

Эндокардит Лёффлера

Доклад подготовила
студентка 3 курса
лечебного факультета
9 группы
Богородская Мария

2018 год

**Париетальный фибропластический
эндокардит Лёффлера
(эндомиокардиальная болезнь с
эозинофилией) - это вариант
первичной рестриктивной
кардиомиопатии, развивающейся у
пациентов с выраженной
гиперэозинофилией. Характеризуется
поражением эндо- и миокарда с
инфильтрацией их эозинофилами,
образованием пристеночных тромбов и
развитием фиброза с исходом в ХСН.**

Острая форма первичной РКМП впервые описана Вильгельмом Лёффлером в Цюрихе в 1936 году.



Этиология

Инициатором развития заболевания является гиперэозинофилия, поэтому этиология напрямую связана с её возможными причинами:

1) Первичная гиперэозинофилия: гиперэозинофильный синдром (HES):

- L-HES (лимфоцит-ассоциированный гиперэозинофильный синдром) - вызван неопухолевой экспансией клональных Т-лимфоцитов с aberrантным фенотипом (CD3-CD4+), которые продуцируют интерлейкин 5 (ИЛ5), являющийся основным эозинопоэтическим цитокином. При этом отсутствуют признаки лимфопролиферативного заболевания
- M-HES (миелопролиферативный ГС/ хронический эозинофильный лейкоз)

2) Вторичная гиперэозинофилия:

- Паразитарные и протозойные инфекции
- Аллергические заболевания: аллергический ринит, бронхиальная астма, эозинофильная пневмония, синдром Черджа-Стросса, экзогенный аллергический альвеолит
- Реакции на ЛС: антибиотики (пенициллины, цефалоспорины), антимикробные (нитрофураны), противогрибковые, противотуберкулёзные, НПВС, психотропные препараты, ГКС и кромогликат натрия
- Системные заболевания соединительной ткани

Тип патологического процесса	Проявление
Инфекционный	<ol style="list-style-type: none"> 1) Паразитозы (описторхоз, трихинеллез, токсокароз, эхинококкоз, филяриоз, аскаридоз, стронгилоидоз, шистосомоз) 2) Хронические инфекции 3) ВИЧ-инфекции 4) Период восстановления после бактериальных инфекций
Аллергический	<ol style="list-style-type: none"> 1) Атопические заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопическая экзема, крапивница) 2) Пищевая аллергия 3) Лекарственная аллергия - особенно на фоне приёма антибиотиков, сульфаниламидов, используемых в ревматологии препаратов, противосудорожных и аллопуринола
Заболевания ЖКТ	<ol style="list-style-type: none"> 1) Первичный или вторичный эозинофильный эзофагит 2) Первичный или вторичный гастроэнтерит, включая целиакию 3) Первичный или вторичный колит
Аутоимунный, воспалительный, токсический	<ol style="list-style-type: none"> 1) Заболевания соединительной ткани (склеродермия, узелковый периартериит, СКВ и т.д.) 2) Синдром Черджа-Стросс (эозинофильный васкулит) 3) Эозинофильный фасциит 4) Болезнь Кимура (фолликулярная гиперплазия, эозинофильные инфильтраты, пролиферация венул) 5) Саркоидоз 6) Хронический панкреатит 7) Синдром эозинофилии-миалгии 8) Болезнь Аддисона

Редкие реактивные состояния с эозинофилией:

- Синдром Уэллса
- Испанский токсический синдром
- Эозинофильная миалгия, вызванная триптофаном
- Лечение ИЛ-2
- Отторжение почечного трансплантата
- Реакция «трансплантат против хозяина» после пересадки гемопоэтических стволовых клеток
- Хронический гемодиализ

Термин «идиопатический гиперэозинофильный синдром» включает:

- повышение числа эозинофилов свыше $1.5 \times 10^9 / \text{л}$ продолжительностью более 6 месяцев;
- причина эозинофилии не установлена;
- имеются признаки поражения органов (сердце, нервная система, легкие и др.)

Идиопатический гиперэозинофильный синдром представляет собой диагноз исключения и ставится в том случае, если причину эозинофилии выяснить невозможно!

Критерии диагноза «идиопатический гиперэозинофильный синдром» по ВОЗ 2008

Общие критерии:

- персистирующая эозинофилия $\geq 1.5 \times 10^9/\text{л}$
- повышение процента эозинофилов в костном мозге,
- число бластов в крови или костном мозге $< 20\%$.

Исключить:

1) Все причины реактивной эозинофилии: аллергия, паразитозы, инфекции, заболевания легких, васкулиты, опухоли с реактивной эозинофилией (Т-клеточные лимфомы, включая грибовидный микоз, синдром Сезари; лимфома Ходжкина; острый лимфобластный лейкоз/лимфому).

2) Опухоли, в которых эозинофилы – часть патологического клона:

- Хронический миелолейкоз (Ph'- или BCR/ABL-позитивный) и другие миелопролиферативные или миелодиспластические/ миелопролиферативные заболевания;
- Острый миелобластный лейкоз

3) Наличие клональных Т-лимфоцитов с aberrантным иммунофенотипом и аномальной продукцией цитокинов.

