



DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.015

· 病例报道 ·

免疫检查点抑制剂联合卡马西平所致严重皮疹2例报道及文献复习

Severe rash associated with immune checkpoint inhibitors combined with carbamazepine: two cases report and literature review

熊丽娟¹, 陈曦婷¹, 程东海², 王仙赐², 王浩强², 谢波², 周娟^{1,2,3}(1. 广州中医药大学研究生院, 广州 510006; 2. 中国人民解放军南部战区总医院 肿瘤科, 广州 510010; 3. 南方医科大学第一临床医学院, 广州 510515)

[摘要] 皮肤免疫相关不良反应是免疫检查点抑制剂(ICI)使用过程中最常见的不良反应(AE)之一。目前,对于严重的AE具体机制还不十分明确,如何预测严重皮肤AE也无合适方法。本报道观察到2例HLA-B*1502阴性患者在使用ICI联合卡马西平治疗后出现严重皮疹,通过皮肤活检镜下见皮下有大量淋巴细胞浸润,以CD3⁺T、CD4⁺T和CD8⁺T淋巴细胞为主,荧光显微镜下无补体C3沉积。卡马西平所致皮疹机制也与T细胞免疫增强有关,提示ICI与卡马西平联合使用可能增加严重皮疹的发生,目前未见文献报道。此2例患者经过皮质醇激素等积极治疗,最终皮肤毒性得以控制,本文通过对2例患者临床病程、诊疗、机制等进行分析,以期为临床后续用药安全提供参考,避免严重皮肤AE的发生。

[关键词] 免疫检查点抑制剂;卡马西平;药物性皮炎;HLA-B*1502基因

[中图分类号] R730.6; R735.9; R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024) 11-1159-04

随着免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)的广泛使用,给肿瘤患者带来临床获益的同时,ICI引起的诸多免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)也引起了临床医生的高度重视^[1]。皮肤免疫相关不良反应(cutaneous immune-related adverse event, cirAE)是最常见的irAE之一,cirAE出现早且发生率高,主要表现为斑丘疹、瘙痒症、白癜风、苔藓样皮炎、银屑病、大疱性疾病等,严重者也会出现如史蒂文斯-约翰逊综合征/中毒性表皮坏死症(Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, SJS/TEN)、急性泛发性发疹性脓疱病等危及生命的严重皮肤毒性^[2]。目前,对于严重的cirAE具体机制不明,如何预测严重cirAE也无合适方法。本报告观察到2例HLA-B*1502阴性患者在使用ICI联合卡马西平治疗后出现严重皮疹,卡马西平导致严重皮疹在HLA-B*1502阳性患者中更常见,本两例患者HLA-B*1502阴性使用卡马西平发生严重皮疹,可能与ICI联合所致,目前未见文献报道。此2例患者经过多学科会诊、皮质醇激素等积极治疗,最终皮肤毒性得以控制,本文通过对2例患者临床病程、诊疗、机制等进行分析,以期为临床后续用药安全提供参考,避免严重cirAE的发生。

1 病例资料

病例1:患者女性,34岁,因“胰腺癌综合治疗后2年,定期治疗”于2023年8月12日入院。既往行胰腺癌手术治疗,吉西他滨联合顺铂方案化疗。2023年

8月14日行替吉奥联合白蛋白紫杉醇+特瑞普利单抗治疗,因出现神经性疼痛,2023年8月18日加用卡马西平0.2 g,2次/日,2023年8月31日,患者出现发热、全身多发皮疹,以胸腹部、四肢为主,伴有瘙痒、水疱(图1A~C)。考虑为cirAE,不排除卡马西平所致,立即停用一切可疑药物,给予甲泼尼龙琥珀酸钠100 mg/d,人免疫球蛋白20 g/d,厄他培南抗感染,治疗第3天患者皮疹部分融合,并形成局部水疱,部分皮肤剥脱(图1D~F)。第5天的皮肤活检,组织病理学镜下见表皮下水疱形成,水疱内和真皮浅层多量嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润;血管周围亦见多量慢性炎细胞浸润(图2A~B);免疫组化镜下见皮下有大量淋巴细胞浸润,以CD3⁺T、CD4⁺T和CD8⁺T淋巴细胞为主(图3A~C),荧光显微镜下无补体C3沉积(图3D)。治疗第11天患者大部分皮疹已消退,并逐渐脱屑(图1G~H),后甲泼尼龙琥珀酸钠逐渐减量。治疗2周后患者皮肤已基本恢复正常。

