

单中心 60 例高嗜酸粒细胞综合症的临床特征及长期疗效

曲士强 秦铁军 徐泽锋 张悦 艾小菲 李冰
张宏丽 方力维 潘丽娟 胡耐博 肖志坚

【摘要】 目的 分析高嗜酸粒细胞综合征(HES)的临床特征和长期疗效。方法 回顾性分析接受糖皮质激素单药治疗的 60 例初诊 HES 患者的临床资料,通过随访获得患者生存情况及死亡原因。结果 全部 60 例 HES 患者中,男 45 例,女 15 例,中位年龄 38(11~80)岁。常见受累器官依次为皮肤(55.0%)、胃肠道(40.0%)、肺(35.0%)、心脏(13.3%)、血管(10.0%)和神经肌肉(10.0%)。单器官受累 27 例(45.0%),2 个器官受累 22 例(36.7%),2 个以上器官受累 11 例(18.3%)。糖皮质激素中位诱导治疗剂量相当于泼尼松 30(15~60) mg/d,治疗总有效率[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)]为 88.3%(53/60)。联合或更换其他药物后总有效率提升至 93.3%(56/60)。38 例治疗有效患者至随访截止时仍接受糖皮质激素单药(33 例)或联合(5 例)维持治疗,糖皮质激素的中位治疗时间为 51(5~92)个月,中位维持剂量相当于泼尼松 5(1.25~40)mg/d。20 例患者因疾病缓解后依从性差或治疗无效停用糖皮质激素。HES 患者 5 年总体生存率为(90.0±4.3)%,主要死亡原因为心脏功能异常。结论 HES 对糖皮质激素治疗敏感,多数疗效欠佳的患者可以通过联合用药改善疗效。心脏功能异常是患者的主要死亡原因。

【关键词】 嗜酸细胞增多综合征; 糖皮质激素; 疾病特征; 治疗结果

基金项目:国家自然科学基金(81530008、81370611、81270585、81470297);天津市自然科学基金(16JCQNJC11400);协和学者与创新团队发展计划

Clinical characteristics and long-term therapeutic effects of 60 patients with idiopathic hypereosinophilic syndrome in a single center Qu Shiqiang, Qin Tiejun, Xu Zefeng, Zhang Yue, Ai Xiaofei, Li Bing, Zhang Hongli, Fang Liwei, Pan Lijuan, Hu Naibo, Xiao Zhijian. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, the State Key Laboratory of Experimental Hematology, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Xiao Zhijian, Email: zjxiao@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the long term outcome of patients with hypereosinophilic syndrome (HES). **Methods** The clinical characteristics and efficacy of 60 newly diagnosed HES patients who received corticosteroids (CS) monotherapy were retrospectively analyzed. The survival and death causes of patients were obtained by follow-up. **Results** Of all 60 HES patients, 45 were male and 15 female. The median age was 38(11~80) years old. The most frequent organ involvement of HES occurred in cutaneous (55.0%), gastrointestinal (40.0%), pulmonary (35.0%), cardiac (13.3%), vascular (10.0%) and neuromuscular system (10.0%). Single organ involvement was observed in 45.0% of the patients, two or at least three organ involvements were observed in 36.7% and 18.3%, respectively. The median daily dose of prednisone equivalent was 30(15~60) mg. The total response rate (CR plus PR) was 88.3%, and the rate was elevated to 93.3% after receiving alternative or combined treatment regimens. Thirty-eight patients with response to treatment received corticosteroid (CS) as mono (33 cases) or combined (5 cases) maintenance treatment with a median duration of 51(5~92) months; the median maintenance daily dose of prednisone equivalent was 5(1.25~40) mg. Twenty patients experienced cessation of CS. The main causes of patients' withdrawal were poor compliance after CR or ineffective treatment. The 5-year overall

survival was (90.0±4.3)%, and the main cause of mortality was cardiac dysfunction. **Conclusion** CS was highly effective on HES with manageable side effects. Most patients who have not obtained satisfactory effect could improve response via combination therapy. Cardiac dysfunction was the most common cause of mortality.

