

PD-1 治疗滤泡淋巴瘤出现大疱性类天疱疮:

1 例报道并文献复习

PD-1 develops bullous pemphigoid after treatment of follicular lymphoma: a case report and literature review

李硕焯¹ 刘琼² 陈慧¹ 杨恩芹²

[关键词] PD-1;类天疱疮;淋巴瘤

Key words PD-1;bullous pemphigoid;lymphoma

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.03.013

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] B

目前免疫检查点抑制剂(immunologic check point inhibitors,ICI)应用的人群越来越多,随之而来的免疫治疗相关不良反应也逐渐增多,其中皮肤受累是 ICI 应用过程中最常见的不良反应,常症状较轻,严重不良事件报道罕见。现将我院 1 例 PD-1 治疗滤泡淋巴瘤过程中出现大疱性类天疱疮的患者报告如下,并进行相关文献复习,以期提高对该病的认识。

1 病例资料

患者,男,62 岁,主因“发现腹部肿物 1 个月余”于 2013 年 5 月首次入院。行腹膜后淋巴结活检,诊断为滤泡淋巴瘤(IV A 期,IPI 4 分,高危)。给予 CHOP 方案[环磷酰胺 750 mg/m²+多柔比星 50 mg/m²+长春新碱 1.4 mg/m²+泼尼松 60 mg/(m²·d)]6 个周期,复查疗效评价疾病稳定。调整为 R²-DICE 方案[利妥昔单抗 375 mg/

m²+来那度胺 20 mg+地塞米松 10 mg+环磷酰胺 750 mg/m²+顺铂 25 mg/(m²·d)+依托泊苷 100 mg/(m²·d)]4 个周期及腹部局部放疗,复查疗效评价完全缓解,末次化疗时间 2014 年 5 月 21 日。2018 年 4 月 27 日因淋巴结肿大再次行腹腔淋巴结活检,术后完善病理学,考虑(肠系膜)淋巴结符合滤泡性淋巴瘤 3 级,弥漫为主型,给予 R-DICE 方案化疗 4 个周期。2020 年 5 月 25 日评估病情考虑淋巴瘤骨髓浸润,颈部淋巴结增大,部分融合,给予 PD-1+R 方案(信迪利单抗 200 mg+利妥昔单抗 375 mg/m²)治疗。治疗后 3 天出现发热,体温最高 39.0℃,合并颜面部肿胀,吞咽困难,皮肤瘙痒,眼部干涩,无畏寒、寒战,无肺、腹及泌尿系相关的感染症状。体检:T 39.0℃,P 110 次/min,R 24 次/min,BP 118/69 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),头面部、前胸及后背可见散在密集的斑丘疹,局部呈水疱,口腔黏膜可见红肿,触痛阳性,双眼视力正常,右眼结膜发红,心肺腹无异常,双下肢无水肿。完善炎症指标无异常,考虑 PD-1 相关免疫反应,给予甲泼尼龙 200 mg qd 治疗后体

¹潍坊医学院(山东潍坊,261000)

²日照市人民医院血液内科

通信作者:杨恩芹,E-mail:sdrzrmxy@163.com

[13] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2012, 120(12):2454-2465.

[14] Jeong SM, Choi T, Kim D, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol level and risk of hematologic malignancy[J]. *Leukemia*, 2021, 35(5):1356-1364.

[15] Bousounis P, Bergo V, Trompouki E, et al. Inflammation, Aging and Hematopoiesis: A Complex Relationship[J]. *Cells*, 2021, 10(6):1386.

[16] Kothari V, Tang J, He Y, et al. ADAM17 Boosts Cholesterol Efflux and Downstream Effects of High-Density Lipoprotein on Inflammatory Pathways in Macrophages[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(6):1854-1873.

[17] Ouweneel AB, Thomas MJ, Sorci-Thomas MG, et al. The ins and outs of lipid rafts: functions in intracellular cholesterol homeostasis, microparticles, and cell membranes: Thematic Review Series: Biology of Lipid Rafts[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(5):676-686.

