



DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.008

· 病例报道 ·

免疫相关中毒性表皮坏死松解症一例及文献复习

Immune-associated toxic epidermal necrolysis: a case report and literature review

郭虹霞^{1a,2},常慧玲^{1b,2},冯慧晶^{1a,2}[1.山西白求恩医院(山西医学科学院同济山西医院),山西医科大学第三医院,a.肿瘤中心胸部肿瘤科;b.皮肤科,山西太原030032;2.华中科技大学同济医学院附属同济医院,湖北武汉430030]

[摘要] 随着免疫检查点抑制剂(ICI)在临床越来越广泛的应用,ICI治疗使肿瘤患者临床获益的同时,也会出现一些免疫相关不良反应。本文报道了1例晚期肺鳞癌男性患者使用替雷利珠单抗治疗后致免疫相关性皮肤毒性——史蒂文斯-约翰逊综合征(SJS)/中毒性表皮坏死松解症(TEN),主要表现躯干和四肢皮肤皮疹、红斑、瘙痒、脱皮等,经治疗后好转。通过复习替雷利珠单抗相关不良反应的文献,进一步分析了替雷利珠单抗所致皮肤毒性的临床特点和治疗方法,为提高免疫治疗药物临床应用的安全性提供了参考。

[关键词] 肺鳞癌;免疫治疗;免疫检查点抑制剂;替雷利珠单抗;免疫相关不良反应;中毒性表皮坏死松解症

[中图分类号] R730.51;R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)11-1006-04

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)在临床应用越来越广泛,在关注免疫治疗疗效的同时也需警惕免疫相关不良反应。替雷利珠单抗是人源化IgG4抗PD-1单克隆抗体。在临床治疗中,替雷利珠单抗对各种实体瘤显示出良好的抗肿瘤作用,如霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、肺癌、胃癌和食管癌、肝癌、鼻咽癌、结直肠癌以及微卫星不稳定高错配修复缺陷的肿瘤^[1]。基于RATIONALE 307的卓越数据,2021年1月12日,替雷利珠单抗联合化疗已正式获得国家药品监督管理局批准用于局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌的一线治疗^[2]。尽管替雷利珠单抗在治疗各种肿瘤方面已显示出初步疗效,但它具有不可避免的副作用。据报道,替雷利珠单抗单药导致免疫相关性皮疹的发生率为10.7%~13.5%,联合治疗所致的皮疹发生率为13.3%~22%,3级以上严重皮疹的发生率为0.5%~3.3%^[1]。本科2020—2021年度使用ICI出现3级以上免疫相关性皮疹的发生率为3.4%,与既往文献报道数据近似。本文报道1例替雷利珠单抗注射液治疗肺鳞癌患者所致的免疫相关皮肤不良反应——中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN),并结合文献综述了TEN发生特点和治疗研究进展,以期为临床安全应用ICI提供参考。

1 病例资料

患者,男性,71岁,身高1.75 cm,体质量62 kg,体表面积1.78 m²,ECOG评分0分。诊断右肺鳞癌IV期。无肿瘤家族史,既往对青霉素及海鲜过敏。

2021年12月经CT引导下皮肺活检后明确诊断

为右肺鳞癌、左肺转移。2022年5月再次就诊,肺部病灶较前明显增大。基因检测未见驱动基因突变,PD-L1 10%。5月27日给予白蛋白结合型紫杉醇+卡铂化疗1周期,具体:白蛋白结合型紫杉醇200 mg d1、100 mg d8,卡铂0.4 g d1。治疗后未出现皮疹、皮肤瘙痒等不适。6月22日给予第2周期全身治疗,白蛋白结合型紫杉醇、卡铂同时联合替雷利珠单抗治疗,具体:白蛋白结合型紫杉醇200 mg d1、100 mg d8,卡铂0.4 g d1,替雷利珠单抗200 mg d1。7月15日患者出现前胸、后背及颜面部红色皮疹,逐渐增多并融合成片伴瘙痒。皮肤科门诊就诊,考虑急性泛发性发疹型脓疱病。给予曲安奈德益康唑乳膏2次/日外用;复方多黏菌素B软膏2次/日外用;甲泼尼龙片24 mg/早、8 mg/晚口服。皮疹未见好转,逐渐增多。

