

索拉非尼联合信迪利单抗致中毒性表皮坏死松解症1例



邓林¹, 任超², 孙涛², 李晰², 郭舜², 周昂²

1. 空军军医大学第二附属医院肿瘤科(西安 710038)

2. 空军军医大学第二附属医院药剂科(西安 710038)

【摘要】 1例67岁女性IV期右肾癌术后复发伴颅内多发转移癌患者使用索拉非尼联合信迪利单抗治疗, 2周内患者出现发热、颜面部、背部、臀部及四肢红色花斑样皮疹; 2d后发热完全缓解, 但双侧肘关节处、臀部及双侧大腿外侧皮肤出现皮下渗液, 之后逐渐出现表皮松解脱落伴皮肤破溃; 4d后患者表皮松解面积>30%体表面积, 诊断为中毒性表皮坏死松解症(TEN)。采用ALDEN评分进行不良反应关联性评价, 判断TEN“很可能”由索拉非尼和信迪利单抗共同诱导。停药治疗后患者TEN痊愈。本文探讨TEN与联合使用索拉非尼和信迪利单抗的相关性及处置措施, 可为早期识别和正确治疗该疾病提供参考。

【关键词】 索拉非尼; 信迪利单抗; 中毒性表皮坏死松解症; 药品不良反应

A case of toxic epidermal necrolysis caused by sorafenib and sintilimab

DENG Lin¹, REN Chao², SUN Tao², LI Xi², GUO Shun², ZHOU Ang²

1. Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China

2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China

Corresponding author: SUN Tao, Email: phdsuntao@126.com

【Abstract】 A 67-year-old female patient with postoperative recurrence of stage IV right renal cell carcinoma and multiple intracranial metastases was treated with sorafenib and sintilimab. Within 2 weeks, the patient had a fever and red spotted rash in facial, back, buttocks and limb. After 2 days, the fever completely relieved, but subcutaneous exudation appeared on the skin of both elbow joints, buttocks, and outer thighs, followed by gradual epidermal lysis and detachment with skin ulceration. After 4 days, the patient's epidermolysis area was greater than 30% of the body surface area. The patient was diagnosed with toxic epidermal necrolysis (TEN). The adverse reaction correlation was assessed by ALDEN SCORE sheet. The adverse reaction of TEN was "likely" caused by sorafenib and sintilimab. After withdrawal and treatment, the TEN was cured. This paper explores the correlation between the TEN and the combination use of sorafenib and sintilimab and the management. This paper will provide reference for the early diagnosis and correct treatment of TEN.

【Keywords】Sorafenib; Sintilimab; Toxic epidermal necrolysis; Adverse drug reactions

Stevens-Johnson 综合征 (SJS) 和中毒性表皮坏死松解症 (TEN) 是严重的、可危及生命的、免疫介导的皮肤黏膜反应, 可导致表皮脱落和坏死^[1]。SJS 和 TEN 代表了同一组疾病谱, 主要通过表皮松解面积及体表面积 (BSA) 的比例来鉴别, SJS 为轻型 (表皮松解面积 < 10% BSA), TEN 为重型 (表皮松解面积 > 30%), 重叠型 SJS/TEN 为介于两者之间^[2]。SJS/TEN 较为罕见, 发病率约为 1/100 万 ~ 7/100 万^[3]。药物是 SJS/TEN 最主要的触发因素^[2,4], 近年来抗肿瘤药物导致 SJS/TEN 的相关报道较多, 但尚未见到索拉非尼与信迪利单抗联合使用致 SJS/TEN 的病例报道。本文报道 1 例索拉非尼联合信迪利单抗致 TEN 的病例, 探讨该不良反应与药物的关联性 & 处置措施, 以期为临床安全用药提供参考。本研究已获得空军军医大学第二附属医院伦理委员会批准 (批件编号: TDLL- 第 202308-06 号), 同时取得患者知情同意。

