

急性髓系白血病伴非典型 Cogan 综合征 1 例报告并文献复习

赵萌¹ 赵岩¹ 李小丰¹ 任立参¹ 朱耿军¹ 李小霞¹ 於秋燕¹ 沈卫章¹

[关键词] Cogan 综合征;急性髓系白血病;糖皮质激素;化疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.07.012

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] D

Acute myeloid leukemia with atypical Cogan syndrome: A case report and literature review

Summary Cogan syndrome is an autoimmune systemic vascular inflammatory disease with a low incidence. The typical Cogan syndrome is characterized by non syphilitic interstitial keratitis associated with vestibulo-auditory dysfunction, while the atypical form is diverse in clinical manifestations and may involve multiple systems. Due to the lack of relevant knowledge in China, the diagnostic rate of such diseases is low. Here, we report a case of acute myeloid leukemia with atypical Cogan syndrome, review available research findings on how to diagnose and manage acute myeloid leukemia with atypical Cogan syndrome.

Key words Cogan syndrome; acute myeloid leukemia; glucocorticoids; chemotherapy

Cogan 综合征是一种自身免疫性系统性血管炎性疾病,其发病率低。典型 Cogan 综合征以非梅毒性角膜基质炎和前庭-听觉系统受累为特征,而非典型形式临床表现多样,可有多个系统受累。由于我国缺乏此类疾病相关认识,其诊断率较低,在此我们报道 1 例急性髓系白血病伴非典型 Cogan 综合征病例,并通过文献复习讨论急性髓系白血病伴非典型 Cogan 综合征的诊断及治疗体会。

1 病例资料

患者,男,43 岁,2018 年 2 月 22 日因双眼眼睑反复肿胀 2 个月,加重 1 周入我院眼眶科。患者入院 2 个月前双眼眼睑反复肿胀,曾先后到吉林大学中日联谊医院、吉林省肿瘤医院及吉林省一诺眼科医院就诊,行妥布霉素地塞米松眼液及玻璃酸钠眼液点眼,症状无好转,自行静点地塞米松 5 mg(每日 1 次静点 2 日),后减至 2.5 mg(每日 1 次静点 2 日),眼睑肿胀有所缓解。1 周前眼睑肿胀再次出现并进行性加重(图 1),伴周身关节游走性疼痛。专科体检:眼压右 14 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)、左 14 mmHg。右眼睑轻度肿胀,结膜充血,轻度水肿,瞳孔对光反应弱,晶状体密度增浓,玻璃体混浊。左眼眼睑肿胀,压痛(+),上转受限,结膜充血、水肿,瞳孔对光反应弱,晶状体密度增浓,玻璃体混浊。眼眶 MRI 示:右侧眼球略突出,双侧周围软组织增厚,部分眼肌增粗,眶脂体内信号不均(图 2)。免疫球蛋白+补体 C3、C4 示:IgG 18.8 g/L(正常值 7.53~15.6 g/L),IgA 4.82 g/L(正常

值 0.82~4.53 g/L),补体 C4 40.4 mg/dL(正常值 16~38 mg/dL),抗“O”(ASO)185 IU/mL(正常值 0~116 IU/mL),类风湿因子 22.6 IU/mL(正常值 0~20 IU/mL),高敏 C-反应蛋白 207 mg/L(正常值 0~7.44 mg/L),红细胞沉降率 60 mm/h(<16 mm/h)。抗角蛋白抗体、抗中性粒细胞胞质抗体、抗双链 DNA 抗体等均为阴性。给予糖皮质激素治疗(甲强龙 500 mg 每日 1 次静点 3 日;甲强龙 300 mg 每日 1 次静点 3 日;泼尼松片 70 mg 每日 1 次晨起顿服),眼睑肿胀、结膜水肿好转,激素逐渐减量停药。2018 年 3 月末患者再次出现双眼眼睑肿胀,并伴头痛,耳鸣,恶心,呕吐,关节痛,逐渐加重。2018 年 4 月于北京协和医院确诊为 Cogan 综合征,行环磷酰胺联合泼尼松治疗后以上症状明显好转(图 3)。

