

Diferenciální diagnostika eozinofilie

Michael Doubek¹, Yvona Brychtová¹, Jarmila Kisořová², Miroslav Tomáška¹, Zdeněk Adam¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

² Oddělení klinické hematologie FN Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Souhrn

Hypereozinofilie je charakterizována chronickým zmnožením eozinofilů v periferní krvi, které často provází poškození různých orgánů způsobené eozinofilní infiltrací a uvolňováním různých mediátorů. Hypereozinofilie provází řadu různých onemocnění (infekční, plicní, imunologické, maligní) a může být neklonální i klonální. Na základě molekulárně genetických analýz i různých klinických projevů může být klonální hypereozinofilie rozdělena na několik podtypů, u nichž dominuje buď myeloproliferativní složka, nebo je původcem eozinofilie proliferace lymfocytů. U řady podtypů klonální eozinofilie ale stále primární porucha není známa. Z hlediska diferenciální diagnostiky představuje eozinofilie velmi důležitou problematiku.

Klíčová slova: diferenciální diagnostika – hypereozinofilie

Differential diagnostics of hypereosinophilia

Summary

Hypereosinophilia is characterized by chronic increase of peripheral blood eosinophiles with common damage to various organs due to eosinophilic infiltration and release of mediators. Hypereosinophilia should be both reactive and clonal, and accompanies group of heterogeneous disorders (infectious, pulmonary, immunologic, malignant). Based on recent advances in molecular and genetic diagnostic techniques and increasing experience with differences in clinical features and prognosis, some subtypes of clonal hypereosinophilic syndromes have been defined, such as myeloproliferative variants, including chronic eosinophilic leukemia, and lymphocytic variants, but other subtypes remain undefined. Differential diagnostics of hypereosinophilia therefore remains one of very important medical issues.

Key words: differential diagnostics – hypereosinophilia

Úvod

Eozinofilie je častým nálezem u řady onemocnění, včetně onemocnění onkologických či interních. Klonální hypereozinofilie však sama o sobě může mít zhoubný průběh. Diferenciální diagnostika eozinofilie je problematikou komplikovanou, se kterou se ale na druhou stranu setkává řada lékařů. Z tohoto důvodu jsme se rozhodli ji připomenout v tomto čísle Vnitřního lékařství, které by mělo propojovat problematiku interní a onkologickou.

Incidence

Údaje o incidenci eozinofilie v české či slovenské populaci neznáme. Podle zahraničních dat je eozinofilie přítomna u < 0,2 % pacientů s normálními parametry krevního obrazu. Incidence život ohrožujícího idiopatického hypereozinofilního syndromu je pak asi 0,5 případů na 100 000 obyvatel a rok [1–3].

Fyziologické počty eozinofilních granulocytů

Eozinofilní granulocyty se před migrací do tkání nacházejí v krevním oběhu. Ve tkáních je jich minimálně

100krát více než v krvi. V krevním oběhu zůstávají jen 6–12 hod. Nejvíce eozinofilů lze nalézt v orgánech s epitelálním povrchem, který se dostává do styku se zevními alergenými (respirační, gastrointestinální a distální genitouretrální trakt). Zde mohou eozinofily přežívat řádově týdny.

Počet eozinofilů v krvi kolísá v závislosti na věku pacienta, denní době, námaze a na vlivech okolního prostředí se sezonními alergenými. Počet eozinofilů je nejvyšší ráno a nejvyšší v noci. Tyto rozdíly jsou způsobeny kolísáním hladiny kortizolu. Horní hranice normálního počtu eozinofilů je $0,65 \times 10^9/l$. Za jejich patologický vzestup lze považovat počet eozinofilů nad $0,7 \times 10^9/l$. Absolutní počet eozinofilů je podstatně důležitější údaj než jejich relativní počet. Hranice normálních a zvýšených hodnot eozinofilů se ale mohou v různých publikacích mírně lišit.

Tvorba eozinofilů v kostní dřeni je regulována četnými faktory. Stimulována je cytokiny produkovanými T-lymfocyty, z nichž nejúčinnější je interleukin 5, interleukin 3 a granulocyte monocyte-colony stimulating

factor (GM-CSF). Tyto látky jsou hlavními faktory odpovědnými za proliferaci eozinofilů a jsou také chemotaktickými faktory, které stimulují migraci eozinofilů do tkání. Jejich geny jsou lokalizovány na chromozomu 5q31-q33.

