

Loeffler 心内膜炎的研究进展

王振伟 王涟

(南京大学医学院附属鼓楼医院心血管内科, 江苏 南京 210008)

【摘要】 Loeffler 心内膜炎是嗜酸性粒细胞增多症主要的并发症, 病因及临床表现多种多样, 病理生理机制主要为嗜酸性粒细胞脱颗粒造成的直接或间接的心脏毒性作用。Loeffler 心内膜炎一般分为急性炎症坏死期、血栓形成期及纤维化期三个阶段, 其诊断方法复杂多样, 容易误诊, 目前心内膜心肌活组织检查为诊断金标准。Loeffler 心内膜炎若治疗及时, 一般预后良好。现重点对 Loeffler 心内膜炎的病因、病理生理学机制、分期、治疗与管理等方面进行阐述。

【关键词】 Loeffler 心内膜炎; 嗜酸性粒细胞性心内膜炎; 嗜酸性粒细胞增多症

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.06.019

Loeffler Endocarditis

WANG Zhenwei, WANG Lian

(Department of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

【Abstract】 Loeffler endocarditis is a major complication of eosinophilia. Its etiology and clinical manifestations are diverse. The pathophysiological mechanism is mainly direct or indirect cardiotoxicity caused by eosinophil degranulation. Loeffler endocarditis is generally divided into three stages: acute inflammatory necrosis, thrombosis and fibrosis. The diagnosis method is complex and diverse, and it is easy to be misdiagnosed. At present, endomyocardial biopsy is the gold standard for diagnosis. If Loeffler endocarditis is treated promptly, the general prognosis is good. This article mainly focuses on the etiology, pathophysiological mechanism, staging, treatment and management of Loeffler endocarditis.

【Key words】 Loeffler endocarditis; Eosinophilic endocarditis; Eosinophilia

Loeffler 心内膜炎又名嗜酸性粒细胞性心内膜炎或心内膜心肌病、嗜酸性粒细胞心肌炎, 是一种罕见的嗜酸性粒细胞增多症的主要并发症^[1]。Loeffler 心内膜炎作为一种罕见的获得性心内膜和心肌疾病, 其特征主要为顺应性急剧下降的任一或两个心室的急性舒张功能障碍或不伴附壁血栓^[2]。Loeffler 心内膜炎好发于男性, 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病症, 如果该病得不到及时治疗, 患者可能会出现心源性血栓、心律失常或急性心力衰竭等可能危及生命的并发症^[3]。嗜酸性粒细胞增多症和 Loeffler 心内膜炎患者大量增多的嗜酸性粒细胞还可能通过浸润心肌和冠状动脉参与急性心肌梗死的发生^[4]。目前诊断的金标准仍然为心内

膜心肌活检, 但因侵入性及高风险特点导致其临床应用受限。

1 病因

Loeffler 心内膜炎是嗜酸性粒细胞增多症的严重并发症, 约半数以上的患者会发生心脏受累, 并且是发病和死亡的主要原因^[5]。嗜酸性粒细胞增多症可分为特发性、原发性和继发性三种类型。特发性嗜酸性粒细胞增多症是罕见的一种类型, 无明显导致嗜酸性粒细胞数量升高的原因, 但这种 Loeffler 心内膜炎最常见^[6]。

2 病理生理学机制

Loeffler 心内膜炎的病理生理学机制尚不明确, 目前主要为嗜酸性粒细胞脱颗粒产生对心脏组织有毒性的蛋白质颗粒, 直接或间接损伤心肌组织, 同时破坏凝

血、抗凝调节机制的稳态。

2.1 嗜酸性粒细胞脱颗粒

嗜酸性粒细胞来源于骨髓原始造血干细胞,在粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、白介素-3(interleukin-3, IL-3)和 IL-5 等因子作用下可刺激嗜酸性粒细胞的产生^[7]。嗜酸性粒细胞在受到刺激时会发生脱颗粒,这些嗜酸性颗粒中含有高浓度的水解酶、阳离子及碱性蛋白质,其中阳离子蛋白包括主要碱性蛋白、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白、嗜酸性粒细胞源性神经毒素和嗜酸性粒细胞过氧化物酶,这些阳离子蛋白不仅是免疫调节的有效介质,也对心肌细胞产生极大毒性,并可产生自由基,进而诱导心肌细胞坏死和凋亡,并且心内膜心肌组织似乎对这些阳离子蛋白的心脏毒性极其敏感。