2018 年 11 月 4 日因间断发热 20 余天,发现全血细胞减少 2 周就诊于中国人民解放军三零七医院,行骨髓穿刺涂片示原始+早期幼稚细胞占 66.5%,免疫分型示 CD45 弱阳性细胞占全部有核细胞的 43.9%,异常细胞抗原表达以髓系为主,伴有 CD7、CD4 表达,TdT 阴性,融合基因 BCR-ABL、PML-RAR α 等阴性,FLT3/ITD、NPM1 等基因突变阴性,染色体核型正常,确诊为急性髓系白血病。于 2018 年 11 月 9 日给予 IA 方案诱导化疗 1 个周期,方案为:去甲氧柔红霉素 10 mg 静脉滴注 d1,20 mg 静脉滴注 d2~3;阿糖胞苷 200 mg 静脉滴注,每 12 h 1 次,d1~5。2018 年 12 月 20 日复查骨髓示原始+早期幼稚细胞占 5.5%。住院期间持续发热,先后应用美罗培南、亚胺培南、伏

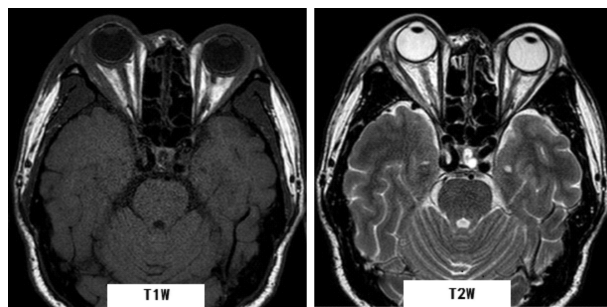
¹ 吉林大学第二医院肿瘤血液科(长春,130041)

通信作者:沈卫章,E-mail:shenweizhang2015@126.com

立康唑、两性霉素 B 脂质体、利奈唑胺、万古霉素等,发热一度好转。2019 年 1 月 10 日因阵发性心悸 1 个月余入我院心血管内科,因患者持续发热,粒细胞缺乏于 2019 年 1 月 14 日转入我科。血常规示:WBC $1.4 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $0.28 \times 10^9/L$,Hb 61 g/L,PLT $68.4 \times 10^9/L$;骨髓涂片检查示原始、幼稚单核细胞占 11%,偶见 Auer 小体;骨髓病理示幼稚阶段细胞广泛增生,网状纤维染色 MF-2 级,合并骨髓纤维化。患者入我科后仍持续发热,最高体温超过 $39.0^{\circ}C$,血培养及骨髓培养均为阴性,多次影像学检查未找到明确感染病灶,G 试验阴性,应用美罗培南、伏立康唑、万古霉素抗感染治疗无效。2019 年 1 月 28 日停用抗菌药物,应用甲泼尼龙 40 mg,日 1 次静点,2 天后体温正常。2019 年 1 月 29 日给予 CAG 方案诱导化疗 1 个周期,方案为阿柔比星 20 mg 静脉注射 d1~4;阿糖胞苷 20 mg 皮下注射,每 12 h 1 次,d1~14;重组人粒细胞集落刺激因子 $300 \mu g$ 皮下注射 d0~14。化疗期间体温保持正常,并于 2019 年 2 月 14 日激素减量为甲泼尼龙 30 mg 每日 1 次静点,2019 年 2 月 21 日激素减量为甲泼尼龙 24 mg 每日 1 次晨起顿服。2019 年 2 月 22 日复查血常规示:WBC $3.4 \times 10^9/L$,Hb 88 g/L,PLT $65.9 \times 10^9/L$,出院后激素逐渐减量。2019 年 3 月 4 日复查骨髓示未缓解,继续给予第 2 个周期 CAG 方案化疗(剂量同前),此时激素剂量为甲泼尼龙 20 mg 每日 1 次晨起顿服。2019 年 3 月 13 日患者出现头痛,体温升高,应用美罗培南抗感染治疗后,体温恢复正常。2019 年 3 月 15 日激素剂量调整为甲泼尼龙 12 mg 每日 1 次晨起顿服,期间因关节疼痛激素剂量调整为甲泼尼龙 16 mg 每日 1 次晨起顿服,关节疼痛好转后激素继续减量。2019 年 4 月 2 日复查血常规示:WBC $8.9 \times 10^9/L$,Hb 96 g/L,PLT $365.3 \times 10^9/L$,出院后激素继续减量。此后患者于中国人民解放军三零七医院行微移植,已完成第一阶段移植,糖皮质激素持续减量中(2019 年 8 月激素剂量为甲泼尼龙 4 mg 每日 1 次晨起顿服),体温正常,恢复良好,持续随访中。



