

Eosinophil – “a good servant but a bad master”

Eozinofil – „dobrý sluha, zlý pán“

Šimovičová V¹, Danková M¹, Luknár M¹, Lesný P¹, Lauko V², Talarčík P³, Gonçalvesová E¹

¹Kardiologická klinika LFUK a NÚSCH, a. s. Bratislava, Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Bratislava, Slovenská republika

Simovicova V, Dankova M, Luknar M, Lesny P, Lauko V, Talarcik P, Gonçalvesova E. **Eosinophil – “a good servant but a bad master”**. Cardiology Lett. 2021;30(1):57–61

Abstract. Eosinophilic myocarditis (EM) is a rare form of myocarditis with a very heterogeneous etiology. It is characterized by the presence of eosinophilic infiltrate in the myocardium. The course can vary from an asymptomatic clinical picture to life-threatening conditions.

We describe a case of a 29-year-old patient with a history of bronchial asthma hospitalized for chestpain and manifesting heart failure. A moderate decrease of ejection fraction of the undilated left ventricle chamber was found. High levels of troponin, NTproBNP and eosinophilia were present in the laboratory findings. By endomyocardial biopsy we confirmed the presence of an eosinophilic infiltrate with a histological pattern of myocarditis. We did not confirm clonal proliferation of eosinophils. Corticoid therapy was initiated. After a week we observed normalization of eosinophils and a decrease in cardiac specific enzymes. Different types of ventricular tachycardias, which required multiple external defibrillation, occurred during treatment. An ICD was implanted in the secondary prevention of sudden cardiac death. Ventricular arrhythmias have been stabilized by a combination of pharmacotherapy and individualized programming of ICD functions. Control biopsy was without histological finding of myocarditis. Left ventricular ejection fraction improved by 10%; the patient has been asymptomatic.

Eosinophilic myocarditis is a rare disease but with poor prognosis in the acute phase. With the presence of eosinophilia in peripheral blood, this potential cause of acute heart failure should also be considered. Clear diagnosis must be confirmed by endomyocardial biopsy. The basis of treatment is corticoid therapy, which positively affects survival. Fig. 4, Tab. 1, Ref. 13, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: eosinophilic myocarditis – heart failure – rare diseases

Šimovičová V, Danková M, Luknár M, Lesný P, Lauko V, Talarčík P, Gonçalvesová E. **Eozinofil – „dobrý sluha, zlý pán“**. Cardiology Lett. 2021;30(1):57–61

Abstrakt. Eozinofilná myokarditída (EM) je zriedkavá forma myokarditídy s veľmi heterogénnou etiológiou. Vyznačuje sa prítomnosťou eozinofilného infiltrátu v myokarde. Pribeh môže byť variabilný od asymptomatického klinického obrazu až po život ohrozujúce stavy.

Opisujeme prípad 29-ročného pacienta s anamnézou bronchiálnej astmy, hospitalizovaného pre bolesti na hrudníku a manifestované srdcové zlyhávanie. Zistila sa stredne závažná systolická dysfunkcia nedilatovanej ľavej komory. V laboratórnom náleze boli prítomné vysoké hodnoty troponínu, NTproBNP a eozinofília. Endomyokardiálnou biopsiou sme potvrdili prítomnosť eozinofilného infiltrátu s histologickým obrazom myokarditídy. Klonálnu proliferáciu eozinofilov sme nepotvrdili. Iniciovali sme kortikoterapiu, po ktorej sme pozorovali normalizáciu počtu eozinofilov a pokles kardošpecifických enzýmov. V priebehu liečby sa objavili rôzne typy komorových tachykardií s viacnásobnou potrebou externej defibrilácie. V sekundárnej prevencii náhlejšej kardiálnej smrti sme implantovali ICD. Komorové poruchy rytmu sa podarilo stabilizovať kombináciou farmakoterapie a individualizovaného programovania funkcií ICD. Kontrolná biopsia bola bez histologického nálezu myokarditídy.

