

Kardiální postižení u pacienta s idiopatickým hypereozinofilním syndromem

(Cardiac involvement in a patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome)

**Benjamin Uwamahoro^a, František Toušek^b, Štěpánka Šindelářová^b,
Aleš Mokráček^c, Pavla Vítková^d, Jiří Kubále^e**

^a Interní oddělení, Nemocnice Tábor, a.s., Tábor

^b Kardiologické oddělení, Kardiocentrum, Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice

^c Kardiochirurgické oddělení, Kardiocentrum, Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice

^d Patologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice

^e Radiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 3. 1. 2022

Přijat: 19. 2. 2022

Dostupný online: 3. 10. 2022

Klíčová slova:

Hypereozinofilie

Hypereozinofilní onemocnění

Hypereozinofilní syndrom

SOUHRN

Hypereozinofilní syndrom (HES) je vzácné onemocnění charakterizované perzistující hypereozinofilií (HE) ($> 1,5 \times 10^9/l$), infiltrací a poškozením orgánů, jehož hlavní příčina není sekundární (reaktivní) HE. Je součástí heterogenní skupiny hypereozinofilních onemocnění (hypereosinophilic disorders, HD). Kardiiovaskulární postižení se vyskytuje u 40–50 % pacientů s HES a je spojeno s významnou morbiditou a mortalitou. Mezi projevy onemocnění patří srdeční selhání, intrakardiální trombózy, myokarditidy, arytmie a chlopenní vady. První projev může být fatální kardiogenní šok. V kazuistice popisujeme případ pacienta, který se prezentoval významnou mitrální regurgitací. Až po chirurgickém řešení, implantaci trvalého kardiostimulátoru pro úplnou atrioventrikulární (AV) blokádu byl diagnostikován idiopatický HES, který byl léčen kortikoterapií. V dalším průběhu došlo k rozvoji dilatační kardiomyopatie s nutností resynchronizační terapie. Při průkazu HE v periferní krvi jak u asymptomatických pacientů, tak u pacientů v průběhu léčby nebo po léčbě orgánových komplikací je včasná diferenciální diagnostika a cílená léčba nezbytná.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Hypereosinophilic syndrome (HES) is a rare disorder defined by a marked and persistent hypereosinophilia (HE) ($> 1,5 \times 10^9/l$), evidence of eosinophil-mediated organ damage, that is not the result of secondary (reactive) HE. HES is a part of a heterogeneous group of hypereosinophilic disorders. Cardiovascular involvement is present in 40–50% of patients with HES and is a major source of morbidity and mortality. Among its manifestations there are heart failure, intracardiac thrombosis, myocarditis, arrhythmias, and valve diseases. Fatal cardiogenic shock may be the first manifestation of the disease. We present a case report of a patient who presented with severe mitral regurgitation. It was after mitral valve valvuloplasty, permanent pacemaker implantation for complete atrioventricular block, that idiopathic HES was diagnosed and treated with corticosteroids. Furthermore, dilated cardiomyopathy developed, and an upgrade to cardiac resynchronisation therapy was performed.

Timely differential diagnosis and targeted treatment are of the utmost importance whenever HE is detected in both asymptomatic patients and those undergoing or after treatment of organ complications.

Keywords:

Hypereosinophilia

Hypereosinophilic disorders

Hypereosinophilic syndrome

Úvod

Hypereozinofilie (HE) představuje pro organismus vysoké riziko závažného orgánového poškození na podkladě infiltrace tkání eozinofily a jimi spouštěných procesů vedoucích ke strukturálním a funkčním změnám orgánů či jejich částí.^{1,2}

HE může být primární (klonální), sekundární (reaktivní) nebo idiopatická. Klinicky je HE buď asymptomatická, nebo se projevuje od minimálních symptomů až po závažné poškození různých orgánových systémů s možnými fatálními následky. Nejčastěji postihuje kardiovaskulární, respirační a gastrointestinální systémy, kůži a periferní nervovou soustavu.¹⁻³

Mezi rizikové faktory rozvoje kardiálního poškození u HES patří mužské pohlaví, splenomegalie, trombocytopenie, zvýšená koncentrace vitamínu B₁₂ v séru, dysplastické eozinofily a přítomnost většího množství atypických blastů. Podle nových poznatků jsou tyto faktory nejčastější u myeloproliferace *FIP1L1-PDGFR*.^{3,4}

