

up[J]. Ann Oncol, 2017, 28(Suppl 4):119-142.

[20] BRAHMER J R, GOVINDAN R, ANDERS R A, et al. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1):75.

[21] YAMAGATA A, YOKOYAMA T, FUKUDA Y, et al. Impact of interstitial lung disease associated with immune checkpoint inhibitors on

prognosis in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2021, 87(2):251-258.

[22] STROUD C R, HEGDE A, CHERRY C, et al. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade[J]. J Oncol Pharm Pract, 2019, 25(3):551-557.

(收稿日期:2023-12-06 修回日期:2024-03-05)

• 案例分析 •

原发性高嗜酸粒细胞增多症 2 例报道

朱远琴¹, 吴金燕¹, 李招权^{2△}

(1. 重庆市巫溪县人民医院检验科, 重庆 巫溪 405800; 2. 重庆医科大学附属第一医院血液科, 重庆 400016)

【摘要】 外周血嗜酸粒细胞绝对计数大于 $0.5 \times 10^9 L^{-1}$ 称为嗜酸粒细胞增多症, 外周血嗜酸粒细胞持续大于或等于 $1.5 \times 10^9 L^{-1}$ 称为高嗜酸粒细胞增多症(HE), 并常伴有组织器官损伤, 依据引起嗜酸粒细胞增多的原因 HE 可分为继发性、原发性、遗传性和特发性 HE。重庆医科大学附属第一医院收治的 2 例原发性 HE 患者, 介绍其诊疗情况以进一步认识不同原因 HE 的区别, 增强临床医生对该病的鉴别及诊治能力。

【关键词】 原发性高嗜酸粒细胞增多症; 髓系肿瘤伴嗜酸粒细胞增多; PDGFRA 重排; 慢性嗜酸粒细胞白血病; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.09.041

文章编号:1009-5519(2024)09-1617-04

中图法分类号:R557+.5

文献标识码:B

嗜酸粒细胞增多是临床工作中的常见现象, 当外周血嗜酸粒细胞绝对计数大于 $0.5 \times 10^9 L^{-1}$ 称为嗜酸粒细胞增多症, 外周血嗜酸粒细胞持续大于或等于 $1.5 \times 10^9 L^{-1}$ 称为高嗜酸粒细胞增多症(HE), 并常伴有组织器官损伤, 依据引起嗜酸粒细胞增多的原因 HE 可分为继发性 HE(HER)、原发性 HE(HEN)、遗传性 HE(HEFA)和特发性 HE(HEUS)^[1-2]。多数情况下嗜酸粒细胞增多是由继发性因素引起的, 如皮肤病、感染、过敏、呼吸道疾病等, 通常在去除原有基础病因后嗜酸粒细胞会逐渐恢复至正常水平, 而来源于血液系统克隆性嗜酸粒细胞增多者称为 HEN。HEN 发病率非常低, 在常规临床工作中与 HER 常难以鉴别, 为进一步认识 HEN 与 HER 的区别, 增强其鉴别能力, 现将重庆医科大学附属第一医院收治的 2 例 HEN 患者的诊疗情况报道如下。

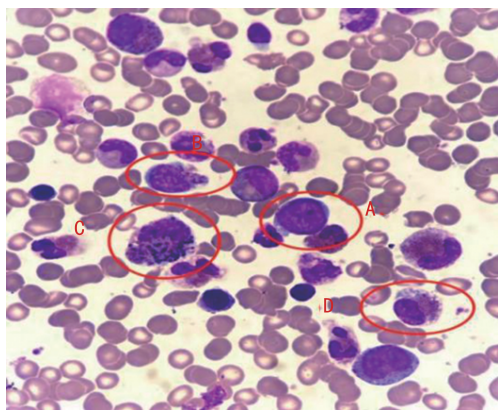
1 临床资料

1.1 病例 1 患者, 男性, 59 岁。4 个月前因突发右侧肢体乏力, 2 d 前加重, 遂就诊于巫溪县人民医院, 查体无咳嗽、咳痰、胸痛、心悸、呕吐、腹泻等不适。血常规: 白细胞(WBC) $15.22 \times 10^9 L^{-1}$ (升高), 血红蛋

