



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

PD-1单抗治疗后发生单侧眼肌麻痹1例报告

张雪, 李茜, 雷弋, 贾永前

引用本文:

张雪,李茜,雷弋,贾永前. PD-1单抗治疗后发生单侧眼肌麻痹1例报告[J]. 中国临床医学, 2022, 29(4): 708-711.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220436>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

PD-1抑制剂所致甲状腺毒症1例报告

Thyrotoxicosis induced by PD-1 inhibitor: a case report

中国临床医学. 2019, 26(3): 511-513 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190297>

抗PD-1/PD-L1抗体临床治疗不良反应研究进展

Research progress on adverse events in clinical treatment of anti-PD-1/PD-L1 antibodies

中国临床医学. 2018, 25(4): 625-631 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180320>

地西他滨治疗孤立性髓系肉瘤1例报告

Decitabine in the treatment of solitary myeloid sarcoma: a case report

中国临床医学. 2018, 25(5): 846-848 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180534>

肝癌患者肝移植术前使用PD-1抑制剂对移植后排斥反应的影响

The effect of PD-1 inhibitor treatment before liver transplantation on posttransplant rejection in liver cancer patients

中国临床医学. 2020, 27(3): 444-447 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201005>

程序性死亡因子-1抑制剂在血液系统恶性肿瘤治疗中的研究进展

Research progress of programmed death-1 inhibitor in treatment of hematologic malignancies

中国临床医学. 2021, 28(1): 9-15 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202004>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220436

· 病例报告 ·

PD-1 单抗治疗后发生单侧眼肌麻痹 1 例报告

张 雪¹, 李 茜², 雷 弋², 贾永前^{1*}

1. 四川大学华西医院血液科, 成都 610041

2. 四川大学华西医院全科医疗中心, 成都 610041



引用本文 张 雪, 李 茜, 雷 弋, 等. PD-1 单抗治疗后发生单侧眼肌麻痹 1 例报告 [J]. 中国临床医学, 2022, 29(4): 708-711. ZHANG X, LI X, LEI Y, et al. Ocular immune-related adverse event associated with PD-1: a case report[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2022, 29(4): 708-711.

[关键词] PD-1; 眼肌麻痹; 孤立性

[中图分类号] R 777.4⁺5 [文献标志码] B

Ocular immune-related adverse event associated with PD-1: a case report

ZHANG Xue¹, LI Xi², LEI Yi², JIA Yong-qian^{1*}

1. Department of Hematology and Research Laboratory of Hematology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

2. Department of International Medical Center/Ward of General Practice, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

[Key Words] PD-1; ophthalmoplegia; isolation

接受免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治疗的患者常发生免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs), 但免疫相关眼不良事件 (ocular immune-related adverse events, oAEs) 罕见。本文报告 1 例因淋巴瘤接受 PD-1 单抗治疗后发生孤立性眼肌麻痹病例。该例患者在接受帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 治疗 6 个月后发现复视, 左眼外展受限, 全身 MRI 提示同侧眶周肌肉增粗、未累及其他肌肉。患者停用帕博利珠单抗, 并接受中剂量泼尼松治疗后, 眼部症状很快恢复正常。现将过程报告如下。

1 病例资料

1.1 淋巴瘤诊治过程 患者女性, 54 岁, 2017 年因“左颈包块”来院就诊。左颈包块切除活检病理提示 B 淋巴细胞弥漫性增生, 伴 c-myc 和 bcl-6 基因易位。PET/CT 提示: 患者左侧上中下颈部、左

侧颈后三角、左侧锁骨上多个淋巴结及广泛骨髓受累。诊断: myc 和 bcl-6 双打击弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) IV B 期。经 6 个周期 Hyper-CVAD 方案规律化疗后, PET/CT 评估示其达完全缓解。患者于 2018 年 7 月 2 日行自体造血干细胞移植巩固治疗。由于双打击淋巴瘤多预后不良, 且移植可能无法改善。患者于 2018 年 8 月开始使用帕博利珠单抗 (2 mg/kg, 4 周/次) 进行维持治疗。