2.2 凝血-抗凝平衡调节机制的紊乱

首先,由于嗜酸性粒细胞阳离子蛋白与凝血调节蛋白的阴离子结构域结合,因此不能形成凝血调节蛋白-凝血酶复合物,该复合物可激活蛋白 C,是一种有效的抗凝剂,失去该复合物,也就意味着丧失其抗血栓形成作用。其次,嗜酸性粒细胞颗粒蛋白本身也可激活凝血因子。嗜酸性粒细胞的嗜伊红染色成分对血管内皮细胞也是非常有害的,并且可激活血小板、损害凝血调节蛋白的抗凝作用^[8]。

2.3 Loeffler 心内膜炎的潜在机制

Loeffler 心内膜炎与抗线粒体 M2 抗体有关。据报道,在一例老年女性 Loeffler 心内膜炎患者骨髓活检及心内膜心肌活检组织中发现抗线粒体 M2 抗体阳性。而丙酮酸脱氢酶复合物-E2 亚基正是抗线粒体 M2 抗体特异性抗原,这种抗原归线粒体所属。当心肌细胞线粒体损伤时可将丙酮酸脱氢酶复合物-E2 释放到细胞质中,诱发机体产生抗线粒体 M2 抗体,促使受损细胞的炎症激活^[9]。具体的机制过程及其他潜在的病理生理学机制还需科研人员进一步研究。

3 Loeffler 心内膜炎分期

3.1 急性炎性坏死期

Loeffler 心内膜炎发展的过程一般分为三个阶段^[10]。第一阶段是心肌细胞急性炎性坏死期(患病最初 1~2 个月),该阶段为嗜酸性粒细胞浸润心脏组织、脱颗粒和释放有毒蛋白质过程。早期阶段的组织病理学特征表现为嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润的急性心肌炎。当嗜酸性粒细胞浸润到心脏组织时,脱颗粒并释放毒性阳离子蛋白,诱导细胞凋亡和坏死。然而在该阶段,患者通常没有心脏特异性症状和体征^[11]。心电图可以表现为窦性心动过速、非特异性 ST 段异常或传导阻滞等,但通常异常不显著。超声心动图及心脏磁共振

也可能仅仅显示心肌间质水肿、左心室室壁厚度增加。当心内膜心肌活检时,会发现组织中主要碱性蛋白、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白和嗜酸性粒细胞过氧化物酶的沉积物。由于皮质类固醇可以抑制嗜酸性粒细胞的脱颗粒,因此已经提出将其作为 Loeffler 心内膜炎的一线治疗^[12]。据报道,一例 55 岁非洲裔美国男性患者,心内膜心肌活检证实处于急性炎性坏死期,连续使用类固醇治疗 1 月后症状及血液学异常得到彻底解决^[13]。因此,Loeffler 心内膜早期阶段尽早开始治疗最有可能逆转病情。

3.2 血栓形成期

第二阶段是血栓形成期(约 10 个月后),本阶段血管内皮损伤和血栓形成以及可能导致瓣膜功能障碍。可能有如下两种机制:首先,嗜酸性粒细胞脱颗粒导致未能形成凝血调节蛋白-凝血酶复合物,进而丧失抗血栓形成作用,即抗凝作用减弱。其次,嗜酸性粒细胞颗粒蛋白可激活凝血因子,即凝血作用加强。血栓最常累及二尖瓣,导致二尖瓣反流进行性加重,偶尔可能还会累及心房,该阶段可通过超声心动图和心脏磁共振来检查附壁血栓。在检测心室血栓方面,心脏磁共振似乎比超声心动图更敏感和更具有特异性^[14]。血栓脱落后可造成急性脑梗死^[15]、急性腹主动脉阻塞^[16],且可能是首发表现,而无心脏特异性症状及体征。

3.3 纤维化期

第三阶段是纤维化瘢痕形成阶段(1~2 年后)。其中血栓被纤维化取代,纤维化可涉及心内膜、瓣膜和腱索,心脏内皮细胞和瓣膜会变得纤维化和增厚,也可出现二尖瓣关闭不全,可能是纤维化瘢痕导致,也可能直接累及二尖瓣所致。纤维化阶段还可累及心脏传导系统,导致严重的心律失常。心内膜剥脱术往往是该阶段唯一有效的方法,术后大部分患者的症状会相对改善,当瓣膜反流较重时,可选择瓣膜置换术,由于机械瓣膜置换常可导致血栓并发症,建议首选生物瓣膜^[17]。当以上治疗仍无效时还可考虑心脏移植术。不管怎样,都要先进行内科治疗方案来降低嗜酸性粒细胞计数,效果不佳时再考虑外科手段。

