Postižení srdce při hypereozinofilii

Lenka Roblová, Petr Kuchynka, Jan Kuchař, Tomáš Paleček

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN Praha

Postižení srdce spojené s hypereozinofilii je řazeno mezi vzácná onemocnění a vzniká nejčastěji v souvislosti s hypersenzitivní, resp. alergickou reakcí, dále v důsledku infekce, nádorového onemocnění, vaskulitidy či v rámci tzv. hypereozinofilních syndromů. Obvykle jsou popisována 3 stadia srdečního postižení, kdy v úvodní fázi dochází k zánětlivému postižení myokardu, které může dále pokračovat stadiem trombotickým a nakonec může dojít k progresi až do posledního ireverzibilního stadia fibrotického označovaného jako endomyokardiální fibróza, jež představuje jednu ze získaných forem restriktivní kardiomyopatie. U většiny nemocných nacházíme v diferenciálním rozpočtu leukocytů zvýšenou hladinu eozinofilů, nicméně ve zcela iniciálních fázích onemocnění nemusí být tato přítomna. Ze zobrazovacích metod je využívána kromě echokardiografie též magnetická rezonance a vyšetření pozitronovou emisní tomografií kombinované s CT. Endomyokardiální biopsie může být indikována k definitivnímu průkazu eozinofilní myokarditidy. Klíčové je zjištění kauzální příčiny hypereozinofilie, od čehož se následně odvíjí i specifická léčba.

Klíčová slova: endomyokardiální fibróza, eozinofilní myokarditida, hypereozinofilie, restriktivní kardiomyopatie.

Cardiac involvement in hypereosinophilia

Cardiac abnormalities associated with hypereosinophilia represent rare diseases and occurs most commonly due to hypersensitivity or allergic reactions, other possible etiologies cover infections, malignancy, vasculitis or hypereosinophilic syndromes. Three stages of cardiac involvement are usually described. Initially, myocardial inflammation occurs, that can continue with a thrombotic stage and eventually progress to the last irreversible stage called endomyocardial fibrosis, which represents one of the acquired forms of restrictive cardiomyopathy. In most patients, increased levels of eosinophils in the blood differential test; however, it may not be present in the initial stages of the disease. Of the imaging methods, magnetic resonance imaging and positron emission tomography combined with CT PET-CT are used in addition to echocardiography. Endomyocardial biopsy may be indicated for definitive evidence of eosinophilic myocarditis. The clarification of the cause of hypereosinophilia is necessary for specific treatment of this disorder.

Key words: endomyocardial fibrosis, eosinophilic myocarditis, hypereosinophilia, restrictive cardiomyopathy.

Úvod

Zvýšený počet eozinofilů provází řadu různých chorob, na druhou stranu kardiální postižení spojené s eozinofilii se vyskytuje relativně zřídka. Každý nález eozinofilie v kombinaci se srdečním postižením vyžaduje pečlivé vyšetření a pokud možno včasné rozpoznání patologického podkladu eozinofilie, na jejímž základě je pak zahájena odpovídající léčba. Etiologie eozinofilie je rozmanitá, nejčastěji se jedná o reakce na zevní alergeny nebo na parazitární infekci, avšak možných potenciálních příčin je mnoho a diferenciální diagnostika může být složitá. Onemocnění zpravidla probíhá ve 3 stadiích, jež se manifestují pod odlišným klinickým obrazem a vyžadují rozdílnou léčbu. V krevním řečišti je většinou přítomna hypereozinofilie,

nicméně v časných fázích onemocnění, kdy dochází k migraci eozinofilů do tkání, může být hladina eozinofilů v normálním rozmezí. V neinvazivní diagnostice se uplatňuje zejména echokardiografie jako základní zobrazovací metoda, ovšem zlatým standardem se stává magnetická rezonance, a to zejména díky excelentnímu tkáňovému rozlišení. K definitivnímu průkazu akutní eozinofilní myokarditidy je často nezbytné provedení endomyokardiální biopsie. Ohledně terapie je vzhledem k toxickému účinku eozinofilů zásadní rychlé snížení počtu eozinofilů již v úvodních fázích choroby, čehož dosahujeme imunosupresí, a to zpravidla prostřednictvím kortikoterapie. Následná specifická léčba pak vychází ze znalosti vyvolávající příčiny hypereozinofilního stavu.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Tomáš Paleček, Ph.D., tpalec@lf.cuni.cz

