

Med, 2016, 193(1):68-77.

[9] 谭晓刚, 张毅. 电磁导航支气管镜在肺外周病变诊断及治疗的临床应用[J]. 首都医学大学学报, 2022, 43(4):570-575.

[10] 薛孟华, 汪建, 韩勇, 等. 电磁导航支气管镜在肺外周结节诊断中的应用[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(6):446-450.

[11] Folch EE, Bowling MR, Pritchett MA, et al. NAVIGATE 24-Month Results: Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Pulmonary Lesions at 37 Centers in Europe and the United States [J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(4):519-531.

[12] 孙鑫, 苏宇, 李尚尧, 等. 电磁导航支气管镜在肺外周病变中诊断价值及安全性的 meta 分析[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(2):119-133.

[13] Folch EE, Pritchett MA, Nead MA, et al. Electromagnetic navigation bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions: one-year results of the prospective, multicenter NAVIGATE study [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(3):445-458.

[14] 余敏, 石沈云, 李燕, 等. 电磁导航支气管镜联合支气管内径向超声引导肺活检诊断肺外周结节[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2022, 29(1):44-49.

[15] Parket SC, Kim CJ, Han CH, et al. Factors associated with the diagnostic yield of computed tomography-guided transbronchial lung biopsy [J].

Thorac Cancer, 2017, 8(3):153-158.

[16] Hohenforst-Schmidt W, Zarogoulidis P, Vogl T, et al. Cone beam computed tomography (CBCT) in interventional chest medicine—high feasibility for endobronchial realtime navigation [J]. J Cancer, 2014, 5(3):231-241.

[17] Verhoeven RLJ, Futterer JJ, Hoefsloot W, et al. Cone-beam CT image guidance with and without electromagnetic navigation bronchoscopy for biopsy of peripheral pulmonary lesions [J]. J Bronchol Interv Pulmonol, 2021, 28(1):60-69.

[18] Sun JY, Xie FF, Zheng XX, et al. Learning curve of electromagnetic navigation bronchoscopy for diagnosing peripheral pulmonary nodules in a single institution [J]. Transl Cancer Res, 2017, 6(3):541-551.

[19] Ju Hyun Oh, Chang-Min Choi, Seulgi Kim, et al. Diagnostic yield and safety of biopsy guided by electromagnetic navigation bronchoscopy for high-risk pulmonary nodules [J]. Thorac Cancer, 2021, 12(10):1503-1510.

(收稿日期: 2024-02-24)