Eozinofilie je tedy fyziologicky reakce na specifickou T-buněčnou imunitní odezvu, obvykle na zevní alergen nebo na parazitární (helmintickou) infekci, výjimečně na jiné infekce (mykotické nebo bakteriální). Hlavním stimulem eozinofilní proliferace je však IL3 produkovaný Th₂ lymfocyty [2–4].

Základní dělení eozinofilii

Eozinofilie se dělí na:

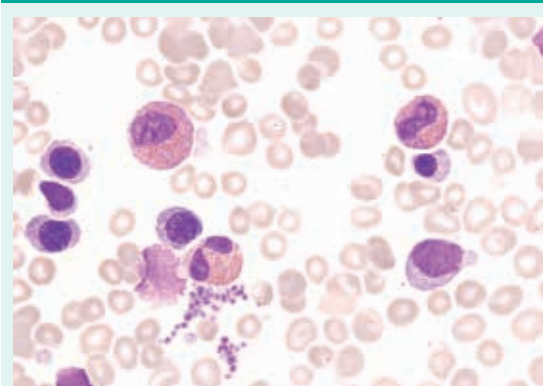
- **sekundární eozinofilie** – cytokiny indukovaný reaktivní fenomén
- **primární (klonální) eozinofilie** – přítomny histologické, cytogenetické nebo molekulární známky klonality
- **idiopatická eozinofilie** – není prokázána neklonální či klonální příčina

Hypereozinofilní syndrom je pak podmnožinou idiopatické eozinofilie, při níž je přítomno $> 1,5 \times 10^9/l$ eozinofilů a je prokázáno poškození orgánů a tkání eozinofily [3,4].

Přehled příčin eozinofilie uvádí [tab. 1](#). Morfologické odlišnosti reaktivně zmnožených a klonálních eozinofilů ukazují [obr. 1–3](#).

Při diferenciální diagnostice eozinofilie je vhodné přihlídnout i k absolutnímu počtu eozinofilů v periferní krvi ([tab. 2](#)), i když pravděpodobnost ireverzibilního

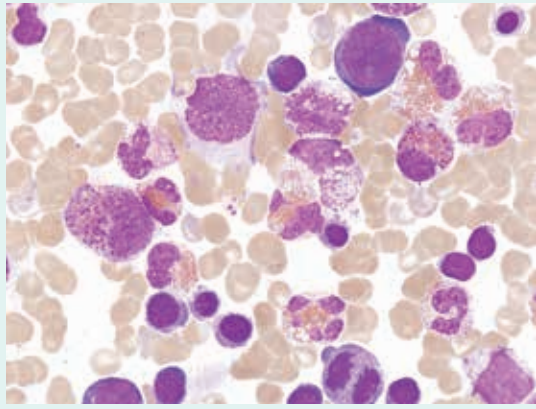
Obr. 1. Reaktivní eozinofilie. Aspirát kostní dřeně s přítomností elementů eozinofilní řady bez významných morfologických abnormalit



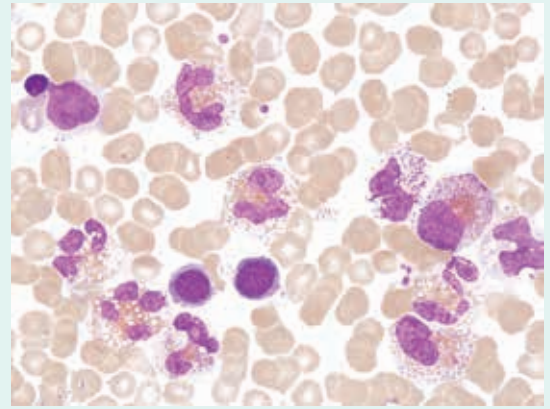
Tab. 1. Příčiny eozinofilie [5]