4) Наличие критериев диагноза хронический эозинофильный лейкоз, никак иначе не определяемый (CEL, NOS).

Гиперэозинофилия



Отложение эозинофилов в эндокарде и миокарде



Вакуолизация и дегрануляция эозинофилов (не менее 15 % от всех циркулирующих)



Выделение цитотоксических веществ (повреждают мембраны, ферменты, митохондрии КМЦ): катионные белки, основной эозинофильный белок, нейротоксины)



Фиброз



Образование пристеночных тромбов



Ригидность миокарда, диастолическая дисфункция



Стадии заболевания

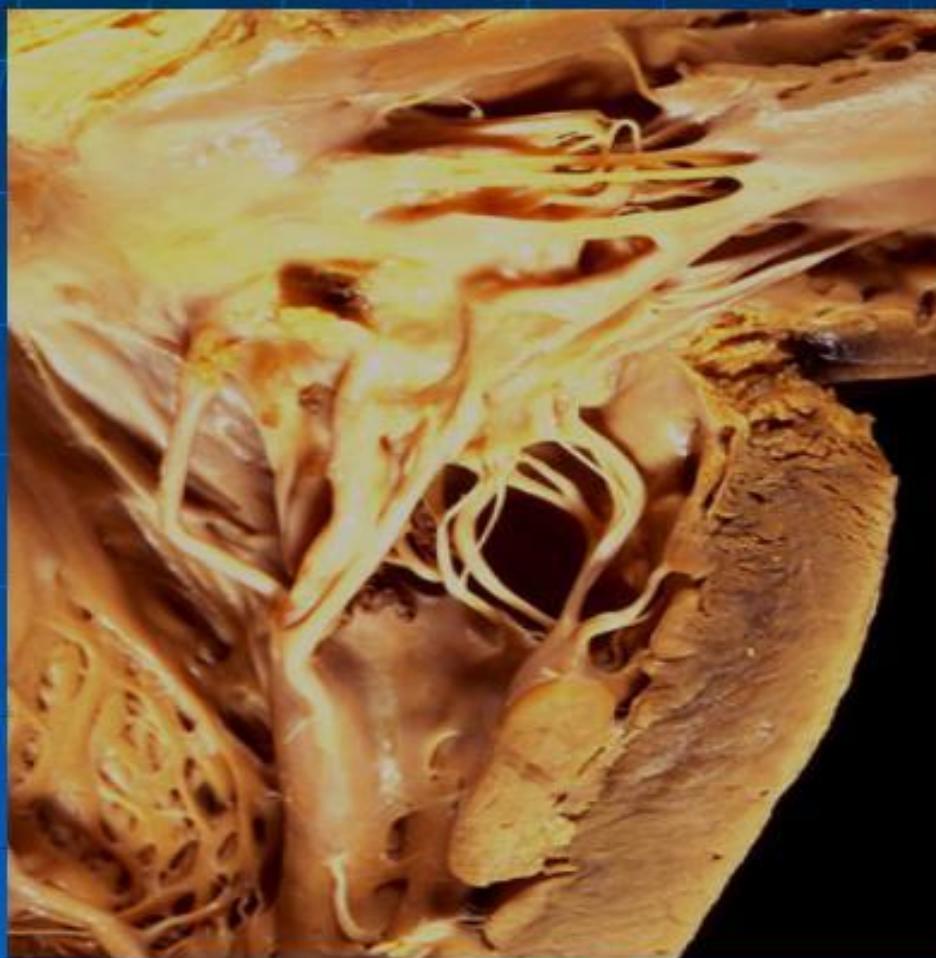
- Некротическая (инфильтративная) - характерна выраженная эозинофильная инфильтрация миокарда с развитием некроза КМЦ, миокардита и коронарита.
- Тромботическая - развивается примерно в течение 10 месяцев; проявляется утолщением эндокарда вследствие фибриноидных изменений, образованием пристеночных тромботических наложений в полостях сердца и тромбозом мелких сосудов миокарда. Эозинофилы постепенно исчезают из очагов воспаления.
- Стадия фиброза - развивается в среднем через 24 месяца и характеризуется значительным утолщением соединительнотканых элементов эндокарда, распространенным интрамуральным фиброзом миокарда и неспецифическим облитерирующим эндартериитом интрамуральных венечных артерий.

