

伊马替尼治疗慢性嗜酸性粒细胞白血病合并中枢侵犯 1 例并文献复习*

南方医科大学南方医院 李珍 马思聪 周红升 蒋玲*, 广州 510515

关键词 慢性嗜酸性粒细胞白血病; 伊马替尼; 中枢神经系统侵犯

中图分类号 R733.7 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzz20200223

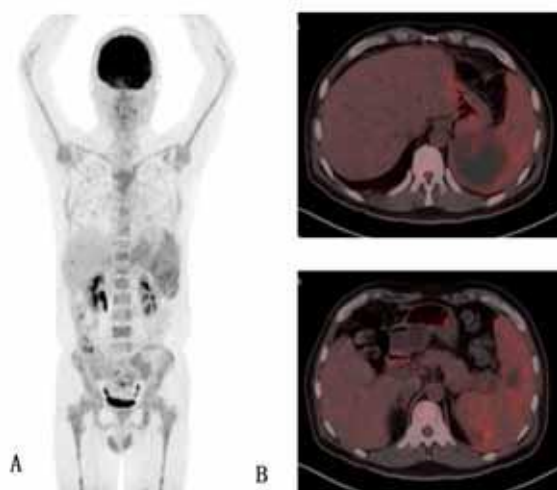
慢性嗜酸性粒细胞白血病 (chronic eosinophilic leukemia, CEL) 是一种以骨髓及外周血内异常嗜酸性粒细胞增多为特征的罕见白血病, 伴有中枢神经系统浸润的 CEL 在文献中更是鲜有报道。文献报道, 伊马替尼无法透过血脑屏障进入中枢。本文报道 1 例 CEL 伴中枢神经系统侵犯患者口服伊马替尼后, 中枢病灶逐渐消除, 探讨伊马替尼在治疗 CEL 合并中枢侵犯的临床价值。

病历资料

患者男, 45 岁, 2015 年 7 月因“头晕、乏力, 言语障碍 1 月余”就诊当地医院, 查 pro-BNP 2846 pg/mL, 心脏超声: 左房增大, 左室射血分数 67%, 伴轻度二尖瓣返流、三尖瓣返流。心电图: ST-T 改变。考虑“冠状动脉粥样硬化性心脏病; 充血性心力衰竭”, 予对症处理后上述症状无明显改善。

2015 年 9 月劳累后头晕加重, 伴头痛、视物模糊, 并逐渐出现口齿不清、短暂记忆丧失、右侧肢体肌力减弱, 头颅 CT 影像学提示“脑梗死”。遂到南方医科大学南方医院求治, 完善相关检查, 血常规: 白细胞 $72.9 \times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞 $27.9 \times 10^9/L$, Hb 84 g/L, PLT $9 \times 10^{12}/L$ 。外周血寄生虫抗体阴性; 铁蛋白 1 650 ng/mL。超声: 肝右叶斜径 15.8 cm, 肋下 3.1 cm; 脾厚 6.5 cm, 肋下 4.0 cm, 脾脏增大, 形态饱满, 包膜完整, 脾实质回声欠均匀, 内见多个以实性为主的混合性回声团, 边界清, 形态欠规则, 内可见多个不规则液性暗区, 部分团块内可见彩色血流信号, 较大者位于上极, 大小为 6.7 cm $\times$ 8.0 cm。骨髓形态学: 骨髓增生明显活跃, 粒系增生极度活跃, 嗜酸细胞明显增多, 占 52.5%, 各阶段嗜酸细胞均可

见。染色体核型正常。FISH: FIP1L1-PDGFR α 阳性细胞占 82.5%。免疫分型: 未检测到明显 CD34 + 细胞, 粒细胞相对比例增加; 另可见约 33.4% 嗜酸性粒细胞; 淋巴细胞中 T 细胞占 73.2%, CD4: CD8 = 0.60。骨髓病理: 粒系增生极度活跃, 以中晚幼稚嗜酸性粒细胞为主, 见少量幼稚粒细胞。PET-CT: ①全身骨髓代谢弥漫性轻度增高, 考虑白血病广泛浸润; ②脾脏明显增大, 代谢轻度不均匀性增高, 伴多发坏死病灶, 考虑白血病浸润; ③纵膈内多发淋巴结炎性增生, 见图 1。头颅 MRI: ①双侧大脑半球及右侧小脑多发异常信号影, 考虑中枢神经系统白血病; ②颅骨多发信号异常, 考虑白血病浸润, 见图 2A、2B。根据 2016 WHO 诊断标准及讨论意见^[1,2], 该患者最后诊断为嗜酸性粒细胞白血病 (FIP1L1-PDGFR α 阳性); 中枢神经系统白血病; 髓外白血病 (脾脏)。