Z ¹Kardiologickej kliniky LFUK a NÚSCH, a. s. Bratislava, Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, ²Pracoviska hematológie a transfúziológie NÚSCH, a. s. Bratislava a ³CYTOPATHOS, spol. s r. o., Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 22. októbra 2020; prijaté dňa 3. novembra 2020

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Veronika Šimovičová, OZaT, NÚSCH, a. s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: veronika.simovicova@nusch.sk

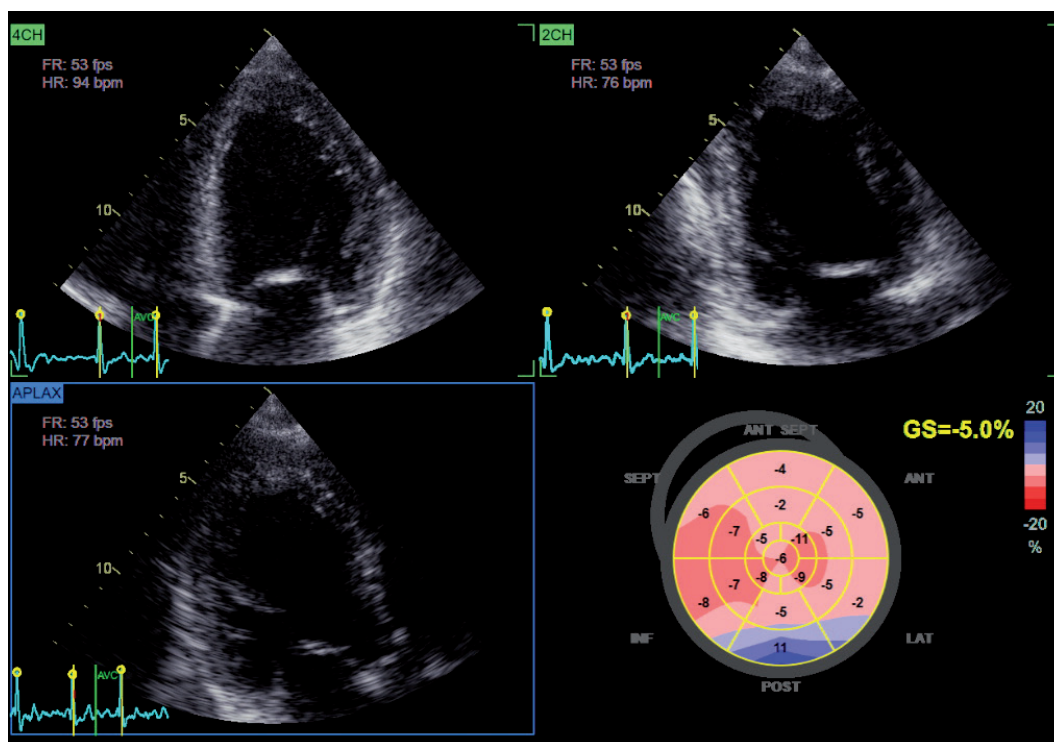
Eozinofilná myokarditída je zriedkavé ochorenie, so zlou prognózou v akútnej fáze. V prítomnosti eozinofílie v periférnej krvi je nevyhnutné myslieť aj na túto možnú príčinu akútneho srdcového zlyhávania. Jednoznačná diagnóza musí byť potvrdená endomyokardiálnou biopsiou. Základom liečby je kortikoterapia, ktorá priaznivo ovplyvňuje prežívanie. Obr. 4, Tab. 1, Lit. 13, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk
Kľúčové slová: eozinofilná myokarditída – srdcové zlyhávania – zriedkavé choroby

Eozinofilná myokarditída (EM) je zriedkavá forma myokarditídy, charakterizovaná eozinofilnou infiltráciou myokardu, často sprevádzaná eozinofiliou v periférnej krvi. Stupeň eozinofilnej infiltrácie myokardu závisí od základného ochorenia spôsobujúceho eozinofiliu, ako aj od stupňa a trvania eozinofilnej expozície (1). Ťažko možno odhadnúť skutočný výskyt EM, pretože je v jej prejavoch extrémna rozmanitosť a nie sú zatiaľ stanovené vhodné epidemiologické kritériá (2). Klinicky je diagnostikovaná zriedka, bola zistená až u 0,5 % pitvaných a u 7 % transplantovaných srdc pacientov po transplantácii srdca (3).

