

Diferenciální diagnostika eozinofilie

Z. Adam, M. Tomáška, M. Krejčí, L. Pour

Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Souhrn: Zvýšený počet eozinofilů je projevem mnoha různých patologických stavů. Nejčastější příčinou jsou alergické nemoci. Fyziologický je vzestup eozinofilů jako důsledek poškození tkání parazity. Eozinofilie může provázet některá orgánová onemocnění či onemocnění pojiva. Primární vzestup počtu eozinofilů může být způsoben patologickým (benigním nebo maligním) klonem T-lymfocytů, které svými cytokiny stimulují proliferaci a diferenciaci eozinofilní řady. Primární porucha může být však také přímo v myeloidní řadě. Některé mutace myeloidních buněk, které souvisejí s nekontrolovanou eozinofilní myeloproliferací, byly popsány, jiné čekají na svou identifikaci. Cílem textu je popsat všechny stavy, jejichž důsledkem je vzestup počtu eozinofilů v periferní krvi, a podat návod k diferenciální diagnostice.

Klíčová slova: eozinofilie – hypereozinofilní syndrom – eozinofilní leukemie

Differential diagnosis of eosinophilia

Summary: Elevated eosinophil count might be a sign of many different pathologies. Most frequently, this is a result of allergic conditions. Elevated eosinophil count associated with a parasitic infection is considered as physiological. Eosinophilia may be linked to certain organ and connective tissue disorders. The primary increase in eosinophil count may be caused by pathologic (benign or malignant) clonage of T-lymphocytes that, through their cytokines, stimulate proliferation and differentiation of eosinophilic lineage. Nonetheless, the primary malfunction could also be directly in the myeloid cell line. Some of the myeloid cell mutations associated with uncontrolled eosinophilic myeloproliferation have been described, others are awaiting identification. The aim of this paper is to describe all states that result in elevated peripheral blood eosinophil count and provide directions for differential diagnosis.

Key words: eosinophilia – hypereosinophilic syndrome – eosinophilic leukaemia

Úvod

Údaje o incidenci eozinofilie v české či slovenské populaci jsme nenalezli, a proto uvádíme výsledky epidemiologického šetření v Britské Kolumbii v Kanadě. Celkem byly vyhodnoceny diferenciální obrazy 38 086 pacientů. Zvýšený počet eozinofilů ($> 0,7 \times 10^9/l$) byl nalezen u 60 pacientů s jinak normálním počtem krvinek. Eozinofilie byla očekávaná u 17 pacientů, o nichž bylo již před vyšetřením známo, že mají alergie a parazitární choroby. Neočekávaným byl objev eozinofilie u 43 pacientů. Tito pacienti byli podrobně vyšetřeni s následujícím závěrem:

- u 23 případů zůstala eozinofilie neobjasněná i po dokončení všech plánovaných vyšetření
- u 7 osob bylo nově potvrzeno astma bronchiale
- u 5 osob byl nově diagnostikován alergický ekzém
- u 3 osob bylo nově diagnostikováno parazitární onemocnění

- u 2 osob šlo o lékovou alergii
- u 1 osoby bylo při vyšetřování nově diagnostikováno maligní onemocnění
- u 1 osoby byla v rámci vyšetřování eozinofilie potvrzena kolagenní choroba

Incidence eozinofilie u pacientů s jinak normálními počty krvinek byla $< 0,2\%$, konkrétně 157,6/100 000 vyšetřených pacientů.

Důležitou výpovědí této práce je zjištění, že zvýšený počet eozinofilů není vzácným problémem, ale relativně častějším nálezem, s nímž jsou lékaři často konfrontováni. Naštěstí incidence život ohrožujícího idiopatického hypereozinofilního syndromu je podstatně menší, jen 0,5/100 000 obyvatel. Další důležitou výpovědí této studie je, že příčina eozinofilie často zůstane po počátečních vyšetřeních neodhalena a nezbyvá nic jiného, než tyto pacienty dlouhodobě sledovat.

Proto tento článek je věnován diferenciální diagnostice eozinofilii.

Základní informace o eozinofilech Diferenciace eozinofilů a jejich dislokace

Eozinofilní granulocyty jsou terminálními produkty kmenových krvetvorných buněk, které se diferencují směrem do myeloidní linie a z ní následně do bazofilní-eozinofilní linie.

Poločas eozinofilů v krevním oběhu před migrací do tkání, kde je jich minimálně 100krát více než v krvi, se pohybuje od 6 do 12 hod. Nejvíce eozinofilů lze nalézt v orgánech s epitelialním povrchem, který se dostává do styku se zevními alergeny (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 sezónními alergeny. Počet eozinofilů je nejnižší ráno a nejvyšší v noci. Tyto rozdíly, které jsou reciproční k aktuální sérové hladině kortisolu, mohou