Patogeneze kardiálního poškození

Kardiální poškození probíhá zpravidla ve třech stadiích. Ze studií vyplývá, že se akutní nekrotické stadium projevuje při krátkém trvání onemocnění (v průměru 5,5 týdne), zatímco trombotická fáze nastává, když je průměrná doba trvání deset měsíců. Pozdní fibrotická fáze je popsána zhruba po 24,5 měsíce trvání onemocnění.³

Nekróza: Eozinofilní infiltrace myokardu a následná nekróza způsobená uvolněními kationickými proteiny při degranulaci eozinofilů. V této fázi je pacient většinou asymptomatický, bez detekovatelné patologie na echokardiografii a EKG.

Trombóza: Postihuje obě komory, výtokové trakty a subvalvulární oblasti. Příčinou trombózy je poškození vaskulárního systému komorové stěny. Narušení endotelia odhalí von Willebrandův faktor, kolagen a tkáňový faktor, které v přítomnosti trombocytů a aktivovaného faktoru VII vyvolávají kaskádu vedoucí k tvorbě fibrinových trombů. Eozinofily navíc obsahují tkáňový faktor a mohou také stimulovat jeho exprimování endotelem.⁵ Takto po-

tencovaná fibrinogeneze u HES vede k celkovému hyperkoagulačnímu stavu s tromboembolickými komplikacemi.

Fibróza: Poslední fáze vývoje trombů, která vede ke zjizvení endokardu.³

Klinické projevy kardiovaskulárního poškození u HE závisejí na lokalizaci a rozsahu poškození v jakémkoli z výše uvedených stadií. Ve fázi nekrózy se může rozvinout potenciálně fatální akutní eozinofilní myokarditida. K první manifestaci může dojít až v poslední patogenetické fázi vedoucí k restriktivní nebo dilatační kardiomyopatii a/nebo k poškození závěsného aparátu atrioventrikulárních chlopní.³

Diagnostické a terapeutické postupy

Fyzikální vyšetření, EKG, echokardiografie a rentgenový snímek hrudníku jsou základní vyšetření, která by měl absolvovat každý pacient s HE. V případě normálního nálezu je doporučeno opakovat echokardiografii každých šest měsíců k posouzení tloušťky komorových stěn, systolické a diastolické funkce, struktury a funkce chlopní a přítomnosti intrakardiálních trombů. Magnetická rezonance prokazuje větší senzitivitu z hlediska detekce časných stadií poškození srdce se zánětem myokardu.⁶ Endomyokardiální biopsie může být provedena při neprůkazných výsledcích neinvazivních vyšetření.^{3,7}

Je nezbytně nutné paralelně vyšetřit pacienta pro sekundární HE (tabulka 1) včetně molekulárního screeningu na přítomnost mutace *FIP1L1-PDGFR*. Při průkazu této mutace je lékem první volby inhibitor tyrosinkinázových receptorů imatinib. Kombinace s kortikosteroidy je doporučena v případě srdečního selhávání nebo elevace hodnoty troponinu.³ Idiopatický HES je diagnostikován *per exclusio-nem*. K potlačení hodnoty eozinofilů slouží kortikosteroidy jako monoterapie u idiopatického HES nebo v kombinaci s kauzální terapií u sekundárních HE.⁶ V případě asymptomatické HE bez průkazu sekundární etiologie jde podle klasifikace Mezinárodní pracovní skupiny pro eozinofilní onemocnění (International Cooperative Working Group on Eosinophilic Disorders, ICOG-EO) o HE nejasného významu (tabulka 1). Pacienti v této skupině mají dobrou prognózu a měli by být pouze sledováni.¹

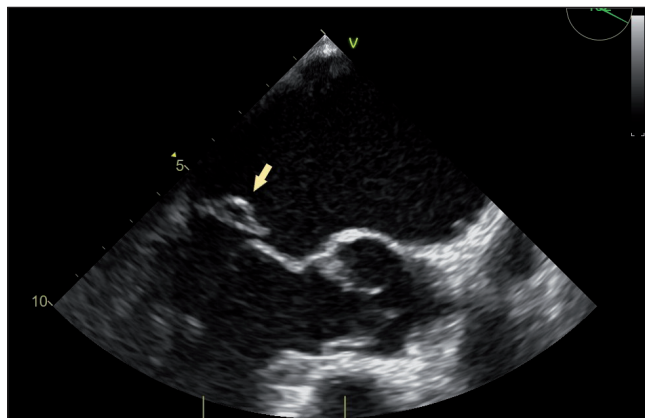
Tabulka 1 – Souhrn definic a diagnostických kritérií HE podle Mezinárodní pracovní skupiny pro eozinofilní onemocnění (International Cooperative Working Group on Eosinophilic Disorders, ICOG-EO)