【Key words】 Hypereosinophilic syndrome; Glucocorticoids; Disease attributes; Treatment outcome

Found Program: National Natural Science Foundation of China (81530008, 81370611, 81270585, 81470297); Tianjin Natural Science Foundation (16JCQNJC11400); Program for Peking Union Medical College Scholars and Innovative Research Team

高嗜酸粒细胞综合征(HES)是以病因未明的外周血或组织嗜酸粒细胞增多引起组织器官损伤为表现的一组异质性疾病^[1]。目前HES最常用的一线治疗药物为糖皮质激素,不能耐受或疗效欠佳者也可采用羟基脲、干扰素等药物治疗^[2]。我们对以糖皮质激素单药作为初始治疗的60例HES患者的临床资料进行了回顾性分析,报告如下。

病例与方法

1. 病例:以2008年3月至2015年7月期间在我院就诊的HES患者为研究对象。诊断参照2008年WHO造血与淋巴组织肿瘤分类标准^[3]:外周血嗜酸粒细胞绝对计数(AEC)≥ $1.5 \times 10^9/L$ 并持续6个月以上(有器官受累需要早期干预的患者除外),伴器官受累及功能异常。排除以下继发性和反应性嗜酸粒细胞增多:过敏性疾病、寄生虫病、传染性疾病、Loeffler病和胶原病、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性髓性白血病、inv(16)/t(16;16)急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征和骨髓增殖性肿瘤(MPN)。

2. 基线观察指标:初诊患者进行基线评估,包括完整的病史及体格检查,实验室检查包括:①血细胞计数及分类,心、肝、肾功能,便常规(包括盐水漂浮法检测寄生虫卵);②血清维生素B₁₂、血清免疫球蛋白定量、抗ENA抗体;③骨髓:涂片分类,活检病理,染色体核型分析,PDGFRA、PDGFRB和FGFR1基因重排FISH检测^[4],FIP1L1-PDGFR融合基因检测^[5],TCR γ/β 基因重排检测^[6]。此外需完善心电图和超声心动图、X线胸片、腹部超声检查,有必要者进行淋巴结、皮肤或肠镜活检。骨髓纤维化阳性标准为MF-2级^[7],肝脏及脾脏肿大以肋缘下可触及为阳性标准。

3. 治疗方案:HES患者一线治疗为泼尼松0.5~1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹或等效剂量曲安西龙。糖皮质激素无效或起效后不能以10 mg/d泼尼松以下剂量维持

正常AEC的患者联合二线药物:①羟基脲:初始剂量为1~2 g/d,口服;②IFN α :常用剂量为300万单位隔日皮下注射。经一、二线药物治疗无效的患者考虑换用三线治疗,包括伊马替尼(100~200 mg/d)和环磷酰胺、长春新碱、依托泊苷等细胞毒药物。联合用药起效后逐渐将糖皮质激素减量至停用。药物不良反应依据美国国立肿瘤研究所常见毒性标准v4.0进行判定。

4. 疗效评价:参照文献[8]标准判定疗效。完全缓解(CR):经过1个月治疗后AEC降至正常(< $0.5 \times 10^9/L$),临床症状消失;部分缓解(PR):经过1个月治疗后AEC较基线值下降>50.0%但未达到正常水平,临床症状改善;未缓解(NR):经过1个月治疗后AEC稳定于基线值或升高。治疗总体有效率为CR率与PR率之和。

5. 随访:所有病例均随访至2015年12月30日,随访资料来源于患者的门诊、住院病历资料及电话随访记录。观察并记录患者血细胞分类计数和症状改善情况,评估临床疗效及药物不良反应。总体生存时间定义为从确诊HES至随访截止或患者死亡日期。

6. 统计学处理:应用方差分析或Kruskal Wallis检验进行组间均数的比较,组间率的比较采用卡方检验,生存曲线绘制采用Kaplan-Meier法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。统计学分析均使用SPSS13.0软件包。

结 果

1. 临床特征:60例HES患者中男45例,女15例,中位年龄38(11~80)岁;中位峰值AEC为8.8(1.8~187.0)× $10^9/L$,伴贫血和血小板减少者占3.0%(2/60),血清IgE升高(≥165.3 U/ml)者占56.6%(34/60),血清B₁₂升高(≥800 pmol/L)者占5.0%(3/60),检出克隆性T细胞者占20.0%(7/35),所有患者均未检出骨髓纤维化,此外肝大和脾大的患者

分别占3.0%(2/60)和6.0%(4/60)。主要受累器官依次为皮肤(55.0%)、胃肠道(40.0%)、肺(35.0%)、心脏(13.3%)、血管(10.0%)和神经肌肉(10.0%)。其中单器官受累27例(45.0%),2个器官受累22例(36.7%),2个以上器官受累11例(18.3%)。具体临床表现及器官功能异常见表1。

