

Choroba endomiokardialna jako pierwsza manifestacja zespołu hipereozynofilowego

Endomyocardial disease as the first manifestation of hypereosinophilic syndrome

Małgorzata Poręba¹, Paweł Rostoff¹, Ewa Konduracka¹, Patrycja Pikul², Małgorzata Rucińska³,
Mieczysław Pasowicz², Wiesława Piwowarska¹

¹Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

²Ośrodek Diagnostyki, Prewencji i Telemedycyny, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

³Klinika Hematologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Szpital Uniwersytecki, Kraków

Abstract

A case of hypereosinophilic syndrome (HES) initially manifesting as endomyocardial disease in a 21-year-old man is presented. The diagnosis of HES was made according to the Chusid's criteria. Myeloproliferative disorders were excluded and corticosteroid therapy with prednisone at a dose of 1 mg/kg/d was started immediately. After 30 days of continuous corticotherapy the patient recovered completely. His blood eosinophil count decreased from 8740 cells/ μ L (48.7%) to 30 cells/ μ L (0.3%). Then, prednisone was discontinued gradually. During 18-month follow-up the patient was free from cardiovascular symptoms and his complete blood count was normal. We also present the current state of knowledge on the cardiovascular complications of hypereosinophilic syndrome.

Key words: hypereosinophilic syndrome, eosinophilia, endomyocardial disease

Kardiol Pol 2010; 68: 440–445

WSTĘP

Zespoły hipereozynofilowe (HES, *hypereosinophilic syndromes*) są rzadkimi schorzeniami hematologicznymi o niejasnej etiopatogenezie, przewlekłym i postępującym przebiegu oraz zróżnicowanym obrazie klinicznym i rokowaniu, których wspólną cechą jest wysoka eozynofilia z obecnością nacieków eozynofilowych w tkankach [1–4].

Rozpoznanie HES tradycyjnie opiera się na kryteriach zaproponowanych w 1975 roku przez Chusida i wsp. [5]. Kryteriami tymi są: hipereozynofilia > 1500 komórek/ μ L, utrzymująca się ponad 6 miesięcy (lub zgon pacjenta w ciągu 6 miesięcy od stwierdzenia hipereozynofilii i związany z chorobą hipereozynofilową), wykluczenie wtórnej/reaktywnej eozynofilii, występującej między innymi w chorobach alergicznych, pasożytniczych i nowotworowych

oraz jako skutek niepożądanego działania leków, a także stwierdzenie powikłań narządowych, głównie ze strony układu sercowo-naczyniowego, płuc, skóry i układu nerwowego [5].

Według aktualnych poglądów, kryterium czasu trwania hipereozynofilii > 6 miesięcy nie jest konieczne do rozpoznania HES [1, 2]. Stwierdzenie hipereozynofilii i powikłań narządowych, szczególnie sercowo-naczyniowych, po wykluczeniu eozynofilii wtórnej, upoważniają do rozpoznania HES i niezwłocznego rozpoczęcia leczenia, którego celem jest zapobieżenie dalszym i nieodwracalnym uszkodzeniom narządowym [1, 2].

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 21-letniego chorego z HES, którego pierwszą kliniczną manifestacją było zajęcie układu sercowo-naczyniowego.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Paweł Rostoff, Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, tel./faks: (+48 12) 633 67 44, e-mail: prostoff@vp.pl

Praca wpłynęła: 18.08.2009 r. Zaakceptowana do druku: 26.08.2009 r.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna w wieku 21 lat, z 7-letnim wywiadem nadciśnienia tętniczego, aktywnie uprawiający sport i niezażywający przewlekłe żadnych leków, został skierowany do kliniki przez lekarza rodzinnego z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego.

U chorego od 3 dni występowała gorączka o nietypowym przebiegu, do 38,5°C, której towarzyszyły ogólne osłabienie, duszność spoczynkowa wdechowo-wydechowa, suchy kaszel, ból w klatce piersiowej nasilający się przy głębokim oddychaniu, bóle mięśni i dużych stawów, a także bóle odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa.

Przy przyjęciu do kliniki u pacjenta stwierdzono podwyższoną temperaturę ciała, 37,5°C, przyspieszenie częstości oddechów do 24–28/min oraz tachykardię 120–140/min. Skóra chorego była blada i wilgotna, bez patologicznych wykwitów. Rozpoznano nadciśnienie tętnicze 3 stopnia według ESH/ESC 2007 i PTNT 2008. W badaniu fizykalnym nie stwierdzono innych odchyśleń od stanu prawidłowego.