[18] Gao M, Zhao D, Schouteden S, et al. Regulation of high-density lipoprotein on hematopoietic stem/progenitor cells in atherosclerosis requires scavenger receptor type BI expression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9):1900-1909.

[19] 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.

温逐渐正常,皮肤皮疹较前无增多,水疱破裂,但出现腰背部局部皮肤破溃,口腔黏膜疼痛加重,右眼视力较前模糊。再次体检:T 37.0℃,P 78 次/min,R 18 次/min,BP 112/65 mmHg,颜面部、躯干可见多发性不规则分布的红斑、水疱性皮炎,尼克征阳性(图 1),局部成片,腰背部局部皮肤可见破溃,局部化脓(图 2),张口正常,舌活动欠灵活,口腔颊部、硬腭、牙龈及舌可见大面积糜烂(图 3),局部黄色假膜覆盖,触痛明显,局部红斑,周边黏膜发白,部分红斑呈溃疡性改变,右眼视力数指/眼前,球结膜混合充血,角膜中央稍偏下可见圆形灰白炎症浸润灶,直径约 3.5 mm,浸润灶灰白色牙膏状,上方边缘可见放射性卫星灶,下方前房隐约可见积脓,余眼内结构模糊不清(图 4)。浅表淋巴结可扪及,心、肺无异常,肝脾肋下未触及肿大,双下肢无水肿。辅助检查:血常规示轻度贫血,白细胞、血小板计数在正常范围。血沉 29 mm/h,C 反应蛋白 62.8 mg/L,降钙素原正常,口腔黏膜培养:金黄色葡萄球菌、白色念珠菌,眼部分泌物培养示:肺炎链球菌。2020 年 12 月 28 日行腰部皮肤活检(图 5):皮肤及皮下组织慢性炎症渗出,真皮浅层见散在多灶吞噬色素。天疱疮抗体 4 项:抗桥粒芯蛋白 1 抗体 17.79 U/mL,抗桥粒芯蛋白 3 抗体 5.51 U/mL,类天疱疮抗体 BP180 109.51 U/mL,

BP230 79.68 U/mL。确诊大疱性类天疱疮,口腔黏膜炎,眼角膜溃疡。治疗:静脉及局部抗感染、加强漱口,腰背部、口腔及眼部感染控制,并行右眼结膜瓣覆盖术;甲泼尼龙逐渐减量,1 个月后周身皮肤皮疹明显好转,遗留有色素沉着。甲泼尼龙减量至 60 mg,患者再次体温升高但无明显感染灶,排除感染,仍考虑免疫反应,为减少激素相关感染并发症,遂联合他克莫司(1 mg po q12 h)免疫抑制 1 个月左右,但体温仍反复,考虑免疫反应未控制,停他克莫司,加用甲氨蝶呤(10 mg po qw)1 个月后体温控制,因口腔黏膜炎调整联合吗替麦考酚酯(0.5 g po q12 h),体温正常,无新发皮肤黏膜改变,甲泼尼龙调整为泼尼松片口服,并逐渐减量。目前皮肤颜面部、躯干部可见密集分布的大小不等的色素沉着,部分融合成片,皮肤干燥(图 6、7),脱屑。口腔舌活动正常,颊黏膜、硬腭、舌黏膜表面光滑,可见陈旧性红斑,触痛阴性(图 8)。右眼视力/眼前,无分泌物,球结膜少量充血(图 9),浅表淋巴结未扪及,天疱疮抗体 4 项:抗桥粒芯蛋白 1 抗体 8.73 U/ml,抗桥粒芯蛋白 3 抗体 <5 U/mL,类天疱疮抗体 BP180 35.81 U/mL, BP230 23.38 U/mL。复查 CT 行原发病疾病评估示完全缓解未确定。截至 2021 年 12 月 3 日,目前口服泼尼松 20 mg qd 加吗替麦考酚酯 0.5 g bid。