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): e22–e27

Článek přijat redakcí: 26. 11. 2018

Článek přijat k publikaci: 12. 12. 2018

Definice hypereozinofilie

Jako horní limit absolutního počtu eozinofilů v periferní krvi je udávána hodnota 350–500/mm³, čemuž odpovídá 3–5 % z celkového počtu leukocytů v diferenciálním rozpočtu. Tíže hypereozinofilie je arbitrárně rozdělena na 3 stupně: lehkou s počtem eozinofilů < 1 500/mm³, střední (1 500–5 000 eozinofilů/mm³) a těžkou eozinofilii, kdy počet eozinofilů přesahuje 5 000/mm³ (1).

Epidemiologie

Jak již bylo uvedeno, postižení srdce při hypereozinofilii patří mezi vzácná onemocnění. Eozinofilní myokarditida (EM) byla prokázána v 0,5 % neselektovaných autopsií (2, 3), jiné práce uvádějí výskyt této jednotky u 0,1 % pacientů biptovaných pro suspektní myokarditidu (4). U jedinců podstupujících srdeční transplantaci pak byla zaznamenána ve 3–7 % případů (5, 6). Prevalence pokročilejších stadií hypereozinofilního postižení srdce není přesně známa. EMF se vyskytuje především v endemických oblastech, jako je subsaharská Afrika, Jižní Amerika a pobřežní oblasti Indie. V těchto regionech je EMF příčinou 20 % hospitalizací a až 25 % úmrtí pro srdeční selhání (5). Je nutno poznamenat, že EMF je celosvětově jednou z nejčastějších příčin restriktivní kardiomyopatie, a to zejména na africkém kontinentu, kde se vyskytuje především v Ugandě, Nigérii, na Pobřeží slonoviny či v Mosambiku, mezi další oblasti výskytu patří Brazílie nebo v Asii např. Kerala, což je jeden z indických států (7). V našich zeměpisných šířkách se toto onemocnění objevuje sporadicky.

Patofyziologie

Asociace mezi kardiálním postižením a krevní hypereozinofilii je známá již od roku 1936, kdy švýcarský lékař Wilhelm Löffler popsal tzv. endocarditis parietalis fibroplastica (2). Postižení srdce v souvislosti s hypereozinofilii představuje heterogenní skupinu onemocnění, v rámci níž může docházet k postižení endokardu, myokardu či perikardu. K samotnému poškození srdce dochází nejen v důsledku tkáňové infiltrace eozinofily, ale také působením toxických proteinů uvolněných z jejich granul. Jedná se zejména o hlavní bazický protein (MBP), eozinofilní kationický protein (ECP), eozinofilní derivovaný neurotoxin (EDN) a eozinofilní peroxidázu (EPO). Tyto proteiny vedou k produkci volných radikálů a indukují buněčnou apoptózu (3, 11). Tíže postižení závisí jak na vyvolávajícím stimulu, tak na délce trvání a stupni eozinofilie, kdy k těžšímu poškození dochází zejména při hladině eozinofilů nad 5 000/mm³. Kardiální postižení probíhá většinou ve třech fázích. Iniciální nekrotické stadium známé jako eozinofilní myokarditida je charakterizované infiltrací myokardu eozinofily, které prostřednictvím degranulace toxických proteinů indukují nekrózu myocytů. Při endomyokardiální biopsii (EMB) provedené v této fázi onemocnění je tak možné speciálními technikami detekovat depozita ECP, MBP a EPO v myokardu (9). V případě perzistující aktivace eozinofilů následuje stadium druhé, trombotické, asociované s hyperkoagulačním stavem, k němuž dochází především v důsledku zvýšené hladiny cirkulujícího trombinu, což je dominantně podmíněné poruchou formace trombin-trombomodulinového komplexu při vazbě kationických proteinů eozinofilů na trombomodulin (10). Poslední, 3. fáze, je označovaná jako EMF, je charakterizována rozsáhlou fibrotizací