W spoczynkowym elektrokardiogramie były obecne: tachykardia zatokowa 130/min, uniesienie odcinka ST o 1 mm w odprowadzeniach II, III, aVF, V4–V6, ujemne załamki T w odprowadzeniach II, III i aVF oraz zaburzenia przewodzenia śródkomorowego o charakterze niepełnego bloku prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB, *right bundle branch block*). Dodatkowo, niski woltaż zespołów QRS we wszystkich odprowadzeniach mógł nasuwać podejrzenie zapalenia osierdzia.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone poziomy wskaźników zapalnych (hsCRP 48,62 mg/l, fibrynogen 3,90 g/l, leukocytoza $17,01 \times 10^3/\mu\text{l}$), a OB wynosiło 2 mm/1 h i 10 mm/2 h. Stężenie troponiny I (cTnI) w surowicy wynosiło 1,66 ng/ml (norma: < 0,1 ng/ml), kinazy kreatynowej (CK) 424 j./l (norma: < 170 j./l), zaś aktywność izoenzymu sercowego (CK-MB) mieściła się w przedziale referencyjnym (6 j./l). W obrazie morfologicznym krwi zaobserwowano leukocytozę $17,01 \times 10^3/\mu\text{l}$, z neutrofilią $12,89 \times 10^3/\mu\text{l}$ (norma: $2,00\text{--}7,80 \times 10^3/\mu\text{l}$), eozynofilią bezwzględną $1,74 \times 10^3/\mu\text{l}$ (norma: < $0,70 \times 10^3/\mu\text{l}$) i względną 10,2% (norma: < 7,0%).

Aktywność aminotransferaz była podwyższona (AlAT 241 j./l, AspAT 149 j./l), przy prawidłowym stężeniu bilirubiny i aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP). Stężenia elektrolitów, mocznika, kreatyniny, glukozy i TSH w surowicy mieściły się w przedziałach referencyjnych. W lipidogramie stwierdzono obniżone stężenie cholesterolu całkowitego (2,27 mmol/l) i cholesterolu frakcji HDL (0,36 mmol/l). Wyniki badania elektroforetycznego białek osocza wykazały hipoproteinemię (52,0 g/l) i hypoalbuminemię (29,9 g/l). Stężenie alfa₁-globulin było podwyższone (3,2 g/l), zaś gamma-globulin, w tym immunoglobulin IgM i IgG — prawidłowe. Stwierdzono natomiast wysokie stężenie IgE w surowicy (615 jm./ml), 7-krotnie przekraczające górną granicę normy (norma: 0–87 jm./ml).

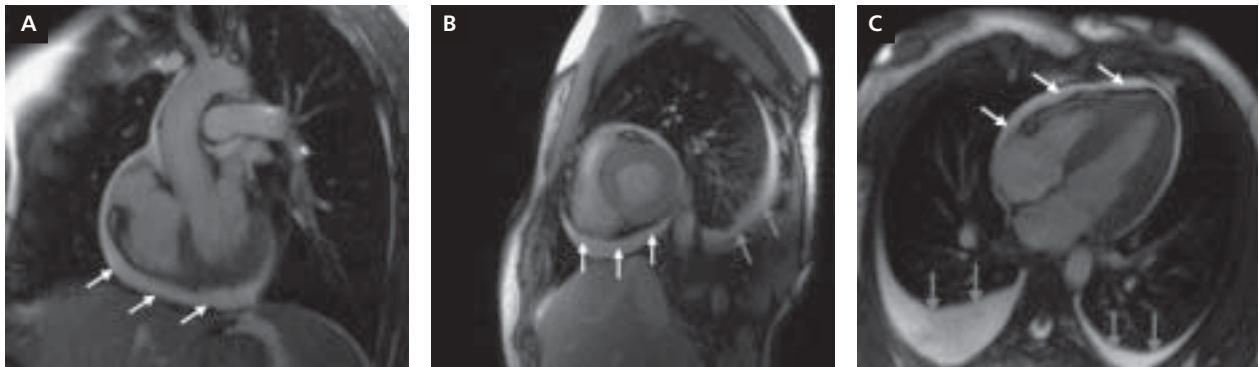
W badaniu rentgenowskim klatki piersiowej nie wykazano patologii. W badaniu echokardiograficznym przezklatkowym stwierdzono globalną hipokinezę mięśnia lewej komory, bez odcinkowych zaburzeń kurczliwości. Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), oceniana metodą planimetryczną, wynosiła 40%. Obserwowano istotny, koncentryczny przerost mięśnia lewej komory i umiarkowaną ilość płynu w worku osierdziowym. Funkcja zastawek była prawidłowa. Nie stwierdzono skrzeplin w jamach serca. Badanie ultrasonograficzne wykazało także obecność niewielkiej ilości płynu w obu jamach opłucnych i w zachyłku odbytniczo-pęcherzowym jamy otrzewnej. Ponadto nie obserwowano innych nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej.

