

个案

抗 CD19/CD22 嵌合抗原受体 T 细胞序贯治疗恶性淋巴瘤并发长 QT 间期综合征 1 例

华中科技大学同济医学院附属同济医院 龚瑾 徐金环 肖毅*, 武汉 430030

关键词 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 嵌合抗原受体 T 细胞治疗; 长 QT 间期综合征

中图分类号 R552 文献标识码 D DOI 10.11768/nkjwzzz20210221

近年来,嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T 细胞)治疗在复发难治性 B 淋巴细胞恶性肿瘤领域取得了令人振奋的疗效^[1~3]。然而 CAR-T 细胞治疗相关细胞毒性作用值得重视^[4]。本文报道 CD19/CD22 CAR-T 细胞序贯回输治疗恶性淋巴瘤并发长 QT 间期综合征(long Q-T syndrome, LQTS)1 例,为临床早期识别和预防 CAR-T 细胞治疗过程中心血管毒性事件提供参考。

病例资料

患者女,49 岁,因“右侧头痛伴左眼视物模糊 10 个月余”在 2019 年 1 月就诊于南京鼓楼医院神经外科,结合术前头颅磁共振成像(MRI)临床诊断颅内占位,在全麻下行颅内病灶切除术,病理示:考虑非霍奇金淋巴瘤可能性大。免疫组化:CD20+, CD3-, CD21-, Ki67 90%+, CD10-, Bcl6+, MUM1+, CD5-, CD30-, Bcl-2 90%+, MYC 60%+, 原位杂交 EB 病毒编码 RNA(Epstein-Barr virus-encoded RNA,EBER),诊断为弥漫大 B 细胞淋巴瘤,生发中心外起源。术后完善 PET/CT 示右额叶占位术后,颅内多发高密度占位,葡萄糖代谢不同程度增高,双颈部散在淋巴结(部分稍大),葡萄糖代谢轻度增高,右侧侧脑室后角旁强化灶。先后给予 HD-MTX(大剂量甲氨蝶呤 2 次)、R-HD-MTX(利妥昔单抗+大剂量甲氨蝶呤 2 次)化疗,后复查头颅 MRI:左侧枕叶富血供占位较术前减小。5 个月前(2019 年 5 月 16 日)患者无明显诱因突发抽搐,持续约 10 s,可自行缓解,不伴意识丧失、大小便失禁,不伴黑矇、心悸、胸痛等症状,后患者间断出现抽搐,2019 年 5 月 27 日在同济医院复查头颅 MRI 增强扫描示:左侧侧脑室后角异常强化团块,考虑肿瘤性病变,伴左侧额顶枕叶水肿。骨髓细胞学未见异常,骨

髓活检示部分区域增生重度减低,未见异常淋巴细胞。脑脊液常规、流式未见明显异常。确诊为原发中枢弥漫大 B 细胞淋巴瘤生发中心亚型(c-myc 基因扩增;TBL1XR1 基因突变;IRF4 基因突变)。2019 年 6 月 7 日给予患者 MTX、莫替啶胺、利妥昔单抗等药物治疗,完善 CAR-T 细胞靶点(CD19+CD20+CD22+CD79+BCMA-CD30-)并采集干细胞后,于 2019 年 8 月 2 日给予 FC 化疗方案(氟达拉滨+环磷酰胺)预处理,8 月 6 日、8 月 9 日先后输注 CD22 CAR-T 细胞 $6 \times 10^6/\text{kg}$ 、CD19 CAR-T 细胞 $6 \times 10^6/\text{kg}$,回输后患者出现发热,血清 CRP、PCT 水平不同程度上升,先后给予哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、伏立康唑、比阿培南、替加环素药物抗感染,后体温恢复正常。8 月 22 日患者下午如厕时突发意识丧失 30 s 后自行恢复,不伴有头痛、黑矇、心悸、胸痛、大小便失禁症状,后患者症状未再发出院。10 月 30 日在我院复查头颅 MRI 增强扫描示:左侧枕顶枕叶占位,对比前片肿块增大;左侧脑室内见占位性病变、左侧脑室颞枕角室管膜下异常改变及第四脑室周围室管膜下占位性病变。10 月 31 日患者入院拟行自体造血干细胞移植+CAR-T 治疗。入院体格检查:T 36.2℃ P 75 次/min, R 17 次/min, BP 115/72 mmHg。神志清楚,心肺听诊无明显异常。腹软无压痛,肝脾肋下未及,神经系统专科查体未见阳性体征。入院时心电图示:窦性心律,心电图正常范围(QTc 间期 454 ms),见图 1。血钾 4.23 mmol/L。心脏彩超示心脏形态结构及瓣膜活动未见异常。