病例2:患者男性,71岁,2023年8月26日确诊为肺腺癌(驱动基因阴性)多发转移就诊。因出现右侧下肢牵涉样疼痛,2023年8月28日给予卡马西平0.1 g,2次/d治疗,2023年9月15日信迪利单抗联合多西他赛治疗,2023年9月24日患者口唇、颈部及胸前区出现散在红色斑疹,伴轻度瘙痒(图4A~B),考

[基金项目] 广东省基础与应用基础研究基金(No. 2021A1515220040)

[作者简介] 熊丽娟(1997—),女,硕士生,主要从事消化道肿瘤、肺癌等肿瘤的分子病理研究及临床诊治的研究。E-mail: 2674707360@qq.com

[通信作者] 周娟,E-mail:juanzhn@163.com

虑为 cirAE, 不除外卡马西平所致, 立即停用一切可疑药物, 并给予氯雷他定抗过敏治疗, 2023年9月27日全身出现广泛性红色斑疹, 口唇部位水疱、糜烂(图4C~E), 球结膜充血, 并发热至38.4℃。给予甲泼尼龙琥珀酸钠100 mg/d, 免疫球蛋白20 g/d, 头孢曲松抗感染治疗。大剂量激素使用后第8天全身

皮疹较前缓解, 后激素逐渐减量, 阴囊可见红斑、渗液, 外用复方乳酸依沙吖啶后局部疼痛, 制霉菌素漱口后口腔疼痛, 治疗第14天患者躯干、颈部皮肤出现大量鳞屑, 口唇黏膜结痂, 伴有少量出血(图4F~H), 治疗4周后患者皮肤和黏膜基本停止脱屑。



A~C:2023年8月31患者胸腹部、四肢出现红色斑疹,伴有水疱;D~F:2023年9月3日患者胸前区、上肢皮疹部分融合,并形成局部水疱,胸前区部分皮肤剥脱;G~H:2023年9月11日患者上肢皮肤大量脱鳞屑,逐渐由红色转变成正常皮肤颜色。

图1 患者1皮疹

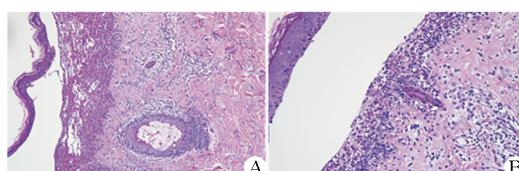
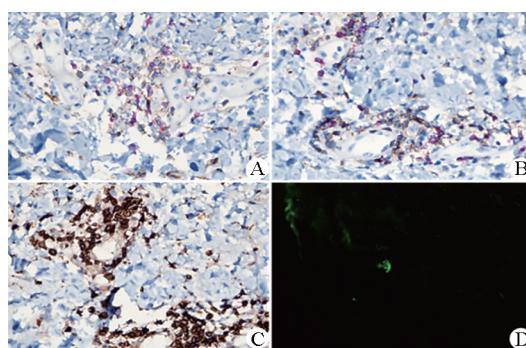


图2 患者1皮肤组织在低倍(A, ×100倍)和高倍镜(B, ×100倍)下的H-E染色



A、B:免疫组化法显示患者1皮肤组织中CD4⁺ T细胞(棕色)和CD8⁺ T细胞(红色)(400×);C:免疫组化法显示患者1皮肤组织中CD3⁺ T细胞(棕色)(×400);

