



[DOI] 10. 3969/ j. issn. 1001-9057. 2023. 08. 003

http://www. lenkzz. com/ CN/ 10. 3969/ j. issn. 1001-9057. 2023. 08. 003

• 综述与讲座 •

血液系统相关嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病的诊断进展及其鉴别诊断思路

赵洁 田卫伟 隗佳

【摘要】嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病(EPD)是由多种病因引起的涉及多个系统的一组高度异质性疾病,血液系统疾病作为 EPD 的病因之一,其伴嗜酸性粒细胞(EOS)增多可分为克隆性和非克隆性两类。近年来,随着细胞遗传学、分子生物学检测手段的进展,极大改善了克隆性血液系统疾病相关 EPD 的诊断。本文结合国内外最新进展,对血液系统相关 EPD 的病因诊断、检测方法、鉴别思路等进行介绍,旨在为临床制定全面合理的诊治策略。

【关键词】嗜酸性粒细胞增多; 肺疾病; 克隆; 基因重排

【中图分类号】R557+.5 【文献标识码】A

嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病(EPD)主要为气道、肺(实质和间质、肺泡)、胸膜腔嗜酸性粒细胞(EOS)增多为特征的一组异质性临床疾病,可伴或不伴外周血 EOS 增多^[1]。变态反应、感染及风湿系统疾病为导致 EPD 最常见的病因,血液系统疾病也是导致 EPD 的病因之一。导致 EPD 的血液系统疾病可分为克隆性及非克隆性(具体见表 1),对于同一恶性血液系统疾病背景,导致 EOS 增多的机制不同从而克隆性不同,因此血液系统疾病导致的 EPD 临床表现具有诸多交叉和重叠,诊断极具挑战性。

一、诊断进展

克隆性血液系统疾病相关 EPD 的诊断评估依赖于外周血和骨髓形态学、细胞遗传学、二代测序(NGS)基因分析、荧光原位杂交(FISH)和流式免疫分型技术等,以寻找急性或慢性血液系统淋巴瘤克隆性增生证据。随着 NGS 的广泛应用,根据潜在分子遗传改变及驱动突变对血液肿瘤尤其伴有 EOS 增多疾病的分类不断更新。在《WHO 髓系肿瘤和急性白血病分类修订(2016 年版)》中将“伴有 EOS 增多和 PDGFRA、PDGFRB、FGFR1 及 PCM1::JAK2 重排的髓系/淋系肿瘤”作为一大类疾病呈现^[2],在 2022 年更新的髓系肿

表 1 继发 EPD 相关的血液系统疾病	
	疾病
克隆性	(1)髓系/淋系肿瘤伴 EOS 增多和酪氨酸激酶基因融合(MLN-TK)
	(2)慢性 EOS 白血病(CEL)
	(3)不典型慢性粒细胞白血病伴 EOS 增多
	(4)慢性粒单核细胞白血病伴 EOS 增多
	(5)慢性髓性白血病(CML)加速期或急变期(EOS 偶见克隆性)
	(6)其他骨髓增殖性肿瘤急变期
	(7)急性髓系白血病(AML)伴 EOS 增多,特别是伴(t8;21)(q22;q22)或 inv(16)(p13;q22)
	(8)急性淋巴细胞白血病(ALL,EOS 为克隆性增多)
	(9)系统性肥大细胞增多症(SM,EOS 为克隆性增多)
非克隆性	(1)淋巴瘤(B 系和 T/NK 系)
	(2)ALL(无 EOS 克隆性证据)
	(3)SM(无 EOS 克隆性证据)
	(4)移植后抗宿主病(GVHD)
	(5)淋巴细胞变异型 EOS 增多综合征(HES)

