



Kasuistika | Case report

Heterogenní etiologie a klinický obraz srdečního postižení u hypereosinofilního syndromu: série kasuistik

(Heterogeneous aetiology and clinical presentation of cardiac involvement in hypereosinophilic syndrome: A case series)

Martin Kotrč^a, Miloš Kubánek^a, Pavlína Malíková^b, Dana Kautznerová^c,
Jacqueline Maalouf^d, Tereza Jančušková^e, Petr Lupínek^a, Jana Vrbská^a,
Vojtěch Melenovský^a, Josef Kautzner^a

^a *Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

^b *Pracoviště laboratorních metod, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

^c *Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

^d *Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česká republika*

^e *Synlab Genetics, Praha, Česká republika*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 12. 11. 2016

Přepřeván: 1. 6. 2017

Přijat: 23. 6. 2017

Dostupný online: 15. 7. 2017

Klíčová slova:

Eosinofilní myokarditida

Hypereosinofilie

Loefflerova endokarditida

SOUHRN

Úvod: Hypereosinofilní syndrom (HES) představuje heterogenní skupinu onemocnění definovaných nápadnou hypereosinofilií ($1,5 \times 10^9/l$), která přetrvává po více než šest měsíců a je provázena infiltrací a poškozením orgánů. Postižení srdce u HES je běžné a je spojeno s významnou morbiditou a mortalitou. Abychom ilustrovali aktuální možnosti diagnostiky a léčby tohoto syndromu, popisujeme tři případy HES s postižením srdce, nedávno diagnostikované na našem pracovišti.

Popis případů: Přinášíme sérii tří kasuistik HES s postižením srdce a klinickým obrazem zahrnujícím intrakardiální trombózu. V jednom z případů byla příčinou FIP1L1-PDGFR α -pozitivní myeloproliferace, úspěšně léčená imatinibem. Ve všech případech byly podávány kortikosteroidy a byla zavedena perorální antikoagulace antagonisty vitamínu K, a to s příznivými klinickými výsledky.

Závěry: Ačkoli HES s postižením srdce je vzácný, může mít závažné klinické následky a musí být diagnostikován včas. Důležitým následným krokem je pečlivá diferenciální diagnostika hypereosinofilie a její cílená léčba.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Introduction: Hypereosinophilic syndrome (HES) is a heterogeneous group of diseases defined by marked hypereosinophilia ($1.5 \times 10^9/l$) that persists more than 6 months with organ infiltration and damage. Cardiac involvement in HES is common and is associated with significant morbidity and mortality. To illustrate contemporary diagnostic and therapeutic methods, we reviewed three cases of HES with cardiac involvement, recently diagnosed in our institution.

Keywords:

Eosinophilic myocarditis
Hypereosinophilic
Loeffler endocarditis

Description of cases: We present a series of three cases of HES with cardiac involvement and clinical presentation in the form of intracardiac thrombosis. One of these cases was caused by FIP1L1-PDGFRα positive myeloproliferation and successfully treated with imatinib. All cases received corticosteroids and oral anticoagulation with vitamin K antagonists with favourable clinical outcomes.

Conclusions: Although HES with cardiac involvement is a rare condition, it may have severe clinical consequences and needs to be diagnosed early. Subsequent important step is careful differential diagnosis of hypereosinophilia and its targeted treatment.