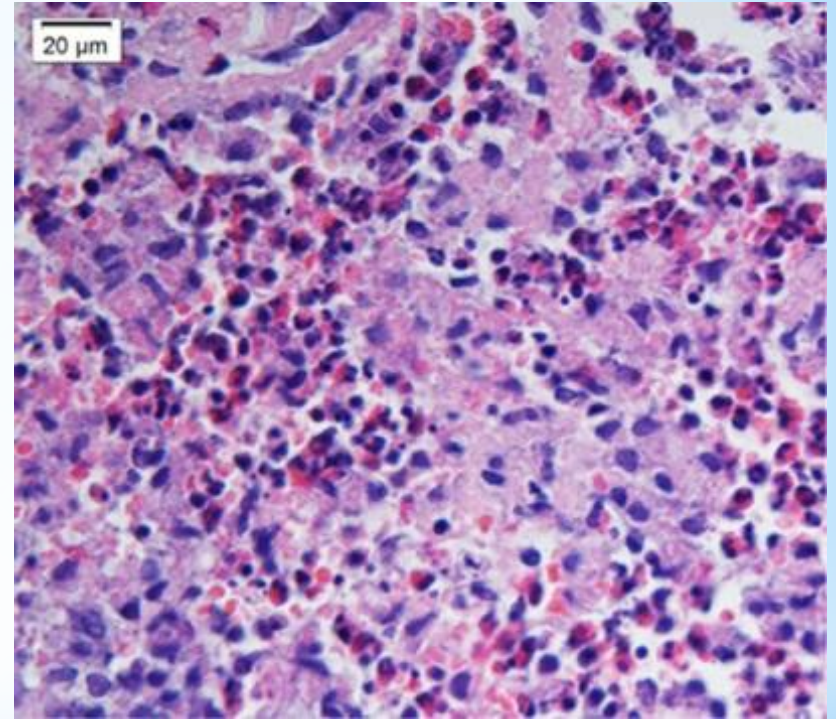
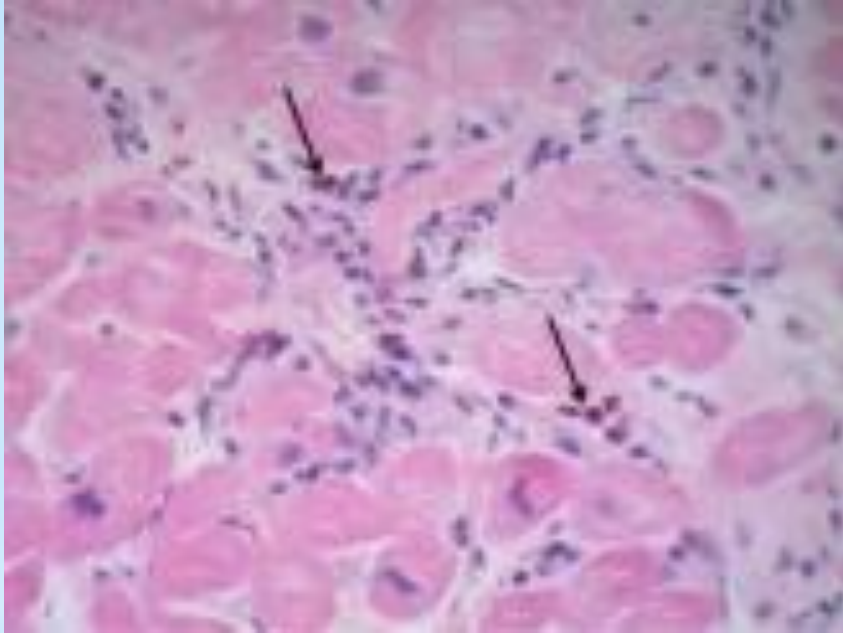
Стадии не являются чётко отграниченными друг от друга, и их признаки зачастую определяются одновременно!

Патологическая анатомия

- Размеры сердца незначительно увеличены. Может быть вовлечен левый, правый желудочки отдельно, а также бивентрикулярное поражение
- Резкое утолщение эндокарда, преимущественно в области путей притока крови и верхушки с тромботическими наложениями
- Фиброз АВ-клапанов, папиллярных мышц и покрывающего их эндокарда, приводящие к митральной и трикуспидальной недостаточности

фибропластический эндокардит





Инфильтрация миокарда эозинофилами

Диагноз "эндомиокардиальная (эозинофильная) болезнь" объединяет два заболевания, которые ранее считались самостоятельными нозологическими формами: париетальный фибропластический эндокардит Леффлера и эндомиокардиальный фиброз, имеющий схожий патогенетический механизм с эндокардитом Лёффлера. Однако он протекает без эозинофилии и встречается на территории экваториальной Африки. Имеются данные о связи распространенности эндомиокардиального фиброза с содержанием в почве монацитов и накоплении в миокарде и эндокарде больных отдельных представителей этого семейства химических элементов, в частности тория и церия, способных стимулировать синтез коллагена фибробластами сердца.

Варианты поражения желудочков при эндомиокардиальной болезни:

- Правожелудочковое = 10 % случаев
- Левожелудочковое = 40 % случаев
- Бивентрикулярное = 50 % случаев