瘤和急性白血病的国际共识分类(ICC)中将 MLN-TK 作为一个正式的实体单独列出,其中除伴 PDGFRA、PDGFRB、FGFR1、JAK2 重排,伴 FLT3 重排及 ETV6::ABL1 也共同列入该肿瘤类别^[3],此疾病在初发时即具有相应遗传学异常而非在病程后期获得性遗传学异常,其共同特征为外周血和(或)骨髓、组织中 EOS 增多,起源于突变的骨髓多能干细胞,由于融合基因或突变导致异常酪氨酸激酶过度表达,获得髓系、淋系或两者谱系的分化潜能。因涉及的融合基因有所不同,出现复杂和异质的临床表现,可在同一患者中相继或伴随发生,均可以 EOS 促进组织炎症及损伤的表现为首发或为主。因此,充分认识这类疾病复杂的临床病理特征,识别分子遗传学背景及克隆性并明确诊断至关重要。

作者单位:030032 太原,山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院 山西医科大学第三医院血液科(赵洁、田卫伟、隗佳);华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科(隗佳);山西医学科学院 山西白求恩医院中德联合肿瘤研究实验室(隗佳)

通讯作者:隗佳,E-mail:jiaawei@tjh.tjmu.edu.cn

目前针对血液系统疾病的细胞遗传学诊断包括染色体核型分析(G 带)和 FISH 技术,常规染色体分析技术不能捕获及深入研究肿瘤基因组中复杂的全部基因变异,如 FLT3 位于染色体 13q12,在未获得满意可供分析的中期分裂相时为隐秘易位,需要采用 FISH 或转录组高通量测序(RNA seq)进行鉴定。目前 MLN-TK 涉及的基因重排均为不确定, FIP1L1::PDGFRA 是相对稳定且最常见的 PDGFRA 重排^[4],但也有 SPECC1L::PDGFRA、KIF5B::PDGFRA、ETV6::PDGFRA 等至少 8 种变体^[5], PDGFRB 迄今发现至少存在 32 种伙伴基因,已经报道的 FGFR1 重排存在 15 个伙伴基因^[6],伴 JAK2 重排肿瘤虽不常见,除 PCM1 外至少还有 FLT3 (13q12)等 5 个已知的伙伴基因^[7],额外的体细胞突变更为频繁。具有这一类重现性遗传学改变的肿瘤虽不普遍存在,但其临床表型很大程度上受相关酪氨酸激酶融合基因和(或)融合伙伴基因的影响,因此需要综合应用更广泛的分子遗传学筛查工具来识别异质性潜在发病群体。NGS 及 RNA-seq 的高通量优势及发现未知基因变异的优点可弥补传统细胞遗传学技术的缺陷,识别隐匿、复杂、罕见的基因突变。随着 NGS 在伴有 EOS 增多血液系统肿瘤中的应用,可定位到参与肿瘤发生发展、转移、耐药等进程中关键步骤的驱动基因,针对该驱动基因的变异靶点或其上、下游关键分子,达到抑制肿瘤进展或消退肿瘤的治疗效果,此外还可作为分子亚型诊断或预后判断的评估指标,其突破性发展推动了精准医学时代的到来。

对于细胞因子的检测,在鉴别 EOS 的克隆性中也有一定意义。继发 EOS 增多往往是多克隆的,主要被认为受细胞因子驱动,如 IL-5、IL-4、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IL-3,可调节 EOS 的产生、活化和组织浸润^[8]。

二、诊断思路

1. 明确组织(肺)损伤为 EOS 驱动:通过支气管肺泡灌洗液(BALF, EOS $\geq 10\%$)、胸腔积液(EOS $\geq 10\%$)、经外科肺组织活检、支气管镜活检证实组织存在大量 EOS 浸润^[1],或通过免疫组织化学染色证明组织中 EOS 衍生蛋白在细胞外广泛沉积(即使在没有大量局部 EOS 浸润情况下, EOS 衍生蛋白可视为局部组织 EOS 活化的标志)^[9],同时存在肺部受累影像学表现。有时肺部受累不易与 EOS 增多建立因果联系,需要结合其他症状、体征,如 EOS 参与机体的炎症过程、组织损伤、修复及纤维化重塑的证据,表现为纤维化、血栓形成、皮肤黏膜改变(包括水肿、红斑、溃疡、紫癜等改变)、血管炎、中枢或周围神经系统疾病等^[10]。在