W celu dalszej diagnostyki choroby mięśnia sercowego i osierdzia wykonano badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) serca z kontrastem. Obraz MRI mógł wskazywać na obecność nacieków zapalnych zlokalizowanych głównie w zakresie segmentów: koniuszkowego, przykoniuszkowego i środkowego lewej komory. Podobnie jak w badaniu echokardiograficznym obserwowano uogólnione zaburzenia kurczliwości mięśnia lewej komory z LVEF wynoszącą około 45%. Potwierdzono także obecność płynu w worku osierdziowym i w obu jamach opłucnych (ryc. 1). W badaniu tym nie stwierdzono cech włóknienia wsierdzia i mięśnia sercowego.

Badania serologiczne w kierunku ostrej infekcji enterowirusowej, infekcji wirusami grypy (A i B) i paragrypy (typy 1–3), wirusem cytomegalii (CMV) oraz wirusami pierwotnie hepatotropowymi (HAV, HBV, HCV) były ujemne. Wykluczono także zakażenie wirusem HIV-1 i HIV-2, boreliozę z Lyme oraz toksoplazmozę. W surowicy nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych, cANCA, pANCA, a także czynnika reumatoidalnego (RF). Stężenie antystreptolizyny (ASO) wynosiło < 200 jm./ml. Na podstawie prawidłowego poziomu ferrytyny 101 ng/ml (norma: 28–365 ng/ml) wykluczono chorobę Still'a. Wielokrotne posiewy z krwi w warunkach tlenowych i beztlenowych były jałowe.

U chorego kontynuowano, wdrożoną przed przyjęciem do kliniki, antybiotykoterapię amoksylicyną/klawulanianem w dawce $2 \times 1,2 \text{ g i.v.}$ i gentamycyną w dawce 160 mg/d. *i.v.* Równocześnie stosowano probiotyki w celu profilaktyki dysbakteriozy. Jednak stan chorego, mimo leczenia, nie ulegał istotnej poprawie. Obserwowano natomiast stopniowe narastanie leukocytozy do $18,09 \times 10^3/\mu\text{l}$ i eozynofilii do $8,74 \times 10^3/\mu\text{l}$ (48,7%) w 19. dobie hospitalizacji, z towarzyszącą limfopenią i neutropenią. Utrzymywały się także podwyższone stężenia powyższych markerów zapalnych, przy prawidłowym OB.

Na podstawie wywiadu i badania fizykalnego wykluczono alergiczne tło eozynofilii. W badaniu laryngologicznym i zdjęciu przeglądowym zatok obocznych nosa nie stwierdzono patologii. Nie było także cech choroby nowotworowej.



Rycina 1. Obrazowanie serca metodą rezonansu magnetycznego (MRI). **A.** Przekrój czołowy, sekwencja 2D TOF; **B.** Przekrój strzałkowy, sekwencja 2D TOF; **C.** Przekrój poprzeczny, sekwencja TrueFISP. Białymi strzałkami zaznaczono płyn w jamie osierdzia, zaś szarymi — płyn w jamach opłucnych

Wielokrotne badania kału w kierunku obecności jaj i postaci dorosłych pasożytów jelitowych oraz cyst *Giardia lamblia* były ujemne. Także testy serologiczne w kierunku zakażenia *Toxocara canis* nie wykazały patologii.

Chory był konsultowany przez hematologa i ustalono wskazania do trepanobiopsji szpiku kostnego. W bioptracie stwierdzono względny nadmiar form kwasochłonnych linii granulocytarnej, które stanowiły około 20–30% komórek. Wykluczono chorobę rozrostową układu krwiotwórczego. Badanie biomolekularne metodą RT-PCR nie wykazało obecności produktu chimerowego genu *bcr-abl*, charakterystycznego dla białaczki szpikowej. Nie wykryto także genu fuzyjnego *FIP1L1-PDGFRA*, występującego w przewlekłej białaczce eozynofilowej (CEL). Stężenie witaminy B₁₂ w surowicy mieściło się w przedziale referencyjnym.

