

以癫痫为突出症状多系统受累特发性嗜酸性粒细胞增多综合征1例

■ 孙阳, 刘佳琪, 毕晓霞, 刘芳

【关键词】 癫痫; 嗜酸性粒细胞增多综合征

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.11.018

1 病例介绍

患者女性, 70岁。因“发作性双下肢抖动伴意识障碍1 d”于2017年6月30日入本院神经内科。患者入院当天晨起无明确诱因突然出现双下肢抖动, 呼之不应, 约30 s缓解; 2 h后再次出现双眼紧闭、牙关紧咬、呼之不应、四肢僵硬, 无四肢抖动, 约20 min症状缓解。追问病史, 患者半年前出现左上肢麻木疼痛, 无肢体无力, 未予重视, 肢体麻木逐渐好转; 2个月前患者左上肢麻木疼痛症状加重, 伴左上肢肿胀、左手无力、左眼视力下降, 在当地医院就诊, 诊断为脑梗死, 具体治疗不详; 1个月前患者出现左下肢无力, 仍有左上肢胀痛无力, 伴言语不利、饮水呛咳, 无肢体抽搐, 无意识障碍, 无发热, 就诊于当地医院, 头颅MRI检查提示右侧基底节区、放射冠新发梗死灶, 给予抑制血小板聚集、改善循环治疗, 治疗后左上肢疼痛伴言语不利好转, 住院期间发现双下肢深静脉血栓, 给予抗凝治疗, 住院期间患者出现1次双眼紧闭、牙关紧咬, 呼之不应, 无肢体抖动, 约10 s缓解, 未予重视, 出院后患者规律服用阿司匹林、阿托伐他汀、吡达帕胺等药物。出院在家期间患者间断出现双眼紧闭、牙关紧咬、四肢僵硬, 呼之不应, 性质同前, 1~2 d发作1次, 每次10 s左右, 未予重视。

既往史: 高血压病史3年, 最高150/90 mm Hg, 目前服用吡达帕胺, 平素未监测血压; 高脂血症病史2年, 服用阿托伐他汀1月余。

入院查体: 体温37.4 ℃, 心率76次/分, 呼吸20次/分, 血压右侧108/64 mm Hg, 左侧112/62 mm Hg, 心律齐, 双肺呼吸音粗。神经系统查体: 嗜睡, 构音障碍, 近期记忆力、计算力减退, 理解力、定向力尚可, 双侧瞳孔等大等圆, 直径3 mm, 对光反射灵敏, 未见眼球震颤, 粗测左眼视力下降, 双侧额纹对称, 左侧鼻唇沟浅, 伸舌居中, 左上肢近端肌力3级, 远端肌力0级, 左下肢肌力4级, 肌张力低, 右侧肢体肌力5级, 双侧肢体痛觉对称存在, 双上肢腱反射(+), 双下肢腱反射(++), 左侧指鼻试验无法完成, 左侧跟膝胫试验不合作, 右侧指鼻、跟膝胫试验稳准, 左侧Babinski征、Chaddock征阳性; 颈软, 脑膜刺激征阴性。

辅助检查: 入院后血常规白细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞比例见表1, 血红蛋白115 g/L。尿常规、便常规、甲状腺功能正常。血生化: 电解质、肝肾功能正常; 肌酸激酶43 U/L; TG 3.03 mmol/L, TC 2.04 mmol/L, HDL-C 0.69 mmol/L, LDL-C 1.67 mmol/L, 糖化血红蛋白5.8%, 叶酸8.59 nmol/L, 维生素B₁₂ 671.5 pmol/L, Hcy 12.5 μmol/L, D-二聚体 0.696 mg/L, 纤维蛋白原降解产物5.61 mg/L, CRP 8.78 mg/L, 免疫球蛋白M 495.0 mg/L, 24 h尿β₂微球蛋白4.05 mg/L。类风湿因子、抗链球菌溶血素、抗心磷脂抗体、抗中性粒细胞胞质抗体、抗髓性过氧化物酶抗体、抗蛋白酶3抗体、抗环瓜氨