2022年7月21日入院,患者查体体温正常,胸背部及腹部可见红色斑块状皮疹(图1A、1B),伴局部瘙痒。诊断为免疫相关性皮肤毒性反应——Stevens-Johnson综合征(SJS),立即给予激素联合人免疫球蛋白治疗。甲泼尼龙琥珀酸钠160 mg/次qd,人免疫球蛋白20 g/次qd,头孢曲松1 g qd,泮托拉唑40 mg/次qd静滴治疗,同时给予补钙、抑酸、抗过敏及预防口腔溃疡等治疗。外用复方多黏菌素B软膏,同时给予每日紫外线消毒病房。治疗5 d后,患者皮疹明显好转,颜面部及背部皮肤基本恢复正常,四肢皮疹仍可

[基金项目] 山西省科技厅科研基金(No.201901D111421)

[作者简介] 郭虹霞(1982),女,硕士,主要从事肿瘤的临床治疗研究,E-mail:372576851@qq.com

[通信作者] 冯慧晶,E-mail:14251244@qq.com

见少量新发皮疹, 大部分皮疹融合成片状(图1C~E)。

7月26日将甲泼尼龙琥珀酸钠减量至80 mg qd, 停用人免疫球蛋白。5 d后继续减量激素甲泼尼龙琥珀酸钠减量至60 mg当日, 患者前胸及后背部出现新发皮疹。8月1日新发皮疹较前增多, 立即将激素甲泼尼龙琥珀酸钠调整至120 mg/次 qd。8月2日再次联合人免疫球蛋白20 g qd治疗。但患者皮疹仍逐渐

增多, 颜面部、头皮、腹部新发红斑状皮疹越来越多, 后背部出现大面积皮肤剥脱现象(图2), 更改诊断为TEN。考虑到患者既往青霉素过敏史, 予停用抗生素治疗。8月4日开始联合环孢素100 mg早、75 mg晚。皮肤反应症状仍呈加重趋势, 8月7日调整环孢素为150 mg bid。



A、B:入院时患者背部及下肢皮疹;C~E:治疗5 d后躯干及下肢皮疹

图1 患者不同阶段皮肤状况

治疗期间于8月8日行皮肤活检示:左小腿皮损, 鳞状上皮萎缩, 部分区域破溃, 表面角化不全, 真皮乳头及浅层小血管丛状增生, 小血管周围可见较多急、慢性炎症细胞浸润。监测12项细胞因子, 仅IL-6高于正常值, 其余细胞因子均为正常。继续激素联合环孢素治疗, 8月13日患者未见新发皮疹, 水泡较前减少, 部分皮损开始结痂。结合SJS/TEN诊疗专家共识^[3]和2016英国成人SJS/TEN管理指南^[4], 后逐渐减量激素用量。局部给予人表皮生长因子、牛碱性成纤维生长因子外用。皮疹持续好转, 皮肤结痂、干燥脱落。

知的不良反应;替雷利珠单抗注射液治疗后患者出现严重的皮疹、大面积脱皮、重度瘙痒, 经糖皮质激素、环孢素、人免疫球蛋白治疗后症状明显缓解, 未再次用药。本例患者行注射用白蛋白结合型紫杉醇、卡铂注射液联合替雷利珠单抗注射液治疗。注射用白蛋白结合型紫杉醇、卡铂注射液亦可导致皮疹, 多与过敏相关, 一般于用药当天出现, 基本排除注射用白蛋白结合型紫杉醇、卡铂注射液过敏的可能。根据国家药品不良反应监测中心《药品不良反应术语使用指南》^[5]中关联性评价标准, 可判断本例替雷利珠单抗注射液与皮肤不良反应的关联性评价为:很可能。

2.2 ICI所致TEN的临床特点

皮肤毒性是ICI最常见的不良反应, 接受伊匹单抗治疗的患者皮肤毒性发生率为37%~70%, 接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者中皮肤毒性发生率为17%~40%, 其中大多数为轻度反应, 3级以上皮肤不良反应发生率为1%~3%。皮肤不良反应出现较早, 通常发生于治疗的几天或几周内(治疗的前2个周期), 也可能发生于治疗3个月后。常见的皮肤不良反应包括红斑、皮疹(斑丘疹、脓疱疹)、瘙痒、反应性毛细血管增生症(使用卡瑞利珠单抗的患者较常见)、白癜风(最常见于黑色素瘤患者)等^[6]。

