

Immune Associated Myocarditis: A Report of 2 Cases and Literature Review

Zhifeng Feng¹, Yunbo Zhang², Jinqiu Li³, Chunhui Lu¹

¹Department of Oncology, Jishan County People's Hospital, Yuncheng Shanxi

²Department of Oncology, Zibo Bashan Wanjie Hospital, Zibo Shandong

³Department of Radiotherapy, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei

Email: fengzhifeng1985@163.com

Received: Aug. 3rd, 2020; accepted: Aug. 17th, 2020; published: Aug. 24th, 2020

Abstract

With the advent of the immunotherapy era, some immune related diseases appear. Immune associated myocarditis is rare, it is easy to miss diagnosis and misdiagnosis. Untimely treatment or mistreatment will cause life dangerous to patients. In order to improve the clinical diagnosis and treatment rate of the disease, through the diagnosis and treatment of these two patients to illustrate the importance of hormone application time in the treatment of immune associated myocarditis.

Keywords

Immune Associated Myocarditis, Hormone

免疫相关性心肌炎2例报道及文献复习

冯志峰¹, 张云波², 李锦秋³, 鲁春慧¹

¹稷山县人民医院肿瘤科, 山西 运城

²淄博崮山万杰医院肿瘤科, 山东 淄博

³河北北方学院附属第一医院放疗科, 河北 张家口

Email: fengzhifeng1985@163.com

收稿日期: 2020年8月3日; 录用日期: 2020年8月17日; 发布日期: 2020年8月24日

摘要

随着免疫治疗时代来临, 免疫相关性一些疾病随之出现, 免疫相关性心肌炎临床比较少见, 容易漏诊误诊, 治疗不及时或失治误治往往会对肿瘤患者造成生命危险。为提高该病在临床上的诊治率, 通过这2

例患者的诊治经过，来说明免疫相关性心肌炎治疗中激素应用时间的重要性。

关键词

免疫相关性心肌炎，激素

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心肌炎是指由各种原因引起的心肌炎性损伤所导致的的心脏功能受损，累及心肌和心电系统，导致心脏泵功能异常和出现各种类型的心律失常。心肌炎的病因主要为感染、自身免疫性疾病和心肌毒性药物。其中感染是最常见的致病原因，病原体以病毒最为常见，包括肠道病毒(柯萨奇病毒)、腺病毒、巨细胞病毒、人疱疹病毒、EB 病毒和流感病毒等[1]。随着免疫时代到来，免疫检查点抑制剂相关性不良事件中，免疫性心肌炎是一种罕见但严重的与免疫检查点抑制剂相关的不良事件，其诊断依赖于高度怀疑和适当的检查，以及及时有效的激素冲击治疗。该病例经过患者家属同意。

病例 1：患者女性，53 岁，体重 50 kg。诊断：宫颈中分化鳞癌 IV 期。应用多程化疗，化疗药物包括紫杉类、铂类。进展后加用贝伐珠单抗。再次进展后应用信迪利单抗免疫治疗，用药后定期监测血象、甲状腺功能、心肌酶。两周后甲功提示甲状腺功能减低，现左甲状腺素钠片替代治疗中。患者主因憋气乏力 3 天入院。为免疫治疗后 28 天，心电图：窦性心动过速 112 次/分，T 波改变(下移小于 0.1 mv)，全导低电压。心脏彩超未见阳性结果。诊断考虑：免疫相关性心肌炎、心功能衰竭，患者入院当天开始给予激素治疗。按 6 mg/kg/天，初始剂量给予甲泼尼龙琥珀酸钠具体：甲泼尼龙琥珀酸钠 160 mg bid，并给予免疫球蛋白改善患者症状，及抗心衰等治疗；两天内患者病情迅速恶化至患者死亡。具体主要化验指标如下表 1。

Table 1. Related laboratory indexes of myocarditis

表 1. 心肌炎相关化验指标

| 分类 | LDH (IU/L) | cTn (ng/ml) | NT-proBNP (pg/ml) |
|-----------|------------|-------------|-------------------|
| 用激素前 | 468 | 10.52 | 1267 |
| 用激素后第 1 天 | 408 | 3.79 | 5313 |
| 用激素后第 2 天 | 376 | 1.71 | 11290 |

LDH 乳酸脱氢酶；cTn 超敏肌钙蛋白；NT-proBNP N 端脑钠肽前体。

病例 2：患者男性 49 岁，88 kg。胸腺瘤切除术后。术后行放射治疗，行多程化疗。化疗药物包括紫杉类、铂类、吉西他滨。进展后应用程序性细胞死亡因子 1 (PD-1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原(CTLA-4)免疫治疗 2 周期，后患者主因心悸、乏力、肌肉酸痛 10 天入院。患者距第 1 周期免疫治疗后第 17 天，第 2 周期治疗后第 3 天，患者入院前后查血提示肌酶、心肌酶及肌钙蛋白明显升高(见表 2)，心电图：T 波改变。心脏彩超未见异常。诊断考虑：免疫相关性心肌炎、肌炎。应用激素治疗，按照 3 mg/kg/天，初始剂量给予甲泼尼龙琥珀酸钠 270 mg 连用 3 天→甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg 连用 3 天→甲泼尼龙琥珀酸