作者单位

100016 北京
清华大学第一附属医院
神经内科
通信作者
刘芳
fangliu23@163.com

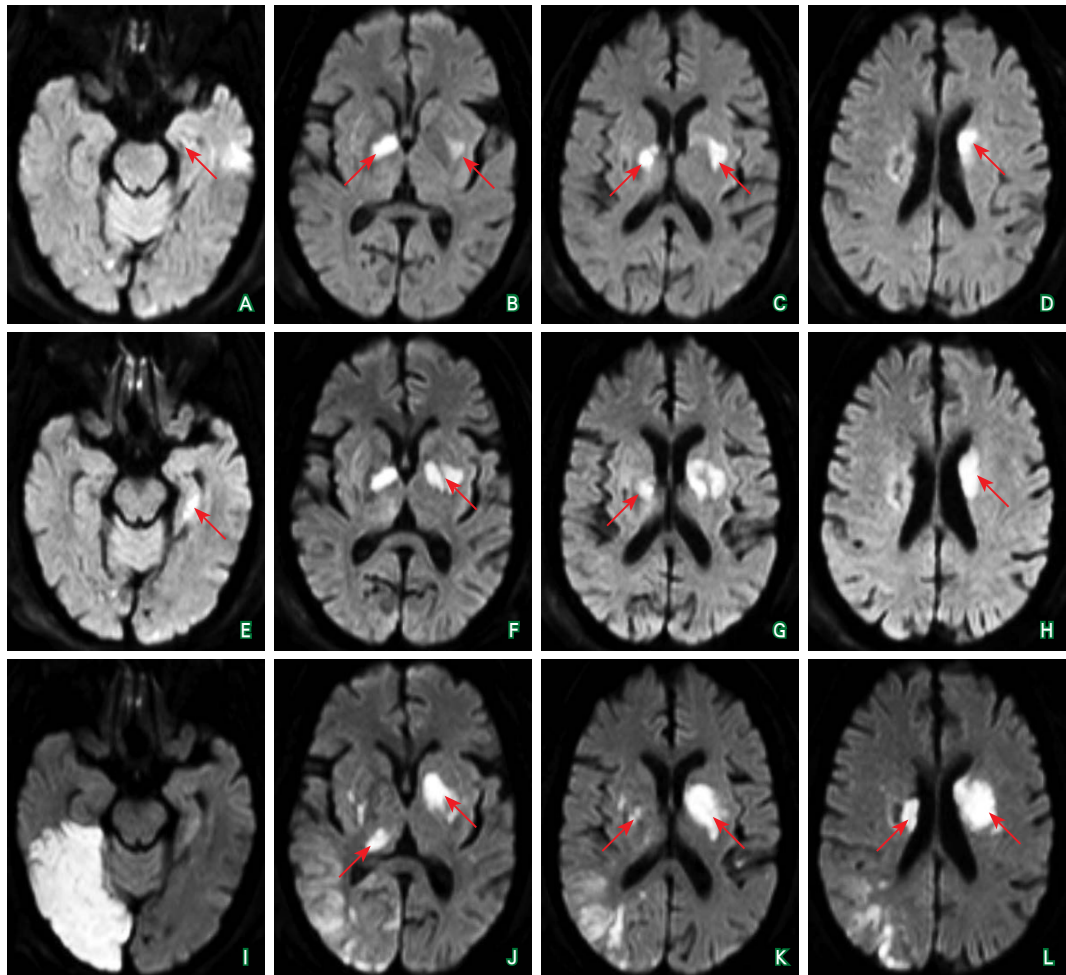
酸多肽抗体、抗可提取核抗原抗体、抗核抗体、抗双链DNA抗体、血沉、肿瘤标志物等检查均正常。

头颅MRA检查、颈动脉超声检查未见异常。2017年7月1日头颅MRI检查提示双侧基底节

区、左侧放射冠、右枕叶散在亚急性梗塞灶(图1A~图1D)。2017年7月4日头颅MRI检查提示双侧基底节区、左放射冠、右枕叶及左侧海马结构散在亚急性梗塞灶(图1E~图1H)。2017年7月14日头MRI提示右侧枕顶叶、双侧岛叶、双侧

表1 患者入院后血常规检查结果

日期	白细胞/ $(10^9/L)$	中性粒细胞/ $(10^9/L)$	嗜酸性粒细胞/ $(10^9/L)$	嗜酸性粒细胞比例/%
2017-07-02	14.72	4.92	6.52	44.3
2017-07-05	14.16	6.32	5.42	38.3
2017-07-07	18.57	9.06	6.72	36.2
2017-07-11	14.99	6.31	5.27	35.2
2017-07-13	9.30	7.05	0	0
2017-07-14	10.39	8.97	0.01	0.1
2017-07-16	12.54	6.82	0.09	0.7



A~D (2017-07-01): 双侧基底节区、左侧放射冠、右枕叶散在斑点状及斑片状梗塞灶(箭头所示); E~H (2017-07-04): 双侧基底节区、左放射冠、右枕叶及左侧海马结构散在亚急性梗塞灶(箭头所示); I~L (2017-07-14): 右侧枕顶叶、双侧岛叶、双侧基底节区、右丘脑、双侧半卵圆中心可见片状及斑点状梗塞灶(箭头所示)。