4 诊断与鉴别诊断

Loeffler 心内膜炎因其无特征性表现易误诊为急性心肌梗死、急性心肌炎等心脏急症,一般可通过以下几方面来进行诊断:(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、心肌损伤标志物的升高、ST 段抬高或 T 波倒置以及心内膜增厚或心尖部血栓等,因无特

征性改变,故常是排他性诊断,心内膜心肌活组织检查为诊断金标准^[18]。

因 Loeffler 心内膜炎病情较复杂,故临床工作中常与急性心肌梗死、急性心肌炎、感染性心内膜炎相鉴别,此外,还常与以下几种疾病相鉴别:Churg-Strauss 综合征、巨细胞心肌炎、药物超敏反应等^[19]。

5 治疗与管理

Loeffler 心内膜炎的治疗管理需要考虑嗜酸性粒细胞增多的病因及程度、心脏受损分期及程度及治疗可能造成的不良反应,治疗主要目标是减轻嗜酸性粒细胞介导的心脏损伤。其治疗分为两个部分,其一是使嗜酸性粒细胞计数恢复正常,其二是改善嗜酸性粒细胞导致的心脏损伤,具体如下。

5.1 皮质类固醇药物

目前皮质类固醇药物仍是治疗 Loeffler 心内膜炎最广泛使用和最有效的一线药物。一项多中心研究发现,85%嗜酸性粒细胞增多症患者使用皮质类固醇单药治疗后 1 个月内部分或完全缓解。Loeffler 心内膜炎患者对皮质类固醇治疗的反应通常很快,有报道称治疗数天后左心室射血分数即得到改善,外周血嗜酸性粒细胞计数也逐渐恢复正常^[20]。据报道,一例首发结核性脑膜炎患者,经过抗结核治疗后诱发 Loeffler 心内膜炎,可能为抗结核药物诱发也可能为结核性脑膜炎疾病本身诱发,该患者由心内膜心肌活检确诊,在住院期间并发严重的心源性休克,在使用皮质类固醇治疗一周后症状得到改善,三个月后左心室和右心室增厚的肌明显改善,房室瓣反流明显减少,心包积液消失^[21]。

Loeffler 心内膜炎患者单独使用皮质类固醇及华法林持续 7 年仍保持良好的心室重构^[22],但使用皮质类固醇之前需要排除感染引起的继发性嗜酸性粒细胞增多,否则会使感染扩散加重病情。

5.2 羟基脲

羟基脲目前为 Loeffler 心内膜炎患者常用的二线药物,但因其血液及胃肠道毒性作用较大,故而只能低剂量使用,而低剂量使用可能无法有效控制患者病情,这也是其成为 Loeffler 心内膜炎二线药物原因之一。羟基脲主要作用于嗜酸性粒细胞生长发育过程,而不是像皮质类固醇直接作用于外周血嗜酸性粒细胞,因此起效一般较慢,如果需要迅速降低嗜酸性粒细胞数量,则不把羟基脲作为首先,这也是其成为二线药物的另一个原因。并且羟基脲单药治疗缓解率较低,最终大多数患者由于效果不佳或不良反应而停用羟基脲,而羟基脲联合皮质类固醇治疗时缓解率大大提高。羟基

脲与皮质类固醇或干扰素- α 联合使用时可能效果更佳。

其他降低嗜酸性粒细胞数量的治疗方法还包括 α 干扰素、酪氨酸激酶抑制剂、免疫调节剂、细胞毒药物及同种异体干细胞移植等。 α 干扰素和皮质类固醇联合治疗时大部分患者得到了完全或部分缓解^[23]。据报道,一例长期 Loeffler 心内膜炎患者联合使用抗凝药物、细胞毒药物及同种异体基因干细胞移植可以消除心室血栓^[24]。