SJS/TEN是一种严重的皮肤-黏膜反应, 以水疱及泛发性表皮松解为特征, 可伴多系统受累, 通常与药物不良反应有关^[7-8], 其发生机制尚不清楚。目前公认的理论是, T细胞介导的IV型迟发性超敏反应^[9-10]。药物结合T细胞受体和MHC I类分子, 从而



图2 治疗过程中再次出现新发皮疹

2 讨 论

2.1 替雷利珠单抗不良反应关联性评定

免疫相关不良皮肤反应通常在免疫治疗后2周出现。本例患者给予替雷利珠单抗注射液后3周左右出现皮肤不良反应, 符合时间相关性;说明书及相关文献有免疫相关性皮肤不良反应的描述, 属于已



导致细胞毒性T淋巴细胞的大规模复制直接杀死角质形成细胞,释放颗粒溶素,破坏皮肤和黏膜细胞的细胞膜^[11]。既往已有ICI诱发SJS的病例报道^[12-15]。SJS/TEN是一组疾病谱,SJS、SJS/TEN重叠和TEN分别表现为真皮分离的体表面积<10%、10%~30%和>30%。TEN的临床特征为广泛的红斑、水疱、大疱、表皮坏死、松解、剥脱,伴有全身中毒症状和黏膜受累^[16]。在病情严重的急性期会伴发一系列系统症状,包括多器官功能衰竭综合征等,具有较高的病死率,其中SJS为4.8%,SJS/TEN为19.4%,TEN为14.8%^[3]。回顾性分析表明,发生皮肤毒性的患者可能有更长的PFS和更高的OS^[17]。

2.3 ICI所致TEN的毒性管理

《免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应诊治建议》指出,治疗上需采用糖皮质激素和静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG),但未提及具体使用剂量。BARRON等^[18]荟萃分析研究IVIG治疗TEN的临床效果,发现IVIG总量≥2 g/kg可降低TEN的病死率。IVIG和类固醇的联合应用似乎能为SJS/TEN患者带来更好的结果^[19]。

有报道使用4~9 mg/(kg·d)⁻¹环孢素治疗顽固性获得性大疱性表皮松解症患者,可以使症状得到改善^[20]。巴西皮肤病医师协会建议中重度获得性大疱性表皮松解症可以用糖皮质激素联合环孢素治疗^[21]。推荐的药物还有英夫利昔单抗和血浆置换^[22]。

本例患者激素治疗有效,停药过程中出现病情反复及进行性加重,一方面考虑与激素减量较快有关,另一方面不排除患者处于免疫高度激活状态下加用头孢类抗生素,诱发抗生素所致超敏反应,加重皮肤毒性反应。

3 小结

自21世纪以来,免疫治疗的引入极大地改变了非小细胞肺癌的治疗模式^[23]。多项研究^[24]表明,ICI为肿瘤驱动因子阴性的晚期和不可切除的局部晚期非小细胞肺癌患者提供了长期生存益处。虽然,ICI在临床应用中患者的总体耐受性良好,但仍然会发生严重甚至危及生命的不良反应。及时发现这些不良反应并给予积极治疗,对于改善肿瘤患者的预后具有重大意义。免疫不良反应常常会累及多个器官和系统^[25],因此对于发生免疫毒性的患者应进行全面检查和评估。多学科的会诊在免疫相关不良反应的鉴别诊断中至关重要,因此要加强学科间的交流与合作,同时对于过敏体质及既往有食物药物过敏史的患者要加强宣教及管理。临床医师需要熟练掌握ICI等治疗药物的不良反应,及早、准确识别并采取适

宜的毒性管理措施,以改善患者的预后。

[参考文献]