图1 患者头颅MRI检查结果

基底节区、右丘脑、双侧半卵圆中心可见片状及斑点状梗塞灶(图1I~图1L)。脑电图显示中度异常。胸部X线片显示双肺肺间质改变(图2A)。胸部CT示双肺肺间质改变伴炎症,肺门淋巴结无肿大(图2B)。心电图显示窦性心律,QT间期略延长,ST-T改变。超声心动图显示升主动脉、肺动脉增宽,三尖瓣轻度反流,左室收缩功能测值正常。肌电图提示左上肢臂丛神经损伤。上肢彩超提示双上肢动静脉未见明显异常。双下肢彩超提示下肢动脉粥样硬化,左大隐静脉反流,双下肢股静脉、腘静脉未见明确血栓,双侧小腿肌间静脉血栓,部分再通。头颈部CTA检查未见异常。

骨髓染色体分析20个核型,均为正常女性核型,未见异常克隆。骨髓基因检测各融合基因阴性,未查到*IKZF1*、*ERG*、*MLL-PTD*基因突变。骨髓形态检查骨髓增生活跃,粒红比值增高,巨核细胞数量不少,嗜酸细胞比例增高(图3)。确定诊断为特发性嗜酸性粒细胞增多综合征(idiopathic hyper eosinophilic syndrome, IHES)。

诊疗经过:入院后给予吸氧、心电监护,阿司匹林200 mg/d抗血小板治疗,丙戊酸钠0.5克/次(每日2次)、阿托伐他汀20 mg/d调节血脂,低分子肝素抗深静脉血栓、改善微循环、清除自由基、抗感染治疗。入院第4天(2017年7月3日)中午患者突发意识障碍,伴右手抖动,双眼向左凝视,呼之不应,约10 min后抖动停止,意识未恢复,约1 h后再次出现上述症状,予镇静处理,抖动很快停止,但患者此后持续处于昏睡状态。2017年7月12日患者骨髓穿刺结果回报除外白血病,立即给予甲泼尼龙500 mg静脉点滴,每日1次,连续3 d,患者病情有所改善,开始自发睁眼,改为甲泼尼龙60 mg口服,患者自行睁眼时间逐渐延长,但无任何言语交流,余无明显变化。7月16日在患者家属要求下出院,院外继续口服甲泼尼龙。

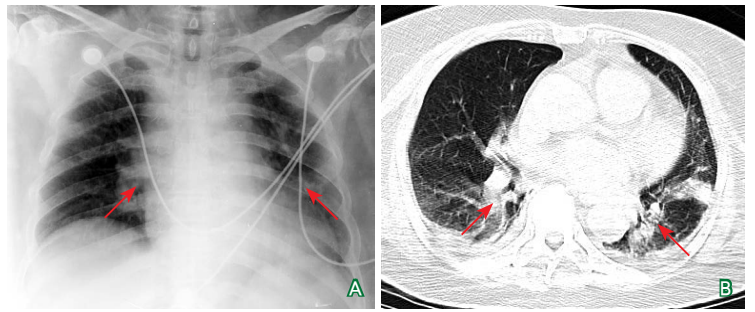


图2 患者胸部X线及CT检查结果
A: 胸部X片(2017-06-30)显示双肺肺间质改变(箭头所示); B: 胸部CT(2017-07-04)显示双肺肺间质改变伴炎症(箭头所示)。

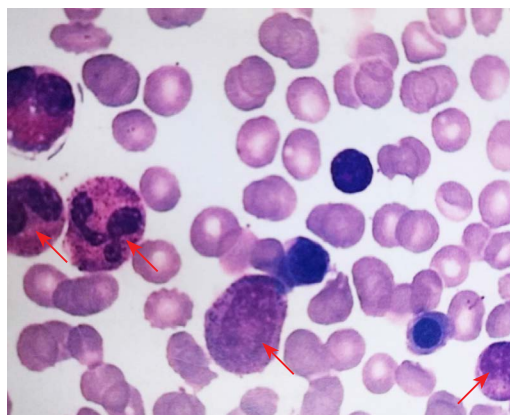
图2 患者胸部X线及CT检查结果

最终诊断:

继发性癫痫
急性脑梗死
嗜酸性粒细胞增多综合征
高血压1级(很高危)
高脂血症
下肢深静脉血栓形成
周围神经病
肺炎
低蛋白血症
贫血
叶酸缺乏

2 讨论

嗜酸性粒细胞增多综合征(hypereosinophilic syndrome, HES)是指外周血嗜酸性



骨髓形态检查骨髓增生活跃,粒细胞红细胞比值增高,巨核细胞数量不少,嗜酸细胞比例增高(箭头所示)。

图3 骨髓形态图

粒细胞计数 $>1.5\times 10^9/L$,并且持续时间超过6个月,或有证据证明嗜酸粒细胞组织浸润,并排除反应性增生及血液系统恶性肿瘤者(伴有不成熟的幼稚细胞,即嗜酸粒细胞性白血病),临床上统称为嗜酸粒细胞增多综合征。HES是一类病谱性疾病,包括良性和恶性疾病,良性者多为炎症性疾病,但少数病例有可能转化成恶性疾病。HES分为髓系增生性、淋巴细胞性、重叠型、家族性等临床亚型^[1]。HES常分为4类:①反应性嗜酸性粒细胞增多综合征,见于过敏性疾病、皮肤病(如银屑病)、感染;②继发性嗜酸性粒细胞增多综合征,见于结缔组织病、肿瘤、内分泌疾病、免疫缺陷病和间质性肾病等;③克隆性嗜酸性粒细胞增多综合征,见于慢性嗜酸性粒细胞白血病,急、慢性髓细胞白血病等;④IHES原因不明,是以嗜酸性粒细胞过量生成为特征的骨髓增生性疾病,可累及多系统。2008年,世界卫生组织提出了HES诊断新标准^[2]:①外周血嗜酸粒细胞 $>1.5\times 10^9/L$ 至少6个月;②反应性和继发性嗜酸粒细胞增多综合征除外;③髓系肿瘤包括急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)、骨髓增生异常(myeloproliferative neoplasms, MPN)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic, MDS)、MDS/MPN和系统性肥大细胞增生症除外;④具有免疫表型异常,细胞因子产生异常的T细胞群疾病除外;⑤具有因嗜酸性粒细胞增多产生的组织损害。

本例患者癫痫起病,颅内多发梗死灶,周围神经系统、呼吸系统、下肢血管、泌尿系统多个系统受累,大便常规未找到寄生虫,无明确的过敏史及用药史,外周血及骨髓嗜酸细胞明显增高,考虑为HES所致。因此,该病例符合IHES、脑梗死、继发性癫痫的诊断。

IHES是原因不明的嗜酸性粒细胞持续增高,主要累及皮肤、肌肉、神经、心脏、呼吸道、胃肠道、动静脉、肾脏、肝脏等系统的综合征^[3-17]。本例患者累及多个系统,包括神经系

统(周围神经、中枢神经)、呼吸系统、泌尿系统、下肢血管等多个系统(癫痫——广泛大脑皮层受累;左上肢麻木疼痛,腱反射减低,结合肌电图检查——周围神经受累;构音障碍,左侧肢体肌力减低——双侧大脑半球受累,右侧为著;双肺肺间质改变——呼吸系统受累;双下肢彩超提示下肢动脉粥样硬化,双侧小腿肌间静脉血栓——下肢血管受累;24 h尿 $\beta 2$ 微球蛋白 4.05 mg/L ——泌尿系统受累)。嗜酸性粒细胞通过脱颗粒,主要释放碱性蛋白、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白、嗜酸性粒细胞过氧化物酶和嗜酸性粒细胞神经毒素等,这些蛋白分子可通过血管内皮细胞损伤、血小板活化、血液高凝状态诱发脑梗死。

有文献显示,成人嗜酸性细胞增多患者神经系统并发症的发生率高达17%^[18]。HES是一种少见的脑梗死病因,以癫痫起病的更为少见,所以神经科医师在临床工作中对于脑梗死合并多系统损害的患者要关注血液检查的结果,尤其对于嗜酸性粒细胞增多且不明显的患者更要给予重视,否则容易误诊、漏诊,延误治疗,给患者造成不良后果。

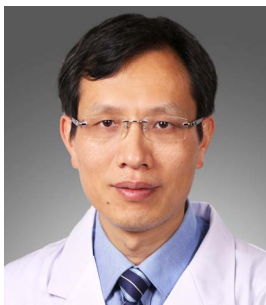
目前, IHES无统一的治疗方法,糖皮质激素为治疗IHES的一线用药^[19]。本例应用肾上腺糖皮质激素及抗血小板、抗凝药物治疗,临床症状有明显改善。