1 病例资料

患者, 女, 67 岁, 体重 45 kg, 2015 年 9 月体检发现右肾肿瘤, 当月行根治性右肾切除术, 术后病理: 透明细胞性肾细胞癌。2017 年 3-4 月口服苹果酸舒尼替尼胶囊, 用药后因出现消化道不适症状遂停药。2022 年 1 月患者无明显诱因出现头晕、头痛伴恶心、呕吐。2 月 19 日头颅 CT 示: 颅内多发转移瘤可能; 2 月 24 日头颅磁共振示: 左侧枕叶、左侧额叶区异常信号影, 考虑转移瘤 (大小分别为 0.7 cm × 1.0 cm, 1.1 cm × 1.4 cm)。为求进一步治疗, 于 2022 年 3 月 1 日入住我院肿瘤科。既往史: 高血压病史 20 余年, 口服厄贝沙坦片 75 mg, qd, 血压控制可; 2 型糖尿病史 10 余年, 皮下注射重组人胰岛素注射液 14~18 U (早/晚餐前) 控制血糖; 未诉皮肤病史, 否认药物、食物过敏史。入院诊断: 右肾癌术后复发伴颅内多发转移瘤 (透明细胞癌 IV 期)。入院体检及辅助检查基本正常。3 月 3 日给予盐酸二甲双胍片 0.5 g, po, tid。3 月 5 日给予甲苯磺酸索拉非尼片 (江西山香药业有限公司, 规格: 0.2 g/片, 批号: 210902) 0.4 g, po, bid。3 月 9 日给予信迪利单抗注射液 [信达生物制药 (苏州)

有限公司, 规格: 100 mg/瓶, 批号: P2111031] 200 mg, ivd, q21d。

3 月 17 日患者出现发热, 体温最高 39.5℃, 无寒战, 同时颜面部、背部、臀部及四肢出现红色花斑样皮疹。3 月 17-19 日于院外给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 3 g, ivd, q12h。3 月 19 日患者发热完全缓解, 但双侧肘关节处、臀部及双侧大腿外侧皮肤出现皮下渗液, 之后逐渐出现表皮松解脱落伴皮肤破溃。3 月 21 日再次入住我院肿瘤科。入院体检: T 36.1℃, P 84 次/min, R 20 次/min, BP 130/60 mmHg。检查发现除上述皮损外, 患者背部皮疹处逐渐出现皮下水泡, 表皮松解面积约 40% BSA。辅助检查: WBC $4.40 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 87.1%, Hb 104 g · L⁻¹, Plt $190 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; BUN 5.97 mmol · L⁻¹, 血清葡萄糖 10.68 mmol · L⁻¹, 血清碳酸氢离子 23.0 mmol · L⁻¹; 心电图、肝肾功能基本正常。入院后立即停用索拉非尼和信迪利单抗, 其余药物继续使用。联系皮肤科会诊, 综合评估考虑 TEN, SJS 和 TEN 评分系统 (SCORTEN)^[5] 评分: 3 分, 依据《常见不良事件评价标准 (CTCAE) 5.0 版》^[6] 评估严重程度为 4 级。皮肤科医师协助制定处置方案如下: 给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg, ivd, qd; 皮肤破溃处外用重组牛碱性成纤维生长因子凝胶, 并给予油性纱布覆盖; 使用细针管抽出水疱部位渗出液; 为减轻皮下渗出, 使用含 0.04 mg · mL⁻¹ 地塞米松的纱布湿敷皮疹处; 给予盐酸吗啡片 5 mg, po, q6h 镇痛; 给予留置尿管避免尿液污染皮肤; 嘱患者全身着宽松棉质衣物。按上述方案实施后, 3 月 24 日患者背部下水疱样渗出减少, 开始出现表皮剥脱, 皮肤颜色正常, 脱落后下层皮肤完整。3 月 28 日患者面部及颈部表皮部分脱落, 脱落后下层皮肤完整。将甲泼尼龙减量至 30 mg, ivd, qd。3 月 29 日患者臀部皮损处伤口逐渐愈合, 疼痛消失。3 月 30 日患者出院, 糖皮质激素调整为醋酸泼尼松片 30 mg, po, qd, 每周减量 20%, 直至停药。4 月 22 日患者返院复查, 皮肤破溃处愈合, 无相关长期后遗症。结合患者病情, 4 月 27 日重启抗肿瘤治疗, 方案调整为培唑帕尼片 200 mg, po, qd。使用培唑帕尼期间未再出现表皮松解脱落。

2 讨论

SJS/TEN 是皮肤黏膜急性严重损害的迟发型超敏反应性疾病,通常由药物诱发^[2,4]。近年来抗肿瘤药物诱导的 SJS/TEN 报道不断增多^[7],但索拉非尼联合信迪利单抗相关病例目前未见报道,本文首次报道该药物组合致 TEN,为早期识别和正确处置该不良反应提供参考。