Opis prípadu

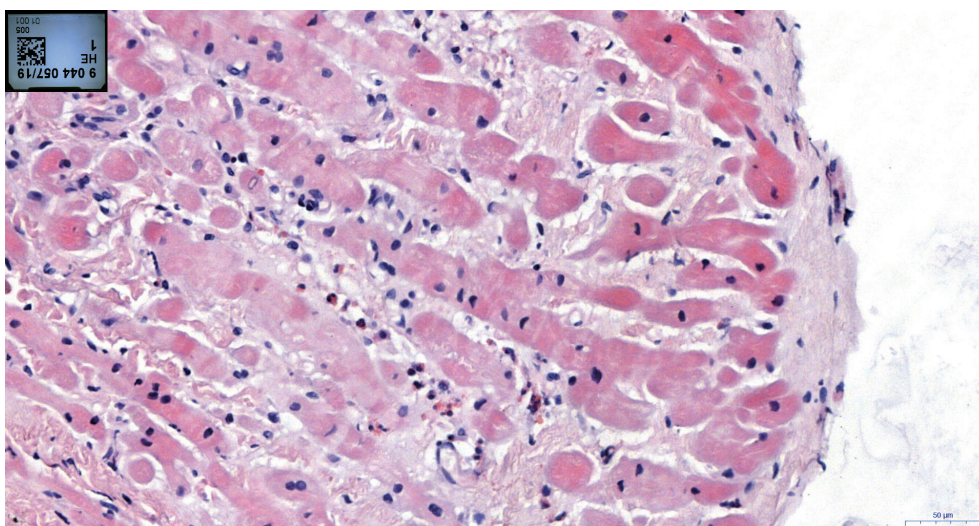
29-ročný pacient s anamnézou bronchiálnej astmy a alárnej pneumónie pred desiatimi mesiacmi bol prijatý pre

bolesti na hrudníku a prejavy srdcového zlyhávania, ktoré nasledovali po dvojtyždňovej epizóde hnačiek a subfebrilit. Pri prijatí bol pacient hypotenzný, tachykardický. Na EKG boli prítomné nešpecifické repolarizačné zmeny. V laboratórnom náleze sme zaznamenali leukocytózu s výraznou eozinofiliou, trombocytózu, vysoké hodnoty troponínu a nátriuretického peptidu (**tabuľka 1**). Echokardiograficky sme dokumentovali nedilatovanú ľavú komoru (LK) s hypertrofiou stien, so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory (35 %), vysoké plniace tlaky LK, znížený global longitudinal strain (-5,0 %) (**obrázok 1**). Realizovali sme endomyokardiálnu biopsiu s histologickým obrazom eozinofilnej myokarditídy (**obrázok 2**). V rámci zisťovania príčiny eozinofílie sme doplnili genetické testy, imunofenotypizáciu, vyšetrenia na vylúčenie parazitárnej infekcie, autoimúneho systémového ochorenia a ďalšie, všetky výsledky boli negatívne. Stav sme hodnotili ako idiopatický hypereozinofilný syndróm. Iniciovali sme



Obrázok 1 Global longitudinal strain

Figure 1 Global longitudinal strain



Obrázok 2 Histologický nález EM

Figure 2 Histological finding of EM

EM – eozinofilná myokarditída (*eosinophilic myocarditis*)

kortikoterapiu, v prvom kroku sme podali pulz metylprednizolónu (3 x 1000 mg), neskôr sme pokračovali perorálne. Klinický stav pacienta sa zlepšil, rovnako aj laboratórny nález (**tabuľka 1**). V ďalšom priebehu sa stav komplikoval polytopnými a polymorfnými komorovými tachykardiami (**obrázky 3 a 4**), hemodynamicky významnými s nevyhnutnosťou kardiopulmonálnej resuscitácie a elektrickej defibrilácie. V sekundárnej prevencii náhlej srdcovej smrti sme implantovali 1-dutinové ICD. Kontrolná endomyokardiálna biopsia bola už bez nálezu eozinofilnej myokarditídy, kompletne ustúpil intersticiálny edém, eozinofilný infiltrát nebol prítomný. Pokračovali sme v kortikoterapii a medikamentóznej a prístrojovej terapii srdcového zlyhávania s priaznivým efektom. Arytmie aj symptómy srdcového zlyhávania ustúpili. Po šiestich týždňoch od prepustenia bol pacient na ambulantnej kontrole, funkčne NYHA II, intervencie ICD neboli potrebné, evidovali sme zlepšenie systolickej funkcie LK (40 %), zmenšenie hrúbky jej stien, pokles pľniacich tlakov LK.

