

伊马替尼治疗 Loffler 心内膜炎 1 例

代露佳, 钱晓东, 袁嘉敏

苏州大学附属第一医院心内科, 江苏 苏州 215006

关键词: 嗜酸性粒细胞增多症; Loffler 心内膜炎; 伊马替尼; FIP1L1; 血小板来源生长因子受体**中图分类号:** R557⁺5 **文献标识码:** D **文章编号:** 1674-8182(2022)12-1748-03

原发性嗜酸性粒细胞增多症是一种少见的血液系统疾病,近年来先进的分子生物学检测技术发现其 Fip1-like 1 (FIP1L1) 与血小板来源生长因子受体 (PDGFR α) 融合基因的发生频率很高,重新揭示了一些嗜酸性粒细胞增多症真正的发病机制,进而可开发新的治疗方法,特别是靶向治疗^[1]。苏州大学附属第一医院心内科收治 1 例伴嗜酸性粒细胞增多的 FIP1L1/PDGFR α 基因阳性的慢性髓系肿瘤,以嗜酸性粒细胞增多性心内膜炎 (Loffler 心内膜炎) 为主要表现的患者,并采用酪氨酸激酶抑制剂——伊马替尼治疗,病情明显改善。现报道如下,以期为该疾病的诊治提供参考。

1 病例资料

患者,男,31岁,主因“活动后胸闷、气促3周,加重1周”于2020年12月25日入院。患者否认系统病史,否认药物、食物过敏史,无疫水、疫区接触史,无寄生虫接触史。入院体格检查:体温36.6℃,脉搏105次/min,呼吸18次/min,血压117/79 mm Hg,血氧饱和度95%。神志清,双肺呼吸音清,浅表淋巴结未触及肿大,心前区无隆起,心尖未见异常搏动,未触及震颤,未触及心包摩擦感;心率105次/min,心律齐,未闻及心包摩擦音,桡动脉搏动节律规整,未见异常血管征,腹部平坦,未见胃、肠型及蠕动波,未见腹壁静脉曲张,腹软,无压痛、反跳痛及肌紧张,未触及包块,Murphy征(-),肝脾肋下未及。肝区肾区无叩痛,腹部叩诊鼓音,移动性浊音(-),双下肢无水肿。2020-12-25血常规示:白细胞计数 $18.76 \times 10^9/L$;嗜酸性粒细胞计数 $11.01 \times 10^9/L$ 。2020-12-25胸痛组套示:高敏肌钙蛋白T 201.2 pg/ml;B型氨基端尿钠

