



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.019

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.019>

· 继续教育园地 ·

# 分子靶向药物相关性脂膜炎的研究进展

张兴利 糜坚青

**【摘要】** 脂膜炎是一种累及皮下脂肪的非化脓性炎症性疾病,发病原因不明,临床表现多样且缺乏特异性。药物相关的皮疹部分可表现为脂膜炎,但由于对此类疾病的认识不足,目前关于药物相关性脂膜炎的报道不多。随着分子靶向药物在临床治疗中得到越来越广泛地应用,这类药物诱发的脂膜炎越来越多地被观察到。本文从脂膜炎的定义、分子靶向药物相关性脂膜炎的临床表现以及治疗等方面进行综述。

**【关键词】** 脂膜炎; 酪氨酸激酶抑制剂; DNA 甲基转移酶抑制剂; 免疫检查点抑制剂

**【中图分类号】** R758.6

**【文献标识码】** A

脂膜炎是一种累及皮下脂肪的异质性炎症性疾病,临床表现多样且缺乏特异性,可发生在感染、药物、慢性炎症性疾病、恶性肿瘤等情况下<sup>[1]</sup>。发病年龄和性别偏好因潜在病因而异。许多患者脂膜炎的潜在原因无法确定,常被认为是特发性。目前关于药物相关性脂膜炎的资料较少,部分患者发生脂膜炎可能与酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)等分子靶向药物有关<sup>[2-3]</sup>。随着分子靶向药物在个性化医疗时代获得更广泛的应用,及时识别药物相关脂膜炎的临床和组织病理学特征,将有助于以多学科方式进行快速诊断和适当治疗。目前国内尚未见药物相关性脂膜炎的报道,可能与对此类疾病的认识不足有关。

## 一、脂膜炎概述

脂膜炎是一种发病机制尚不明确的非化脓性炎症性疾病,包括结节性红斑、硬化性脂膜炎、感染性脂膜炎、 $\alpha$ -抗胰蛋白酶缺乏性脂膜炎及狼疮性脂膜炎等,其中痛性红斑性皮下结节最为常见,可伴有皮疹、发热、关节痛等症状,常见受累部位包括四肢、躯干、腹部、臀部等。组织病理学类型按炎症发生的主要部位可以分为小叶性脂膜炎和间隔性脂膜炎;根据是否合并血管炎,可以表现为小叶与间隔性脂膜炎、嗜中性粒细胞浸润、淋巴细胞浸润、组织细胞浸润、脂肪坏死、核分裂异常等<sup>[4]</sup>。脂膜炎的临床表现多样,实验室检查缺乏特异性,临床易造成误诊,常需要临床病理检查才能作出明确的诊断并进行适当治疗。治疗因病因而异,轻症患者可予观察或非甾体类抗炎药物对症处理;重症患者常需全身类固醇激素治疗,同时还应针对潜在病因进行治疗。

基金项目:2021 年苏州市卫生青年骨干人才“全国导师制”培训项目(Qngg2021046)

作者单位:200025 上海,上海血液学研究所 国家医学基因重点实验室 国家转化医学研究中心 上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科(张兴利、糜坚青);江苏省昆山市第三人民医院血液科(张兴利)

通信作者:糜坚青, E-mail: jianqingmi@shsmu.edu.cn

## 二、分子靶向药物相关性脂膜炎

药物相关性脂膜炎在文献中描述较少,通常需根据病史和临床特点确诊,然而在不确定情况下需进行组织病理学检查,其与其他形式的脂膜炎有相当多的组织病理学重叠。需要鉴别的疾病有急性发热性嗜中性皮病(Sweet)、皮肤白血病及皮下、皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤等<sup>[3]</sup>。已有报道干扰素- $\beta$ 、肝素是少数与脂膜炎发生有关的药物<sup>[1]</sup>。近年来,新的分子靶向药物在临床治疗中得到越来越广泛地应用<sup>[5]</sup>,这些药物诱发的脂膜炎可能会越来越多地被观察到。