2.1 SJS/TEN 的诊断

早期识别是及时处置 SJS/TEN 的前提。该患者使用索拉非尼和信迪利单抗 2 周内出现发热、红色花斑样皮疹,符合 SJS/TEN 的前驱症状^[1,4]。出现前驱症状 2 d 后体温恢复正常,但双侧肘关节处、臀部及双侧大腿外侧皮肤出现皮下渗液,之后逐渐出现表皮松解脱落伴皮肤破溃;出现皮疹 5 d 后患者背部皮疹处逐渐出现皮下水泡。这与文献^[2,8]报道前驱症状出现 1~3 d 后发生皮肤破损及后续发展过程相一致。评估其表皮松解面积 > 30% BSA,综合患者的临床表现诊断为 TEN^[2],SCORTEN 评分 3 分^[5],预测死亡率为 32%。

2.2 SJS/TEN 与药物之间的关联性评价

恶性肿瘤与 SJS/TEN 的关联是疾病还是药物尚不明确^[9]。SJS/TEN 可能与血液系统恶性肿瘤有关,但与一般恶性肿瘤无关^[10];而中枢神经系统肿瘤与 SJS/TEN 之间的联系可能与使用地塞米松和抗癫痫药物有关^[11]。该患者诊断为右肾癌术后复发伴颅内多发转移癌,但未使用上述药物,且无皮肤病史和药物、食物过敏史,因此该患者发生 TEN 与基础疾病无关。

ALDEN 评分是针对 SJS/TEN 的专用评分标准^[12],2016 年英国成人 SJS/TEN 管理指南^[13]推荐使用该标准评估暴露于多种药物患者的因果关系。使用该评分标准对患者使用的所有药物进行关联性评价(表 1),其中索拉非尼和信迪利单抗的评分均为 5 分(很可能),甘露醇、二甲双胍评分分别为 -1 分和 -6 分(极不可能),而头孢哌酮舒巴坦的评分为 1 分(不太可能)。因此,该患者发生 TEN 很可能与索拉非尼和信迪利单抗相关。此外,由于抗菌药物被推荐用于治疗发生感染的 TEN 患者^[8],但目前未见抗菌药物包括头孢哌酮舒巴坦加重 TEN 的相关报道,且该患者使用头孢哌酮舒巴坦后前驱症状的持续时间未见显著缩短,因此推测头孢哌酮舒巴坦可能未加重该

不良反应。

2.3 SJS/TEN 发病相关危险因素

多个因素已被证实与 SJS/TEN 发病相关,特别是抗菌药物、复方感冒药及抗癫痫药物诱导的 SJS/TEN 与人类白细胞抗原(HLA)基因的变异或某些单核苷酸多态性密切相关^[14]。而细胞色素 P450 变异而引起药物代谢缓慢的患者发生风险较高^[15]。此外,自身免疫性疾病、慢性肾病、血液系统恶性肿瘤患者在药物的影响下更容易发生^[16]。但目前对于免疫检查点抑制剂及靶向抗肿瘤药诱导的 SJS/TEN 主要见于案例报道^[17-18],缺乏对其发病相关危险因素的系統研究,特别是目前尚无相关易感基因的报道。由于免疫检查点抑制剂及靶向抗肿瘤药物在作用机制和药理学等方面有别于传统药物,因此索拉非尼联合信迪利单抗诱导 TEN 的相关危险因素还需要进一步的探讨。

2.4 SJS/TEN 的病理机制

目前尚不明确其发生机制,但有一些理论解释其发病机制^[19]。在半抗原理论中,药物半抗原在附着到蛋白质上时导致免疫反应。而药物与免疫受体理论认为致病药物与 HLA 结合而激活 T 细胞。但 Khan 等^[20]提出抗程序性死亡受体 1(PD-1)抗体会导致 T 细胞稳态的丧失,从而导致免疫相关不良反应。此外,Goldinger 等^[21]提出 PD-1 与程序性死亡受体-配体 1(PD-L1)的相互作用参与了皮肤炎症反应期间表皮完整性的保持。因此该患者联合使用索拉非尼和信迪利单抗后发生 TEN 的具体机制依然需要研究。