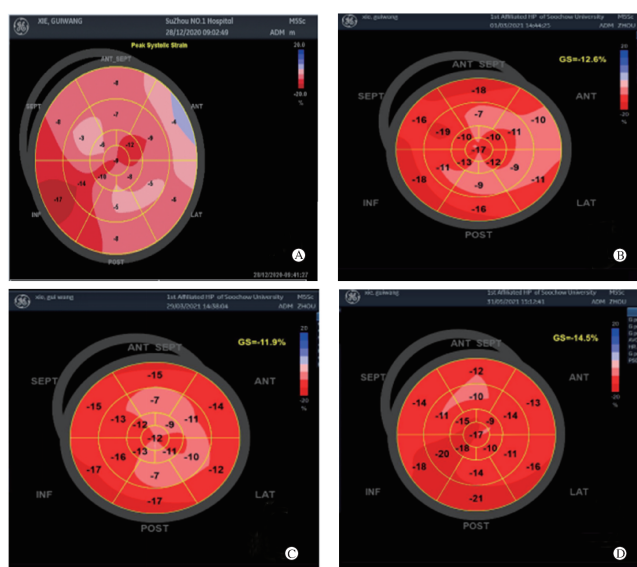
肽原3100 pg/ml。2020-12-28超声心动图示:左室舒张末期内径56 mm,左室收缩末期内径35 mm,左房内径48 mm,右房内径(横径)38 mm,左室射血分数(LVEF)60%,肺动脉压收缩压53 mm Hg,二维应变分析示:总体应变-8.7%;左室整体应变绝对值降低(图1A),左室腔内异常回声(提示嗜酸性粒细胞性心内膜炎),二尖瓣轻中度反流,主动脉瓣轻度反流,左室舒张功能减退(Ⅲ级),心包积液。2021-01-04心脏MRI增强示:全心扩大,双室心尖部改变,符合Loffler心内膜炎改变(请结合临床);心包积液。入院后予甲基强的松龙、利伐沙班、抑制心肌重构等综合治疗后患者症状缓解不明显,考虑肾上腺皮质激素治疗效果不佳,请血液科会诊并与患者沟通后,行骨髓穿刺。骨髓常规示:骨髓增生活跃,粒/红大致正常,嗜酸性粒细胞比例明显升高;骨髓病理示:增生性骨髓,髓细胞与脂肪组织比例约为9:1,见少量巨核系及红系,见大量粒系,以中、晚幼粒细胞为主;免疫病理示:Ki-67(-)(约80%+),MPO(部分+),CD15(+),CYclinD1(-),CD68(少量+);多重聚合酶链反应(PCR)检测(组套):FIP1L1-PDGFR α 融合基因阳性;荧光原位杂交(FISH)结果为:FIP1L1/PDGFR α 融合基因阳性75%,PDGFR β 重排阴性,成纤维细胞生长因子受体(FGFR)1重排阴性。结合基因学检查结果,该患者考虑为伴嗜酸性粒细胞增多的FIP1L1/PDGFR α 基因阳性的慢性髓系肿瘤。故将治疗方案调整为:口服伊马替尼100 mg qd联合利伐沙班等综合治疗,并注意适量的水化、碱化。患者服用伊马替尼10 d后,于2021-01-23复查血常规示:白细胞计数 $3.4 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞计数 $0.03 \times 10^9/L$ 。2021-03-01复查超声心动图:左室舒张末期内径

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.12.025

通信作者: 钱晓东, E-mail: qianxiaodong@suda.edu.cn; 袁嘉敏, E-mail: jimmyuan@yeah.net

出版日期: 2022-12-20

59 mm,左室收缩末期内径41 mm,左房内径47 mm,右房内径(横径)44 mm,LVEF为57%,肺动脉压收缩压40 mm Hg,二维应变分析示:总体应变-12.6%,左室总体应变绝对值降低(图1B),左室腔内异常回声(提示嗜酸性粒细胞性心内膜炎),二尖瓣轻中度反流,左室舒张功能减退(Ⅲ级),少量心包积液。2021-03-29复查超声心动图:左室舒张末期内径58 mm,左室收缩末期内径38 mm,左房内径46 mm,右房内径(横径)43 mm,LVEF为65%,肺动脉压收缩压39 mm Hg,二维应变分析示:总体应变-11.9%,左室总体应变绝对值降低,以心尖部降低为主(图1C),左室腔内异常回声(提示嗜酸性粒细胞性心内膜炎),二尖瓣轻中度反流,左室舒张功能减退(Ⅲ级)。2021-05-31复查超声心动图:左室舒张末期内径56 mm,左室收缩末期内径37 mm,左房内径40 mm,右房内径(横径)34 mm,左心室射血分数(LVEF)为60%,肺动脉压收缩压25 mm Hg,二维应变分析示:总体应变-14.5%,左室总体应变绝对值降低(图1D),左室腔内异常回声(提示嗜酸性粒细胞性心内膜炎),二尖瓣轻度反流。2021-07-19复查心脏MRI增强示:Loffler心内膜炎复查,心脏改变较前(2021-01-04)明显好转,结合临床,建议复查。2021-07-19复查血常规示:白细胞计数 $5.30 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞计数 $0.12 \times 10^9/L$ 。2021-07-19血涂片示:嗜酸性粒细胞占比4%(参考范围0~5%)。



注:A,伊马替尼治疗前(2020-12-28);B,伊马替尼治疗1月余后(2021-03-01);C,伊马替尼治疗2月余后(2021-03-29);D,伊马替尼治疗4月余后(2021-05-31)。