sekundární eozinofilie	primární (klonální) eozinofilie
infekce - nejčastěji helmintické výraznější eozinofilie při parazitech infiltrujících tkáně (strongyloides, trichinelóza, filariáza, toxocaróza), méně výrazná při střevní helmintóze	akutní leukemie (nejčastěji myeloidní)
reakce na léky (antikonvulziva, antibiotika, antirevmatika, allopurinol) potravinová alergie atopické choroby (atopická dermatitis, alergické asthma bronchiale, plicní eozinofilie indukovaná léky)	chronické myeloproliferativní nemoci (Ph negativní)
plicní eozinofilie - eozinofilní syndromy s plicními projevy (chronická eozinofilní pneumonie, akutní eozinofilní pneumonie, prostá plicní eozinofilie)	chronická myeloidní leukemie (Ph pozitivní)
další příčiny související s autoimunitou a zánětem či toxickou reakcí	eozinofilní myeloproliferace obsahující přestavbu genu <i>PDGFRA</i>
eozinofilie-myalgie syndrom, syndrom asociovaný s podáním L tryptofanu v toxickém oleji	eozinofilní myeloproliferace obsahující přestavbu genu <i>PDGFRB</i>
eozinofilní fasciitis, Schulmanův syndrom, Kimurova choroba, Wellsův syndrom, Omennův syndrom	systémová mastocytóza (často s mutací genu <i>KIT</i>)
choroby pojiva (sklerodermie, polyarteriitis nodosa), granulomatóza s polyangiitidou, lupus erythematosus, revmatoidní artritida	syndrom 8p11
sarkoidóza, zánětlivé střevní nemoci, chronická pankreatitis	myelodysplastický syndrom
maligní nemoci (metastazující karcinomy, Hodgkinova nemoc, T lymfomy)	
endokrinopatie, Addisonova nemoc, deficit růstového faktoru	
defekty imunity (hyper IgE syndrom, selektivní IgA deficit, Wiscottův-Aldrichův syndrom, infekce HIV a HTLV1 retrovirem).	
eozinofilní syndromy s kožními projevy (hypereozinofilní dermatitis, epizodický angioedém s eozinofilií, eozinofilní celulitis)	
eozinofilní syndromy s poškozením pojiva a svalů (eozinofilní perimyositis, eozinofilní myositis, eozinofilní fasciitis, sklerodermie)	
eozinofilní syndrom s vaskulitidou (Churgův-Straussův syndrom, smíšený polyangiitický syndrom s eozinofilií, syndrom eozinofilní vaskulitidy)	

Obr. 2. Klonální eozinofilie. Aspirát kostní dřeně s výraznou proliferací eozinofilní granulopoézy s morfologickými atypiami – vakuolizace cytoplazmy, částečná degranulace, hypersegmentace jader



Obr. 3. Klonální eozinofilie. Aspirát kostní dřeně s proliferací eozinofilní granulopoézy, patrná je významná vakuolizace, degranulace, přítomnost hypersegmentovaných elementů



Tab. 2. Pravděpodobné a méně pravděpodobné příčiny eozinofilie. Dělení podle absolutního počtu eozinofilů v periferní krvi

častější příčiny eozinofilie	méně časté příčiny eozinofilie
mírná eozinofilie: $0,7-1,5 \times 10^9/l$	
alergická rýma atopie astma způsobené zevními příčinami reakce na léky paraziti plicní choroby vyvolané zevními příčinami	maligní choroby gastrointestinální autoimunitní nemoci (Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida) kožní choroby některé infekční choroby dlouhodobá dialýza imunodeficit
střední eozinofilie: $1,5-5,1 \times 10^9/l$	
parazitární infekce astma způsobené zevními příčinami reakce na léky plicní eozinofilní syndromy včetně syndromu Churga-Straussové	polyarteriitida nodosa jiné choroby pojiva maligní choroby
vysoká eozinofilie: $> 5 \times 10^9/l$	
parazitární choroby: viscerální larva migrans spojená s toxoplasma canis nebo toxoplasma cati infekcí migrace tkáněmi během larválního stadia parazita: ascaris, trichina, hookworm strongyloides idiopatický hypereozinofilní syndrom	chronická eozinofilní leukemie trichinosis ascaris strongyloides maligní choroby polyarteriitida nodosa reakce na léky

orgánového poškození při eozinofilii nezávisí na absolutním počtu všech eozinofilů [3,4,6,7].

Vybrané příčiny eozinofilie podrobněji shrnuje následující text.

Infekce

Parazitární infekce

Parazitární choroby lze nomenklaturně rozdělit na parazitující prvky (protozoa) a na parazitující červy (vermes), pro které se v lékařství používá termínu helminti.

Při vyšetřování přítomnosti parazitární infekce je extrémně důležitá **přesná cestovatelská anamnéza**. Netýká se to jen cest mimo kontinent, ale i v Evropě jsou endemické oblasti pro určité parazitární choroby. Např. v některých přímořských zemích Evropy (Nizozemí, Británské pobřeží, Skotsko, Německo, Belgie a Dánsko) lze při konzumaci nevařených mořských ryb získat parazitární infekci nazývanou anisakóza (*Anisakis simplex*). Ve Francii lze získat při konzumaci salátu z řeřišnice potroční helmintózu vyvolanou motolicí *Fasciola hepatica*.