图 1 患者双眼眼睑反复肿胀 2 个月



右侧眼球略突出,双侧周围软组织增厚,部分眼肌增粗,眶脂体内信号不均。

图 2 眼眶 MRI



图 3 泼尼松联合环磷酰胺治疗后症状缓解

2 讨论及文献复习

Cogan 综合征发病率极低,主要见于白种青壮年,发病年龄 3~70 岁,以眼内炎症和前庭-听觉功能不全,并且可能伴随系统性血管炎为特征。Cogan 综合征病因不明,目前认为其是一种自身免疫性系统性血管炎性疾病^[1-2]。

1980 年 Haynes 等^[3]提出典型和非典型 Cogan 综合征分类标准,此后其分类标准不断得到完善。目前认为典型 Cogan 综合征具有以下特征:①眼部病变:非梅毒性角膜基质炎;②突然发作类似梅尼埃病样前庭-听觉病变;③眼部病变和前庭-听觉临床表现发作时间间隔小于 2 年。非典型 Cogan 综合征具有以下特征:①与角膜基质炎相关或无关的眼部病变;②伴非梅尼埃病样前庭-听觉病变;③眼睛和听觉-前庭症状发生间隔时间超过 2 年。此外,Cogan 综合征患者可以伴随类似结节性多动脉炎的全身症状,如一般症状包括发热、体重减轻等;心脏受累可见瓣膜关闭不全、冠状动脉病变等;胃肠道受累可见腹泻、消化性溃疡等;其他系统如神经、骨骼肌肉、皮肤、肺部等均可受累^[4]。

Cogan 综合征实验室检查缺乏特异性,但某些参数可以异常,如红细胞沉降率、C 反应蛋白等^[5-6]。部分患者抗核抗体、抗中性粒细胞胞质抗体、类风湿因子等阳性^[6-7]。近几年检测出针对角膜抗原或内耳成分的抗体,但其敏感性和特异性受到限制^[7-8]。抗 Cogan 肽抗体以及抗 HSP-70(热休克蛋白 70)抗体检测可能有助于诊断^[8-10]。目前

Cogan 综合征主要诊断依据包括特征性前庭-听觉症状、眼部炎症及梅毒血清学阴性,结合其他非特异性实验室检查,排除其他相关疾病。此患者首先出现眼部症状,即双眼眼睑肿胀、结膜充血水肿,随后出现头痛,耳鸣,恶心、呕吐,关节疼痛,并逐渐加重。结合该患者病史、体检及辅助检查等符合非典型 Cogan 综合征临床诊断。非典型 Cogan 综合征临床表现多样,该患者以双眼眼睑肿胀为首发症状,之后出现前庭-听觉症状,目前以眶周肿胀为首发表现的 Cogan 综合征罕有报道^[11]。

Cogan 综合征治疗以糖皮质激素为基本药物,可联合免疫抑制剂。眼部症状对糖皮质激素滴眼液及局部阿托品反应良好,但出现前庭-听觉受累时,应早期应用大剂量糖皮质激素冲击治疗,联合免疫抑制剂可减少激素用量,减轻激素不良反应,抑制病情复发。生物制剂如抗肿瘤坏死因子- α 制剂、托珠单抗以及利妥昔单抗也可用于治疗。但由于缺乏随机、双盲试验比较各种方案疗效,很难针对治疗方案和适应证提出有益推荐^[1-2,10,12-14]。Cogan 综合征合并其他类型疾病微乎其微^[15-19],合并血液系统疾病更加少见,目前已知文献报道包括非典型 Cogan 综合征合并乳突骨低级别非霍奇金淋巴瘤^[20]、Cogan 综合征合并 B 细胞淋巴瘤^[16]、Cogan 综合征合并胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤^[16]等。该患首先确诊为 Cogan 综合征,因出现发热,全血细胞减少明确诊断为急性髓系白血病,经过 1 个周期 IA 方案诱导化疗,1 个周期 CAG 方案诱导化疗后,均未缓解且伴骨髓纤维化,预后差。患者化疗间歇期反复发热,无明确感染灶,并给予多种抗细菌和真菌药物治疗无效,考虑发热为非典型 Cogan 综合征全身症状,遂加用糖皮质激素治疗,并遵循激素减量原则,效果显著,此后患者体温控制良好。本病例提示 Cogan 综合征患者白血病治疗期间抗感染治疗无效的发热,需注意可能是 Cogan 综合征的全身症状表现,给疾病治疗带来极大困难,可以给相关临床医师工作提供诊治经验。

