

Löfflerova endokarditida (pankarditida) jako vzácná příčina srdečního selhání

(Loeffler endocarditis (pancarditis) as a rare cause of heart failure)

Patrik Šulc^a, Jiří Pudich^a, Martin Pleva^b, Jan Václavík^a

^a Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

^b Kardiologické oddělení, Nemocnice AGEL Třinec-Podlesí, Třinec

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 7. 2. 2023

Přepřacován: 4. 4. 2023

Přijat: 14. 4. 2023

Dostupný online: 16. 8. 2023

Klíčová slova:

Eozinofilní granulomatóza

s polyangiitidou

Hypereozinofilní syndrom

Löfflerova endokarditida

Srdeční selhání

Keywords:

Eosinophilic granulomatosis

with polyangiitis

Heart failure

Hypereosinophilic syndrome

Loeffler endocarditis

SOUHRN

Prezentujeme případ 32letého pacienta s Löfflerovou endokarditidou, respektive pankarditidou, jako vzácnou příčinou srdečního selhání. Pacientovi byla diagnostikována eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou jako sekundární příčina hypereozinofilního syndromu. Hlavním diagnostickým prostředkem ke stanovení endomyokardiálního poškození byla magnetická rezonance srdce, která prokázala pankarditidu, pokles ejekční frakce levé komory s trombem v apexu levé komory. Pacient vyžadoval terapii akutního srdečního selhání, imunosupresivní terapii a kortikoterapii pro multiorgánové postižení. Rozhodli jsme se neprovádět myokardiální biopsii z důvodu vysokého rizika periprocedurálních komplikací, zejména systémové embolizace. Počáteční a dlouhodobá terapie přinesla dobré výsledky a vedla k remisi primárního onemocnění, reverzní remodelaci levé komory a vymizení trombu v hrotu levé komory.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

We present a case of a 32-year-old patient suffering from Löffler (Loeffler) endocarditis, respectively pancarditis, as a rare cause of heart failure. The patient was diagnosed with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis as a secondary hypereosinophilic syndrome. Main diagnostic tool for cardiac damage was cardiac magnetic resonance which showed signs of pancarditis, decreased left ventricular ejection fraction, and apical thrombus. The patient needed treatment of acute heart failure, immunosuppressive and other therapy for multi-organ damage caused by the primary disease. We decided not to perform a cardiac biopsy due to high periprocedural risk of systemic embolism. Initial and long-term therapy was effective, leading to remission, reverse remodeling of the left ventricle and disappearance of the thrombus.

Úvod

Hypereozinofilní syndrom (HES) je vzácné onemocnění s nedobře charakterizovanou incidencí. Podle International Classification of Disease for Oncology (verze 3), Surveillance and Epidemiology and End Results (SEER), databáze z let 2001–2005, je uváděná roční incidence 0,036 na 100 000 pacientů.¹ Vyskytuje se nejčastěji ve věkové kategorii od 20 do 50 let, ale může se objevit v jakémkoliv věku. Nebyla popsána genderová predispozice s výjimkou primárních HES, které postihují především muže.² Moderní definice HES je pozůstatkem historických kritérií z roku 1975. Definuje se absolutním počtem eozinofilů v perifer-

ní krvi vyšším než $1,5 \times 10^9/l$, jenž trvá déle než šest měsíců s přítomností orgánového poškození. Nejčastěji jsou postiženy kůže, plíce, srdce, ledviny, gastrointestinální trakt a periferní nervový systém (PNS).^{1,2} Difúzní eozinofilní infiltraci srdce poprvé popsal W. Loeffler v roce 1936. Od té doby daný stav označujeme jako Löfflerova (Loefflerova) endokarditida.²