注: A) 全身骨髓代谢可见轻度增高, 脾脏可见浓聚影;
B) 脾脏高代谢肿瘤病灶

图 1 PET/CT 检测提示白血病浸润

2015 年 10 月 16 日开始口服伊马替尼 0.1 g/d, 头晕、乏力症状迅速改善, 言语恢复流利, 外周血嗜

*基金项目: 南方医院高层次匹配 (No: K50207062), 南方医科大学南方医院院长基金-青年项目 (No: 2016C027)

*通信作者: 蒋玲, E-mail: 595658470@qq.com

酸性粒细胞、血红蛋白及血小板逐渐恢复正常。此后患者一直服用未更改剂量。2015 年 11 月 23 日骨髓细胞形态学:骨髓增生活跃,粒系占 51%,可见个别嗜酸性粒细胞,各阶段比值及形态正常;FISH: FIP1L1-PDGFR α 阳性细胞占 3%。头颅 MRI:左侧顶叶深部侧脑室旁及左侧颞叶病变较前片明显缩小,见图 2C、2D。2016 年 3 月 20 日复查骨髓,细胞形态学:正常骨髓象;FISH 未检测到 FIP1L1-PDGFR α 基因缺失信号。B 超:肝右叶斜径 13.8 cm,肋下 1.5 cm;脾厚 6 cm,肋下 2 cm,脾脏增大,形态饱满,包膜完整。2016 年 8 月再次复查骨髓,细胞形态学:正常骨髓象;FISH 未检测到 FIP1L1-PDGFR α 基因缺失信号;头颅 MRI:左侧顶叶深部侧脑室旁及左侧颞叶病变较前片缩小,见图 2E、2F。

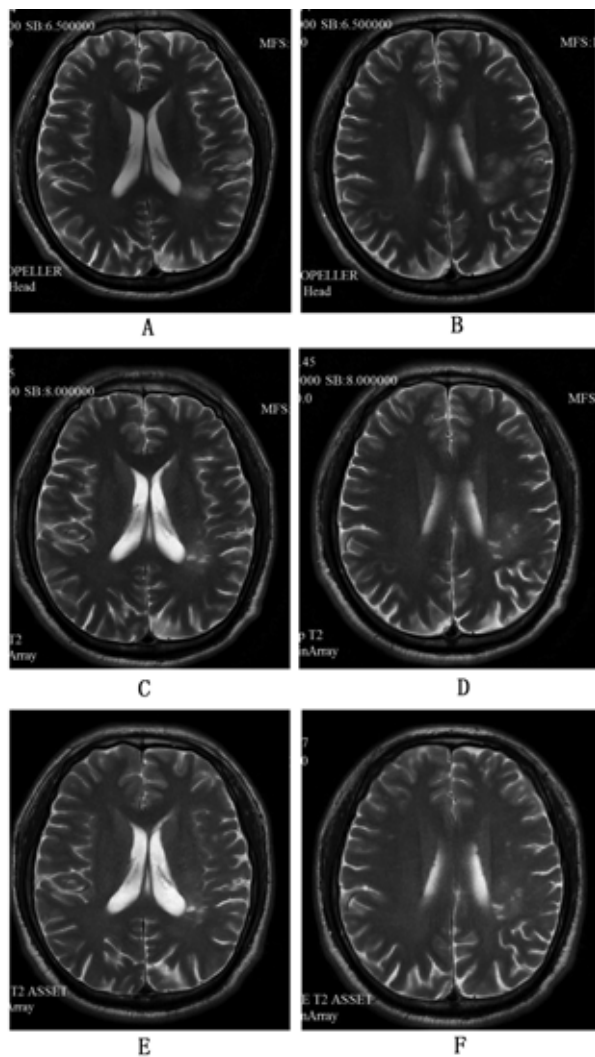


图 2 头颅 MRI 提示双侧大脑半球、右侧小脑及颅骨多发异常信号

讨论

嗜酸性粒细胞增多症主要分为反应性、克隆性、特发性 3 种类型。其中,反应性嗜酸性粒细胞增多症属良性过程,主要由寄生虫感染诱发;克隆性嗜酸性粒细胞增多症属恶性过程,如 CEL;在排除嗜酸性粒细胞的反应性及克隆性增生后可诊断为特发性嗜酸性粒细胞增多综合征(idiopathic hypereosinophilic syndrome, IHES)。然而,临床上仅从形态学、细胞化学和免疫表型不易鉴别 IHES 与 CEL,因此 CEL 的诊断往往依赖于细胞遗传学的诊断:伴 PDGFR α 重排、PDGFR β 重排等^[3,4]。