图 1 头皮及前额红斑; 图 2 腰背部皮肤破溃; 图 3 舌糜烂; 图 4 右眼角膜溃疡; 图 5 真皮浅层可见散在多灶吞噬色素(HE,×400); 图 6、7 治疗后躯干皮肤色素沉着,干燥脱屑; 图 8 治疗后舌糜烂好转; 图 9 治疗后右眼角膜

2 讨论

以“类天疱疮”“皮肤不良反应”“PD-1”“PD-1 抑制剂”等作为关键词,在 Pubmed、中国知网等国内外数据库检索从 2014 年 1 月 1 日—2021 年 11 月 7 日收录的 PD-1 抑制剂导致皮肤不良反应的病例报道中,严重皮肤不良反应 25 例。大多数为老年人,年龄大于 65 岁,一半以上患者经治疗后,可以继续使用 PD-1。皮肤不良反应一般发生在治疗当天,少数发生在治疗后 2 周和 6 周,本病例发生在治疗后 3 天。一般来说 1、2 级皮肤不良反应 1~3 d 可缓解,持续时间短,3、4 级皮肤不良反应可持续 2~4 周,时间较长,本病例持续时长约 1 年半,考虑与其年龄、基础疾病、糖皮质激素应用、感染等相关。

回顾本病例,该患者应用的信迪利单抗被批准应用于经过二线系统化疗的复发、难治性经典霍奇金淋巴瘤,而滤泡淋巴瘤为非霍奇金淋巴瘤。秦燕等^[1]研究发现,若复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者既往化疗方案中含有利妥昔单抗,后续可选择 PD-1 抑制剂联合利妥昔单抗方案,并证明其具有较好的疗效和安全性,这是一个值得继续探索的方案。同时有临床试验表明 PD-1 单药治疗复发难治性滤泡淋巴瘤无效,可能与其缺乏 PD-1 配体的表达相关,但在与利妥昔单抗联合应用时具有协同作用,对滤泡淋巴瘤患者而言,肿瘤微环境至关重要,其中 TAM 基因的高表达(TLR5、C3AR1 和 FCGR1A)影响疾病进展,进而影响 PD-1 疗效,同时发现血清 sIL-2R α 水平高与 PD-1 不良反应相关,可能因为其与 CD68⁺ 巨噬细胞数量呈正相关,影响肿瘤微环境^[2]。PD-1 联合利妥昔单抗方案在滤泡淋巴瘤治疗的领域有待深入研究。虽然其应用剂量符合说明书用量,仍提醒各位医师超说明书指征时用药需谨慎。

尽管皮肤相关免疫不良反应是最为常见的免疫相关不良反应,不同患者的不良反应程度也不同。其中皮疹发生率高达 25%,常表现为斑丘疹,无特异性,患者常感到瘙痒,疹子主要分布于躯干及四肢。其他类型的皮肤不良反应包括口腔黏膜及生殖器黏膜改变、苔藓样皮疹、银屑病、自身免疫性相关的罕见皮疹(如大疱性类天疱疮、皮炎、Stevens-Johnson 综合征等)、结节病、脱发等。在确定为皮肤相关免疫不良反应时,应注意与其他药物相关不良反应、感染引起的皮疹及其他系统性相关疾病相鉴别。目前已有病例报道相关的罕见的严重皮疹反应,如 Dress 综合征、中毒性表皮坏死松解、Stevens-Johnson 综合征等^[3-4]。因此,一旦出现比较严重的皮疹,黏膜相关的如口腔、生殖器损伤时,无论是否合并有发热,都需立即请皮肤科医师会诊,并进行全面的皮肤评估,尤其是皮肤

