

Μυοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (Immune checkpoint inhibitors-ICIs): Σπάνια περίπτωση ηλεκτρικής θύελλας σε νεαρό ασθενή με λέμφωμα Hodgkin

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΟΛΥΜΕΡΟΠΟΥΛΟΣ,
ΣΤΕΛΛΙΝΑ ΑΛ ΚΑΓΙΕΤ, ΑΛΕΞΙΑ ΣΤΑΥΡΑΤΗ,
ΜΙΧΑΗΛ ΣΙΑΡΚΟΣ, ΦΩΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ,
ΠΟΛΥΔΩΡΟΣ ΛΑΖΑΡΙΔΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΣ,
ΜΑΡΙΑ ΦΩΤΗ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΖΑΡΙΦΗΣ

Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΘ Γ. Παπανικολάου

Λέξεις ευρετηρίου

Immune checkpoint inhibitors, μυοκαρδίτιδα, ηλεκτρική θύελλα

Επικοινωνία

Κων/νος Πολυμερόπουλος
Διευθυντής Καρδιολογίας,
Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΘ Γ. Παπανικολάου
email: cpolymer@hotmail.com

Οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (Immune checkpoint inhibitors - ICIs) αντιπροσωπεύουν μια επαναστατική θεραπευτική προσέγγιση στη φαρμακευτική αντιμετώπιση του καρκίνου. Η πεμπρολιζουμάμπη (pembrolizumab) είναι ένας ICI παράγοντας - μονοκλωνικό αντίσωμα, που στοχεύει τον υποδοχέα PD-1 (programmed death receptor-1) με σημαντικό κλινικό όφελος σε πολλαπλές κακοήθειες, όπως το λέμφωμα Hodgkin. Κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει χαμηλή συχνότητα καρδιαγγειακών επιπλοκών σχετιζόμενες με τους ICIs, ωστόσο ο αριθμός των δημοσιευμένων περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας σχετιζόμενη με ICIs, ως την πιο συχνή και πιο βαριά μορφή καρδιοτοξικότητας, που συνδυάζεται με κακοήθειες κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, συνεχώς αυξάνεται.^{1,2}

Παρουσίαση περιστατικού

Νεαρός άντρας 28 ετών, διαγνωσμένος με λέμφωμα Hodgkin το 2019, υποβλήθηκε σε αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού το Σεπτέμβριο του 2022 και τέθηκε σε αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη για 3 μήνες. Έντεκα ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση, παρουσιάζεται στο επαρχιακό νοσοκομείο του τόπου διαμονής του, αιτώμενος αδυναμία, καταβολή και συγκοπικά επεισόδια από 7ημέρου, οπότε και εισάγεται για παρακολούθηση στο Νευρολογικό Τμήμα. Κατά τη νοσηλεία του εμφανίζει νέο συγκοπικό επεισόδιο, με ταυτόχρονη monitor καταγραφή επεισοδίου μονόμορφης, μη-εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. Ακολούθως ο ασθενής εκδηλώνει πολλαπλά επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας, για τα οποία έλαβε αμιοδαρόνη και ηλεκτρική απινίδωση. Σταθεροποιείται μερικώς, διενεργείται υπερηχοκαρδιογράφημα, που εμφανίζει οριακά

επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και διακομίζεται στο Τμήμα μας για περαιτέρω διερεύνηση.

Κατά την προσέλευσή του ο ασθενής ήταν απύρετος, προσανατολισμένος και σε καλή γενική κατάσταση. Δεν είχε ταχυκαρδία, οι καρδιακοί ήχοι ήταν ευκρινείς, χωρίς λοιπά παθολογικά ευρήματα από την ακρόαση. Η ΑΠ ήταν 100/70 mm Hg, είχε 18 αναπνοές /min και φυσιολογικό κορεσμό οξυγόνου. Δεν ανέφερε ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό καρδιολογικής ή νευρολογικής νόσου, ούτε λήψη άλλων φαρμάκων ή ουσιών.

Στο ΗΚΓ εισαγωγής καταγράφηκε φλεβοκομβικός ρυθμός 65 σφ/min και αποκλεισμός δεξιού σκέλους (RBBB). Η υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη Τ (hs-TnT) ήταν 312 pg/mL (όριο < 58 pg/mL), η κρετινική κινάση (CK) 2.930 U/mL (όριο < 170 U/mL) και το νατριουρητικό πεπτιδίο (BNP) 248 pg/mL (όριο < 100 pg/mL). Οι δείκτες φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της προκαλσιτονίνης (PCT) και της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) ήταν εντός φυσιολογικών ορίων, όπως και τα ευρήματα από την ακτινογραφία θώρακα. Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα αποκάλυψε σοβαρά επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας, με κλάσμα εξώθησης EF 30%, φυσιολογικό πάχος και διάχυτη υποκινησία τοιχωμάτων, φυσιολογικές διαστάσεις αριστερής και δεξιάς κοιλίας, χωρίς αξιολογικές βαλβιδοπάθειες. Κατά την παρουσία του στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών καταγράφηκε νέο επεισόδιο μη-εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, οπότε και οδηγήθηκε άμεσα στη Στεφανιαία Μονάδα.