Úvod

Hypereosinofilní syndrom (HES) je vzácné onemocnění s incidencí 0,35 případu na 1 000 000 obyvatel ročně [1]. Je definován přítomností závažné hypereosinofilie (HE) ($> 1,5 \times 10^9/l$) trvající více než šest měsíců bez průkazu sekundární etiologie a s přítomností orgánového poškození v důsledku infiltrace tkání eosinofily. Etiologie HES může být velmi různorodá (tabulka 1). Může souviset s klonální produkcí eosinofilů u hematologických onemocnění, s reaktivním vyplavováním eosinofilů u závažných klinických stavů nebo může zůstat neobjasněná (idiopatická) [1]. Pokud jde o poškozené orgánové systémy, HES nejčastěji postihuje plíce, srdce, gastrointestinální systém a periferní nervy. Srdeční poškození u HES poprvé roku 1936 popsal Loeffler jako „fibroblastickou parietální endokarditidu s nástěnnými tromby a eosinofilií v periferní krvi“, přičemž daný stav od té doby označujeme jako Loefflerovu endokarditidu. Hypereosinofilní syndrom se ovšem může projevit také jako izolovaná eosinofilní myokarditida [1]. Podle souhrnných dat se srdeční poškození vyskytuje u 20 % pacientů s HES [2]. Poškození srdce přitom u HES představuje hlavní příčinu morbiditu a mortality, a to s odhadovaným přežíváním 42% po 10–15 letech sledování [3–5]. Zpracovali jsme tři případy HES se srdečním poškozením, jež byly recentně diagnostikovány na našem pracovišti. Naše série kasuistik by měla ilustrovat aktuální diagnostické a léčebné možnosti, které máme u HES k dispozici.

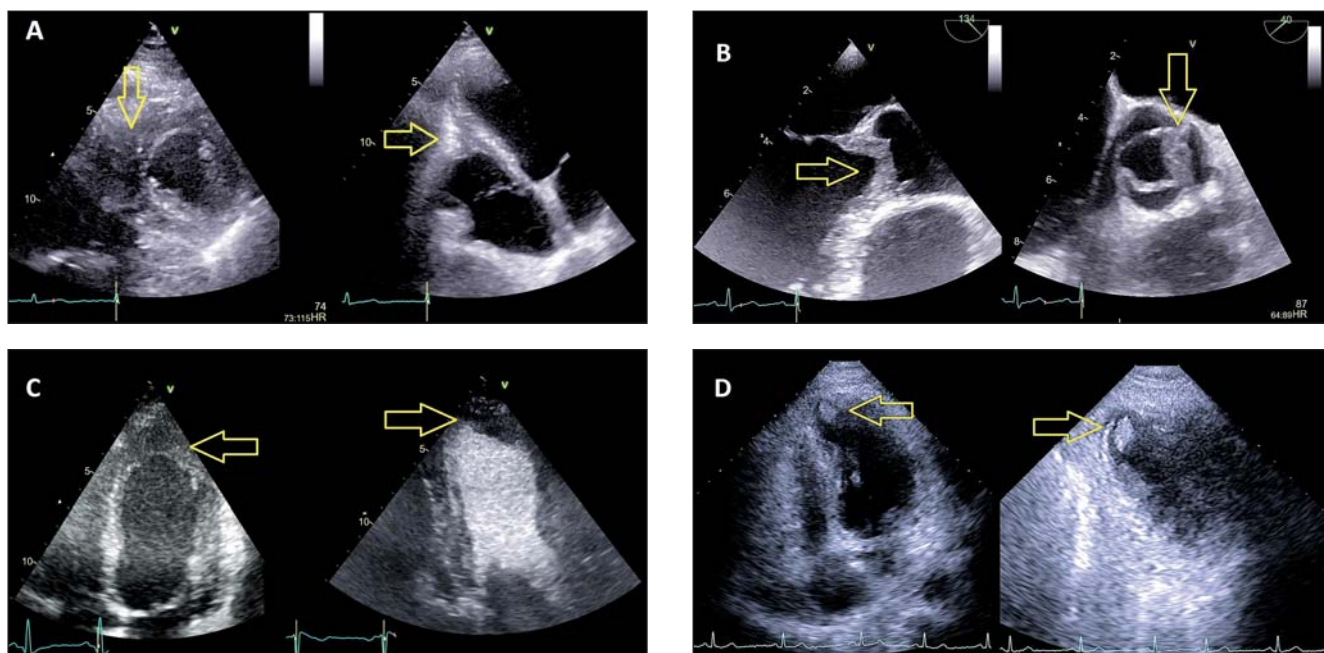
Provedli jsme retrospektivní analýzu relevantních klinických, laboratorních a zobrazovacích dat u tří pacientů s HES a poškozením srdce. Diagnostika HES vycházela z navrhovaných kritérií Pracovní konference o eosinofilních poruchách a syndromech (Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes; Vídeň, Rakousko; 27.–28. května 2011) [6]. Případy jednotlivých pacientů prezentujeme po získání jejich písemného informovaného souhlasu.

