

文章编号:1003-2754(2019)12-1118-03

中图分类号:R747.9



短篇与个案报告

伴有神经系统损害的嗜酸性粒细胞增多症 3 例报告

陈晓杨, 陈秋惠, 张颖



关键词: 嗜酸性粒细胞增多症; 神经系统; 脑梗死

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Key words: Hypereosinophilic syndrome; Nervous system; Cerebral infarction

嗜酸性粒细胞增多症(hypereosinophilic syndrome, HES)是指患者绝对嗜酸性粒细胞计数(Absolute eosinophil count, AEC) $>1.5 \times 10^9/L$ 持续 6 个月以上,并伴有组织损伤,是一种罕见的异质性综合征。据 WHO 监测及统计,HES 的发病率约为 0.036/10 万,而死亡率约为 9.3%^[1]。HES 可累及全身多个系统,如皮肤、肺部、胃肠道、心脏、神经系统等,其中神经系统受损表现为周围神经病、脑梗死及脑病^[2]。

1 临床资料

病例 1:患者,男性,42 岁,因右上肢及双下肢活动不灵 1 d 于 2015 年 7 月 22 日入院。入院前 1 d 患者无明显诱因出现右上肢不能抬起,双下肢无力,难以独立行走。既往史:间断“皮疹”多年;发病前 10 d 开始腹泻,呈“水样”便。否认高血压病、糖尿病病史。有长期大量吸烟史。入院时查体:血压 112/72 mmHg,全身未见皮疹。心肺查体无异常。意识清楚,语速迟缓、反应迟钝,右上肢近端肌力 3 级,远端肌力正常,双下肢肌力 4-5 级;左上肢及双下肢共济检查欠稳准,步态欠配合,右侧 Chaddock 征阳性,余神经系统查体无异常体征。辅助检查:头部 MRI(发病 1 d)(见图 1):双侧小脑半球及右侧丘脑急性梗死、双侧额顶枕叶分水岭急性梗死;颈部及颅内动脉彩超正常;胸部 CT:双肺可见斑片状模糊影;腹部彩超:肝、脾增大;心电图:窦性心律、心肌缺血;心脏彩超正常;血常规:白细胞总数(WBC) $21.3 \times 10^9/L$, AEC $11.5 \times 10^9/L$, 占比为 53.9%, 血小板计数(PLT) $95.0 \times 10^9/L$; 血同型半胱氨酸(Hcy) $21 \mu\text{mol/L}$; 心肌损伤标志物:肌钙蛋白 2.63 ng/ml ; BNP 177.0 pg/ml ; C-反应蛋白 3.27 mg/dl ; 骨髓涂片:嗜酸细胞极度增多、占粒系 71%, 可见早幼、中幼阶段嗜酸细胞,幼红细胞明显减低;骨髓病理:骨髓增生明显活跃,粒红比例增高,粒系明显增生,以嗜酸细胞增生为主,可见幼、中幼阶段嗜酸细胞,幼红细胞明显减低,巨核细胞易见;BCR/ABL1 融合基因、ETV6-PDFR β 融合基因、FIP1L1/PDGFR α 融合基因均为阴性;染色体核型分析正常;肝功、肾功、甲状腺功能、尿常规、便常规、免疫常规、凝血功能、免疫球蛋白、风湿 3 项、ANA 谱、血管炎组合均正常。临床诊断为多发性脑梗死、嗜酸性粒细胞增多症、高型半胱氨酸血症,给予改善循环、营养神经、清除自由基等治疗。患者住院 10 d,言语流畅,肢体较前有力,能独立行走,无腹泻。查体:神清语明,反应正常,右上肢近端肌力 4 级,余肢体肌力 5 级,双侧指鼻试验及跟膝胫试验稳准,双侧病理反射未引出。拒绝进一步检查并出院。

病例 2:患者,女性,34 岁,因发现左侧肢体活动不能伴头晕 2.5 h 于 2018 年 10 月 27 日入院。入院前 2.5 h 被发现左侧肢体完全不能活动,伴头晕,不敢睁眼,伴恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物。既往否认高血压病、糖尿病病史。入院时

