近年来,中成药、生物制剂、靶向药物等陆续成为新的致敏药物。SJS和TEN最常用的治疗方法是系统性应用糖皮质激素、环孢素和Ig等^[4-5]。

本例患者根据用药史及临床表现诊断TEN明确,即停用PD-1抑制剂替雷利珠单抗并足量应用糖皮质激素治疗,皮损仍进展迅速,加用Ig后逐渐好转。由此可见,TEN患者系统性足量应用糖皮质激素并不能减缓疾病进展,而且应用大剂量糖皮质激素还可能促发机会性感染及肿瘤进展。对于治疗选择有限的肿瘤患者,新的免疫检查点抑制剂或许提供了一个有希望的方法,但是目前对其安全性知之甚少,尤其对于免疫功能不全或同时进行有潜在重叠毒性治疗的患者。在免疫治疗的背景下,危及生命的皮肤毒性反应的治疗更具挑战。本例患者资料提示,临床医师在应用替雷利珠单抗等PD-1/PD-L1抑制剂治疗肿瘤时应警惕其可能引发TEN这一严重皮肤毒性反应的可能,黏膜受累及快速的表皮剥脱是免疫疗法导致的TEN的一个重要线索,同时需注意溃疡和眼周粘连可影响视力,甚至导致长期的后遗症,应及时进行多学科协作干预。治疗方案应根据具体病例确定,目前建

议该类患者永久停用PD-1/PD-L1抑制剂,应用糖皮质激素、环孢素、英夫利西单抗、Ig或血浆置换等系统性治疗方法^[2,5]。有证据表明,静脉应用Ig可提高TEN患者的存活率^[6]。TNF- α 是免疫反应中一种重要的细胞因子,如TNF- α 抑制剂英夫利西单抗可用于治疗严重的药物不良反应。此外,由于免疫检查点抑制剂半衰期长,血浆置换可能有效。然而,一些SJS/TEN、TEN病例对糖皮质激素、Ig、英夫利西单抗等治疗反应差,死亡率高达25%,一般药物导致的SJS/TEN患者的死亡率为13.7%^[7]。

总体而言,PD-1/PD-L1抑制剂治疗肿瘤导致的免疫相关不良反应已被证实是一种有利的抗肿瘤效应。然而,TEN较为严重,甚至危及患者生命,可以出现在药物治疗的开始、治疗中甚至治疗后,若发生TEN需立即停用PD-1/PD-L1抑制剂,及时处理,并持续关注。未来需要通过临床、病理及基础研究进一步阐明TEN的发病机制,以及时做出准确的临床诊断并制定合理的治疗方案,使大多数患者能够继续抗肿瘤治疗,而非成为绝对用药禁忌。

[参考文献]

- [1] ZHANG J, ZHANG P, XU Q Y, et al. Pembrolizumab associated Stevens-Johnson syndrome with prokeratosis in a patient in the setting of primary hepatocellular carcinoma[J]. *Australas J Dermatol*, 2022, 63(1): e71-e74. DOI: 10.1111/ajd.13704.
- [2] 李明,周博洋,李邻峰. PD-1/PD-L1抑制剂的皮肤不良反应[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2019, 35(8): 509-512. DOI: 10.1111/ced.13382.
- [3] BUCHBINDER E I, DESAI A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition[J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(1): 98-106. DOI: 10.1097/COC.000000000000239.
- [4] LERCH M, MAINETTI C, TERZIROLI BERETTA-PICCOLI B, et al. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 54(1): 147-176. DOI: 10.1007/s12016-017-8654-z.
- [5] CREAMER D, WALSH S A, DZIEWULSKI P, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 174(6): 1194-1227. DOI: 10.1111/bjd.14530.
- [6] GRIFFIN L L, COVE-SMITH L, ALACHKAR H, et al. Toxic epidermal necrolysis (TEN) associated with the use of nivolumab (PD-1 inhibitor) for lymphoma[J]. *JAAD Case Rep*, 2018, 4(3): 229-231. DOI: 10.1016/j.jidcr.2017.09.028.
- [7] GLEGHORN K L, VOIGT C, KELLY B. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis overlap in pediatric patients with a focus on newer antiepileptic drugs: a 25-year retrospective study at a single tertiary care center[J]. *Pediatr Dermatol*, 2021, 38(4): 812-818. DOI: 10.1111/pde.14598.

[本文编辑] 杨亚红