Kasuistiky

První kasuistika. 49letý muž bez anamnézy předchozích kardiovaskulárních onemocnění byl přijat pro subakutní uzávěr levostranného tibiofibulárního kmene, a to v návaznosti na klaudikace trvající deset dnů vzniklé po tenisovém zápasu. Podrobnějším rozbořením anamnézy byly odhaleny přechodné epizody zamlženého vidění v posledních 12 měsících, pro které byl vyšetřen oftalmologem a sledán po této stránce zdravým. Dva měsíce před přijetím k hospitalizaci byla u nemocného zjištěna výrazná hypereosinofilie. Při fyzikálním vyšetření pacient neměl hmatný tepenný puls v periférii levé dolní končetiny. EKG bylo v normě. Transthorakální echokardiografie odhalila měkkou pohyblivou hmotu na levém koronárním cípu aortální chlopně, zasahující do endokardu výtokového traktu levé komory, a obturující trombus v apexu pravé komory. Tyto nálezy byly potvrzeny a upřesněny jícnovou

Tabulka 1 – Etiologie hypereosinofilie

Primární (klonální): nádorové bujení kmenových buněk, myeloidních buněk či eosinofilů	
	PDGFR-α (destičkový růstový faktor alfa)
	PDGFR-β (destičkový růstový faktor beta)
	FGFR1 (receptor 1 pro růstový faktor fibroblastů)
	BCR-ABL (filadelfský chromosom s fúzním genem <i>BCR-ABL</i>)
	Chronická eosinofilní leukemie – blíže nespecifikována
Sekundární (non-klonální, reaktivní)	
	Malignity (akutní lymfoblastická leukemie, lymfom z T-buněk, některé solidní nádory apod.)
	Infekce (zejména infestace parazity)
	Alergie / onemocnění z přecitlivělosti
	Systémová onemocnění pojiva (např. Churgův–Straussův syndrom)
	Kožní onemocnění (atopická dermatitida, kopřivka, ekzém, Gleichův syndrom)
	Tropická endokardiální fibróza
	Metabolické abnormality (insuficience nadledvin)
	Onemocnění imunitního systému (např. Wiskottův–Aldrichův syndrom)
Idiopatický HES	

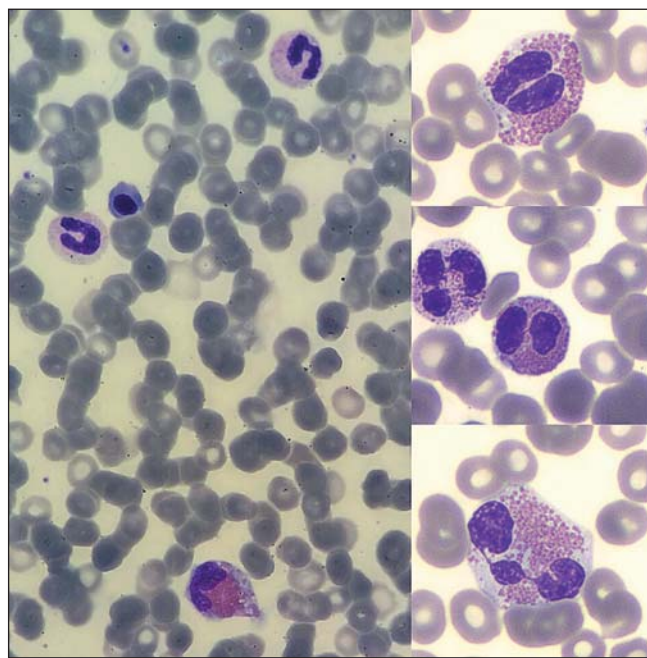


Obr. 1 – Echokardiografický obraz hypereosinofilního syndromu. (A) Obstrukce hrotu pravé komory (1. kasuistika, žlutá šipka). (B) Trombus levého koronárního cípu aortální chlopně (1. kasuistika, žlutá šipka). (C) Trombus v hrotu levé komory (2. kasuistika, žlutá šipka). (D) Semi-maligní trombus v hrotu levé komory (3. kasuistika, žlutá šipka).