不明确脏器受累或无法采集到活检标本时,影像学检查尤其 PET-CT 检查结果可能会提示受累器官。

2. 除外非血液系统相关 EPD:对于 EPD 的病因,首先需除外感染、寄生虫、变态反应性疾病、药物、风湿免疫性疾病、恶性实体瘤、免疫缺陷等因素继发,需仔细追问病史、体格检查,全面了解患者既往病史、旅居史、用药史、家族史等,继发性 EOS 增多患者遗传学和分子学表现均无异常,骨髓和外周血中不伴其他髓系幼稚细胞增多、原始细胞增多和骨髓纤维化^[11]。

3. 血液系统相关 EPD 的诊断流程(具体见图 1)

(1)克隆性 EOS 增多:MLN-TK 通常表现为慢性髓系肿瘤,如临床和组织病理学上呈现 CEL、MPN、MDS、骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)、SM,但也可表现为 T-ALL 或 B-ALL/淋巴瘤、AML 或混合表型急性白血病(MPAL),髓外受累也较常见^[5,11]。对于表现为 ALL 但伴 TK 融合基因的病例,其不同于 Ph 样 B-ALL 和 T-ALL,根本在于克隆性不仅涉及淋巴细胞,还涉及背景髓系细胞。见表 2。

MLN-TK 通过细胞遗传学及分子遗传学检测基因重排及驱动基因突变协助诊断。如染色体分析结果提示存在 4q12 (PDGFRA)、5q31-33 (PDGFRB)、8p11-12/8p21 (FGFR1)、9p24 (JAK2)、9q34 (ABL1)、13q12 (FLT3)或其他酪氨酸激酶基因位点易位,则应进一步使用 FISH、RT-PCR 验证目前已知融合。大多与 PDGFRA 基因重排相关的 MLN-TK 患者具有 4q12 的细胞遗传学隐性缺失从而导致 FIP1L1::PDGFRA,但也存在涉及其他伙伴基因的 PDGFRA 融合;PDGFRB 重排患者最常见于 t(5;12)(q32;p13.2)导致 ETV6::PDGFRB,但也存在其他 32 个伙伴基因,故即使在常规细胞遗传学阴性情况下,对合并 EOS 增多高度可疑患者,应采取 NGS 及 RNA-Seq 验证相关融合基因变体,还有助于检出可重复性融合基因之外的体细胞突变^[11]。

常见 EPD 相关克隆性血液系统疾病还包括 SM 及 CEL,其诊断具体见表 2。

(2)非克隆性 EOS 增多:某些血液系统疾病(如恶性淋巴瘤、急性白血病、SM、恶性组织细胞病、Sezary 综合征、浆细胞肿瘤等)可继发 EOS 增高,上述疾病均有相关临床表现及体征,可根据相应疾病的诊断标准鉴别确诊。GVHD 继发的 EOS 增多可根据前期病史确诊。

淋巴细胞变异型 EOS 增多症是一种生物学独特类型的惰性 T 淋巴细胞增生性疾病,由异常表型的 T 细胞克隆(sCD3⁺CD4⁺)驱动的反应性 EOS 增生,其 TCR 重排可为阳性,通常呈惰性病程发展,但仍有一小部分最终进展为白血病/淋巴瘤^[12]。