Tab. 1. Hlavní příčiny hypereozinofilie

Sekundární (reaktivní) eozinofilie	
Poléková	Antibiotika Nesteroidní antirevmatika Antikonvulziva Antipsychotika Antihypertenziva Inotropika
Infekce	Parazitární infekce HIV TBC
Systémové choroby	Systémové choroby pojiva a chronické idiopatické střevní záněty Vaskulitidy
Solidní nádory	Grawitzův tumor Kolorektální karcinom Nádory plic
Endokrinopatie	Endokrinopatie
Primární (neoplastická)	
Akutní myeloidní leukemie	
Myeloproliferace širokého spektra – myeloproliferativní neoplazma	Chronická myeloidní leukemie, neutrofilní leukemie Polycytemie vera Primární myelofibróza Esenciální trombocytemie Chronická eozinofilní leukemie blíže nespecifikovaná Myelodysplastický syndrom Mastocytóza Myeloidní/lymfoidní neoplazma asociovaná s eozinofilii
Hypereozinofilní syndrom	

Obr. 1. Echokardiografický obraz murálního trombotického postižení endokardu bazální části spodní stěny levé komory (šipka), v blízkosti mitrálního aparátu, v apikální dvoudutinové projekci (LK – levá komora)

endokardu a přilehlého myokardu. Příčinou fibrotizace je zvýšená citlivost buněk k působení toxických proteinů, především ECP a MBP. Eozinofily navíc prostřednictvím sekrece růstových faktorů potencují proliferaci fibroblastů a produkci extracelulární matrix (11, 12).

Etiologie

Etiologie onemocnění je velice různorodá a shrnuje ji Tab. 1. Zvýšený počet eozinofilů provází široké spektrum chorob a stavů s nejednotnou patogenezi. Jedná se jak o řadu sekundárních, reaktivních forem hypereozinofilie, tak o primární hypereozinofilní stavy asociované s různými formami neoplazií. V naší geografické oblasti se nejčastěji setkáváme

Obr. 2. Echokardiografický obraz endomyokardiální fibrózy v apikální čtyřdutinové projekci: šipka ukazuje na částečnou obliteraci hrotu levé komory trombofibrinotickým materiálem (LK – levá komora)

Obr. 3. Obraz eozinofilní myokarditidy při vyšetření magnetickou rezonancí v horizontální dlouhé ose: šipky označují hypersignální lem difuzního sub-endokardiálního pozdního sytění kontrastní látkou v oblasti levé komory (LK – levá komora)

s reaktivní formou eozinofilie v důsledku alergické reakce, mezi hlavní spouštěče lékové alergie řadíme antibiotika, antipsychotika, nesteroidní antirevmatika, ale též diuretika, ACE inhibitory či inotropika (zejména prolongované intravenózní podání dobutaminu) (14). Jako další příčinu hypereozinofilie můžeme uvést tzv. hypereozinofilní syndrom (HES) (13), který se řadí mezi vzácná hematologická onemocnění a je definován jako nevysvětlitelná hypereozinofilie v periferní krvi $> 1\,500$ eozinofilů. mm^3 , jež je asociovaná s orgánovým poškozením (12). U HES nejčastěji dochází k postižení kůže (69 %), méně obvyklá je plicní (44 %) či gastrointestinální manifestace (38 %); srdce bývá postiženo přibližně u 20 % pacientů (15). Mezi vzácné příčiny hypereozinofilie patří familiární eozinofilie nebo tzv. Omennův syndrom, což je autozomálně recesivní forma těžké kombinované imunodeficiency (SCID) charakterizované erytdermií, deskvamací kůže, alopecií, lymfadenopatií a hepatosplenomegalií (19).