(本文编辑: 余晓曼)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.014

## • 病例报告 •

# FIP1L1/PDGFRα 基因阳性嗜酸性粒细胞增多性心内膜炎一例

乌云其达木改 白杨 周强

[关键词] 嗜酸性粒细胞增多综合征; 二尖瓣关闭不全; 心内膜炎; 伊马替尼

[中图分类号] R541 [文献标识码] B

患者,男,21岁,因“二尖瓣机械瓣置换术后1个半月,胸闷、胸痛3日”于2020年11月4日收入我科。患者1个半月前因胸闷、胸痛来我院就诊,门诊以“二尖瓣关闭不全、感染性心内膜炎、心力衰竭”收入我院心脏大血管外科,查WBC计数及嗜酸性粒细胞计数均升高(WBC计数 $19.35 \times 10^9/L$ ,嗜酸性粒细胞计数 $15.29 \times 10^9/L$ ),心电图未见明显异常。住院期间患者病情加重,心力衰竭进展快,9月2日超声心动图示二尖瓣前叶异常低回声团(考虑赘生物 $6 \text{ mm} \times 9 \text{ mm}$ ),二尖瓣重度关闭不全,肺动脉高压(压力阶差为 $52 \text{ mmHg}$ )。9月7日胸部CT示双侧腋窝及纵膈小淋巴结增多。术前心肌肌钙蛋白、氨基末端脑钠肽前体、血生化功能全套、寄生虫全套、风湿免疫全套、自身免疫性血管炎抗体谱、食物过敏原、血培养(需氧菌+厌氧菌)均未见异常。于9月16日行二尖瓣机械瓣置换术。术后9月17日WBC计数 $10.24 \times 10^9/L$ ,嗜酸性粒细胞计数 $7.07 \times 10^9/L$ 。9月19日WBC计数 $5.89 \times 10^9/L$ ,嗜酸性粒细胞计数 $0.89 \times 10^9/L$ ,超敏C反应蛋白 $236.7 \text{ mg/L}$ ,降钙素原 $3.11 \text{ mg/L}$ 。9月21日骨髓穿刺病理活检结果:嗜酸性粒细胞显著增生伴骨髓纤维组织增生(图1A);骨髓细胞学结果:嗜酸性粒细胞增多,占49%(图1B)。9月23日术后患者心脏二尖瓣赘生物组织病理活检结果:纤维结缔组织伴玻璃样改变,表面被覆赘生物,主由白色血栓构成,伴少许炎性细胞浸润(图2)。术后心脏超声提

示人工瓣功能基本正常,予抗炎、对症等治疗后病情好转出院。3日前患者再次出现胸闷、胸痛,伴全身酸胀,为求进一步诊治遂来我院,门诊以“胸痛原因待查”收入我科。既往史:8个月前曾有发热、咳嗽、咳痰、胸痛、胸闷、心悸等症状,于外院检查发现WBC计数、嗜酸性粒细胞计数均升高并予抗感染治疗。平素无哮喘、湿疹病史,无地方性蠕虫类寄生虫病流行区旅居史,无特殊用药及药物过敏史等。入院体格检查:T $36.3 \text{ }^\circ\text{C}$ ,P $94 \text{ 次/分}$ ,Bp $120/73 \text{ mmHg}$ ,R $20 \text{ 次/分}$ ,双侧腹股沟可触及多个淋巴结肿大,背部可触及一包块。心脏听诊可闻及机械瓣音。上腹压痛,无明显反跳痛,未见其他阳性体征。辅助检查:入院后2020年11月4日WBC计数 $12.89 \times 10^9/L$ ,嗜酸性粒细胞计数 $7.97 \times 10^9/L$ ;11月13日超声心动图示二尖瓣位人工瓣(人工瓣功能基本正常),三尖瓣轻-中度关闭不全,左室舒张功能减低;腹部增强CT示脾脏大,末段回肠轻度增强,炎性病变所致可能。11月13日基因检测结果:FIP1L1/PDGFRα融合基因定量检测结果为2.03%。结合病史、查体及辅助检查,初步诊断:伴有PDGFRα基因重排和嗜酸性粒细胞增多的髓系/淋巴系肿瘤;继发心脏损害或嗜酸性粒细胞性心内膜炎。11月7日起予强的松 $15 \text{ mg}$ 每日1次( $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )联合伊马替尼 $100 \text{ mg}$ 每日1次靶向治疗,同时予华法林抗凝、护胃、补钙等对症支持治疗,于11月16日出院。出院后继续治疗1个月后复查WBC计数 $9.81 \times 10^9/L$ ,嗜酸性粒细胞计数 $0.01 \times 10^9/L$ ,患者症状缓解,糖皮质激素逐渐减量后停用,继续伊马替尼及抗凝治疗,4个月后FIP1L1/PDGFRα融合基因转阴,符合嗜酸性粒细胞心内膜炎诊断。不定期随访至2021年9月,嗜酸性粒细胞计数未