患者 10 月 31 日入移植仓予多美素 20 mg + BEAM 方案(司莫司汀+阿糖胞苷+VP-16+马法兰)化疗后,11 月 4 日行自体造血干细胞移植,11 月 11 日、11 月 12 日先后输注 CD22 CAR-T 细胞 $8.9 \times 10^6/\text{kg}$ 、CD19 CAR-T 细胞 $4.68 \times 10^6/\text{kg}$,回输后第 1 天患者出现发热、低血压,先后予以卡泊芬净、利奈唑胺、亚胺培南西司他丁、替加环素、多粘菌素抗

* 通信作者:肖毅,E-mail:yixiao@tjh.tjmu.edu.cn

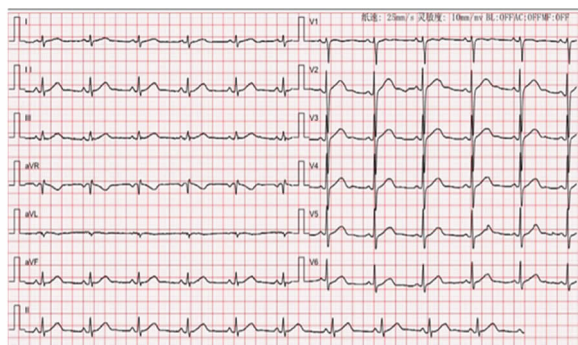
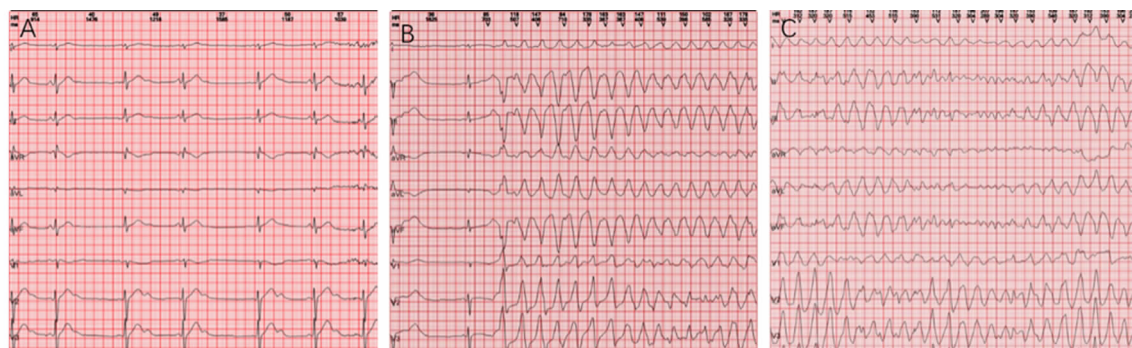