Na podstawie całości obrazu klinicznego oraz wyników wyżej wymienionych badań ustalono rozpoznanie HES. Wykluczono wariant mieloproliferacyjny HES. Brak wywiadu rodzinnego w kierunku eozynofilii przemawiał przeciwko postaci rodzinnej HES. Wyniki badań nie wskazywały również, aby rozpoznany zespół hipereozynofilowy stanowił element tzw. zespołu nakładania (*overlap HES*).

Zgodnie z zaleceniami konsultującego hematologa włączono do leczenia kortykosteroid — prednizon w dawce 1 mg/kg mc./d. W wyniku 30-dniowej steroidoterapii, a także leczenia ramiprylem w dawce 10 mg/d. i karwedilolem w dawce 25 mg/d., uzyskano zasadniczą poprawę stanu klinicznego pacjenta, całkowite ustąpienie dolegliwości, normalizację kurczliwości mięśnia serca, a także całkowitą resorpcję płynu z jam osierdzia, otrzewnej i opłucnych. W zapisie EKG były obecne: niepełny RBBB z odwróconymi załamkami T w odprowadzeniach: I, II, III, aVL, aVF, V4–V6. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono zmniejszenie liczby eozynofilów w krwi obwodowej z 8740 komórek/ μ l (48,7%) do 30 komórek/ μ l (0,3%) oraz normalizację wskaźników zapalnych i mar-

kerów uszkodzenia miokardium. Aktywność aminotransferaz w surowicy zmniejszyła się do wartości prawidłowych. Stopniowo zmniejszano dawkę prednizonu, a następnie lek ten odstawiono. W trakcie 18-miesięcznej obserwacji po wypisie z kliniki, u chorego nie wystąpił nawrót choroby, mimo niestosowania kortykosteroidów. Pacjent pozostaje w stałej kontroli poradni kardiologicznej i hematologicznej.

OMÓWIENIE

W dostępnym polskim piśmiennictwie nie spotkano opisu HES, którego pierwszą kliniczną manifestacją była choroba endomiokardialna w stadium martwiczym, tak jak u przedstawionego pacjenta.

Najczęstszymi przyczynami eozynofilii na świecie są choroby pasożytnicze, zaś w krajach rozwiniętych — choroby alergiczne [3, 6]. Choroby pasożytnicze i alergiczne odpowiadają za 92% przypadków eozynofilii [7]. Choroby hematologiczne stanowią trzecią pod względem częstości występowania przyczynę eozynofilii na świecie [8]. W większości przypadków wzrost liczby granulocytów kwasochłonnych (eozynofilów) we krwi obwodowej ma charakter wtórny i nosi nazwę eozynofilii wtórnej (reaktywnej) [3, 7]. W praktyce klinicznej, oprócz wspomnianych chorób pasożytniczych i alergicznych, eozynofilia wtórna może towarzyszyć wielu infekcjom wirusowym (m.in. zakażeniu HIV i HTLV-I) i bakteryjnym (gruźlica), chorobom nowotworowym, chorobom układowym tkanki łącznej, a także może być skutkiem niepożądanego działania leków, w tym zespołu DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) [2, 3].

Mechanizmy patogenetyczne eozynofilii wtórnej obejmują poliklonalną stymulację granulocytów kwasochłonnych, ich proliferację i różnicowanie do postaci dojrzałych oraz hamowanie apoptozy pod wpływem czynników wzrostowych eozynofilów, w tym głównie tzw. cytokin eozynofilo-poetycznych [2, 3, 7]. Wśród nich najważniejszą rolę odgrywa in-

terleukina-5 (IL-5) oraz w mniejszym stopniu: interleukina-3 (IL-3) i czynnik wzrostu kolonii granulocytno-makrofagowych (GM-CSF) [2, 3]. Głównym źródłem IL-5 w organizmie ludzkim są limfocyty Th2, które pełnią kluczową funkcję w odpowiedzi immunologicznej na infestację pasożytniczą oraz uczestniczą w późnej fazie reakcji alergicznej [1–3]. Wiadomo również, że niewielkie ilości interleukiny-5 są produkowane przez komórki tuczne (mastocyty), granulocyty zasadochłonne (bazofile) oraz przez same eozynofile [3]. W badaniach na modelach zwierzęcych potwierdzono wiodące znaczenie IL-5 w patogenezie eozynofilii wtórnej [3]. Jak wynika z piśmiennictwa, u myszy transgenicznnych, które wykazują wzmoczoną ekspresję genu dla IL-5 rozwija się istotna eozynofilia, podczas gdy u myszy pozbawionych genu dla IL-5, liczba eozynofiliów we krwi obwodowej jest znacznie obniżona [3].