图1 心脏超声二维应变分析

Fig. 1 Two dimensional strain analysis of cardiac ultrasound

2 讨论

当外周血嗜酸性粒细胞的绝对计数 $>0.5 \times 10^9/L$ 时,可定义为嗜酸性粒细胞增多症^[1-2],根据嗜酸性粒细胞计数水平增多程度的不同还可划分为轻度($<1.5 \times 10^9/L$)、中度($1.5 \sim 5.0 \times 10^9/L$)和重度($>5.0 \times 10^9/L$)^[3]。嗜酸性粒细胞增多症的临床症状多表现在皮肤和呼吸道,若进一步发展,则可使心血管系统、血液系统、胃肠道和神经系统受累。值得一提的是,在病死率方面,心脏受累具有重要意义。有研究发现,嗜酸性粒细胞使心脏受累多是通过促进成纤维细胞的活化、增殖以及细胞外基质的增多等机制使心内膜和心脏瓣膜发生增厚纤维化、心室顺应性降低,最终导致限制性心肌病及心脏瓣膜功能发生障碍^[4]。根据心脏受累形式的不同可分为急性嗜酸性粒细胞性心肌炎和慢性限制性心肌病(Loffler心内膜炎)^[5]。

Wilhelm Loffler提出“嗜酸性粒细胞增多的纤维性心内膜炎”^[6],这是已知最早的关于嗜酸性粒细胞对心肌损伤的描述,现如今,Loffler心内膜炎又称为嗜酸性粒细胞增多性心内膜炎。由于Loffler心内膜炎缺乏特征性临床表现常易被误诊,心内膜心肌活检是诊断Loffler心内膜炎的金标准^[7],虽说心内膜活检术是金标准,但由于其存在操作风险大及敏感性较低等不足,故对于很多患者并不适用^[8]。因此,现对于Loffler心内膜炎的诊断在一定程度上属于排他性诊断。目前临床上常用于诊断Loffler心内膜炎的条件主要包括:(1)外周血嗜酸性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$,且持续6个月以上;(2)排除其他嗜酸性粒细胞增多的原因;(3)有心脏损害的证据,如胸痛、胸闷、呼吸困难等临床表现等^[9]。除此之外,生物学标志物(嗜酸性粒细胞、肌钙蛋白)、超声心动图及心脏磁共振亦可提供重要的诊断依据^[10]。

由于现代免疫学诊断技术的进步,使得人们对Loffler心内膜炎的发生机制和治疗有了新的发现,不仅观察到有些患者在治疗中加用酪氨酸激酶抑制剂——伊马替尼后临床指标及症状有着显著改善^[11],而且发现大多数患者的FIP1L1基因与PDGFR α 基因(F/P)相融合^[12]。此外,还注意到伊马替尼不仅对于部分具有F/P融合基因的患者有效,对于部分缺乏F/P融合基因的患者仍有作用^[13]。如今,对于嗜酸性粒细胞增多症所致的心肌损害,一线治疗是肾上腺皮质激素疗法,而对于难治性患者,可以选用免疫抑制剂疗法^[14]。