查体:血压 110/82 mmHg,心肺查体无异常。意识清楚,构音障碍,双眼向右共同偏视,左侧中枢性面瘫,左侧肢体肌张力低,左侧肢体肌力 0 级,左侧病理征阳性。入院后行头部 MRI(发病约 4 h)(见图 2):右侧额叶、岛叶、基底节、放射冠急性大面积梗死。心电图正常。心脏彩超正常。血常规:WBC $13.9 \times 10^9/L$, AEC $1.79 \times 10^9/L$, 占比 12.8%, Hb 114 g/L , PLT $35.0 \times 10^9/L$; 凝血功能:凝血酶原时间 14.2 s, INR 1.22, D-二聚体 16.01 mg/L , 纤维蛋白(原)降解产物 50.6 mg/L , Hcy $17 \mu\text{mol/L}$, 余化验无异常。临床诊断为大面积脑梗死、嗜酸性粒细胞增多症、血小板减少。给予脱水降颅压、改善循环、营养神经等治疗。反复查血常规及凝血常规,嗜酸性粒细胞计数继续上升,最高达 $3.7 \times 10^9/L$, 占比为 30.3%, 血小板升至 $108.6 \times 10^9/L$ 。住院期间患者诉腹痛、腹胀,行全腹 CT 提示脾大、脾静脉、肠系膜上静脉及门静脉起始处密度增高(考虑血栓形成)、左侧附件类圆形低密度影、右侧腹股沟淋巴结增大、左肺下叶斑片状软组织影、双侧胸腔积液。家属拒绝头颈部血管、骨髓穿刺、腹部增强 CT 等检查,病情好转后出院,出院时查体:意识清楚,构音障碍,左侧中枢性面瘫,左上肢肌力 0 级,左下肢肌力 2~3 级,左侧病理征阳性。

病例 3:患者,女性,57 岁,因进行性左下肢麻木 1 m、左足活动不灵 20 d;右下肢麻木 10 d 于 2018 年 3 月 14 日入院。患者于入院前 1 m 无明显诱因出现左下肢麻木,持续加重,先足背开始麻木,后足底麻木,逐渐向上,现麻木至膝以下 10 cm 处。20 d 前开始出现左足活动不灵,足背屈费力,走路拖曳。就诊外院行头部及腰椎 MRI、肌电图提示“左腓总神经周围性改变”,口服“维生素 B1、B12”,症状仍进行性加重。10 d 前右下肢开始麻木。既往史:“哮喘”病史 4 m;12 d 前全身及四肢出现红色斑疹(见图 3),抗过敏治疗后好转。否认高血压病、糖尿病病史。入院时查体:神清语明,高级神经活动正常,颅神经查体正常,四肢肌张力正常,双上肢肌力 5 级,双手对指正常,左手并指差,左小指不能完全伸直,双下肢肌力 4-5 级,左足背屈不能,右足背屈受限, Romberg 征阳性,涉水步态,左手、左侧膝以下、右侧踝关节以下痛觉减退,肱二头肌反射消失,膝反射减弱,左侧明显,双侧跟腱反射减弱,深感觉正常,病理反射未引出。辅助检查:胸部 CT:双肺多发散在小斑片状高密度影及条索影,边缘模糊,双侧胸腔积液,心包积液。心电图:窦性心律、心肌缺血。心脏彩超:左室舒张功能减退,动脉硬化,主动脉瓣、二尖瓣退行性变,二尖瓣轻度反流。头部 MRI:左侧顶叶点状缺

收稿日期:2019-10-09;修订日期:2019-11-30

作者单位:(吉林大学第二医院神经内科,吉林 长春 130041)

通讯作者:陈秋惠, E-mail: chen_qiuhui@126.com

血灶。肺功能:重度混合性肺通气功能障碍,支气管舒张试验阳性,肺弥散功能中度障碍。鼻窦 CT 示双侧上颌窦、双侧筛窦、双侧蝶窦、双侧额窦内密度增高,呈软组织密度。腹部彩超正常。神经电生理:考虑:(1)双下肢多发性周围神经病变,累及运动及感觉神经,轴索兼脱髓鞘损害,左侧为重,左上肢正中神经波幅偏低;(2)双下肢深感觉传导路损害可能。WBC $21.9 \times 10^9/L$, AEC $13.2 \times 10^9/L$, 占比 60.3%, PLT $600.0 \times 10^9/L$, 促红细胞生成素 20.0 mIU/ml, 维生素 B12 1157 pg/ml, IgG 20.4 g/L, 高敏 C-反应蛋白 19.3 mg/L, 类风湿因子 2400.0 IU/ml, BNP 383.0 pg/ml, 肌钙蛋白 1.05 ng/ml, κ 轻链 2410.0 mg/dl, 血沉 54.0 mm/h, 尿常规、