Zespół hipereozynofilowy, opisany po raz pierwszy przez Hardy'ego i Andersona w 1968 roku, jest chorobą układową, w przebiegu której może dojść do zajęcia i uszkodzenia każdego narządu wewnętrznego [2, 3].

Według klasyfikacji, zaproponowanej przez *Hypereosinophilic Diseases Working Group* w 2005 roku, obecnie wyróżnia się 6 wariantów HES: mieloproliferacyjny (M-HES, *myeloproliferative HES*), limfocytowy (L-HES, *lymphocytic HES*), nieokreślony (*undefined HES*), HES występujący rodzinnie (*familial HES*), HES stanowiący element zespołów nakładania (*overlap HES*) oraz HES związany z innymi określonymi zespołami chorobowymi (*associated HES*), między innymi zespołem Churga-Strauss, nieswoistymi zapaleniami jelit, sarkoidozą czy układową mastocytozą [1].

Występowanie HES w populacji ogólnej nie jest znane [2]. Jak wynika z piśmiennictwa, HES występuje istotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (4–9:1), a chorują głównie osoby między 20. a 50. rokiem życia, ze szczytem zachorowań przypadającym na 4 dekadę życia [2, 3]. Jednak ostatnio opublikowane dane wyraźnie wskazują, że przewaga mężczyzn wśród chorych na HES dotyczy prawie wyłącznie wariantu mieloproliferacyjnego, a szczególnie chorych z mutacją *FIP1L1-PDGFR* (*F/P+*) [2, 3]. W pozostałych postaciach HES, w tym w L-HES i HES nieokreślonym, częstość zachorowań u obu płci nie różni się istotnie [1–3].

Patogeneza HES jest niezwykle zróżnicowana i nie do końca poznana [1–4]. Jak dotąd opisano dwa główne mechanizmy patogenetyczne HES [1–3]. Pierwszym z nich, leżącym u podłoża M-HES, jest klonalny i niekontrolowany rozrost szpikowych prekursorów eozynofiliów, związany najczęściej z delecją interstycjalną w chromosomie 4q12, prowadzącą do powstania genu fuzyjnego *FIP1L1-PDGFR* (*F/P+*) [1–3]. Patologiczne białko, powstające na matrycy genu *FIP1L1-PDGFR* ma konstytutywną aktywność kinazy tyrozynowej (TK), wrażliwej na imatinib [1–3]. Według aktualnych poglądów większość pacjentów *F/P+*, u których dodatkowo spełnione są kryteria rozpoznania przewlekłej białaczki eozynofilowej (CEL) jest obecnie wyodrębniana z grupy zespołów hi-

pereozynofilowych i reklasyfikowana jako CEL [2,3]. Opisywano także inne delecje i translokacje u chorych z M-HES, jednak ich znaczenie w patogenezie HES nie jest do końca określone [1–3].

Drugim kluczowym mechanizmem patogenetycznym, odpowiedzialnym za L-HES, jest przewlekła, poliklonalna hipereozynofilia, spowodowana nadmierną produkcją interleukiny-5 (IL-5) przez nieprawidłowy klon limfocytów T, najczęściej o fenotypie molekularnym $CD3^+CD4^+$ i rzadziej: $CD3^+CD4^-CD8^-$ oraz $CD3^+CD4^+CD7^-$ [1–3]. Ponieważ nieprawidłowe limfocyty T wydzielają także inne cytokiny, między innymi interleukinę-4 (IL-4) i interleukinę-13 (IL-13), u chorych z L-HES często obserwuje się zmianę profilu przeciwciał produkowanych przez limfocyty B, które „przeprogramowują się” i zamiast immunoglobulin IgM i $IgG_{1,2,3}$, syntetyzują IgE oraz IgG_4 [1, 2, 9]. W analizowanym przypadku stwierdzono istotnie podwyższone stężenia IgE, 7-krotnie przekraczające górną granicę normy, co mogło wskazywać na limfocytowy wariant HES.

Chociaż znaczenie przedstawionych mechanizmów patofizjologicznych HES potwierdzono w licznych badaniach z zakresu nauk podstawowych, a także w badaniach na modelach zwierzęcych i w próbach klinicznych, aktualne dane z piśmiennictwa wskazują, że etiopatogeneza około 50% przypadków zespołów hipereozynofilowych pozostaje nieznana, mimo zastosowania najbardziej nowoczesnych metod immunologicznych i molekularnych [2, 3].