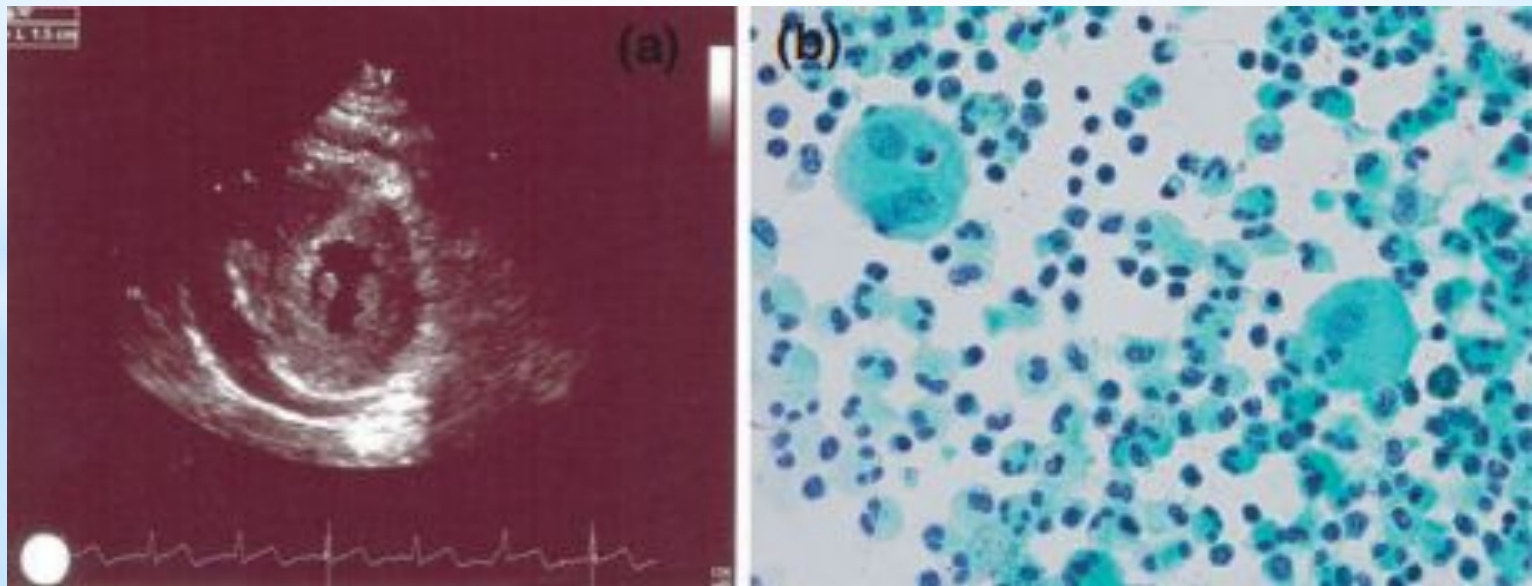
TABLE I Cardiovascular Findings in 65 Cases of the Hypereosinophilic Syndrome Reviewed from the English Literature

	No./No. of Cases That Could Be Evaluated	Percentage (%)		No./No. of Cases That Could Be Evaluated	Percentage (%)
Symptoms			Electrocardiogram		
Dyspnea (including PND)*	39/65	60	T wave inversions	16/43	37
Cough	16/65	25	Ventricular premature beats	6/43	14
Edema	13/65	20	Left ventricular hypertrophy	6/43	14
Chest pain	10/65	15	Bundle branch block	4/43	9
Sudden death	6/65	9	Axis shift	4/43	9
Syncope	4/65	6	Atrial fibrillation	4/43	9
Embolic event	4/65	6	Nonspecific ST-T wave changes	2/43	5
None	4/65	6	Q waves	2/43	5
Signs			Low voltage	2/43	5
Congestive heart failure (CHF) (†JVP ⁺ , edema, rales, ventricular gallop)	41/55	75	Normal	8/43	19
Murmur	27/55	49	Pathologic findings		
Mitral regurgitation	23/55	42	Endocardial fibrosis	24/42	57
Tricuspid regurgitation	3/55	5	Myocardial inflammation, necrosis, scarring	24/42	57
Other	6/55	11	Mural thrombus of atrium or ventricle	24/42	57
Hypertension	5/55	9	Increased heart size	12/42	50
Pericardial rub	4/55	7	Eosinophils in myocardium	16/42	38
None	2/55	4	Thickened myocardium (hypertrophy)	6/42	14
			Infected thrombus or endocarditis	4/42	10
			Pericardial effusion	3/42	7
			Normal heart	2/42	5

* PND = paroxysmal nocturnal dyspnea.

† JVP = jugular venous pressure.

При проведении Эхо-КГ в рамках научного исследования, осуществляемого американским национальным институтом здоровья (NIH) (*CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS OF HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME - PARRILLO ET AL.*) среди 22 пациентов с идиопатическим гиперэозинофильным синдромом у 15 был выявлен перикардальный выпот, причем у 3 - в передней и задней частях околосердечной сумки.



Помимо сердца в патологический процесс при гиперэозинофилии могут быть вовлечены и другие органы:

- Легкие
- Мышцы
- Кожа
- Мелкие системные сосуды
- Костный мозг
- Головной мозг (нейротоксин эозинофилов вызывает демиелинизацию)
- Печень
- Селезенка
- Суставы

Клиническая картина эндокардита Лёффлера:

- 1) Гиперэозинофильный синдром
- 2) Симптомы ХСН с нарушениями ритма
- 3) Тромботические осложнения

1) Гиперэозинофильный синдром:

- Прогрессирующая слабость
- Снижение / отсутствие аппетита
- Снижение массы тела
- Боли в животе неопределённой локализации
- Тошнота, рвота
- Кашель (сухой / с отделением небольшого количества мокроты)
- Повышение температуры тела + потливость (особенно ночью)
- Поражение нервной системы (головокружение, головные боли, снижение памяти)
- Кожный зуд

