ПАРИЕТАЛЕН ФИБРОПЛАСТИЧЕН ЕНДОКАРДИТ НА LOEFFLER ПРИ ХРОНИЧНА ЕОЗИНОФИЛНА ЛЕВКЕМИЯ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

A. Ангелов

*Първа кардиологична клиника, МБАЛ "Св.
Марина", Медицински университет – Варна*

РЕЗЮМЕ

Представяме случай на много рядко срещания в страните с умерен климат ендокардит на Loeffler при хипереозинофилен синдром, за който е характерна хемодинамиката на рестриктивна кардиомиопатия.

Париеталният фибропластичен ендокардит на Loeffler е рядко срещана форма на вторична рестриктивна КМП, която често се разглежда заедно с ендомиокардната фиброза. Въпреки наличието на прилики помежду им, преобладава мнението, че трябва да се разглеждат поотделно, поради наличието на географски и клинични различия помежду им. Диагнозата париетален фибропластичен ендокардит на Loeffler се поставя въз основа на съчетанието от хипереозинофилен синдром, клиника на тежка застойна сърдечна недостатъчност и характерна ехокардиографска находка.

Ключови думи: париетален фибропластичен ендокардит на Loeffler, рестриктивна кардиомиопатия, хипереозинофилен синдром

ВЪВЕДЕНИЕ

Париеталният фибропластичен ендокардит на Loeffler е много рядко, бързопрогресиращо заболяване в страните с умерен климат, което се развива на фона на хипереозинофилни състояния (идиопатичен хипереозинофилен синдром, еозинофилна левкемия, синдром на Churg Strauss и др.) (5). Съчетанието от еозинофилия, кардит и ангажиране на други органи е описано за първи път от Loeffler през 1936 г. (7). За хипереозинофилния синдром са характерни персистираща повече от 6 месеца хипереозинофилия и данни за ангажиране на различни органи (сърце, бели дробове, костен мозък, централна нервна система). Засягане на сърцето се установява при около 75% от болните (8). Хипереозинофилният синдром е с лоша прогноза, като 10 годишната преживяемост на болните е под 50% (3). Причината за еозинофилията е неизвестна, като в някои от

A CASE OF LOEFFLER'S ENDOCARDITIS PARIETALIS FIBROPLASTICA AND CHRONIC EOSINOPHILIC LEUCEMIA

A. Angelov

*First Clinic of Cardiology, St. Marina University
Hospital, Medical University of Varna*

ABSTRACT

We are presenting a case of the Loeffler's endocarditis related to hypereosinophilic syndrome, which occurs very uncommon in temperate climate conditions, and has the typical haemodynamic of a restrictive cardiomyopathy.

Löffler's endocarditis parietalis fibroplastica (LEPF) is a rare case of a secondary restrictive cardiomyopathy, which often is considered together with endomyocardial fibrosis. Despite the presence of similarities between the two, there is a prevailing opinion that they are to be considered separately, and the reason is based on geographical and clinical differences between them. Loeffler's endocarditis diagnosis is based on the presence of the combination of hypereosinophilic syndrome, symptoms of severe congestive heart failure and typical echocardiographic findings.

Keywords: Löffler's endocarditis parietalis fibroplastica, restrictive cardiomyopathy, hypereosinophilic syndrome

INTRODUCTION

LEPF is a very rare, rapidly progressing disease in temperate climate countries that develops on the background of hypereosinophilic conditions (idiopathic hypereosinophilic syndrome, eosinophilic leukemia, Churg-Strauss Syndrome, etc.) (5). The combination of eosinophilia, carditis and involvement of other organs was first described by Loeffler in 1936 (7). The hypereosinophilic syndrome is characterized by a persisting, longer than 6 months, hypereosinophilia and indications for involvement of various organs (heart, lungs, bone marrow, central nervous system). Cardiac involvement was found in about 75% of patients (8). The hypereosinophilic syndrome has poor prognosis and the 10-year survival of patients is less than 50% (3). The cause of eosinophilia is unknown – in some cases it is an eosinophilic leukemia, and in other cases it is reactive - in parasitic, allergic, neoplastic and others (8). The possible role of eosinophils in the