图1 入院心电图

感染,去甲肾上腺素泵维持血压,患者血清 IL-6、CRP、铁蛋白等炎症因子水平逐渐升高,回输 CAR-T 细胞后第 3 天血清 IL-6 水平上升至基线水平的 75 倍(6.67 ~ 498.3 pg/mL),回输后第 5 天(11 月 18 日)上午患者无明显诱因突发短暂抽搐,意识丧失,数秒后自行恢复正常,予以 5 ~ 10 mg 小剂量地塞米松预防 CAR-T 治疗神经毒性。11 月 19 日患者夜间再次出现抽搐、意识丧失,持续 2 ~ 3 min,心电监护仪显示心室颤动、心室扑动波形,HR 60 次/min,后可自行恢复正常,恢复后监护仪示窦性心律,血压正常。急查血钾 4.52 mmol/L, cTnI 17.8 pg/mL(正常范围 ≤ 15.6 pg/mL), IL-6 11.63 pg/mL(正常范围 < 7.0 pg/mL)。诊断:心源性晕厥。11 月 20 日和 11 月 21 日患者间断突发短暂抽搐、意识丧失 3 ~ 5 s,后自行恢复正常,每日 2 ~ 3 次,心率波动在 46 ~ 58 次/min,11 月 20 日查血钾 4.43 mmol/L, cTnI 16.9 pg/mL, IL-6 5.06 pg/mL。心脏彩超未见异常。动态心电图检查可见 u 波,QTu 间期显著延长,最长 QTu 间期 600 ms(心率 60 次/min 时);心室率 44 ~ 92 次/min,平均心室率 54 次/min;室性早搏 1218 次/全程,成对室早 46 次,部分程二联律,短阵室速、室扑、室颤 48 阵次,室扑、室颤由室速引起,均可自行终止。连续性动态心电图片段见图 2。



注:A~C 为连续性动态心电图片段,共同显示 QT 间期延长,频发多源性室性早搏,室速-室扑-室颤,U 波增高

图2 动态心电图

患者发作晕厥时间与动态心电图记录的短阵室速-室扑-室颤时间吻合,故该患者最后诊断为 LQTS。治疗方案为 1 mg 异丙肾上腺素 + 50 mL 生理盐水以 1 mL/h 持续泵入,维持心率 80 次/min,密切监测患者血钾水平及心电图;完善 LQTS 基因检测。治疗后患者未再发生心源性晕厥,11 月 23 日复查心电图示正常范围(QTc 间期 459 ms)。11 月 25 日患者再次输注 CD20 CAR-T 细胞 $2.086 \times 10^7/\text{kg}$,回输 CAR-T 细胞后第 4 天血清 IL-6 上升至基线水平的 15 倍(32.60 ~ 492.4 pg/mL),无晕厥及心律失常发生。出院后随访 1 个月,患者未再出现晕厥,LQTS KCNQ1、KCNH2、SCN5A、ANK2、KCNE1、KCNE2、KCNJ2、CACNA1C、KCNH5 基因均未见突变,复查心电图示正常范围(QTc 间期 393 ms)。

讨论

LQTS 是一种心室复极时程延长、不均一性增大的疾病。心电图表现为 QT 间期延长、T 波和/或 u 波异常,易发生恶性室性心律失常(尤其是尖端扭转型室性心动过速 TdP)。临床表现以晕厥、抽搐或猝死为特征的临床综合征。它可分为先天性和获得性^[5]。先天性 LQTS 是一种由编码离子通道或相关调节蛋白的基因突变所致的遗传性心脏病,发病率为 1/2 000,其中 LQT 1 ~ 3 型约占 80%^[6,7]。获得性 LQTS 是由药物、心脏疾病(心力衰竭、心肌缺血、心动过缓等)或代谢异常等因素引起的可逆性 QT 间期延长的临床综合征,其中药物性 LQTS 最常见。

2016 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)发布了《2016 ESC 癌症治疗与心血管毒性指南》^[8],提出在接受抗肿瘤治疗的患者中,16% ~ 36% 可发生心律失常,及时识别肿瘤患者 QT 间期延长的危险因素非常重要。常见导致 QT 间期延长的危险因素包括,各种原因导致的电解质紊乱,如