Základním vyšetřením je **opakovaný odběr stolice** na vyšetření přítomnosti vajíček helmintů či jejich částí. Dále se vyšetřuje **krev na sérologický průkaz** titru protilátek. Výjimečně se vyšetřuje moč a případně tkáňová biopsie. V určitých případech jsou přínosem také zobrazovací metody, např. ultrazvuk a CT v diagnostice echinokokózy.

Rozsah sérologického vyšetření člověka, který neopustil Českou republiku, by měl zahrnovat: larvární toxokarózu, trichinelózu, askariózu, trichuriózu, enterobiózu, strongyloidózu, teniózu, ankylostomatózu, hidatidózu (echinokokózu) a při nejasných kožních příznacích cercariou dermatitidu způsobenou ptačími motolicemi. V případě, že vyšetřovaný pacient cestoval, je vhodné na žádanku vypsát data a místa pobytu, nebo přímo s parazitologem domluvit rozsah požadovaných sérologických vyšetření [2–4,8].

Další infekce

Fungální infekce, hlavně kokcidiomykóza a aspergilóza, mohou způsobit eozinofilii. Eozinofilie může být patrná i v některé fázi infekční nemoci (nejčastěji při bruceleze, mykobakteriální infekci a chlamydiální pneumonii). U záškrtu dosahuje počet eozinofilů maxima ve 3. týdnu a pak se rychle snižuje [3,4].

Alergické choroby

V průmyslových zemích jsou alergie nejčastější příčinou eozinofilie (senná rýma, alergická rýma, astma, reakce na léky či jiné látky, alergická cystitida). Tyto alergie však způsobují nejčastěji jen mírný ($0,5\text{--}0,7 \times 10^9/l$), výjimečně střední vzestup počtu eozinofilů.

K alergickým eozinofilii patří rovněž tzv. **DRESS syndrom** (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), který je formou alergické reakce na léky. Z léků mohou vyvolat eozinofilii antibiotika, antituberkulotika, antimykotika, antiflogistika, antipsychotické léky, fenotiaziny, chlorpromazin, antiepileptika, hydantoináty, barbituráty, antidiabetika, antikoagulantia a protinádorové léky. Nejčastějšími reakcemi, doprovázejícími lékovou alergickou reakci, je kožní raš, makulopapulózní exantém, výjimečně jiná forma poškození kůže až exfoliativní dermatitis, často i teplota s bolestmi kloubů a svalů. Méně častá je hmatná lymfadenopatie. Interval mezi zahájením užívání léku a vznikem polékové alergické reakce je nejčastěji 2–6 týdnů [2–4].

Eozinofilní syndromy s plicní manifestací a další plicní nemoci

Eozinofilie provází často řadu plicních onemocnění – plicní karcinomy, sarkoidózu či astma (viz alergické choroby). Může jít jak o důsledek plicního poškození, tak i o jeho příčinu [2–4,9].

Plicní eozinofilní syndromy shrnuje [tab. 3](#).

Maligní choroby

Mnoho maligních chorob je provázeno vzestupem počtu eozinofilů. Nejčastěji jde o pokročilé malignity s metastázami. Často je eozinofilie nalézána u pacientů

s plicními tumory nebo hematologickými chorobami (neklonální eozinofilie u Hodgkinova lymfomu, non-hodgkinských lymfomů obzvláště T-typu, akutní lymfoblastické leukemie). V případech maligních lymfoproliferativních onemocnění může eozinofilie předcházet roky jejich další manifestací. Po úspěšné léčbě maligního lymfoproliferativního onemocnění může eozinofilie vymizet a relabovat může opět až měsíce před zřetelným relapsem maligní choroby [1,2].

Imunologické příčiny eozinofilie

Imunologické příčiny eozinofilie zahrnují hyper-IgE syndrom, izolovaný deficit IgA nebo Wiskottův-Aldrichův syndrom.