W przebiegu HES może dojść do uszkodzenia każdego narządu. Początek choroby bywa nagły i dramatyczny, manifestujący się objawami neurologicznymi, zmianami w układzie sercowo-naczyniowym czy incydentami zakrzepowozatorowymi [1–4]. Jednak w większości przypadków choroba ma początek łagodny i podstępny, a przebieg przewlekły i postępujący, prowadzący do nieodwracalnych i nierzadko śmiertelnych uszkodzeń narządowych [1–4].

Powikłania sercowo-naczyniowe występują u około 60% chorych z HES i, jak wynika z piśmiennictwa, są główną przyczyną zgonów w tej jednostce chorobowej [3, 4]. Aktualne dane wskazują na częstsze występowanie powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z wariantem mieloproliferacyjnym HES [3]. U większości chorych zajęcie układu sercowo-naczyniowego przebiega pod postacią choroby endomiokardialnej (EMD, *endomyocardial disease*) [3, 10]. Objawom sercowo-naczyniowym mogą towarzyszyć objawy płucne [2, 3]. U wielu chorych z EMD stwierdza się nacieki płucne, a także obecność płynu w jamach opłucnych, jak w przypadku opisywanego chorego.

W przebiegu choroby endomiokardialnej klasycznie wyróżnia się 3 okresy [1, 2, 10]. We wczesnym okresie, tak zwanym martwiczym (*necrotic stage*), występującym u pacjentów z około 6–8 tygodniowym wywiadem chorobowym dochodzi do eozynofilowego zapalenia wsierdza i mięśnia sercowego (endomiokardium), z martwicą kardiomiocytów

i uwolnieniem markerów uszkodzenia miokardium, w tym troponin sercowych [2, 3, 10]. Mechanizmy uszkodzeń narządowych związanych z naciekami eozynofilowymi są złożone [2, 3]. Wiadomo, że aktywowane eozynofile są bogatym źródłem cytokin prozapalnych, a także enzymów cytotoksycznych, takich jak: eozynofilowe białko kationowe (ECP), główne białko zasadowe (MBP), neurotoksyna eozynofilowa (EDN) i peroksydaza eozynofilowa (EPO) [2, 3]. Mają one także zdolność do syntezy kolagenazy i elastazy, trawiących podścielisko łącznotkankowe [2, 3]. Wiadomo również, że eozynofile mogą generować wolne rodniki tlenowe oraz biologicznie aktywne eikozanoidy, w tym prostaglandyny i leukotrieny [2, 3]. Jednak, jak wynika z piśmiennictwa, okres martwicy choroby jest zazwyczaj klinicznie bezobjawowy [3]. Rzadziej pacjenci zgłaszają niecharakterystyczne objawy, związane z ogólnoustrojowym działaniem cytokin, takie jak gorączka, zwykle umiarkowanego stopnia, ogólne zmęczenie, utrata masy ciała, czy bóle kostno-stawowe i mięśniowe [3]. Typowy obraz kliniczny ostrego zapalenia mięśnia sercowego lub ostrej niewydolności serca występuje w tym stadium bardzo rzadko [3].

W drugim okresie choroby, tak zwanym stadium zakrzepowym (*thrombotic stage*), występującym u chorych z kilkumiesięcznym wywiadem chorobowym, dochodzi do dalszego uszkodzenia wsierdzia i miokardium, pogrubienia wsierdzia i powstawania przyściennych skrzeplin w jamach serca [2, 10]. Zwiększona skłonność do zakrzepicy i powikłań zakrzepowo-zatorowych jest związana między innymi z unieczynnianiem trombomoduliny, anionowego białka śródbłonna, przez białka kationowe pochodzenia eozynofilowego [11].

W końcowym stadium choroby endomiokardialnej, tak zwanym okresie włóknienia (*fibrotic stage*), dochodzi do zwykle nieodwracalnego zwłóknienia wsierdzia i mięśnia sercowego oraz rozwoju kardiomiopatii restrykcyjnej, z objawami rozkurczowej niewydolności serca [2, 10]. U podłoża włóknienia endomiokardialnego leży nadmierna produkcja kolagenu typu I przez fibroblasty serca, mediowana przede wszystkim przez cytokinę TGF- β [2, 10]. Ostatnio opublikowane dane wskazują jednak, że proces włóknienia serca i rozwój kardiomiopatii restrykcyjnej w przebiegu HES może być odwracalny, jak wykazano w opisanym przez Ng i wsp. [12] przypadku 35-letniego mężczyzny z mutacją *FIP1L1-PDGFR α* , leczonego imatinibem. W okresie włóknienia może także dojść do uszkodzenia zastawek przedsionkowo-komorowych i rozwoju istotnej niedomykalności zastawki mitralnej, co dodatkowo zaburza hemodynamikę serca [2]. Jak wynika z piśmiennictwa, w każdym okresie choroby endomiokardialnej mogą wystąpić groźne komorowe zaburzenia rytmu serca, a także tachyarytmie nadkomorowe [2, 10]. Wykazano, że migotanie przedsionków występuje częściej u chorych z włóknieniem prawej komory i wiąże się z gorszym rokowaniem [10]. Znane są także przypadki nagłej śmierci sercowej, wikłającej przebieg EMD [1, 10].