Διενεργήθηκε στεφανιογραφία που κατέδειξε στεφανιαία αγγεία ελεύθερα στενώσεων, ενώ το ΗΚΓημα εμφάνιζε σύμπλοκη εκτακτοσυστολική κοιλιακή αρρυθμία που οδηγούσε σε επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας. Ο ασθενής εκδήλωσε τυπική ηλεκτρική θύελλα και έλαβε πολλαπλές απινιδώσεις, παρά τη χορήγηση β-αποκλειστών,

αμιοδαρώνης και μιδαζολάμης. Τελικά ο ασθενής διασωληνώθηκε, τέθηκε σε μηχανικό αερισμό και τοποθετήθηκε προσωρινός βηματοδότης για εφαρμογή ταχείας κοιλιακής βηματοδότησης.

Με βάση τα κλινικά ευρήματα, την αύξηση των καρδιακών βιοδεικτών, τη σοβαρά επηρεασμένη συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, την απουσία σημείων οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, λοιμώδους ή άλλης αιτιολογίας μυοκαρδίτιδας, τη συμπτωματική κοιλιακή ταχυκαρδία-ηλεκτρική θύελλα και την πρόσφατη θεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη, τέθηκε η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας σχετιζόμενης με ICIs.¹⁻³

Έγινε άμεση έναρξη θεραπείας με κορτικοειδή, με αρχική δόση 1 gr μεθυλπρεδνιζολόνης και γ-σφαιρίνης 10 gr iv ημερησίως, για 3 ημέρες και ακολούθησε θεραπεία συντήρησης με 80 mg μεθυλπρεδνιζολόνης ημερησίως.

Τα επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας τερματίστηκαν εντός 48ώρου, αφαιρέθηκε ο προσωρινός βηματοδότης και ξεκίνησε φαρμακευτική αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας με βισοπρολόλη, ραμιπρίλη και επλερενόνη, με σταδιακή βελτίωση, της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας (EF 45%). Η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς (cMR), αποκάλυψε βελτίωση της συστολικής λειτουργικότητας, παρουσία ήπιου οιδήματος και υποεπικαρδιακό εμπλουτισμό-ίνωση (κατά την καθυστερημένη φάση- LGE) στο κατώτερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Καθώς ο ασθενής θεωρήθηκε υψηλού κινδύνου για μελλοντικά αρρυθμιολογικά επεισόδια, αποφασίστηκε και με βάση τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, η εμφύτευση μόνιμου απινιδωτή, κατά την νοσηλεία και πριν την έξοδο από το Νοσοκομείο.⁴

Ο ασθενής επανεκτιμήθηκε στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία σε δύο εβδομάδες, με σαφή βελτίωση της υπερηχοκαρδιογραφικής εικόνας. Στις επόμενες επισκέψεις, στους 6 και 12 μήνες, δεν καταγράφηκε στη μνήμη της συσκευής κανένα επεισόδιο εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας.

Συζήτηση

Η μυοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με τους αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (Immune checkpoint inhibitors – ICI Myocarditis) είναι μία σπάνια, αλλά συχνά θανατηφόρα επιπλοκή. Είναι απαραίτητος ο υψηλός βαθμός υποψίας, διότι η κλινική εικόνα μπορεί να ποικίλλει και να περιλαμβάνει μη-ειδικά συμπτώματα, όπως αδυναμία και μυαλγίες μέχρι και πιο σοβαρά, όπως κακοήθεις κοιλιακές ταχυαρρυθμίες ή και καρδιογενή καταπληξία.¹⁻³ Η παρουσία πολλών επεισοδίων εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας σε συνδυασμό με την κατάδειξη ίνωσης στην cMR, θα μπορούσε να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο στη διαστρωμάτωση του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Σε επόμενο στάδιο, θα πρέπει να αναζητηθούν μέσω τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, προγνωστικοί παράγοντες μελλοντικών αρρυθμιολογικών επεισοδίων, ώστε να διασφαλιστεί η ορθή επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από την εμφύτευση του απινιδωτή.

Στην ενδιαφέρουσα περίπτωση που παρουσιάζουμε, τονίζεται η σημασία της επαγρύπνησης κατά την παρακολούθηση ασθενών με κακοήθειες, που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού-ICIs και αποδεικνύεται η ανάγκη για στενή συνεργασία μεταξύ καρδιολόγου και ογκολόγου, ώστε να παρέχεται η καλύτερη δυνατή φροντίδα σε αυτούς, των αυξημένων απαιτήσεων, ασθενείς. Είναι κεφαλαιώδους σημασίας η ενδελεχής, πριν την έναρξη της θεραπείας, διαστρωμάτωση του κινδύνου και η συστηματική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με βάση και τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες στην Καρδιο-Ογκολογία της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας,⁵ ώστε να αναγνωρισθεί και να αντιμετωπιστεί έγκαιρα η ενδεχόμενη καρδιοτοξικότητα των ICIs, με διακοπή της ανοσοθεραπείας και χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών.

Βιβλιογραφία

1. Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors. Ball S, Ghosh RK, Wongsasengsak S, et al. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(13):1714-1727.
2. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(16):1755-1764.
3. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis. *Eur Heart J* 2013;34:2636-2648.
4. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43:3997-4126.
5. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. *Eur Heart J* 2022;43:4229-4361.