Hypereozinofilní syndrom vyvolaný T-lymfocyty

T-lymfocyty stojí v pozadí všech reaktivních eozinofilii. V některých případech známe příčinu, a pak je eozinofilie klasifikována dle této příčiny (léky, paraziti apod), nebo příčinu neznáme, a pak jednotka spadá do kategorie idiopatického hypereozinofilního syndromu, pokud splňuje jeho kritéria uvedená výše. Na hypereozinofilní syndrom mediovaný T-lymfocyty lze usuzovat v případech neprokázané klonální eozinofilie, nebo při prokázané klonální populaci T-lymfocytů, produkujících vysoké koncentrace výše uvedených interleukinů, signalizujících Th₂ profil těchto buněk. Pacienti s hypereozinofilii způsobenou T-lymfocyty mají častěji vysokou koncentraci imunoglobulinu IgE a polyklonální hypergamaglobulinemii. Za fyziologických okolností dochází k T-lymfocyty mediované eozinofilii při parazitárních infekcích. Za patologických okolností dochází k této reakci u alergických stavů, autoimunitních onemocnění a nakonec i u maligních lymfomů, obzvláště T typu [2,3,10].

Další stavy spojené s eozinofilii

Mezi eozinofilní syndromy ne zcela jasné etiologie, ale pravděpodobně rovněž související s T-buněčnou imunitní odezvou, patří následující choroby: idiopatický epizodický angioedém s eozinofilii, hypereozinofilní dermatitida, eozinofilní celulitida (Wellsův syndrom), eozinofilní myozitidy, eozinofilní fasciitida, eozinofilní gastroenteritidy či Crohnova nemoc nebo ulcerózní kolitida spojené s eozinofilii. Tyto relativně benigní nemoci s eozinofilii obvykle poškozují jen jeden orgán a počet eozinofilů v krvi může a nemusí být zvýšený.

Eozinofilie může provázet i revmatoidní artritidu a další kolagenózy. Odborná literatura popisuje tzv. eozinofilní myopatii.

Syndrom eozinofilní fasciitidy (Schulmanův syndrom) je příbuzný sklerodermii, které se značně podobá makroskopickým poškozením kůže a podkoží a odlišuje se eozinofilii, infiltrací podkoží eozinofily a přítomností hypergamaglobulinemie.

Kimurova choroba je podobné onemocnění mladých mužů. Projevuje se podkožními infiltráty v oblasti hlavy

Tab. 3. Plicní eozinofilní syndromy

název	závažnost	nález na RTG snímku plic	příčina	diagnóza	léčba
Löfflerův syndrom (podobně i tropická plicní eozinofilie)	malá	periferní prchavé infiltráty	paraziti (<i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Toxocara canis</i> , <i>Toxocara cati</i> , mikrofilarie u tropické plicní eozinofilie), léky	minimální příznaky, přechodné plicní zastínění, opacity	odstranění vyvolávající příčiny, léčba parazitární infekce; krátké trvání (do 6 měsíců)
alergická bronchopulmonální aspergilóza	různá, většinou jen mírná eozinofilie	pruhovité nebo ložiskové stíny	<i>Aspergillus fumigatus</i> a další plísňe či kvasinky	kožní testy nebo jiný laboratorní průkaz přecitlivělosti na uvedený antigen, průkaz agens bronchoalveolární laváží, zvýšení sérového IgE	glukokortikoidy, antimykotika
chronická eozinofilní pneumonie	může být velmi závažná; výrazná eozinofilie v periferní krvi	periferní opacity, migrující infiltráty	neznámá	kašel, horečka, dušnost, úbytek hmotnosti, RTG obraz a vysoký počet eozinofilů v bronchoalveolární laváži	glukokortikoidy
akutní eozinofilní pneumonie	mírná eozinofilie v periferní krvi	bilaterální infiltráty, pleurální výpotky	neznámá	horečka, dušnost, vysoký počet eozinofilů v laváži, může vyústit do ARDS	
alergická granulomatózní angitida (syndrom Churga-Straussové)	plicní infiltráty, systémová vaskulitida postihující nejméně 2 mimoplicní orgány, neuropatie, vysoký počet eozinofilů v periferní krvi (na rozdíl od astmatu)	obvykle připomíná chronickou eozinofilní pneumonii	neznámá	symptomy astmatu, biopsie postižené tkáně, průkaz eozinofilní vaskulitidy a granulomů	glukokortikoidy ± další imunosuprese
léky indukovaná plicní eozinofilie	mírně zvýšený počet eozinofilů v periferní krvi	alveolární infiltráty, pleurální výpotky	léky	horečka, raš, eozinofilie v bronchoalveolární laváži	glukokortikoidy
radiací indukované plicní postižení s eozinofilií	mírně zvýšený počet eozinofilů v periferní krvi	unilaterální výpotek	radiace	horečka, kašel, dušnost, eozinofilie v bronchoalveolární laváži	glukokortikoidy
hypereozinofilní syndrom	variabilní, multisystémové postižení	plicní infiltráty, kardiomegalie, pleurální výpotek	neznámá	výrazná eozinofilie s multisystémovým postižením (viz text)	glukokortikoidy ± chemoterapie ± interferon α (viz text)

a krku a je spojena s regionální lymfadenopatií. Histologický obraz zahrnuje folikulární hyperplazii a eozinofilní infiltráty [2–4].