Manifestace

Klinické projevy postižení srdce při hypereozinofilii zahrnují řadu manifestací, od asymptomatického průběhu až po život ohrožující

stavy, jako je kardiogenní šok či náhlá srdeční smrt v důsledku maligní arytmie. Na základě analýzy dosud největšího publikovaného souboru 179 nemocných s histologicky verifikovanou EM je nejčastější manifestací dušnost (v 59 % případů), dále bolest na hrudi (43 %), horečka (36 %), nespecifické obtíže, jako nauzea, únava či bolesti svalů (22 %), synkopa či palpitace (5 %) (16). Samotné kardiální manifestaci často předcházejí nespecifické „virózní“ příznaky, až u třetiny pacientů pak lze v předchorobí pozorovat alergické projevy, jako astma bronchiale, rinitida či urtika, vznikající přibližně 1 měsíc před kardiálními příznaky. V 2. fázi, charakterizované formací trombů v levé a/nebo pravé komoře, může docházet k tromboembolickým příhodám jak v systémovém, tak plicním řečišti dle lokalizace trombu. Kardiembolické komplikace se vyskytují u 4–29 % pacientů s idiopatickou hypereozinofilií (15). V poslední fázi onemocnění dochází s rozvojem EMF, tj. restriktivní kardiomyopatie, k objevení se typických známek městnavého srdečního selhávání. Specifické příznaky můžeme pozorovat u pacientů s diagnózou eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou (EGPA), kdy se v iniciační fázi krom obvyklých alergických projevů a astma bronchiale, objevuje také nosní polypóza či sinusitida, ve druhé fázi dochází v důsledku infiltrace tkání eozinofily k zánětlivému postižení s rozvojem myokarditidy, poslední fáze poté probíhá pod obrazem systémové vaskulitidy s projevy poškození jednotlivých orgánů (24).

Diagnostika

V rámci nově zjištěného postižení srdce při hypereozinofilii je nutno provést komplexní diferenciální diagnostiku tohoto stavu. Ta zahrnuje podrobnou anamnézu cílenou na možnost alergické reakce, užívání léků, epidemiologickou a cestovatelskou anamnézu, dále pečlivé fyzikální vyšetření a provedení laboratorních vyšetření zaměřených zejména na vyloučení parazitárních infekcí, hematologických onemocnění a malignit. V následující části se vzhledem k tématu tohoto přehledového sdělení budeme věnovat pouze diagnostice postižení srdce při hypereozinofilii.

Laboratorní diagnostika

V diferenciálním rozpočtu leukocytů je v převážné většině případů detekovatelná hypereozinofilie v periferní krvi. Je však nutné zdůraznit, že zvýšená hladina eozinofilů nemusí být přítomna vždy, obzvláště v časných stádiích onemocnění nemusí být přítomna. V tomto období totiž probíhá migrace eozinofilů do tkání a jejich hladina v periferní krvi je v pásmu normy (3, 16). Krevní obraz je tedy u nemocných nutno nabírat opakovaně. Dále mohou být zvýšeny zánětlivé parametry, markery myokardiálního poškození, zejména troponiny, a další biomarkery, např. natriuretické peptidy (17).

EKG

EKG obraz je velmi variabilní a nacházíme jen poměrně málo charakteristických znaků, na druhou stranu normální EKG křivka je u hypereozinofilního postižení srdce výjimečným nálezem. Většinou jsou přítomny nespecifické změny ST úseku a T vln, relativně častá je pak sinusová tachykardie, event. supraventrikulární tachykardie (17). Rozšíření QRS komplexu na vstupním EKG je asociovaná s horší prognózou (17).