случаите се касае за еозинофилна левкемия, а в други случаи тя е реактивна - при паразитни, алергични, неопластични и др. заболявания (8). Възможната роля на еозинофилите в увреждането на сърдечните тъкани е чрез директната им инвазия или чрез освобождаването на токсични субстанции. Протеините в гранулите на еозинофилите са кардиотоксични и са отговорни за отключването на некротичната фаза на заболяването (2, 8). Хистологично в ранния стадий се намират еозинофилен ендокардит, миокардит с миокардни некрози, перикардит, както и артериит на интрамуралните съдове. По-късно некрозите се заместват от богата на еозинфили грануляционна тъкан и впоследствие от фиброзна тъкан. Макроскопски се установява ендомиокардно фиброзно задебеляване на париеталната камерна стена и вътрекамерна париетална тромбоза, често богата на еозинофилни клетки. Обичайно увреждането е двукамерно (с предпочитание към лявата камера) с ендомиокардно задебеляване на входните и апикалните части на камерите (2,6,8). Хемодинамиката при париеталния ендокардит на Loeffler е с характеристиката на рестриктивна кардиомиопатия (КМП). Налице е тежка диастолна дисфункция със затруднено камерно пълнене, тъй като обемът на камерите в диастола е намален поради облитерацията на апикалните им части от тромботични маси. Установява се повишено налягане на камерно пълнене, намален сърдечен дебит при нормална камерна систолна функция. В някои случаи в хода на заболяването се развива и систолна дисфункция (1).

Типичният пациент с париетален фибропластичен ендокардит на Loeffler е мъж в четвъртата декада на живота си. Описани са случаи и при деца на 4 г., както и при възрастни до 70 г. Клиничната картина включва загуба на тегло, фебрилитет, кашлица, кожен обрив и застойна сърдечна недостатъчност. При някои болни се намират белодробни инфилтрати, лимфадено- и спленомегалия. В ранните стадии на заболяването може да липсват симптомите на сърдечна недостатъчност. Системният емболизъм е чест. Смъртта настъпва вследствие на рефрактерна сърдечна недостатъчност, често придружена от бъбречна, чернодробна или дихателна недостатъчност. След навлизане във фибротичния стадий на заболяването двегодишната преживяемост е около 50% (7, 8).

Ехокардиографското изследване установява локализирано задебеляване на заднобазалната част на левокамерната стена с липсващо или

cardiac tissue damage is through their direct invasion or release of toxic substances. The proteins in the granules of the eosinophils are cardiotoxic and are responsible for the onset of the necrotic phase of the disease (2, 8). Eosinophilic endocarditis, myocarditis with myocardial necrosis, pericarditis, and arteritis of intramural vessels are found histologically in the early stages. The necroses are later replaced by a rich on eosinophils granulation tissue and subsequently by a fibrous tissue. An endomyocardial fibrotic thickening of the parietal ventricular wall and intraventricular parietal thrombosis, often rich in eosinophilic cells, are macroscopically detected. The damage is usually biventricular (with a preference for the left ventricle) with endomyocardial thickening of the inlet and apical parts of the chambers (2, 6, 8).

The hemodynamics in LEPF has the characteristics of restrictive cardiomyopathy (RCM). There is a severe diastolic dysfunction with obstructed ventricular filling since the volume of the chambers in the diastole is reduced because of the obliteration of their apical parts by thrombotic masses. There is increased ventricular filling pressure and decreased cardiac output in normal ventricular systolic function. In some cases, in the course of the disease, systolic dysfunction can develop (1).

The typical LEPF patient is a man in his 40s. Cases have also been described in children of 4 as well as in adults up to 70 years old. The clinical picture includes weight loss, febrility, cough, skin rash, and congestive heart failure. Pulmonary infiltrates, lymphadeno- and splenomegaly are found in some patients. Heart failure symptoms might not be present in the early stages of the disease. There is often a systemic embolism. Death occurs due to refractory heart failure, often accompanied by renal, hepatic or respiratory failure. After entering the fibrotic stage of the disease the two-year survival is about 50% (7, 8). The echocardiographic examination found a localized thickening of the posterobasal part of the left ventricular wall with absent or greatly limited movement of the posterior mitral velum. The apical portion of the chambers is obliterated by organized thrombotic masses. The endocardium is thickened and often with a strong echo signal, due to fibrosis. Because of obstructed ventricular filling the atria are often dilated. Mitral and/or tricuspid insufficiencies are found by Doppler examination. The systolic function of the chambers is usually preserved (4, 8).