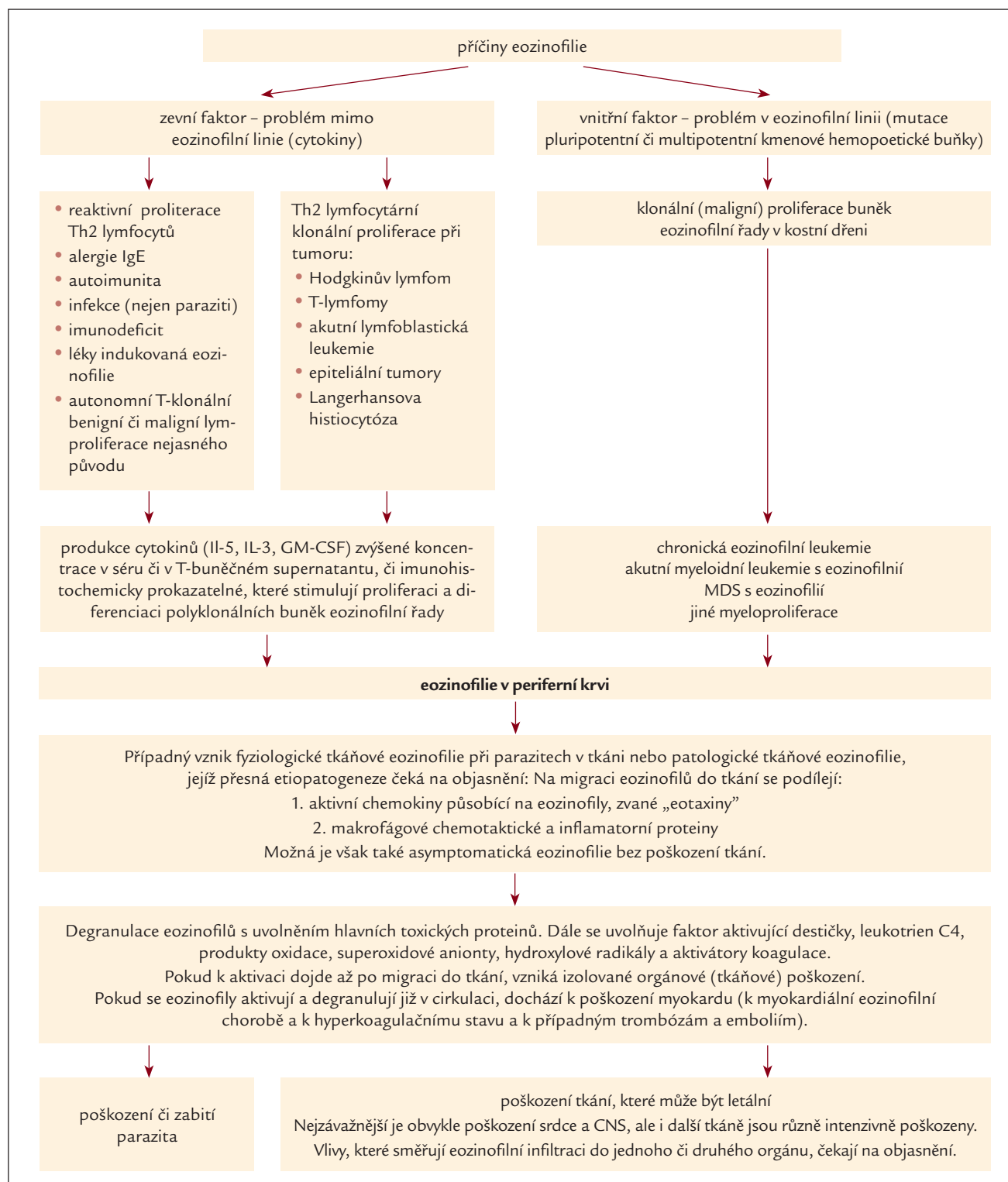


Schéma 1. Etiopatogeneze eozinofilie a idiopatického hypereozinofilního syndromu.

dosahovat až 40%. Horní hranice normálního počtu eozinofilů se pohybuje kolem $0,65 \times 10^9/l$. Za jejich patologický vzestup lze považovat počet eozinofilů $\geq 0,7 \times 10^9/l$. Absolutní počet eozinofilů se dnes považuje za pod-

statně důležitější údaj než jejich relativní četnost.

Hranice normálních a zvýšených hodnot se však mohou v různých publikacích lišit. Tefferi ve svém přehledu z roku 2006 uvádí následující hranice:

- fyziologické (normální) hodnoty: $< 0,5 \times 10^9/l$
- mírná eozinofilie: $0,5-1,5 \times 10^9/l$
- střední eozinofilie: $1,5-5,0 \times 10^9/l$
- závažná eozinofilie: $> 5 \times 10^9/l$

Tab. 1. Příčiny získané eozinofilie. Podle [37].

Sekundární příčiny	Klonální (maligní) eozinofilní proliferace
1. infekce – nejčastěji helmintické; výraznější eozinofilie při parazitech infiltrujících tkáň (strongyloides, trichinelóza, filariáza, toxocaróza), méně výrazná při střevní helmintóze	
2. reakce na léky (antikonvulziva, antibiotika, antirevmatika, allopurinol), potravinová alergie, atopické choroby (atopická dermatitis, alergické astma bronchiale, plicní eozinofilie indukovaná léky)	akutní leukemie, myeloidní i lymfatické
3. plicní eozinofilie – eozinofilní syndromy s plicními projevy (chronická eozinofilní pneumonie, akutní eozinofilní pneumonie, prostá plicní eozinofilie)	chronické myeloproliferativní nemoci molekulárně definované
4. další příčiny související s autoimunitou a zánětem či toxickou reakcí	BCR/Abl chronická myeloidní leukemie
5. eozinofilie-myalgie syndrom, syndrom asociovaný s podáním L-tryptofanu v toxickém oleji Eozinofilní fasciitis, Schulmanův syndrom, Kimurova choroba, Wellsův syndrom, Omennův syndrom	eozinofilní myeloproliferace obsahující přestavbu genu <i>PDGFRA</i> eozinofilní myeloproliferace obsahující přestavbu genu <i>PDGFRB</i>
6. choroby pojiva (slerodermie, polyarteritis nodosa), - Wegenerova granulomatóza, lupus erythematoses, revmatoidní artritida s těžkým průběhem - sarkoidóza, zánětlivé střevní nemoci, chronická pankreatitis - maligní nemoci (metastazující karcinomy, Hodgkinova nemoc T-lymfomy)	systémová mastocytóza s mutací genu <i>KIT</i>
- endokrinopatie, Addisonova nemoc, deficit růstového faktoru - defekty imunity (hyper-IgE syndrom, selektivní IgA deficit, Wiscott-Aldrichův syndrom, infekce HIV a HTLV-1 retrovirem) - eozinofilní syndromy s kožními projevy (hypereozinofilní dermatitis, epizodický angioedém s eozinofilií, eozinofilní celulitis) - eozinofilní syndromy s postižením pojiva a svalů (eozinofilní perimyositis, eozinofilní myositis, eozinofilní fasciitis, sklerodermie) - eozinofilní syndrom s vaskulitidou (Churg-Straussův syndrom, smíšený polyangiitický syndrom s eozinofilií, syndrom eozinofilní vaskulitidy)	syndrom 8p11 chronické myeloproliferativní nemoci definované pouze klinicko-patologicky myelodysplastický syndrom klasické myeloproliferativní nemoci
	atypické myeloproliferativní nemoci
	chronická eozinofilní leukemie
	systémová mastocytóza chronická myelomonocytární leukemie neklasifikované myeloproliferativní choroby
Třetí kategorií, po nezařazení do sekundární či klonální etiologie eozinofilie, je idiopatická eozinofilie, podmnožinou idiopatické eozinofilie je hypereozinofilní syndrom.	

