

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.21.050

嗜酸性粒细胞增多综合征的临床特征及诊疗进展

王荣欣¹综述,胡水清²审校

(首都医科大学宣武医院:1.急诊科;2.消化科,北京 100053)

关键词:嗜酸性粒细胞增多综合征;临床特征;诊疗

中图分类号:R57

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)21-2818-03

嗜酸性粒细胞增多综合征(hypereosinophilic syndrome, HES)是一组病因不明,以血液和(或)骨髓嗜酸性粒细胞持续增多,伴有组织中嗜酸性粒细胞大量浸润为特征的疾病。1975年 Chusid 等^[1]提出 HES 的诊断标准:(1)外周血中嗜酸性粒细胞计数大于 $1.5 \times 10^9/L$,并持续 6 个月以上;(2)排除导致嗜酸性粒细胞增多的其他原因,如寄生虫感染、过敏性疾病、血管炎或肿瘤等;(3)出现多系统、多器官损害的表现。近年来随着发病机制的研究,越来越多的 HES 亚类被独立出来,各个亚类临床特征有所不同,本文主要就 HES 不同亚类的特点及诊疗进展作一综述。

1 骨髓增殖异常型 HES(M-HES)

M-HES 为 HES 的一个亚组,此类患者多数存在 4 号染色体长臂 12 区部分片段丢失,即 4,del(4)(q12 q12),4 号染色体的这段删除突变导致 FIP1L1-血小板衍生生长因子受体 α (PDGFR α)融合基因形成,并表达一种高酪氨酸激酶活性的蛋白质,这是此类 HES 发病的本质原因,影响到 10%~14% 的 HES 患者^[2]。主要以骨髓增生失调为特点,表现为脾肿大,贫血,血小板减少,嗜酸性粒细胞不典型增生,髓细胞增多,血管增加,有网状纤维化骨髓增生和非典型肥大细胞增多,血清维生素 B₁₂和类胰蛋白酶水平升高。这类患者主要是男性,严重性取决于累及心脏的程度,可分为 3 个时期,即急性坏死期、血栓形成期和纤维化期^[3]。

这些患者通常对糖皮质激素不敏感,有一个急骤发展过程、预后较差。伊马替尼(一种酪氨酸激酶抑制剂)显示对此类患者有特效。国外一项多中心前瞻性研究显示 196 例 HES 患者中 FIP1L1-PDGFR α 融合基因阳性者 27 例(13.8%),在应用了伊马替尼治疗后血液学全部得到了缓解^[4]。目前合适的起始剂量有争议,几乎所有的患者用低剂量伊马替尼(100 mg/d,甚至最低至每周 100 mg)可以控制病情,大多数患者临床症状和血液学反应在第 1 周缓解,骨髓异常在 1 个月内好转^[5]。

一旦实现稳定的给药方案,应注意监测药物疗效及毒性反应,包括嗜酸性粒细胞计数、超声心动图(评估射血分数和心内膜心肌纤维化的进展)和肝功能检查。分子学检测可能需要 12~18 个月变成阴性,但一旦转为阴性,则提供了一个极好的监测工具,因为分子学方面的复发,会在临床复发前几个星期到几个月出现。定量 PCR 评估 FIP1L1-PDGFR α 的 mRNA 水平可有效的预测复发,但目前因经济问题市场上无法广泛推广。

如果 FIP1L1-PDGFR α 阳性患者应用伊马替尼 2~4 周血液学无反应,则是罕见的耐药,与可能的 PDGFR α 激酶域突变有关^[6]。当耐药或患者出现不良反应需要改变治疗时,不同类型的酪氨酸激酶抑制剂可能是有效的。体外研究已证明一些酪氨酸激酶抑制剂,包括尼罗替尼、索拉非尼、PKC412,可对抗伊马替尼耐药的 FIP1L1-PDGFR α 阳性细胞系。临床数据显示,2 例伊马替尼耐药的患者,用尼罗替尼成功治疗,1 例初始耐药菌株,用索拉非尼治疗成功^[7]。

FIP1L1-PDGFR α 阴性 HES 患者对伊马替尼的反应率为 14%~60%。骨髓异常增殖功能是否存在,是否是评价反应的指标,尚不得而知。高剂量糖皮质激素(相当于泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹)是一线治疗方案^[8]。如果在 2~3 d 内嗜酸性粒细胞计数无显著下降,建议加用 1 个月伊马替尼(400 mg/d)治疗,有案例报道这类患者可能需要更高的剂量,且没有对突变涉及 PDGFR α 的患者反应快^[9]。1 个月后嗜酸性粒细胞仍大于 $1.5 \times 10^9/L$ 应视为治疗失败开始予以替代治疗,包括不同类型的酪氨酸激酶抑制剂、干扰素- α ,严重者建议骨髓移植^[8]。