D:免疫荧光技术未能显示基底膜C3补体线状沉积(×100)。

图3 患者1皮肤组织免疫组化及免疫荧光染色

本中心短期内发现2例严重皮疹,病例1表现为SJS/TEN,病例2表现为皮肤超过90%的斑丘疹伴有黏膜损害,两者都是ICI合并卡马西平治疗短期内出现。皮疹具有起病迅速的特点,72 h左右皮疹迅速融合。既往研究^[3]显示,ICI引起的皮疹出现在用药后1~20周,卡马西平引起的严重皮疹发生在服药后的前2个月,潜伏期2~60 d,中位数为13 d。ICI单独使用的G3~4级皮疹发生率不超过3%,双免疫联合治疗的皮疹发生率略高,大概在4%~9.5%。服用卡马西平的前2个月重度药疹发生率在1/10 000~10/10 000^[4]。该2例患者发生皮疹的中位时间在2~4周左右,在ICI和卡马西平所致皮疹的好发时间范围内。

cirAE表现多种多样,不同类型皮疹的机制也有不同,可能的原因包括:(1)针对肿瘤细胞和正常组织中常见抗原产生的T细胞激活,如黑色素瘤患者的白癜风与正常组织中黑色素瘤相关抗原和黑素细胞之间的交叉反应有关^[5];(2)与免疫相关炎症细胞因子、抗体的释放增加,这一机制可能涉及多种免疫细胞,如通过T、B淋巴细胞及Th17促进促炎细胞因子的继发性增加,诱发银屑病^[6];(3)与特异性人类白细胞抗原(HLA)变异和器官特异性irAE相关,如HLA DRB1*11:01和瘙痒显著相关^[7];(4)加速合并用药的药物诱导的药疹。既往研究显示,80%在使用抗

2 讨 论



A~B:2023年9月24日患者口唇、颈部及胸前区出现散在红色斑疹;C~E:2023年9月27日患者躯干出现大量红色斑疹,部分融合,口唇黏膜水疱、糜烂;F~H:2023年10月8日患者躯干、颈部皮肤出现鳞屑,口唇黏膜结痂,伴少量出血。

图4 患者2皮疹

ICI治疗后出现地衣样疹的患者同时服用了既往曾诱发地衣样疹的药物。为探讨该患者cirAE具体机制,皮肤活检镜下见皮下有大量淋巴细胞浸润,以CD3⁺T、CD4⁺T和CD8⁺T淋巴细胞为主,荧光显微镜下无补体沉积,提示患者SJS/TEN主要由T细胞介导的免疫反应引起,考虑为cirAE。检索文献^[8]发现,卡马西平等类抗癫痫药物引起皮肤不良反应认为与T细胞介导的免疫反应有关,卡马西平可能通过两种机制触发严重皮疹,即半抗原假说和药理与免疫受体相互作用概念。半抗原假说:指生物活化和解毒途径之间的不平衡,细胞色素P450对卡马西平的生物活化不足而导致活性药物代谢物堆积,这些反应性代谢物与细胞蛋白不可逆地结合,形成半抗原,从而激发、细胞毒性T细胞引起特定变态性反应^[9]。药理与免疫受体相互作用是指药物可以直接和MHC限制性的T细胞受体非共价结合。这两种假说都表明,卡马西平诱导的皮肤药物不良反应都涉及特定的MHC分子、T细胞受体和药物修饰抗原的相互作用^[10]。因此,从机制上来讲,卡马西平联合ICI在皮疹方面可能有一些协同作用,都是增强T细胞对皮肤的攻击,导致患者严重皮疹的发生率增加。

卡马西平所诱发的皮肤不良反应与HLA-B*1502基因具有相关性^[11],HLA-B*1502基因阳性使用卡马西平容易诱发SJS等严重皮疹,尤其在亚洲人群中明显,其敏感性92%、阴性预测值98%和假阳性4.2%~19%^[12]。其发生的机制可能是由HLA-B*1502编码的多肽与卡马西平或其代谢产物结合形成内源性抗原,进而发生CD8⁺T细胞介导的细胞毒反应^[13]。所以在大多数HLA-B*1502基因阴性患者中,使用卡马西平是安全的。然而,本报告的2例患者,基因检