Struktura eozinofilů a jejich funkce

Buněčné jádro je nejčastěji bilobální. Nejvýraznějším odlišovacím znakem od ostatních granulocytů jsou eozinofilní granula, která obsahují následující látky:

- hlavní bazický kationický protein (major basic protein)
- eozinofilní kationický protein (eozinofil cationic protein)
- eozinofilní neurotoxin (eosinophil-derived neurotoxin)
- eozinofilní peroxidáza (eosinophil peroxidase)

Dále se při kontaktu s parazitem uvolňují:

- cytokiny (interleukiny a tumor necrosis factor)
- lipidové mediátory – leukotrieny

Všechny tyto látky obsažené v granulech eozinofilů zprostředkují obranu proti parazitům, ale také alergické reakce a podílejí se na zánětlivé reakci v tkáni.

Hlavní funkcí eozinofilů je cytotoxická reakce namířená hlavně proti parazitárním (helmintickým) infekcím. Při kontaktu s parazitem dochází k tzv. „degranulaci eozinofilů“. To znamená, že z granulí eozinofilů se uvolní výše uvedené proteiny, které mají potenciál zahubit parazita.

Bohužel, tytéž bílkoviny mohou poškodovat i zdravé tkáň hostitele. Např. v případě idiopatického hypereozinofilního syndromu jsou ukládány produkty eozinofilních granulí k přiléhajícím srdečním myocytům, způsobují

zánět a trombózu, což nakonec způsobí endomyokardiální fibrózu a restriktivní kardiomyopatii. Dále eozinofily obsahují plazminogen, s jehož pomocí mohou odstraňovat fibrinová depozita.

Eozinofily mohou fagocytovat bakterie, kvasinky a prvoky, ve srovnání s neutrofily je však jejich fagocytární aktivita podstatně slabší. Eozinofily obsahují také antiinflamatorní enzymy, které pomáhají regulovat na mastocytech závislou okamžitou hypersenzitivní reakci. Vznik eozinofilie s následným zničením parazita či poškozením tkáně zobrazuje schéma 1.

Regulace tvorby eozinofilů

Tvorba eozinofilů v kostní dřeni je regulována četnými faktory. Stimu-

Tab. 2. Pravděpodobné a méně pravděpodobné příčiny eozinofilie. Podle [38].

Běžnější 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

střední eozinofilie: $1,5-5,1 \times 10^9/l$

parazitární infekce
astma způsobené zevními příčinami
reakce na léky
plicní eozinofilní syndromy
včetně Churg-Straussova syndromu

vysoká eozinofilie: $> 5 \times 10^9/l$ **a) parazitární choroby:**

- viscerální larva migrans spojená s *Toxoplasma canis* nebo *Toxoplasma cati* infekcí
- migrace tkáněmi během larválního stadia parazita: *Ascaris*, *Trichina*, *Hookworm*, *Strongyloides*

b) idiopatický hypereozinofilní syndrom**Méně běžné příčiny eozinofilie**

maligní choroby
gastrointestinální autoimunitní nemoci (Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida)
kožní choroby
některé infekční choroby
dlouhodobá dialýza
imunodeficit

polyarteritis nodosa
jiné choroby pojiva
maligní choroby

eozinofilní leukemie
stavy spojené se střední eozinofilií:

- trichinosis
 - *Hookworm*
 - *Ascaris*
 - *Strongyloides*
- maligní choroby
- polyarteritis nodosa
- reakce na léky

lována 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 reakce na specifickou T buněčnou imunitní odpověď, obvykle na zevní alergen nebo na parazitární (helmintickou) infekci, výjimečně na jiné infekce (mykotické nebo bakteriální). Časná stadia vývoje eozinofilů stimulují oba dva typy T-lymfocytů (Th1 a Th2) produkci GM-CSF a IL-3. Hlavním stimulem eozinofilní proliferace je však IL-3 produkovaný Th2 lymfocyty.

Chemotaxe, přestup eozinofilů do tkání, je pod vlivem C-C chemokinů (eotaxin, CCR3, PAF a RANTES), dále pak endoteliálních adhezivních molekul a integrinů.

Paraziti jsou celosvětově nejčastější příčinou eozinofilie, jen v Evropě

a v Severní Americe jsou nejčastější příčinou alergické reakce. Dalšími příčinami eozinofilie jsou některé plicní choroby a také autoimunitní a maligní choroby.

Pacienti s eozinofilií, u nichž byly vyloučeny tyto známé vyvolávající příčiny, mají tzv. idiopatickou eozinofilii.

Pestrost etiologického původu eozinofilie a skutečnost, že ne vždy byl etiologický původ eozinofilie prokázán, a přesto eozinofily závažně poškozovaly nemocné, vedla v roce 1968 Hardyho a Andersona k vytvoření pojmů hypereozinofilní syndrom a posléze idiopatický hypereozinofilní syndrom. V roce 2008 to bylo právě 40 let a mezitím poznání výrazně postoupilo, a proto i náplň termínu hypereozinofilní syndrom se výrazně pozměnila a lze říci, že s pokroky molekulární biologie se každoročně poznatky upřesňují.

Základní etiologické dělení eozinofilie

Základní rozdělení příčin získané eozinofilie je však již mnoho let stabilní:

- sekundární eozinofilie (cytokiny indukovaný reaktivní fenomén)
- klonální eozinofilie (přítomné histologické, cytogenetické nebo molekulární znaky myeloidního maligního – klonálního – onemocnění)
- idiopatická eozinofilie – není prokázána vyvolávající příčina, a tedy sekundární původ, ani není prokázána klonální příčina. Hypereozinofilní syndrom je pak podmožinou idiopatické eozinofilie, kdy je přítomno více než $1,5 \times 10^9/l$ eozinofilů a je prokázáno poškození orgánů a tkání eozinofily.