2 异常 T 淋巴细胞型 HES(L-HES)

多达 10%~15% 的 HES 患者有异常 T 淋巴细胞增殖并产生细胞因子的情况,如 IL-5 和 IL-3,特别是 IL-5,可诱导嗜酸性粒细胞增多^[2]。通过无性系种群表型异常,活化淋巴细胞,这是本亚类发病的主要原因。最主要的导致 L-HES 的原因为 CD3⁻CD4⁺ T 淋巴细胞克隆^[2]。

该类型患者皮肤受累最为常见,如瘙痒症、红皮病、血管性水肿等,心脏受累较少见,发病的男女比率相同,尽管 L-HES 患者的病死率相对较低,但是发病率很高。糖皮质激素是一线治疗方案,具体的方法是:中度至重度的疾病,以泼尼松相当于 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹开始治疗;轻度疾病为 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,30~60 mg 泼尼松^[10]。如果嗜酸性粒细胞计数和症状缓解,可逐渐减量,如果没有响应,或者剂量不能逐渐减少,达到维持剂量小于或等于 10 mg 作为每日替代药物,干扰素- α 是最常用与类固醇合用的二线药物。国外有数据显示,干扰素- α 与糖皮质激素合用可使血液中 CD3⁻CD4⁺ 细胞完全消失^[11]。其他市售有效的治疗 T 细胞功能紊乱的药物,包括阿仑单抗、环孢素,在 L-HES 中使用亦取得部分成功^[2]。抗 IL-5 单克隆抗体美泊利单抗可以减少 HES 患者糖皮质激素用量,在 L-HES 患者中的应用是安全和有效的^[12]。但 FDA 目前仅批准其用于 HES 危及生命或治疗难治性患者时使用,故现无法广泛使

用^[13]。伊马替尼在 L-HES 治疗中是无效的,除了伴有 FIP1L1-PDGFR α 阳性的 T 细胞克隆的患者中^[10]。

L-HES 小部分患者会进展为淋巴瘤,因此,淋巴细胞数量增加时,应定期监测外周淋巴细胞绝对计数和异常细胞的比例,监测细胞遗传学有无异常,特别是 6Q 染色体缺失,预示着有进展为淋巴瘤的可能^[14]。

3 阵发性血管性水肿型 HES

血管性水肿是 HES 一种比较常见的表现,尤其在 L-HES 中。有一种罕见的疾病,其特点是周期性嗜酸性粒细胞分化因子(最常见的是 IL-5)增多,继之 24~30 d 发作的明显嗜酸性粒细胞增多和血管性水肿^[15]。临床表现为周期性体质量增加,可同时伴有荨麻疹、发热等。异常 T 细胞克隆(CD3⁻CD4⁺)存在于这些患者中,又称为 Gleich's 综合征,有学者认为其是 L-HES 的一个亚型^[16]。Gleich's 综合征患者有许多特点区别于 HES 其他类型患者,包括血清 IgM 水平增加^[15]。虽然在发作期间,间歇糖皮质激素可以使症状缓解,嗜酸性粒细胞减少,但连续使用糖皮质激素是否可以防止复发未经证实。由于嗜酸性粒细胞导致的器官功能障碍极为少见,血管神经性水肿和嗜酸性粒细胞增多的发作是自限的,许多患者选择只有当他们有症状时才开始治疗^[16]。

4 局限于某一器官的 HES

局限于某一器官的 HES,如嗜酸性胃肠病、嗜酸性肺炎、嗜酸性皮炎等,可伴有外周嗜酸性粒细胞大于 $1.5 \times 10^9 / L$ ^[17]。在某些情况下,这些疾病,尤其是那些只累及皮肤的病变,可以单独使用外用类固醇有效治疗。持续或严重的症状和(或)有进展为多系统受累的表现时需要全身治疗,具体治疗方式与 L-HES 一致^[10,17]。

5 原因不明的嗜酸性粒细胞增多症(或良性嗜酸性粒细胞增多症)

此类患者符合 Chusid 提出的 HES 3 项诊断要求中的 2 项,即嗜酸性粒细胞数大于 $1.5 \times 10^9 / L$ 达 6 个月或更长,没有证据表明有寄生虫感染、过敏性疾病或其他导致的嗜酸性粒细胞增高等因素,且没有组织浸润或器官损害。现在对这类患者还缺少大规模的研究,目前多数学者认为,在一般情况下,长期的(几个月至几年)嗜酸性粒细胞中度水平($< 5.0 \times 10^9 / L$)在没有任何症状和脏器损害的情况下可以密切监测,暂不予治疗。但对这类患者应密切监测血中嗜酸性粒细胞计数,检测有无异常 T 淋巴细胞克隆和损伤发展的情况^[10]。