钠 40 mg 连用 5 天一泼尼松 40 mg qd, 1 周减 10 mg, 住院期间患者症状较前明显好转, 监测肌酶及肌钙蛋白下降趋势, 现患者一般情况可, 好转出院。具体化验指标如下表 2。

Table 2. Myocarditis and related laboratory indexes of myositis

表 2. 心肌炎及肌炎相关化验指标

| 分类 | LDH (IU/L) | CK (IU/L) | CK-MB (ng/ml) | cTn (ng/ml) | NT-proBNP (pg/ml) |
|------------|------------|-----------|---------------|-------------|-------------------|
| 用药前 | 480 | 3220 | 61.54 | 4.07 | 143 |
| 用激素后第 1 天 | 522 | 2746 | 56.38 | 2.7 | 192 |
| 用激素后第 2 天 | 422 | 610 | 23.89 | 1.19 | 879 |
| 用激素后第 3 天 | 348 | 177 | 10.27 | 0.69 | 1169 |
| 用激素后第 5 天 | 254 | 104 | 19.15 | 0.8 | 271 |
| 用激素后第 7 天 | 245 | 80 | 16.12 | 0.65 | 261 |
| 用激素后第 11 天 | --- | 84 | 15.75 | 0.29 | 243 |

LDH: 乳酸脱氢酶; CK: 肌酸激酶; CK-MB: 肌酸激酶同工酶; cTn: 超敏肌钙蛋白; NT-proBNP: N 端脑钠肽前体。

2. 讨论

免疫检查点抑制剂应用于肿瘤治疗主要是 T 细胞在细胞介导的肿瘤免疫中的作用, T 细胞活化的关键步骤是向 T 细胞受体表达肿瘤相关抗原, 从而获得免疫应答特异性。配体 - 受体相互作用所提供的共调节信号, 包括激动剂和拮抗剂的作用, 有助于 T 细胞的活化和分化。一些免疫检查点, 包括 CTLA-4 和 PD-1, 负性调节 T 细胞激活的增殖和功能结果。CTLA-4 主要作用于限制 T 细胞活化, 而 PD-1 主要限制外周组织中的效应 T 细胞功能[2]。欧洲药物管理局(European Medicines Agency)评估的抗 PD-1/CTLA-4 联合用药的安全性数据, 并对已发表的疑似潜在漏报的罕见药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)病例报告进行了文献综述。描述了免疫相关 ADR 的发生率和动力学。ADR 的评估和管理建议是由一个跨学科专家小组召集的, 该专家小组关注由联合免疫检查点阻断剂引起的罕见但临床上重要的副作用。Hassel JC, 等报道 1551 例晚期黑色素瘤患者的综合安全性数据显示, 联合用药组中免疫相关的不良反应发生频率更高, 起效时间更短, 且更严重[3]。在全身使用糖皮质激素, 尤其是甲基强的松龙或等效物后, 大多数事件是可逆的; 在某些持久性和难治性免疫毒性病例中, 一旦 ICB 被中断或终止, 可使用非甾体免疫抑制剂[3]。进行癌症免疫治疗, 彻底改变了许多预后不良的恶性肿瘤的治疗。这些抑制剂释放抗肿瘤免疫, 介导癌症消退, 提高不同类型恶性肿瘤患者的生存率, 但也能产生广谱的免疫相关不良事件。可能影响任何具有自身免疫样病理学的器官系统, 如肝炎和结肠炎[4]。一项回顾性荟萃分析表明最常见的全身不良反应为疲劳(OR 18.26%; 95% CI, 16.49%~20.11%)、瘙痒(OR 10.61%; 95% CI, 9.46%~11.83%)和腹泻(OR 9.47%; 95% CI, 8.43%~10.58%)。最常见的 3 级或以上不良事件为疲劳(OR 0.89%; 95% CI, 0.69%~1.14%)、贫血(OR 0.78%; 95% CI, 0.59%~1.02%)和天冬氨酸转氨酶升高(OR 0.75%; 95% CI, 0.56%~0.99%)。甲状腺功能减退(OR 6.07%; 95% CI, 5.35%~6.85%)和甲状腺功能亢进(OR 2.82%; 95% CI, 2.40%~3.29%)是最常见的与内分泌免疫相关的全身性不良反应[5]。在心血管系统中, 与免疫检查点阻断相关的免疫相关不良事件是一个广泛的临床谱, 其中自身免疫性心肌炎是目前最具特征的实体。一般来说, 免疫相关不良事件通常是可逆的免疫抑制。然而, 影响心血管系统的免疫相关不良事件有可能导致快速而致命的临床恶化。根据世界卫生组织数据库的报告, 免疫检查点阻断相关的自身免疫性心肌炎的死亡率在 36%到 67%之间, 这取决于治疗方案[6] [7]。PD-1 和 PD-L1 在人心肌细胞中均有表达, 早期的动物研究表明 CTLA-4 和 PD-1 缺失可引起自身免疫性心肌炎[8]。然而最近一项免疫检查点抑制