Navíc dle definice WHO musí v případě hypereozinofilního syndromu být negativní výsledek testů na přítomnost aberantní populace T-lymfocytů, produkujících výše uvedené cytokiny stimující eozinofilní proliferaci.

Přehled příčin získané eozinofilie uvádí tab. 1.

Tab. 2 dělí příčiny eozinofilie na více a méně pravděpodobné s přihlédnutím k absolutnímu počtu eozinofilů v periferní krvi. Pravděpodobnost ireverzibilního orgánového poškození však nezávisí na absolutním počtu všech eozinofilů, ale na počtu metabolicky aktivních eozinofilů s toxickými granulacemi.

V následném textu probereme jednotlivé formy sekundární eozinofilie, klonální eozinofilie a pak idiopatickou hypereozinofilii a hypereozinofilní syndrom.

Sekundární eozinofilie**Infekce****Parazitární infekce**

Parazitární choroby lze nomenklaturně rozdělit na parazitující prvoky (protozoa) a na parazitující červy (vermes), pro které se v lékařství používá termínu helminti. Nejčastějšími protozoárními parazitózami v našich zemích jsou toxoplazmóza (*Toxoplasma gondii*), trichomonáza vaginální přenosná sexuálně (*Trichomonas vaginalis*) a z alimentárních přenosných nemocí je to giardióza (*Giardia lamblia*, synonymem *Giardia intestinalis*). Ostatní jsou v našich pod-

mínkách výjimečně či jsou vázány na imunokompromitované pacienty. Infekce parazitujícími prvky může probíhat zcela bez eozinofilie nebo může dojít k dočasnému a nízkému vzestupu počtu eozinofilních leukocytů s výjimkou trichomonázy, u níž se počet eozinofilů nezvyšuje. Mírná eozinofilie v případě závažné gastroduodenální infekce prvokem *Giardia lamblia* se připisuje více poruše permeability kapilár a vstřebávání alergenů z potravy než vlastním prvokům.

Parazitární infekce helminty lze rozdělit na infekce dutinové (z nichž převládají infekce střevní) a infekce tkáňové. Toto dělení má význam z hlediska diagnostiky i z hlediska provázejícího počtu eozinofilů. Pokud je přítomnost hlístů omezena jenom na střevní dutinu, kde se hlíst vylíhne i dospívá, nebývá eozinofilie vysoká, na rozdíl od tkáňových parazitů. V případech helmintů, kteří migrují cévním oběhem do alveolů, odkud se s hlenem dostávají do laryngu, jsou spolykány a ve střevě dospívají, dochází k výraznému vzestupu počtu eozinofilů právě v době migrace parazita přes plicní tkáň. Výše eozinofilie kopíruje aktivitu tkáňových parazitů, je vysoká při migraci parazitů tkáněmi a klesá po jejich opouzdření. Parazitární choroby, které lze získat v České republice (tzv. autochtonní infekce), zobrazuje tab. 3, kde je uvedena

i jejich hlavní charakteristika a způsob diagnózy.

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 (Nizozemsko, Bretaň, 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 potoční helmintózu vyvolanou motolicí *Faciola hepatica*.

Proto je konzultace odborného parazitologa vhodná u všech pacientů s eozinofilií, kteří se v předchozí době pohybovali mimo rámec naší malé republiky.

Základním vyšetřením je opakovaný odběr stolice na vyšetření přítomnosti vajíček helmintů či jejich částí. Dále se vyšetřuje krev na sérologický průkaz titru protilátek proti nejčastějším nebo z anamnézy suspektním parazitům. 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 naši republiku,

by měl zahrnovat: larvární toxokarózu, trichinelózu, hidatidózu (echinokózu) a při nejasných kožních příznacích lze prokazovat sérologicky cercáriovou dermatitidu způsobenou ptačími motolicemi. Ta má však jen kožní příznaky. V případě, že vyšetřovaný pacient cestoval, je vhodné na žádanku vypsát data a místa pobytu nebo přímo s parazitologem domluvit rozsah požadovaných sérologických vyšetření.

Neparazitární infekce

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

U pacientů s eozinofilií na podkladě alergické reakce způsobí akutní bakteriální nebo virová infekce pokles počtu eozinofilů.

Alergické choroby

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

Tab. 3. Vybrané vlastnosti častých a méně častých autochtonních (domácích) helmintických infekcí.

Infekce	Zdroj	Klinické příznaky	Diagnóza
relativně časté autochtonní helmintické infekce v ČR			
viscerální larva migrans (<i>Toxocara canis et cati</i>)	vajíčka uložená v půdních substrátech ze stolice psů a koček	teplota, raš, astma, hepatosplenomegalie, vzestup gammaglobulinů, viscerální či okulární larva migrant	sérologie
askarióza (<i>Ascaris lumbricoides</i>)	vajíčka ze stolice člověka, která dlouho přečkávají v půdě, larvy putují přes plíce do střeva	teplota, kašel, Löfflerův syndrom a v další fázi GIT potíže, intestinální či biliární obstrukce	průkaz vajíček ve stolici, až hlísti dospějí (po 2–3 měsících)
trichurióza (<i>Trichuris trichiura</i>)	infekce z vajíček v zemi, vývoj ve střevě, jiné tkáně nenapadá	při silnější nákaze průjemy, bolesti břicha	průkaz vajíček ve stolici
enterobióza (<i>Oxyuris vermikularis</i>)	přenos přímým kontaktem potravou či vodou s vajíčky, anoorální cesta infekce	anální pruritus, při masivních nákazách bolesti břicha a nechutenství	perianální stěr, průkaz vajíček

Tab. 3. Vybrané vlastnosti častých a méně častých autochtonních (domácích) helmintických infekcí – pokračování.

