

- [3] 中华神经科学会中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [4] GRANT EG, BENSON CB, MONETA GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and doppler US diagnosis--society of radiologists in ultrasound consensus conference[J]. Radiology, 2003, 229(2): 340-346.
- [5] 韩佳颖, 张庆, 孟竹, 等. 颈动脉斑块性质和管腔狭窄与年龄的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(5): 466-469.
- [6] 朱荣志, 周英, 李其英, 等. 老年脑梗死患者颈动脉粥样硬化的特征及血浆同型半胱氨酸水平的临床观察[J]. 安徽医药, 2015, 19(10): 1955-1956.
- [7] SANJUÁN A, CASTELO-BRANCO C, COLODRÓN M, et al. Effects of estradiol, cyproterone acetate, tibolone and raloxifene on uterus and aorta atherosclerosis in oophorectomized cholesterol-fed rabbits[J]. Maturitas, 2003, 45(1): 59-66.
- [8] 宋庆飞, 田敏, 任兴香, 等. 脑卒中高危人群颈动脉超声筛查结果分析[J]. 长治医学院学报, 2018, 32(5): 372-374.
- [9] 许鹏杰, 罗成宏, 苏斌儒, 等. 糖尿病与缺血性脑卒中患者颈动脉硬化程度的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(4): 419-421.
- [10] 董亚贤, 尧慧燕, 石红婷, 等. 缺血性脑卒中患者颈动脉斑块稳定性的影响因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(7): 717-721.
- [11] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in china: results from a nationwide population-based survey of 480687 adults[J]. Circulation, 2017, 135(8): 759-771.
- [12] 王慧梅, 鲁德甫, 王智明, 等. 对比超声增强评估颈动脉低回声斑块增强强度与前循环脑梗死的关系[J]. 安徽医药, 2018, 22(10): 1953-1956.
- [13] BRINJIKJI W, HUSTON J, RABINSTEIN AA, et al. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability[J]. J Neurosurg, 2016, 124(1): 27-42.

(收稿日期: 2019-06-28, 修回日期: 2019-09-13)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.08.024

◇临床医学◇

特发性嗜酸粒细胞增多综合征1例并文献复习

叶丽^a, 高灵素^a, 丁美琪^a, 虞国慧^a, 冯学艺^b作者单位: 六安市人民医院, ^a血液内科, ^b血管外科, 安徽 六安 237005

摘要:目的 提高对特发性嗜酸粒细胞增多综合征的认识。方法 报告2015年10月9日六安市人民医院收治的特发性嗜酸粒细胞增多综合征1例, 观察其临床表现及治疗经过, 并进行文献复习。结果 病人出现消化、神经、皮肤等多个系统损害, 经激素治疗后好转, 自行停药后, 出现右侧肢体动静脉血栓, 激素联合环磷酰胺治疗后病情改善。结论 特发性嗜酸粒细胞增多综合征可以累及消化、神经、心血管、皮肤等多个系统, 可以导致血栓形成等并发症, 严重时危及生命, 早期诊断及治疗尤为重要。

关键词:嗜酸粒细胞增多肌痛综合征; 多系统损害; 糖皮质激素; 环磷酰胺

Idiopathic hypereosinophilic syndrome: a case report and literature review

YE Li^a, GAO Lingsu^a, DING Meiqi^a, YU Guohui^a, FENG Xueyi^b

Author Affiliation: ^aDepartment of Hematology, ^bDepartment of Vascular Surgery,
The Lu'an People's Hospital, Lu'an, Anhui 237005, China

Abstract: Objective To improve the understanding of idiopathic hypereosinophilic syndrome (IHES). **Methods** A case of idiopathic hypereosinophilic syndrome, who received treatment in The Lu'an People's Hospital in October 9, 2015, was selected. Its clinical manifestations and treatment were observed, and literature review was carried out. **Results** The patient developed damage to digestive system, nervous system and dermal system, which was improved after hormone therapy. After self-withdrawal of medication, the patient developed arteriovenous thrombosis of the right limb, which was improved after hormone therapy combined with cyclophosphamide. **Conclusion** Idiopathic hypereosinophilic syndrome can involve multiple systems, such as digestive, nervous, cardiovascular and dermal systems, and can lead to complications such as thrombosis. In severe cases, it can be life-threatening. Early diagnosis and treatment are especially important.