CLINICAL CASE

The case is of a 51-year-old man, hospitalized in a hematology clinic with extreme eosinophilia in

значително ограничено движение на задното митрално платно. Апикалната част на камерите е облитерирана от организирани тромботични маси. Ендокардът е задебелен и често със силен ехосигнал, резултат на фиброза. Поради затрудненото камерно пълнене предсърдията често са дилатирани. Доплеровото изследване намира митрална и/или трикуспидална инсуфициенции. Систолната функция на камерите обикновено е съхранена (4, 8).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се мъж на 51 г., който е хоспитализиран в клиника по хематология по повод екстремна еозинофилия в периферната кръвна картина. Около 6 месеца по-рано се появили задух и лесна умора при физически усилия и отоци по подбедриците.

При физикалното изследване се намират изразен шиен венозен застой, неувеличени периферни лимфни възли, везикуларно дишане без добавени хрипове, ритмична сърдечна дейност 90/мин., T4 галоп; артериално налягане 105/80 mm Hg, корем с физикални данни за асцит, увеличен черен дроб - на 5 cm под ребрена дъга, спленомегалия и масивни претибиални отоци.

От **рентгеновата графия** на гръдна клетка се установяват: кардиоторакален индекс > 50%, плеврален излив вдясно и хилусна лимфаденопатия. В ЕКГ – вертикална електрическа позиция, неспецифични промени в реполаризацията в прекордиалните отвеждания. В клиниката по хематология е поставена диагнозата Хронична еозинофилна левкемия въз основа на следните проведени **изследвания**:

1. Диференциална кръвна картина – 65% еозинофили.
2. Миелограма – хиперцелуларен костен мозък, хиперплазия на миелоидния ред, ексцесивна еозинофилия (60%) с олевяване до миелоцит; мегакариоцитоза.
3. Трепанобиопсия - хиперцелуларен костен мозък, хиперплазия на миелоидния ред с изразена еозинофилия (60-70 %), дифузна интерстициална фиброза.
4. Цитогенетичен анализ на костномозъчен аспират – нормален за пола кариотип; липса на Филаделфийска хромозома; 8 p 11 реаранжиране, без бройни и структурни нарушения.

Ехокардиографското изследване намери нормална по размери и със съхранена систолна функция лява камера – фиг. 1. Теледиастолният и телесистолният размер са съответно 52 и

the peripheral blood count. About six months ago dyspnea and fatigue during physical exertion and swelling of the lower legs were observed.

Upon physical examination an expressed cervical venous stasis is found, no increase in the peripheral lymph nodes, vesicular breathing without added wheezes, rhythmic heartbeat 90 bpm, T 4 gallop; blood pressure 105/80 mm Hg, abdominal physical data for ascites, enlarged liver - 5 cm below the costal arch, splenomegaly and massive pretibial edema.

X-ray radiography of the chest showed: cardiothoracic index > 50%, right sided pleural effusion and hilar lymphadenopathy. ECG: vertical electrical position, nonspecific repolarization changes in the precordial leads.

In the hematology clinic the patient was diagnosed with Chronic eosinophilic leukemia based on the following **examinations**:

1. Differential blood count – 65% eosinophils.
2. Myelogram – hypercellular bone marrow, hyperplasia of the myeloid row, excessive eosinophilia (60%) with a left shift to myelocyte; megakaryocyte.
3. Trepan biopsy – hypercellular bone marrow, hyperplasia of the myeloid row with an expressed eosinophilia (60-70%), diffuse interstitial fibrosis.
4. Cytogenetic analysis of bone marrow aspirate - normal gender karyotype; absence of Philadelphia chromosome; 8p11 rearrangement, without numerical and structural disorders.