Infekce	Zdroj	Klinické příznaky	Diagnóza
vzácné autochtonní parazitární infekce v ČR			
hidatidóza (<i>Echinococcus granulosus</i> u nás, <i>Echinococcus multilocularis</i> – u nás zatím jen jeden případ)	zdroj – pes hostící dospělé tasemnice ve střevě, pozřením vajíček při nehygienickém kontaktu se psem dojde k vývoji larvárních stadií (cyst) v člověku, nejčastěji v játrech	často asymptomatický průběh nebo potíže vyplývající z tlaku cysty, alergický zánět až anafylaktický šok při prasknutí cysty	sérologie
strongyloidóza (<i>Strongyloides stercoralis</i>)	invazivní larva z půdních substrátů proniká kůží, cévami do alveolů a nakonec do střev, mimo člověka přenáší infekci pes, kočka, prase	dermatitis serpiginosa, při plicní fázi mohou být přechodné infiltráty, při GIT fázi bolesti v nadbříšku	mikroskopický průkaz larev ve stolici
trichinelóza (<i>Trichinella spiralis</i>)	špatně vařené vepřové nebo maso ze zvířat požírajících mršiny – divočák, medvěd, larvy se usídlí ve svazech	horečka, zvracení, průjem, periorbitální edém, svalová bolest, vzestup CK při poškození svalů, myositis, karditis	sérologie
„Hookworm“ (<i>Ancylostoma duodenale</i> a <i>Necator americanus</i>)	kontakt s vlhkou půdou, exogenní larvy se přes kůži dostávají do cév, migruje přes plíce do duodena, kde sají krev – anémie	příznaky podobné jako u strongyloidózy, dle fáze onemocnění hypochromní postrátová anémie	mikroskopický průkaz vajíček a larev ve stolici
tenióza hovězí (<i>Tenia saginata</i> – autochtonní)	<i>Tenia saginata</i> – z nedostatečně zpracovaného hovězího masa	většinou minimální příznaky	články ve stolici, odcházejí ze střeva i mimo defekaci
tanióza vepřová (<i>Tenia solium</i> – zahraničí)	<i>Tenia solium</i> – z nedostatečně zpracovaného vepřového masa – vznikne střevní forma, po požití vajíček vznikne larvární forma – cysticerkóza	střevní forma – mírné GIT potíže, cysticerkóza – závažné příznaky, hlavně při lokalizaci v mozku	průkaz článku ve stolici, sérologie při cysticerkóze
lymphatic filariasis	tropické země	elefantiáza	
loa loa filariasis	západní Afrika	subkonjunktivální helminti	
onchocerca filariasis	Afrika a Latinská Amerika	kožní noduly, slepota	
gnathostomiasis	Asie, Mexiko	kožní a viscerální larva migrans (meningitis)	
anisakiasis	kosmopolitní rozšíření	akutní břišní bolest	
paragonimiasis	východní Asie	pneumonie, hemoptýza, kožní ložiska	
fascioliasis	kosmopolitně	hepatopatie, biliární obstrukce	
Schistosomiasis (<i>Heematobium Mansoni</i> , <i>Japonicum</i>)	Afrika, Střední východ, Karibik	hematurie, karcinom močového měchýře, portální hypertenze	
isoporiasis	kosmopolitní	chronický průjem u imunosuprimovaného nemocného	
sérologická vyšetření parazitóz při cestování po Evropě (ne všechny způsobují eozinofilii)			
protozoární infekce	amebóza, viscerální leishmanióza, malárie, toxoplazmóza,	helmintické infekce	toxocaróza, hydatidóza, trichinelóza, fasciolóza, cercariová dermatitis
GIT – gastrointestinální trakt			

Alergická rýma

Je nejčastější příčinou mírné eozinofilie. Pacienti jsou si vědomi sezónnosti potíží. Počet eozinofilů v krvi odpovídá závažnosti potíží. Vyšetření nosního sekretu a biopsie nosní sliznice (časté polypy) prokáže eozinofilní infiltraci.

Astma

U většiny pacientů s astmatem dochází občas k vzestupu počtu eozinofilů, ať je příčina astmatu jakákoliv. Eozinofilie je však obvykle nízká, kolem $0,8 \times 10^9/l$. U pacientů, jejichž astma je vyvoláváno zevními látkami organického charakteru (rizikové pracovní provozy), je eozinofilie obzvláště častá.

Pozor, pokud u pacienta s astmatem přesáhne počet eozinofilů hranici $1,5 \times 10^9/l$, je nutné podrobnější vyšetření s cílem vyloučit alergickou bronchopulmonální aspergilózu nebo Churg-Straussův syndrom.

Eozinofilní cystitis

Je velmi vzácnou jednotkou, nejčastěji alergického původu, způsobující dysurii, hematurii, suprapubickou bolest a někdy retenci moče. Často se dává do souvislosti s exogenními příčinami a i s lékovou alergií.

Léková alergie, lékový hypersenzitivní syndrom (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS syndrome)

Léky mohou pro některé pacienty představovat alergen a iniciovat velmi pestré škálu různých nežádoucích projevů. Naštěstí tyto reakce nejsou časté, incidence eozinofilí způsobených lékovou alergií je menší než 0,1 %, ačkoliv vybraná léčiva mohou způsobovat eozinofilii poměrně často (preparáty zlata, hydantoináty). Formy lékových alergických reakcí demonstuje tab. 4.

Eozinofilie byla popsána po četných léčích: antibiotika, antituberkulotika, antimykotika, antiflogistika, antipsychotické léky, fenotiaziny, chlorpromazin, antiepileptika, hydantoináty, barbituráty, antidiabetika, antikoagulační a protinádorové léky. Dále uvádí

Tab. 4. Léky způsobené alergické reakce s eozinofilii a jejich nejčastější příčiny. Podle [37–38].

Typ alergické reakce	Nejčastější léky, způsobující tyto komplikace
kožní projevy	jakýkoliv lék, speciálně antibiotika (semisyntetické peniciliny, cefalosporiny) a preparáty zlata
intersticiální nefritida	preparáty zlata, allopurinol, antibiotika
plicní infiltráty	nitrofurantoin, protinádorové léky, minocyklin, naproxen, fenylbutazon a další nesteroidní antiflogistika
plicní manifestace	bleomycin, metotrexát
hepatitida	fenotiaziny, semisyntetické peniciliny, tolbutamid, metotrexát, allopurinol, fluorochinolony
hypersenzitivní vaskulitida	allopurinol, fenytoin
astma, nosní polypy	kyselina acetylsalicytová
syndrom eozinofilie a myalgie	kontaminace L-tryptofanem
eozinofilie, jinak žádné symptomy	jakýkoliv lék, nejčastěji preparáty zlata, ale vcelku vzácný jev
lymfadenopatie (pseudolymfom)	nejčastěji antikonvulziva

literatura také allopurinol, halotan i metyldopu jako příčinu eozinofilie. Z cytostatik vyvolává eozinofilii převážně jen fludarabin nebo cladribin. Mezi uvedenými léčivy, které vyvolávají eozinofilii, není patrná jakákoliv podobnost.