V případě rozvoje EMF můžeme na EKG zaznamenat poruchy atrio-ventrikulárního vedení v důsledku fibrotického postižení převodního srdečního systému, častým nálezem jsou ovšem také komorové arytmie, ke kterým dochází v důsledku jizvení myokardu.

Echokardiografie

Echokardiografie představuje základní zobrazovací metodu v diagnostice postižení srdce při hypereozinofilním stavu. Echokardiografický obraz v úvodní, zánětlivé fázi onemocnění bývá obdobný jako u ostatních typů akutních myokarditid, kdy u většiny nemocných nacházíme regionální či difuzní poruchu kinetiky nezměněné levé komory, která může mít v důsledku edému myokardu zesílené stěny; průměrná ejekční frakce levé komory v době manifestace se dle literárních údajů pohybuje kolem 35 % (16). U déle trvajících zánětlivého postižení pak můžeme nacházet obraz odpovídající dilatační kardiomyopatii. Vzácností není ani perikardiální výpotek, který je ale většinou malého rozsahu (18). Ve druhém, trombotickém stadiu je nález již poměrně charakteristický, přítomny jsou intraventrikulární trombotické formace, nejčastěji v oblasti hrotu jedné či obou komor. Dle studie Ommen et al, která zahrnovala 51 pacientů s idiopatickým HES, byl trombus v hrotu levé komory přítomen ve 24 % případů, v hrotu pravé komory pak u 20 % jedinců (19). K trombotickému postižení může dále docházet i na chlopních, respektive jejich závěsném aparátu či murálním endokardu mimo apikální části komor (Obr. 1) (20). V těchto případech je akumulace trombofibrotického materiálu typicky detekovatelná mezi nástěnným endokardem levé komory a zadním cípem mitrální chlopně, což může podmiňovat restriktivní postavení tohoto cípu a mitrální nedomykavost (20). Typický echokardiografický nález ve finálním stadiu EMF stadiu zahrnuje ztlustění endokardu při globální endokardiální fibróze, častá je také obliterace jedné či obou komor trombotickým materiálem (Obr. 2). Progredující obliterace komory trombofibrotickými hmotami následně vede k poruše její poddajnosti a podmiňuje restriktivní kardiomyopatii, která se echokardiograficky prezentuje jako těžká diastolická dysfunkce levé komory, jejíž velikost je normální, ba menší, naopak síně bývají v důsledku restrikce plnění komor a navýšení intraatriálních tlaků výrazně dilatovány.

Magnetická rezonance srdce

Magnetická rezonance (MRI) poskytuje široké spektrum informací o morfologii srdce a přesněji než echokardiografie stanoví objemy i systolickou funkci levé komory. Její hlavní výhodou je možnost tkáňové charakteristiky pomocí pozdního syčení kontrastní látkou na bázi gadolinia (anglicky late gadolinium enhancement – LGE). U nemocných s eozinofilní myokarditidou nacházíme typicky nález difuzního, globálního subendokardiálního LGE nerespektujícího koronární povodí (Obr. 3) (3, 22). Jedná se o poměrně specifický obraz, neboť se liší od MRI nálezu u jiných typů akutní myokarditidy, pro které jsou typická lokalizovaná ložiska LGE subepikardiálně či midmyokardiálně (21). V druhém stadiu postižení srdce v rámci hypereozinofilního stavu je MRI přínosná především v detekci intrakardiální trombózy, zejména u jedinců obtížně echokardiograficky vyšetřitelných. Ve fázi EMF pak MRI hraje klíčovou roli, kdy pomocí LGE lze

Obr. 4. Obraz endomyokardiální fibrózy při vyšetření magnetickou rezonancí v horizontální dlouhé ose: plná šipka označuje silný hypersignální lem pozdního syčení kontrastní látkou odpovídající na endokard nasedající fibrotické obliteraci hrotu levé komory, šrafovaná šipka pak označuje hyposignální trombotické jádro v jejím nitru (LK – levá komora)

přesně popsat fibrotické oblasti nasedající na endokard komor a odlišit v jejich nitru čerstvá, „trombotická“ jádra (Obr. 4).

