

Research Progress of Hypereosinophilic Dermatitis

Liying Hao Huanhuan Hu Lijie Wang Jie Yang

North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei, 063000, China

Abstract

Hypereosinophilic dermatitis (HED) is a mild manifestation or benign end of hypereosinophilic syndrome (HES), and some scholars believe that it is a subtype of HES. Some of its causes and related mechanisms have been clarified, and systemic application of glucocorticoids is the first choice for the treatment of HED. Regarding its classification criteria, it is necessary to refer to HES, the paper reviews the etiology and pathogenesis, classification and treatment of HED.

Keywords

hypereosinophilic dermatitis; hypereosinophilic syndrome; classification; treatment

嗜酸性粒细胞增多性皮炎研究进展

郝丽颖 呼欢欢 王丽洁 杨洁

华北理工大学附属医院, 中国·河北唐山 063000

摘要

嗜酸性粒细胞增多性皮炎(HED)是嗜酸性粒细胞增多综合征(HES)的轻型表现或良性端,也有学者认为是HES的一个亚型。现已经明确其部分发病原因及相关机制,系统应用糖皮质激素是治疗HED的首选药物。关于其分类标准还需要借鉴参照HES,论文针对HED病因和发病机制、分类、治疗几方面进行综述。

关键词

嗜酸性粒细胞增多性皮炎;嗜酸性粒细胞增多综合征;分类;治疗

1 引言

嗜酸性粒细胞增多性皮炎(hypereosinophilic dermatitis, HED)是一种慢性复发性皮肤疾病,是由骨髓中嗜酸性粒细胞(EOS)移行至皮肤组织导致的。1981年由Nir等首次将其描述为一种独立的疾病^[1]。由于嗜酸性粒细胞综合征(hypereosinophilic syndrome, HES)的定义逐渐被认知,大家广泛总结HED为HES的一种轻型表现或良性开端,也有学者认为是HES的一个亚型,或特指仅有皮肤表现的HES,在临床上不常见。关于其发病率和患病率,目前中国和国际上尚未有明确研究报道,但已经明确其部分发病原因及相关机制。论文针对HED病因和发病机制、分类、治疗几方面进行综述。

2 嗜酸性粒细胞增多性皮炎病因和发病机制

血液和组织中的嗜酸性粒细胞增多是嗜酸性粒细胞综合

征(HES)、过敏性疾病和多种胃肠道疾病的特征,常常与白细胞介素-5(IL-5)的表达有关。有研究发现不同亚型的HES存在不同的病因。其中,两种亚型是淋巴细胞变异型HES(L-HES)和骨髓增殖型HES(M-HES),前者是由于T淋巴细胞分泌的嗜酸性细胞因子增加^[2-4],后者最常见的基因异常是FIP1L1-PDGFR α 融合基因,4号染色体上的间隙缺失导致干细胞突变^[5],它显示结构性酪氨酸激酶活性,并被认为导致嗜酸性粒细胞过度生产。这些亚型均与临床表现、预后和治疗反应的差异有关^[6]。

有学者在一篇研究中指出,HES可能是药物不良反应,相关用药可能是长期多年应用的。评估HES过程中,要仔细记录患者用药史,尤其要注意导致EOS升高可能性大的药物,包括抗惊厥药、抗生素和中草药。不可忽视的是任何药物都可能导致嗜酸性粒细胞增多症。嗜酸性粒细胞增多也可能是更广泛的全身性药物反应的一部分。有许多原因导致EOS升高,寄生虫感染是常见的一种,因此评估旅行史和潜在的寄

【作者简介】郝丽颖(1994-),女,华北理工大学在读研究生,皮肤病与性病学专业,从事嗜酸性粒细胞增多性皮炎研究。

生虫暴露对 HES 患者是至关重要的一点; 其他类型的感染对嗜酸性粒细胞计数有不同的影响, 病毒感染如 HIV 或人类 T 细胞白血病病毒 (HTLV), 也是导致 EOS 增多的原因。另外, 真菌环境中也可以观察到 EOS 计数的增加; 其他包括曲霉菌及孢子菌病也可导致 EOS 计数增多^[6]。