2. 疗效分析:60例HES患者初诊时采用糖皮质激素单药治疗,多数患者治疗2~3 d后AEC明显下降。治疗后1个月评价疗效,41例(68.3%)患者获得CR,12例(20.0%)获得PR,7例(11.7%)NR,总有效率为88.3%(53/60)。糖皮质激素中位剂量相当于泼尼松30(15~60)mg/d。将糖皮质激素治疗CR患者同PR+NR患者的临床参数进行比较,发现性别、年龄、AEC、血清IgE和维生素B₁₂水平以及TCR重排均不是预测糖皮质激素疗效的指标。

至随访截止,7例获得PR及1例NR的患者因临床症状改善而继续口服糖皮质激素单药治疗。11例患者根据初期治疗反应及糖皮质激素减量过程中病情反复进行了方案调整,联合或替换治疗包

括羟基脲、干扰素、伊马替尼以及COP方案(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)联合化疗。方案调整使3例PR及2例NR患者疗效提升至CR,1例NR患者疗效提升至PR,另外3例糖皮质激素减量过程复发的患者通过联合治疗均重新获得CR,并达到糖皮质激素减量或停药目标。联合用药使治疗总有效率达到了93.3%(46例CR、10例PR)。具体方案调整见表2。

3例患者接受伊马替尼100~200 mg/d治疗,包括1例糖皮质激素获PR的患者和2例NR患者。糖皮质激素PR患者加用伊马替尼后获得CR;1例糖皮质激素NR患者经伊马替尼单药治疗获得CR,该患者存在脾大及维生素B₁₂水平升高等MPN特征;另1例糖皮质激素NR患者以伊马替尼联合COP方案化疗,无效死亡。

至随访截止,38例治疗有效的患者仍接受糖皮质激素单药(33例)或联合(5例)维持治疗,糖皮质激素的中位治疗时间为51(5~92)个月,中位维持剂量相当于泼尼松5(1.25~40)mg/d。

表1 60例高嗜酸粒细胞综合征患者的临床表现

受累器官	例数(%)	主要临床表现
皮肤	33(55.0)	皮疹,瘙痒,血管性水肿
胃肠	24(40.0)	腹痛,腹胀,腹泻,胃肠炎,腹水,肠梗阻
肺	21(35.0)	干咳,呼吸困难,低氧血症,胸部CT可见肺纹理增多、斑片影、结节影、间质性肺炎、肺纤维化、胸腔积液
全身症状	16(26.7)	发热,乏力,体重下降,消瘦
心脏	8(13.3)	心肌炎,充血性心力衰竭,超声心动图可见二尖瓣脱垂、二尖瓣反流、三尖瓣反流、肺动脉瓣反流、心包积液
血管	6(10.0)	下肢深静脉栓塞,腘动脉栓塞,肺动脉栓塞,脑梗死,心脏附壁血栓
神经肌肉	6(10.0)	肌肉疼痛,肌力减弱,外周神经病

表2 11例糖皮质激素治疗效果欠佳或减量复发高嗜酸粒细胞综合征患者的治疗方案调整及随访结果

例号	性别	年龄(岁)	糖皮质激素疗效	更换治疗原因	更换方案	随访截止时疾病状态及治疗
1	男	24	CR	减量复发	糖皮质激素+干扰素	CR,两药联合
2	男	34	CR	减量复发	糖皮质激素+干扰素	CR,干扰素维持
3	男	29	CR	减量复发	糖皮质激素+羟基脲	CR,停药观察
4	男	42	PR	疗效不佳	糖皮质激素+干扰素+羟基脲	PR,糖皮质激素联合干扰素维持
5	女	53	PR	疗效不佳	糖皮质激素+干扰素+羟基脲	CR,三药联合维持
6	女	11	PR	疗效不佳	糖皮质激素+羟基脲	CR,两药联合维持,行二尖瓣置换术
7	男	24	PR	疗效不佳	糖皮质激素+伊马替尼	CR,两药联合维持
8	女	46	NR	疗效不佳	糖皮质激素+干扰素	CR,两药联合维持
9	男	19	NR	疗效不佳	羟基脲+干扰素	PR,两药联合维持
10	男	27	NR	疗效不佳	伊马替尼	CR,单药维持
11	男	29	NR	疗效不佳	伊马替尼+COP方案化疗	死亡

注:CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解。COP:环磷酰胺+长春新碱+泼尼松

3. 糖皮质激素治疗不良事件及停药:多数患者可耐受小剂量糖皮质激素长期治疗,主要不良事件包括1~2级的高血糖症(8例)、胃痛(5例)、骨痛(3例)、肥胖(2例)以及四肢水肿(2例)。上述症状随着药物减量及对症处理得到改善,未发现3级以上的不良事件。最终20例患者停用糖皮质激素治疗。15例糖皮质激素CR患者停药,停药原因:2级骨痛1例,干扰素单药维持获CR 1例,临床症状缓解后不依从长期服药13例(通常会根据AEC变化间断服用糖皮质激素治疗)。1例糖皮质激素PR患者因2级肥胖及骨痛停药,4例糖皮质激素NR患者因治疗无效停药。

4. 生存分析:60例患者中位随访时间42(5~92)个月。至随访截止,55例存活,预计5年总体生存率为(90.0±4.3)%(图1)。5例死亡患者中位生存12(8~28)个月,其中2例获得CR并停药的患者均为老年男性(死亡时年龄分别为78、80岁),1例死亡原因不明,另1例为肺部感染,考虑此2例患者死亡与HES不直接相关;另外3例NR患者均死于心力衰竭(1例存在右心室附壁血栓,另外2例心肌酶谱明显升高)。

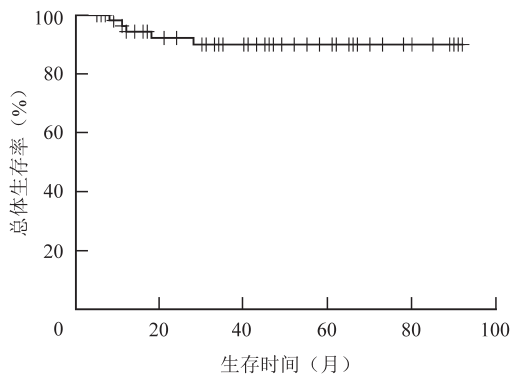


图1 60例高嗜酸粒细胞综合征患者的生存曲线

讨 论

嗜酸粒细胞在机体的炎症反应、组织损伤、重塑及纤维化方面具有重要作用,可通过释放颗粒蛋白及细胞因子导致组织纤维化、血小板活化及血栓形成并造成严重的器官损害^[9]。HES主要累及心血管、肺、胃肠道、皮肤及神经肌肉系统^[8],但各系统的累及率在以往报道中并不一致。本组HES患者初诊时主要受累器官依次为皮肤、胃肠道、肺、心脏、血管和神经肌肉,55.0%的患者存在多个器官受累。其中皮肤、肺和胃肠道受累的临床表现多为一些非特异症状。心脏受累的临床表现主要为胸痛、

胸闷、心悸以及其他心功能不全的症状,部分患者心肌酶谱升高,超声心动图可见心室舒张功能减低、瓣膜关闭不全及反流、附壁血栓形成。深静脉血栓形成和肺动脉栓塞也是严重而常见的并发症。神经肌肉受累可表现为脑血栓、失明、肢体瘫痪、外周神经病和肌肉疼痛等症状。

目前HES的一线治疗药物是糖皮质激素,其他常见的二、三线治疗包括干扰素、羟基脲、伊马替尼、细胞毒药物及抗白细胞介素-5单克隆抗体mepolizumab。除一项mepolizumab随机双盲安慰剂对照研究^[10]外,其他药物尚缺乏大样本量的随机对照临床试验研究数据,因此常用一、二线药物的最佳诱导及维持剂量尚不清楚。本组60例HES患者初诊时接受30 mg/d泼尼松等效剂量的糖皮质激素治疗,总有效率为88.3%(53/60),糖皮质激素剂量及有效率同先前一些临床研究的79%~88%^[8,11]类似。而通过联合或替换用药仍可使多数糖皮质激素疗效不佳的患者获得疗效提升,提高总体治疗有效率。此外我们对比了CR组及未达CR组患者临床及实验室指标,并未发现两组间差异有统计学意义。文献报道血清IgE及胸腺活化调节趋化因子(TARC)水平升高与糖皮质激素疗效相关^[8,12],而两项指标均与近年来提出的淋巴细胞变异性HES相关,但相关报道结果并不一致。我们的研究结果显示血清IgE水平及克隆性TCR重排均不能作为糖皮质激素起效的预测指标。

虽然长期服用糖皮质激素可发生高糖血症、肥胖、骨痛、胃痛及四肢水肿等不良反应,但上述症状随着药物减量及对症处理多可改善。多数患者停药的原因是疾病缓解后依从性差或治疗无效。