Klonální eozinofilie

Klonální eozinofilie jsou způsobeny primární poruchou v kostní dřeni. Klonalitu lze pak prokázat cytogeneticky nebo molekulárně genetickými metodami. Klonální eozinofilie spadá do skupiny myeloproliferativních nemocí. Ke klonálním eozinofiliím patří podle klasifikace Světové zdravotnické organizace chronická eozinofilní leukemie (CEL) a myeloidní a lymfoidní neoplazie spojené s eozinofilií a abnormalitami genů *PDGFRA*, *PDGFRB* nebo *FGFR1* [1–3].

Chronická eozinofilní leukemie

Ke kritériím CEL patří:

- zvýšený počet nezralých eozinofilů v krvi ($> 1,5 \times 10^9/l$) a v kostní dřeni, která navíc může obsahovat až do 20 % blastů
- infiltrace tkání nezralými eozinofily
- jsou přítomny hematologické abnormality: degranulace, vakuolizace, hyposegmentace, hypersegmentace eozinofilů, hepatomegalie, splenomegalie, zvýšená koncentrace vitamínu B_{12} , abnormální skóre leukocytární alkalické fosfatázy, které bývá spíše zvýšené než snížené, myelofibróza, myeloidní dysplazie a bazofilie

Tab. 4. Kritéria chronické eozinofilní leukemie a hypereozinofilního syndromu podle Světové zdravotnické organizace [1]

požadavek: trvající eozinofilie s absolutním počtem eozinofilů v periferní krvi $1,5 \times 10^9/l$ a více, zvýšený počet eozinofilů v kostní dřeni, počet myeloblastů v krvi nebo kostní dřeni < 20 %	
vyloučení všech příčin eozinofilie způsobené:	alergií parazitárními chorobami infekčními chorobami plicními chorobami (hypersenzitivní pneumonitis, Löfflerův syndrom atd.) kolagenními vaskulárními chorobami
vyloučení maligních chorob se sekundární, relativní plasmocytózou:	T-buněčné lymfomy včetně mycosis fungoides a Sézaryho syndromu Hodgkinův lymfom akutní lymfoblastickou leukemii/lymfom mastocytózu
vyloučení maligních chorob, u nichž jsou eozinofily částí maligního klonu:	chronická myeloidní leukemie (Ph chromozom ABL/BCR fúzní gen) akutní myeloidní leukemie ostatní myeloproliferativní choroby myelodysplastický syndrom
vyloučení T-buněčné populace s aberantním fenotypem nebo abnormální produkci cytokinů	
pokud není přítomna nemoc, která může způsobovat eozinofilii, není přítomen abnormální T-buněčná populace a není průkazu klonální myeloidní choroby, je možné uzavřít diagnózu jako hypereozinofilní syndrom	
pokud jsou splněny všechny požadavky 1–4 a pokud myeloidní buňky mají:	prokázanou chromozomální klonalitu nebo jejich klonalita byla prokázána jiným způsobem nebo pokud je počet blastů v periferní krvi > 2 % nebo v kostní dřeni > 5 %, ale < 19 % všech jaderných buněk je diagnostikována chronická eozinofilní leukemie

- je vyloučena abnormalita genů *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* či *BCR-ABL1* (bývá u chronické myeloidní leukemie). V literatuře jsou popsány i morfologické odchylky patologických eozinofilů od jejich fyziologických protějšků při vyšetření elektronovou mikroskopií. Odlišení CEL od idiopatického hypereozinofilního syndromu může být ale někdy komplikované. K odlišení může pomoci průkaz chromozomálních abnormalit v buňkách eozinofilní řady u CEL, které u HES přítomny nebývají, nebo zmožení blastů v kostní dřeni nebo periferní krvi.