Zobrazení koronárních tepen

U pacientů s eozinofilní myokarditidou, kteří se manifestují anginózní bolestí na hrudi, je nezbytné vyloučení koronární nemoci, a to zpravidla provedením selektivní koronarografie (SKG). U pacientů méně rizikových stran ischemické choroby srdeční, tj. s nízkou až střední předtestovou pravděpodobností, lze jako alternativu využít i neinvazivní CT zobrazení koronárních tepen.

Pozitronová emisní tomografie

V současné době představuje vyšetření pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s CT (PET-CT) rutinní součást diagnostického procesu u nemocných s hypereozinofilními stavy, a to nejen v rámci detekce kardiálního postižení a jeho aktivity, ale též jako zásadní modalita v diferenciální diagnostice příčiny eozinofilie, a to především ve smyslu vyloučení malignity, vaskulitidy či infekčních onemocnění. Jako radiofarmakum se obvykle používá fluoro-deoxy-glukóza (FDG), která se zvýšeně akumuluje v místě intramyokardiálních zánětlivých ložisek, zatímco v oblasti nasedající fibrózy k akumulaci FDG nedochází. PET-CT tak přináší klíčovou informaci týkající se rozlišení mezi aktivním zánětem srdečního svalu a pozdějšími stadii kardiálního postižení charakterizovanými progredující fibrotizací (23).

Endomyokardiální biopsie

Endomyokardiální biopsie (EMB) je v dnešní době stále jedinou metodou, kterou je možné definitivně potvrdit diagnózu eozinofilní myokarditidy (3). V trombotickém a fibrotickém stadiu hypereozinofilního postižení srdce není biotické vyšetření pro stanovení diagnózy nutné,

navíc zde existuje nezanedbatelné riziko embolizace do systémového či plicního řečiště při přítomnosti intrakardiálních patologických hmot.

Léčba

Z hlediska režimových opatření je obecně doporučena striktní restrikce fyzické zátěže během akutní fáze onemocnění a vyloučení sportovní aktivity po dobu následujících 6 měsíců, podobně jako u jiných typů akutní myokarditidy (3, 17). Zásadním terapeutickým cílem u hypereozinofilie jakékoliv etiologie je rychlé snížení hladiny eozinofilů a potlačení zánětlivé aktivity. Za tímto účelem je v počáteční zánětlivé fázi převážně většině pacientů po vyloučení akutní infekce podávána imunosupresivní terapie. Nejčastěji jde o léčbu kortikoidy, ačkoliv evidence jejich účinnosti je v této indikaci poměrně slabá, a navíc není ani jasně definována dávka kortikoidů, jež by měla být používána (3, 15). Jiná situace nastává u pacientů s prokázanou EGPA, u nichž je kortikoterapie základním léčebným opatřením a kortikoidy jsou zde při zahájení podávání doporučeny v útočné dávce (prednison 1 mg.kg.den) s postupnou pozvolnou redukcí na dávku udržovací 5–10 mg prednisonu denně. V pokročilejších fázích onemocnění je indikována kombinovaná imunosuprese kortikoidy s cyklofosfamidem či azatioprinem (24).