5.3 心脏损伤治疗策略

Loeffler 心内膜炎患者入院后应根据病情常规使用抗心力衰竭、抗凝、抗心室重构及保护心肌细胞等药物治疗。Loeffler 心内膜炎患者常因二尖瓣严重反流而需更换二尖瓣。华法林或低分子量肝素可用于患有心室血栓的 Loeffler 心内膜炎或植入机械二尖瓣的患者。心内膜剥脱术及心脏移植术是 Loeffler 心内膜炎纤维化期最终治疗手段,目前尚无心脏移植病例报道。既往有死亡病例报道,患者在联合使用类固醇及羟基脲药物治疗后仍发生心室颤动而死亡,尸检发现心室颤动由广泛的心内膜心肌纤维化引起,因此在 Loeffler 心内膜炎纤维化期时使用内科药物治疗的同时应考虑联合外科手术手段治疗^[25]。据报道,一例老年女性纤维化期患者因右心室局限性限制性心肌病及难治性心力衰竭行右心室心内膜剥离术,术后因并发症再次行三尖瓣置换术及起搏器植入术,术后 6 个月患者右心房、右心室大小明显改善,右心室舒张压恢复正常,术后 1 年患者术前症状基本消失^[26]。

6 预后

一般来说,对类固醇有效的患者预后大多良好,对类固醇无反应者一般预后不良。但是由于基因突变导致的 Loeffler 心内膜炎患者在用酪氨酸激酶抑制剂治疗后也具有较好的预后。研究发现,嗜酸性粒细胞增多症患者的 10 年生存率不到 50%,而 Loeffler 心内膜炎纤维化期 10 年生存率更是不到 30%,1 年生存率也为 70%~80%^[27]。

7 总结

Loeffler 心内膜炎在嗜酸性粒细胞增多症患者中很常见,占 40%~60%,一般通过超声心动图及心脏磁共振成像来诊断,且心脏磁共振成像对疾病的分期具有较高的敏感性和特异性^[28]。Loeffler 心内膜炎易误诊为急性冠脉综合征,当心肌坏死严重或血栓脱落堵塞冠状动脉时会出现急性心肌梗死的症状及体征^[29]。其临床表现广泛,从轻度症状到严重症状,大部分患者主要表现为呼吸急促,二尖瓣最常受累,最常见二尖瓣反流^[30]。Loeffler 心内膜炎重在早发现、早诊断、

早治疗,早期治疗可逆转心脏的损伤,因此在发现嗜酸性粒细胞持续升高时应及时行超声心动图检查,即使患者无症状,也要密切跟进患者的病情,定期复查血常规及超声心动图,随访过程中心脏磁共振也不失为追踪心室血栓重要的辅助检查。在无明确病因的情况下,首选一线治疗方案:皮质类固醇药物及抗凝药物联合治疗,目的为迅速降低嗜酸性粒细胞数量并预防血栓形成及栓塞事件发生,然后针对病因治疗。在发生严重并发症时可考虑外科治疗,如瓣膜置换术、纤维化心内膜剥脱术及心脏移植术。Loeffler 心内膜炎患者的预后不仅与疾病严重程度有关,还与病因有关。根据已发表的病例报告发现,大多数 Loeffler 心内膜炎患者的预后良好^[31]。

