

• 病例报告 •

卡度尼利单抗致免疫性心肌炎 1 例*

丁娣¹ 孙旭森¹ 钱晓琳¹ 王伟¹ 张政¹

[摘要] 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)已用于治疗多种恶性肿瘤,使肿瘤患者受益。卡度尼利单抗是 2022 年 6 月获批的首个 PD-1/CTLA-4 肿瘤双 ICIs,迄今为止尚无使用卡度尼利单抗所致的 ICIs 相关性心肌炎的报道。本文介绍了 1 例使用卡度尼利单抗 3 个周期后诊断为重症 ICIs 相关性心肌炎,行糖皮质激素治疗后病情显著改善的病例。此病例强调了卡度尼利单抗诱导 ICIs 相关性心肌炎的潜在风险,为此类新型免疫抑制剂导致心肌炎的诊断和治疗提供思路。

[关键词] 卡度尼利单抗;免疫检查点抑制剂;免疫性心肌炎

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.12.015

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** D

One case of immune-mediated myocarditis induced by Cadonilimab monoclonal antibody

DING Di SUN Xusen QIAN Xiaolin WANG Wei ZHANG Zheng

(Department of Cardiology, Qingpu Branch, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 201700, China)

Corresponding author: ZHANG Zheng, E-mail: zhang.zheng@qphospital.com

Abstract Immune checkpoint inhibitors(ICIs) have been used to treat various malignant tumors, and benefit cancer patients. Cadonilimab is the first PD-1/CTLA-4 tumor dual ICIs approved in June 2022, and there have been no reports of ICIs associated myocarditis caused by Cadonilimab. This article introduces one case of severe ICIs related myocarditis diagnosed after 3 cycles of using Cadonilimab, and his condition was improved significantly after glucocorticoids treatment. This case highlights the potential risk of ICIs related myocarditis induced by Cadonilimab, providing insights for the diagnosis and treatment of ICIs related myocarditis.

Key words Cadonilimab; immune checkpoint inhibitors; immune myocarditis

1 病例资料

患者,女,70岁,身高160cm,体重50kg。患者2022年11月、2023年5月先后诊断为右肺恶性肿瘤、肝门胆管癌,2023年7月—2023年9月行3次卡度尼利单抗免疫治疗。2023年9月11日患者因“反复胸闷3d,加重1d”就诊于心血管内科门诊,查心肌酶升高,门诊以“心肌损害”收治入院。患者入院3d前无明显诱因下出现胸闷心悸,间断发作,无胸痛、头晕及头痛等伴随症状,未行进一步诊治。入院1d前患者胸闷心悸症状加重,伴呼吸困难、活动耐量下降及双下肢凹陷型水肿,遂就诊于我院。入院体检:体温36.4℃,心率95次/min,呼吸20次/min, BP 165/96 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), SpO₂ 99%。查心电图提示窦性心动

过速(125次/min),频发多源性室性期前收缩伴反复发作短阵室性心动过速, I、AVL、V₁~V₆ 导联 ST 段呈弓背向上型抬高 1.0~8.0 mm, Q-Tc 间期延长(0.489 s),胸导联低电压,电轴左偏(图1)。查 cTnT 4200 ng/L(参考值<14 ng/L), MYO 423 ng/mL(参考值 25~58 ng/mL), CK-MB 88.76 ng/mL(参考值<3.61 ng/mL), NT-proBNP 15703 pg/mL(参考值<125 pg/mL), D-二聚体 0.58 mg/L(参考值<0.55 mg/L), ALT 50 U/L(参考值<35 U/L), AST 84 U/L(参考值<14~36 U/L), SCR 42 μmol/L(参考值 46~92 μmol/L), BUN 4.6 mmol/L(参考值 2.5~6.1 mmol/L), K 4.4 mmol/L(参考值 3.5~5.3 mmol/L)。考虑患者急性冠状动脉综合征(ACS)不能排除,遂行急诊冠状动脉(冠脉)造影,术中未见冠脉狭窄(图2)。完善心脏超声提示:左室壁整体收缩活动普遍减弱,尤其心尖部为甚,左心功能低下,射血分数(EF)34%,左室舒张功能减退。患者既往无高血压、糖尿病、慢性肾脏病等病史。患

*基金项目:长三角数字干线青浦区科技发展基金项目(No:QKY2022-09)

¹复旦大学附属中山医院青浦分院心血管内科(上海, 201700)