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科

通讯作者:周强, E-mail: thisiszhou@163.com

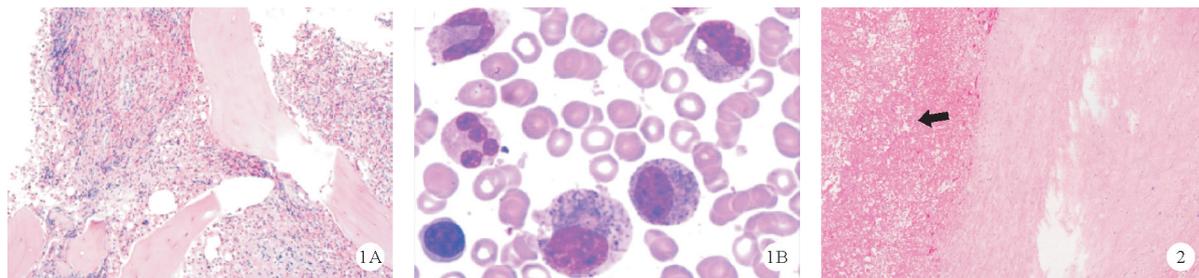


图1 2020年9月21日患者骨髓穿刺病理活检结果(A:HE染色,  $\times 100$ ; B:瑞氏-吉姆萨染色,  $\times 400$ ) 图2 2020年9月23日患者心脏二尖瓣赘生物组织病理活检结果(箭头所示为白色血栓; HE染色,  $\times 100$ )

见升高;复查心脏彩超提示二尖瓣位人工瓣基本正常; *FIP1L1/PDGFRa* 融合基因仍为阴性, 查体未见淋巴结肿大。

## 讨论

Loeffler 心内膜炎是嗜酸细胞增多综合征的主要严重并发症, 可见于 40% ~ 60% 的该疾病患者, 好发于年轻男性, 临床表现多种多样, 易误诊为急性心肌炎、感染性心内膜炎及急性心肌梗死等心脏急症。此病可表现为心力衰竭、心内血栓(心腔或瓣膜)、心肌缺血、心律失常(窦性心动过速、交界性心律)、限制性心肌病、乳头肌功能障碍及二尖瓣反流、心包炎、心包积液等。其主要包括以下三个阶段: 急性坏死阶段, 即嗜酸性粒细胞浸润心肌组织, 引发急性心包炎、心肌炎或心内膜炎; 血栓形成阶段, 心室、流出道、各瓣膜区域均可形成血栓, 尤其是心尖部; 纤维化阶段, 即形成的血栓被纤维组织替代, 心内膜纤维化和腱索瘢痕形成。因主要受累部位不同, 纤维化期可出现心内膜心肌纤维化、限制性心肌病、房室传导阻滞或瓣膜关闭不全等病变, 均可导致心力衰竭<sup>[1]</sup>。该病诊断标准主要为以下 3 点:

(1) 外周血嗜酸性粒细胞计数  $> 1.5 \times 10^9/L$ , 持续 6 个月以上; (2) 排除其他嗜酸性粒细胞增多的原因; (3) 有心脏损伤的证据, 如表现为胸痛、胸闷及呼吸困难、心肌损伤标志物升高、ST 段抬高或 T 波倒置及心内膜增厚或心尖部血栓或瓣膜受损等<sup>[2]</sup>。心内膜心肌组织病理活检为诊断的金标准<sup>[3]</sup>。此外, 基因检测在此病的诊治过程中至关重要, 如 *FIP1L1/PDGFRa* 融合基因和其他 *PDGFR* 基因突变, 在一项纳入了 161 例嗜酸细胞增多综合征患者的回顾性研究中, 18 例 (11%) *FIP1L1/PDGFRa* 突变检测均呈阳性, 且均为男性<sup>[4]</sup>。*FIP1L1/PDGFRa* 融合基因位于 4 号染色体, 4 号染色体上外显子 8 和外显子 12 之间的碱基缺失导致 *FIP1L1* 基因融合, 并固化激活 *PDGFRa* 表达具有酪氨酸激酶活性的蛋白质, 刺激嗜酸粒细胞持续增殖。基因检测不仅对疾病诊断有帮助, 也与患者预后息息相关<sup>[5]</sup>。