1. 酪氨酸激酶抑制剂(TKIs): TKIs 为一类能抑制酪氨酸激酶活性的化合物,能催化多种底物蛋白质酪氨酸残基磷酸化,在细胞生长、增殖、分化中具有重要作用。常用的 TKIs 按其作用靶点的不同分为 Bcr-Abl 激酶抑制剂、Bruton's 酪氨酸激酶(BTK)抑制剂、FMS 样酪氨酸激酶(FLT3)抑制剂、表皮生长因子受体抑制剂等。

(1) Bcr-Abl 激酶抑制剂: 目前临床上最常用的针对 Bcr-Abl 激酶抑制剂包括第一代药物伊马替尼、第二代药物达沙替尼和尼罗替尼以及第三代药物博纳替尼。该类 TKIs 主要通过抑制 Bcr-Abl 融合基因,从而发挥抗白血病作用,被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗费城染色体阳性慢性粒细胞白血病(CML)和急性淋巴细胞白血病(ALL)。目前已有证据表明,该类 TKIs 均可能导致患者发生脂膜炎<sup>[3,6-11]</sup>。

现有文献报道 Bcr-Abl 激酶抑制剂相关性脂膜炎有 10 例,除 1 例尼罗替尼诱发的肉芽肿性脂膜炎未见具体描述外,其余 9 例中有 6 例(66.7%)是女性<sup>[2]</sup>。9 例患者的皮肤表现最常见的是柔软的红斑性结节,4 例出现发热,2 例出现关节痛。病理类型以小叶性脂膜炎多见,偶见坏疽样脓皮病坏死性脂膜炎。1 例 49 岁女性患者口服博纳替尼 2 周后,在左手和右脚处出现柔软的红斑性结节伴发热,组织病理检测结果为非特异性脂膜炎<sup>[3]</sup>,另 1 例 55 岁女性患者口服达沙替尼 4 周后,在四肢和外阴处出现柔软的红斑性结节伴发热,组织病理检查结果为小叶性脂膜炎<sup>[6]</sup>,这 2 例患者继续服用 TKIs 的同时予类固醇激素治

疗(泼尼松  $1\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 症状好转后逐渐减量, 并予小剂量每日  $5\text{ mg} \sim 10\text{ mg}$  维持)<sup>[3,6]</sup>。1 例 53 岁男性患者口服伊马替尼 56 周后在右下肢出现黑色结痂斑块伴周围红肿, 组织病理检查结果为坏疽样脓皮病坏死性脂膜炎, 初始表现为右侧胫骨前大面积疼痛的单个溃疡, 表面有坏死疤痕(图 1A), 两周后观察到几处溃疡, 伴有纤维质床, 边缘隆起, 呈紫色(图 1B), 予停用伊马替尼同时予泼尼松  $0.5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  联合环孢素  $4\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗 1 月后减量, 治疗 3 周后观察到溃疡几乎完全愈合(图 1C)<sup>[7]</sup>。1 例 64 岁女性患者口服伊马替尼 20 周后, 在前臂和小腿处出现柔软的红斑性结节伴发热, 组织病理检查结果为非特异性脂膜炎, 予类固醇激素(甲泼尼龙每次  $120\text{ mg}$ , 每日 1 次, 好转后逐渐减量), 临床症状得到有效控制<sup>[8]</sup>。1 例 67 岁女性患者口服达沙替尼 12 周后出现柔软的红斑性结节, 组织病理检查结果为小叶性脂膜炎, 予类固醇激素治疗后不敏感, 最终停用 TKIs<sup>[6]</sup>。1 例 81 岁女性患者 2001 年 11 月开始口服伊马替尼, 治疗 3 年后在下肢皮肤出现红斑性结节, 组织病理检查结果为中性粒细胞性脂膜炎, 口服秋水仙碱(每日  $1\text{ mg}$ )后症状好转; 2009 年 3 月该患者因伊马替尼导致心功能衰竭改用达沙替尼, 几周后在双下肢再次出现红斑性结节伴发热、疼痛, 组织病理检查结果为中性粒细胞性脂膜炎, 再次口服秋水仙碱(每日  $1\text{ mg}$ )治疗后皮下结节逐渐消退, 无后遗症<sup>[9]</sup>。1 例 63 岁男性患者口服博纳替尼 32 周后在小腿出现柔软的红斑性结节伴关节痛, 先后予甲泼尼龙、秋水仙碱治疗后症状反复, 最后停用 TKIs, 并且加用肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  拮抗剂依那西普每周 2 次、每次  $50\text{ mg}$  皮下注射, 2 周后改为每周 1 次、每次  $50\text{ mg}$  维持, 最终患者症状完全消失<sup>[10]</sup>。1 例 48 岁女性患者口服博纳替尼 1 周后, 在四肢及躯干处皮肤出现柔软的红斑性结节伴关节痛、寒战<sup>[11]</sup>; 另 1 例 68 岁男性患者口服尼罗替尼 8 周后, 在四肢出现皮下弥漫性红斑伴瘙痒, 组织病理检查结果均为中性粒细胞性脂膜炎<sup>[12]</sup>; 这 2 例患者均拒绝继续服用 TKIs, 停药后未予其他药物治疗, 脂膜炎症状自行缓解<sup>[11-12]</sup>。