白 $104 g/L$ (降低), 嗜酸粒细胞百分比 46.0% (升高)。头颅磁共振成像平扫: 多发性脑梗死。诊断: (1) 脑梗死; (2) 嗜酸粒细胞增多症。建议患者到上级医院进一步诊治, 遂于 2023 年 6 月 15 日到重庆医科大学附属第一医院血液科门诊就诊。否认家族性遗传病史、家族性肿瘤病史, 否认疫区、疫情、疫水接触史, 否认放射性物质及化学毒物接触史, 否认食物、药物过敏史。血常规: WBC $16.14 \times 10^9 L^{-1}$ (升高), 血红蛋白 $104 g/L$ (降低), 嗜酸粒细胞百分比 50.9% (升高), 血小板计数 $188 \times 10^9 L^{-1}$; 维生素 B₁₂ (VB₁₂) $1476 pmol/L$ (升高), 叶酸 $6.1 nmol/L$; 乳酸脱氢酶(LDH) $597 U/L$ (升高), 氨基末端脑钠肽前体 $5260 pg/L$ (升高), 肌钙蛋白 T $0.043 \mu g/L$ (升高); 免疫球蛋白 E、抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗环瓜氨酸肽抗体、抗中性粒细胞抗体等均为阴性。大便常规未查见寄生虫。骨髓穿刺涂片: 骨髓增生明显活跃, 原始粒细胞占 2%, 嗜酸粒细胞占 54%, 其中嗜酸早幼粒细胞占 3%, 各阶段嗜酸粒细胞的胞体大, 细胞质内易见空泡、双染颗粒, 核分叶过多, 嗜碱粒细胞偶见。见图 1。骨髓活检: 粒系增生活跃伴嗜酸增多, 纤维组织

△ 通信作者, E-mail: 17553263@qq.com.

局灶增生。骨髓流式细胞学:髓系原始细胞占全部有核细胞约 0.17%,表型未见明显异常,粒细胞比例降低,主要为成熟及中晚幼粒细胞,嗜酸粒细胞约占全部有核细胞的 66.04%,比例明显增高,表型提示克隆性异常。白血病融合基因分析 BCR-ABL(总)及骨髓增殖性肿瘤(MPN)相关基因突变检测(JAK2/MPL/CALR)未见异常。Ph 染色体阴性。荧光原位杂交(FISH)检测(FGFR1、PDGFRA、PDGFRB):FIP1L1-PDGFRB 融合基因阳性,异常信号比例为 52%。门诊以髓系肿瘤伴嗜酸粒细胞增多和 PDGFRA 重排收入重庆医科大学附属第一医院血液科。入院后完善相关检查,心电图:ST-T 改变。心脏彩色多普勒超声:心尖肥厚型心肌病,左房轻度增大,左室舒张功能减退,二尖瓣中度反流,主动脉瓣钙化,射血分数 51%。胸部 CT:右肺下叶不规则合气囊腔伴周围磨玻璃影,与支气管血管束关系密切。肿瘤性病待排,密切随诊,双肺气肿伴肺大泡,双肺间质性炎症,以双肺下叶为主,纵隔部分淋巴结临界肿大,主动脉及左右冠状动脉钙化。按《嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识》,患者为髓系肿瘤伴嗜酸粒细胞增多和 PDGFRA 重排诊断明确,于 2023 年 6 月 29 日给予甲磺酸伊马替尼胶囊 0.4 g/d,口服,辅以泼尼松 65 mg/d 及艾司奥拉唑镁肠溶液胶囊护胃治疗,2023 年 7 月 4 日患者状况渐好转出院。

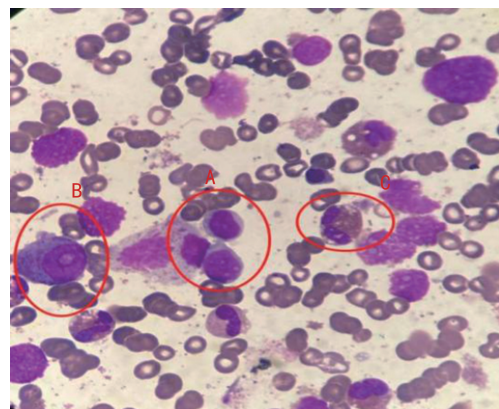


注:A 为原始粒细胞;B 为嗜酸早幼粒细胞;C 为嗜酸粒细胞的胞体大伴双染颗粒;D 为嗜酸粒细胞的细胞质内含有空泡。

图 1 病例 1 骨髓穿刺涂片(10×100)