便常规、甲状腺功能、免疫常规、肝、肾功能未见异常, ANA 谱、ANCA 抗体、类风湿抗体、结核抗体阴性。外周血涂片:嗜酸性粒细胞比例增高,占 24%,成熟红细胞形态大致正常,血小板成堆易见。骨髓细胞形态:嗜酸性粒细胞增高明显,血小板可见大堆分布。骨髓病理检查:嗜酸性粒细胞增高明显,巨核细胞可见形态异常。相关基因检测 PDGRA、PDCFB、FGFR1 重排和 T 细胞基因重排阴性,流式细胞检测未见淋巴细胞表型异常。确诊为嗜酸性肉芽肿性血管炎,给予激素联合环磷酰胺及对症治疗,后加用甲氨蝶呤,多次复查血常规提示嗜酸性粒细胞降至正常, IgG、类风湿因子、 κ 轻链、血沉、高敏 C-反应蛋白等指标降至正常。

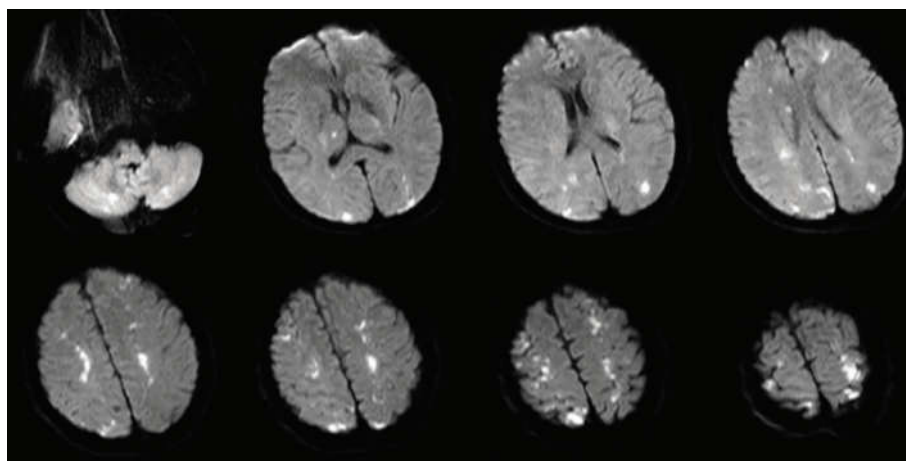


图1 病例1患者发病1 d 头部 DWI 示双侧小脑半球及右侧丘脑、双侧额顶枕叶多发性高信号

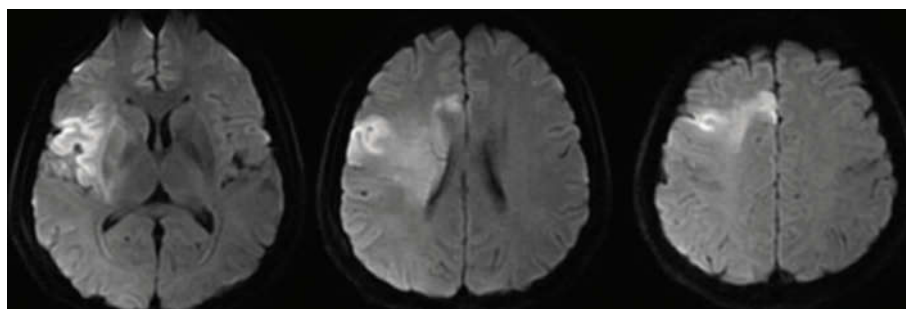


图2 病例2患者发病约4 h 头部 DWI 示右侧额叶、岛叶、基底节、放射冠大片状高信号



图3 病例3患者入院前12 d 全身及四肢大片状红色斑疹

2 讨论

目前,在不同医学领域提出了几种嗜酸性粒细胞增多相关疾病的分类,各自的定义及标准有部分重叠。我们采用2011年嗜酸性粒细胞疾病和综合征工作会议提出 HES 的诊断标准^[3]:(1)间隔1个月以上两次血液检查外周血 AEC $> 1.5 \times 10^9/L$;(2)器官损伤和/或功能障碍归因于组织嗜酸性粒细胞增多;(3)排除其他疾病或病症导致器官损害。根据疾病病因可将 HES 分为:原发性/克隆性 HES、继发性/反应性 HES、特发性 HES (idiopathic hypereosinophilic syndrome, IHES)。其中 IHES 定义为没有嗜酸性粒细胞增多的潜在原因,没有证据表明引起嗜酸性粒细胞增多的反应性或肿瘤性疾病,并伴有归因于嗜酸性粒细胞增多的终末器官损害^[3]。嗜酸性粒细胞相关器官损害包括:肺、心脏、消化道、皮肤等纤维化;伴有或不伴有血栓栓塞的血栓形成;皮肤(包括粘