然而, 环境污染、相关感染及食品问题是否会导致 HED 的发生, 还需要更多研究来支持^[7]。在多种趋化因子的作用下, 骨髓中的嗜酸性粒细胞进入血液, 通过粘附穿过血管壁, 再移行至皮肤组织, 最后释放多种毒性介质, 从而促进炎症的发生, 最终导致发生各种皮损。但是现在对于大部分 HED 患者, 在骨髓中检测出嗜酸性粒细胞增多的原因目前还不清楚, 有一部分 HED 患者的始动因素与嗜酸性粒细胞增多综合征有相同之处。

HED 的发病原因及机制还需要进一步研究。因此, 国内外科研人员探讨 EOS 增多的原因, 及 HED 的发病机制, 为缓解临床症状, 寻找有效的治疗方法是很重要的。

3 嗜酸性粒细胞增多性皮炎分类

目前, HES 的分类方法很多, 其中 2005 年 International Eosinophil Societ^[5] 会议期间提出的分类方法得到大多数人认可, 此次分类, 骨髓增殖异常型 HES、异常 T 淋巴细胞型 HES 与家族型、不确定型、重叠型及伴随型一起归类于 HES。

临床医生可以进一步将 HES 细分为几种类型。原发性 HES 是由嗜酸性粒细胞系细胞的克隆性扩增定义的, 其中骨髓增殖型 HES (M-HES) 是文献中已知的最具特征性的例子^[8]。在原发性 HES 中, 分子缺陷在嗜酸性粒细胞系本身被识别, 这驱动了嗜酸性粒细胞的异常扩张和激活。在 M-HES 中, 一些 HES 患者被发现存在明显的髓系恶性肿瘤并伴有嗜酸性粒细胞增多症。

继发性 HES 被定义为由另一疾病过程释放的细胞因子驱动的嗜酸性粒细胞的多克隆性扩张, 典型的例子是淋巴细胞变异型 HES (L-HES)^[9]。在继发性 HES 中, 嗜酸性粒细胞本身不是克隆性的, 但它们在靶组织中的扩张和激活与克隆性 T 细胞、淋巴瘤或其他实体肿瘤等有关, 这些因素会导致嗜酸性粒细胞的扩张和嗜酸性粒细胞相关的器官损伤。大多数 HES 病例将被归类为特发性^[10-12]。据估计, 10~15% 的 HES 患者可能属于 L-HES 表型, 但由于无法检测到某些异

常的免疫表型, 这一数字可能被低估了^[13]。

家族型 HES 是一种罕见的疾病, 其病因不明的显著嗜酸性粒细胞增多症在后代中出现。通常表现为是无明显症状, 但一些受影响的家庭成员出现类似于 F/P 阳性 HES 的临床表现, 并可能伴有心脏纤维化和神经异常^[14]。

内部及外部多种因素可以共同影响到 HED, 对于 HED 目前还没有确切的分类方法。但是我们可以借鉴上文介绍的 HES 的分类方法, 也可以把 HED 分为特发性 HED、原发性 HED、继发性 HED^[15]。因此在临床工作过程中遇到 HED 患者, 不妨参照 HES 分类标准, 更仔细的询问病史以及完善相关检查, 以排除肿瘤相关原因导致的 EOS 升高, 准确地诊断及治疗, 方便观察患者预后情况。

4 嗜酸性粒细胞增多性皮炎的治疗

治疗 HED 的主要目的是缓解瘙痒及消除皮损, 通过观察血液中 EOS 计数来判断治疗效果。由于皮疹面积广泛, 并且伴随着明显的瘙痒, 这种疾病对很多患者来说是一种极其沉重的负担。HED 的治疗相对困难, 局部应用皮质类固醇大多效果不明显, 口服抗组胺药物通常可以轻微缓解瘙痒感, 但不会消除红斑和丘疹等皮损^[6]。以下将详细介绍几种治疗 HED 的药物。