Incidence lékové eozinofilie není vyšší u pacientů s alergií či s familiárním výskytem atopických chorob, ale je vyšší u pacientů s nedostatečnou funkcí jater či ledvin, podobně jako je tomu u pomalých alkylátorů.

Nejčastějšími reakcemi doprovázejícími lékovou alergickou reakci je kožní raš, makulopapulózní exantém, výjimečně jiná forma postižení kůže až exfoliativní dermatitis a často teplota s bolestmi kloubů a svalů. Méně častá je hmatná lymfadenopatie. Výrazná lymfadenopatie (nazývané též pseudolymfom) je nejčastěji popisována po antikonvulzivech. V některých případech odpovídal histologický obraz extirpovaných uzlin premaligním změnám a také lze najít popisy případů, kdy lymfadenopatie po antikonvulzivech přešla v maligní lymfoproliferaci. Dále bylo v rámci lékové alergie popsáno poškození jater, ledvin, srdce nebo plic, někdy následované úmrtím pacienta. Jiné prameny uvádějí, že pokud dojde k poškození vnitřních

orgánů, zejména jater, tak se mortalita tohoto DRESS syndromu pohybuje kolem 40 %. Paradoxní je, že po allopurinolu, který má snižovat koncentraci kyseliny močové v séru, a tedy chránit ledviny před urátovou litiázou, bylo popsáno těžké poškození ledvin se závažnou renální insuficiencí a erythrodermií. Allopurinol má relativně široké spektrum projevů hypersenzitivních reakcí, jak uvádí Raymond.

Interval mezi zahájením užívání léku a vznikem polékové alergické reakce je nejčastěji 2–6 týdnů. V některých případech byl tento interval delší a dosahoval až 3 měsíců. Pokud je lék příčinou eozinofilie, vysazení léku navodí ústup potíží. Pokud však tato poléková alergie již vyvolala závažnější klinické problémy, je nutné ústup potíží urychlit přidáním glukokortikosteroidů. Počet eozinofilů se může po vysazení léku normalizovat řádově ve dnech až týdnech. V literatuře lze však najít popisy případů s výraznými kožními projevy a s poškozením ledvin davané do souvislosti s allopurinolem, u nichž se ještě po 100 dnech počet eozinofilů nenormalizoval i přes trvající glukokortikoidní léčbu, byť se jejich počet po aplikaci glukokortikoidů výrazně zmenšil. Lze z toho usoudit, že léky mohou někdy indukovat dlouhodobější zvýšení

Tab. 5. Kritéria lékového hypersenzitivního syndromu a jeho diferenciálně diagnostické možnosti. Podle [39].

Kritéria hypersenzitivního syndromu (pravděpodobný je při splnění 3 kritérií)

1. kožní léková reakce
2. hematologické abnormality
 - eozinofilie $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - atypické lymfocyty
3. systémové symptomy
 - zvětšení lymfatických uzlin ≥ 2 cm
 - hepatitida
 - intersticiální nefritida
 - intersticiální pneumonie
 - myokarditida

Diferenciální diagnóza**lékového hypersenzitivního syndromu**

- makulopapulární ekzantém jiného původu
- exfoliativní dermatitida
- erytrodermie (nelékového původu)
- Sézaryho syndrom
- angioimunoblastický lymfom
- akutní generalizované exantematózní pustulóza
- Stevens-Johnson syndrom a toxická epidermální nekrolýza

specifické T buněčné populace, která nevymizí ihned s vysazením léků, a kdy eozinofilie tedy přetrvává déle.

Pokud je požadován průkaz etiologické souvislosti, je možné souvislost mezi lékem a eozinofilii prokázat obnovením podávání léku. Eozinofilie nebo jiné formy alergické reakce se v tomto případě objeví do 10 dnů.

Vzhledem k tomu, že klinický obraz polékových alergických reakcí je velmi pestrý, je navržen termín lékový hypersenzitivní syndrom (drug hypersensitivity syndrome) nebo též léková kožní reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS syndrome) pro celé spektrum těchto problémů. Jeho kritéria uvádí tab. 5.

Eozinofilní syndromy s plicní manifestací a další plicní choroby

Pulmonální eozinofilní stavy jsou charakterizovány plicními ložisky tvořenými eozinofilními infiltráty. Tato plicní eozinofilní ložiska mohou, ale nemusí být provázena vaskulitidou.

Kombinace eozinofilie provázené respiračními příznaky, často astmatického charakteru, představuje spolu s plicními infiltráty nevelké spektrum nozologických jednotek, které jsou zahrnovány do kategorie plicních eozinofilních syndromů, shrnutých do tab. 6. Popisy respiračních chorob provázených eozinofilii se překrývají s alergickými příčinami, neboť mezi nimi není ostré hranice. Eozinofilní syndromy

s plicní manifestací představují zatím neúplně vysvětlené změny, kdy zdánlivě nepřibuzné příčiny způsobují eozinofilii. Typickými a nejznámějšími jednotkami je Löfflerův syndrom, alergická bronchopulmonální aspergilóza, chronická eozinofilní pneumonie, akutní eozinofilní pneumonie a alergická granulomatózní vaskulitida (angititis), zvaná též Churg-Straussův syndrom.

Löfflerův syndrom

Löfflerův syndrom představuje přechodné, samoustupující onemocnění s plicními infiltráty a eozinofilii u asymptomatických či minimálně symptomatických pacientů. Toto onemocnění mizí řádově v týdnech. Löfflerův syndrom má obvykle zevní příčiny, nejčastěji parazity migrující přes plicní parenchym (*Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*) nebo některé léky či chemikálie. Krátké trvání (< 6 měsíců) Löfflerova syndromu jej obvykle odlišuje od idiopatického hypereozinofilního syndromu.