Specifická terapie vychází ze znalosti vyvolávající příčiny hypereozinofilního stavu. V případě suspektní hypersenzitivní nebo alergické reakce je nezbytné vyloučení možných vyvolávajících faktorů. Pokud je identifikována infekční příčina, je pochopitelně klíčové nasazení cílené antimikrobiální léčby. U chronické eozinofilní leukemie, která patří do skupiny myeloproliferativních chorob, je přítomna genová fúze FIP1L1, PDGFR α , tj. translokace genu tyrozinové kinázy, což vede k její trvalé aktivaci. Zde představuje léčebnou metodu volby inhibitor tyrozinokinázy imatinib, při jehož podávání prokazatelně dochází u většiny pacientů k efektivní supresi patologického buněčného klonu (25). U pacientů s EGPA nebo HES lze podávat také mepolizumab, což je humanizovaná monoklonální protilátka inhibující vazbu interleukinu 5 (IL5) na receptory exprimované na povrchu eozinofilů. Dosavadní zkušenosti prokazují jeho bezpečnost i dobrou snášenlivost, významnou předností tohoto přípravku je absence známých četných nežádoucích účinků kortikoidů (26).

LITERATURA

1. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification and management. *American Journal of Hematology* 2014; 89: 325–337.
2. Löffler W. Endokarditis parietalis fibroplastica mit bluteosinophilie. Ein eigenartiges Krankheitsbild. *Schweiz Med Wochenschr* 1936; 66: 817–820.
3. Kuchynka P, Paleček T, Mašek M, et al. Current diagnostic and therapeutic aspects of eosinophilic myocarditis. *Biomed Res Int* 2016; Article ID 2829583.
4. Al Ali AM, Straatman LP, Allard LF, et al. Eosinophilic myocarditis: case series and review of literature. *Canadian Journal of Cardiology* 2006; 22: 1233–1237.
5. Marijon E. Aspects of a neglected tropical cardiomyopathy: endomyocardial fibrosis. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 801–802.
6. Takkenberg JJM, Czer L, Fishbein M, et al. Eosinophilic myocarditis in patients awaiting heart transplantation. *Critical Care Medicine* 2004; 32: 714–721.
7. Ball JK, Williams AW, Davies JN. Endomyocardial fibrosis. *Lancet* 1954; 266: 1049–1054.
8. Yoshizawa S, Kato T, Mancini D, et al. Characteristics of patients with advanced heart failure having eosinophilic infiltration of the myocardium in the recent era: investigation of explanted hearts for transplantation. *International Heart Journal* 2013; 54: 146–148.
9. Oakley C, Olsen E. Eosinophilia and heart disease. *British Heart Journal* 1977; 39: 233–237.

V trombotickém i fibrotickém stadiu onemocnění je indikována účinná antikoagulační léčba v rámci prevence kardioembolizačních příhod (27).

Základ léčby srdečního selhání u restriktivní kardiomyopatie ve stadiu EMF tvoří diuretika a spironolakton. Při poklesu systolické funkce levé komory v rámci akutní eozinofilní myokarditidy či následné dilatační kardiomyopatie podáváme standardní farmakoterapii srdečního selhání, tedy ACE inhibitory s betablokátory, a v případě známek městnání přidáváme diuretika a spironolakton. Nefarmakologická léčba pacientů, jež se manifestují srdečním selháním či arytmiemi, se řídí současnými doporučeními a indikace k resynchronizační léčbě, resp. k implantaci kardiostimulátoru či ICD se neliší od obecných indikačních kritérií (17).

V případě rozvoje refrakterního srdečního selhání u EMF lze uvažovat o provedení endokardiální dekortikace. Tato metoda je však nejčastěji prováděna v oblastech endemického výskytu onemocnění, kde jsou farmakologické i nefarmakologické možnosti omezené dostupné. Literární data z těchto regionů ukazují, že výše uvedená kardiochirurgická léčba může zlepšit prognózu pacientů (26) a vést k symptomatické úlevě (29). V případě významné mitrální regurgitace podmíněné alterací aparátu chlopně progredující nástěnnou fibrotizací je obvykle indikována náhrada chlopně, preferenčně bioprotézou vzhledem k riziku trombotických komplikací při použití mechanické náhrady (30).