另外值得一提的是,本组3例应用伊马替尼治疗的患者中2例获得疗效提升,其中1例具有多项MPN特点的患者接受小剂量伊马替尼单药治疗后迅速达到CR并长期维持。在早期报道中,部分一、二线药物难治性的HES患者试用伊马替尼可获得疗效,但机制并不清楚,推测可能存在尚未发现的酪氨酸激酶通路上的突变^[13]。Helbig等^[14]应用伊马替尼100~400 mg/d治疗8例难治性HES患者,4例男性患者快速获得血液学完全缓解,部分患者每周100 mg剂量可使疗效得到维持,年轻及高嗜酸粒细胞比例是伊马替尼有效的主要预测指标。近期一项前瞻性临床试验结果显示,具有MPN特征是伊马替尼治疗有效的预测指标^[15]。

在Chusid等^[1]的早期报道中,HES的中位生存

期仅为 9 个月, 3 年总体生存率仅为 12%。随着近年来发病机制的阐明及靶向治疗药物的应用, HES 的病死亡率已经明显下降。需要指出的是不同时期入组患者的“HES”诊断标准存在一定差异, 但目前 HES 是一种预后良好的疾病。来自 Mayo 医学中心^[16]的报道显示, 在 247 例 HES 患者中, 23 例死亡患者的主要死因依次是心脏功能异常(33%)、感染(20%)、无关肿瘤(20%)、肺栓塞(13%)和血管疾病(13%); 该研究的文献荟萃分析显示心脏受累及血栓栓塞是主要死亡原因(43%), 其次是神经系统疾病(33%)和感染(19%)。本组病例中, 6 例患者诊断时存在血栓事件, 严重者表现为下肢深静脉广泛血栓形成及肺动脉栓塞。死亡患者中, 2 例高龄 CR 患者考虑为非 HES 相关死亡, 另外 3 例 NR 患者主要死因为心肌损害及心力衰竭, 这些结果也提示心脏受累是 HES 患者预后的主要高危因素。

综上所述, HES 患者可首选糖皮质激素单药作为初始治疗, 治疗 1 周左右 AEC 及临床症状未获改善则需尽早考虑联合干扰素、羟基脲等二线药物治疗, 对具有明显 MPN 特征的患者可考虑小剂量伊马替尼治疗。起病时存在心脏受累的患者预后不良, 应尽快控制 AEC 并联合心脏科专家制定综合治疗方案。

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] Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes [J]. *Blood*, 2015, 126(9):1069-1077. doi: 10.1182/blood-2014-11-551614.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumours. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008.
- [4] 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.
- [5] Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (13):1201- 1214. doi: 10.1056/NEJMoa025217.
- [6] Pongers- Willems MJ, Seriu T, Stolz F, et al. Primers and protocols for standardized detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia using immunoglobulin and T cell receptor gene rearrangements and TAL1 deletions as PCR targets: report of the BIOMED- 1 CONCERTED ACTION: investigation of minimal residual disease in acute leukemia [J]. *Leukemia*, 1999, 13(1):110-118.
- [7] Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity [J]. *Haematologica*, 2005, 90(8):1128-1132.
- [8] 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. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.022.
- [9] Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(1):9-22. doi: 10.1038/nri3341.
- [10] Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (12):1215- 1228. doi: 10.1056/NEJMoa070812.
- [11] Helbig G, Wiśniewska-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. doi: 10.3109/10428194.2012.731602.
- [12] de Lavareille A, Roufosse F, Schmid-Grendelmeier P, et al. High serum thymus and activation-regulated chemokine levels in the lymphocytic variant of the hypereosinophilic syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 110 (3):476- 479. doi:10.1067/mai.2002.127003.
- [13] Baccharani 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. doi: 10.3324/haematol.11420.
- [14] Helbig G, Hus M, Hałas M, et al. Imatinib mesylate may induce long-term clinical response in FIP1L1-PDGFRα-negative hypereosinophilic syndrome [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2):1073-1076. doi: 10.1007/s12032-011-9831-1.
- [15] Khoury P, Desmond R, Pabon A, et al. Clinical features predict responsiveness to imatinib in platelet- derived growth factor receptor- alpha- negative hypereosinophilic syndrome [J]. *Allergy*, 2016, 71(6):803-810. doi: 10.1111/all.12843.
- [16] Podjasek JC, Butterfield JH. Mortality in hypereosinophilic syndrome: 19 years of experience at Mayo Clinic with a review of the literature [J]. *Leuk Res*, 2013, 37 (4):392- 395. doi: 10.1016/j.leukres.2012.12.016.

(收稿日期:2016-06-12)

(本文编辑:徐茂强)