6 HES 伴嗜酸性粒细胞性血管炎

美国风湿病学会提出 Churg-Strauss 综合征的诊断标准为:哮喘;外周血嗜酸性粒细胞大于 10%;单发或多发性神经病;非固定的肺部浸润;鼻窦异常;组织活检:血管外嗜酸性粒细胞性血管炎。以上大于或等于 4 条诊断为 Churg-Strauss 综合征^[18]。

那些具有临床病史和(或)符合嗜酸性粒细胞性血管炎的患者。尽管单用高剂量的糖皮质激素是无预后不良因素的患者初始治疗的首选^[19],但早期应用环磷酰胺已被证明可以减低重症患者的发病率和病死率。嗜酸性粒细胞增多和临床表现一旦被控制,高剂量的糖皮质激素在开始缓慢减少之前应至少持续 1 个月。最有效的药量和环磷酰胺治疗的持续时间是未知的。但在治疗中,必须权衡这些药物的潜在毒性^[20]。如果

需要超过 10 mg/d 泼尼松才能抑制嗜酸性粒细胞增多和症状,则需加用二线用药。氨甲喋呤是一种常用于治疗嗜酸性粒细胞性血管炎的药物,但很少用于 HES 的维持治疗中^[2]。相反,羟基脲是 HES 二线用药,但不用于嗜酸性粒细胞性血管炎^[21]。干扰素- α 在这两种情况下均有效,但与潜在毒性有关^[2]。美泊利单抗已被证明可以减少糖皮质激素用量在 HES 和嗜酸性粒细胞性血管炎的治疗中是安全和有效的,但目前无法广泛应用^[12-13]。

7 家族性嗜酸性粒细胞增多症

家族性嗜酸性粒细胞增多症的患者是一个特殊的子集,为常染色体显性遗传,相关基因定位于 5q31~33,较为少见^[22]。这组人有嗜酸性粒细胞增多的遗传基础,但病情发展中只有一小部分家庭成员受影响,有研究表明此类患者如果没有症状无需治疗,若出现症状可予以糖皮质激素治疗^[22]。

HES 治疗的主要目标,是减少周边血液和组织中嗜酸性粒细胞的数目,但同时还要防止继发性并发症。血栓栓塞事件是 HES 患者死亡的重要原因,尤其是嗜酸性粒细胞心脏受累的患者,其中高达 25% 的患者可能发生血栓^[23]。不仅由于嗜酸性粒细胞衍生的几种不同的介质和细胞因子能够激活和损伤血管内皮细胞和血小板,而且还与嗜酸性粒细胞表达和释放组织因子和纤溶酶原激活物抑制剂-2 有关^[24]。但许多病例报道证明尽管有足够的华法林或肝素抗凝仍有复发性栓子出现^[25]。可以通过将血液和组织中嗜酸性粒细胞计数减少到正常水平而达到有效减少或防止复发性栓子的目的。如果短期无法将其降至正常,应对高风险的患者(即心腔内血栓形成或血栓栓塞事件复发的患者)予以抗凝治疗。

抗凝治疗的持续时间还不清楚,但在伊马替尼治疗的 FIP1L1-PDGFR α 阳性 HES,如果可以可靠地控制嗜酸性粒细胞浸润,并没有任何证据证明有残余血栓,可以考虑停止治疗^[10]。虽然嗜酸性粒细胞增多可能是 HES 患者高凝状态的首要原因,但其他潜在因素,包括不动、后天或遗传原因、激素治疗或其他药物的使用,均应予以考虑,并予以适当的干预措施。

鉴于 HES 异质性,其范围从无症状意义不明的嗜酸性粒细胞增多症到嗜酸性粒细胞性白血病,统一的治疗管理是很难的。一个合适的治疗方法,应充分考虑到患者临床表现的严重程度、药物治疗的作用机制和不良反应、嗜酸性粒细胞增多的病因(如能够明确)等多种因素。总体来说,发病机制明确的 HES 有较好的治疗手段,如伊马替尼对 FIP1L1-PDGFR α 融合基因阳性的 HES 患者有特效,对于病因未明的 HES 类型只能以糖皮质激素治疗为主。对 HES 患者应继续研究其发病机制从而发现更好的分子靶向治疗药物,以达到更好的疗效。

参考文献:

- [1] Chusid MJ, Dale DC, West BC, et al. The hypereosinophilic syndrome; analysis of fourteen cases with review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1975, 54(1): 1-27.
- [2] Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(6): 1319-1325.