低钾血症(≤ 3.5 mol/L)、低钙血症(≤ 8.5 mg/dL),甲状腺功能减退,化疗药物以及抗生素、抗真菌药等抗肿瘤过程中辅助性药物。引起 QT 间期延长的化疗药物包括传统化疗药物和分子靶向药物。致 QT 间期延长风险最高的化疗药物是三氧化二砷,用于治疗白血病和骨髓瘤,其中 26% ~ 93% 患者会出现 QT 间期延长^[8]。其次分子靶向药物酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)、组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)抑制剂均可导致患者出现 QT 间期延长,甚至发生室性心律失常及猝死^[8]。另外,蒽环类药物的心脏毒性也可表现为 QT 间期延长及其他心律失常,发生率 11% ~ 29%,既往研究表明多柔比星引起的 QT 间期延长与累计剂量有关,常常发生在药物使用后 24h 内,发生机制可能与阻止心肌细胞中延迟整流钾通道相关^[9]。在我们讨论的病例中,患者预处理方案虽然使用多美素(盐酸多柔比星脂质体),一种蒽环类药物,但患者使用剂量小,且使用 18 d 后出现心源性晕厥,该患者 QT 间期延长与多美素无关。抗肿瘤治疗过程中其他类型药物,如某些抗真菌药、抗生素、胃肠动力药、利尿剂等,都可能通过抑制钾通道进而导致 QT 间期延长,通过 <https://www.crediblemeds.org> 筛查,我们排除了此病例中抗生素、抗真菌等药物引起 QT 间期延长的可能性。那么,是否存在其他因素导致患者出现可逆性 LQTS 呢?

细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)是 CAR-T 细胞输注进体内后识别抗原阳性的靶细胞,T 细胞大量活化、增殖,杀伤靶细胞并释放大细胞因子。同时单核细胞、巨噬细胞、B 细胞等免疫细胞被激活进一步释放大炎症细胞因子,引起全身性的炎症反应^[4]。不同患者出现 CRS 轻重不一,可以表现为发热、低血压、血管渗漏、低氧血症。严重细胞因子释放综合征(severe cytokine release syndrome, sCRS)可出现多脏器功能障碍、弥散性血管内凝血、巨噬细胞活化综合征进而危及生命^[10]。Lee 等^[11]结合临床特征及实验室检查结果,提出 sCRS 的诊断标准。神经毒性又称 CAR-T 细胞相关脑病综合征, CAR-T 细胞输注后数日内出现神经毒性,可表现为头痛、意识减退、谵妄,严重者出现脑出血、癫痫发作甚至死亡^[12]。目前适用于临床成人免疫细胞相关神经毒性的评估体系是免疫作用或细胞相关脑病(immune effect of cell-associated encephalopathy, ICE)评分^[13]。此病例中患者出现发热、血清 IL-6、CRP 水平急剧升高合并低血压,需要

用去甲肾上腺素维持血压,考虑 CRS 3 级。患者 CAR-T 治疗后出现反复抽搐,多次使用小剂量地塞米松预防神经毒性,抽搐无明显好转,且发作时心电图提示心源性晕厥,因此患者抽搐症状与 CAR-T 神经毒性作用无关,那么 CAR-T 治疗是否会引起心脏毒性作用呢?

