

• 论著—研究报告 •

# 多发性骨髓瘤 CAR-T 治疗后并发噬血细胞综合征 1 例报道并文献复习\*

邱婷婷<sup>1</sup> 王莹<sup>1</sup> 李德鹏<sup>1</sup> 李振宇<sup>1</sup> 徐开林<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗合并噬血细胞综合征(HLH)的发病机制、临床特征及诊疗。方法:回顾性分析 1 例复发难治性多发性骨髓瘤患者 CAR-T 治疗发生 HLH 的临床表现、诊疗经过及后期随访,并结合相关文献报道,分析 CAR-T 治疗的相关毒副反应及诊疗方案。结果:该例患者 CAR-T 输注后第 2 天即发生 1 级细胞因子释放综合征(CRS),输注后第 35 天出现 3 级 CRS,且合并 HLH,给予甲泼尼龙及托珠单抗治疗后缓解,现随访 15 个月余,原发病维持严格意义的完全缓解。结论:CAR-T 相关 HLH 发生率虽然极低,但临床医师应该保持警惕,并延长观察时间,其治疗方案可参考 HLH-2004 方案。

**[关键词]** 嵌合抗原受体 T 细胞;噬血细胞综合征;细胞因子释放综合征

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2022.11.010

**[中图分类号]** R733.3 **[文献标志码]** A

## CAR-T related hemophagocytic lymphohistiocytosis in multiple myeloma: A case report and literature review

QIU Tingting WANG Ying LI Depeng LI Zhenyu XU Kailin

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, 221002, China)

Corresponding author: XU Kailin, E-mail: lihmd@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis(HLH) associated with chimeric antigen receptor T cell(CAR-T) therapy. **Methods:** The clinical manifestations, diagnosis, treatment and follow-up of a relapsed and refractory multiple myeloma patient who underwent CAR-T associated HLH were retrospectively analyzed, and the related toxic and adverse events of CAR-T therapy and treatment plan were analyzed in combination with relevant literature. **Results:** Cytokine release syndrome(CRS) occurred in the patient +2 d after CAR-T infusion, and grade 3 CRS occurred +35 d later with HLH, which was relieved after methylprednisolone and tozizumab treatment. The patient is now followed up for more than 15 months, and the primary disease remains stringent complete response. **Conclusion:** Although the incidence of CAR-T associated HLH is extremely low, clinicians should remain vigilant and extend the observation period, and treatment options can be referred to HLH-2004.

**Key words** chimeric antigen receptor T cell; hemophagocytic lymphohistiocytosis; cytokine release syndrome

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)免疫疗法在临床上应用于血液系统恶性疾病<sup>[1]</sup>,包括急性 B 淋巴细胞白血病<sup>[2-3]</sup>、难治性复发性慢性淋巴细胞白血病<sup>[4-5]</sup>、B 细胞非霍奇金淋巴瘤<sup>[6-7]</sup>,近年来抗 BCMA CAR-T 应用于多发性骨髓瘤<sup>[8-9]</sup>也获得了较高的有效率。但 CAR-T 治疗中不可忽视的是其毒副反应的观察和及时处理,以保证其安全性。本文报道 1 例复发难

治性多发性骨髓瘤输注抗 BCMA CAR-T 和抗人源化 CD19 CAR-T 后并发噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)及时诊断和处理后,患者原发病和并发症均完全缓解,为提高对其的认识,现报告如下。

### 1 病例资料

患者,男,56 岁,2016 年 9 月因“腰背痛伴血尿 2 周余”入院检查示 IgA:50.10 g/L,免疫固定电泳 IgA<sup>+</sup>,κ<sup>+</sup>,β2-MG:5778.00 ng/mL,骨髓形态学:浆细胞 22%,染色体正常核型,骨骼显像示腰椎及骨盆骨多发片状骨质破坏,诊断为多发性骨髓瘤(IgA-κ 轻链型,ISS 分期 III A 期),先后予以

\*基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(No: 81400129)