2) Застойная сердечная недостаточность:

- Одышка
- Сердцебиение
- Влажные хрипы в лёгких
- Набухание шейных вен
- Периферические отёки
- Увеличение печени
- Асцит

3)Тромботические осложнения:

- ТЭЛА
- Тромбоэмболия церебральных артерий
- Тромбоэмболия почечных артерий

Физическое исследование:

- Тахикардия
- Аритмия
- Границы сердца в норме
- Тоны сердца приглушены, возможно появление III тона (обусловлен высокой скоростью наполнения желудочков кровью в диастолу)
- Систолический шум митральной регургитации на верхушке
- Систолическое дрожание на верхушке сердца

Лабораторные методы(1):

Анализ крови:

- Лейкоцитоз (за счёт эозинофилов)
- Повышение уровня ЕСР (эозинофильного катионного белка)
- Увеличение СОЭ
- Увеличение показателей белков острой фазы (СРБ, фибриноген, α -глобулины)

Анализ мочи:

При развитии ХСН возможно появление протеинурии и цилиндрурии; при тромбозах почечной артерии - выраженная микро- и макрогематурия.

Инструментальные методы (2):

Рентгенография:

- Отклонение 2-ой дуги сердца влево
- Летучие лёгочные инфильтраты
- Признаки венозного застоя в лёгких

ЭКГ:

- Снижение вольтажа комплексов QRS
- Неспецифические неишемические изменения интервала ST и зубца T в левых грудных отведениях
- Нарушения ритма
- Признаки гипертрофии левого или правого предсердия

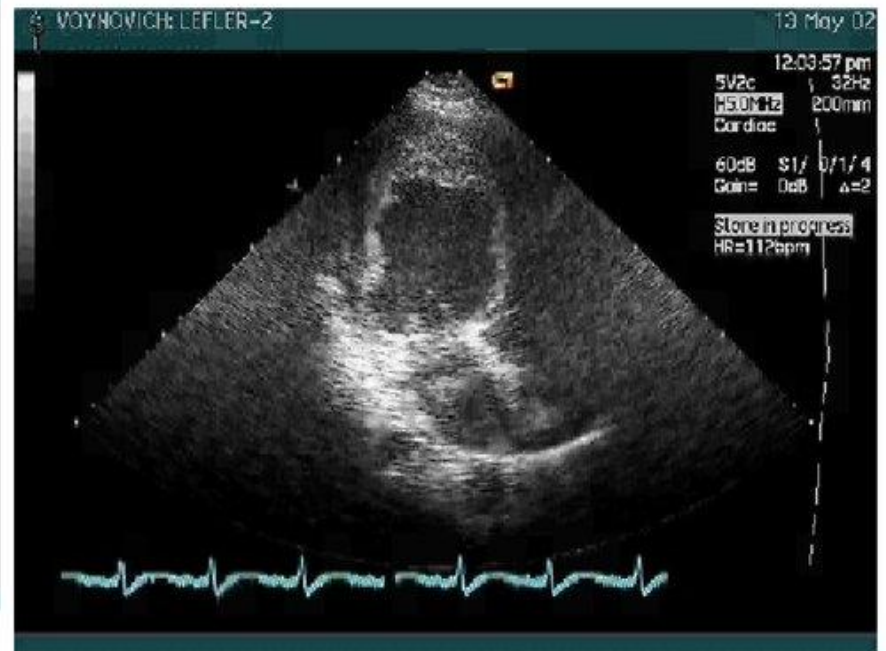
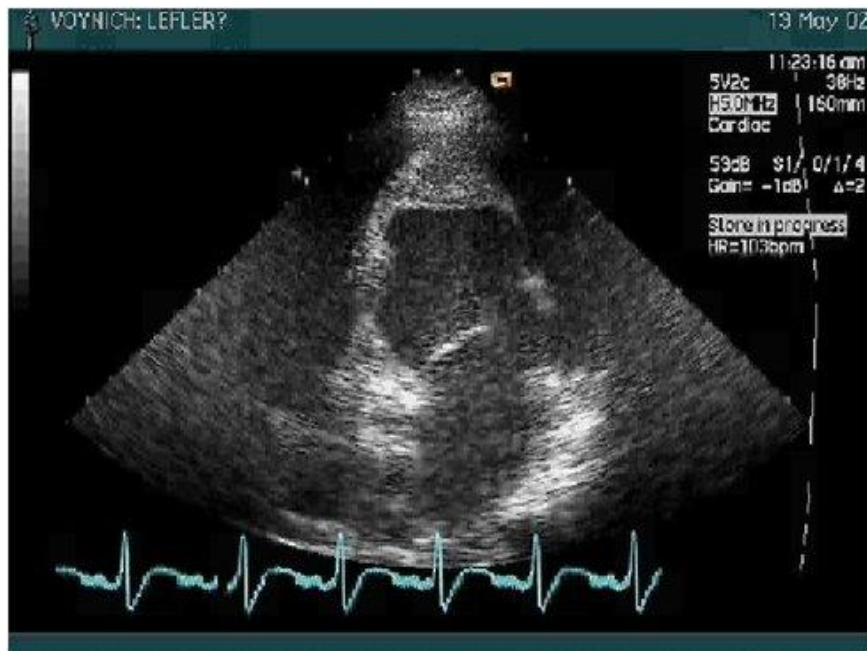
Инструментальные методы