- ZHANG L, GENG Z H, HAO B, et al. Tislelizumab: a modified anti-tumor programmed death receptor 1 antibody[J/OL]. Cancer Control, 2022, 29: 1073274822111296[2022-10-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9358212/>. DOI: 10.1177/1073274822111296.
- 国家药品监督管理局. 发布药品批准公告[S/OL]. 2021.1.18[2022-10-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/zwwf/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20210118091934189.html> Accessed February 24, 2022.
- 中华医学学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心. Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(5): 376-381. DOI:10.35541/cjd.20201177.
- 余秋云, 董盈盈, 邓云华.《2016 英国成人 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症管理指南》解读[J]. 中国医学文摘(皮肤科学), 2017, 34(3): 273-278, 257.
- 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[S]. 北京, 2016.
- 斯晓燕, 何春霞, 张丽, 等. 免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10): 639-644. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2019.10.06.
- MA D H K, TSAI T Y, PAN L Y, et al. Clinical aspects of stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications in Taiwan[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 661891. DOI:10.3389/fmed.2021.661891.
- XU Z Y, SHEN J, YANG Y W, et al. Severe cutaneous adverse reactions: a single-center retrospective study of 173 patients in China[J]. Ann Dermatol, 2019, 31(5): 545. DOI:10.5021/ad.2019.31.5.545.
- FORD M, SAHBUDIN I, FILER A, et al. High proportion of drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine following its use in anti-PD-1-associated inflammatory arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(12): 2244-2246. DOI:10.1093/rheumatology/key234.
- VENKATESWARAN N, KHIANEY R, GENEROSO A. Stevens Johnson syndrome in a patient with giant cell arteritis during short term tocilizumab therapy[J/OL]. Cureus, 2020, 12(4): e7662[2022-10-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10.7759/cureus.7662>.
- CHARLTON O A, HARRIS V, PHAN K, et al. Toxic epidermal necrolysis and Steven-Johnson syndrome: a comprehensive review [J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2020, 9(7): 426-439. DOI: 10.1089/wound.2019.0977.
- RYU S, JUN I, KIM T I, et al. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications[J/OL]. Ocul Immunol Inflamm, 2021, 2021: 1-3[2022-10-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33826467/>. DOI:10.1080/09273948.2021.1896006.
- GRACIA-CAZANA T, PADGETT E, CALDERERO V, et al. Nivolumab-associated Stevens-Johnson syndrome in a patient with lung cancer[J]. Dermatol Online J, 2021, 27(3): 13030/qt2897t6dq.
- LOGAN I T, ZAMAN S, HUSSEIN L, et al. Combination therapy of ipilimumab and nivolumab-associated toxic epidermal necrolysis (TEN) in a patient with metastatic melanoma: a case report and literature review[J]. J Immunother, 2019, 43(3): 89-92. DOI: 10.1097/cji.0000000000000302.



- [15] RIANO I, CRISTANCHO C, TREADWELL T. Stevens-Johnson syndrome-like reaction after exposure to pembrolizumab and recombinant zoster vaccine in a patient with metastatic lung cancer[J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2020, 8: 2324709620914796. DOI:10.1177/2324709620914796.
- [16] HSU D Y, BRIEVA J, SILVERBERG N B, et al. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States[J/OL]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(5): 811-817.e4[2022-10-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5502094/>. DOI:10.1016/j.jaad.2016.12.024.
- [17] WU Y H, WU H S, LIN M Q, et al. Factors associated with immunotherapy respond and survival in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Transl Oncol*, 2022, 15(1): 101268. DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101268.
- [18] BARRON S J, DEL VECCHIO M T, ARONOFF S C. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies[J]. *Int J Dermatol*, 2015, 54(1): 108-115. DOI: 10.1111/ijd.12423.
- [19] LIOTTI L, CAIMMI S, BOTTAU P, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *Acta Biomed*, 2019, 90(3-S): 52-60. DOI:10.23750/abm.v90i3-S.8165.
- [20] INTONG L R A, MURRELL D F. Management of epidermolysis bullosa acquisita[J]. *Dermatol Clin*, 2011, 29(4): 643-647. DOI: 10.1016/j.det.2011.06.020.
- [21] SANTI C G, GRIPP A C, ROSELINO A M, et al. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita - Brazilian Society of Dermatology[J/OL]. *An Bras Dermatol*, 2019, 94 (2 Suppl 1): 33-47[2022-10-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6544032/>. DOI:10.1590/abd1806-4841.2019940207.
- [22] MOCKENHAUPT M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management[J]. *Semin Cutan Med Surg*, 2014, 33(1): 10-16. DOI:10.12788/j.sder.0058.
- [23] HORINOUCHI H, NOGAMI N, SAKA H, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-189 Japan Study[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(8): 3255-3265. DOI:10.1111/cas.14980.
- [24] BORGHAEI H, LANGER C J, GADGEEL S, et al. 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(1): 124-129. DOI:10.1016/j.jtho.2018.08.004.
- [25] SI X Y, HE C X, ZHANG L, et al. Management of immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(2): 488-492. DOI:10.1111/1759-7714.13275.

[收稿日期] 2022-10-19

[修回日期] 2022-11-08

[本文编辑] 党瑞山