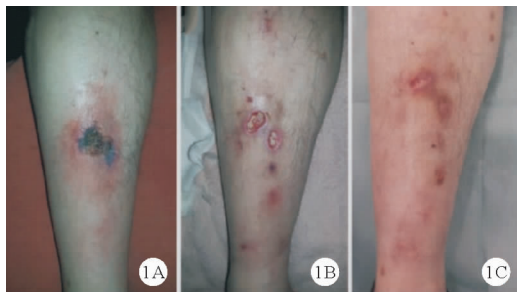


图 1 1 例 53 岁男性患者口服伊马替尼后右下肢发生坏疽样脓皮病坏死性脂膜炎

(2) BTK 抑制剂: 伊布替尼是一种口服 BTK 抑制剂, 在多种 B 淋巴细胞恶性肿瘤中有显著活性。FDA 批准其用于治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、Waldenström 巨球蛋白血症(WM)和慢性移植物抗宿主病(cGVHD), 其不良事件通常包括皮疹、腹泻、感染、疲劳、关节痛、发热、高血压和中性粒细胞减少<sup>[13]</sup>。1 级和 2 级皮疹较常见, 但通常为自限性。已有报道使用伊布替尼治疗的患者出现脂膜炎<sup>[14-17]</sup>, 病变多为红斑性结节伴疼痛, 主要累及下肢, 组织病理检查结果发现小叶性和(或)

间隔性脂膜炎, 混合炎症细胞浸润和不同程度的白细胞破坏<sup>[14]</sup>。Hammel 等<sup>[15]</sup>报道了 1 例 75 岁男性 CLL 患者, 口服伊布替尼治疗 12 月后在大腿处出现多发皮下结节并覆有瘀斑(图 2), 组织病理检查结果为小叶性脂膜炎伴急、慢性炎症细胞浸润并累及间隔。BTK 抑制剂相关脂膜炎对全身使用类固醇激素反应良好, 但部分患者停用激素后症状反复, 需小剂量维持<sup>[14]</sup>。也有观察发现使用非甾体类抗炎药物可减轻症状<sup>[14-15]</sup>, 对于不能耐受类固醇激素的患者单独停用伊布替尼后病灶可迅速消退, 但重新口服伊布替尼后病灶可再次出现<sup>[14]</sup>。对更严重的患者可能需要多药联合方案(如类固醇激素、布洛芬、羟氯喹等), 若控制不佳最终需停用伊布替尼<sup>[15-16]</sup>。然而, 并非所有伊布替尼相关脂膜炎都需干预。Stewart 等<sup>[17]</sup>观察到 1 例 CLL 患者服用伊布替尼 1 月后出现下肢皮疹, 组织病理检查结果证实为小叶性脂膜炎, 继续口服原剂量伊布替尼, 未予其他干预, 在随后 6 个月中患者皮疹自行消退, 这提示伊布替尼相关脂膜炎有时可呈自限性。