研究认为,CEL 患者的重排基因持续激活 PDGF 受体酪氨酸激酶,进而激活下游的增殖通路,使细胞即便在缺乏生长因子 PDGF 时仍保持持续增殖状态。利用这一分子生物学特征,酪氨酸激酶抑制剂(比如伊马替尼)成为治疗 CEL 患者的首选方案,且效果显著^[2]。然而,不同重组基因类型对伊马替尼的敏感性及其疗效差别显著,FIP1L1-PDGFR α 融合基因对伊马替尼非常敏感^[5,6]。Score 等^[7,8]报道 KIF5B-PDGFR α 、CDK5RAP2-PDGFR α 融合基因对伊马替尼反应迅速;Yoshida 等^[9]报道 1 例 ETV6-PDGFR α 融合基因型患者对伊马替尼治疗无应答。本例患者诊断嗜酸性粒细胞白血病明确,发病时合并中枢及脾脏侵犯,存在 FIP1L1-PDGFR α 遗传学改变。伊马替尼治疗 1 个月后患者神经系统症状迅速改善,血象逐渐恢复正常,颅内病灶逐渐缩小。伊马替尼治疗 5 个月复查骨髓获得完全遗传学缓解(complete cytogenetic remission, CCyR),本例患者疗效与文献报道相符。

中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)在急性白血病患者中较为常见,由于血脑屏障的保护作用,普通化疗药物不易透过血脑屏障,治疗效果差,患者长期生存率低。目前国内外针对中枢神经系统白血病的治疗主要依靠放疗、鞘内注射化疗药物和大剂量阿糖胞苷或甲氨蝶呤化疗。Robert Ilaria 早在 2003 年慢性粒细胞白血病小鼠模型中研究发现,伊马替尼的药物浓度在脑脊液中比血浆低 155 倍^[10]。Isobe 等^[11]报道 1 例口服伊马替尼治疗的 CML 患者,血浆药物浓度高达 2 020 ng/mL,脑脊液药物浓度仅仅 53.8 ng/mL。Lindhorst 等^[12]报道 1 例长期标准伊马替尼治疗的 CML 患者,出现伊马替尼耐药合并中枢复发。大部分文献报道伊马替尼无法渗透血脑屏障进入中枢^[13,14],但本例慢性嗜酸

性粒细胞白血病合并中枢侵犯的患者口服伊马替尼治疗后,颅内病灶明显缩小,临床症状明显改善,说明伊马替尼可以有效治疗中枢嗜酸性粒细胞白血病,与文献报道不符。究其原因,伊马替尼的研究大部分局限于慢性粒细胞白血病,对其是否进入中枢也聚焦于慢性粒细胞白血病的动物模型。我们认为,慢性嗜酸性粒细胞白血病的患者可能存在血脑屏障开放及 FIP1L1-PDGFR α 融合基因对伊马替尼存在极强的亲和力等。伊马替尼治疗中枢嗜酸性粒细胞白血病的具体机制仍需进一步探索。