1.2 眼肌麻痹诊断 2018 年 8 月至 2019 年 2 月, 患者先后 7 次规律使用帕博利珠单抗单药治疗, 期间未监测到 irAEs。在第 7 次用药 2 周 (首次使用帕博利珠单抗治疗约 6 个月) 后, 患者开始出现复视。体格检查提示左眼外展受限, 无明显眼球震颤、上睑下垂或瞳孔改变, 未见其他异常。双眼未矫正视力均为 1.0, 双侧眼压分别为 17.5 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa, 右)、19 mmHg (左)。

[收稿日期] 2022-03-16

[接受日期] 2022-03-30

[作者简介] 张 雪, 硕士. E-mail: zhangxue0603@126.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-85422114, E-mail: Jia_yq@163.com

眼前段检查显示左眼角膜云翳。眼肌检查和其他眼科检查结果均正常。

实验室检查：血常规指标、肝肾功能、甲状腺功能、肌钙蛋白水平、C-反应蛋白水平等均正常（图1）；肌酶水平正常、肌炎抗体阴性。心电图和超声心动图表现正常。全身MRI提示，左侧眼外肌较对侧增粗，以外直肌为主，下直肌、内直

肌、上斜肌均有均匀中等强化（图2A~2B）。同期PET/CT提示全身病灶完全代谢缓解，未发现眼部及中枢异常代谢信号。腰椎穿刺引出无色透明脑脊液，压力为100 mmH₂O。脑脊液常规未见有核细胞；脑脊液生化提示：微量蛋白0.35 g/L，氯126.8 mmol/L，葡萄糖3.35 mmol/L；流式细胞术查微小残留病灶，未发现克隆性B细胞。

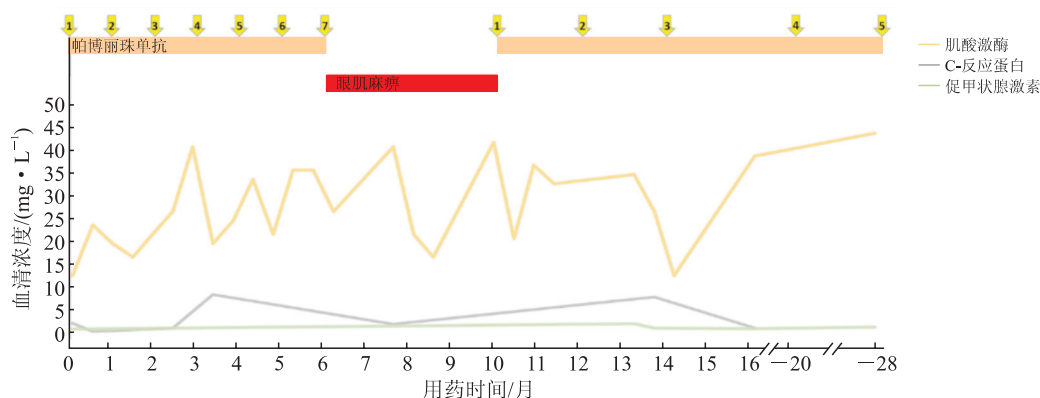


图1 临床病程与实验室检查结果

1.3 眼肌麻痹治疗 根据最新的CTCAE免疫相关不良反应共识，患者符合3级oAEs，决定立即停用帕博丽珠单抗，并启用口服强的松30 mg/d治疗（0.5 mg/kg）。1周后，患者复视及左眼外展受限明显好转，调整强的松为20 mg/d，继续应用2个月并逐渐停药。泼尼松停用后，MRI复查示眶周肌较治疗前无显著改变（图2C）。眼肌麻痹缓解后21个月进行MRI随访，提示增粗的眶周肌肉全部恢复正常（图2D）。定期PET/CT评估患者疗效，疾病处于完全缓解状态。

2 讨论

PD-1是一种免疫检查点蛋白，主要表达于活化的T细胞、B细胞表面，通过与其配体PD-L1和PD-L2结合，下调免疫反应，在肿瘤免疫逃逸中发挥重要作用^[1-3]。PD-1单克隆抗体通过阻断PD-1与PD-L1/2相互作用发挥抗肿瘤效应。接受ICIs治疗后，免疫系统过度活化，随之出现的可累及全身多个器官、系统的不良反应被称为irAEs。70%以上接受PD-1或PD-L1抑制剂治疗的患者可发生irAEs，其中皮肤、消化系统和内分泌系统受累最常见^[4-5]。约10%的患者可发生3级以上的严重irAEs^[6]。