图 2 1 例 75 岁男性 CLL 患者口服伊布替尼后大腿处出现/发生小叶性脂膜炎

(3) FLT3 抑制剂: 急性髓系白血病(AML)是一种恶性血液肿瘤, 其特征是骨髓原始细胞大量增殖, 正常造血功能受到抑制。FLT3 是 AML 中最常见的突变基因之一, 发生率约 30%, FLT3 内部串联重复(FLT3-ITD)突变提示预后不良。Varadarajan 等<sup>[18]</sup>报道了 1 例 40 岁女性患者诊断为细胞遗传学正常的 AML 合并 FLT3-ITD 突变, 使用 FLT3 抑制剂吉列替尼治疗后骨髓原始细胞从 80% 降到 10%; 患者用药 2 个月后背部和下肢出现多发红色皮下结节伴压痛, 皮肤组织病理检查结果显示中性粒细胞为主的小叶性脂膜炎, 予泼尼松每日  $60\text{ mg}$  逐渐减量的方案治疗后皮疹好转。FLT3 抑制剂治疗在临床上已变得越来越普遍, 临床医师应意识到 FLT3 抑制剂在治疗期间可能产生中性粒细胞性皮肤病, 需对这类药物反应或疾病本身进展所致的表现等进行鉴别。

TKIs 相关性脂膜炎的机制尚不明确。目前认为的可能机制如下: ①文献中描述的患者多表现出类似于结节性红斑的皮肤表现, 因此有学者认为 TKIs 相关的脂膜炎可能代表一种涉及免疫复合物沉积的延迟型超敏反应<sup>[3]</sup>。②也有学者认为可能与 TKIs 的全身炎症反应有关, 这可解释部分患者伴有的发热和关节痛表现<sup>[19]</sup>。③TKIs 诱导脂膜炎的潜在发病机制也被认为与针对一种新半抗原表位的适应性免疫反应有关<sup>[20]</sup>。靶向药物结合的多肽通过主要组织相容性复合物提呈给宿主免疫细胞, 导致 T 细胞驱动的免疫反应。TKIs 在治疗剂量下结合广泛的细胞激酶, 包括诱导性 T 细胞激酶, 并可能通过诱导性 T 细

胞激酶的抑制作用调节细胞免疫,从而促进脂膜炎的形成<sup>[21]</sup>。

2. DNA 甲基转移酶(DNMT)抑制剂:DNMT 抑制剂通过抑制 DNA 甲基转移酶,减少 DNA 的甲基化,从而抑制肿瘤细胞增殖以及防止耐药的发生。作为 DNMT 抑制剂的代表药物,阿扎胞苷和地西他滨被 FDA 批准用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS),其与下一代 DNMT 抑制剂(如瓜地西他滨)在复发难治性 AML 中显示了较好的临床应用前景。该类药物可能发生多种皮肤毒性,如注射部位局部反应、瘀斑、水肿、血肿、瘙痒、坏疽性脓皮病、中性粒细胞汗腺炎等<sup>[22]</sup>。Coleman 等<sup>[23]</sup>报道了 2 例 AML 患者,他们分别在使用阿扎胞苷和瓜地西他滨治疗期间出现了小叶性中性粒细胞性脂膜炎的临床和组织病理学表现,予类固醇激素治疗后均取得良好的疗效。运用阿扎胞苷治疗 MDS 患者时也出现了类似的皮肤改变,予类固醇激素治疗后可有效减轻患者的全身症状<sup>[24]</sup>。