1.2 病例 2 患者,女,79 岁。5⁺年前无明显诱因出现咳嗽、咳白色黏痰,伴喘累,不伴发热、畏寒、肌肉酸痛等不适。于外院确诊为“慢性阻塞性肺疾病”,给予对症治疗后好转出院。但近 2 d 喘累较前加重,为求进一步诊治,重庆医科大学附属第一医院门诊以慢性阻塞性肺疾病伴有急性加重、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病收入呼吸内科。入院查体:体温 36.9℃,脉搏 95 次/分,呼吸频率 24 次/分,血压 140/72 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),精神可。全

身皮肤、黏膜无瘀斑及瘀点,全身浅表淋巴结未扪及肿大。口唇无发绀。颈软,颈静脉无怒张。血常规:WBC $4.66 \times 10^9 L^{-1}$,血红蛋白 71.0 g/L(降低),血小板计数 $85 \times 10^9 L^{-1}$ (降低),中性粒细胞百分比 18.7%(降低),嗜酸粒细胞百分比 49.1%(升高),嗜碱粒细胞百分比 0.2%,淋巴细胞百分比 29.0%; VB_{12} 809 pmol/L(升高),叶酸 12 nmol/L,降钙素原 0.13 ng/(升高);生化检查:总蛋白 61 g/L,清蛋白 30 g/L(降低),总胆红素 88 mol/L(升高),直接胆红素 40.3 mol/L(升高),谷丙转氨酶 100 U/L(升高),谷草转氨酶 78 U/L(升高),尿素 2.6 mmol/L,肌酐 $52 \mu mol/L$,钙 2.15 mmol/L,钾 4.0 mmol/L,钠 132 mol/L(降低),LDH 768 U/L(升高);凝血象:凝血酶原时间 12.6 s,活化部分凝血活酶时间 24.1 s(降低),凝血酶时间 12.9 s(降低),纤维蛋白原 5.01 g/L(升高),D-二聚体 1 170 ng/mL。心肌酶谱:肌钙蛋白 I 小于 0.010 ng/mL,肌红蛋白 84 ng/mL,肌酸激酶同工酶小于 2.0 ng/mL,氨基末端脑钠肽前体 501 ng/L;大便常规检查未见寄生虫。抗核抗体、抗 SSA 抗体、抗环瓜氨酸肽抗体、抗角蛋白抗体等自身抗体均为阴性。在给予原基础疾病支持治疗的前提下 2023 年 6 月 27 日进行骨髓穿刺等相关检查。骨髓穿刺涂片:原始粒细胞占 9%,嗜酸粒细胞占 53.5%,其中嗜酸早幼粒细胞占 5%,嗜酸粒细胞的细胞质内可见空泡及双染颗粒。见图 2。巨核可见多圆巨病态。骨髓活检:粒系增生伴嗜酸增多。骨髓流式细胞学:异常髓系原始占 2.79%,嗜酸粒细胞占 53%,其表型克隆性异常,其他未见明显异常。MPN 相关基因(JAK2/MPL/CALR)检查未见异常;FGFR1、PDGFRB、FIP1L1-PDGFRB、BCR-ABL 等基因检测及 Ph 染色体均为阴性。按《嗜酸粒细胞症诊断与治疗中国专家共识》在排除由继发性和其他原发性引起的嗜酸粒细胞增多后诊断为慢性嗜酸粒细胞白血病-非特指型(CEL-NOS)。后遵循患者及家属意愿同意患者办理出院。



注:A 为原始粒细胞;B 为嗜酸早幼粒细胞;C 为嗜酸粒细胞的细胞质含有空泡。

图 2 病例 2 骨髓穿刺涂片(10×100)

2 讨 论

嗜酸粒细胞增多通常在患者进行血常规检验时被发现,遇到此情况时首先应看其增高程度,依据增高程度判断是嗜酸粒细胞增多症还是 HE,当达到 HE 程度时需鉴别是 HER、HEN、HEFA 和 HEUS,诊断时仔细的病史询问和查体很重要,进一步系统性检查和评估也十分必要,否则难以确诊。相对多见的是 HER 和 HEN,HER 最常见,继发原因多,其外周血嗜酸粒细胞比例常低于 30%,以成熟阶段细胞为主,骨髓中嗜酸粒细胞比例轻度升高,以中晚幼及成熟阶段细胞为主,形态无明显异常,且分子遗传学也无明显异常,当去除原有疾病后嗜酸粒细胞将逐渐恢复正常。HEN 较少见,嗜酸粒细胞源自血液肿瘤克隆,无 HER 的继发因素,但常可检出分子遗传学异常,如 PDGFRA、PDGFRB、FGFR1 重排或 PCM1-JAK2、ETV6-JAK2、BCR-JAK2、ETV6-ABL1、ETV6-FLT3 融合基因等^[2],也可伴发于其他髓系或淋巴系肿瘤,如急性髓细胞白血病(AML)、慢性髓细胞白血病(CML)、不典型慢性髓系白血病(aCML)、慢性粒-单核细胞性白血病(CMML)、急性淋巴细胞白血病等^[3-5]。HEFA 常为家族聚集性,无遗传性的免疫缺陷症状或体征,也没有其他继发性或原发性引起嗜酸粒细胞增多的证据。HEUS 则无上述继发或原发原因。