通信作者:张政, E-mail: zhang.zheng@qphospital.com

者2022年11月10日因右肺恶性肿瘤行右肺上叶切除术(根治),病理为浸润性粘液腺癌,基因检测未检测到具有临床意义的变异,术后未行放化疗及免疫治疗。2023年5月患者诊断为肝门胆管癌累及胆囊颈部,于2023年6月29日行胆囊切除术+肝肿瘤活检,2023年7月10日行PTCD术,病理检查为分化腺癌,基因检查未检出与靶向药物敏感性相关的基因变异信息。患者2023年6月行心电图检查为正常心电图(图3),查cTnI、CK-MB、NT-proBNP均正常,心超提示左室肌顺应性下降、左室收缩功能正常,EF 70%。患者于2023年7月18日、2023年8月9日、2023年9月1日共行3次卡度尼利单抗治疗(每次剂量250 mg,批号AA104P202306009)。患者入院诊断为急性重症心肌炎,心功能Ⅲ级,室性心动过速,胆管癌史,肺恶性肿瘤史。入院后结合患者胸闷心悸、心肌酶升高、心电图改变、心脏超声结果及近期免疫治疗史,考虑患者为卡度尼利单抗所致的ICIs相关性心肌炎。治疗方面予静脉使用糖皮质激素抗炎(甲泼尼龙80 mg,5 d后改为甲泼尼龙40 mg 3 d,后改为泼尼松龙50 mg口服并逐渐减量),胺碘酮控制室率,钾镁葡萄糖补液维持心电活动稳定,依诺肝素0.4 mL Q12H抗凝,维生素C 30 mL QD抗氧化,托拉塞米5 mg QD、螺内酯20 mg QD利尿,沙库巴曲缬沙坦钠50 mg BID抑制心室重构,恩格列净10 mg QD改善心力衰竭预后,曲美他嗪20 mg TID营养心肌,泮托拉唑钠40 mg QD抑酸护胃等治疗。患者后续随访心电图提示前壁导联ST段逐渐下降(图4)。cTnI、CK-MB、NT-proBNP等心肌酶逐渐下降(图5)。患者于住院第14天出院,出院后继续甲泼尼龙逐渐减量口服,未再重启卡度尼利单抗治疗。出院1个月、3个月后随访患者未再发作胸闷心悸等症状,2023年10月30日随访心脏超声提示左室壁收缩活动较前明显改善,左室舒张功能欠佳,LVEF 60%。2023年10月4日、2023年10月30日随访心肌损伤标志物进一步降低,具体见图5。

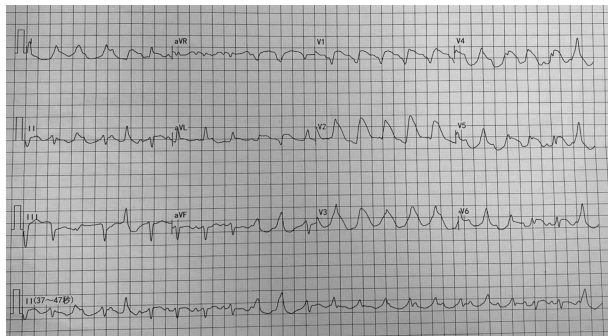
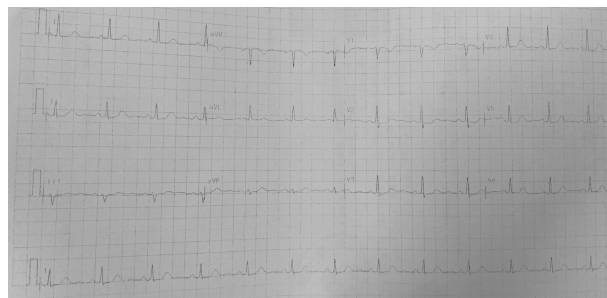


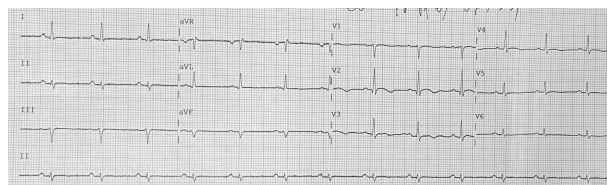
图1 入院心电图
Figure 1 Admission ECG



图2 冠脉造影未见狭窄
Figure 2 Coronary angiography shows no stenosis



患者2023年6月5日的心电图提示为正常心电图。
图3 入院前心电图
Figure 3 Electrocardiogram before admission



2023年9月24日患者出院时心电图。
图4 出院心电图
Figure 4 Discharge ECG

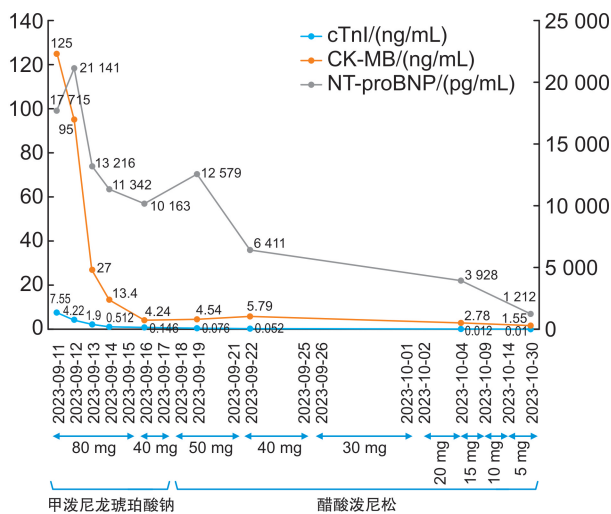


图5 患者cTnI、CK-MB及NT-proBNP的变化曲线
Figure 5 Change curves of cTnI, CK-MB, and NT-proBNP in patients