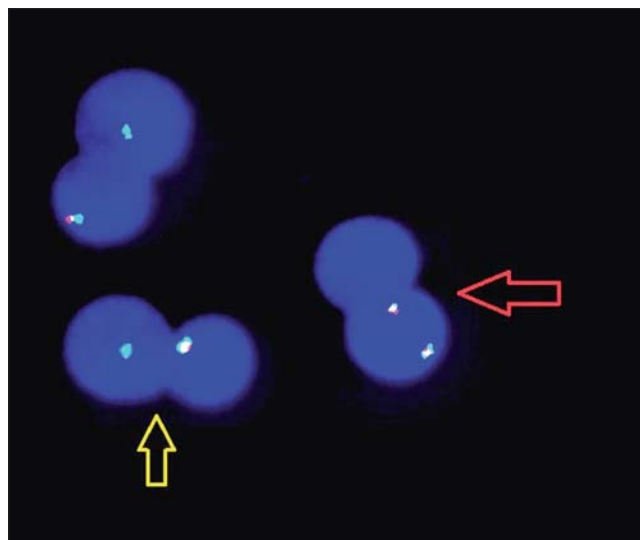
echokardiografií (obr. 1A–1C). Katetrizační intervence v uzavřené tepně byla kontraindikována, neboť by vyžadovala aplikaci lokální trombolýzy s rizikem destabilizace intrakardiálních trombů a možné systémové embolizace. Příznaky subakutní ischemie levé dolní končetiny ustoupily při intravenózní aplikaci nefrakcionovaného heparinu, přičemž kontrolní cévní ultrazvuk potvrdil částečnou rekanalizaci či přítomnost kolaterálního cévního

zásobení. Biopsie kostní dřeně následně vedla ke stanovení diagnózy HES na podkladě klonální myeloproliferace (obr. 2) a ke zjištění přítomnosti mutace FIP1L1-PDGFR α , jako diagnostické známky chronické eosinofilní leukemie (obr. 3). Byla zahájena terapie kortikosteroidy a imatinibem spolu s antikoagulací, díky čemuž došlo během sledování k významnému ústupu hypereosinofilie a k mírné regresi intrakardiálních trombů.

Druhá kasuistika. 43letá žena s anamnézou bronchiálního astmatu, výraznou eosinofilií trvající déle než 12 měsíců a s elevací antifosfolipidových protilátek byla odeslána do našeho centra kvůli dlouhodobým artralgiím,



Obr. 2 – Nátěr z biotického vzorku kostní dřeně u pacienta s chronickou eosinofilní leukémií (1. kasuistika) a polynukleárními dysmorfickými buňkami



Obr. 3 – FISH (imunohistochemická detekce aberace v lokusech 4q11-12). Jádra v interfázi s delecí v lokusech 4q11-12 (žlutá šipka), jádra v interfázi bez aberace (červená šipka).