膜) 红斑、水肿或血管神经性水肿、溃疡或湿疹;伴有慢性或复发性神经功能缺损的外周或中枢神经病变;HES 的其他不太常见的器官表现(肝脏、胰腺、肾脏等)。目前 HES 多器官受损的机制尚不明确,主要是嗜酸性粒细胞直接毒性作用和释放炎症介质促凝作用。

总结 HES 导致脑梗死的发生机制有以下:(1) 心内膜受损附壁血栓形成,血栓脱落栓塞集中在分水岭区引起梗死。嗜酸性粒细胞增多致心脏受损,通常分为 3 个阶段^[4]:嗜酸粒细胞浸润心内膜及心肌、心肌坏死及附壁血栓形成、心肌纤维化。但经胸、经食道心脏超声检查多为阴性。(2) 血液高凝状态,原位血栓或微小栓子形成导致脑梗死。嗜酸粒细胞主要释放碱性蛋白、嗜酸粒细胞神经毒素、嗜酸粒细胞阳离子蛋白及嗜酸粒细胞过氧化物酶,它们可以通过作为血小板激动剂和增加血管通透性,刺激因子 XII 的活化和减少肝素抗凝作用而易于血栓形成^[5]。此外,嗜酸粒细胞还可以诱导内皮细胞分泌组织因子^[6]。(3) 灌注不足。嗜酸性粒细胞直接毒性作用造成的血管通透性增加、微循环障碍、供氧不足,而嗜酸性粒细胞释放的多种促炎介质引起血管内皮损伤、血管收缩甚至痉挛,加重微循环缺血缺氧^[7]。以上 3 种机制不是单一存在的,而是相互作用、共同存在。

第 1 例患者头部 MRI 显示为双侧小脑半球及右侧丘脑、双侧额顶枕叶呈双侧多发散在梗死灶,超越分水岭血流分布区域,用常见的脑梗死发病机制不能解释;此外还存在皮肤、肺部、胃肠道、肝脾、心脏等多系统异常改变,血常规示嗜酸性粒细胞明显增多,在无明显颅内外血管狭窄及血压波动基础上需考虑是否血液成分本身的问题导致脑梗死发生,考虑与嗜酸性粒细胞增多相关。骨髓检查未见原始细胞、染色体正常、基因检测及便寄生虫检查阴性,风湿免疫相关化验阴性,诊断原发性及继发性 HES 证据不足,暂诊断为 IHES。根据上述 HES 导致脑梗死的发病机制,此例可能存在以下机制:心电图及心肌损伤标志物异常,存在心脏受损,即使经胸心脏超声正常亦不排除心脏附壁血栓形成,栓子脱落致多发性脑梗死。另外嗜酸性粒细胞对小动脉内皮细胞的毒性作用致微血栓形成,也可能是此例患者超分水岭血流分布区域梗死原因之一。

第 2 例患者为年轻女性,以大面积脑梗死就诊,无常见的脑血管病危险因素,血常规示嗜酸性粒细胞明显增多,影像学提示存在多个系统受累。2015 年 Fujita^[5] 等人报道了 2 例伴有血栓形成的 HES 患者,病理发现动脉及静脉壁及腔内显著的嗜酸性粒细胞浸润,并观察到嗜酸性粒细胞脱颗粒,免疫组织学检查表明在血栓内嗜酸性粒细胞中存在嗜酸性粒细胞阳离子蛋白。虽然该患者未进行组织病理检查,但在未发现其他病因的条件下,我们考虑大面积脑梗死及腹腔静脉血栓形成与嗜酸性粒细胞增多具有相关性。临床上报道的 HES 相关的脑梗死通常与第 1 例患者相同,为多发散在梗死灶,罕见大动脉急性闭塞的大面积梗死报道。该例与第 1 例不同之处在于血小板、纤维蛋白(原)降解产物和 D-二聚体的变化提示患者存在消耗性凝血疾病,考虑为嗜酸性粒细胞介导的细胞毒性作用导致动、静脉内膜损害、血液呈高凝状态,引起血栓形成从而导致大脑中动脉急性闭塞、腹腔静脉血栓形成。有文献表明,大约 25% 的 HES 患者可能出现血栓栓塞^[8]。有尸检结果表明,心脏超声或尸检中心脏大体标本均未检测到心内膜壁血栓形成,只有在显微镜下才能发现^[9]。因此,此例颅内大动脉急性闭塞亦不能除外心源性栓塞。