Alergická bronchopulmonální aspergilóza

Alergická bronchopulmonální aspergilóza musí být odlišena od astmatu. Charakteristické jsou pro ni infiltráty patrné na RTG snímku plic, okamžitá kožní hypersenzitivní reakce na antigeny z mikroba *Aspergillus fumigatus*, zvýšené sérové koncentrace IgE, přítomnost precipitujících protilátek a případné bronchiectazie. Tato myko-

tická choroba může také způsobovat eozinofilii $> 0,7 \times 10^9/l$, ale jen u 20 % těchto pacientů přesahují eozinofily hodnotu $1,5 \times 10^9/l$.

Churg-Straussův syndrom

U nekomplikovaného astmatu jen zcela, ale zcela výjimečně přesahuje počet eozinofilů $2 \times 10^9/l$. Vyšší počet eozinofilů spojený se zhoršením plicních funkcí může ohlašovat nejen výše uvedenou alergickou bronchopulmonální aspergilózu, ale také Churg-Straussův syndrom, zvaný též alergická granulomatózní vaskulitida (angititis).

Churg-Straussův syndrom je považován též za variantní formu polyarteritidy nodosa. Je charakterizován plicními infiltráty s eozinofilii a systémovou vaskulitidou. Často předchází sinusitidy a astmatické potíže. Nejvýraznější abnormalitou Churg-Straussova syndromu je výrazná eozinofilie, která často přesahuje $5 \times 10^9/l$ eozinofilů. Pacienti mívají závažné projevy astmatu, v 10 % problémy s paranazálními dutinami a také poškození 2 či více mimoplicních orgánů na podkladě vaskulitidy. Nejčastěji se jedná o mononeuropatii nebo polyneuropatii, ale může jít také o postižení gastrointestinálního traktu vaskulitickými změnami připomínajícími projevy eozinofilní gastroenteritidy.

Stanovení diagnózy Churg-Straussova syndromu není jednoduché, a proto je vhodné držet se publikovaných diagnostických kritérií (tab. 7). Churg-Straussův syndrom lze diagnos-

Tab. 6. Plicní eozinofilní syndromy. Podle [37–38].

Název	Závažnost	Nález na RTG snímku plic	Příčina	Diagnóza	Léčba
Löfflerův syndrom a podobně při tropické plicní eozinofilii (mikrofilarie)	mírná	periferní, prchavé infiltráty	paraziti, léky	minimální příznaky, přechodné plicní zastínění, opacity	odstranění vyvolávající příčiny, léčba parazitární infekce
alergická bronchopulmonální aspergilóza	různá	pruhovité nebo ložiskové stíny	aspergillus fumigatus nebo kandidové infekce	kožní testy nebo jiný laboratorní průkaz přecitlivělosti na uvedený antigen, průkaz agens bronchoalveolární laváží	glukokortikoidy, antimykotika
chronická eozinofilní pneumonie	může být velmi závažná, výrazná eozinofilie v periferní krvi	periferní opacity, migrující infiltráty	neznámá	závažnost stavu s úbytkem hmotnosti rentgenový obraz a vysoký počet eozinofilů v bronchoalveolární laváži	glukokortikoidy
akutní eozinofilní pneumonie	mírná eozinofilie v periferní krvi	bilaterální infiltráty, pleurální výpotky		vysoký počet eozinofilů v laváži, průběh může odpovídat ARDS	
alergická granulomatózní angiitis (Churg-Straussův syndrom)	život ohrožující multisystémové postižení, neuropatie a jiné vysoký počet eozinofilů v periferní krvi	obvykle připomíná chronickou eozinofilní pneumonii	neznámá	biopsie postižené tkáně, průkaz eozinofilní vaskulitidy a granulomů	glukokortikoidy ± chemoterapie (interferon α)
léky indukovaná plicní eozinofilie	mírně zvýšený počet eozinofilů v periferní krvi	alveolární infiltráty, pleurální výpotky		horečka, raš, eozinofilie v bronchoalveolární laváži	
radiací indukovaná	mírně zvýšený počet eozinofilů v periferní krvi	unilaterální výpotek		horečka, kašel, dušnost, eozinofilie v bronchoalveolární laváži	
hypereozinofilní syndrom	variabilní, multisystémové postižení	plicní infiltráty, kardiomegalie, pleurální výpotek	neznámá	výrazná eozinofilie s multisystémovým postižením	glukokortikoidy ± chemoterapie + interferon α

tikovat na základně klinických nálezů, jeho potvrzení biopsií se však považuje za neopominutelné. Histologický obraz zahrnuje nekrotizující vaskulitidu malých arterií a vén s extravaskulárními granulomy.

V rámci diferenciální diagnostiky Churg-Straussova syndromu je nutno uvést, že u některých pacientů jej nelze odlišit od idiopatického hypereozinofilního syndromu.

Podobný plicní obraz jako Churg-Straussův syndrom může způsobit také Wegenerova granulomatóza s vysokým titrem antineutrofilním cytoplazmatických protilátek (ANCA), ta je však eozinofilii provázena jen výji-

mečně. Naproti tomu eozinofilie velmi často provází tzv. „polyangiitis overlap syndrom with eosinophilia“ neboli

smíšený polyangiitický syndrom s eozinofilii, který se dominantně projevuje vaskulitidou v různých částech těla. Do

Tab. 7. Diagnostická kritéria Churg-Straussova syndromu. Podle [40].

Lanhamova kritéria (Lanham, 1984)

1. astma
2. nejvyšší zjištěný počet eozinofilů $> 1,5 \times 10^9/l$
3. systémová vaskulitida postihující 2 nebo více mimoplicních orgánů

Kritéria Americké revmatologické společnosti (American College of Rheumatology) (Masi, 1990). Pro stanovení diagnózy je nutné splnění 4 ze 6 kritérií.

1. astma
2. eozinofilie $> 10\%$
3. neuropatie
4. nefixované plicní infiltráty
5. abnormality vedlejších nosních dutin
6. extravaskulární nález eozinofilů

této jednotky by bylo možné zařadit také publikované případy eozinofilní vaskulitidy s kožními projevy, bez projevů plicních.