(3):

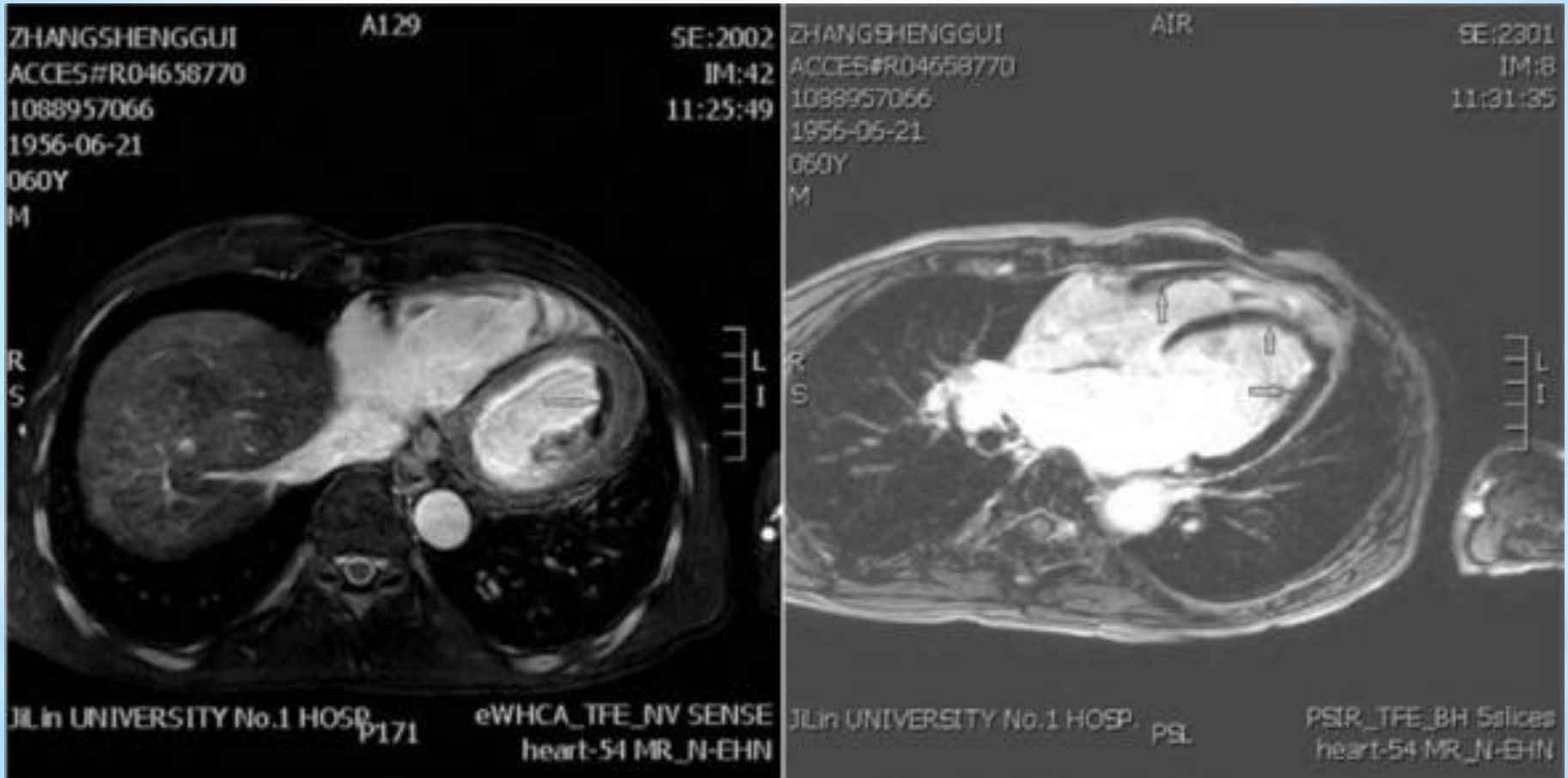
Эхо-КГ:

- Утолщение париетального эндокарда
- Облитерация верхушки сердца тромбом
- **Признаки рестрикции:** укорочение времени изоволюмического расслабления желудочков; укорочение периода замедления скорости раннего наполнения желудочков; отношение E/A менее 1
- Утолщение заднебазальной стенки ЛЖ с ограничением подвижности задней створки митрального клапана
- Увеличение предсердий
- Регургитация на митральном и/или трикуспидальном клапанах
- Легочная гипертензия

Рестриктивная КМП (Эндокардит Леффлера)



MPT сердца



Интенсивное, линейное позднее усиление при контрастировании с гадолинием латеральной стенки левого желудочка и облитерация верхушки левого желудочка

Лабораторные методы(4):