第 3 例患者以周围神经病表现就诊,询问病史中发现患

者持续性、明显的嗜酸性粒细胞增多,至少持续 6 个月,期间出现“呼吸困难”、“皮疹”等症状,在呼吸科及皮肤科以独立疾病治疗,出现进行性、多发不对称性周围神经损害后就诊至神经科。进一步检查后发现患者除了皮肤、肺、神经系统受累外,还存在心脏、鼻窦异常,符合嗜酸性粒细胞肉芽肿性血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) 的诊断。EGPA 又称 Churg-Strauss 综合征,是一种继发性 HES,以弥漫性坏死性血管炎伴血管外嗜酸性粒细胞肉芽肿形成特征的风湿免疫性疾病。1990 年美国风湿病学会的诊断标准:(1) 哮喘;(2) 全血细胞计数中嗜酸性粒细胞 > 10%;(3) 单神经病,多数性单神经病或多发性神经病;(4) 影像学可见的一过性或游走性肺部浸润;(5) 鼻窦异常;(6) 活检发现血管外嗜酸性粒细胞浸润。符合以上 4 条或以上标准对于 EGPA 的敏感度为 85%,特异度 99.7%。在临床上,EGPA 通常会经历 3 个阶段^[10]:前驱阶段反复发作的哮喘,随着疾病进展,进入组织嗜酸性粒细胞浸润阶段,出现肺、心脏和胃肠道改变,在血管炎阶段,出现神经系统受累,这是血管炎期的特征性表现,最常见的表现为多数性单神经炎。EGPA 的具体机制尚不明确,考虑与以下因素有关:嗜酸粒细胞释放的毒性颗粒导致的神经毒性;嗜酸粒细胞浸润导致的中、小血管坏死性血管炎。EGPA 是一种罕见疾病,多数患者在确诊前辗转于不同科室,将各个症状分开诊治,症状逐渐加重,最后才就诊于风湿免疫科。故临床医师应提高对 EGPA 的认识,避免误诊及漏诊。

综上,尽管 HES 是少见病,但常常引起多脏器损害,可引起神经系统受损表现。HES 也是脑血管病、周围神经病的少见原因,不容忽视,应重视常规化验及检查,及早发现、及时治疗,避免出现不可逆转的危及生命的终末器官损害。

[参考文献]

- [1] Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management [J]. *American Journal of Hematology*, 2015, 90(11): 1077-1089.
- [2] Bolz J, Meves SH, Kara K, et al. Multiple cerebral infarctions in a young patient with heroin-induced hypereosinophilic syndrome [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2015, 356(1-2): 193-195.
- [3] Valent P, Klion AD, Horny H, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012, 130(3): 607-612.
- [4] Stahl M, Mohareb AM, Lee I, et al. Multi-system complications of hypereosinophilia [J]. *American Journal of Hematology*, 2016, 91(4): 444-447.
- [5] Fujita K, Ishimaru H, Hatta K, et al. Hypereosinophilic syndrome as a cause of fatal thrombosis; two case reports with histological study [J]. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2015, 40(2): 255-259.
- [6] Mastalerz L, Celinska-Lwenhoff M, Krawiec P, et al. Unfavorably altered fibrin clot properties in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): Association with thrombin generation and eosinophilia [J]. *PLoS one*, 2015, 10(11): e142167.
- [7] 李娟, 沈遥遥, 涂江龙, 等. 日本血吸虫感染致嗜酸性粒细胞增多综合征 1 例 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(6): 463-464.
- [8] Gao S, Wei W, Chen J, et al. Hypereosinophilic syndrome presenting with multiple organ infiltration and deep venous thrombosis: A case report and literature review [J]. *Medicine*, 2016, 95(35): e4658.
- [9] Grigoryan M, Geisler SD, St Louis EK, et al. Cerebral arteriolar thromboembolism in idiopathic hypereosinophilic syndrome [J]. *Archives of Neurology*, 2009, 66(4): 528-531.
- [10] 田新平. 嗜酸性粒细胞肉芽肿性血管炎: 一个逐渐受到重视的疾病 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2017, 11(3): 199-200.