

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.011

· 病例报道 ·

## 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗胸膜间皮瘤导致免疫相关性脑炎一例报道及文献复习

### Report of one case of immune-related encephalitis caused by malignant pleural mesothelioma treated with nivolumab in combination with ipilimumab and literature review

韩琳<sup>1a,2</sup>, 谢刚<sup>1a,2</sup>, 王燎<sup>1a,2</sup>, 王智军<sup>1b,2</sup>, 张俊萍<sup>1a,2</sup> (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. 神经内科, 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]** 免疫相关性脑炎是一类由机体自身免疫机制介导的脑炎, 肿瘤和感染是较明确的诱发因素。免疫检查点抑制剂(ICI)引起的免疫相关性脑炎鲜有报道。本文报道本院收治的1例免疫相关性脑炎病例, 患者为60岁男性, 因胸膜间皮瘤应用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗, 用药后第5周出现精神行为异常、意识障碍, 但脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体、副肿瘤综合征相关抗体及寡克隆区带均为阴性, 经停止免疫治疗、糖皮质激素大剂量冲击及足量的丙种球蛋白等综合治疗后, 患者精神行为及意识恢复正常, 症状好转出院。此外, 本文还就免疫相关性脑炎的发病机制、临床表现和诊断治疗等方面进行了相关文献分析讨论, 以期能提高临床医师对免疫相关性脑炎的认识和治疗水平。

**[关键词]** 胸膜间皮瘤; 免疫检查点抑制剂; 纳武利尤单抗; 伊匹木单抗; 免疫相关性脑炎

**[中图分类号]** R730.51; R734.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)11-1017-04

免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitor, ICI)已越来越多地用于恶性肿瘤的治疗, 在带来临床疗效的同时也出现特有的免疫相关性不良反应(immune-related adverse event, irAE), 如肺炎、肝炎、肾炎、心肌炎、脑炎等, 其中免疫相关性脑炎的发生率较低、诊断较为困难, 而且后果严重, 有可能会致患者死亡。国内外少见ICI导致的免疫相关性脑炎的报道, 尤其是纳武利尤单抗(nivolumab)联合伊匹木单抗(ipilimumab)双免疫治疗诱导的免疫相关性脑炎更为罕见。本文报告1例纳武利尤单抗联合伊匹木单抗引起的免疫相关性脑炎病例, 期望为临床工作提供借鉴和参考。

#### 1 病例资料

男性, 60岁, 2021年1月中旬在北京肿瘤医院经PET-CT及胸膜活检确诊为左侧恶性胸膜间皮瘤(cT4N1M0 IIIB期), 给予贝伐珠单抗联合PC方案治疗6个疗程, 疗效评价为PR, 停止治疗3个月后发现PD。2021年11月19日至12月17日给予二线双ICI治疗(即纳武利尤单抗240 mg 2周1次, 伊匹木单抗50 mg 6周1次)。12月24日(治疗第1疗程的第35天)出现全身乏力、气短, 间断出现幻觉、胡言乱语, 2 d后上述症状加重伴口齿不清、间断嗜睡, 无头痛、头晕、恶心、呕吐、大小便失禁等症状。12月27日送本院急

诊, 做各项检查, 心脏彩超: 左房扩大, 动脉硬化, 主动脉瓣左冠瓣尖团状强回声, 诊断为退行性变? 赘生物不排除; 头颅MRI及MRA: 左侧半卵圆中心急性脑梗死, 左侧椎动脉V4段显影略细, 右侧部分性胚胎性大脑后动脉; 胸部CT: 左侧胸膜弥漫性结节状增厚伴钙化, 左肺膨胀不清, 左肺下叶斑片状高密度影; 心电图: 窦性心动过速, 偶发房性期前收缩; 甲状腺功能: 促甲状腺素 $<0.01 \mu\text{IU/mL}$  ↓, 游离三碘甲状腺原氨酸 $17.14 \text{ pg/mL}$  ↑, 游离甲状腺素 $5.75 \text{ ng/dL}$  ↑。