活检^[5]。

病情较重的患者会在正常皮肤或斑丘疹的基础上出现紧张性水疱、大疱,一般不累及黏膜,偶尔会发生非特异性口腔炎或黏膜炎,但口腔黏膜的不良反应并不等同于 ICI 的主要毒性,累及黏膜时症状往往较轻^[6]。本例患者口腔黏膜受累,并反复合并口腔细菌甚至真菌感染,影响愈合。在临床应用 ICI 时可能会出现比较具有特征性的口腔病变,如苔藓样反应^[7],病变呈白色汇合性丘疹或网状条纹,与 Wickham's 条纹一致,可累及牙龈、上下硬腭或两侧颊黏膜的背侧面,舌面部、口唇及周围,也可累及肛周区域或外阴。患者可能诉疼痛,也可能无症状。因此一般不需要停止 ICI 使用。这种苔藓样反应是否会转化为恶性尚不清楚,但仍需告知患者应定期进行系统的口腔检查。一项回顾性研究统计了使用 PD-1、PD-L1 抑制剂抗肿瘤治疗的 853 例患者^[8],其中有 9 例出现大疱样皮疹,大疱性类天疱疮有 7 例,大疱性苔藓样皮炎 1 例,线状 IgA 大疱性皮肤病 1 例,潜伏期从 2 周到 20 个月,平均 6.25 个月。由 PD-1、PD-L1 抑制剂诱发的大疱性类天疱疮主要表现为瘙痒反复发作,通常先于或与大疱性类天疱疮同时出现,还有一部分患者为非大疱性类天疱疮,并且在出现瘙痒后 1~1.5 年并未出现新发的水疱。大疱性类天疱疮患者在皮肤瘙痒阶段或者水疱形成前就可以检测到抗 BP180 自身抗体在。因此,若患者在接受 PD-1、PD-L1 抑制剂治疗过程中出现持续性的并逐渐难以忍耐的瘙痒,应考虑免疫相关的皮肤反应,尽早进行免疫学相关检查,用来确认是否是大疱性类天疱疮的前期症状,又或者是非大疱性类天疱疮,从而进一步指导治疗。本例患者应用 PD-1 后出现淋巴结增大、发热等假性病情的情况,需要与自身疾病进展相鉴别。

本例患者怀疑免疫反应后立即停止用药,仍出现新发水疱,Lopez 等^[9]研究发现了这个现象,在 21 例患者中 16 例需停用 PD-1/PD-L1 抑制剂,其余 5 例患者在治疗大疱性类天疱疮的同时继续给予该药物,类似本例患者停药后仍出现新发水疱者有 4 例,可能是因为体内抗肿瘤反应持续存在,从而也延长了大疱性类天疱疮的愈合时间^[10]。本例患者给予全身糖皮质激素治疗后没有达到好的治疗效果,于是先后应用免疫抑制剂如他克莫司、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯等,考虑到患者自身情况,未按照指南应用利妥昔单抗,皆有效果,但持续一段时间后效果减弱,需密切关注患者自身病情变化,及时调整用药。另外,PD-1 作用时间持久,分子基础学为 PD-1 在淋巴结滤泡内 CD4⁺ 滤泡 T 辅助性细胞上高表达,在耗尽的 CD4⁺ 细胞上低表达。滤泡淋巴瘤通常缺乏 PD-1 配体的表达,不太可能

直接破坏肿瘤和 T 细胞之间的相互作用构成反应^[2]。本例患者遵循指南永久停用 ICI 的使用,一项真实世界的研究表明^[11],在免疫相关不良反应好转后,转移性黑色素瘤患者重新应用 ICI 后,皮肤不良反应复发率为 25%,非小细胞肺癌为 20%,最初 2 级或更高的免疫相关不良反应的患者复发率高达 43%,故医师在重新应用 ICI 时需评估患者自身情况。本例患者免疫力低下,甚至出现卡氏肺孢子菌肺炎,也是期长期不愈的原因,鉴于其皮损的持续性、复发性,对患者进行了长期维持治疗。