相关的自身免疫性心肌炎的研究表明, 这种临床实体可能比最初认为的更普遍[9]。ICI 治疗后的心肌炎可能比预期的更常见, 在大多数肿瘤试验中, 心脏参数和肌钙蛋白水平没有常规评估。因此, 在实际人群中, 与检查点抑制剂相关的心脏毒性的真实发生率可能更高[5]。在开始治疗后早期发生, 有恶性病程, 并且对较高的类固醇剂量有反应[10] [11]。

本文所述的两个病例均为免疫相关性心肌炎, 但发生时间上存在明显差别。在用药后及用药间期均可能发生。出现相应症状时并不典型, 要有诊断免疫心肌炎的思路, 应引起足够重视。心肌酶谱能够给予很好提示病情变化及治疗效果。而心脏超声监测并无明显阳性症状。病例 2 中, 患者发病后应用大剂量甲基强的松龙较病例 1 中患者应用时间更早, 效果更好, 预后更好, 重在能否在第一时间诊断免疫相关性疾病。患者体质不同, 免疫治疗用药时机不同, 用量不同, 临床表现各不相同, 存在明显个体差异, 但发病机制相同, 治疗方法大同小异, 所以早期密切监测和早期识别相关症状和体征尤为重要。

本文所述的两个病例均为免疫相关性心肌炎, ICIs (免疫检查点抑制剂)相关心肌炎患者主要表现为胸痛、心悸、气短、呼吸急促、肺水肿、心源性休克和心律失常等。出现相应症状时并不典型, 要有诊断免疫心肌炎的思路, 应引起足够重视。心肌酶谱能够给予很好提示病情变化及治疗效果。而心脏超声监测并无明显阳性症状。病例 2 中, 患者发病后应用大剂量甲基强的松龙较病例 1 中患者应用时间更早, 效果更好, 预后更好, 重在能否在第一时间诊断免疫相关性疾病, 患者体质不同, 免疫治疗用药时机不同, 用量不同, 临床表现各不相同, 存在明显个体差异, 但发病机制相同, 治疗方法上阻止 ICIs 进一步的毒性损害, 使用免疫抑制剂减轻心肌炎症反应, 针对心脏并发症进行对症支持治疗, 大同小异, 所以早期密切监测和早期识别相关症状和体征尤为重要。

利益声明

本研究无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

基金项目

2015 年度河北省医学科学研究重点课题计划(NO: 20150477)。

参考文献

- [1] Zhao, L.F. and Fu, Z.Y. (2018) Roles of Host Immunity in Viral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Immunology Research*, **2018**, Article ID: 5301548. <https://doi.org/10.1155/2018/5301548>
- [2] Sznol, M., Postow, M.A., Davies, M.J., et al. (2017) Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade and Expert Insights on Their Management. *Cancer Treatment Reviews*, **58**, 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.06.002>
- [3] Hassel, J.C., Heinzerling, L., Aberle, J., et al. (2017) Combined Immune Checkpoint Blockade (Anti-PD-1/Anti-CTLA-4): Evaluation and Management of Adverse Drug Reactions. *Cancer Treatment Reviews*, **57**, 36-49. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.05.003>
- [4] Esfahani, K., Buhlaiga, N., Thébault, P., Lapointe, R., Johnson, N.A. and Miller Jr., W.H. (2019) Alectuzumab for Immune-Related Myocarditis Due to PD-1 Therapy. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 2375-2376. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1903064>
- [5] Wang, Y., Zhou, S., Yang, F., et al. (2019) Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncology*, **5**, 1008-1019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0393>
- [6] Brumbaugh, A.D., Narurkar, R., Parikh, K., Fanucchi, M. and Frishman, W.H. (2019) Cardiac Immune-Related Adverse Events in Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Cardiology in Review*, **27**, 97-107. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000217>
- [7] Weinmann, S.C. and Pisetsky, D.S. (2019) Mechanisms of Immune-Related Adverse Events during the Treatment of Cancer with Immune Checkpoint Inhibitors. *Rheumatology*, **58**, vii59-vii67. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez308>

-
- [8] Varricchi, G., Galdiero, M.R., Marone, G., *et al.* (2017) Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *ESMO Open*, **2**, e000247. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000247>
- [9] Moslehi, J.J., *et al.* (2018) Increased Reporting of Fatal Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *The Lancet*, **391**, 933. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30533-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30533-6)
- [10] Mahmood, S.S., Fradley, M.G., Cohen, J.V., *et al.* (2018) Myocarditis in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, 1755-1764. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037>
- [11] Wang, P.F., Chen, Y., Song, S.Y., *et al.* (2017) Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **8**, 730. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00730>