Popis případu

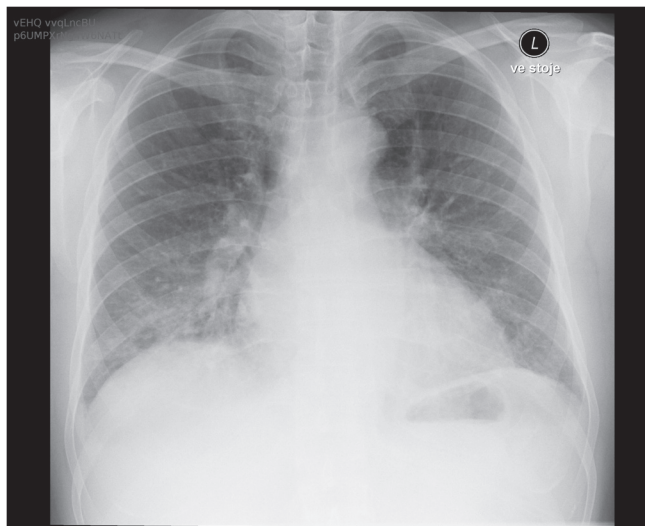
Dvaatřicetiletý pacient s perzistujícím asthma bronchiale byl referován praktickým lékařem v srpnu 2022 na naše

Adresa pro korespondenci: MUDr. Patrik Šulc, Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790/5, 708 00 Ostrava-Poruba, e-mail: patrik.sulc@fno.cz

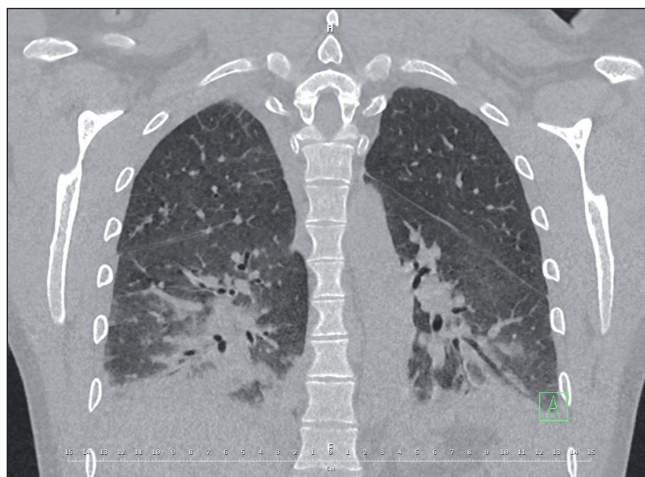
DOI: 10.33678/cor.2023.031

pracoviště k došetření protrahovaných respiračních obtíží. Z anamnézy pacienta vyplývá, že počátkem roku měl stěhovavé artralgie, myalgie, výsevy lézí podobných ekzému, výskyt petechií na kůži a tečkovitých změn nehtů. Později se ke klinickým obtížím v průběhu roku přidaly další symptomy, jako jsou progredující námahová dušnost, suchý dráždivý kašel, pálení průdušek a bolesti na hrudi charakteru sevření.

V laboratorních výsledcích byla nápadná hypereozinofilie $13,2 \times 10^9/l$ (52,8 %), elevované zánětlivé markery, akutní renální poškození II. stupně. Na předozadním snímku hrudníku byl obraz pneumonie vpravo a dilatace srdečního stínu (obr. 1). Pacient byl pro výše zmíněnou symptomatologii hospitalizován na plicní klinice, s opatrností parenterálně rehydratován, empiricky mu byla nasazena antibiotická terapie respiračními chinolony. Vzhledem k anamnéze a laboratornímu nálezu bylo pomýšleno na autoimunitní systémové onemocnění a pacientovi byl odebrán podrobný laboratorní screening (vaskulitidy, revmatologický panel, sérová koncentrace angiotenzin konvertujícího enzymu [SACE], odpady vápníku v moči, elektroforéza bílkovin, sérologie na chlamydie, mykoplasmata, candidy, aspergily, pneumokoky a legionelový antigen v moči, galaktomanan).