<sup>1</sup>徐州医科大学附属血科(江苏徐州,221002)  
通信作者:徐开林, E-mail: lihmd@163.com

PAD×2、CTD×2 方案化疗,复查血清免疫固定电泳阴性,骨髓中浆细胞 1.0%,评估病情达完全缓解(CR),后予以 CTD 联合亚砷酸维持治疗,病程中持续 CR,2018 年 6 月自行中断治疗。2019 年 1 月患者再次出现腰背部疼痛,复查 IgA 5.52 g/L,免疫固定电泳阳性,骨髓浆细胞 0.5%,腰椎 MRI 示新发骨质破坏,提示原发病复发,予以 RD 方案化疗 2 次,2019 年 5 月复查 IgA 4.91 g/L,免疫固定电泳仍 IgA<sup>+</sup>,κ<sup>+</sup>;骨髓浆细胞 1.5%。

2019 年 5 月 9 日经知情同意入组注册临床试验(注册号:ChiCTR-OIC-17011272)行 FC 方案预处理,具体为氟达拉滨 50 mg 第 1~3 天,环磷酰胺 1400 mg 第 1 天,2019 年 5 月 13 日序贯输入源化抗 CD19 CAR-T 和抗 BCMA CAR-T 细胞各 1×10<sup>6</sup>/kg。回输后第 2 天患者出现发热 38.5℃,白介素-6(IL-6)升高至 19.71 pg/mL,考虑 1 级细胞因子释放综合征(CRS),予以对症处理后第 4 天体温恢复正常。第 7 天 IgA 降至正常水平,第 14 天及第 28 天骨髓细胞学均示浆细胞 1%,MRD 阴性,第 30 天免疫固定电泳阴性,FLC 比例正常,评估疗效达 sCR。第 17 天患者再次发热,热峰 38.6℃,予以抗感染及退热处理,第 20 天热峰达 42℃,予以地塞米松 10 mg/d,体温仍控制不佳,患

者生命体征平稳,铁蛋白逐渐升高,血小板逐渐下降,IL-6 无明显变化(图 1)。第 32 天铁蛋白升至 31 806 ng/mL,乳酸脱氢酶(LDH)升至 5831 U/L,地塞米松加量至 20 mg/d。第 35 天骨髓细胞学示:组织细胞易见,可见噬血现象,可溶性 CD25 18 027.58 pg/mL,纤维蛋白原(FIB)0.48 g/L,甘油三酯(TG)4.36 mmol/L,谷草转氨酶(AST)851 U/L,谷丙转氨酶(ALT)394 U/L,总胆红素(TBIL)204.7 μmol/L,考虑 CAR-T 治疗后出 3 级 CRS,患者有发热、血细胞减少、低纤维蛋白血症,骨髓检查发现噬血细胞、铁蛋白升高、可溶性 CD25 增高,诊断合并 HLH,予以甲泼尼龙 500 mg 冲击治疗,联合应用托珠单抗 560 mg,同时予以血浆置换 1 次,患者体温 24 h 内恢复正常,后甲泼尼龙减量至 250 mg/d 应用 1 d,160 mg/d 应用 2 d,80 mg/d 应用 2 d,40 mg/d 应用 7 d,20 mg/d 维持 1 周后第 53 天停用。患者体温自第 36 天一直维持正常,AST、ALT、TBIL、TG 及铁蛋白水平逐渐下降恢复正常,中性粒细胞(NE)、血小板及 FIB 回升相对缓慢,但 IL-6 水平逐渐升高,第 57 天高峰达 796.3 pg/mL,后逐渐下降(图 2)。回输后第 63 天患者各项指标基本恢复正常。随访至 2020 年 9 月,即 CAR-T 治疗后 15 个月余,原发病维持 sCR 状态。