Key words: Eosinophilia-Myalgia syndrome; Multiple-system damage; Corticosteroid; Cyclophosphamide

特发性嗜酸粒细胞增多综合征(idiopathic hypereosinophilic syndrome, IHES)是一组原因不明的以外周血和周围组织中嗜酸粒细胞持续性显著升高为特征的罕见的异质性疾病。发病率低,通常起病隐袭,临床表现多样,易造成漏诊或误诊。该病可累及全身所有组织、器官,轻者可无临床症状,重者可导致死亡^[1]。现将六安市人民医院2015年10月9日收治的1例IHES病人诊治过程报告如下,并结合相关文献复习,以提高对IHES的认识。

1 临床资料

女,65岁,因“纳差、乏力,肌肉酸痛2月余”入院。2个月前,病人无明显诱因出现纳差、乏力,肌肉酸痛,伴头晕,失眠,咳嗽,咳少量白痰。既往有原发性高血压10年,否认支气管哮喘、过敏性鼻炎等病史。查体:体温38.1℃,皮肤可见散在少许红色皮疹,心肺腹未见异常。血常规:白细胞 $30.1 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞 $23.6 \times 10^9/L$,血红蛋白105 g/L,血小板 $152 \times 10^9/L$,血沉53 mm/h。生化全套+淀粉酶、甲状腺功能、风湿相关检查、肿瘤标记物、免疫球蛋白定量、免疫固定电泳、免疫球蛋白(Ig)E、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)无异常。肺炎衣原体IgM阳性。血培养阴性。多次粪便检查未找到虫卵。骨髓涂片提示嗜酸粒细胞增多,以成熟阶段为主,比例占有核细胞46%(图1)。骨髓流式细胞术:T细胞占淋巴细胞80.4%,CD4:CD8=4.52;NK细胞占淋巴细胞7.4%,未见明显异常;成熟B细胞占淋巴细胞9.9%,为多克隆B细胞。未检测到FIP1L1/PDGFRA融合基因。BCR/ABL融合基因阴性。染色体:46XX[20]。心电图:窦性心律,ST-T段改变。心脏彩超:左室舒张功能下降。胸部CT:间质性肺炎。腹部消化系及泌尿系B超未见明显异常。肌电图:双侧胫前肌及右侧三角肌、肱三头肌运动单位时限偏窄。胃镜:慢性浅表性胃炎伴增生糜烂,十二指肠球炎。抗感染治疗5 d,症状无明显改变。病人1年前行胆囊切除手术时血常规嗜酸细胞比例也高于正常,排除其他疾病继发嗜酸性粒细胞增高,诊断为“特发性嗜酸粒细胞增多综合征”。加用激素(地塞米松10 mg/d)治疗,用药后第2天病人体温正常,纳差、乏力,肌肉酸痛、咳嗽等症状明显好转,应用1周后复查外周血嗜酸性粒细胞降至正常,骨髓检查提示嗜酸细胞增多,比例占有核细胞11%。病人出院后继续口服泼尼松治疗,逐步减量,乏力、肌肉酸痛症状好转,多次血常规检查嗜酸细胞接近正常范围。2016年2月病人自行停用激素,上述症状再次出现,伴随四肢末端麻木疼痛,失眠、健忘、头

晕、情绪烦躁,停药2周余病人出现右手及右足趾端皮肤发绀。病人就诊外院,外院建议服用“甲磺酸伊马替尼(400 mg/d)”,病人因胃肠道反应较大,未能按量口服(间断口服),口服约4周后病人自行停用,出现右手、右足局部疼痛,皮肤变黑。病人2016年4月再次就诊我科门诊,血常规检查嗜酸细胞明显增高,右侧手足指趾端多个发绀,尤以足趾明显,右2~5足趾端干性坏疽(图2,3),左下肢明显红色皮疹(图4),建议转外科治疗。血常规示:白细胞 $12.2 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞 $3.64 \times 10^9/L$,血红蛋白86 g/L,血小板 $179 \times 10^9/L$ 。凝血四项:血浆纤维蛋白原(FIB)4.51 g/L,余正常范围。下肢血管彩超提示右下肢深静脉血栓。CT血管造影(CTA)提示:右侧胫前动脉中远端及双侧胫后动脉闭塞,右上肢动脉远端未见明确显影(图5)。