Hypereozinofilie (HE)	- Eozinofily > 1,5 × 10 ⁹ /l v periferní krvi dvakrát po delší dobu než jeden měsíc a/nebo - tkáňová eozinofilie (> 20 % všech jaderných buněk v kostní dřeni, a/nebo rozsáhlá infiltrace bioptického nebo nekroptického vzorku a/nebo významné ukládání proteinů z eozinofilních granul)
Sekundární (reaktivní) HE	- Hematopoetické malignity - Ostatní malignity - Alergické, reaktivní (např. při infekci) a dalších imunopatologických stavech - Ostatní vzácné stavy s HE
Hypereozinofilní syndrom (HES)	- Splněná kritéria HE v periferní krvi a - orgánové poškození přiřaditelné ke tkáňové HE a - vyloučení sekundární (reaktivní) HE jako hlavní příčiny
HE nejasného významu	- Splněná kritéria HE v periferní krvi a - absence klinických symptomů a/nebo důkazu orgánové dysfunkce
Overlap HE syndromy	Kritéria pro HES + ANCA negativní EGPA (eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou)
HE s poškozením jednoho orgánu	

Podle manifestace kardiálního postižení je indikována obvyklá terapie srdečního selhání, antikoagulační terapie, implantace kardiostimulátoru u významných převodních poruch, operační řešení významných chlopenních vad a v poslední řadě transplantace srdce v případě závažné restriktivní kardiomyopatie při endomyokardiální fibróze s refrakterním srdečním selháním.^{3,6,8}

Kazuistika

Muž, 68 let, bez anamnézy kardiovaskulárních onemocnění byl vyšetřen ambulantním kardiologem pro progredující dušnost. Echokardiograficky byla zjištěna významná mitrální regurgitace při prolapsu zadního cípu na podkladě parciální ruptury závěsného aparátu (obr. 1), ostatní parametry byly bez významné patologie. Pacient byl referován do kardiocentra ke katetrizaci.



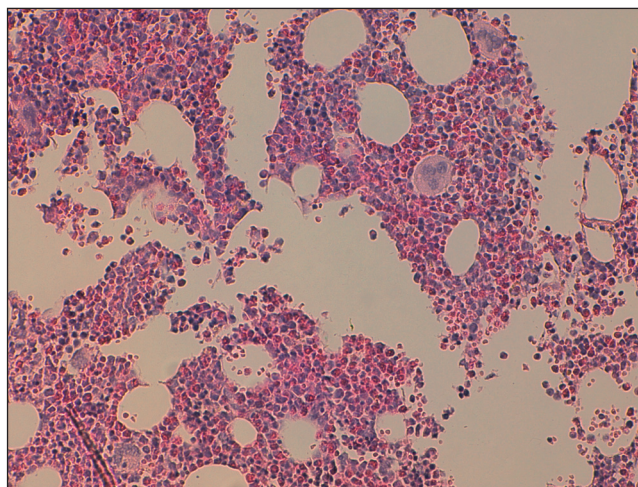
Obr. 1 – Jícnová echokardiografie: prolaps segmentu P2 zadního cípu mitrální chlopně

Vstupně byl kardiopulmonálně kompenzovaný, na EKG měl sinusový rytmus bez ložiskových změn, laboratorně byly troponin I a NT-proBNP v mezích normy. Jícnová echokardiografie prokázala rupturu závěsného aparátu pro segment P2 zadního cípu. Anulus a přední cíp nevykazovaly strukturální abnormality, ostatní chlopně byly bez významné vady, stěny měly normální tloušťku, dutiny nevykazovaly patologický obsah, obě komory měly normální systolickou funkci. Byla provedena selektivní koronarografie bez průkazu významné léze věnčitých tepen.

U pacienta byla indikována časná plastika mitrální chlopně. Byla provedena resekce segmentu P2 a implantován ring. Operace a následná hospitalizace proběhly bez komplikací a pacient byl propuštěn do ambulantní péče sedmý den po operaci.