4.1 糖皮质激素

皮质类固醇已经成为治疗 HED 最广泛和最有效的治疗药物之一。嗜酸性粒细胞很容易在皮质类固醇的作用下发生凋亡。因此, 糖皮质激素也是减缓和预防 HES 引起的终末器官损伤的中流砥柱^[16]。糖皮质激素可以作为所有类型 HES 的一线稳定疗法, 尽管最近的研究表明, 糖皮质激素的临床反应在很大程度上取决于 HES 亚型, 髓系和淋巴细胞变异体的反应最差^[17]。这一结果也可反映出不同 HED 患者对糖皮质激素的敏感性也不尽相同。

泼尼松的推荐起始剂量是每天 0.5~1mg/kg, 但如果嗜酸性粒细胞增多和症状不严重, 可以先尝试较低的剂量^[18]。在应用糖皮质激素治疗 3 日之内, 绝大多数患者可以看到外周血中 EOS 计数明显较前降低, 1~2 周内患者皮损数量及临床症状有效缓解, 大多数患者皮疹的 3~4 周后可完全消退。一旦患者病情稳定, 医生应注意逐渐减少治疗剂量。临床症状得到控制的患者, 可在 2~3 周内将糖皮质激素降低到初始治疗剂量的 20%~30%。在这个阶段, 要注意的是, 如果减少剂

量的过程太快,症状的复发情况很可能比治疗开始时更严重。此外,我们注意到许多患者无法完全停止使用强的松,剂量通常约为10~15mg/d,从而避免临床症状的发生或复发。但是调查数据显示,仍有一部分患者(约30%)对糖皮质激素反应不明感,或在治疗结束时仍需要较高水平剂量来控制临床症状。在这个阶段,仅使用糖皮质激素并不能控制患者不适的临床症状,可以与其他治疗方法相结合^[19]。

在应用过程中,还要全面考虑到与长期应用皮质类固醇治疗相关的并发症,条件允许的情况下,可能需要配合使用非类固醇药物共同维持后续治疗。

4.2 细胞毒性药物

羟基脲^[18]是治疗HED最常见的细胞毒药物,也是HES常用的二线制剂。它很容易获得,而且价格相对便宜,这使其成为一种合理的治疗选择。推荐剂量约为每天0.5~2g,半数以上的HED病患在使用药物后约7~14天能发现到外周血EOS计数呈下降趋势^[20]。

现在已经明确尝试了几种细胞毒性药物作为HES的维持治疗,包括:环磷酰胺、长春新碱、甲氨喋呤等。有关疗效的报道有限,而且这些药物有明显的副作用^[18]。这些药物一般不被推荐作为一线治疗。

现阶段缺乏特异性针对相关靶点药物,一部分患者对其耐药性较差,有很大的可能性伴发严重的副反应,副作用包括血液系统和消化系统的毒性作用。因为其主要损害EOS的发育,而不是直接作用于外周血中EOS,这导致起作用的时间比皮质类固醇慢,如果需要迅速降低EOS,它就不是一个理想的选择^[18]。还有一些研究表明,这是一种有效的联合用药。羟基脲在很多患者中因无效或不良反应而停用^[10]。一般来说,羟基脲不应作为单一治疗方案,当与皮质类固醇或干扰素- α 联合使用时可能最有效^[18]。

4.3 α -干扰素

临床上, α -干扰素最初在羟基脲和皮质类固醇治疗无效的患者中显示出益处^[21]。干扰素- α (IFN- α)可作用于多种细胞系,对多种亚型的HES有潜在疗效。该药物以嗜酸性粒细胞为靶点,但在体外也被证明能抑制CD4+T细胞的增殖和CD3+、CD4+T细胞产生IL-5^[18]。

α -干扰素作为对激素治疗不敏感的HED病人的新型选择,通常应用约100~300万单位/d的用量来进行皮下注射。

46名患者接受了干扰素- α 治疗,中位数为每周1400万单位。12名患者接受了该药物的单一治疗,其中2名患者完全缓解,4名患者部分缓解。联合应用糖皮质激素和干扰素- α 治疗的24例患者中,有18例获得完全或部分缓解。这些数据一定程度上说明了 α -干扰素的效果,但是仍有一部分患者最终停用,主要原因是不能耐受和缺乏疗效^[10]。