3. 免疫检查点(ICP)抑制剂:ICP 抑制剂是基于肿瘤的免疫逃逸机制而研发的一种新型肿瘤免疫治疗单克隆抗体药物。根据作用靶点不同主要分为程序性死亡受体(PD)-1 抑制剂、程序性死亡配体 1(PD-L1)抑制剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原(CTLA)-4 抑制剂等。该类药物可增强免疫系统的抗肿瘤活性,但也可能引起免疫相关不良事件,其中皮肤毒性最常见,可能表现为白癜风样和各种炎症性皮疹。最近有报道称结节性红斑样脂膜炎是一种罕见的与 ICP 抑制剂相关的皮肤不良反应<sup>[25]</sup>。1 例接受帕博利珠单抗治疗 2 个疗程的黑色素瘤患者出现前臂广泛的皮下硬化斑块和结节,伴非对称性关节炎和高热。切除的前臂病变组织病理检查结果显示为非干酪样肉芽肿性小叶性膜炎,经全身类固醇激素(泼尼松 0.75 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>)治疗后症状消失<sup>[25]</sup>。另见报道 1 例黑色素瘤患者予 2 个疗程帕博利珠单抗治疗后,出现左侧阴囊肿大,肿块组织病理检查结果符合脂肪坏死和脂膜炎,随后患者很快进展为脂代谢异常<sup>[26]</sup>。虽然这些反应的确切发病机制尚不清楚,但结节样肉芽肿反应的特征是 Th1 激活和释放 IL-2 和干扰素  $\gamma$ <sup>[27]</sup>。因此,在免疫治疗过程中其发生可能归因于 T 细胞反应的增强。

### 三、小结

近年来,随着对血液系统疾病发病机制的研究不断加深,新型分子靶向药物得到越来越多地开发和应用。与传统化疗不同,分子靶向药物治疗的不良事件往往是独特的。该类药物相关性脂膜炎常表现为柔软的红斑性结节,可伴触痛、瘙痒;有时为皮下硬结,伴发热、关节痛等症状。对于临床表现较轻的患者可局部外用类固醇激素和(或)非甾体类抗炎药物治疗,同时继续使用分子靶向药物治疗;而对于临床症状严重的患者常需口服或静脉予类固醇激素,必要时联合非甾体类抗炎药物、环孢素、依那西普等治疗,待症状好转后逐渐减量或者停用;对效果不佳者需停用靶向药物。分子靶向药物相关性脂膜炎不仅对患者的生活质量产生影响,而且会影响疾病的治疗,因此及时发现和报告这类不良反应非常重要。临床医生、皮肤科医生和病理学医生通过提高对该类药物相关性脂膜炎的认识,可早期识别这类罕见的皮肤不良反应,从而避免分子靶向药物的不当减量或停药,改善患者的疗效及生活质量。