参考文献

- [1] GOTLIB J. Eosinophilic myeloid disorders: new classification and novel therapeutic strategies[J]. *Curr Opin Hematol*, 2010, 17 (2) : 117-124.
- [2] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue[M]. Lyon, France: IARC Press, 2008.
- [3] 闫天萌, 刘跃华, 左亚刚. 嗜酸性粒细胞相关性皮肤病[J]. *国际皮肤性病学杂志*, 2015, 41 (5) : 332-334.
- [4] 胡怀强, 唐吉刚, 曹霞, 等. 以嗜酸性多发性肌炎为突出表现的嗜酸性粒细胞增多综合征一例[J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, 20 (5) : 335-336.
- [5] KHAWAJA G A, DUGGAL A, KULKARNI A, et

- al. Hypereosinophilia-an unusual cause of multiple embolic strokes and multi-organ dysfunction[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7 (10) : 2316-2318.
- [6] LAI C H, CHANG S L, LIN W W, et al. Atypical presentation of intracardiac floating thrombi in hypereosinophilic syndrome complicated with stroke and systemic embolization; a case report[J/OL]. Medicine (Baltimore), 2015, 94 (43) : e1844. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001844>.
- [7] HE Y Q, ZHAO Y N, ZHU J M. Imaging diagnosis for left ventricular thrombosis in idiopathic hypereosinophilic syndrome; two case reports[J/OL]. Medicine (Baltimore), 2014, 93 (15) : e82. <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=25275526>.
- [8] HO-YOUNG YHIM, SANG-ROKLEE. Rapid left ventricular thickening and thrombus caused by FIP1L1/PDGFR α -negative hypereosinophilic syndrome[J]. Tex Heart Inst J, 2013, 40 (3) : 362-363.
- [9] 张远锦, 王梦媛, 樊东升. 嗜酸性粒细胞增多综合征伴脑梗死一例[J]. 中华内科杂志, 2016, 55 (8) : 642-644.
- [10] 梁琼, 陈一强, 孔晋亮, 等. 嗜酸性肺部疾病25例临床资料分析[J]. 中华内科杂志, 2015, 54 (5) : 426-430.
- [11] 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/OL]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (35) : e4658. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004658>.
- [12] 李佐霖, 洪旭初. 嗜酸性粒细胞增多表型慢性阻塞性肺疾病患者的临床特征[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2017, 10 (3) : 377-378.
- [13] 郭锐芳, 李宏亮, 胡燕梅, 等. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎254例分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38 (7) : 819-821.
- [14] 赵浩民, 刘扬, 洪欣, 等. 门静脉血栓为首发症状的嗜酸性粒细胞增多综合征1例并文献复习[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2016, 2 (3) : 251-253.
- [15] 徐伟豪, 郭文杰, 杨庭树. 以急性肺栓塞广泛下肢静脉血栓形成为首发症状的嗜酸性粒细胞增多综合征一例并文献复习[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38 (12) : 912-917.
- [16] 石国美, 周俊山. 以急性脑梗死为首发症状的变应性肉芽肿性血管炎1例报告[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28 (2) : 160.
- [17] 张耀全, 袁发焕, 王代红. 特发性嗜酸性粒细胞增多症致肾损害一例[J]. 中华肾脏病杂志, 2004, 20 (6) : 390.
- [18] MONTGOMERY N D, DUNPHY C H, MOOBERRY M, et al. Diagnostic complexities of eosinophilia[J]. Arch Pathol Lab Med, 2013, 137 (2) : 259-269.
- [19] GOTLIB J, COOLS J. Five years since the discovery of FIP1L1-PDGFR α ; what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias[J]. Leukemia, 2008, 22 (11) : 1999-2010.

(收稿日期: 2018-08-28)



点评专家: 陈黔妹 副主任医师

E-mail: doctercqm@163.com

工作单位: 清华大学第一附属医院神经内科

主要研究方向: 脑血管病、帕金森病

出诊时间: 周一上午、周四下午

专家点评:

嗜酸性粒细胞增多综合征是指外周血嗜酸性粒细胞计数 $>1.5 \times 10^9/L$, 并且持续时间超过6个月, 或有证据证明嗜酸性粒细胞组织浸润, 并排除反应性增生及血液系统恶性肿瘤者。嗜酸性粒细胞增多综合征可以累及多个系统, 本病例以癫痫起病, 累及包括神经系统(周围神经、中枢神经)、呼吸系统、泌尿系统、下肢血管等多个系统, 外周血及骨髓嗜酸细胞明显增高, 临床上比较罕见, 所以对于卒中合并多系统受累的患者要关注血液方面的问题, 及早明确病因, 对症治疗, 改善患者的预后。