Osm měsíců po propuštění byl na jiném pracovišti pacientovi implantován kardiostimulátor pro úplnou AV blokádu.

Pro zhoršující se dušnost a perzistující slabost byl pacient odeslán na naše pracoviště k dovyšetření. Kardiostimulační systém byl v pořádku, echokardiograficky (včetně vyšetření jícnovou sondou) byla zjištěna mírná hypertrofie stěn levé komory s hraniční systo-



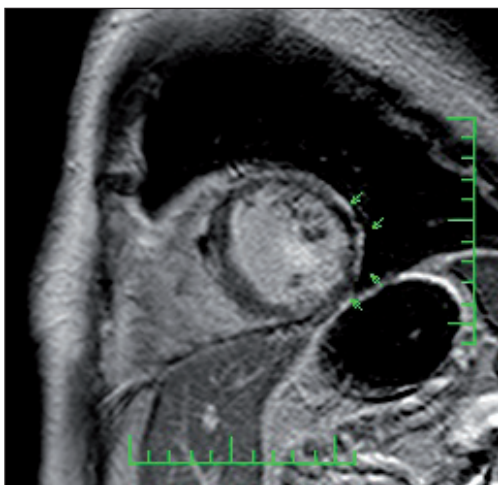
Obr. 2 – Cytologie kostní dřeně: zmnožené zralé eozinofilní granulocyty

lickou funkcí, příznivý výsledek po plastice mitrální chlopně, ostatní chlopně byly bez významné vady, nebyly přítomny známky plicní hypertenze či infekční endokarditidy. V krevním obraze byla přítomna leukocytóza $12,8 \times 10^9/l$ s výraznou eozinofilií $5,5 \times 10^9/l$. Z předchozích vyšetření krevního obrazu na různých pracovištích je patrná intermitentní HE. Po vyloučení infekce následovalo hematologické vyšetření. Molekulární screening neprokázal přítomnost mutace *FIP1L1-PDGFR* (marker chronické eozinofilní leukemie) ani dalších markerů myeloproliferace (mutace *V617F* v genu pro Janusovu kinázu 2, mutace *W515L* a *W515K* v genu *MPL* nebo v exonu 9 genu pro kalretikulin). Histologický nále v kostní dřeni neměl charakter myeloproliferativního syndromu, přítomny byly četné zralé eozinofilní granulocyty (obr. 2).

Stav jsme uzavřeli jako idiopatický HES a zahájili kortikoterapii (Prednison 60 mg denně) a pacienta propustili do ambulantní péče. Při pravidelných kontrolách byl zřetelný zlepšující se klinický stav pacienta a pokles zastoupení eozinofilů v periferní krvi. Dávka Prednisonu byla postupně snížena na udržovacích 5 mg denně.

K další hospitalizaci došlo o dva roky později pro srdeční selhání. Na EKG byla síněmi spouštěná stimulace komor, při inhibici byla přítomna AV blokáda III. stupně se širokými komplexy QRS (160 ms). Echokardiograficky byla nově zjištěna dilatace a těžká dysfunkce levé komory s ejekční frakcí 25 % a známkami inter- a intrakomorové dyssynchronie. Nález na mitrální chlopně po předchozí plastice byl příznivý, byla přítomna jen reziduální nevýznamná regurgitace. Po kompenzaci akutního stavu byla provedena selektivní koronarografie, která vyloučila koronární etiologii dysfunkce levé komory. Magnetická rezonance prokázala dilataci levé komory a fibrotické změny myokardu zejména v oblasti střední části laterální stěny (obr. 3). Následně byla u pacienta indikována resynchronizační terapie.

Rok po implantaci biventrikulárního kardioverteru-de-fibrilátoru je pacient kardiopulmonálně stabilní bez epizod dekompenzace srdečního selhání. Na EKG je 100% biventrikulární stimulace.



Obr. 3 – Magnetická rezonance srdce: pozdní syčení gadoliniem při myokardiální fibróze

Diskuse

Insuficience mitrální chlopně, porucha převodního systému a dysfunkce levé komory, pro které náš pacient byl hospitalizován v průběhu dvou let, patří mezi nejčastější popisované manifestace pozdní fáze kardiálního poškození u HES.^{3,6} Z předchorobí je patrné, že akutní fáze onemocnění pravděpodobně nastala zhruba 12 měsíců před první hospitalizací, kdy pacient prodělal „těžkou virozu“ s bolestmi na hrudi, která odezněla a pro kterou nenavštívil lékaře.