2.5 SJS/TEN 的处置

早期停用可疑药物是处置 TEN 的关键^[22]。该患者入院后立即永久停用索拉非尼和信迪利单抗。对于 SJS/TEN 的系统性治疗,相关指南和专家共识虽然推荐使用糖皮质激素进行治疗^[2,23],但需要注意的是糖皮质激素的疗效及其对死亡率的影响依然存在争议^[2]。该患者使用甲泼尼龙和泼尼松进行治疗后皮损痊愈。因此,早期足量系统应用糖皮质激素可控制病情进展^[2]。而良好的伤口护理是降低患者死亡率的重要途径^[1]。该患者入院后皮肤破溃处外用重组牛碱性成纤维生长因子凝胶并覆盖油性纱布;抽出水疱部位渗出液;使用含有地塞米松的纱布湿敷皮疹处以减轻皮下渗出。通过上述措施保持伤口的湿润环境,加快上皮化,减少疼痛,降低感染率。此外,患者会

表1 患者使用可疑药物的ALDEN评分
Table 1. ALDEN score of the suspect drug used by the patient

指标	ALDEN评分细则	得分	甲磺酸索拉非尼片	信迪利单抗注射液	复方甘露醇注射液	盐酸二甲双胍片	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠
开始使用药物	5~28 d	3	3	3	3		
日期到线索日之间相隔的时间	29~56 d	2					
	1~4 d	1					1
	>56 d	-1				-1	
	线索日当日或之后才开始使用药物	-3					
	过去曾经使用过相同药物且发生过敏反应时: 1~4 d (+3); 5~56 d (+1)						
评估在线索日内时药物是否存在体内	在线索日时药物仍持续使用, 或药物停用时间点和线索日之间相隔时间小于药物半衰期的5倍	0	0	0		0	0
	药物停用时间点和线索日之间相隔时间大于药物半衰期的 5倍, 但患者有肝/肾功能异常或怀疑存在药物相互作用	-1					
	药物停用时间点和线索日之间相隔时间大于药物半衰期的 5倍, 并且患者无肝/肾功能异常和药物相互作用存在	-3			-3		
再次使用相同药物/过去曾经使用同一成分或类似药物的反应情况	再次使用相同药物引起SJS/TEN	4					
	再次使用类似药物引起SJS/TEN, 或是再次使用相同药物引起其他非SJS/TEN的过敏反应	2					
	再次使用类似药物引起其他非SJS/TEN的过敏反应	1					
	过去从未使用相同药物	0	0	0	0		
	过去曾经使用相同或类似药物但无过敏反应发生	-2				-2	-2
在SJS/TEN 进展过程中, 是否仍持续使用该药物	停药或不清楚	0	0	0	0		0
	仍持续使用该药未造成症状恶化	-2				-2	
该药物在过往历史中的恶名度	高风险药物	3	3	3			3
	风险已确定但属于低风险药物	2					
	监视中的药物	1					
	未知	0			0	0	
	无相关性证据的药物	-1					
可疑药物不止一个	若可疑药物不止一个, 只要其中一个药物前5项加和的总分大于+3分(不含3分), 则所有其他可疑药物的分数皆要扣1分后才是最后的总分		-1	-1	-1	-1	-1

注: < 0分, 极不可能; 0~1分, 不太可能; 2~3分, 可能; 4~5分, 很可能; ≥6分, 非常可能。

经历低强度的背景疼痛^[1]，因此疼痛控制也是重要的处置环节。该患者口服盐酸吗啡片进行疼痛控制，效果良好。总之，有效处置 TEN 需要系统性应用免疫抑制剂、良好的伤口护理、疼痛控制等相结合。

2.6 转归及后续治疗方案调整

该患者经过上述处置后 TEN 痊愈，无相关长期后遗症。该转归可能与早期及时停用可疑药物，并立即给予有效治疗和良好的伤口护理，且避免了相关感染的发生等处置有关。后续调整抗肿瘤方案为培唑帕尼，使用该药期间未再发生 TEN。

2.7 小结

综上所述，SJS/TEN 是一种罕见的、严重的、可危及生命的免疫介导的黏膜皮肤反应，通常由药物引起。索拉非尼联合信迪利单抗可诱导 TEN。早期识别和诊断是有效治疗的前提，及时停用可疑药物是治疗 TEN 的关键，虽然缺乏高级别循证医学证据支持，但早期使用糖皮质激素依然是治疗 SJS/TEN 的基础，而良好的伤口护理是降低患者死亡率的重要途径。因此在用药期间应加强对患者的用药监护和教育。当发生 SJS/TEN 后在评估其严重程度后，及时采用适当的应对策略，以提高用药安全性。