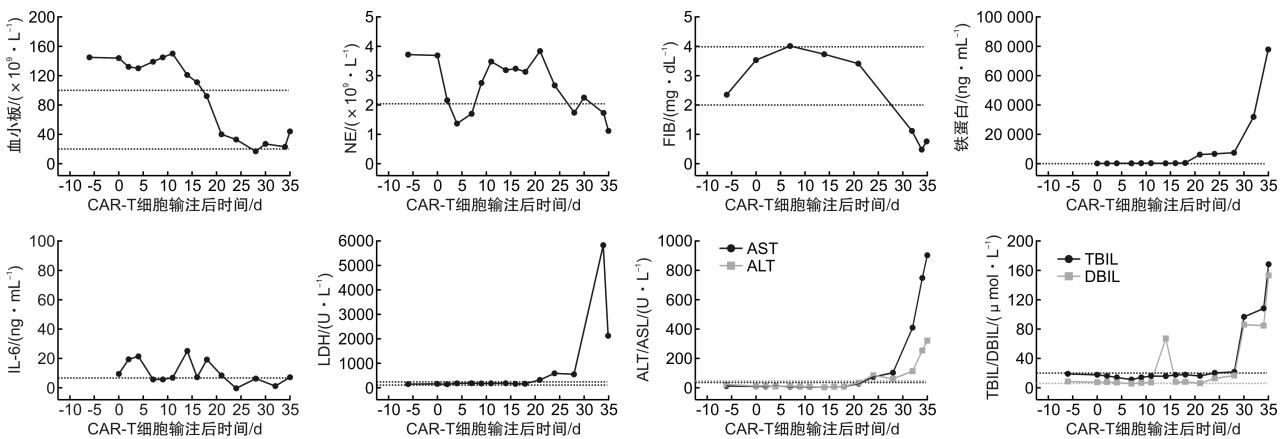


图 1 CAR-T 输注后 35 d 内各种临床指标变化

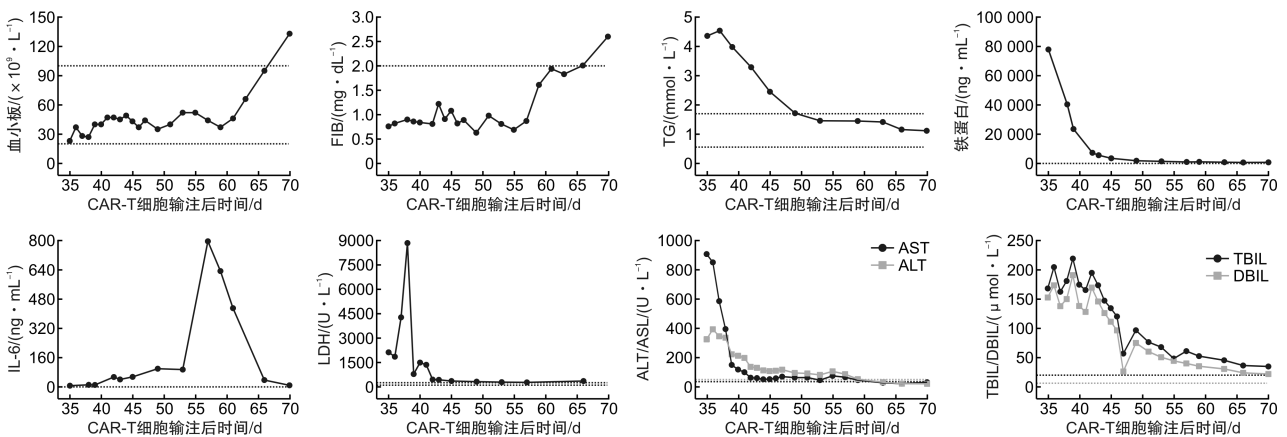


图 2 CAR-T 输注后 35~70 d 各种临床指标变化

## 2 讨论

CRS 是 CAR-T 治疗最常见的并发症,是血液中多种细胞因子大量释放而导致的临床综合征,由于炎性因子和 CAR-T 细胞及其他免疫细胞之间的正反馈形成细胞因子风暴,引起全身炎症反应。CRS 可表现为轻微和自限性,患者出现流感样症状,包括发热、肌肉关节疼痛、疲劳等;严重的 CRS 出现持续高热、低血压、低血氧、凝血异常甚至多脏器功能衰竭<sup>[10-11]</sup>。有报道 CRS 最早可发生于输注当天,最晚发生于输注后第 9 天,也有研究报道 CRS 出现在输注后的 14 d 内<sup>[3,12]</sup>,个别病例 CRS 发生较晚。而本例患者在输注 CAR-T 后第 2 天出现 1 级 CRS,在第 35 天出现 3 级 CRS,且合并 HLH,发生时间较晚,有研究表明 CAR-T 输注后早期(3 d 内)出现 CRS 的患者后期更容易发生严重 CRS<sup>[2]</sup>,因此对于这些患者不能放松警惕,应密切观察患者各项临床指标的变化并适当延长观察时间。