### 参考文献

- [1] Borroni G, Torti S, D' Ospina RM, et al. Drug-induced panniculitides [J]. G Ital Dermatol Venereol, 2014, 149(2):263-270.
- [2] Llamas-Velasco M, Ovejero-Merino E, García-Diez A, et al. Cutaneous side effects in a cohort of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: General description and further characterization, correlation with photoexposure and study of hypopigmentation as treatment's prognostic factor [J]. Dermatol Ther, 2020, 33(6):e14428.
- [3] Antwi-Amoabeng D, Ghuman J, Ghuman J, et al. Ponatinib-associated panniculitis: Case report and review of the literature [J]. Cancer Treat Res Commun, 2021, 27:100357.
- [4] Wick MR. Panniculitis: A summary [J]. Semin Diagn Pathol, 2017, 34(3):261-272.
- [5] 辛宇, 王常松. 肿瘤靶向治疗相关的毒性反应 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39(2):73-76.
- [6] Assouline S, Laneuville P, Gambacorti-Passerini C. Panniculitis during dasatinib therapy for imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia [J]. N Engl J Med, 2006, 354(24):2623-2624.
- [7] Hernandez J, Sanz A, Isla-Tejera B, et al. Pyoderma gangrenosum-like necrotizing panniculitis associated with Imatinib: A case report [J]. Dermatol Reports, 2020, 12(1):8381-8383.
- [8] Ugurel S, Lahaye T, Hildenbrand R, et al. Panniculitis in a patient with chronic myelogenous leukaemia treated with imatinib [J]. Br J Dermatol, 2003, 149(3):678-679.
- [9] de Masson A, Bouvresse S, Clerici T, et al. Recurrent neutrophilic panniculitis in a patient with chronic myelogenous leukaemia treated with imatinib mesilate and dasatinib [J]. Ann Dermatol Venereol, 2011, 138(2):135-139.
- [10] Alia E, Varma A, Brody J, et al. Use of etanercept in management of tyrosine kinase-inhibitor-induced erythema nodosum [J]. JAAD Case Rep, 2020, 6(6):567-568.
- [11] Zhang M, Hassan KM, Musiek A, et al. Ponatinib-induced neutrophilic panniculitis [J]. J Cutan Pathol, 2014, 41(7):597-601.
- [12] Kitayama N, Otsuka A, Hamamoto C, et al. Nilotinib-induced panniculitis in a patient with chronic myelogenous leukaemia [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31(9):e418-e419.
- [13] Ransohoff JD, Kwong BY. Cutaneous Adverse Events of Targeted Therapies for Hematolymphoid Malignancies [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17(12):834-851.
- [14] Fabbro SK, Smith SM, Dubovsky JA, et al. Panniculitis in Patients Undergoing Treatment With the Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib for Lymphoid Leukemias [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(5):684-686.
- [15] Hammel JA, Roth GM, Ferguson N, et al. Lower extremity ecchymotic nodules in a patient being treated with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia [J]. JAAD Case Reports, 2017, 3(3):178-179.
- [16] Singer S, Tan SY, Dewan AK, et al. Cutaneous eruptions from ibrutinib resembling epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic adverse events [J]. J Am Acad Dermatol, 2023, 88(6):1271-1281.
- [17] Stewart J, Bayers S, Vandergriff T. Self-limiting Ibrutinib-Induced Neutrophilic Panniculitis [J]. Am J Dermatopathol, 2018, 40(2):e28-e29.
- [18] Varadarajan N, Boni A, Elder DE, et al. FLT3 Inhibitor-Associated Neutrophilic Dermatoses [J]. JAMA Dermatol, 2016, 152(4):480-482.
- [19] Zimmer L, Livingstone E, Hillen U, et al. Panniculitis with arthralgia in patients with melanoma treated with selective BRAF inhibitors and its management [J]. Arch Dermatol, 2012, 148(3):357-361.
- [20] Seda V, Mraz M. B-cell receptor signalling and its crosstalk with other pathways in normal and malignant cells [J]. Eur J Haematol, 2015, 94(3):193-205.
- [21] Dubovsky JA, Beckwith KA, Natarajan G, et al. Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes [J]. Blood, 2013, 122(15):2539-2549.
- [22] Roboz GJ, Kantarjian HM, Yee K, et al. Dose, schedule, safety, and efficacy of guadecitabine in relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. Cancer, 2018, 124(2):325-334.
- [23] Coleman E, Panse G, Cowper S, et al. Lobular neutrophilic panniculitis associated with DNA methyltransferase inhibitors in the treatment of myeloid disease [J]. J Cutan Pathol, 2019, 46(12):930-934.
- [24] Kim I, Youn J, Shin S, et al. Neutrophilic panniculitis following azacitidine treatment for myelodysplastic syndromes [J]. Leuk Res, 2012, 36(7):e146-e148.
- [25] Peterman CM, Robinson-Bostom L, Paek SY. Pembrolizumab-induced lobular panniculitis in the setting of metastatic melanoma [J]. Cutis, 2020, 105(1):E22-E23.
- [26] Bedrose S, Turin CG, Lavis VR, et al. A Case of Acquired Generalized Lipodystrophy Associated with Pembrolizumab in a Patient with Metastatic Malignant Melanoma [J]. AACE Clin Case Rep, 2020, 6(1):e40-e45.
- [27] Garrido MC, Gutierrez C, Riveiro-Falkenbach E, et al. BRAF Inhibitor-Induced Antitumoral Granulomatous Dermatitis Eruption in Advanced Melanoma [J]. Am J Dermatopathol, 2015, 37(10):795-798.

(收稿日期:2022-10-12)

(本文编辑:李昊阳)