参考文献

- 1 Arora R, Pande RK, Panwar S, et al. Drug-related stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2021, 25(5): 575–579. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23826.
- 2 中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心. Stevens-johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(5): 376–381. DOI: 10.35541/cjd.20201177.
- 3 White KD, Abe R, Arderm-Jones M, et al. SJS/TEN 2017: Building multidisciplinary networks to drive science and translation[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(1): 38–69. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.11.023.
- 4 Neill BC, Seger EW, Ferguson JE, et al. SJS/TEN: a mnemonic for early clinical diagnosis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *Kans J Med*, 2021, 14: 114–115. DOI: 10.17161/kjm.vol1414842.
- 5 Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. Scorten: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis[J]. *J Invest Dermatol*, 2000, 115(2): 149–153. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x.
- 6 National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) v5.0[S]. 2017: 3–146.
- 7 Robinson S, Saleh J, Curry J, et al. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a patient with metastatic cervical squamous cell carcinoma: a case report[J]. *Am J Dermatopathol*, 2020, 42(4): 292–296. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001527.
- 8 Wildermuth A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *JAAPA*, 2020, 33(8): 48–49. DOI: 10.1097/01.JAA.0000684164.28009.4a.
- 9 Rosen AC, Balagula Y, Raisch DW, et al. Life-threatening dermatologic adverse events in oncology[J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(2): 225–234. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000032.
- 10 Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, et al. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in united states adults[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(7): 1387–1397. DOI: 10.1016/j.jid.2016.03.023.
- 11 Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The euroscar-study[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(1): 35–44. DOI: 10.1038/sj.jid.5701033.
- 12 Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Comparison with case-control analysis[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88(1): 60–68. DOI: 10.1038/clpt.2009.252.
- 13 Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2016, 69(6): e119–e153. DOI: 10.1016/j.bjps.2016.01.034.
- 14 高澜, 劳力民. 中毒性表皮坏死松解症病因及发病危险因素研究进展 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2023, 39(5): 382–386. [Gao L, Lao LM. Update of etiology and risk factors of toxic epidermal necrolysis[J]. *China Journal of Leprosy and Skin Diseases*, 2023, 39(5): 382–386] DOI: 10.12144/zgmfskin202305382.
- 15 Chung WH, Chang WC, Lee YS, et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous

- adverse reactions[J]. *JAMA*, 2014, 312(5): 525–534. DOI: 10.1001/jama.2014.7859.
- 16 Frey N, Jossi J, Bodmer M, et al. The epidemiology of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(6): 1240–1247. DOI: 10.1016/j.jid.2017.01.031.
- 17 彭伟东, 戢太阳, 冉凤英, 等. 信迪利单抗相关皮肤不良反应文献分析 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(11): 2616–2620. [Peng WD, Ji TY, Ran FY, et al. Literature analysis of cutaneous adverse drug reactions induced by sintilimab[J]. *Drugs & Clinic*, 2022, 37(11): 2616–2620.] DOI: 10.7501/j.issn.1674–5515.2022.11.034.
- 18 Choi MK, Woo HY, Heo J, et al. Toxic epidermal necrolysis associated with sorafenib and tosufloxacin in a patient with hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Dermatol*, 2011, 23(Suppl 3): S404–407. DOI: 10.5021/ad.2011.23.S3.S404.
- 19 Abe R. Immunological response in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *J Dermatol*, 2015, 42(1): 42–48. DOI: 10.1111/1346–8138.12674.
- 20 Khan Z, Hammer C, Guardino E, et al. Mechanisms of immune–related adverse events associated with immune checkpoint blockade: Using germline genetics to develop a personalized approach[J]. *Genome Med*, 2019, 11(1): 39. DOI: 10.1186/s13073–019–0652–8.
- 21 Goldinger SM, Stieger P, Meier B, et al. Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti–PD–1 therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16): 4023–4029. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR–15–2872.
- 22 Garcia–Doval I, LeCleach L, Bocquet H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome: Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death?[J]. *Arch Dermatol*, 2000, 136(3): 323–327. DOI: 10.1001/archderm.136.3.323.
- 23 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy–related toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(4): 387–405. DOI: 10.6004/jncn.2022.0020.

收稿日期: 2023 年 3 月 6 日 修回日期: 2023 年 9 月 8 日

本文编辑: 冼静怡 杨燕