Катетеризация сердца:

- Повышение давления наполнения желудочков в середине и конце диастолы
- Трикуспидальная и митральная регургитация

Данные эндомиокардиальной биопсии:

- Инфильтрация миокарда и эндокарда эозинофилами
- Выраженный фиброз миокарда и эндокарда
- Микроваскулиты
- Тромбозы мелких сосудов

Критерии диагноза:

- Симптоматика идиопатического гиперэозинофильного синдрома
или
- Наличие гиперэозинофилии известного генеза;
- Застойная сердечная недостаточность лево-, правожелудочкового или бивентрикулярного типов при отсутствии дилатации и значимой гипертрофии миокарда желудочков;
- Характерные результаты Эхо-КГ: гипертрофия предсердий, облитерация верхушки тромбом, утолщение париетального эндокарда, сохранение систолической и нарушение диастолической функций левого желудочка;
- Эндомиокардиальная биопсия

Методы исследования	Признаки	Дилатационная КМП	Гипертрофическая КМП	Рестриктивная КМП
Клиника	Стенокардия	Не характерна	Характерна	Не характерна
	Синкопе	Не характерно	Характерно	Не характерно
	Тотальная сердечная недостаточность	Выраженная	Отсутствует, реже умеренная	Выраженная
Рентгенография	Увеличение сердца	Выраженное, преимущественно желудочков	Отсутствует или умеренное, преимущественно левого предсердия	Отсутствует, реже умеренное, преимущественно предсердий
ЭКГ	Гипертрофия левого желудочка	Умеренная	Выраженная	Обычно отсутствует
ЭхоКГ	Размеры желудочков	Значительно увеличены	Не изменены или уменьшены	Чаще уменьшены
	Размеры предсердий	Увеличены	Возможно увеличение левого	Увеличены
	Гипертрофия желудочков	Отсутствует или умеренная	Выраженная, часто асимметричная	Отсутствует
	Индексы сократимости желудочков в фазе изгнания	Значительно снижены	Повышены или не изменены	Не изменены
	Систолическое движение передней створки митрального клапана кпереди	Отсутствует	Часто	Отсутствует
АКГ	Особенности данных вентрикулографии	Диффузная гипокинезия	Выраженная гипертрофия межжелудочковой перегородки и папиллярных мышц, щелевидная полость левого желудочка	Часто облитерация полости в области верхушки
Катетеризация сердца	Особенности	—	Часто градиент систолического давления в полости левого желудочка	Кривая диастолического давления в желудочках в виде "квадратного корня"

Дифференциальная диагностика различных видов кардиомиопатий

Дифференциальный диагноз с эндомиокардиальным фиброзом без эозинофилии

Необходимо учитывать заболевания, в течении которых также может быть выявлен эндомиокардиальный фиброз, но в картине крови не типична эозинофилия

- Амилоидоз
- Гемохроматоз
- Системная склеродермия
- Карциноидная болезнь сердца
- Гликогенозы
- Радиационные поражения сердца
- Болезнь Фабри (поражение проводящей системы сердца)

Системные воспалительные заболевания, протекающие с гиперэозинофилией

- Саркоидоз
- Ревматоидный артрит
- Синдром Шегрена
- Системные васкулиты (панартериит, периартериит, болезнь Вегенера, красная волчанка и миопатии, синдром Чардж-Стросса, пурпура Шенлейна-Геноха)

Гемобластозы, протекающие с гиперэозинофилией:

- Хронический миелолейкоз (нередко в сочетании с базофилией – так называемая эозинофильно-базофильная ассоциация)
- Миелофиброз
- Полицитемия
- Злокачественные лимфомы
- Лимфогранулематоз
- Острый лейкоз
- Болезни тяжелых цепей (парапротеинемические гемобластозы)
- Эозинофильный лейкоз

Лечение(1):

- ГКС: преднизолон (1 мг/кг в сутки)
- Иммуносупрессанты: гидроксимочевина (500 мг/сутки), азатиоприн (2 мг/кг сутки), циклоспорин (150-500 мг/сутки)
- Анти-IL-5-моноклональные антитела (меполизумаб)
- Анти-CD52-моноклональные антитела (алемтузумаб)

Критерием эффективности противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии служит прежде всего динамика признаков сердечной недостаточности.

После получения клинического эффекта переходят на длительный прием поддерживающих доз (в среднем 10 мг преднизолона в сутки).