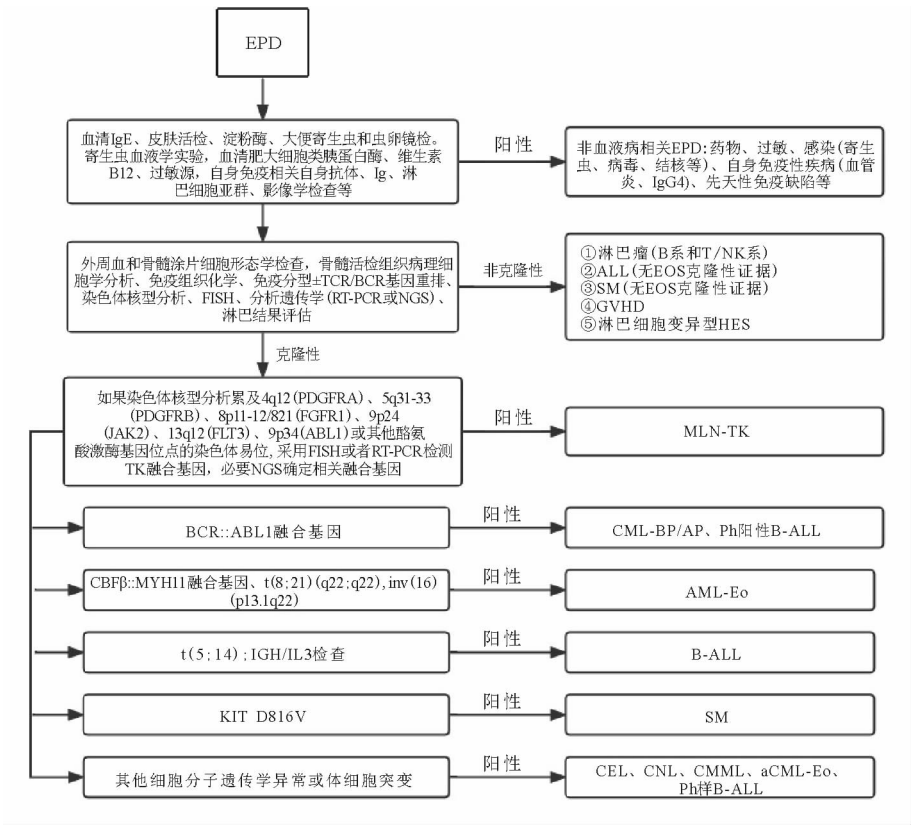


图 1 血液系统相关 EPD 诊断流程图

表 2 常见 EPD 相关克隆性血液系统疾病表现及诊断

表现及诊断	
MLN-TK	
伴 PDGFRA 重排	MLN-TK 中最常见的遗传异常,髓系/淋系肿瘤伴 EOS 增多,4q12 的隐性缺失,FIP1L1::PDGFRA 融合基因或伴其变体,对伊马替尼反应良好 ^[4,13]
伴 PDGFRB-重排	大多数见于 MPN、MDS/MPN,少数见于 AML,类似 CMML 的单核细胞增多,也可伴有中性粒细胞增多,t(5;12)(q32;p13.2)/ETV6::PDGFRB 或其变体。应与存在典型 Ph 样 B-ALL 相关融合基因的患者相鉴别,由于 t(5;12)(q31-33;p12)并非总导致形成 ETV6::PDGFRB ^[14]
伴 FGFR1-重排	相对罕见,其侵袭性强、预后不佳,常表现为双表型、髓外 ALL、MPN 或 MPN 加速急变,不同的融合基因临床特性可不同,可表现为侵袭性淋巴瘤或全身淋巴结、纵隔淋巴结肿大、白细胞增多和嗜碱粒细胞增多,红细胞增多。证实有 t(8;13)(p11;q12)或 FGFR1 重排变体,FGFR1 重组并不隐秘,由于 8p11 条带相对较小,条带范围从 8p11~8p21 ^[5] ,既往又称 8p11 骨髓增生综合征
伴 JAK2-重排	骨髓涂片细胞学检查可见红细胞核左移和淋巴聚集,涉及 JAK2 基因的染色体易位很少见,多见于 MPN 或 MDS/MPN,少见 于 ALL,罕见 于 AML,特点 为多伴有不同程度的淋巴结、肝脾肿大和骨髓纤维化,t(8;9)(p22;p24)/PCM1::JAK2 最典型,以及伴 JAK2-其他变体 ^[5]
伴 FLT3-重排	经常表现为骨髓中与 MPN 样特征相关的 T-ALL 或髓样肉瘤 ^[15] ,最常见是 t(12;13)(p13.2;q12.2)/ETV6::FLT3
伴 ABL1-重排	ABL1-融合典型的为 t(9;12)(q34.1;p13.2)/ETV6::ABL1,这一类肿瘤来源于具有髓系或淋系潜能的多能干细胞,临床特征类似 CML,赋予患者对 TKI 耐药性及向更具侵袭性的 AML、B-ALL 和 T-ALL 转化的特性 ^[16]
其他	其他特定酪氨酸激酶融合:ETV6::FGFR2、ETV6::LYN、ETV6::NTRK3、RANBP2::ALK、BCR::RET、FGFR1OP::RET
SM	重要的合并症包括 IgE 依赖性过敏、维生素 D 缺乏,以及精神、心理或智力问题;存在除 MLN-TK 相关基因重排以外的克隆性遗传学改变及分子异常;主要标准:骨髓和(或)其他皮外累及器官中多灶性肥大细胞密集浸润;次要标准:骨髓中≥25%肥大细胞为非典型细胞或在骨髓/其他皮外组织切片中发现肥大细胞浸润呈纺锤形;aKIT D816V 突变或在 KIT 其他关键区域的点突变;肥大细胞表达 CD30、CD25、CD2 中的一种或多种;血清类胰蛋白酶浓度>20 ng/ml;至少满足 1 个主要标准+次要标准或 3 个次要标准 ^[17]
CEL	外周血 EOS 增多(计数≥1.5×10 ⁹ /L 和占比≥白细胞的 10%);骨髓中原始细胞<20%且除外伴重复性遗传异常的 AML;骨髓中存在分化异常的巨核细胞伴或不伴其他系发育不良,往往有明显的纤维化,外周血 EOS 浸润≥2%或骨髓中 EOS 增多≥5%;存在除外 MLN-TK;不符合其他明确定义 MPN、CMML 及 SM;克隆细胞遗传学异常和(或)体细胞突变的证明 ^[2-3]