Rozpoznanie choroby endomiokardialnej we wczesnym okresie jest kluczowe dla rokowania w HES [2, 3]. Ze względu na częste występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, u każdego chorego z HES zaleca się wykonanie spoczynkowego badania elektrokardiograficznego i przezklatkowego badania echokardiograficznego, a w wybranych przypadkach poszerzenie diagnostyki o obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego serca [3].

Jak wynika z piśmiennictwa, u większości (90%) chorych z EMD zapis elektrokardiograficzny jest nieprawidłowy [2, 3, 10]. Najczęściej stwierdza się niski woltaż zespołów QRS oraz niespecyficzne, „rozlane” zmiany odcinka ST i ujemne załamki T, tak jak w przypadku opisanego chorego [3, 10]. Migotanie przedsionków może być pierwszym elektrokardiograficznym objawem włóknienia endomiokardialnego u 7,2–50% chorych z EMD [10].

Wynik badania echokardiograficznego, w zależności od okresu EMD, może być prawidłowy lub ujawnić restrykcyjny profil napływu mitralnego, cechy kardiomiopatii restrykcyjnej, chorobę zastawkową serca, obecność skrzeplin w jamach serca czy też płynu w jamie osierdzia [2, 3, 10]. Obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego jest najbardziej czułą, nieinwazyjną metodą diagnostyczną pozwalającą na rozpoznanie najwcześniejszych stadiów choroby endomiokardialnej, w tym nacieków zapalnych i włóknienia endomiokardialnego [3]. Obecnie nie zaleca się rutynowego wykonywania biopsji endomiokardialnej u chorych z EMD [10, 13, 14].

Każdy przypadek HES z zajęciem układu sercowo-naczyniowego jest wskazaniem do bezzwłocznego rozpoczęcia leczenia [1–4]. Lekami pierwszego rzutu w zespołach hipereozynofilowych *F/P⁻* są korykosteroidy, których skuteczność została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych [1, 3]. Zwykle stosuje się prednizon w dawce 0,5–1 mg/kg mc./d. [3]. W przypadku nieskuteczności steroidoterapii lekami drugiego rzutu są hydroksymocznik i interferon-alfa [1, 3]. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem mepolizumabu, monoklonalnego przeciwciała IgG anty-IL-5, u chorych z HES *F/P⁻* [1, 3]. Wariant mieloproliferacyjny HES *F/P⁺* charakteryzuje się zwykle złą odpowiedzią na korykosteroidy, a lekiem z wyboru jest tu imatinib, selektywny i kompetycyjny inhibitor kinaz tyrozynowych: ABL, PDGFR α , PDGFR β i KIT [1–3]. Jak wynika z piśmiennictwa, wprowadzenie imatinibu do terapii M-HES zrewolucjonizowało leczenie i diametralnie zmieniło rokowanie w tej jednostce chorobowej [1–3]. Skuteczność i bezpieczeństwo innych inhibitorów kinaz (nilotinib, dasatinib, sorafenib, PKC412), a także alemtuzumabu (monoklonalnego przeciwciała anty-CD52) i infliksimabu (monoklonalnego przeciwciała anty-TNF α) w leczeniu HES jest obecnie przedmiotem badań klinicznych [1–3].