HLH 为一组活化的巨噬细胞和 T 淋巴细胞过度增殖并大量释放多种细胞因子而导致的全身炎症反应和器官损伤的临床综合征<sup>[13-14]</sup>。CAR-T 治疗的患者约 1% 出现 HLH,虽然发生率低,但病情凶险,如果治疗不及时会导致高死亡率<sup>[15-16]</sup>。严重 CRS 和 HLH 有类似的细胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-10 及铁蛋白升高及类似的脏器功能受损等临床表现,临床上如何鉴别<sup>[17-18]</sup>? Neelapu 等<sup>[19]</sup> 研究中提出血清铁蛋白显著升高(>10 000 ng/mL)有助于诊断 CAR-T 相关 HLH,文章提出 CAR-T 相关 HLH 的诊断标准包括铁蛋白升高及下列至少 2 种脏器损害,即骨髓或其他脏器出现噬血现象;3 级以上的 AST、ALT 和 TBIL 升高;3 级以上的少尿或血肌酐水平的增加;3 级以上的肺水肿。结合本例患者病程中出现铁蛋白显著升高,骨髓细胞学可见噬血现象,3 级以上 AST、ALT 和 TBIL 升高,可溶性 CD25 升高, FIB 下降等临床指标诊断为 CAR-T 相关 HLH。

HLH-2004 方案是目前国际上最常用的 HLH 治疗方案,对于本例 CAR-T 相关 HLH,我们未用 2004 方案,治疗方案采用皮质类固醇甲泼尼龙联合 IL-6 受体拮抗剂托珠单抗,患者 24 h 内体温很快得到控制,各项噬血指标逐渐恢复正常。有研究提示如患者 48 h 症状无好转,可考虑加用依托泊苷,尽管依托泊苷常用于治疗家族性和肿瘤相关性 HLH<sup>[20-21]</sup>,其疗效在 CAR-T 相关 HLH 还有待考证。本例患者应用甲泼尼龙(1 mg/kg)联合托珠单抗(8 mg/kg),患者体温 24 h 内很快得到控制,后将甲泼尼龙快速减量,患者体温控制稳定后各项指标恢复正常,提示 HLH 处理方案应考虑其病因,可参考但不能简单套用 HLH-2004 方案。

IL-6 是 CRS 的细胞因子风暴中的核心因素,

严重 CRS 常伴有 IL-6 显著升高<sup>[19]</sup>,虽然有研究显示 IL-6 在 CRS 发生前显著升高并能预测严重 CRS<sup>[10]</sup>,但也有研究报道 IL-6 水平并不能预测患者是否会发生严重 CRS 或者是否需要应用 IL-6 受体拮抗剂<sup>[22]</sup>。本例患者在发生 3 级 CRS 之前 IL-6 并没有显著性升高,有意思的是 IL-6 在 CRS 控制以后出现延迟性显著性升高,该现象鲜有报道,其机制需要进一步探讨。另外有研究报道 2 级以上 CRS 铁蛋白显著性升高<sup>[23]</sup>,虽然目前铁蛋白不是 CRS 干预的指标,但是该研究认为虽然资料有限,但将来铁蛋白有可能作为 CRS 的预测指标及干预的指征。

通过本例患者我们体会到严重 CRS 可发生在 CAR-T 输注后数周,尤其对早期曾发生 CRS 的患者应密切关注并延长观察时间。CAR-T 相关 HLH 发生率虽然极低,但临床医师应该保持警惕,其治疗方案可参考 HLH-2004 方案。另外 IL-6 及铁蛋白在 CRS 中的意义需要进一步研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Muhammad N, Mao Q, Xia H. CAR T-cells for cancer therapy[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2017, 33(2): 190-226.
- [2] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9967): 517-528.
- [3] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 439-448.
- [4] Kochenderfer JN, Rosenberg SA. Chimeric antigen receptor-modified T cells in CLL[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(20): 1937-1938; author reply 1938.
- [5] Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, et al. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(26): 3010-3020.
- [6] Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 540-549.
- [7] Kochenderfer JN, Somerville R, Lu T, et al. Lymphoma Remissions Caused by Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Are Associated With High Serum Interleukin-15 Levels[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(16): 1803-1813.