三、治疗

对血液系统继发 EPD,主要是针对原发病尽早治疗。近年来对于克隆性 EOS 增多性疾病已有越来越多靶向药物应用于临床,如酪氨酸抑制剂(TKI)伊马替尼在伴 PDGFRA/B 重排的 MLN-TK 中疗效肯定,总生存时间显著改善^[13-14]。对伊马替尼应答不佳者选择索拉非尼、米哚妥林和二代、三代 TKI 可能短暂有效^[18]。伴 FGFR1、JAK2、FLT3 及 ABL1 一类基因重排的 MLN-TK 对新一代 TKI、FGFR 抑制剂(Futibatinib)、JAK 抑制剂(Ruxolitinib)、FLT3 抑制剂(Sorafenib、Sunitinib、Gilteritinib)等各类靶向药物表现不一,但均难诱导出长期的遗传学缓解^[15,19-21],建议早期通过异基因造血干细胞移植改善生存。对于 CEL,若情况允许也可选择造血干细胞移植。靶向 EOS 表面高表达糖蛋白 CD52 的 Alemtuzumab^[22],针对阻断 IL-5 作用途径的抗体如 Mepolizumab、Reslizumab、Benralizumab^[23-25],新型靶向药物 Dextransilpexole^[26],均显示出一定疗效,尤其在激素抵抗的顽固性 HES 及 EOS 哮喘中应用前景广阔。

四、结语

EPD 可为肺部受累的单器官疾病,也可为血液系统疾病伴 EOS 增多的累及器官之一,因涉及多个系统、高度异质性,使其在跨学科鉴别、诊断、治疗中均存在诸多困难。无论何种原因导致 EPD,因其症状重叠和不可逆器官受累的风险,需仔细询问病史、体格检查,寻找潜在病因,并评估可能相关的终末器官损害,除常规的实验室检查外,在完善骨髓穿刺、骨髓活检和染色体核型分析的基础上,需结合 FISH、RT-PCR、RNAseq 等遗传学检测手段以发现复杂的细胞和分子基础从而进一步反映疾病的潜在遗传学背景,明确 EOS 克隆性及驱动基因异常,进而精准地分类诊断,这也使得目前伴 EOS 增多的克隆性血液系统疾病诊断得到快速发展。对于存在恶性血液系统疾病背景的 EPD 患者,除传统治疗外,靶向药物及生物制剂越来越多地应用于临床治疗,多种药物已获批用于 EPD 及 HES 的治疗,风险适应性、同病分型而治的精准医疗时代已经到来。