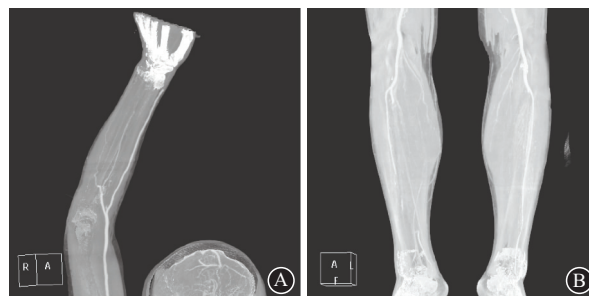


图5 特发性嗜酸粒细胞增多综合征1例动脉CT血管造影:
A为右上肢动脉远端未见明确显影,B为右侧胫前动脉中远端及双侧胫后动脉闭塞

头颅核磁共振:多发性腔隙性改变。予以卧床、抬高患肢、激素、抗凝等对症治疗。病人患肢改善不明显,足背皮肤红肿面积有增大趋势,行患指、患趾切除。综合考虑后给予甲泼尼龙(48 mg/d)联合环磷酰胺(0.2 g/次,每周1次),1周后病人肌肉酸痛、皮疹等症状好转,但仍有情绪急躁、失眠等症状,嗜酸性粒细胞降至正常,甲泼尼龙开始以每周减量4 mg,环磷酰胺继续应用,5周后病人上述症状继续好转,血常规嗜酸性粒细胞仍正常。随后环磷酰胺及甲泼尼龙减量维持,病人血常规嗜酸性粒细胞仍正常,近1年余甲泼尼龙8~12 mg/d,环磷酰胺继续0.2 g/次,每2~3个月一次,病人未定期随访。整过病程中仍有头晕、失眠、胃部饱胀不适、四肢麻木。

2 讨论

IHES可伴有血液、呼吸、心血管、神经、消化、皮肤等多系统器官功能不全。有报道称45%~60%的特发性嗜酸性细胞增多症病人出现心脏、神经系统、呼吸道及皮肤受累^[2,4]。IHES为排除性诊断,目前仍沿用Chusid等^[3]制定的标准,包括:①周围血嗜

酸细胞(EC)计数高于 $1.5 \times 10^9/L$ 超过6个月;②除其它原因引起的嗜酸细胞增高,如寄生虫感染、过敏、药物、嗜酸粒细胞肺炎、结缔组织病、慢性炎症反应性疾病、恶性肿瘤(如转移癌、淋巴瘤等)、内分泌疾病或其它原因;③出现多个脏器和系统嗜酸细胞浸润引起功能异常。本例自2014年2月发现嗜酸性粒细胞明显增高,排除其他继发因素,且出现血液、神经、消化、皮肤、血管等多个脏器和系统受累,应用免疫抑制剂有效,故诊断“特发性嗜酸性粒细胞增多综合征”明确。

随着人们对IHES认识加深,IHES预后已经有明显改善。较早的报道认为IHES预后不良,如1975年Chusid等^[3]报道的57例,平均生存期为9个月,3年生存率为12%。较高的病死率可能与晚期病情进展,特别是心脏损害比较严重、血栓形成有关^[4]。目前还没有针对IHES的有效治疗方法,治疗的目的是减轻嗜酸性粒细胞过度介导的器官损伤。糖皮质激素是一线治疗,极大地改善了IHES病人的临床症状及预后^[1-2,5-7],但由于个体差异,维持剂量和治疗时间不同^[1,7]。过早停药可能会导致嗜酸性粒细胞计数的重新上升。在出现重要脏器如心脏,神经系统和呼吸系统损害时,应使用大剂量激素(泼尼松 $0.5 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),一旦嗜酸性粒细胞数量被适当的控制,应逐渐减量,进入慢性维持治疗^[7]。激素治疗中病情仍有进展或复发者,可以使用干扰素、羟基脲等抑制嗜酸细胞集落形成和白细胞介素5(IL-5)合成,其他如细胞毒性药物(长春新碱、环磷酰胺等)、骨髓移植、抗白细胞介素5单克隆抗体仅适于某些特殊情况的病例^[8]。伊马替尼被发现在FIP1L1-PDGFR A阳性的病人中有效^[9],在少数病例中,使用伊马替尼治疗特发性HES阴性(FIP1L1-PDGFR A)表型有效^[10]。本病例在病情进展时,增加了伊马替尼,虽然有效,但由于病人无法忍受,被迫停止治疗。