Obr. 1 – Skiagram hrudníku s pneumonií vpravo a dilatací srdečního stínu

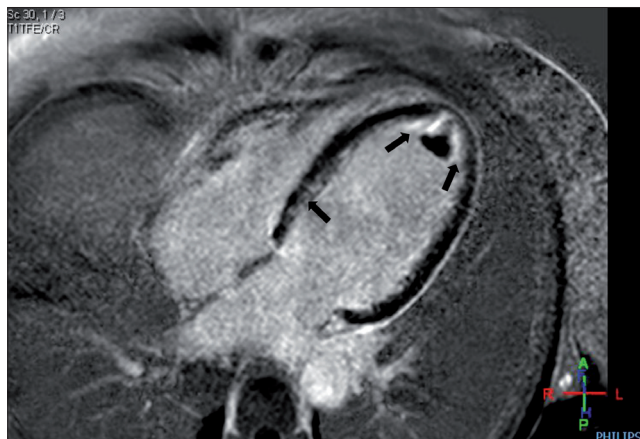


Obr. 2 – HRCT plic s pneumonickými infiltráty

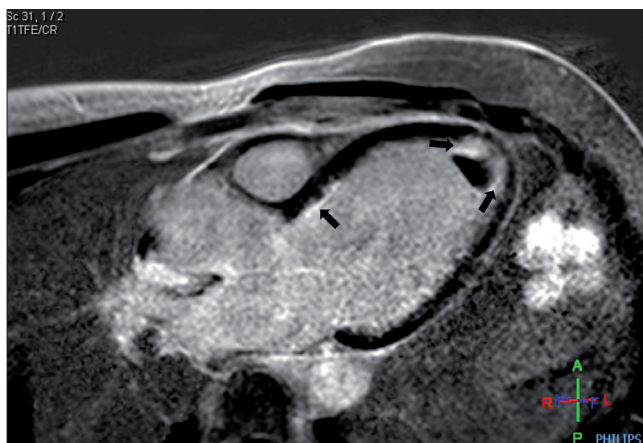
Z paraklinických vyšetření byla indikována výpočetní tomografie (CT) a výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (HRCT) bez kontrastní látky z důvodů akutního renálního poškození. CT prokázalo pansinusitidu, mediastinální lymfadenopatii, splývající kondenzace v plicních křídlech charakteru pneumonických infiltrátů s pleurálními výpotky (obr. 2). V průběhu hospitalizace pro udávanou anamnézu stenokardií, ale i námahové dušnosti bylo doplněno transtorakální echokardiografické vyšetření, které prokázalo těžkou dysfunkci nedilatované levé komory (LK) při difuzní hypokontraktilitě. Pacientovi se během vyšetření rozvinuly známky akutního srdečního selhání (klidová dušnost, intolerance horizontální polohy, vlhké chrůpky a hyposaturace s SpO_2 89 %) a musel být přeložen k další péči na interní JIP. Odebrané kardiální markery (srdeční troponin měřený vysoce senzitivní metodou [hsTnI] a N-terminální fragment natriuretického propeptidu [NT-proBNP]) byly v tomto momentě onemocnění pozitivní. Troponin hsTnI s hodnotou 4 796 ng/l (v sérii bez dynamiky), NT-proBNP neměřitelné více než 35 000 ng/l.

Po iniciální stabilizaci kardiálního stavu pacienta jsme provedli akutní magnetickou rezonanci srdce (CMR) s nálezem těžce snížené kontraktilní funkce LK s ejekční frakcí (EF) 34–36 %. Levá komora byla současně dilatována a v jejím hrotu se nacházel přisedlý trombus o velikosti 23×13 mm (obr. 3). V T2W a LGE obrazech byl přítomen vyšší signál a pozdní sycení v endokardu, trabekul, myokardu v oblasti hrotu a bazálních segmentů stěn i interventrikulárního septa (obr. 3, 4). Přítomné byly i změny na perikardu (obr. 5). V souhrnu tedy byly přítomny CMR známky pankarditidy a vzhledem k hypereozinofilii i Löfflerova endokarditida. Pro přítomný trombus LK jsme zvolili antikoagulaci warfarinem s cílovou hodnotou INR 3,0–3,5. Pozdější echokardiografická kontrola už také prokazovala přítomnost formovaného trombu v hrotu LK (obr. 6).