Akútna eozinofilná myokarditída predstavuje začiatkové štádium ochorenia srdca, ktoré môže ustúpiť s alebo bez následkov, alebo môže viesť k pokročilému ochoreniu srdca v dôsledku endomyokardiálnej fibrózy (4). Okrem reziduálnej dysfunkcie zvýšená nálož fibrózy myokardu ďalej vystavuje pacientov riziku fatálnych arytmií (5). Poškodenie srdcového tkaniva je sprostredkované uvoľňovaním obsahu eozinofilných granúl, ako je eozinofilný kationový proteín (ECP), hlavný bazický proteín (MBP), neurotoxín získaný z eozinofilov a eozinofilná peroxidáza. Tieto proteíny môžu v konečnom dôsledku vyvolať bunkovú apoptózu alebo nekrózu (6).

Klasicky sa patológia EM opisuje v troch fázach, ktoré sa vzájomne nevylučujú a môžu sa vyskytovať súčasne: 1. Akútna nekróza/myokarditída: infiltrácia myokardu eozinofilmi a lymfocytmi vedie ku klinickému prejavu so symptómami akútneho koronárneho syndrómu alebo srdcového zlyhávania. 2. Trombóza: tromby sa tvoria v hrotoch oboch komôr s vysokým embolickým rizikom. 3. Fibrotické štádium: fibróza myokardu môže ovplyvniť obe komory, viesť k ochoreniu chlopní alebo arytmiologickým komplikáciám (7).

Hlavné etiologické faktory asociované s EM sú hypersenzitivita alebo alergické reakcie, infekcie, malignity, vaskulitídy a hypereozinofilný syndróm (4).

Eozinofilná myokarditída sa vyskytuje najmä u mužov, priemerne vo veku 20 – 50 rokov. Dôvodom sú protektívne účinky ženských pohlavných hormónov na myocyty – ochrana pred stresom indukovanou bunkovou smrťou, stimulácia regenerácie myocytov, znižovanie potenciálne škodlivých zápalových reakcií na myokard (2, 8).

Tabuľka 1 Laboratórny nález

Table 1 Laboratory finding

Parametre (Parameters)	Pri prijatí (On admission)	Pri prepustení (On discharge)
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	15,10	13,96
Eozinofily ($\times 10^9/l$)	6,87	0,07
Eozinofily (%)	45,5	0,5
Trombocyty ($\times 10^9/l$)	507	235
Troponín T (ng/l)	2290	97,9
NTproBNP (ng/l)	9306	4031