- [2] 杨辰,叶芳,张岩,等.阿扎胞苷联合 PD-1 单抗治疗老年高危骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病 4 例报告及文献复习[J].临床血液学杂志,2021,34(1):56-61.
- [3] 焦蒙,肖志坚.去甲基化药物治疗骨髓增生异常综合征:治疗失败原因及其解决方案[J].临床血液学杂志,2019,32(3):229-233.
- [4] 马家乐,李晓林,张璞,等.地西他滨治疗骨髓增生异常综合征有效率的影响因素分析[J].中国医师杂志,2018,20(9):1417-1420.
- [5] 杨倩,聂淑敏,黄俊霞,等.地西他滨为主方案治疗中高危骨髓增生异常综合征患者的病态造血变化及预后价值分析[J].临床血液学杂志,2020,33(3):191-194.
- [6] 姚伟,李静,刘桂玲.阿扎胞苷对中高危骨髓增生异常综合征的临床疗效观察[J].东南大学学报(医学版),2020,39(2):193-196.
- [7] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(3):223-232.
- [8] 刘静,李云,王晶,等.小剂量阿糖胞苷联合沙利度胺治疗骨髓增生异常综合征疗效观察[J].中国现代医生,2019,57(24):110-112.
- [9] 赵洪国,刘锋,秦铁军,等.国产阿扎胞苷治疗较高危骨髓增生异常综合征患者的疗效和安全性分析:多中心、前瞻性、单臂研究[J].中华血液学杂志,2020,41(10):811-817.
- [10] Kuroda J, Shimura Y, Mizutani S, et al. Azacitidine-associated acute interstitial pneumonitis [J]. *Intern Med*, 2014, 53(11):1165-1169.
- [11] Watanabe K, Doki N, Miura Y, et al. Toxicen-chemopathy after exposure to azacitidine[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 16(1):1-10.
- [12] 杨辰,叶芳,张岩,等.阿扎胞苷联合 PD-1 单抗治疗老年高危骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病 4 例报告及文献复习[J].临床血液学杂志,2021,34(1):56-61.

(收稿日期:2022-01-13)

(本文编辑:段炼)

(上接第 807 页)

- [8] Mikkilineni L, Kochenderfer JN. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(2):71-84.
- [9] Yan Z, Cao J, Cheng H, et al. A combination of humanised anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(10):e521-e529.
- [10] Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. *Blood*, 2014, 124(2):188-195.
- [11] Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management [J]. *Blood*, 2016, 127(26):3321-3330.
- [12] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26):2531-2544.
- [13] Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO) [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(11):e27929.
- [14] 刘艺,郭涛.血液系统肿瘤治疗相关噬血细胞综合征的诊疗进展[J].临床血液学杂志,2022,35(1):16-20.
- [15] Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, et al. Diagnosis and Management of Secondary HLH/MAS Following HSCT and CAR-T Cell Therapy in Adults; A Review of the Literature and a Survey of Practice Within EBMT Centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP)[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:524.
- [16] Ishii K, Pouzolles M, Chien CD, et al. Perforin-deficient CAR T cells recapitulate late-onset inflammatory toxicities observed in patients [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10):5425-5443.
- [17] Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, et al. Identification of Predictive Biomarkers for Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(6):664-679.
- [18] Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy [J]. *Blood*, 2013, 121(26):5154-5157.
- [19] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1):47-62.
- [20] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2):124-131.
- [21] Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2020, 135(16):1332-1343.
- [22] Dholaria BR, Bachmeier CA, Locke F. Mechanisms and Management of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy-Related Toxicities[J]. *BioDrugs*, 2019, 33(1):45-60.
- [23] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16):1507-1517.

(收稿日期:2021-11-01 修回日期:2022-09-27)

(本文编辑:阮方)