大疱性类天疱疮是一种体液介导的自身免疫性疾病,但自身反应性 T 细胞和调节性 T 细胞也与这种疾病有关^[12],故在疾病的发生发展过程中可以监测调节性 T 细胞的比例和总数来预测其不良反应。关于免疫抑制疗法是否会减弱 ICI 抗肿瘤的效果,一项回顾性研究表明^[13],接受过免疫抑制治疗的肿瘤患者预后和未接受过免疫抑制治疗的患者预后并无显著差别,但在某些特定的免疫抑制疗法中,确实存在疗效的差异,如抑制白细胞介素-17 在缓解免疫相关不良反应的同时也造成了肿瘤进展^[14]。

本例患者在整个病程中出现全身皮肤瘙痒,口腔、舌面反复溃疡,严重时影响睡眠,甚至出现舌头活动不灵,影响进食、言语,生活质量大打折扣,在积极治疗疾病的同时应注意人文关怀,减轻患者痛苦,口腔护理、止痛、保证睡眠、营养支持等显得十分重要。

3 总结

尽管 PD-1 总体具有良好的耐受性,但其引起的皮肤不良反应进展的速度和严重程度不容小觑,因此对患者进行免疫治疗的同时应提高警惕。在淋巴瘤免疫治疗过程中,医师还需对患者及其家属进行有关 PD-1 相关皮肤不良反应的教育;血液内科医生和皮肤科医生之间的有效沟通可以为发生 PD-1 相关皮肤不良反应的患者提供最佳的管理、改善预后、提高其生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 秦燕,赵凤仪,周钰,等. 程序性死亡受体 1 抑制剂联合利妥昔单抗方案治疗复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤疗效和安全性的初步分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2020,42(12):1034-1039.

[2] Armand P, Janssens A, Gritti G, et al. Efficacy and safety results from CheckMate 140, a phase 2 study of nivolumab for relapsed/refractory follicular lympho-

ma[J]. Blood, 2021, 137(5):637-645.

[3] Salati M, Pifferi M, Baldessari C, et al. Stevens-Johnson syndrome during nivolumab treatment of NSCLC [J]. Ann Oncol, 2018, 29(1):283-284.

[4] 马慧森,陈媚,刘猛,等. 纳武单抗导致 Stevens-Johnson 综合征 1 例[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(2):105-106.

[5] 赵静,苏春霞.《CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》解读:对比 NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(1):11-15.

[6] 王媛,冯素英. 药物诱发大疱性类天疱疮的研究进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(6):487-489.

[7] Schaberg KB, Novoa RA, Wakelee HA, et al. Immunohistochemical analysis of lichenoid reactions in patients treated with anti-PD-L1 and anti-PD-1 therapy [J]. J Cutan Pathol, 2016, 43(4):339-346.

[8] Siegel J, Totonchy M, Damsky W, et al. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy [J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 79(6):1081-1088.

[9] Lopez AT, Khanna T, Antonov N, et al. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors [J]. Int J Dermatol, 2018, 57(6):664-669.

[10] Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, et al. Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1 [J]. Cancer Immunol Res, 2016, 4(5):383-389.

[11] Riveiro-Barciela M, Trallero-Aragués E, Martínez-Valle F, et al. Toxicities from immunotherapy: From clinical trials to real-world clinical practice [J]. Med Clin(Barc), 2020, 155(12):541-547.

[12] Rofe O, Bar-Sela G, Keidar Z, et al. Severe bullous pemphigoid associated with pembrolizumab therapy for metastatic melanoma with complete regression [J]. Clin Exp Dermatol, 2017, 42(3):309-312.

[13] Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(28):3193-3198.

[14] Esfahani K, Miller WH Jr. Reversal of Autoimmune Toxicity and Loss of Tumor Response by Interleukin-17 Blockade [J]. N Engl J Med, 2017, 376(20):1989-1991.

(收稿日期:2021-12-25)