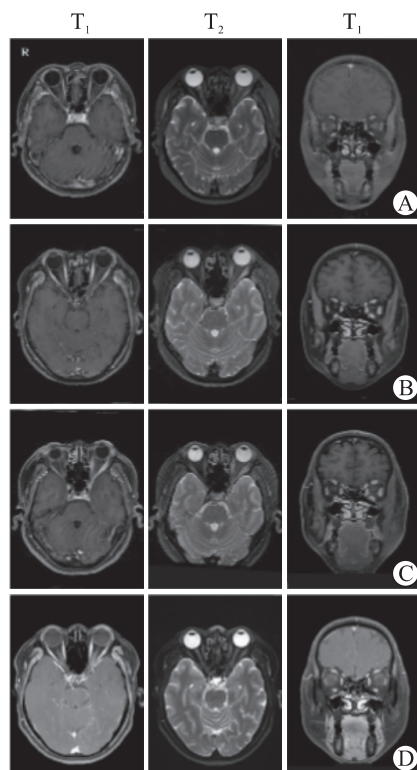


图2 患者眼肌麻痹发病前后眶周MRI表现

A:发病前；B:发病初，左眼眶周肌肉尤其是外直肌增粗；C:眼肌麻痹症状缓解后2个月，受累肌肉仍较对侧增粗；D:眼肌麻痹症状缓解后21个月，受累肌肉在影像学上恢复正常。

oAEs 的发生率为 0.4%~1.6%，是 irAEs 的罕见类型^[7-9]。病变部位可累及眼表、眼球内部及眶周，病变类型以干眼、葡萄膜炎和眼重症肌无力常见^[10-11]。oAEs 常与心肌等全身肌肉受累或其他种类的 irAEs 同时发生，很少表现为孤立性的眼部病变^[11-14]。目前有关 oAEs 发病机制的研究较少，大多数 irAEs 与过度活化的 CD8⁺T 细胞介导的类自身免疫性疾病发生过程相关，部分与激活的 B 细胞和致病性抗体的产生有关^[15]。本例患者的眼肌麻痹可能与 PD-1 单抗引起的动眼神经麻痹、眼外肌无力、无力眼外肌代偿性增生有关。局部或眶周使用糖皮质激素治疗 oAEs 有效，但发生 3 级以上严重不良事件的患者仍需暂停 ICIs，并联合全身激素的使用^[10, 16]。激素难治性 irAEs 可尝试应用英夫利昔单抗等其他免疫抑制剂治疗^[17]。

目前尚缺乏文献报道 oAEs 发生过程中受累组织的影像变化及转归。本例患者临床症状缓解后的第 21 个月，MRI 复查提示增粗的眼外肌恢复正常。早期识别 oAEs 十分重要，及时停用 ICIs 和进行药物干预可阻止进一步视力恶化。oAEs 患者临床症状缓解后可遗留较长时间的 MRI 改变，导致与肿瘤浸润鉴别困难。活检是鉴别肿瘤浸润与 oAEs 的金标准，但由于其有创性，患者依从性差，临床可及性有限。影像学上肿瘤侵犯常表现为浸润性特点，在 PET/CT 上表现为局部代谢增高，CT 上表现为边界不清的强化、局部骨骼破坏和周围组织浸润^[18]。有研究^[19]表明，肿瘤侵犯在 MRI 弥散水成像上的表观扩散系数和动态增强对比指数均明显低于炎性病灶。本例患者受累眼肌在同期 PET/CT 上无明显代谢增强，可排除淋巴瘤浸润。此外，脑脊液流式阴性也提示可排除肿瘤的中枢浸润。临床密切观察随访对判断肿瘤浸润和 oAEs 具有重要作用。连续随访中影像学表现稳定常不支持肿瘤侵犯。

综上所述，ICIs 治疗相关的孤立性眼肌麻痹罕见，通过停药和应用激素可使症状缓解、功能逐渐恢复。临床医生需将其与肿瘤浸润相鉴别。oAEs 受累组织的 MRI 改变可持续较长时间，后恢复正常，需进行长期的影像随访。