测结果显示均为HLA-B*1502阴性,但在使用卡马西平时发生了严重不良反应,这可能与其联合使用ICI加速了严重皮疹发生。

对于出现严重药物性皮疹患者,治疗上首先停用一切可疑药物,其次,无论是ICI还是卡马西平所致皮肤毒性,早期、足量、足疗程给予糖皮质激素尽快控制病情发展,缩短炎症期,必要时添加免疫球蛋白或者免疫抑制剂治疗,加强皮肤和黏膜护理,避免继发感染,出现发热等继发感染需要针对性抗感染治疗。上述两例患者通过积极治疗皮疹在1月内均得到控制。

随着ICI的使用越来越多,增加对cirAE诊断和管理尤其重要。临床医师在使用ICI的时候,应尽量避免卡马西平等抗癫痫药物的使用,因为两者联用,可能会增加重型皮疹的发生率,甚至危及患者生命。

[参考文献]

- 1 CHEN S T, SEMENOV Y R, ALLOO A, et al. Defining D-irAEs: consensus-based disease definitions for the diagnosis of dermatologic adverse events from immune checkpoint inhibitor therapy[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(4): e007675[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38599660/>. DOI: 10.1136/jitc-2023-007675.
- 2 PACH J, VALIDO K, BELZER A, et al. The use of biologic agents for the treatment of cutaneous immune-related adverse events from immune checkpoint inhibitors: a review of reported cases[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2024, 25(4): 595-607. DOI: 10.1007/s40257-024-00866-z.
- 3 GEISLER A N, PHILLIPS G S, BARRIOS D M, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5): 1255-1268. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.132.

- [4] 康健捷, 刘俊花, 罗晓媛, 等. 卡马西平致重型药疹并 HLA-B*1502 基因阴性 1 例报道[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(11): 681-682. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgnecj.20190181.
- [5] BERNER F, BOMZE D, DIEM S, *et al*. Association of checkpoint inhibitor-induced toxic effects with shared cancer and tissue antigens in non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7): 1043-1047. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0402.
- [6] DULOS J, CARVEN G J, VAN BOXTEL S J, *et al*. PD-1 blockade augments Th1 and Th17 and suppresses Th2 responses in peripheral blood from patients with prostate and advanced melanoma cancer[J]. J Immunother, 2012, 35(2): 169-178. DOI: 10.1097/CJI.0b013e318247a4e7.
- [7] HASAN ALI O, BERNER F, BOMZE D, *et al*. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors[J]. Eur J Cancer, 2019, 107: 8-14. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.11.009.
- [8] AHMED A F, SUKASEM C, SABBAH M A, *et al*. Genetic determinants in HLA and cytochrome P450 genes in the risk of aromatic antiepileptic-induced severe cutaneous adverse reactions[J/OL]. J Pers Med, 2021, 11(5): 383[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8150699/>. DOI: 10.3390/jpm11050383.
- [9] LEEDER J S. Mechanisms of idiosyncratic hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs[J]. Epilepsia, 1998, 39(Suppl 7): S8-S16. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01679.x.
- [10] WHITE K D, CHUNG W H, HUNG S I, *et al*. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: the role of host, pathogens, and drug response[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(2): 219-234. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.050.
- [11] CHUNG W H, HUNG S I, HONG H S, *et al*. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome[J/OL]. Nature, 2004, 428(6982): 486[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15057820/>. DOI: 10.1038/428486a.
- [12] LOCHARERNKUL C, SHOTELERSUK V, HIRANKARN N. HLA-B*1502 screening: time to clinical practice[J]. Epilepsia, 2010, 51(5): 936-938. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02549.x.
- [13] 曹志豪, 骆肖群. 卡马西平诱发药疹与 HLA-B 在汉族人群中的关系[J]. 医学综述, 2011, 17(6): 923-925. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2011.06.044.

[收稿日期] 2024-07-20

[修回日期] 2024-10-27

[本文编辑] 向正华