Лечение(2):

Терапия при СН:

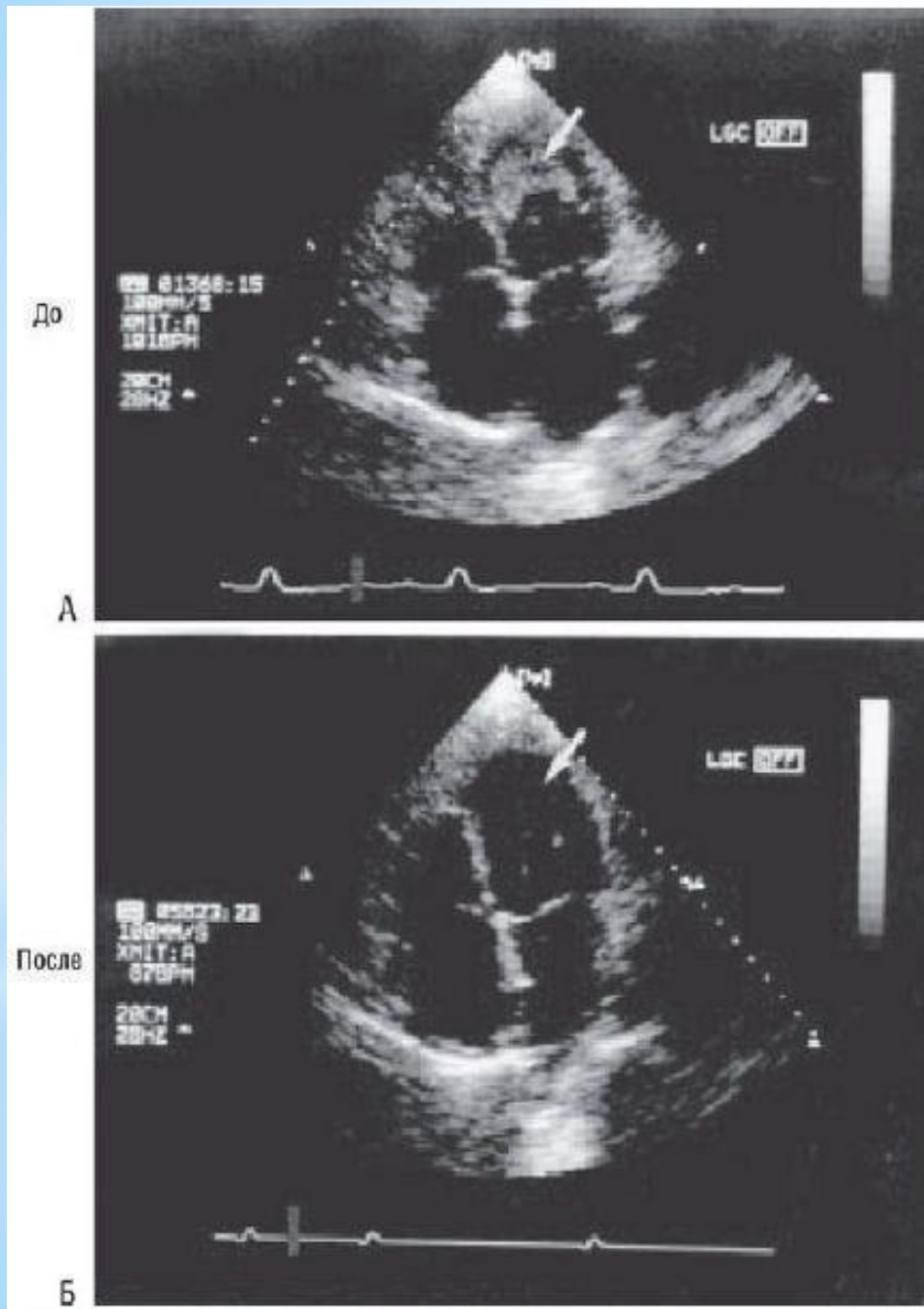
- Диуретики
- Ингибиторы АПФ/БРА
- В-Адреноблокаторы
- Сердечные гликозиды
- Низкомолекулярные гепарины/антикоагулянты

Медикаментозное лечение зависит от этиологии гиперэозинофильного синдрома. Аутоиммунные заболевания требуют назначения глюкокортикоидов или иммуносупрессивной терапии, ревматоидный артрит - биологической терапии (антитела к фактору некроза опухоли-а), а при эозинофильном лейкозе необходима цитостатическая терапия.

Лечение(3):

Пациентам, у которых возможности медикаментозного лечения исчерпаны, рекомендовано хирургическое лечение.

Выполнение эндокардиальной декортикации одного или обоих желудочков в части случаев с пластикой или протезированием атриовентрикулярных клапанов приводит к уменьшению симптомов нарушения сердечной деятельности и снижает сердечно-сосудистую летальность.



Предоперационная (А) и послеоперационная (Б) 2D-эхокардиограмма (четырёхкамерная позиция): перед операцией ЛЖ небольшой и имеет шарообразную форму; после хирургической декортикации отмечено восстановление нормального размера желудочка и уменьшение объема ЛП.

Лечение(4):

Течение заболевания может быть достаточно стабильным в течение многих лет. Когда рестрикция становится клинически значимой, прогрессирование процесса сопровождается ухудшением качества жизни.

После хирургической декорткации клиническое течение может быть стабильным, но лишь до тех пор пока нормально функционирует оставшийся нефиброзированный миокард. В практике авторов отмечен рецидив эндокардита Леффлера у пациентки спустя год после хирургической декорткации обоих желудочков. Он сопровождался эозинофилией и фиброзным утолщением стенок желудочков. Больным с тяжелым бивентрикулярным эндомиокардиальным фиброзом можно рекомендовать трансплантацию сердца, но существование вторичной легочной гипертензии может служить лимитирующим фактором.

Спасибо за внимание!