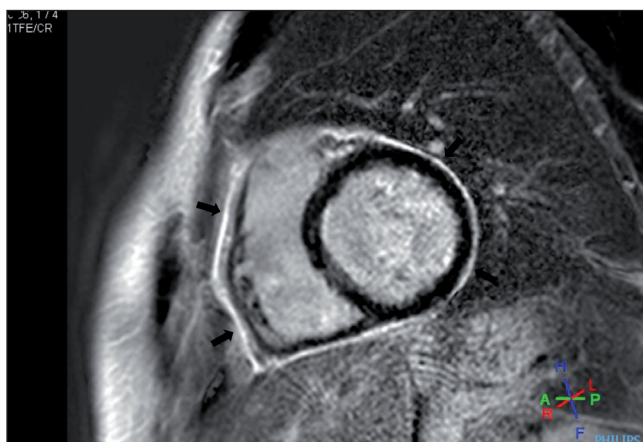
Pro nebezpečí z prodlení při multiorgánovém postižení se ihned zahájila imunosupresivní léčba, která se skládala z pulsů metylprednisonolonu v dávce 1 g na tři dny, dále 80 mg denně a rituximabu 375 mg/m². Bylo pokračováno v titraci prognostické terapie srdečního selhání podle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) 2021 pro srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF).



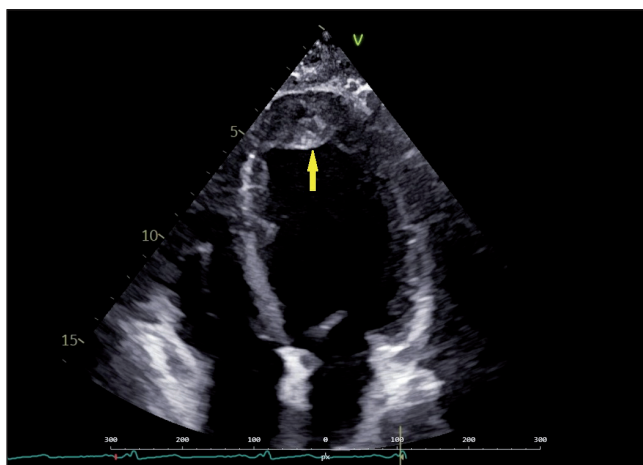
Obr. 3 – Postkontrastní sekvence v tříduťinové projekci v dlouhé ose LK: v okolí trombu je patrné sycení trabekul v hrotu LK, současně sycení endokardu v bázi anterosepta (označeno šipkami).



Obr. 4 – Postkontrastní sekvence v čtyřdutinové projekci v dlouhé ose LK: v okolí trombu je patrné syčení trabekul v hrotu LK (označeno šipkami), v bázi inferosepta pak intramurální syčení myokardu (označeno šipkou).

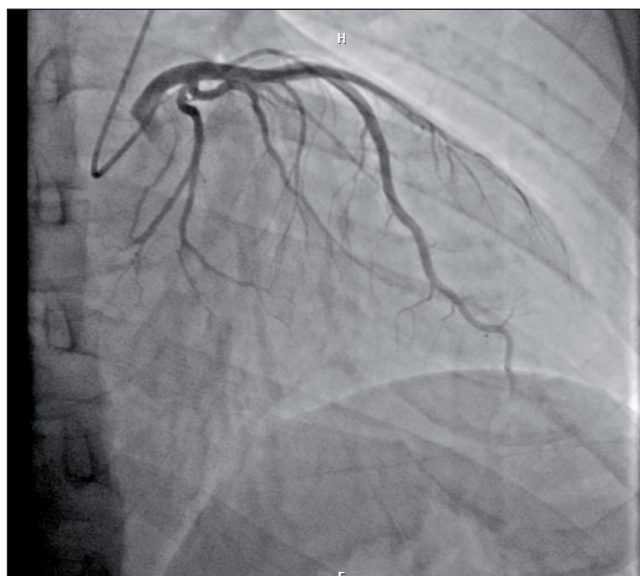


Obr. 5 – Postkontrastní sekvence v krátké ose LK: patrné téměř cirkulární syčení perikardu podél bazálních segmentů obou komor (označeno šipkami)