此类疾病治疗以针对嗜酸性粒细胞增多为主, 药物治疗有糖皮质激素<sup>[6]</sup>、羟甲基、 $\alpha$ -干扰素、环孢素、抗 IL-5 单克隆抗体、靶向治疗等。对于 *FIP1L1/PDGFRa* 融合基因阳性患者, 酪氨酸激酶特异抑制剂-甲磺酸伊马替尼靶向治疗可预防不可逆的器官损伤, 大多数患者对伊马替尼治疗反应良好, 如出现心脏病变, 可在伊马替尼治疗的同时短期联合使用糖皮质激素防止早期可能出现的心脏不良事件<sup>[7]</sup>。伊马替尼治疗后应贯彻始终, 一方面是因为停药后易复发, 另一方面应避免耐药<sup>[8-9]</sup>。其他还有针对心力衰竭的治疗、抗栓治疗等对症治疗药物。对于进展性瓣膜损害、血栓形成的患者可行外科手术治疗。尽管给

予抗凝治疗, 机械瓣仍有较高血栓形成的风险。因此, 此类患者建议更换生物瓣, 手术前需积极控制外周血嗜酸性粒细胞。对于限制性心肌病进展或反复出现瓣膜血栓形成可考虑行心脏移植。

本例患者从发病到确诊的过程较曲折, 患者早期出现症状时未引起重视, 症状加重再就医时已累及二尖瓣前叶, 导致瓣叶破坏、形成赘生物从而影响二尖瓣功能, 二尖瓣重度关闭不全, 引起心力衰竭, 行二尖瓣置换术, 易被误诊为感染性心内膜炎。术后虽然心力衰竭症状缓解, 但是病因未根除, 导致患者术后再次出现心慌、胸痛等表现。本例患者对激素联合伊马替尼治疗较敏感, 特别是早期阶段(尚未发展到心内膜心肌纤维化、限制型心肌病等不可逆性损伤)效果较好。本例患者若起病即能被正确诊断和及时治疗, 或许可防止血栓形成及二尖瓣叶破坏, 避免瓣膜置换。

综上所述, 嗜酸性粒细胞增多性心内膜炎是一种罕见病, 且易被误诊, 对于嗜酸性粒细胞增多且有累及心脏表现的患者应高度重视, 早发现、早治疗可避免其严重并发症的发生。同时, 需重视基因检测等分子研究的必要性, 在不可逆器官损伤发生前开始使用伊马替尼等靶向治疗, 对患者治疗效果及预后均有较大帮助。

## 参考文献

- [1] Mankad R, Bonnicksen C, Mankad S. Hypereosinophilic syndrome; cardiac diagnosis and management[J]. Heart, 2016, 102(2): 100-106.
- [2] 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.
- [3] Polito MV, Hagendorff A, Citro R, et al. Loeffler's Endocarditis: An Integrated Multimodality Approach[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2020, 33(12): 1427-1441.
- [4] 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.
- [5] Volz HC, Weiss C, Lossnitzer D, et al. Complete reversal of left ventricular mass in FIP1L1-PDGFRa-positive chronic eosinophilic leukemia after therapy with imatinib[J]. Int J Cardiol, 2011, 151(3): e90-e92.
- [6] Pawar A, Kumar D, Lanjewar C, et al. Steroid responsive hypereosinophilic syndrome with Loeffler's endocarditis[J]. Eur Heart J, 2019, 40(47): 3868c.
- [7] Valent P, Degenfeld-Schonburg L, Sadovnik I, et al. Eosinophils and eosinophil-associated disorders: immunological, clinical, and molecular complexity[J]. Semin Immunopathol, 2021, 43(3): 423-438.
- [8] Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic Syndrome[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2016, 50(2): 240-251.
- [9] 樊凤娇, 何继祥, 李章坤, 等. 伊马替尼致药物性肺损伤一例[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(4): 282-283.

(收稿日期: 2022-03-05)

(本文编辑: 余晓曼)