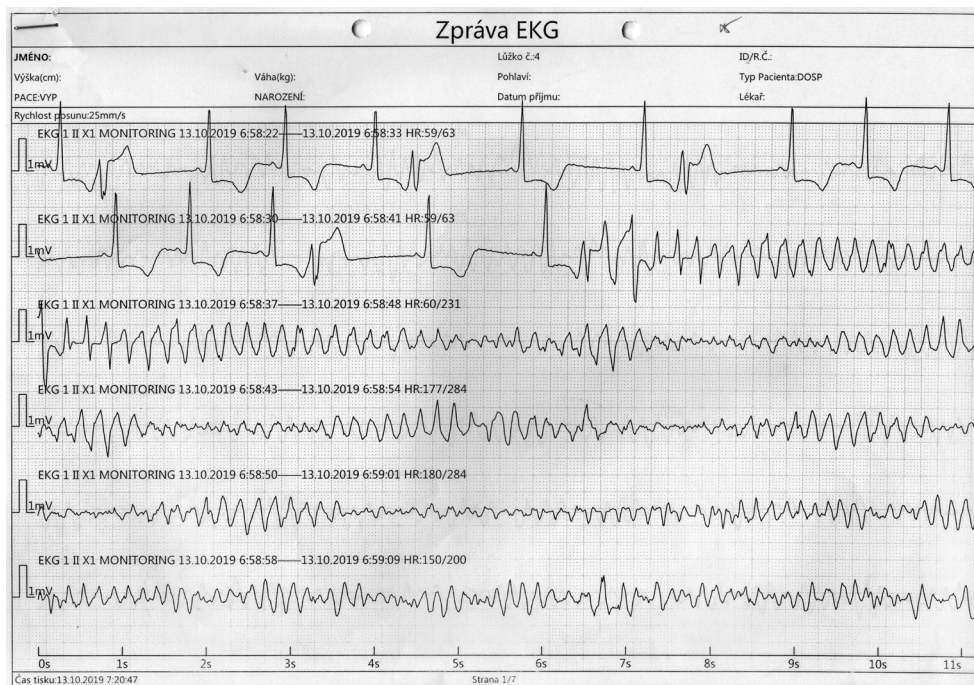


Obrázok 3 Komerová tachykardia

Figure 3 Ventricular tachycardia

Klinicky môže EM prebiehať rôznymi spôsobmi, od asymptomatického až po život ohrozujúce stavy, ako je kardiogénny šok alebo náhla srdcová smrť v dôsledku malígnej arytmie. Diverzita klinických scenárov závisí aj od základnej

príčiny eozinofílie. Pred nástupom príznakov EM približne dve tretiny pacientov majú príznaky bežnej nádchy a jedna tretina trpí alergickými chorobami, ako žihľavka či bronchiálna astma (9). Klinický prejav EM je rovnaký ako pri ostatných



Obrázok 4 Malígne poruchy rytmu

Figure 4 Malignant arrhythmias

typoch myokarditíd. Pacient môže mať bolesti na hrudníku, palpitácie, môže byť dýchavičný, unavený alebo sa EM môže prejavovať synkopou. V laboratórnom náleze môže, ale nemusí byť zvýšený troponín a nátriuretické peptidy. Pri EM má väčšina pacientov prítomnú eozinofiliu v periférnej krvi (10). Zmeny na EKG bývajú väčšinou nešpecifické v ST-T úseku, prítomné môžu byť nielen tachykardie, ale aj závažné formy bradykardií (5, 10).

Prvým krokom v diagnostike je echokardiografia. Posudzujeme veľkosť LK, hrúbku steny, jej systolickú a diastolickú funkciu, prítomnosť trombov a tekutiny v perikardiálnej dutine. V prípade fulminantnej formy EM môžeme nájsť nedilatovanú komoru, zhrubnuté steny v dôsledku edému myokardu, hypokontraktilitu, zníženú systolickú funkciu, reštrikčné plnenie LK. V neskoršej fáze chlopňové chyby, alebo tromby dominantne v hrote oboch komôr. Napokon vo fibrotickom štádiu dochádza v dôsledku fibrózy k rozvoju kardiomyopatie (5, 11).

Magnetická rezonancia srdca má svoje miesto v diagnostike myokarditíd, jej limitáciou je, že nedokáže poskytnúť relevantné informácie o stupni a type myokarditídy (12). Toto vyšetrenie sme u pacienta neindikovali kvôli cirkulačnej instabilite. Zlatým štandardom diagnostiky je endomyokardiálna biopsia. V prípade EM sa v histológii potvrdí prítomnosť eozinofilného infiltrátu, rôzny stupeň nekrózy myocytov (2).