重庆医科大学附属第一医院收治的 2 例患者均考虑诊断为 HEN,2 例患者有相似之处也有区别,相似之处在于二者均有器官损伤及 VB_{12} 、LDH 和嗜酸粒细胞明显增高,外周血及骨髓嗜酸粒细胞比例显著增高,均大于 50%,并伴形态异常,如胞体增大,细胞质中含有空泡及双染性颗粒,即异常嗜酸粒细胞,核过分叶,且易见原始粒细胞及嗜酸早幼粒细胞,从嗜酸粒细胞增高程度、比例、细胞阶段分布、细胞形态改变均明显有别于 HER。2 例患者区别在于病例 1 检出 FIP1L1-PDGFRB 融合基因,按世界卫生组织造血与淋巴组织肿瘤分类(第 4 版)将伴有 PDGFRA、PDGFRB、FGFR1 重排或 PCM1-JAK2 和嗜酸粒细胞增多单独归为髓系/淋系肿瘤伴嗜酸粒细胞增多和 PDGFRA、PDGFRB、FGFR1 重排或 PCM1-JAK2 融合基因^[6],其诊断依据最重要的是否伴有 PDGFRA、PDGFRB、FGFR1 重排或 PCM1-JAK2、ETV6-JAK2、BCR-JAK2 融合基因,因此,病例 1 诊断为髓系肿瘤伴嗜酸粒细胞增多和 PDGFRA 重排。病例 2 原始粒细胞相较于病例 1 更高,骨髓原始粒细胞 5%~<20%,流式细胞学检查证实其髓系克隆性,且未检出 PDGFRA、PDGFRB、FGFR1 重排或 PCM1-JAK2、ETV6-JAK2、BCR-JAK2 融合基因及其他 MPN、白血病相关细胞和分子遗传学异常,排除其他

继发性因素,符合 CEL-NOS 的诊断。CEL 也归类于慢性骨髓增殖性肿瘤,是指外周嗜酸粒细胞持续升高并不符合其他疾病,如 CML、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、原发性骨髓纤维化、慢性中性粒细胞白血病、CMML、aCML 的诊断标准;无 PDGFRA/B、FGFR1、PCM1、ETV6、BCR-JAK2 等融合基因;外周血原始细胞大于或等于 2%或骨髓中原始细胞常大于或等于 5%但均低于 20%,且无其他 AML 伴嗜酸粒细胞增多的特征;有克隆性细胞遗传学或分子学异常^[7]。病例 2 就是在排除了上述相关基因,并伴原始细胞增多及嗜酸粒细胞增多后诊断为 CEL 的。尽管此 2 例患者的诊断名称不一,但在 HE 中均属于 HEN,区别不易,对髓系/淋系伴嗜酸粒细胞增多的文献报道很少见,2012 年曲士强等^[8]就曾出现过将此类别划分为 CEL 的例子。所以,对此类病例的鉴别诊断需严格按相关诊疗指南进行。