对于IHES在预防血栓栓塞方面,考虑与IHES病人具有高凝倾向有关,机制可能为:嗜酸性粒细胞通过脱颗粒,释放其中的神经素、嗜酸性阳离子蛋白(ECP)和主要碱性蛋白(MBP)发生作用。MBP结合糖化血栓调节素,抑制活化蛋白C的产生,减弱其在内皮表面局部抗凝作用,活化血小板及其凝血酶^[11]。ECP可以增强尿激酶诱导的纤溶酶原活化及因子XII依赖的反应。嗜酸性粒细胞本身可以释放血小板活化因子及白三烯,促进嗜酸性粒细胞聚集,增强血管通透性,破坏血管内皮细胞,导致血栓形成。大多数观点认为抗血小板和抗凝

治疗并不能有效地减少血栓事件^[3,12],故IHES控制病情尤为重要。本例病人血栓形成与中断激素应用明显相关,因病人多系统损害,单用激素治疗不能完全控制症状,考虑病人有周围神经炎,故治疗初期激素联合环磷酰胺治疗,病情稳定后进入维持治疗。

总之,IHES病变范围广泛,涉及多个系统受损,早期发现及治疗能改善病人的生活质量,需要充分与病人加强宣教,接受并坚持治疗,尽可能减少多系统损害并发症的发生。

(本文图1~4见插图8-4)

参考文献

- [1] WELLER PF, BUBLEY GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome[J]. Blood, 1994, 83(10): 2759-2779.
- [2] 沈莉菁, 韩洁英, 陈芳源. 原发性嗜酸粒细胞增多症的诊疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2008, 21(3): 285-288.
- [3] 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.
- [4] 田庄, 方全, 赵大春, 等. 嗜酸性粒细胞增多症患者心脏受累的临床和病理表现[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(8): 684-687.
- [5] 方芳, 张开光, 吴正祥. 成人无确定性过敏原的嗜酸性粒细胞胃肠炎的临床分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(2): 277-280.
- [6] ROUFOSSE F. Management of hypereosinophilic syndromes[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2015, 35(3): 561-575.
- [7] HELBIG G, WISNIEWSKA-PIĄTY K, FRANCUZ T, et al. Diversity of clinical manifestations and response to corticosteroids for idiopathic hypereosinophilic syndrome: retrospective study in 33 patients[J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(4): 807-811.
- [8] KAY D, ATAYA A, LIU X, et al. Dysphonia and dyspnea in idiopathic hypereosinophilic syndrome treated with mepolizumab[J]. Respir Med Case Rep, 2018, 25: 30-32.
- [9] BARRACO D, CAROBOLANTE F, CANDONI A, et al. Complete and long lasting cytologic and molecular remission of FIP1L1-PDGFR A positive acute eosinophil myeloid leukaemia treated with low-dose imatinib monotherapy[J]. Eur J Haematol, 2014, 92(6): 541-545.
- [10] HOCHHAUS A, LE CPD, KANTARJIAN HM, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with hypereosinophilic syndrome/chronic eosinophilic leukemia: analysis of the phase 2, open-label, single-arm A2101 study[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(12): 1985-1993.
- [11] KANNO H, OUCHI N, SATO M, et al. Hypereosinophilia with systemic thrombophlebitis[J]. Hum Pathol, 2005, 36(5): 585-589.
- [12] 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.

(收稿日期: 2019-03-05, 修回日期: 2019-05-20)