W analizowanym przypadku 21-letniego pacjenta z zespołem hipereozynofilowym *F/P⁻* remisję hematologiczną i molekularną choroby uzyskano za pomocą steroidoterapii prednizonem w dawce 1 mg/kg mc./d. Należy zaznaczyć, że

dobra odpowiedź na steroidy jest korzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych z HES [15]. Innymi, uznanymi predyktorami korzystnego rokowania są: podwyższone wyjściowo stężenie IgE, zmiany skórne o charakterze pokrzywki, wywiad obrzęku naczynioruchowego, wczesne rozpoznanie HES i powikłań narządowych, w tym EMD, jak również wdrożenie intensywnego leczenia [15]. Wszystkie one, poza zmianami skórnymi i obrzękiem naczynioruchowym, stwierdzano u prezentowanego chorego.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami pacjent podlega okresowej kontroli hematologicznej i kardiologicznej oraz co 3 miesiące są wykonywane u niego badania morfologiczne krwi z rozmazem, oznaczenia troponin sercowych i badania elektrokardiograficzne, a także badania echokardiograficzne i badania czynnościowe płuc co 6 miesięcy [1–3, 15].

Należy zaznaczyć, że rokowanie w zespołach hipereozynofilowych w ostatnich latach uległo znaczącej poprawie [1–3]. Początkowe doniesienia Chusida i wsp. [5] wskazywały na 3-letnie przeżycie w HES wynoszące 12% (średnie przeżycie 9 miesięcy). Dzięki wprowadzeniu do terapii HES nowych leków, przede wszystkim imatinibu i innych inhibitorów kinaz, a także dzięki wczesnej diagnostyce powikłań narządowych, głównie sercowo-naczyniowych, i dobremu wynikowi leczenia chirurgicznego (endokardiektomia, wymiana zastawek przedsionkowo-komorowych), przeżywalność 5-letnia przekracza 80%, zaś 15-letnia — 42% [16].

Osiągnięty w ostatnich 15 latach postęp w zrozumieniu etiopatogenezy zespołów hipereozynofilowych i choroby endomiokardialnej ma zasadniczy wpływ na postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne i poprawę rokowania u chorych z HES. Jest ono zależne od wczesnej diagnostyki choroby hipereozynofilowej i jej powikłań narządowych. Uwzględniając podstępny początek i przewlekły przebieg HES, a także dużą zmienność obrazu klinicznego, wczesne rozpoznanie choroby endomiokardialnej nie jest łatwe i stanowi obecnie jedno z wyzwań współczesnej kardiologii i hematologii.

Piśmiennictwo

1. Gleich GJ, Leiferman KM. The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br J Haematol*, 2009; 145: 271–285.
2. Roufosse FE, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Dis*, 2007; 2: 37.
3. Kahn JE, Blétry O, Guillevin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008; 22: 863–882.
4. Lubiszewska B. Zespół hipereozynofilii. *Kardiologia Pol*, 1998; 31: 312–321.
5. Chusid MJ, Dale DC, West BC et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1975; 54: 1–27.
6. Liss M, Zeger E, Lucey DR et al. Eosinophilia. <http://emmedicine.medscape.com/article/199879-overview> (cyt. 18.08.2009).
7. Wiatr E. Eozynofilia w zespołach płucnych i kardiologicznych. *Pol Merk Lek*, 2008; 24V, supl. 2: 50.
8. Malfuson JV, Fagot T, Konopacki J et al. Hematological disorders and hypereosinophilias. *Rev Med Interne*, 2009; 30: 322–330.
9. Dobek R, Małolepszy J. Patogeneza astmy. <http://www.mp.pl/artykuly> (cyt. 18.08.2009).
10. Podolecka E, Bilińska ZT, Lubiszewska B. Choroba endomiokardialna. *Kardiologia Pol*, 2009; 67: 550–554.
11. Slungaard A, Vercellotti GM, Tran T et al. Eosinophil cationic granule proteins impair thrombomodulin function. A potential mechanism for thromboembolism in hypereosinophilic heart disease. *J Clin Invest*, 1993; 91: 1721–1730.
12. Ng HJ, Tan DC, Yiu RC et al. Maintenance therapy with imatinib appears necessary despite molecular remission in FIP1L1-PDGFR fusion gene positive hypereosinophilic disorder. *Leuk Res*, 2008; 32: 169–171.
13. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al. Rola biopsji endomiokardialnej w terapii chorób sercowo-naczyniowych. *Kardiologia Pol*, 2008; 66: 279–298.
14. Bilińska ZT, Grzybowski J, Cedro K et al. Rola biopsji endomiokardialnej w diagnostyce i leczeniu chorób sercowo-naczyniowych. *Kardiologia Pol*, 2008; 66: 299–301.
15. Samavedi V, Sacher RA, Herrin VE et al. Hypereosinophilic syndrome. <http://emmedicine.medscape.com/article/202030-followup> (cyt. 18.08.2009).
16. Lefebvre C, Blétry O, Degoulet P et al. Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases. *Ann Med Interne (Paris)*, 1989; 140: 253–257.