AV blokáda s velkou pravděpodobností nebyla komplikací kardiokirurgického výkonu, neboť nastala s velkým odstupem od operace (osm měsíců). Pozdní pooperační úplná AV blokáda projevující se po více než 30 dnech od operace je velmi vzácná a byla dokumentována jen u pacientů se zachytem intermitentní AV blokády a změnami morfologie komplexů QRS a/nebo prodloužení intervalu PR v časném pooperačním období ve srovnání s předoperačním EKG.^{9,10} Tato kritéria nebyla splněna.

Naše kazuistika zdůrazňuje závažnost onemocnění a úskalí v jeho diagnostice a léčbě. Kromě etiologické a klinické heterogenity HE je další významnou překážkou v diagnostice absence specifických biomarkerů.^{1,2} Byly také dokumentovány případy eozinofilní infiltrace orgánů bez průkazu HE v periferní krvi.^{1,11}

Ani vyloučení sekundární etiologie HE není jednoduchý proces, zvláště u polymorbidních pacientů, kde HE může být považována za sekundární při některé ze stavajících diagnóz a může případně maskovat idiopatický HES (tabulka 1).

Závěr

Hypereozinofilní syndrom je vzácné onemocnění. Vzhledem k heterogenní etiologii a širokému spektru projevů v různých orgánových systémech není jasně definované diagnostické ani léčebné schéma a často je diagnóza stanovena až po léčbě následků onemocnění. Z toho důvo-

du je nedostatek studií. Většina studií je retrospektivní a aktuální postupy vycházejí z konsenzu odborníků.¹ Je však nutné myslet na tuto diagnózu při eozinofilii v periferní krvi, tromboembolických stavech, kardiomyopatiích, insuficenci atrioventrikulárních chlopní a poruše AV převodu. Časná léčba akutních projevů onemocnění, diferenciální diagnostika HE s multioborovou spoluprací a kauzální léčba případných sekundárních příčin a zahájení kortikoterapie může výrazně ovlivnit morbiditu a mortalitu pacientů. Kortikoterapie hraje velkou roli jako primární léčba u idiopatického HES a roli podpůrnou u sekundárních forem.^{3,6,7}

Odborníci se snaží stanovit praktickou klasifikaci, lépe definovat různé fenotypy a endotypy eozinofilních onemocnění pomocí nových poznatků v molekulární biologii a vyvinout cílené a efektivní terapeutické postupy.²

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů
Žádný.

Financování
Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace
Autoři prohlašují, že kazuistika byla vypracována podle etických standardů.

Literatura

1. Kahn JE, Groh M, Lefèvre G. (A Critical Appraisal of) Classification of Hypereosinophilic Disorders. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:216.
2. Leru PM. Eosinophilic disorders: evaluation of current classification and diagnostic criteria, proposal of a practical diagnostic algorithm. *Clin Transl Allergy* 2019;9:36.
3. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:457–475.
4. Gotlib J. World Health Organization defined eosinophilic disorders: update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92:1243–1259.
5. Moosbauer C, Morgenstern E, Cuvelier SL, et al. Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure. *Blood* 2007;109:995–1002.
6. Mankad R, Bonnicksen C, Mankad S. Hypereosinophilic syndrome: cardiac diagnosis and management. *Heart* 2016;102:100–106.
7. Kotrč M, Kubánek M, Malíková P, et al. Heterogeneous aetiology and clinical presentation of cardiac involvement in hypereosinophilic syndrome: A case series. *Cor Vasa* 2018;60:e321–e326.
8. Korczyk D, Taylor G, McAlister H, et al. Heart Transplantation in a Patient with Endomyocardial Fibrosis Due to Hypereosinophilic Syndrome, Transplantation 2007;83:514–516.
9. Onalan O, Crystal A, Lashevsky I, et al. Determinants of pacemaker dependency after coronary and/or mitral or aortic valve surgery with long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2008;101:203–208.
10. Gross GJ, Chiu CC, Hamilton RM, et al. Natural history of postoperative heart block in congenital heart disease: implications for pacing intervention. *Heart Rhythm* 2006;3:601–604.
11. Fuzellier JF, Chapoutot L, Torossian PF, et al. Mitral valve replacement in idiopathic eosinophilic endocarditis without peripheral eosinophilia. *J Card Surg* 2005;20:472–474.