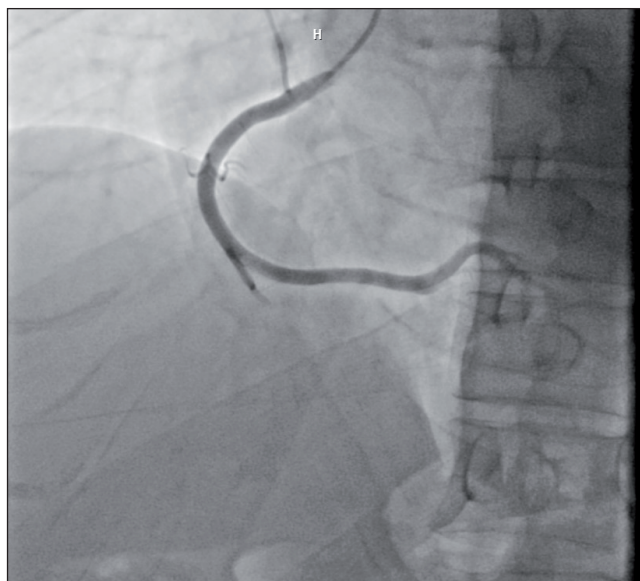


Obr. 6 – Trombus v hrotu levé komory, A4C pohled, vyznačen šipkou

Po plné stabilizaci stavu byla pacientovi provedena biopsie ledviny. V histologickém obraze byly přítomny známky nekrotizující vaskulitidy a starší fibrotizované srpky glomerulů. Dle ultrazukového vyšetření byly ledviny menší velikosti. Krevní vyšetření z podzimu 2021 prokázalo pozitivitu C-re-



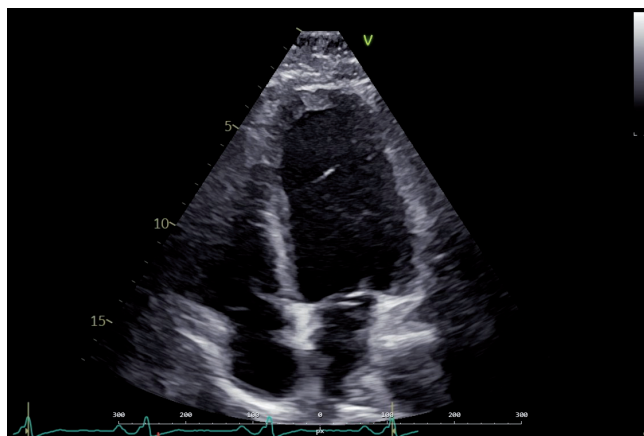
Obr. 7 – Arteria coronaria sinistra, bez průkazu aterosklerotického postižení



Obr. 8 – Arteria coronaria dextra, bez průkazu aterosklerotického postižení

aktivního proteinu (CRP) a leukocytózu, nicméně bez abnormálního diferenciálního rozpočtu. Z této skutečnosti nelze plně posoudit, zda byla hypereozinofilie tehdy přítomna. Onemocnění vzhledem k histologickému a ultrasonografickému nálezu pravděpodobně probíhalo již delší dobu před stanovením diagnózy. Po posouzení všech okolností se jeví jako nejpravděpodobnější diagnóza eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, eGPA), jejíž diagnostická kritéria podle American Collage of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology z roku 2022 pacient splnil.³

Pacient absolvoval celkem čtyři aplikace rituximabu, dávka kortikosteroidu se postupně retrahovala až na 20 mg denně. Došlo k postupné normalizaci krevního obrazu, přetrvávala ale renální insuficience v pásmu CKD G3a. Pomocí elektivní selektivní koronarografie byla vyloučena ischemická etiologie dysfunkce LK (obr. 7, 8).