- [3] Sheikh J, Weller PF. Clinical overview of hypereosinophilic syndromes[J]. *Immunol All Clin N Am*, 2007, 27(3): 333-355.
- [4] Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M, et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFRalpha-positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study[J]. *Haematologica*, 2007, 92(9): 1173-1179.
- [5] Helbig G, Stella-Holowiecka B, Majewski M, et al. A single weekly dose of imatinib is sufficient to induce and maintain remission of chronic eosinophilic leukaemia in FIP1L1-PDGFRalpha expressing patients[J]. *Br J Haematol*, 2008, 141(2): 200-204.
- [6] von Bubnoff N, Gorantla SP, Engh RA, et al. The low frequency of clinical resistance to PDGFR inhibitors in myeloid neoplasms with abnormalities of PDGFRalpha might be related to the limited repertoire of possible PDGFRalpha kinase domain mutations in vitro[J]. *Oncogene*, 2011, 30(8): 933-943.
- [7] Tabouret E, Charbonnier A, Mozziconacci MJ, et al. Low-dose nilotinib can maintain complete molecular remission in FIP1L1/PDGFRalpha-positive hypereosinophilic syndrome[J]. *Leuk Res*, 2011, 35(1): 136.
- [8] Klion AD, Robyn J, Akin C, et al. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome[J]. *Blood*, 2004, 103(2): 473-478.
- [9] Butterfield JH. Success of short-term, higher-dose imatinib mesylate to induce clinical response in FIP1L1-PDGFRalpha-negative hypereosinophilic syndrome[J]. *Leuk Res*, 2009, 33(8): 1127-1129.
- [10] Hans U, Amy K. Therapeutic approaches to patients with hypereosinophilic syndromes[J]. *Semin Hematol*, 2012, 49(2): 160-170.
- [11] Schandene L, Roufousse F, de Lavareille A, et al. Interferon alpha prevents spontaneous apoptosis of clonal Th2 cells associated with chronic hypereosinophilia[J]. *Blood*, 2000, 96(13): 4285-4292.
- [12] Roufousse F, de Lavareille A, Schandene L, et al. Mepolizumab as a corticosteroid-sparing agent in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(4): 828-835.
- [13] Burbury K, Chew LP, Westerman D, et al. Concomitant FIP1L1-PDGFRalpha fusion gene and T cell-clonality in a case of chronic eosinophilic leukemia with clonal evolution and an incomplete response to imatinib[J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(2): 335-338.
- [14] Ravoet M, Sibille C, Roufousse F, et al. 6q- is an early and persistent chromosomal aberration in CD3⁻CD4⁺ T-cell clones associated with the lymphocytic variant of hypereosinophilic syndrome[J]. *Haematologica*, 2005, 90(6): 753-765.
- [15] Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, et al. Episodic angioedema associated with eosinophilia[J]. *N Engl J Med*, 1984, 310(25): 1621-1626.
- [16] Morgan SJ, Prince HM, Westerman DA, et al. Clonal T-helper lymphocytes and elevated IL-5 levels in episodic angioedema and eosinophilia (Gleich's syndrome)[J]. *Leuk Lymphoma*, 2003, 44(9): 1623-1625.
- [17] Valent P, Klion AD, Horny H, et al. Contemporary consensus on criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(3): 607-612.
- [18] Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis)[J]. *Arthritis Rheum*, 1990, 33(8): 1094-1100.
- [19] Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(2): 586-594.
- [20] Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2005, 84(5): 323-330.
- [21] Dunogue B, Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: clinical symptoms, complementary investigations, prognosis and outcome, and treatment[J]. *Semin Resp Crit Care Med*, 2011, 32(3): 298-309.
- [22] Klion AD, Law MA, Riemenschneider W, et al. Familial eosinophilia: a benign disorder[J]. *Blood*, 2004, 103(11): 4040-4055.
- [23] Harley JB, Fauci AS, Gralnick HR. Noncardiovascular findings associated with heart disease in the idiopathic hypereosinophilic syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 52(3): 321-324.
- [24] Moosbauer C, Morgenstern E, Cuvelier SL, et al. Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure[J]. *Blood*, 2007, 109(3): 995-1002.
- [25] Schulman H, Hertzog L, Zirkkin H, et al. Cerebral sinus venous thrombosis in the idiopathic hypereosinophilic syndrome in childhood[J]. *Pediatr Radiol*, 1999, 29(8): 595-597.