参考文献

- [1] Hernandez CM, Arisha MJ, Ahmad A, et al. Usefulness of three-dimensional echocardiography in the assessment of valvular involvement in Loeffler endocarditis[J]. *Echocardiography*, 2017, 34(7):1050-1056.
- [2] Osovskaya NY, Kuzminova NV, Knyazkova II. Loeffler endocarditis in young woman—a case report[J]. *Pol Merkuriusz Lekarski*, 2016, 41(245):231-237.
- [3] Gao M, Zhang W, Zhao W, et al. Loeffler endocarditis as a rare cause of heart failure with preserved ejection fraction: a case report and review of literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(11):e0079.
- [4] 陈蕾蕾, 王德昭. 外周血嗜酸性粒细胞与急性心肌梗死关系研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(3):413-416.
- [5] Mankad R, Bonnicksen C, Mankad S. Hypereosinophilic syndrome: cardiac diagnosis and management[J]. *Heart*, 2016, 102(2):100-106.
- [6] Allderdice C, Marcu C, Kabirdas D. Intracardiac thrombus in leukemia: role of cardiac magnetic resonance imaging in eosinophilic myocarditis[J]. *CASE (Phila)*, 2018, 2(3):114-117.
- [7] Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, et al. Eosinophils: biological properties and role in health and disease[J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(5):709-750.
- [8] Sano K, Kobayashi M, Sakaguchi N, et al. A rat model of hypereosinophilic syndrome[J]. *Pathol Int*, 2001, 51(2):82-88.
- [9] Saito T, Kodani E, Katayama H, et al. Eosinophilic myocarditis associated with anti-mitochondrial M2 antibodies: a mechanism underlying the onset of myocarditis[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(37):3480-3481.
- [10] Kim NK, Kim CY, Kim JH, et al. A hypereosinophilic syndrome with cardiac involvement from thrombotic stage to fibrotic stage[J]. *J Cardiovasc Ultrasound*, 2015, 23(2):100-102.
- [11] Eicher JC, Bonnotte B, L'Huillier I, et al. Cardiovascular manifestations of eosinophilia: clinical and echocardiographic presentation[J]. *Rev Med Interne*, 2009, 30(12):1011-1019.
- [12] Yanagisawa T, Inomata T, Watanabe I, et al. Clinical significance of corticosteroid therapy for eosinophilic myocarditis[J]. *Int Heart J*, 2011, 52(2):110-113.
- [13] Beedupalli J, Modi K. Early-Stage Loeffler's endocarditis with isolated right ventricular involvement: management, long-term follow-up, and review of literature[J]. *Echocardiography*, 2016, 33(9):1422-1427.
- [14] Kleinfeldt T, Nienaber CA, Kische S, et al. Cardiac manifestation of the hypereosinophilic syndrome: new insights[J]. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99(7):419-427.
- [15] Mannelli L, Cherian V, Nayar A, et al. Loeffler's endocarditis in hypereosinophilic syndrome[J]. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2012, 41(4):146-148.
- [16] Seol SH, Song PS, Kim DK, et al. Loeffler's endocarditis presenting with acute abdominal aortic obstruction[J]. *Heart Lung Circ*, 2013, 22(11):966-967.
- [17] Madhwal S, Goldberg J, Barcena J, et al. Unusual cause of acute mitral regurgitation: idiopathic hypereosinophilic syndrome[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(3):974-977.
- [18] Hsieh FH. Hypereosinophilic syndrome[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 112(6):484-488.
- [19] Mubarik A, Iqbal AM. Loeffler Endocarditis[M]. StatPearls[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018 Jan-2018 Nov 23.
- [20] Dinis P, Teixeira R, Puga L, et al. Eosinophilic myocarditis: clinical case and literature review[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2018, 110(6):597-599.
- [21] Ni X, Sun JP, Yang XS, et al. Acute eosinophilic myocarditis[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3):1192-1194.
- [22] Lofifiego C, Ferlito M, Rocchi G, et al. Ventricular remodeling in Loeffler endocarditis: implications for therapeutic decision making[J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7(6):1023-1026.
- [23] Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic syndrome[J]. *Clin Rev Allerg Immunol*, 2016, 50(2):240-251.
- [24] Benezet-Mazuecos J, Marcos-Alberca P, Farre J, et al. Early differential resolution of right and left ventricular obliteration in Loeffler endocarditis after chemotherapy and anticoagulation[J]. *Circulation*, 2006, 114(24):e635-e637.
- [25] Chao BH, Cline-Parhamovich K, Grizzard JD, et al. Fatal Loeffler's endocarditis due to hypereosinophilic syndrome[J]. *Am J Hematol*, 2007, 82(10):920-923.
- [26] Alam A, Thampi S, Saba SG, et al. Loeffler endocarditis: a unique presentation of right-sided heart failure due to eosinophil-induced endomyocardial fibrosis[J]. *Clin Med Insights Case Rep*, 2017, 10:1179547617723643.
- [27] Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic[J]. *Br J Haematol*, 2006, 133(5):468-492.
- [28] Mansour MJ, Rahal M, Chammas E, et al. Cardiac involvement in hypereosinophilic syndrome[J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2018, 11(2):217-218.
- [29] Cooper LT. Eosinophilic myocarditis as a cause of acute cardiac syndromes: the importance of awareness[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(19):2376-2377.
- [30] Boggild AK, Keystone JS, Kain KC. Tropical pulmonary eosinophilia: a case series in a setting of nonendemicity[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(8):1123-1128.
- [31] Chen YW, Chang YC, Su CS, et al. Dramatic and early response to low-dose steroid in the treatment of acute eosinophilic myocarditis: a case report[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):115.

收稿日期: 2019-03-05