The **echocardiographic examination** found normal in size left ventricle with preserved systolic function (Fig. 1). The telediastolic and telesystolic size were respectively 52 and 36 mm and the ejection fraction - 57% (Fig. 1). The right ventricle was of normal size. The cavity of the chambers was reduced due to the obliteration of their apical parts by thrombotic masses (Fig. 2, 3). The left atrium was slightly dilated (42 mm), measured from the parasternal position (Fig. 3). The mitral Doppler flow was of the restrictive filling type – VE = 0,8 m/s, VA = 0,25 m/s. Mitral regurgitation grade 2 and tricuspid regurgitation grade 2 were found by color Doppler echocardiography (Fig. 4). The systolic pressure in a. pulmonalis was about 30 mm Hg.

Based on the described characteristic echocardiographic findings in combination with a clinical picture of severe congestive heart failure the patient was diagnosed with LEPF. Treatment of the patient was initiated with hydroxyurea, prednisolone, diuretics and anticoagulants due to the very high risk of systemic embolism. A significant clinical

36мм, а фракцията на изтласкване 57% - фиг. 1. Дясната камера е с нормални размери. Кухината на камерите е редуцирана поради облитерация на апикалните им части от тромботични маси – фиг. 2, 3. Лявото предсърдие е леко дилатирано (42 мм), измерено от парастернална позиция – фиг. 3. Митралният доплеров кръвоток е по типа на рестриктивен тип пълнене - $VE=0,8$ m/s, $VA=0,25$ m/s. С цветна Doppler ехокардиография се установяват митрална регургитация II степен и трикуспидална регургитация II степен – фиг. 4. Систолното налягане в *a. pulmonalis* е около 30 mm Hg.

Въз основа на описаната характерна ехокардиографска находка в съчетание с клиниката на тежка застойна сърдечна недостатъчност се постави диагнозата париеален фибропластичен ендокардит на Loeffler. При болния бе започнато лечение с хидроксиурея, преднизолон, диуретици и антикоагулант във връзка с много високия риск за системни емболии. В рамките на първия месец бе отчетено значително клинично подобрене.

Пациентът е проследен тринадесет месеца по-късно. Контролното ехокардиографско изследване установява тенденция за нарастване на размерите на сърдечните кухини (по-изразено при предсърдията) и степента на митралната и трикуспидалната регургитации – фиг. 5, 6, 7. Степента на облитерация на апикалните части на камерите е без промяна – фиг. 5, 6. Персистиран проявите на тотална сърдечна недостатъчност III функционален клас NYHA. На фона на провежданото антикоагулантно лечение не са регистрирани тромбоемболични инциденти.

improvement was observed within the first month.

The patient was monitored thirteen months later. The control echocardiographic examination found a trend for increase in the size of the heart cavities (more pronounced in the atria) and the degree of mitral and tricuspid regurgitation (Fig. 5, 6, 7). The extent of obliteration of the apical parts of the chambers was unchanged (Fig. 5, 6). Persistent are the manifestations of total heart failure functional class III NYHA. Along with the ongoing anticoagulation treatment no thromboembolic events were registered.

DISCUSSION

From the three main groups of cardiomyopathies (dilated, hypertrophic and restrictive), the RCMs are most uncommon in temperate climate countries. LEPM is a rare form of a secondary RCM, which is often considered together with endomyocardial fibrosis because of similarities between them. According to some authors both diseases are variants of a very rare disease entity, but the prevailing opinion is that they should be considered separately because of geographic and clinical differences between them. Endomyocardial fibrosis is found as an endemic disease in Africa, South America and India and rarely occurs with eosinophilia (1, 8).

Patients are diagnosed with LEPM based on the combination of a hypereosinophilic syndrome, clinical picture of severe and often refractory congestive heart failure and characteristic echocardiographic findings. If necessary, CT scans, nuclear magnetic resonance and cardiac catheterization should be performed. Endomyocardial biopsy is useful in cases when differential diagnosis of infiltrative forms of RCM is done, but false positive results are also

Fig. 1. M- and 2P EchoCG from parasternal position along the left axis of the left ventricle (LV)

Fig. 2. 2P EchoCG from apical position – four-chamber cut.

Fig. 3. 2P EchoCG from parasternal position along the long axis of LV.

Fig. 4. 2P EchoCG from apical position – four-chamber cut.

Fig. 5. 2P EchoCG from parasternal position along the long axis of LV - 13 months later.

Fig. 6. 2P EchoCG from apical position – four-chamber cut – 13 months later.