参考文献

- [1] Iliescu DA, Timaru CM, Batras M, et al. Cogan's syndrome[J]. Rom J Ophthalmol, 2015, 59(1): 6-13.
- [2] Tayer-Shifman OE, Ilan O, Tovi H, et al. Cogan's syndrome—clinical guidelines and novel therapeutic approaches[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2014, 47(1): 65-72.
- [3] Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, et al. Cogan syndrome: studies in thirteen patients, long-term follow-up, and a review of the literature[J]. Medicine, 1980, 59(6): 426-441.
- [4] Greco A, Gallo A, Fusconi M, et al. Cogan's syndrome: An autoimmune inner ear disease[J]. Autoimmun Rev, 2013, 12(3): 396-400.
- [5] Al-Shagahin H, Al-Hamaidah AM. Cogan's Syndrome in a Jordanian patient: A case report[J]. Alexandria J Med, 2014, 50(4): 377-380.
- [6] Glišić B, Stević-Carević S, Ristić G, et al. Cogan's syndrome: A case series [J]. Vojnosanitetski Pregled, 2018, 75(11): 1128-1133.
- [7] Aderdour M, Moutaouakil A, Raji A. Atypical Cogan's syndrome: Case report of an oculoaudiovestibular disease[J]. Am J Med Case Rep, 2014, 2(7): 139-142.
- [8] Lunardi C, Bason C, Leandri M, et al. Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome[J]. Lancet, 2002, 360(9337): 915-921.
- [9] Bonaguri C, Orsoni J, Russo A, et al. Cogan's syndrome: Anti-HSP70 antibodies are a serological marker in the typical form[J]. Isr Med Assoc J, 2014, 16(5): 285-288.
- [10] D'Aguanno V, Ralli M, de Vincentiis M, et al. Optimal management of Cogan's syndrome: A multidisciplinary approach[J]. J Multidiscip Healthc, 2017, 11: 1-11.
- [11] Beltagy A, Eshak N, Abdelnabi MH, et al. Aortic valve perforation in the setting of Cogan's syndrome [J]. Echocardiography, 2019, 36(8): 1590-1593.
- [12] Durtette C, Hachulla E, Resche-Rigon M, et al. Cogan syndrome: Characteristics, outcome and treatment in a French nationwide retrospective study and literature review[J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(12): 1219-1223.
- [13] Kamakura T, Lee DJ, Herrmann BS, et al. Histopathology of the human inner ear in the Cogan's syndrome with cochlear implantation[J]. Audiol Neurotol, 2017, 22(2): 116-123.
- [14] Shamriz O, Tal Y, Gross M. Autoimmune inner ear disease: Immune biomarkers, audiovestibular aspects, and therapeutic modalities of Cogan's syndrome[J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 1-18.
- [15] Georgakopoulos CD, Makri OE, Exarchou AM, et al. Atypical Cogan's syndrome presenting as bilateral endogenous endophthalmitis[J]. Clin Exp Optom, 2014, 97(1): 87-89.
- [16] Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, et al. Cogan syndrome: A retrospective review of 60 patients throughout a half century[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2006, 81(4): 483-488.
- [17] Venuti MG, Dhillon R, Bastiampillai T, et al. Cogan's syndrome and treatment-resistant psychosis[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2016, 50(5): 498-498.
- [18] Vavricka SR, Greuter T, Scharl M, et al. Cogan's syndrome in patients with inflammatory bowel disease—A case series[J]. J Crohns Colitis, 2015, 9(10): 886-890.
- [19] Chua EP, Mallett RB, Dahiya S. Cogan's syndrome with pyoderma gangrenosum: Management of two uncommon disorders with aggressive presentation in a patient [J]. BMJ Case Rep, 2018, 2018: bcr2017223876.
- [20] Kalogeropoulos C, Karachalios D, Pentheroudakis G, et al. Development of a low grade lymphoma in the mastoid bone in a patient with atypical Cogan's syndrome: A case report[J]. J Adv Res, 2015, 6(3): 523-527.

(收稿日期: 2019-11-25)