Obr. 9 – Vymizení trombu po antikoagulační terapii

Pacient byl po dimisi dále dispenzarizován v ambulanci srdečního selhání. Léčba chronického srdečního selhání byla postupně vytitrována do maximálně pacientem tolerovaných dávek. Byl podáván sacubitril/valsartan 49/51 mg, metoprolol 50 mg, dapagliflozin 10 mg denně. Spironolacton nebyl podáván pro přítomnost renální insuficience, již bez nutnosti kličkových diuretik. Hodnota NT-proBNP se po léčbě výrazně snížila, poslední hodnota činila 1 058 ng/l. V průběhu procesu titrace terapie srdečního selhávání a podávání imunosuprimující terapie dle echokardiografických kontrol došlo k postupné reverzní remodelaci LK a normalizaci ejekční frakce (aktuální EF LK 50–55 %). Samotný trombus v hrotu LK při účinné antikoagulační terapii postupně regredoval až zcela vymizel (obr. 9).

Diskuse

Löfflerovu endokarditidu poprvé dokumentoval Wilhelm Löffler v roce 1936. Diagnóza je velmi raritní s incidencí 0,036 na 100 000 pacientů, bez genderové predispozice, vyskytující se nejčastěji v mladém věku od 20 do 50 let. Löfflerova endokarditida se nevyskytuje jako samostatná jednotka, ale je součástí hypereozinofilního syndromu. HES je skupina onemocnění krve, u které je přítomen zvýšený absolutní počet eozinofilů v periferní krvi. Diferenciální diagnostika HES je velmi široká, může být zapříčiněn primárními eozinofiliemi (hematoonkologická onemocnění) a sekundárními eozinofiliemi – parazitární, bakteriální, plísňové nákazy, alergické reakce, syndrom DRESS, atopické choroby (astma, atopická dermatitida), onemocnění pojiva, cév atd.⁵ U našeho pacienta byla diagnostikována eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou. Nejčastějšími symptomy eGPA jsou asthma bronchiale (91–100 %), neuropatie (55–72 %), postižení otorinolaryngologické oblasti (48–75 %), kůže (40–52 %), ledvin (27 %), gastrointestinálního traktu (GIT) (23–32 %), centrálního nervového systému (CNS) (5–9 %) a srdce.⁴ Pacient měl většinu symptomů s výjimkou postižení CNS, PNS a GIT. Četnost myokardiálního postižení se různí. Různé zdroje uvádějí kolem 20–50 %.^{1,2,4,6} Patofyziologie srdečního poškození se skládá z několika kroků. Prvním je infiltrace eozinofilů s jejich degranulací. Tímto dochází k poškození endokardu, na němž se může vytvořit intrakardiální trom-