HEN 除上述 2 种情况外,还需考虑是否存在其他引起嗜酸粒细胞增多的因素,如 AML 伴嗜酸粒细胞增多,除伴有原始细胞增多(有时甚至低于 20%),常见于伴 t(8;21)(q22;q22)或 inv(16)(p13.1q22)等染色体异常,其他也可见于 CML、急性淋巴细胞白血病嗜酸粒细胞增多、CMML 嗜酸粒细胞增多、aCML 嗜酸粒细胞增多、肥大细胞增多症等,其诊断与鉴别诊断应按相应诊断标准执行。另外引起嗜酸粒细胞增多者还有 HEUS,其是一种不明原因引起嗜酸粒细胞增多的血液系统疾病,并伴有因嗜酸粒细胞增多导致的器官功能损害,是 1968 年由 HARDY 首次提出的,由于 CEL 与 HEUS 容易混淆^[9]。所以,1975 年 CHUSID 等^[10]提出的诊断标准显得极其重要。HEUS 是指外周嗜酸粒细胞增多($\geq 1.5 \times 10^9/L$)持续 6 个月以上,排除反应性、原发性,以及释放细胞因子的免疫表型异常的 T 淋巴细胞肿瘤引起嗜酸粒细胞增多的因素,并且有因嗜酸粒细胞过多而引起的组织损伤^[11-13]。HEUS 与 CEL 的区别是前者原始细胞不增高,无染色体异常并且其嗜酸粒细胞为多克隆性,而 CEL 在原始细胞增多的同时细胞遗传学可有 8、10、16 号染色体的异常,并且嗜酸粒细胞常为单克隆性^[14]。目前,对 HEUS 的治疗首选药物为糖皮质激素,其次可选择伊马替尼、干扰素、环孢素等二线药物^[15]。按 2017 年版专家共识对嗜酸粒细胞增多的治疗手段,HER 就针对其原有疾病对症治疗,而对 HEN 和 HEUS 一般以重要器官受累和功能障碍作为主要治疗指征。对未造成机体器官损伤和功能障碍的病例尚无是否需要治疗的共识,主要的治疗方法是降低嗜酸粒细胞比例,避免对机体器官造成损害,目前,主要的药物有伊马替尼、泼尼松、干扰素等^[16]。

综上所述,尽管 HEN 发病率非常低,但也包含多

种情况,常对机体器官造成损害。所以,当遇见 HE 时应严格按诊断标准与专家共识进行系统评估和检查,结合临床表现、形态学特点,以及细胞、分子遗传学检查等依据加以准确把握,明确嗜酸粒细胞增多的原因,采取精准的治疗措施,以达到最佳的疗效。

参考文献

- [1] SCHUSTER B, ZINK A, EYERICH K. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndrome[J]. *Allergy*, 2020, 75(11): 3003-3006.
- [2] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(7): 561-565.
- [3] 叶海格, 俞康, 江松福. 慢性粒单细胞白血病伴嗜酸粒细胞增多 1 例报告[J]. *癌症*, 2008, 20(2): 223-224.
- [4] SHOMALI W, GOTLIB J. World health organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(10): 1149-1167.
- [5] GOMEZ D T, BENET C C. Peripheral eosinophilia as the first manifestation of B-cell acute lymphoblastic leukemia with t(5;14)(q31;q32)[J]. *Blood*, 2017, 130(3): 380-383.
- [6] JAWHAR M, NAUMANN N, KNUT M, et al. Cytogenetically cryptic ZMYM2-FLT3 and D1-APH1-PDGFRB gene fusions in myeloid neoplasms with eosinophilia[J]. *Leukemia*, 2017, 31(10): 2271-2273.
- [7] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [8] 曲士强, 艾小菲, 李承文, 等. 嗜酸性粒细胞增多患者的细胞遗传学和分子生物学特征的研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(5): 1216-1220.
- [9] WANG S A, TAM W, TSAI A G, et al. Targeted next generation sequencing identifies a subset of idiopathic hypereosinophilic syndrome with features similar to chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified [J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(8): 854-864.
- [10] CHUSID M J, DALE D C, WEST B C, et al. The hypereosinophilic syndrome: Analysis of fourteen cases with review of the literature[J]. *Medicine(Baltimore)*, 1975, 54(2): 1-27.
- [11] VALENT P, GLEICH G J, REITER A, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: A review of recent developments in the field[J]. *Expert Rev Hematol*, 2012, 5(2): 157-176.
- [12] GOTLIB J. World health organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(11): 1077-1089.
- [13] 张悦, 于明华, 徐世才, 等. 慢性嗜酸粒细胞白血病/高嗜酸粒细胞综合征临床和实验室特征研究[J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(1): 3-8.
- [14] YAMADA Y, ROTHENBERG M E, LEE A W, et al. The FIP1L1-PDGFR α fusion gene cooperates with IL-5 to induce murine hypereosinophilic syndrome (HES)/chronic eosinophilic leukemia (CEL)-like disease[J]. *Blood*, 2006, 107(10): 4071-4079.
- [15] ZHANG L, PENG X, ADHIKARI B K, et al. Idiopathic hypereosinophilic syndrome with pulmonary hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2019, 9(1): 2045894018793999.
- [16] BJERRUM O W. Interferon treatment in patients with hypereosinophilia [J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(3): 429-432.

(收稿日期: 2023-12-06 修回日期: 2024-03-10)