2 讨论

ICIs相关性心肌炎可表现为多种症状,如重症

肌无力、心力衰竭、肌炎、心律失常、心包疾病和肺炎,临床表现通常与传导异常或ACS相似。该患者在较短病程内出现胸闷,日常活动明显乏力,鉴别诊断方面,该患者无明显胸痛,且冠脉造影未见血管狭窄,可排除ACS。通过D-二聚体的监测亦排除了肺动脉栓塞。该病例诊断不足之处为未行心脏MRI检查^[1],但结合患者无前驱感染病史,且既往无原发性心肌炎的临床表现,故可排除非ICI相关相关性心肌炎。目前还没有就ICI相关性心肌炎的筛查、监测、预防和治疗达成国际共识。根据2023年公布的ICI相关心肌炎临床诊疗实施建议^[2],该患者在使用卡度尼利2个月后出现临床表现,入院期间血流动力学稳定,结合心电图、超声心动图和心肌标志物情况,符合重症型ICI相关性心肌炎诊断标准。

糖皮质激素治疗是ICI相关性心脏毒性的最佳治疗选择,建议重症型患者使用500 mg/d的甲泼尼龙冲击治疗^[2-3]。但考虑该患者入院存在呼吸困难、双下肢水肿等全心衰症状,使用500 mg/d的激素冲击治疗可能导致水钠潴留加重,故使用了1~2 mg/kg/d的甲泼尼龙方案,具体为1.6 mg/kg/d。基于激素减量期间肌钙蛋白的变化,考虑该患者为激素敏感型ICI相关性心肌炎,1~2 mg/kg/d的初始激素治疗方案对该患者是有效的,无不良事件发生。其他治疗措施包括控制心力衰竭,控制心律失常等对症治疗。对于一些血流动力学不稳定的危重型ICI相关心肌炎患者,可参考暴发型心肌炎的处理方案,直接采用强化免疫抑制治疗方案,并及早开始主动脉内球囊反搏、体外膜肺氧合等机械循环支持治疗^[4]。

对于已发生ICI相关心肌炎的患者,无论何种分型,在未彻底治愈心肌炎之前均不推荐重启ICI治疗。根据临床诊疗实施建议,亚临床心肌损伤型和轻症型ICI相关心肌炎患者在心肌损伤标志物恢复基线水平后可考虑重启ICI治疗,重症和危重型ICI相关心肌炎患者需永久停用ICI治疗^[2,5]。此例患者为重症型ICI相关心肌炎,后续随访未再重启任何类型的ICI治疗。

卡度尼利单抗注射液是Akeso公司开发的全球首创的PD-1/CTLA-4肿瘤双免疫检查点抑制剂抗体,于2022年6月在国内上市,其通过阻断PD-1和CTLA-4信号通路的免疫抑制反应发挥抗肿瘤作用^[6]。目前已有其造成表皮松解样坏死的报道^[7],此前未搜索到卡度尼利单抗造成ICI相关性心肌炎的报道。本文强调了此类新型免疫抑制剂诱导ICI相关性心肌炎的潜在风险并提供了诊疗思路。各种类型的ICI给了肿瘤患者更多的治疗选择,但临床医生需严密关注其可能造成的免疫相关性不良反应,及时鉴别有ICI相关心脏毒性的患者至关重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics; proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology[J]. *Circulation*, 2019, 140(2): 80-91.
- [2] 王妍, 陈慧勇, 林瑾仪, 等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎临床诊疗实施建议[J]. *中国临床医学*, 2023, 30(2): 368-390.
- [3] Zhang LL, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Circulation*, 2020, 141(24): 2031-2034.
- [4] 汪道文, 惠汝太. 推行暴发性心肌炎处理的中国方案, 挽救更多生命[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(3): 212-218.
- [5] 刘德敏, 路旭阳, 谷国强. 免疫检查点抑制剂致心脏毒性的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(6): 481-486.
- [6] Keam SJ. Cadonilimab: First Approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(12): 1333-1339.
- [7] Chen PY, Li ZY, Cai SQ. Case Report: Cadonilimab-related toxic epidermal necrolysis-like reactions successfully treated with supplemental Adalimumab[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1188523.

(收稿日期: 2023-11-20)