本例患者首先给予甲基强的松龙等药物治疗后,临床指标及症状未见明显好转,后行骨髓穿刺送检基因学检测,多重 PCR 检测结果示(组套):FIP1L1-PDGFR α 阳性;考虑为伴嗜酸性粒细胞增多的 FIP1L1/PDGFR α 基因阳性的慢性髓系肿瘤,故予患者加用伊马替尼 100 mg qd 口服。后复查超声心动图可见二尖瓣反流改善,肺动脉压收缩压正常,心脏舒张功能恢复;复查血常规可见嗜酸性粒细胞指数降至正常;临床指标及症状明显好转。故伊马替尼对本例患者有效,不仅使血液学完全缓解且及时遏制了嗜酸性粒细胞持续升高对心脏的损伤。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 史仲珣,肖志坚.《真性红细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)》解读[J].中华血液学杂志,2016,37(10):852-857.
Shi ZX, Xiao ZJ. Interpretation of the Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of polycythemia vera(2016)[J]. Chin J Hematol, 2016, 37(10): 852-857.
- [2] Brigden M, Graydon C. Eosinophilia detected by automated blood cell counting in ambulatory North American outpatients. Incidence and clinical significance[J]. Arch Pathol Lab Med, 1997, 121(9): 963-967.
- [3] Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic[J]. Br J Haematol, 2006, 133(5): 468-492.
- [4] Cooper LT Jr. Eosinophilic myocarditis as a cause of acute cardiac syndromes: the importance of awareness[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(19): 2376-2377.
- [5] Ginsberg F, Parrillo JE. Eosinophilic myocarditis[J]. Heart Fail Clin, 2005, 1(3): 419-429.
- [6] Oakley CM, Olsen GJ. Eosinophilia and heart disease[J]. Br Heart J, 1977, 39(3): 233-237.
- [7] 王振伟,王澍. Loeffler 心内膜炎的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(6): 915-918.
Wang ZW, Wang L. Loeffler endocarditis[J]. Adv Cardiovasc Dis, 2019, 40(6): 915-918.
- [8] Tran N, Kwok CS, Bennett S, et al. Idiopathic eosinophilic myocarditis presenting with features of an acute coronary syndrome[J]. Echo Res Pract, 2020, 7(1): K1-K6.
- [9] 张蕊,胡越成,关欣,等. Loeffler 心内膜炎一例[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(8): 816-818.
Zhang R, Hu YC, Guan X, et al. A case report of Loeffler endocarditis[J]. Chin J Cardiol, 2021, 49(8): 816-818.
- [10] Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, et al. Eosinophilic myocarditis: characteristics, treatment, and outcomes[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(19): 2363-2375.
- [11] Gleich GJ, Leiferman KM, Pardanani A, et al. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate[J]. Lancet, 2002, 359(9317): 1577-1578.
- [12] 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.
- [13] Pardanani A, Ketterling RP, Li CY, et al. FIP1L1-PDGFR α in eosinophilic disorders: prevalence in routine clinical practice, long-term experience with imatinib therapy, and a critical review of the literature[J]. Leuk Res, 2006, 30(8): 965-970.
- [14] 叶佳云,覃丽君,陈雪贞.嗜酸性粒细胞增多症致 Loeffler 心内膜炎一例[J]. 新医学, 2021, 52(5): 385-388.
Ye JY, Qin LJ, Chen XZ. Loeffler endocarditis induced by eosinophilia: one case report[J]. J New Med, 2021, 52(5): 385-388.

收稿日期:2022-03-02 修回日期:2022-04-23 编辑:石嘉莹

(上接第 1747 页)

- [6] Mohamed M, Tombet C, Anouar EM, et al. Metastatic paratesticular rhabdomyosarcoma: a case report[J]. Urol Case Rep, 2022, 41: 101977.
- [7] Haga K, Kashiwagi A, Nagamori S, et al. Adult paratesticular rhabdomyosarcoma[J]. Nat Clin Pract Urol, 2005, 2(8): 398-402.
- [8] Kumar R, Kapoor R, Khosla D, et al. Paratesticular rhabdomyosarcoma in young adults: a tertiary care institute experience[J]. Indian J Urol, 2013, 29(2): 110-113.
- [9] Rogers TN, de Corti F, Burrieza GG, et al. Paratesticular rhabdomyosarcoma-Impact of locoregional approach on patient outcome: a report from the European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group(EpSSG)[J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67(9): e28479.
- [10] Seitz G, Fuchs J, Martus P, et al. Outcome, treatment, and treatment failures in patients suffering localized embryonal paratesticular rhabdomyosarcoma: results from the "cooperative weichteilsarkom studien-gruppe" trials CWS-86, -91, -96, and-2002P [J]. Ann Surg, 2016, 264(6): 1148-1155.
- [11] Hawkins DS, Chi YY, Anderson JR, et al. Addition of vincristine and irinotecan to vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide does not improve outcome for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(27): 2770-2777.
- [12] Walterhouse DO, Barkauskas DA, Hall D, et al. Demographic and treatment variables influencing outcome for localized paratesticular rhabdomyosarcoma: results from a pooled analysis of North American and European cooperative groups [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(35): JCO2018789388.
收稿日期:2022-03-18 修回日期:2022-06-02 编辑:叶小舟