12月28日以“主动脉瓣赘生物、感染性心内膜炎、冠心病、甲亢”收入心脏大血管外科。患者既往有高血压史20年、帕金森病史7年, 长期口服相关药物治疗。入院体检: 体温 $37.3 \text{ }^\circ\text{C}$ , 脉搏117次/min, 呼吸32次/min, 血压 $159/99 \text{ mmHg}$ , 言语欠清, 记忆力减退, 反应迟钝, 回答不切题, 走路不稳; 左肺呼吸音较右侧减低, 双肺未闻及干、湿啰音; 心律不齐, 偶有期前收缩; 双手持物不稳、无法握笔, 双上肢肌张力轻度增高, 生活不能自理, 双下肢无浮肿, 病理反射未引出。入院时血钾 $2.47 \text{ mmol/L}$  ↓, 铁蛋白 $634.5 \text{ ng/mL}$  ↑,

**[基金项目]** 山西省科技厅科研基金(No. 201901D111421)

**[作者简介]** 韩琳(1979—), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事肺癌靶向耐药机制的研究, E-mail: 27936536@qq.com

**[通信作者]** 张俊萍, 13994204099@163.com

ESR 67 mm/h ↑, C反应蛋白 71.68 mg/L ↑, N-端脑利钠肽前体 994 pg/mL ↑, 血糖 8.2 mmol/L ↑, 血常规、肝肾功能、心肌标志物、尿常规、皮质醇及 ACTH 等均正常。给予纠正电解质紊乱、抗感染、抗凝及治疗脑梗死等对症治疗。12月31日患者出现谵妄、幻觉, 不能配合回答问题, 无法下床及床上自主活动, 心电图出现心房颤动, 经多学科会诊高度怀疑免疫相关性脑炎。给予静滴甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg/d、丙种球蛋白 10 g/d, 连用 3 d, 同时抗心律失常治疗, 用药后心房颤动消失, 但谵妄、幻觉、意识障碍症状无改善。

2022年1月3日转入胸部肿瘤科, 体检: 体温 36.4 °C, 脉搏 98 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 138/91 mmHg, 卧床, 间断胡言乱语、谵妄、偶有嗜睡, 记忆力减退, 定向力障碍, 不能完全配合回答问题, 无法下床及床上自主活动; 左肺呼吸音较右侧减低, 双肺未闻及干、湿啰音; 心率 98 次/min, 律齐; 双眼经常向上方凝视, 双手有摸索动作, 肌张力轻度增高, 双足偶有不自主抖动, 生活不能自理, 双下肢无浮肿, 右侧巴宾斯基征阳性。转科后复查: ESR 44 mm/h ↑, ALT 123.1 IU/L ↑, AST 98 IU/L ↑, 血常规、肾功能、电解质、BNP、心肌酶、心肌标志物、凝血、降钙素原、C反应蛋白及血气分析正常; 白介素、IFN 及 TNF 在正常范围; Th 细胞 24.8% ↓、绝对值 159 个/μL ↓, Ts 细胞 40% ↑、绝对值 257 个/μL, B 细胞 7.1% ↓、绝对值 41 个/μL ↓, NK 细胞 27.7% ↑、绝对值 159 个/μL。脑脊液压力 125 mmH<sub>2</sub>O, 脑脊液中氯 127 mmol/L, 糖 5.88 mmol/L ↑、蛋白 0.399 g/L; 脑脊液常规见: 无色, 透明清晰, 白细胞计数 2.5×10<sup>6</sup>/L, 单个核细胞 2.5×10<sup>6</sup>/L, 多核细胞 0, 红细胞 0; 脑脊液中未见肿瘤细胞, 细菌培养及血培养无菌生长; 外送太原金域临床检验所检测显示, 脑脊液免疫球蛋白 G 43.9 mg/L ↑, 血清免疫球蛋白 G 25.82 g/L ↑, 血清和脑脊液均未见寡克隆区带, 脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体 6 项 (NMDAR、AMPA1、AMPA2、LGI1、GABAB、CASPR2) 及副肿瘤综合征相关抗体 14 项 (抗 Hu、Yo、Ri、CV2、Titin、recoverin、PKCγ、GAD65、Zic4、Tr、SOX1、Ma2、Ma1、amphiphysin 抗体) 结果均为阴性。心电图: 窦性心律, ST-T 异常; 心脏彩超: 动脉硬化, 主动脉瓣退行性变伴关闭不全 (轻度)。