Obr. 4 – Nález na magnetické rezonanci u hypereosinofilního syndromu: subendokardiální fibróza v apexu obou komor, s pozdním postkontrastním dosycováním (3. kasuistika, žlutá šípka)

bolestem na hrudi a pozitivitě troponinu. Fyzikální nález byl normální. Na EKG bylo patrné nápadné oploštění vln T v laterálních prekardiálních svodech, bez známek ischemie. Transthorakální echokardiografie po intravenózní aplikaci transpulmonální kontrastní látky Sonovue (2 ml) (Bracco International, Nizozemsko) odhalila trombotické hmoty v inferolaterální (23 × 9 × 8 mm) a apikální části (11 × 5 mm) levé komory (obr. 1D). Trombotická povaha těchto hmot byla potvrzena vyšetřením srdce magnetickou rezonancí. Je nutné zdůraznit, že nebyly zjištěny známky edému myokardu ani pozdní sycení gadoliniem, které by mohlo svědčit pro nekrózu či fibrózu tkáně. Biopsie kostní dřeně neprokázala klonální expanzi ani přeskupeň genů. V rámci další diagnostiky byly indikovány bronchoskopie a biopsie plic k vyloučení Churgova–Straussova syndromu, jakož i imunologické vyšetření s cílem vyloučit jakýkoli typ vaskulitidy. Následně byla stanovena diagnóza idiopatického HES se sekundárním antifosfolipidovým syndromem. Léčba kortikosteroidy vedla k normalizaci zastoupení eosinofilů v periferní krvi a antikoagulace zajistila významné zmenšení intrakardiální trombózy.

Třetí kasuistika. 48letý muž s anamnézou bronchiálního astmatu a výrazné eosinofilie v posledních čtyřech letech byl vyšetřován kvůli častým hospitalizacím pro hmotnostní úbytek s průjemem a recidivující plicní infiltráty. Trpěl rovněž příznaky svědčícími pro možnou polyneuropatii. Jeho fyzikální nález byl normální. Kolonoskopie odhalila nespecifický eosinofilní střevní zánět, v bronchoalveolární laváži bylo opakovaně zjištěno vyšší zastoupení eosinofilů (75–100 %). S ohledem na přítomnost hlubokých vln Q v anterolaterálních prekardiálních svodech na EKG, elevaci troponinu a mírnou systolickou dysfunkci levé komory podle echokardiografie byl pacient odeslán ke koronární angiografii. Nebyla zjištěna žádná významná léze věnitých tepen. Následně vyšetření srdce magnetickou rezonancí ukázalo pozdní sycení gadoliniem v subendokardiální části apexu levé komory a v přední apikální i laterální oblasti (obr. 4). Vyšetření souborně vedla ke stanovení diagnózy idiopatického HES. Byla zahájena léčba kortikoidy. Vzhledem k přítomnosti trombózy v apexu levé komory byl pacient po dobu jed-

Tabulka 2 – Klinické a laboratorní charakteristiky našich případů

	1. kasuistika		2. kasuistika		3. kasuistika	
	První návštěva	Poslední kontrola (24 měsíců)	První návštěva	Poslední kontrola (12 měsíců)	První návštěva	Poslední kontrola (48 měsíců)
Klinický obraz	Klaudikace, periferní embolizace (dolní končetina)		Artralgie a bolesti na hrudi		Plicní infiltráty, systémový zánět	
Eosinofily (abs/%)	7,96 × 10 ⁹ /l (55,3 %)	1,35 × 10 ⁹ /l (17,8 %)	2,5 × 10 ⁹ /l (23 %)	0,74 × 10 ⁹ /l (10,9 %)	27,2 × 10 ⁹ /l (63 %)	0,22 × 10 ⁹ /l (2,3 %)
Mutace FIP1L1-PDGFR	Přítomna		Nepřítomna		Nepřítomna	
Hs troponin T (ng/l)	< 10		90		1 134	
EFLK (%)	60	60	60		40	
Intrakardiální trombóza	Apex pravé komory	Apex pravé komory	Apex levé komory	Apex/laterální stěna levé komory	Žádná	Apex levé komory
Postižení chlopní	Mobilní struktury na aortální chlopní	Fibrotické změny a nově vzniklá aortální stenóza	Žádné	Žádné	Žádné	Žádné
Známky RKMP	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Jiné hrudní/břišní projevy	Žádné		Žádné		Zánět postižující plic a GIT	Periferní embolizace
Léčba	Kortikosteroidy + imatinib + antikoagulace		Kortikosteroidy + antikoagulace		Kortikosteroidy + antikoagulace	
Konečná diagnóza	Chronická eosinofilní leukemie		Idiopatický HES		Idiopatický HES	