Terapia závisí od vyvolávajúcej príčiny. Pri manifestovanom srdcovom zlyhávaní sa odporúča komplexná liečba srdcového zlyhávania. Liečba kortikoidmi má význam najmä v začiatkových štádiách endomyokardiálnou biopsiou potvrdennej EM. Môže zabrániť progresii do fibrotického štádia a tým vzniku závažnejšieho poškodenia srdca (2, 11). Rovnako aj pacienti s rozvinutým kongestívnym srdcovým zlyhávaním profitujú z kortikoterapie (2). Pacienti, ktorí sú liečení kortikoidmi, majú nižšie riziko úmrtia (1). V literatúre sa udáva, že podávanie imunosupresívnej liečby počas šiestich mesiacov môže prispieť k významnému zlepšeniu systolickej funkcie LK o 15 – 20 %. Otázka je, či k zlepšeniu došlo v dôsledku imunosupresie alebo v dôsledku kombinácie s medikamentóznou liečbou srdcového zlyhávania. Mechanizmus účinku kortikosteroidov pri myokarditíde nie je úplne objasnený, predpokladá sa, že interferujú s eozinofiliou, antagonizujú vývojové dráhy a podporujú redistribúciu eozinofilov v periférnej krvi (13).

Špecifické odporúčania pre implantáciu ICD u pacientov s EM nie sú. Indikácia ICD u pacientov s myokarditídou je kontroverzná, pretože myokarditída sa môže kompletne vyliečiť. V prípade výskytu závažných ventrikulárnych arytmií je riešením použitie „life vest“ na preklopenie nevyhnutného obdobia (10). Indikáciu implantácie ICD možno prehodnotiť podľa vývoja EFLK po liečbe. Vzhľadom na to, že „life vest“ nie je na Slovensku dostupná, sme sa u nášho pacienta rozhodli pre skorú implantáciu ICD. Od ukončenia hospitalizácie až doteraz nebola zaznamenaná epizóda komorovej arytmie.

Záver

Eozinofilná myokarditída je veľmi zriedkavé, potenciálne fatálne ochorenie srdca so zlou prognózou. Etiológia je rôznorodá. V prípade výskytu eozinofílie v periférnej krvi je dôležité myslieť na túto diagnózu. Včasná, rýchla a správna diagnóza je nevyhnutná kvôli možnosti ovplyvnenia priebehu ochorenia adekvátnou liečbou. Špecifická terapia sa odlišuje v závislosti od vyvolávajúcej príčiny. Imunosupresia predstavuje základný pilier liečby u väčšiny pacientov, preukázateľne priaznivo ovplyvňuje morbiditu a mortalitu pacientov s EM.

Literatúra

1. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, et al. Eosinophilic myocarditis characteristics, treatment, and outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2363-2375.
2. Sheikh H, Siddiqui M, Uddin S, et al. The clinicopathological profile of eosinophilic myocarditis. *Cureus.* 2018;10:e3677.
3. Hawkins ET, Levine TB, Goss SJ, et al. Hypersensitivity myocarditis in the explanted hearts of transplant recipients. Reappraisal of pathologic criteria and their clinical implications. *Pathol Annu.* 1995;30:287-304.
4. Kuchynka P, Palecek T, Masek M, et al. Current diagnostic and therapeutic aspects of eosinophilic myocarditis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2829583.
5. Ali AM, Straatman LP, Allard MF, et al. Eosinophilic myocarditis: case series and review of literature. *Can J Cardiol.* 2006;22:1233-1237.
6. Akuthota P and Weller PF. Spectrum of eosinophilic endorgan manifestations. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:403-411.
7. Cheung ChC, Constantine M, Ahmadi A, et al. Eosinophilic myocarditis. *Am J Med Sci.* 2017;354:486-492.
8. Luo T, Kim JK. The role of estrogen and estrogen receptors on cardiomyocytes: an overview. *Can J Cardiol.* 2016;32:1017-1025.
9. Kawano S, Kato J, Kawano N, et al. Clinical features and outcomes of eosinophilic myocarditis patients treated with prednisolone at a single institution over a 27-year period. *Intern Med.* 2011;50:975-981.
10. Caforio ALP, Pankuweit A, 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. *Eur Heart J.* 2013;34:2636-2648.
11. Ommen SR, Seward JB and Tajik AJ. Clinical and echocardiographic features of hypereosinophilic syndromes. *Am J Cardiol.* 2000;86:110-113.
12. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:779-792.
13. Frustaci A, Russo M, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009;30:1995-2002.