排除了垂体功能低下、中枢感染、脑转移、副肿瘤综合征、代谢性脑病等引起的意识状态改变, 临床诊断为 ICI 相关免疫性脑炎、甲状腺功能亢进。停止纳武利尤单抗及伊匹木单抗的免疫治疗, 2022年1月3日起给予丙种球蛋白 (20 g/d, 5 d) 联合甲泼尼龙琥

珀酸钠 (1 g/d) 冲击治疗 (每 3 d 剂量减半), 治疗后患者意识障碍逐渐好转, 谵妄、幻觉消失, 能正确完成指令性动作, 可自行进食, 并在家属搀扶下站立行走, 生活可部分自理。1月17日复查 ALT、AST、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素恢复正常, 促甲状腺素 0.04 μIU/mL ↓。于 1月18日激素调整为泼尼松片 50 mg 口服 (每周减量 5 mg 直至停药) 并出院。出院 1 个月后随访, 甲状腺功能正常, 患者神志及意识恢复正常, 可独立行走但较缓慢。4 月底因出现肺部双侧转移、骨转移, 再次给予贝伐珠单抗联合 PC 治疗, 同时行骨转移瘤灶放疗止痛, 截止截稿前患者仍带病生存。

## 2 讨论

本例患者系胸膜间皮瘤, 在使用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗后的第 5 周出现精神行为异常、意识障碍等症状, 但脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体、副肿瘤综合征相关抗体及寡克隆区带均为阴性, 且排除了垂体功能低下、中枢感染、脑转移、副肿瘤综合征、代谢性脑病, 结合其 ICI 治疗史及临床表现, 临床诊断为抗体阴性的 ICI 相关免疫性脑炎。经停止 ICI 治疗、给予糖皮质激素大剂量冲击及足量的丙种球蛋白等综合治疗后, 症状好转出院。

免疫相关性神经系统不良反应 (immune-related neurological adverse effect, irNAE) 包括中枢神经系统病变和周围神经病变, 有关其发生率的报道相对较少。一项包括 59 项临床研究、涉及 920 例患者的回顾性调查分析表明, 接受抗 CTLA-4 抑制剂致 irNAE 的发生率为 3.8%, PD-1 抑制剂为 6.1%, 接受两者联合治疗的为 12.0%<sup>[1-2]</sup>。大多数 irNAE 为 I~II 级非特异性症状, III~IV 级及以上 irNAE 发生率低于 1%, 中位发生时间为 6 周 (1~74 周)<sup>[1]</sup>。SPAIN 等<sup>[3]</sup>与 ZIMMER 等<sup>[4]</sup>报道表明, 接受 ICI 治疗发生 irAE 患者中, 分别有 80% 和 75% 的患者发生于开始接受免疫治疗的前 4 个月内。irNAE 也多发生于 ICI 治疗的诱导阶段, 建议重点监测治疗前 4 个月内 irNAE 的发生。但也有学者认为 ICI 诱导的免疫性脑炎为罕见的中枢神经系统不良反应, 其发生率为 0.51%, 其中位发生时间为 61 d, 病死率为 13%<sup>[5-6]</sup>。免疫性脑炎多出现在 ICI 治疗后的 55 d (18~297 d), 约 0.2% 接受 PD-1 治疗的患者出现免疫性脑炎, 其中有边缘叶脑炎、脑干脑炎、坏死性脑炎等<sup>[7-9]</sup>。当 PD-1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂联合使用时, 其脑炎的发生率会进一步提高, 且较单药治疗出现免疫相关性脑炎的时间更早。一项 Meta 分析<sup>[10]</sup>显示, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗序贯治疗, 其免疫相关性脑炎发病率约为