在开始使用干扰素- α 时,副作用是一个重要的考虑因素,因为通常患者会出现骨髓抑制、疲劳、肌痛、抑郁和自杀念头等。当干扰素- α 以低剂量开始并缓慢增加到有效水平时,流感样症状可能会随着时间的推移而减轻,但其他副作用的风险仍然存在^[18]。干扰素- α 仍然是一种可行的治疗选择,但必须考虑药物不耐受的重大问题。

4.4 酪氨酸激酶抑制剂

甲磺酸伊马替尼是目前唯一获得FDA批准的治疗HES的药物。它已经成为PDGFRA驱动的髓系HES的首选药物^[10]。但综合考虑价格及副作用等方面,伊马替尼不作为HED的常规或首选用药。FIPILI-PDGERA融合基因(F/P)和由此产生的酪氨酸激酶活性在M-HES的发展中的作用已经明确。推荐伊马替尼作为F/P阳性HES患者明确的一线治疗方案。考虑到潜在的益处和相对温和的副作用,伊马替尼的经验性试验可能是一个合理的选择,特别是在有骨髓增生迹象的患者中^[18]。

在患者群体中早期进行F/P融合基因的筛查,以便尽快确保伊马替尼作为F/P阳性患者的治疗的有效性,若不及早应用,这些患者的预后往往很差。在治疗反应方面,有研究说明,伊马替尼不仅在F/P融合患者中的有显著效果,对于F/P阴性患者的治疗同样存在潜在效果,提出了尚未确定的酪氨酸激酶突变的问题^[10]。相关研究表明,伊马替尼对F/P融合基因的患者来说,控制临床症状的有效率几乎接近于100%。通常提供最安全的控制水平约为400mg/次^[22]。

虽然伊马替尼一般耐受性良好,但仍有报道称,开始用药后可能会急性发展为充血性心力衰竭,可能是由于心肌内释放了细胞毒性嗜酸性粒细胞介体;已知血清肌钙蛋白升高的患者会增加这种并发症,因此建议如果在这类患者中开始使用伊马替尼治疗,应同时服用至少1mg/kg的泼尼松,以避免这种并发症的发生^[18]。

另外,两种酪氨酸激酶抑制剂尼洛替尼和索拉非尼,已

经在体外和小鼠模型中被证明对导致伊马替尼耐药性的天然 F/P 融合和 T674I 突变有效。达西替尼在体外显示了对天然 F/P 的疗效，其疗效与伊马替尼相似^[18]。简而言之，虽然其他酪氨酸激酶抑制剂已经显示出实验前景，但伊马替尼是目前研究最充分和最有效的选择。

4.5 生物制剂

FDA 批准的几种生物制剂在减少或耗尽循环中的嗜酸性粒细胞方面显示出潜在的益处，其中包括抗 IL-5（美泊利单抗和 SCH55700）或其受体（贝那利珠单抗）、IgE（奥马珠单抗）和 IL-4 α 受体亚单位（DUPILUM 单抗）的单克隆抗体。

抗 IL-5 的单克隆抗体与改善临床症状有着密切的关系，包括皮肤症状的减少，以及外周血液和真皮嗜酸性粒细胞的减少^[23]。美泊利单抗是一种人源化 IgG1 型 K 单克隆抗体，可与 IL-5 的 α 链结合，并阻止与 IL-5 受体的 α 亚单位结合。它目前被批准用于 12 岁及以上的嗜酸性粒细胞表型的严重哮喘的附加维持治疗。推荐剂量为 100mg，每 4 周皮下注射一次。不良反应包括头痛（19%）、乏力（5%）、湿疹（3%）、瘙痒（3%）、上腹痛（3%）、中和抗体免疫原性（6%）、流感（3%）、注射部位反应（8%）、背痛（5%）和肌肉痉挛（3%）^[24]。它能够减少这些患者的血管内皮细胞和组织中的嗜酸性粒细胞。对 HES 患者的长期治疗是有效的，耐受性良好，几乎没有严重的副作用^[25]。