V poslední době jsou navrhovány stále nové terapeutické možnosti onemocnění asociovaných s hypereozinofilii. Nadějnou se zdá léčba cílená na specifické eozinofilní receptory (konkrétně receptor α pro IL5, receptor pro chemokin CCR3 a lectin 8), zejména pak benralizumab, což je humanizovaná protilátka inhibující vazbu IL5 na eozinofilní receptory, jehož podávání dle několika randomizovaných studií prokazatelně snižuje hladinu eozinofilů v krvi i ve tkáních, nicméně prozatím bohužel nemáme k dispozici data, která by hodnotila efekt této léčby právě u pacientů s hypereozinofilii a kardiálním poškozením (31).

Závěr

Hypereozinofilie představuje heterogenní skupinu onemocnění vzácně asociovaných s poškozením srdce. Klíčové pro osud nemocných je včasné stanovení správné diagnózy a zahájení cílené léčby dle vyvolávajícího faktoru.

10. Cugno M, Marzano A, Lorini M, et al. Enhanced tissue factor expression by blood eosinophils from patients with hypereosinophilia: a possible link with thrombosis. *PLoS ONE* 2014; 9: Article ID e111862.
11. Seguea P, Iriart S, Acar P, et al. Eosinophilic cardiac disease: molecular, clinical and imaging aspects. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2015; 108: 258–268.
12. Akuthota P, Weller P. Spectrum of eosinophilic endorgan manifestations. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2015; 35: 403–411.
13. Chusid MD, Dale DC, West BC, et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 1–27.
14. Spear G. Eosinophilic explant carditis with eosinophilia: hypersensitivity to dobutamine infusion. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1995; 14: 755–760.
15. Ogbogu P, Bochner B, Butterfield J, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 124: 1319.e3–1325.e3.
16. Brambatti M, Matassini MV, Adler E, et al. Eosinophilic myocarditis. *JACC* 2017; 70: 2363–2675.
17. Caforio A, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the European

Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal* 2013; 34: 2636–2648.

18. Kim N, Kim C, Kim J, et al. A hypereosinophilic syndrome with cardiac involvement from thrombotic stage to fibrotic stage. *Journal of Cardiovascular Ultrasound* 2015; 23: 100–102.

19. Ommen S, Seward J, Tajik A. Clinical and echocardiographic features of hypereosinophilic syndromes. *American Journal of Cardiology* 2000; 86: 110–113.

20. Dedieu N, Giardini A, Khambadkone A, et al. Eosinophilic heart disease in a paediatric patient. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: E3.

21. Friedrich M, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53: 1475–1487.

22. Petersen S, Kardos A, Neubauer S. Subendocardial and papillary muscle involvement in a patient with Churg-Strauss syndrome, detected by contrast enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Heart* 2005; 91: article e9.

23. James OG, Christensen JD, Wong TZ, et al. Utility of FDG PET/CT in inflammatory cardiovascular disease. *Radiographics* 2011; 31: 1271–1286.

24. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2015; 14: 341–348.

25. Rezaizadeh H, Sanchez-Ross M, Kaluski E, et al. Acute eosinophilic myocarditis: Diagnosis and treatment. *Acute cardiac care* 2010; 12: 31–36.

26. Rothenberg M, Klion D, Roufosse F, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1215–1228.

27. Lofiego C, Ferlito M, Rocchi G, et al. Ventricular remodeling in Loeffler endocarditis: implications for therapeutic decision making. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1023–1026.

28. Lepley Jr D, Aris A, Korn ME, et al. Endomyocardial fibrosis. A surgical approach. *Ann Thorac Surg* 1974; 18: 626–633.

29. Metras D, Coulibaly AO, Quattara K. The surgical treatment of endomyocardial fibrosis: results in 55 patients. *Circulation* 1985; 72: II274–II279.

30. Tang A, Karski J, Butany J, et al. Severe mitral regurgitation in acute eosinophilic endomyocarditis: repair or replacement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004; 3: 406–408.

31. Legrand F, Klion A. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2015; 3: 167–174.