EFLK – ejekční frakce levé komory; GIT – gastrointestinální trakt; HES – hypereosinofilní syndrom; RKMP – restriktivní kardiomyopatie.

noho roku antikoagulován warfarinem a následně byl převeden na monoterapii kyselinou acetylsalicylovou. O rok později u něj došlo k rozvoji embolizační ischemické cévní mozkové příhody s úspěšnou reperfuční terapií. Antikoagulační terapie byla znovu zahájena a při kontrolních echokardiografických vyšetřeních byla opakovaně vyloučena rekurence intrakardiálních trombů.

Diskuse

Naše série zahrnuje tři kasuistiky HES se srdečním postižením, recentně diagnostikované na našem pracovišti. Klinickému obrazu ve všech třech uvedených případech dominovala intrakardiální trombóza. Je zajímavé, že jako primární příčina HES byla u jednoho pacienta diagnostikována FIP1L1-PDGFR-pozitivní myeloproliferace, později úspěšně léčená imatinibem.

Patofyziologie srdečního postižení u HES

Postižení srdce u HES má tři stadia. První stadium je charakterizováno eosinofilní infiltrací myokardu s degranulací eosinofilů v této tkáni, jež vede k nekróze myocytů. Toto stadium zpravidla zůstává klinicky nerozpoznáno. Ve druhém stadiu se eosinofilní infiltrace rozšiřuje do endokardu a následně vzniká trombus *in situ*. Tromboembolické komplikace, postihující až 25 % případů a zatížené mortalitou v 10 %, mohou být prvním projevem zmíněného onemocnění [4–6]. K projevům tromboembolismu může docházet navzdory adekvátní antikoagulaci [7]. Všechny naše případy byly diagnostikovány ve druhém stadiu HES a byly komplikovány jednou časnou a jednou pozdní systémovou embolizací. Dlouhodobá antikoagulace tedy představuje povinnou součást terapie. Konečné stadium HES je charakterizováno tvorbou jizev v postiženém endokardu, což může vést k rozvoji chlopenní vady nebo restriktivní kardiomyopatie.

Diagnostické modalita

O srdečním postižení provázejícím HES bychom měli uvažovat u osob se závažnou eosinofilií ($>1,5 \times 10^9/l$) a s nálezem ztlustělého endokardu s nasedajícími tromby, zejména při zachování normální kinetiky srdeční stěny [1]. Echokardiografie představuje z hlediska potvrzení zmíněné diagnózy vyšetřovací nástroj první linie. Nejběžnějšími nálezy jsou obliterace apikální části komory tromby a infiltrace se ztlustěním chlopenních cípů (častěji u mitrální chlopně). Regionální abnormality týkající se kinetiky stěny levé komory a závažná diastolická dysfunkce se vyskytují méně často [1,3–5]. Kontrastní echokardiografie může být užitečná zejména pro rozpoznání hranic apikálních trombů u osob se suboptimálními echokardiografickými „okny“ [1]. Postkontrastní vyšetření srdce magnetickou rezonancí se ukázalo být senzitivnější z hlediska detekce časných stadií postižení srdce s edémem a zánětem myokardu [1]. Pomocí 3D echokardiografie a magnetické rezonance lze pacienty rovněž s výhodou sledovat [11]. Endomyokardiální biopsie může být užitečná pro potvrzení diagnózy u osob s nekonkluzivními nálezy vyplývajícími z neinvazivních vyšetřovacích modalit [1]. V našich kasuistikách k potvrzení postižení srdce v rámci HES stačily neinvazivní metodiky.