ОБСЪЖДАНЕ

От трите основни групи КМП (дилатативна, хипертрофична и рестриктивна), рестриктивните са най-рядко срещани в страните с умерен климат. Париеталният фибропластичен ендокардит на Loeffler е рядко срещана форма на вторична рестриктивна КМП, която често се разглежда заедно с ендомиокардната фиброза, поради наличието на прилики помежду им. Според някои автори двете заболявания са варианти на много рядко срещана болестна единица, но преобладава мнението, че трябва да се разглеждат поотделно поради наличието на географски и клинични различия помежду им. Ендомиокардната фиброза се среща като ендемично заболяване в Африка, Южна Америка и Индия и рядко протича с

Fig. 7. 2P EchoCG from apical position – four-chamber cut – 13 months later.

еозинофилия (1, 8).

Диагнозата париеален фибропластичен ендокардит на Loeffler се поставя въз основа на съчетанието от хиперееозинофилен синдром, клиника на тежка и често рефрактерна застойна сърдечна недостатъчност и характерна ехокардиографска находка. При необходимост се провеждат компютърна томография, ядреномагнитен резонанс и сърдечна катетеризация. Ендомиокардната биопсия е полезна в случаите, когато се прави диференциална диагноза с инфилтративните форми на рестриктивна КМП, но са възможни и фалшивоотрицателни резултати (1, 7, 8).

Лечението се провежда с цитотоксични медикаменти (хидроксурея), кортикостероиди (ефективни в началната фаза преди да се достигне до фибротичния стадий), диуретици и антикоагулант. Прилагането на интерферон също може да бъде полезно. Във фибропластичната фаза следва да се обсъжда оперативно лечение. Анализ на публикуваните от различни автори 150 случая на оперирани болни показва, че оперативна смъртност достига почти 30%. Независимо от това се смята, че при напреднала ендомиокардна фиброза оперативното лечение е единствения шанс за тези пациенти (7, 8).

Адрес за кореспонденция:

Д-р Атанас Ангелов
Първа кардиологична клиника
МБАЛ "Св. Марина"
ул. "Хр. Смирненски" 1
9010 Варна
angelov_atanas@abv.bg

possible (1, 7, 8).

Treatment is conducted with cytotoxic drugs (hydroxyurea), corticosteroids (effective in the initial phase before reaching the fibrotic stage), diuretics, and anticoagulants. Administration of interferon can also be useful. Surgery should be discussed in the fibroplastic phase. Analysis of the published by various authors 150 cases of operated patients shows that operative mortality reaches almost 30%. Nevertheless, it is believed that in advanced endomyocardial fibrosis surgery is the only chance for these patients (7, 8).

Address for correspondence:

Atanas Angelov, MD
First Clinic of Cardiology
St. Marina University Hospital of Varna
1 Hristo Smirnenski Str., 9010 Varna
angelov_atanas@abv.bg

REFERENCES

1. Томов, И. Рестриктивни и инфилтративни болести на миокарда. Кардиология, т. 3. Издателство Знание. София 2004;306-313.
2. Aretz HT. In: Diagnostic Surgical Pathology. Ed. by Stephen Sternberg. Second Edition 1996;1183-1226
3. Chao, B. H., Cline-Parhamovich, K., Grizzard, J. D. and Smith, T. J. Fatal Loeffler's endocarditis due to hypereosinophilic syndrome. Am. J. Hematol., 2007;82:920-923. doi: 10.1002/ajh.20933
4. Feigenbaum H. Diseases of the Myocardium. In Echocardiography. Ed. by Williams&Wilkins. 5th Edition 1994;535-570.
5. Hughes SE, McKenna WJ. New insights into the pathology of inherited cardiomyopathy. Heart, 2005;91:257-264.
6. Riede UN, Muentfering H, Drexler H. Endocarditis. In Allgemeine und spezielle Pathologie. Ed. by Riede UN und Wehner H. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1986;375-458.
7. Soahil AH, Vigar M. Loeffler Endocarditis. - eMedicine, Dec 2005
8. Wynne J, Braunwald E. The Cardiomyopathies and Myocardites. Endomyocardial disease. In: Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6 th Edition WB Saunders 2001;1780-1782.