利益冲突：所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] DE RE V, CAGGIARI L, REPETTO O, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in the era of immune checkpoint inhibition[J]. J Clin Med, 2019, 8(10):1596.
- [2] XU-MONETTE Z Y, ZHOU J F, YOUNG K H. PD-1 expression and clinical PD-1 blockade in B-cell lymphomas[J]. Blood, 2018, 131(1): 68-83.
- [3] TUMEH P C, HARVIEW C L, YEARELEY J H, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J]. Nature, 2014, 515(7528): 568-571.
- [4] MICHOT J M, BIGENWALD C, CHAMPIAT S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review[J]. Eur J Cancer, 2016, 54: 139-148.
- [5] 徐欣植, 杨 骥. 肿瘤靶向药及免疫检查点抑制剂相关皮肤病及诊治进展[J]. 中国临床医学, 2021, 28(6): 943-947. XU X Z, YANG J. Advances in diagnosis and treatment of cutaneous adverse events associated with tumor targeted drugs and immune checkpoint inhibitors [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(6):943-947.
- [6] EIGENTLER T K, HASSEL J C, BERKING C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 45: 7-18.
- [7] ZIMMER L, GOLDINGER S M, HOFMANN L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy[J]. Eur J Cancer, 2016, 60: 210-225.
- [8] ABDEL-RAHMAN O, OWEIRA H, PETRAUSCH U, et al. Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2017, 17(4): 387-394.
- [9] ANTOUN J, TITAH C, COCHEREAU I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: a review article[J]. Curr Opin Oncol, 2016, 28(4): 288-294.
- [10] BITTON K, MICHOT J M, BARREAU E, et al. Prevalence and clinical patterns of ocular complications associated with anti-PD-1/PD-L1 anticancer immunotherapy[J]. Am J Ophthalmol, 2019, 202: 109-117.
- [11] DALVIN L A, SHIELDS C L, ORLOFF M, et al. CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: systemic indications and ophthalmic side effects[J].

- Retina, 2018, 38(6): 1063-1078.
- [12] BRAHMER J R, TYKODI S S, CHOW L Q, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2455-2465.
- [13] HELLMAN J B, TRAYNIS I, LIN L K. Pembrolizumab and epacadostat induced fatal myocarditis and myositis presenting as a case of ptosis and ophthalmoplegia[J]. Orbit, 2019, 38(3): 244-247.
- [14] NASR F, EL RASSY E, MAALOUF G, et al. Severe ophthalmoplegia and myocarditis following the administration of pembrolizumab[J]. Eur J Cancer, 2018, 91: 171-173.
- [15] OKIYAMA N, TANAKA R. Immune-related adverse events in various organs caused by immune checkpoint inhibitors[J]. Allergol Int, 2022, 71(2): 169-178.
- [16] MATAS-GARCÍA A, MILISENDA J C, SELVA-O'CALLAGHAN A, et al. Emerging PD-1 and PD-1L inhibitors-associated myopathy with a characteristic histopathological pattern[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(2): 102455.
- [17] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS G P, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(9): 563-580.
- [18] MARINO M, IONNI I, LANZOLLA G, et al. Orbital diseases mimicking graves' orbitopathy: a long-standing challenge in differential diagnosis[J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(4): 401-411.
- [19] SUN B, SONG L, WANG X, et al. Lymphoma and inflammation in the orbit: diagnostic performance with diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(5): 1438-1445.
- [本文编辑] 姬静芳

· 消 息 ·

《中国临床医学》编辑部重要声明

近期本刊编辑部接到多名作者反映已发表稿件相关的诈骗事件。不法分子冒用本刊编辑部名义，谎称如下原因添加私人微信。

- (1) 知网调整升级，防止数据丢失；
- (2) 知网升级，本刊抽查以往期刊相关数据；
- (3) 论文即将发表，请添加私人微信确认；
- (4) 论文已发表，请添加私人微信获取文章、封面等 pdf。

每期杂志出刊前后，不法分子可能通过在本刊官网获取录用文章名单，冒用本刊名义，给每篇文章的第一作者和通信作者发送邮件，以多种理由添加私人微信，后进行诈骗。其中，邮箱地址为 zhangbian8926、微信号为 jiayou1583 和邮箱地址为 tony@gzbfj.fit、微信号为 dfmz08017-2 的不法分子较为活跃，详见本刊公众号“复旦大学中山医院中国临床医学”。

郑重声明，本刊不会通过邮件联系作者添加私人微信！若您收到此类邮件，请提高警惕，谨防被骗。难以分辨邮件真伪时，可以通过电话（021-51217570）或邮箱（zglycx@vip.163.com）咨询本刊工作人员。