最近研究报道 CAR-T 治疗可产生心血管毒性效应,它表现为低血压、心动过速、左室射血分数减低、心肌缺血,也可以导致心律失常、代偿性心力衰竭、猝死等心血管事件^[12]。在一项包含 136 名恶性血液系统肿瘤 CAR-T 治疗患者的回顾性队列研究中,17 例患者治疗后平均 21 d(IQR:11 ~ 38 d)发生心血管事件,其中包括 6 例心血管死亡事件,6 例代偿性心力衰竭,5 例首发心律失常(2 例阵发性室上性心动过速和 3 例房颤)。这些患者除 1 例以外均存在血清 cTnI 水平升高,且 CRS ≥ 2 级,此研究还发现在 CRS ≥ 2 级合并血清 cTnI 水平升高的 CAR-T 治疗患者中,早期使用托珠单抗(IL-6 受体抑制剂)可能降低心血管事件的发生^[12]。此外, Lee 等^[14]在一项 CD19 CAR-T 治疗急性淋巴细胞白血病研究报道,1 例 CRS 3 级患者出现以 QT 间期延长为表现的心电图,另 1 例 CRS 4 级患者出现心脏骤停和左室射血分数减低。我们首次报道原发中枢弥漫大 B 细胞淋巴瘤 CRS 3 级患者 CD19/CD22 CAR-T 治疗过程中出现以可逆性 QT 间期延长及恶性室性心律失常为特征,心源性晕厥为表现的严重心脏毒性事件,这与国外文献研究相一致。我们分析后续患者回输 CD20 CAR-T 可能因 CRS 反应轻、嵌合抗原受体靶向性差异未引起心律失常,其中具体机制有待进一步研究。同时遗憾的是本病例中患者 CAR-T 回输早期出现低血压、血 IL-6 水平急剧升高时未监测肌钙蛋白。

综上所述,肿瘤患者存在很多 QT 间期延长危险因素,ESC 推荐在抗肿瘤治疗期间,如果 QTc > 500 ms 或 QTc 较基线值延长 60 ms 以上,需暂停治疗、纠正电解质紊乱、控制可导致 QT 间期延长的危险因素。而 CAR-T 治疗过程中,对于 CRS 2 级以上患者定期检测血清 cTnI 水平、心电图,早期识别 QT 间期延长危险因素,必要时使用托珠单抗预防 CRS 反应,可能有效减少 CAR-T 治疗导致的心脏毒性事件的发生。

参考文献

- 1 Liu J, Zhang X, Zhong JF, et al. CAR-T cells and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Immunotherapy, 2017, 9(13): 1115-1125.
- 2 Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med,

- 2019,380(1):45-56.
- 3 Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16):1507-1517.
 - 4 Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management[J]. *Blood*, 2016, 127(26):3321-3330.
 - 5 中华医学会心血管病学分会心律失常学组. 获得性长 QT 间期综合征的防治建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(11):471-479.
 - 6 姜增国, 于海旭. 获得性长 QT 综合征的遗传学异常[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3):351-354.
 - 7 Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al. Inherited cardiac arrhythmias[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):58.
 - 8 Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines; The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36):2768-2801.
 - 9 简雅娟, 于海旭, 方凤奇, 等. 肿瘤治疗与 QT 间期延长[J]. *中国医学前沿杂志*, 2017, 9(9):1-6.
 - 10 高丽丽, 黄亮, 王娜, 等. 抗 CD22 CAR-T 联合抗 CD19 CAR-T 治疗复发难治性急性 B 淋巴细胞白血病严重细胞因子释放综合征两例报告并文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(9):780-782.
 - 11 Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. *Blood*, 2014, 124(2):188-195.
 - 12 Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, et al. Cardiovascular Events Among Adults Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(25):3099-3108.
 - 13 潘静, 陈炳珍, 晏炬. 嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗技术运用于急性淋巴细胞白血病患者面临的问题和思考[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(2):97-103.
 - 14 Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9967):517-528.

(2020-04-18 收稿 2020-08-18 修回)

(上接第 160 页)

激素治疗无缓解,或缓解后再次复发,病变较大出现视力减退、视野缺损及头痛等压迫症状^[17]。

糖皮质激素或手术治疗失败者或复发患者可考虑用免疫抑制剂治疗、靶向治疗及放射治疗等^[18]。免疫治疗药物包括:甲氨蝶呤、环孢素 A、硫唑嘌呤。硫唑嘌呤是目前最常用的免疫抑制剂,也有使用单克隆抗体如利妥昔单抗治疗有效病例,尤其是糖皮质激素治疗无效的垂体炎患者^[19]。在药物及手术治疗无效的情况下,也可考虑定位放射治疗。