参 考 文 献

- [1] 广州医科大学附属第一医院国家呼吸医学中心,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病诊疗中国专家共识[J].中华医学杂志,2022,102(1):21-35.
- [2] Arber DA, 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.
- [3] Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating mor-

- phologic, clinical, and genomic data[J]. Blood, 2022, 140(11):1200-1228.
- [4] 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.
- [5] Pozdnyakova O, Orazi A, Kelemen K, et al. Myeloid/Lymphoid Neoplasms Associated With Eosinophilia and Rearrangements of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1 or With PCMI-JAK2[J]. Am J Clin Pathol, 2021, 155(2):160-178.
- [6] Shomali W, Colucci P, George TI, et al. Comprehensive response criteria for myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions: a proposal from the MLN International Working Group[J]. Leukemia, 2023, 37(5):981-987.
- [7] 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.
- [8] Stein ML, Villanueva JM, Buckmeier BK, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy reduces eosinophil activation ex vivo and increases IL-5 and IL-5 receptor levels[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(6):1473-1483, 1483. e1-e4.
- [9] Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130(3):607-612. e9.
- [10] Groh M, Rohmer J, Etienne N, et al. French guidelines for the etiological workup of eosinophilia and the management of hypereosinophilic syndromes[J]. Orphanet J Rare Dis, 2023, 18(1):100.
- [11] Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia[J]. Blood, 2017, 129(6):704-714.
- [12] Lefèvre G, Copin MC, Staumont-Sallé D, et al. The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4 + aberrant T-cell phenotype[J]. Medicine, 2014, 93(17):255-266.
- [13] Rohmer J, Couteau-Chardon A, Trichereau J, et al. Epidemiology, clinical picture and long-term outcomes of FIP1L1-PDGFRα-positive myeloid neoplasm with eosinophilia: Data from 151 patients[J]. Am J Hematol, 2020, 95(11):1314-1323.
- [14] Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib[J]. Blood, 2014, 123(23):3574-3574.
- [15] Vu HA, Xinh PT, Masuda M, et al. FLT3 is fused to ETV6 in a myeloproliferative disorder with hypereosinophilia and a t(12;13)(p13;q12) translocation[J]. Leukemia, 2006, 20(8):1414-1421.
- [16] Schwaab J, Naumann N, Luebke J, et al. Response to tyrosine kinase inhibitors in myeloid neoplasms associated with PCMI-JAK2, BCR-JAK2 and ETV6-ABL1 fusion genes[J]. Am J Hematol, 2020, 95(7):824-833.
- [17] Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal[J]. Hemasphere, 2021, 5(11):e646.
- [18] Metzgeroth G, Erben P, Martin H, et al. Limited clinical activity of nilotinib and sorafenib in FIP1L1-PDGFRα positive chronic eosinophilic leukemia with imatinib-resistant T6741 mutation[J]. Leukemia, 2012, 26(1):162-164.
- [19] Tang G, Tam W, Short NJ, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with FLT3 rearrangement[J]. Mod Pathol, 2021, 34(9):1673-1685.
- [20] Shao H, Wang W, Song J, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and FLT3 rearrangement[J]. Leuk Res, 2020, 99:106460.
- [21] Sun Y, Cai Y, Chen J, et al. Diagnosis and Treatment of Myeloproliferative Neoplasms With PCMI-JAK2 Rearrangement: Case Report and Literature Review[J]. Front Oncol, 2021, 11:753842.
- [22] Verstovsek S, Tefferi A, Kantarjian H, et al. Alemtuzumab therapy for hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(1):368-373.
- [23] Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146(6):1397-1405.
- [24] Kuang FL, Legrand F, Makiya M, et al. Benralizumab for PDGFRA-Negative Hypereosinophilic Syndrome[J]. N Engl J Med, 2019, 380(14):1336-1346.
- [25] Kuruvilla M. Treatment of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic dermatitis with reslizumab[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018, 120(6):670-671.
- [26] Panch SR, Bozik ME, Brown T, et al. Dextransilpexole as an oral steroid-sparing agent in hypereosinophilic syndromes[J]. Blood, 2018, 132(5):501-509.

(收稿日期:2023-07-08)

(本文编辑:余晓曼)