参考文献

- Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(2):15.
- Gotlib J. World health organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis risk stratification, and management[J]. *AM J Hematol*, 2017, 92(11):1243-1259.
- Gotlib J, Cools J, Malone JM 3rd, et al. The FIP1L1-PDGFR α fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis classification, and management[J]. *Blood*, 2004, 103(8):2879-2891.
- Shomali W, Gotlib J. World health organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*, 2019, 94(10):1149-1167.
- 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. *N Engl J Med*, 2003, 348(13):1201-1214.
- Kim DS, Lee S, Choi CW. Loeffler endocarditis in chronic eosinophilic leukemia with FIP1L1/PDGFR α rearrangement: full recovery with low dose imatinib[J]. *Korean J intern Med*, 2018, 33(3):642-644.
- Score J, Curtis C, Waghorn K, et al. Identification of a novel imatinib responsive KIF5B-PDGFR α fusion gene following screening for PDGFRA overexpression in patients with hypereosinophilia[J]. *Leukemia*, 2006, 20(5):827-832.
- Walz C, Curtis C, Schnittger S, et al. Transient response to imatinib in a chronic eosinophilic leukemia associated with ins(9;4)(q33;q12q25) and a CDK5RAP2-PDGFR α fusion gene[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006, 45(10):950-956.
- Yoshida M, Tamagawa N, Nakao T, et al. Imatinib non-responsive chronic eosinophilic leukemia with ETV6-PDGFR α fusion gene[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(3):768-769.
- Senior K. Gleevec does not cross blood-brain barrier[J]. *Lancet Oncol*, 2003, 4(4):198.
- Isobe Y, Sugimoto K, Masuda A, et al. Central nervous system is a sanctuary site for chronic myelogenous leukaemia treated with imatinib mesylate[J]. *Int Med J*, 39(2009):408-418.
- Lindhorst SM, Lopez RD, Sanders RD. An unusual presentation of chronic myelogenous leukemia: a review of isolated central nervous system relapse[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(7):745-749.
- Takayama N, Sato N, O'Brien SG, et al. Imatinib mesylate has limited activity against the central nervous system involvement of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia due to poor penetration into cerebrospinal fluid[J]. *Br J Haematol*, 2002, 119(1):106-108.
- Leis JF, Stepan DE, Curtin PT, et al. Central nervous system failure in patients with chronic myelogenous leukemia lymphoid blast crisis and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib (STI-571)[J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(4):695-698.

(2019-10-13 收稿 2020-01-05 修回)

(上接第 59 页)

- Zimmerman M, Martin J, Clark H, et al. Measuring anxiety in depressed patients: A comparison of the Hamilton anxiety rating scale and the DSM-5 Anxious Distress Specifier Interview[J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 93:59-63.
- Park SC, Jang EY, Kim JM, et al. Clinical validation of the psychotic depression assessment scale, hamilton depression rating scale-6, and brief psychiatric rating scale-5: results from the clinical research center for depression study[J]. *Psychiat Invest*, 2017, 14(5):568-576.
- Chen K, Chen H, Yang F, et al. Validation of the eighth edition of the TNM staging system for lung cancer in 2043 surgically treated patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(6):e457-e466.
- Clark-Snow R, Affronti ML, Rittenberg CN. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) and adherence to antiemetic guidelines: results of a survey of oncology nurses[J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(2):557-564.
- Samiullah S, Malone M, Waheed A. Functional gastrointestinal disorders: approach to patients with functional gastrointestinal disorders[J]. *FP essentials*, 2018, 466:11-13.
- Keefer L. Behavioural medicine and gastrointestinal disorders: the promise of positive psychology[J]. *Nat Rev Gastro Hepat*, 2018;15(6):378-386.
- Duc S, Rainfray M, Soubeyran P, et al. Predictive factors of depressive symptoms of elderly patients with cancer receiving first-line chemotherapy[J]. *Psycho-Oncology*, 2017, 26(1):15-21.
- Afsar B, Yilmaz MI, Siroopol D, et al. Thyroid function and cardiovascular events in chronic kidney disease patients[J]. *J Nephrol*, 2017, 30(2):235-242.
- Ford KL, Moorhouse EL, Bortolozzi M, et al. Regional acidosis locally inhibits but remotely stimulates Ca²⁺ waves in ventricular myocytes[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(8):984-995.
- 刘继东, 杨燕, 刘莹. 慢病毒靶向溴样结构域蛋白 4 通过抑制 SHH 通路对非小细胞肺癌细胞 A549 能量代谢水平的影响[J]. *内科急重症杂志*, 2019, 25(5):413-417.
- Prinz N, Ebner S, Arthur Grünerbel, et al. Female sex, young age, northern German residence, hypoglycemia and disabling diabetes complications are associated with depressed mood in the WHO-5 questionnaire - a multicenter DPV study among 17,563 adult patients with type 2 diabetes[J]. *J Affect Disorders*, 2017, 208:384-391.
- 李书锐, 高敏. C 反应蛋白与白介素-6 水平变化在慢性阻塞性肺疾病急性加重早期诊断中的价值[J]. *内科急重症杂志*, 2019, 25(5):01-403.

(2019-10-15 收稿 2020-01-10 修回)