总结,由于该病的自然病史多变、临床表现多样、缺乏不同治疗方案的大样本随机对照临床试验及随访研究,对于 LYH 的最佳治疗方法尚无明确共识。激素和手术治疗是现行主要治疗手段。其中,糖皮质激素治疗是 LYH 的首选治疗,在 LYH 早期可使用较大剂量糖皮质激素用于有效抑制垂体炎症损害,在 LYH 后期垂体功能低下时则可用生理量糖皮质激素长期补充维持治疗,但应注意个体化治疗,兼顾疗效和安全性。

参考文献

- 1 Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, et al. Pregnancy and pituitary disorders[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(3):453-475.
- 2 Gao H, Gu YY, Qiu MC. Autoimmune hypophysitis may eventually become empty sella[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2013, 34(2):102-106.
- 3 Wang S, Wang LJ, Yao Y, et al. Primary lymphocytic hypophysitis: Clinical characteristics and treatment of 50 cases in a single centre in China over 18 years[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(2):177-184.
- 4 Khare S, Jagtap VS, Budyal SR, et al. Primary (autoimmune) hypophysitis: a single centre experience[J]. *Pituitary*, 2015, 18(1):16-22.
- 5 Park SM, Bae JC, Joung JY, et al. Clinical characteristics, management, and outcome of 22 cases of primary hypophysitis[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2014, 29(4):470-478.
- 6 Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, et al. Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(6):101371.
- 7 刘海龙, 曲彦明, 于春江. 淋巴细胞性垂体炎的诊断与治疗[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2014, 19(6):286-288.
- 8 Karaca Z, Kelestimur F. The management of hypophysitis[J]. *Minerva Endocrinol*, 2016, 41(3):390-399.
- 9 Hashimoto K, Takao T, Makino S. Lymphocytic adenohypophysitis and lymphocytic infundibuloneurohypophysitis[J]. *Endocr J*, 1997, 44(1):1-10.
- 10 Honegger J, Buchfelder M, Schlaffer S, et al. Treatment of Primary Hypophysitis in Germany[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(9):3460-3469.
- 11 吕朝晖, 陆菊明, 金文胜, 等. 淋巴细胞性垂体炎三例并文献复习[J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(6):446-449.
- 12 Hunn BH, Martin WG, Simpson SJ, et al. Idiopathic granulomatous hypophysitis: a systematic review of 82 cases in the literature[J]. *Pituitary*, 2014, 17(2):357-365.
- 13 Joshi MN, Whitelaw BC, Carroll PV. Mechanisms in Endocrinology: Hypophysitis: diagnosis and treatment[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(3):R151-R163.
- 14 Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA, et al. Primary hypophysitis and other autoimmune disorders of the sellar and suprasellar regions[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2018, 19(4):335-347.
- 15 李萍, 陈若然, 梁琳琅. 小剂量泼尼松治疗腺垂体功能低下患者引发精神症状 1 例诊治体会[J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(4):435-437.
- 16 Kyriacou A, Gnanalingham K, Kearney T. Lymphocytic hypophysitis: modern day management with limited role for surgery[J]. *Pituitary*, 2017, 20(2):241-250.
- 17 Imber BS, Lee HS, Kunwar S, et al. Hypophysitis: a single-center case series[J]. *Pituitary*, 2015, 18(2):630-641.
- 18 Selch MT, DeSalles AF, Kelly DF, et al. Stereotactic radiotherapy for the treatment of lymphocytic hypophysitis. Report of two cases[J]. *J Neurosurg*, 2003, 99(3):591-596.
- 19 Lin M, Tsang V, Brewer J, et al. Infiltrative lymphocytic hypophysitis successfully treated with rituximab and mycophenolate mofetil[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2020[online ahead of print].

(2020-07-08 收稿 2021-01-24 修回)