Diferenciální diagnostika a terapie

Zásadní součástí diagnostického procesu je pečlivá diferenciální diagnostika eozinofilie, popsaná v tabulce 1. U všech pacientů s HES by měl proběhnout molekulární screening na přítomnost mutace FIP1L1-PDGFR, neboť tyrosinkinázový inhibitor imatinib při průkazu této mutace představuje léčbu první linie [7,8]. Druhý krok spočívá v pátrání po možných příčinách sekundárního HES, jako jsou malignita, infekce, alergie nebo systémová onemocnění pojiva. Idiopatický HES je diagnózou *per exclusio-nem*. U sekundárního i idiopatického HES lze eosinofilii úspěšně potlačit kortikosteroidy [7,8]. Mezi doplňující léčebné možnosti patří perorální antikoagulace antagonisty vitamínu K a podávání diuretik pacientům s objemovým přetížením levé komory. Méně často bývá nutno indikovat operaci pro chlopenní vadu [9]. Transplantace srdce se může stát posledním východiskem v případech závažné restriktivní kardiomyopatie [10].

Závěry

Navzdory skutečnosti, že HES je vzácný, se s postižením srdce u tohoto syndromu setkáváme často jako příčinou závažné morbidity a mortality, především v důsledku projevů systémového tromboembolismu a/nebo srdečního selhání. Včasné stanovení diagnózy s využitím kontrastní echokardiografie a vyšetření srdce magnetickou rezonancí může tyto nepříznivé výsledné stavy odvrátit. Z pohledu léčby je důležitým diagnostickým krokem rozpoznání FIP1L1-PDGFR-pozitivní myeloproliferace, kterou lze cíleně léčit imatinibem. Terapie ostatních případů HES se opírá především o kortikoterapii.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Tato práce byla podpořena výzkumným grantem Ministerstva zdravotnictví ČR [MZ 15-27682A] a projektem Ministerstva zdravotnictví ČR pro rozvoj výzkumné organizace 00023001 (IKEM, Praha, Česká republika) – institucionální podpora.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Informovaný souhlas

Prohlašují, že všichni pacienti poskytli informovaný souhlas se zveřejněním výsledků.

Literatura

- [1] R. Mankad, C. Bonnicksen, S. Mankad, Hypereosinophilic syndrome: cardiac diagnosis and management, *Heart* 102 (2016) 100–106.
- [2] M.M. Crane, C.M. Chang, M.G. Kobayashi, et al., Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126 (2010) 179–181.

- [3] P.U. Ogbogu, B.S. Bochner, J.H. Butterfield, et al., Hypereosinophilic syndromes: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124 (2009) 1319–1325.
 - [4] C. Lefebvre, O. Bletry, P. Degoulet, et al., Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases, *Annales de Medecine Interne* 140 (1989) 253–257.
 - [5] C.J. Spry, J. Davies, P.C. Tai, et al., Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome, *Quarterly Journal of Medicine* 52 (1983) 1–22.
 - [6] P. Valent, A.D. Klion, H.-P. Horny, et al., Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 130 (2012) 607–612.e9.
 - [7] A.D. Klion, J. Robyn, C. Akin, Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome, *Blood* 103 (2004) 473–478.
 - [8] M.R. Del Bene, F. Cappelli, L. Rega, et al., Characterization of Löeffler eosinophilic myocarditis by means of real time three-dimensional contrast-enhanced echocardiography, *Echocardiography* 29 (2012) E62–E66.
 - [9] J. Gotlib, J. Cools, J.M. Malone 3rd, et al., FIP1L1-PDGFR alpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management, *Blood* 103 (2004) 2879–2891.
 - [10] C.W. Boustany Jr., G.W. Murphy, G.L. Hicks Jr., Mitral valve replacement in idiopathic hypereosinophilic syndrome, *Annals of Thoracic Surgery* 51 (1991) 1007–1009.
 - [11] D. Korczyk, G. Taylor, H. McAlister, et al., Heart transplantation in a patient with endomyocardial fibrosis due to hypereosinophilic syndrome, *Transplantation* 83 (2007) 514–516.
- Z anglického originálu online verze článku přeložila
MUDr. Kateřina Seltenreichová.*