Kardiální, neurologické a další komplikace (viz níže) se mohou vyvinout v případě CEL stejně jako u idiopatického HES s polyklonálními eozinofily, nebo při parazitární chorobě, a proto nepředstavují rozlišovací ukazatel [1–3].

Diagnostická kritéria CEL jsou přesně uvedena v tab. 4.

Myeloidní a lymfoidní neoplazie spojené s eozinofilií a abnormalitami genů *PDGFRA*, *PDGFRB* nebo *FGFR1*

Eozinofilní myeloproliferace spojené s přestavbou genů *PDGFRA* nebo *PDGFRB*

V některých případech lze prokázat souvislost klonální eozinofilie s mutacemi či přestavbami genů pro tzv. platelet derived growth factor receptor α (*PDGFRA*) a β (*PDGFRB*). Klinickými projevy se tyto případy eozinofilie podobají HES (viz níže), systémové mastocytóze nebo CEL. Z klinického průběhu nelze tedy na přítomnost mutace *PDGFRA* usuzovat.

Gen *PDGFRA* kóduje tyrozinkinázový receptor *PDGFRA* a je lokalizován na chromozomu 4 (4q12). Jako první byla

popsána translokace t(1;4)(q44;q12), která má za následek fúzi genu *PDGFRA* s genem *FIP1L1* za vzniku fúzního genu *FIP1L1-PDGFRA*. K aktivaci *PDGFRA* může dojít také v důsledku dalších chromozomálních translokací. Např. t(4;22)(q12;q11), která má za následek vznik fúzního genu *BCR-PDGFRA*. Postupně byly rozeznávány další geny, které fúzí s genem *PDGFRA*: *KIF5B*, *CDK5RAP2*, *STRN* nebo *ETV*. Každá z výše uvedených cest vede ke konstitutivní aktivaci genu *PDGFRA*.

Fúzní gen *FIP1L1* byl nalezen asi u 12–14 % všech pacientů s eozinofilií, většinou u mužů.

Gen *PDGFRB* je lokalizován na chromozomu 5, v oblasti 5q33. K jeho aktivaci dochází různými chromozomálními translokacemi, např. t(5;12)(q33;p13), která vede ke vzniku fúzního genu *ETV6-PDGFRB*. Popsáno bylo dalších několik genů, které mohou být fúzními partnery genu *PDGFR*.

Velmi významným faktem, který se týká tohoto podtypu eozinofilie, je fakt, že zde existuje velmi účinná terapeutická možnost tyrozinkinázovými inhibitory, např. imatinibem [1–3,11–13].

Eozinofilní myeloproliferativní syndrom

8p11 (FGFR1 eozinofilní myeloproliferativní syndrom)

Myeloproliferativní syndrom 8p11 je známý pod označením human stem cell leukemie/lymphoma syndrome. Je asociován s mutací či translokací receptoru 1 fibroblastového růstového faktoru (fibroblast growth factor receptor 1 – FGFR1).

Klinicky se tato myeloproliferace projevuje eozinofilií, myeloproliferativními a myelodysplastickými znaky,

lymfadenopatií, zvýšeným výskytem současného maligního T lymfomu. Nemoc má agresivní průběh [1–3,14].

Idiopatický hypereozinofilní syndrom (HES)

Termín idiopatický HES je vyhrazen pro případy zvýšeného počtu eozinofilů, u nichž nebyl prokázán klonální ani reaktivní původ. Definice HES je následující:

- počet eozinofilů v periferní krvi je $\geq 1,5 \times 10^9/l$ po dobu 6 měsíců, nebo do smrti způsobené důsledky eozinofilie
- není přítomna jiná rozpoznatelná příčina hypereozinofilie
- jsou příznaky orgánového poškození, např. kardiomyopatie, hepatosplenomegalie, plicní poruchy, horečky, anémie, ale i neurologické poruchy

Incidence hypereozinofilního syndromu je poměrně malá. Chorobou průměrně ročně onemocní 1 člověk z 200 000 obyvatel. Muži jsou postiženi 9krát častěji než ženy. Nejvíce se manifestuje u lidí ve věku 20–50 let.