参考文献

- [1] Nir M A, Westfried M. Hypereosinophilic dermatitis. A distinct manifestation of the hypereosinophilic syndrome with response to dapsone[J]. *Dermatologica*, 1981, 162(6): 444–450.
- [2] Zaheri S, Alam A, Marks A J, et al. Lymphocytic variant of hypereosinophilic syndrome[J]. *Clinical & Experimental Dermatology*, 2010, 35(6): 634–636.
- [3] Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes[J]. *Allergy*, 2004, 59(7): 673–689.
- [4] Roufosse F, Cogan E, Goldman M. The Hypereosinophilic Syndrome Revisited[J]. *Annual Review of Medicine*, 2003, 54(1): 169–184.
- [5] Klion A, Bochner B, Gleich G, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: A workshop summary report[J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2006, 117(6): 1292–1302.
- [6] Curtis C O P. Hypereosinophilic Syndrome[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016(02):240–251.
- [7] 张力, 严煜林. 嗜酸性粒细胞增多性皮炎 30 例临床分析 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2017, 46(08): 549–551.
- [8] A Tyrosine Kinase Created by Fusion of the PDGFRA and FIP1L1 Genes as a Therapeutic Target of Imatinib in Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome[J]. *New England Journal of Medicine*, 2003(11):544–546.
- [9] Simon H U, Plötz S G, Dumm R, et al. Correction: Abnormal Clones of T Cells Producing Interleukin-5 in Idiopathic Eosinophilia[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(1):32–35.
- [10] Ogbogu P U, Bochner B S, Butterfield J H, et al. Hypereosinophilic syndrome: A multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy[J]. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2009, 124(6): 1319–25.
- [11] Pardanani A, Brockman S R, Paternoster S F, et al. FIP1L1–PDGFRA fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia[J]. *Blood*, 2004, 104(10): 3038–3045.
- [12] Vaklavas C, Tefferi A, Butterfield J, et al. 'Idiopathic' eosinophilia with an Occult T-cell clone: prevalence and clinical course[J]. *Leukemia Research*, 2007, 31(5): 691–694.
- [13] Klion, Amy. Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment[J]. *Annual Review of Medicine*, 2009, 60(1): 293–306.
- [14] Lin A Y, Nutman T B, Kaslow D, et al. Familial eosinophilia: Clinical and laboratory results on a U.S. Kindred[J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 1998, 76(3): 229–37.
- [15] 王瑶, 郑捷. 嗜酸粒细胞增多性皮炎的研究进展 [J]. *实用皮肤病学杂志*, 2015, 8(03): 198–200.
- [16] Klion, A. D. How I treat hypereosinophilic syndromes[J]. *Blood*, 2009, 114(18): 3736–3741.
- [17] Khoury P, Abiodun A O, Holland–Thomas N, et al. Hypereosinophilic Syndrome Subtype Predicts Responsiveness to Glucocorticoids[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018(13):133–136.
- [18] Cogan E, Roufosse F. Clinical management of the hypereosinophilic syndromes[J]. *Expert Review of Hematology*, 2014(05):2154–2157.
- [19] Antoniu S A. Novel therapies for hypereosinophilic syndromes[J].

- The Netherlands Journal of Medicine, 2010, 68(1): 304–310.
- [20] Quintás–Cardama A, Cortes J. Therapeutic options for patients with clonal and idiopathic hypereosinophilia[J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2008, 17(7): 1039–1050.
- [21] Zielinski R M, Lawrence W D. Interferon–alpha for the hypereosinophilic syndrome[J]. *Annals of Internal Medicine*, 1990, 113(9): 716–718.
- [22] Tefferi, A. Modern Diagnosis and Treatment of Primary Eosinophilia[J]. *Acta Haematologica*, 2005, 114(1): 52–60.
- [23] Plotz S G, Simon H U, Darsow U, et al. Use of an anti–interleukin–5 antibody in the hypereosinophilic syndrome with eosinophilic dermatitis[J]. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349(24): 2334–2339.
- [24] Harish A, Schwartz S A. Targeted Anti–IL–5 Therapies and Future Therapeutics for Hypereosinophilic Syndrome and Rare Eosinophilic Conditions[J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2020(06): 1–17.
- [25] Roufosse F E, Kahn J E, Gleich G J, et al. Long–term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes[J]. *other*, 2013, 131(2):81–86.