bus. Pacient je ohrožen systémovou embolizací. V pozdní fázi dochází k postupné fibróze, fibróznímu ztlustění stěny. Změny srdeční stěny vyústí v zhoršení compliance LK a rozvoj progresivního srdečního selhání na podkladě restriktivní kardiomyopatie. V neposlední řadě jsou přítomny i chlopenní regurgitace důsledkem nástěnné endokardiální trombózy či fibrózy zahrnující cípy mitrální či trikuspidální chlopně.² U našeho pacienta nebylo postižení srdce omezeno pouze na endokard. Magnetická rezonance prokázala postižení myokardu i perikardu (= pankarditida). Do fáze fibrózního postižení pacient zatím nedospěl pro nedostatečné sledování. Fibróza vzniká až s odstupem kolem 1–2 let. Dysfunkce LK zřejmě vznikla v důsledku probíhající myokarditidy. Na našem pracovišti proběhla diskuse, zdali u pacienta budeme indikovat myokardiální biopsii. Rozhodli jsme se biopsii neprovádět, protože by byla pro pacienta velmi riskantní z důvodu hrožících embolizačních komplikací. V danou chvíli pacient vyžadoval terapii akutního srdečního selhání. Byla zahájena imunosupresivní terapie kortikoidy a rituximabem, pro riziko z prodloužení terapie při multiorgánovém postižení (srdce, ledviny, plíce). V levé komoře byl navíc přítomen přisedlý trombus. Samotná biopsie by nemusela být průkazná, pokud bychom odebrali vzorek tkáně z nepostižené části endomyokardu. Toto by mohl být velmi reálný scénář vzhledem k charakteru postižení endomyokardu na magnetické rezonanci. Také by mohlo dojít k narušení integrity trombu s jeho systémovou embolizací a její následky jsou pro pacienty fatální komplikací, např. ve formě CMP. Po zvládnutí akutní fáze nastal čas na titraci prognostické medikace srdečního selhání. Drželi jsme se doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2021 pro srdeční selhání. Byla postupně titrována dávka inhibitoru receptoru AT₁ a neprilysinu (ARNI), betablokátorů. Přidán inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT-2), preferenčně dapagliflozin z důvodu jeho účinnosti i u pokročilého chronického onemocnění ledvin (CKD) (odkazují na studii DAPA-CKD z roku 2020⁷). Spironolacton jsme nepodávali z důvodů alterace renálních funkcí. Terapie eGPA je předmětem diskuse kvůli nedostatku rozsáhlých randomizovaných kontrolovaných studií. Vodítkem k terapii může být Five Factor Score (FFS), u kterého se přiděluje 1 bod za poškození srdce, CNS, GIT, proteinurii > 1 g, kreatinin > 1,6 mg/dl. Pacienti se špatnými prognostickými faktory (FFS ≥ 1) jsou obvykle léčeni glukokortikoidem a cyklofosamidem. U FFS 0 postačí terapie glukokortikoidy.⁴ Naš pacient obdržel skóre 2 a volili jsme metylprednisolon a rituximab. Terapie měla příznivý efekt, došlo k postupné normalizaci diferenciálního rozpočtu leukocytů, poklesu zánětlivých markerů, bohužel ledvinné poškození přetrvává. Došlo také k postupné normalizaci systolické funkce LK. Trombus LK na účinné antikoagulaci regredoval a zcela vymizel, bez vzniku systémové embolizace.

Závěr

Löfflerova endokarditida je raritní záležitostí. Je třeba na toto onemocnění nahlížet jako příznak komplexního patologického procesu. Pacient je ohrožen multiorgánovým poškozením. Při postižení srdce často dochází k progre-

sivnímu srdečnímu selhání na podkladě restriktivní kardiomyopatie a chlopenních regurgitací, často i s indikací k chirurgické náhradě. Rozsah srdečního poškození hodnotíme pomocí CMR a echokardiografie. V rámci došetření primární příčiny je spektrum vyšetření takřka neomezené od laboratorních, genetických a zobrazovacích metod. Mortalita na Löfflerovu endokarditidu nebyla stanovena pro její raritní výskyt a prognóza pacientů reagujících na kortikoterapii se uvádí jako dobrá, v opačném případě je nepříznivá.²

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Informace byly od pacientů získávány v souladu s etickými principy a správnou klinickou praxí.

Literatura

1. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2019;94:1149–1167.
2. Mubarik A, Iqbal AM. Loeffler Endocarditis. [Updated 2022 Aug 22]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534850/>. Navštíveno: 13. 8. 2023.
3. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:309–314.
4. Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol* 2014;5:549.
5. Kanuru S, Sapra A. Eosinophilia 2022 Sep 26. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 32809764. Dostupný na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560929/> Navštíveno: 13. 8. 2023.
6. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:457–475.
7. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.