1.5%。本科室自2017年使用ICI以来,免疫性脑炎的发生率为0.47%,与文献报道数据接近。由于免疫性脑炎的临床表现多样、不典型,且多数患者的影像学检查结果并无异常,难以鉴别,增加了其诊断的难度,在临床诊疗中容易被忽视,故其真实发病率较文献报道的高。目前其诊断尚未形成统一标准,主要基于对自身免疫性脑炎的经验做出判断<sup>[11]</sup>。在2017年版和2022年版的中国自身免疫性脑炎诊治专家共识中都提出,自身免疫性脑炎的诊断条件包括临床表现、辅助检查、确诊实验与排除其他病因等4个方面。如果上述4个方面的诊断条件均符合,则可确诊;若无抗体检测结果阳性的确凿证据,则只能诊断为可能的自身免疫性脑炎<sup>[12]</sup>。

免疫性脑炎的临床表现缺乏特异性,主要以头痛、发热、精神错乱、记忆力障碍、嗜睡、幻觉、癫痫发作、精神状态下降、注意力受损和定向力障碍等脑病症状为主要症状<sup>[13-15]</sup>。一旦患者出现相关症状,需做头颅MRI影像学检查及腰椎脑脊液检查,MRI可表现为边缘系统弥散受限<sup>[10]</sup>,也可表现为大片病灶伴轻度强化<sup>[9,11]</sup>;腰椎脑脊液检查可表现为细胞数及蛋白定量升高<sup>[14]</sup>,细胞数增高以淋巴细胞增多为主<sup>[16-17]</sup>,脑脊液IgG水平增高提示ICI对于B细胞功能和分化产生影响<sup>[18]</sup>。因此,诊断免疫性脑炎,首先是接受ICI治疗后出现新发的脑病症状的患者,需要完善脑MRI检查及脑脊液常规、细胞学、革兰染色、细菌培养、单纯疱疹病毒及其他病毒PCR检测和寡克隆带检查,同时进行血常规,ESR、C反应蛋白、甲状腺功能、甲状腺球蛋白、抗中性粒细胞胞质抗体、病毒血清学等检查,在排除脑转移、脑血管病、感染性脑病(即细菌性、病毒性脑炎)、无菌性脑膜炎、代谢性脑病后,方可诊断。免疫性脑炎处理需根据严重程度进行分级评估,其可分为I级~IV级。其中I、II级建议暂停ICI,给予甲泼尼松龙每天1~2 mg/kg;III、IV级建议永久停止ICI,给予甲泼尼松龙每天1~2 mg/kg;如果症状严重或出现寡克隆带,给予甲泼尼松龙1 g/d,连续3~5 d,同时给予免疫球蛋白每天0.4 g/kg或者血浆置换,连续5 d<sup>[19-20]</sup>。

约1/3的ICI相关免疫性脑炎患者的抗神经细胞抗体或抗肿瘤神经抗体出现阳性<sup>[6]</sup>。本例患者的自身免疫性脑炎相关抗体为阴性,可能与检测时已使用激素和丙种球蛋白干扰了检测结果,或者现有检测项目不全和检测不完善有关,也可能其本身就不存在抗神经抗体。该患者虽然缺乏脑MRI及脑脊液检查的典型表现,但其有新发的精神行为异常和意识障碍,且上述症状发生在ICI治疗后35 d,经验性给予大剂量糖皮质激素冲击及足量的丙种球蛋白治疗

后,脑病症状快速好转,因此认为本例患者的诊断更支持ICI相关免疫性脑炎。

ICI相关免疫性脑炎没有特异的临床表现,鉴别诊断复杂、确诊时间长,如不及时加以干预则后果较为严重。因此,如果患者在使用ICI后出现了认知功能障碍、精神行为异常、意识障碍等神经系统毒性症状时,应考虑ICI导致的免疫性脑炎可能,并尽早开始激素治疗,同时及时完善头颅MRI、脑脊液生化与常规及抗神经细胞抗体的相关检查。同时,立即组织包括肿瘤医师和神经内科专家在内的多学科会诊,这一步骤在免疫性脑炎的诊断与鉴别诊断中至关重要,因此要加强相关学科间的交流与合作。