Častým nálezem u HES je postižení řady tkání a orgánů. Nejčastější je postižení srdce (58 %), případně mozku a periferních nervů (54 %). K příznakům HES tedy patří:

- **eozinofilní endomyokardiální choroba** (k poškození srdečního svalu dochází ve 3 stadiích (1) akutní nekrotické, (2) pozdější trombotické, (3) pozdní fibrotické stadium; první zánětlivé stadium je charakterizováno eozinofilní infiltrací endomyokardu; vznik poškození srdce není závislý na počtu eozinofilů) [13,14]
- **postižení centrálního nervového systému**
- **tromboembolická nemoc**
- **plicní projevy** (plicní infiltráty, které jsou prchavé, trvají od několika hodin do několika dní)
- **postižení zažívacího traktu**
- **postižení pohybového aparátu** (bolesti svalů a kloubů)
- **kožní postižení** (např. kopřivkovitý výsev)
- **postižení ledvin**
- **postižení zraku** (suché konjunktivitidy, episkleritidy a abnormality cév sítnice)
- **imunologické poruchy** (někdy extrémně zvýšené hladiny imunoglobulinu E) [1–3]

Eozinofilie provázející další myeloproliferativní choroby

Eozinofilie může provázet chronickou myeloidní leukemii (CML), pravou polycytemii (PV), esenciální trombocytemii (ET) i primární myelofibrózu (PMF). Dále se může vyskytovat u chronické neutrofilní leukemie (CNL), neklasifikovatelných myeloproliferací, chronické myelomonocytární leukemie (CMML) i systémové mastocytózy (častá mutace genu KIT) [1,17].

Závěr

Zvýšený počet eozinofilů může provázet velký počet chorob, z nichž některé jsou dobře, jiné hůře léčebně ovlivnitelné. V některých případech je eozinofilie zcela asymptomatická a je otázkou, zda se příznaky nemoci neobjeví až po několika letech trvání eozinofilie.

Každopádně každý nález zvýšeného počtu eozinofilů vyžaduje pečlivé vyšetření, a pokud je rozpoznán patologický podklad tohoto zvýšení, tak i odpovídající léčbu.

Literatura

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer. 4th ed. IARC Press: Lyon 2008. ISBN 9789283224310.
2. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. Mayo Clin Proc 2010; 85(2): 158–164.
3. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. Br J Haematol 2006; 133(5): 468–492.
4. Adam Z, Elbl L, Buliková A et al. Eozinofilie, idiopatický hypereozinofilní syndrom. Postgrad Med 2003; 5(5): 471–487.
5. Lombardi C, Passalacqua G. Eosinophilia and diseases: clinical revision of 1862 cases. Arch Intern Med 2003; 163(11): 1371–1373.
6. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Vazquez-Elizondo G et al. Eosinophilic gastroenteritis: a review. Dig Dis Sci 2007; 52(11): 2904–2911.
7. Kobayashi S, Inokuma S, Setoguchi K et al. Incidence of peripheral blood eosinophilia and the threshold eosinophile count for indicating hypereosinophilia-associated diseases. J Allergy 2002; 57(10): 950–956.
8. Chrobák L, Voglová J. Idiopatický hypereozinofilní syndrom a chronická eozinofilní leukemie. Vnitřní Lék 2005; 51(12): 1385–1393.
9. Campos LE, Pereira LF. Pulmonary eosinophilia. J Bras Pneumol 2009; 35(6): 561–573.
10. Simon HU, Plotz SG, Dummer R et al. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. N Engl J Med 1999; 341(15): 1112–1120.
11. Yoo TJ, Orman SV, Patil SR et al. Evolution to eosinophilic leukemia with a t(5;11) translocation in a patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome. Cancer Genet Cytogenet 1984; 11(4): 389–394.
12. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med 2003; 348(13): 1201–1214.
13. Pardanani A, Brockman SR, Paternoster SF et al. FIP1L1-PDGFRA fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. Blood 2004; 104(10): 3038–3045.
14. Cross NC, Reiter A. Fibroblast growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor abnormalities in eosinophilic myeloproliferative disorders. Acta Haematol 2008; 119(4): 199–206.
15. Ommen SR, Seward JB, Tajik AJ. Clinical and echocardiographic features of hypereosinophilic syndromes. Am J Cardiol 2000; 86(1): 110–113.
16. Blatt PM, Rothstein G, Miller HL et al. Löffler's endomyocardial fibrosis with eosinophilia in association with acute lymphoblastic leukemia. Blood 1974; 44(4): 489–493.
17. Doubek M, Kozák T, Vašků V et al. Systémová mastocytóza. Vnitřní Lék 2010; 56(Suppl 2): 25188–25194.

prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.

✉ mdoubek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno
www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 15. 8. 2014

Přijato po recenzi 5. 9. 2014