## [参考文献]

- [1] CUZZUBBO S, JAVERI F, TISSIER M, *et al.* Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2017, 73: 1-8[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28064139/>. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.001.
- [2] ELKAYAM N, SHARMA S. Dual checkpoint inhibitor induced autoimmune encephalitis[J]. *Arch Oncol*, 2019, 25(2): 22-24. DOI: 10.2298/aoo181230003e.
- [3] SPAIN L, WALLS G, JULVE M, *et al.* Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2): 377-385. DOI:10.1093/annonc/mdw558.
- [4] ZIMMER L, GOLDINGER S M, HOFMANN L, *et al.* Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 210-225[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084345/>. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.024.
- [5] JOHNSON D B, MANOUCHEHRI A, HAUGH A M, *et al.* Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 134[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31118078/>. DOI:10.1186/s40425-019-0617-x.
- [6] FAN S Y, REN H T, ZHAO L, *et al.* Neurological immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a review of the literature[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(6): 291-298. DOI:10.1111/ajco.13375.
- [7] BOSSART S, THURNEYSSEN S, RUSHING E, *et al.* Case report: encephalitis, with brainstem involvement, following checkpoint inhibitor therapy in metastatic melanoma[J]. *Oncologist*, 2017, 22(6): 749-753. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0366.
- [8] LEITINGER M, VAROSANEC M V, PIKIJA S, *et al.* Fatal necrotizing encephalopathy after treatment with nivolumab for squamous non-small cell lung cancer: case report and review of the literature[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 108[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29441072/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.00108.
- [9] SALAM S, LAVIN T, TURAN A. Limbic encephalitis following immunotherapy against metastatic malignant melanoma[J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2016, 2016: bcr2016215012[2022-08-10]. <https://>

- pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27009198/. DOI: 10.1136/bcr-2016-215012.
- [10] ALMUTAIRI A R, MCBRIDE A, SLACK M, *et al.* Potential immune-related adverse events associated with monotherapy and combination therapy of ipilimumab, nivolumab, and pembrolizumab for advanced melanoma: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 91[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32117745/>. DOI:10.3389/fonc.2020.00091.
- [11] 王松, 陈霞. 免疫检查点抑制剂相关神经系统不良事件: 从机制到治疗[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(1): 61-66. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2021.01.11.
- [12] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(9): 931-949. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220219-00118.
- [13] HAUGH A M, PROBASCO J C, JOHNSON D B. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(4): 479-488. DOI:10.1080/14740338.2020.1738382.
- [14] WILLIAMS T J, BENAVIDES D R, PATRICE K A, *et al.* Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(8): 928-933. DOI:10.1001/jamaneurol.2016.1399.
- [15] HAUGH A M, PROBASCO J C, JOHNSON D B. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(4): 479-488. DOI:10.1080/14740338.2020.1738382.
- [16] VELASCO R, VILLAGRÁN M, JOVÉ M, *et al.* Encephalitis induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(7): 864-873.
- [17] STUBY J, HERREN T, SCHWEGLER NAUMBURGER G, *et al.* Immune checkpoint inhibitor therapy-associated encephalitis: a case series and review of the literature[J/OL]. *Swiss Med Wkly*, 2020, 150: w20377[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232507/>. DOI:10.4414/sm.w.2020.20377.
- [18] OKAZAKI T, CHIKUMA S, IWAI Y, *et al.* A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(12): 1212-1218. DOI:10.1038/ni.2762.
- [19] 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2021 版: 94. <https://wenku.baidu.com/view/00408b6dcb50ad02de80d4d8d15abe23492f0359.html>.
- [20] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, *et al.* Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(3): 255-289. DOI:10.6004/jnccn.2019.0013.

[收稿日期] 2022-10-20

[修回日期] 2022-11-05

[本文编辑] 向正华, 沈志超