Churg-Straussův syndrom se léčí glukokortikoidy. Byly popsány případy nedostatečně reagující na glukokortikoidy, u nichž došlo k zásadnímu zlepšení po aplikaci interferonu α . Prognóza pacientů s neléčeným Churg-Straussovým syndromem je fatální.

Chronická plicní eozinofilní pneumonie

U některých pacientů s eozinofilií a plicními infiltráty se nenaleznou žádná vyvolávající příčina. Mnoho těchto případů je řazeno do kategorie chronické plicní eozinofilní pneumonie. Její příčina je neznámá. Na RTG snímku plic jsou patrné periferní infiltráty, které byly popsány jako fotografický negativ snímku plicního edému. Tento náleze je spolu s nálezem eozinofilie a dobrou léčebnou odpovědí na glukokortikosteroidey dostatečným kritériem pro tuto jednotku.

Chronické i akutní eozinofilní pneumonie jsou nepravidelně provázeny zvýšeným počtem eozinofilů nad hodnotu $1,5 \times 10^9/l$. Eozinofilie v periferní krvi je pouze malé kritérium eozinofilní pneumonie. Velká kritéria této choroby jsou odvozena od postižení plicního parenchymu, jde o kašel, horečku, dušnost, RTG patrné zastínění způsobené plicními infiltráty. Pro stanovení diagnózy je zásadní průkaz eozinofilních krvinek v těchto infiltrátech pomocí bronchoalveolární laváže. Tuto jednotku lze také považovat za prognosticky příznivý eozinofilní syndrom.

Akutní eozinofilní pneumonie

Akutní eozinofilní pneumonie je vzácná choroba s akutním horečnatým průběhem s masivními eozinofilními plicními infiltráty, ale nezvýšeným počtem eozinofilů v periferní krvi. Její diagnózu lze stanovit opět z bronchoalveolární laváže.

Maligní choroby

Mnoho maligních chorob je provázeno mírným vzestupem počtu eozinofilů

a většina pacientů s tímto nálezem má již metastázy a špatnou prognózu. Eozinofilie asociovaná s maligními chorobami je jen výjimečně výrazná. Nejčastěji je nalézána u pacientů s plicními tumory nebo hematologickými chorobami (Hodgkinův lymfom, neHodgkinové lymfomy, obzvláště T typu, akutní lymfatická leukemie). Eozinofilie dále provází metastatické nebo nekrotické solidní karcinomy (uteru, cervixu, tlustého střeva, plic či štítné žlázy). Počet eozinofilů doprovázejících maligní onemocnění může stoupat a klesat v závislosti na průběhu nemoci. V případech maligních lymfoproliferativních onemocnění může eozinofilie předcházet roky jejich manifestaci. Po úspěšné léčbě maligního lymfoproliferativního onemocnění může eozinofilie vymizet a relabovat řádově měsíce před zřetelným relapsem maligní choroby.

Další stavy spojené s eozinofilií

Mezi eozinofilní syndromy ne zcela jasné etiologie, ale pravděpodobně související s T buněčnou imunitní odpovědí, patří následující choroby:

- idiopatický epizodický angioedém s eozinofilií
- hypereozinofilní dermatitis
- eozinofilní celulitida (Wellsův syndrom)
- eozinofilní myositidy
- eozinofilní fascitida
- eozinofilní gastroenteritidy
- eozinofilní pneumonie
-

Tyto relativně benigní nemoci s eozinofilií obvykle poškozují jen jeden orgán a počet eozinofilů v krvi může a nemusí být zvýšený.

Eozinofilní kožní syndromy a další kožní choroby

Kožní choroby, které by provázela výrazná eozinofilie, jsou vzácné. Atopická dermatitida, eozinofilní celulitida, pemphigoid, dermatitis herpetiformis a psoriáza mohou být spojené s eozinofilií. Může jít také o epizodický angioedém s eozinofilií a s urtikou. Bulózní pemphigoid může být rovněž

provázen eozinofilií. Dále také některé vzácné kožní choroby (vaskulitis a granulomatózní choroby) mohou být provázeny hypereozinofilií a eozinofilní kožní infiltrací.

Eozinofilní celulitis (Wellsův syndrom)

Eozinofilní celulitis (Wellsův syndrom) je vzácná kožní choroba z kategorie prognosticky příznivých eozinofilních syndromů, která je v 50 % případů provázena také výraznou eozinofilií. Wellsův syndrom se projevuje postižením kůže a podkoží formou podobající se flegmoně. Kožní projevy začínají pruritem, následuje zarudnutí a kopřivkové morfy, které přecházejí ve velké erytematózní plochy. Morfy postupně mění barvy ze světle červené do červenohnědé. Histologické vyšetření prokáže infiltraci koria lymfocyty a granulocyty, mezi nimiž převažují eozinofily.

Podobně jako u idiopatického hypereozinofilního syndromu byly i u pacientů s eozinofilní celulitidou popsány atypické klonální populace T-lymfocytů a zvýšená koncentrace interleukinu-5 v séru.

Eozinofilní celulitis (Wellsův syndrom) se léčí glukokortikosteroidey, případně Dapsonem.

Revmatoidní artritida a jiné kolagenní choroby

V případě revmatoidní artritidy se eozinofilie vyskytuje jen u pacientů s těžkým průběhem a závažnými komplikacemi (pleurálním a perikardiálním výpotkem). Výrazná eozinofilie je spíše výjimečným doprovodným příznakem revmatoidních chorob.

Speciální eozinofilní syndromy s infiltrací pohybového aparátu eozinofily

V literatuře jsou popsány četné speciální a velmi vzácné syndromy, jejichž podstatou je infiltrace některé části pohybového aparátu eozinofily s následujícím poškozením. Jak bylo uvedeno výše, pokud infiltrace postihuje pouze jeden typ tkáně, jsou tyto ne-

moci řazeny do prognosticky příznivějších eozinofilních syndromů. U většiny těchto jednotek není známa vyvolávající příčina. Důležité je odlišit tyto eozinofilní myopatie od běžnějších zánettlivých chorob pojiva, jako je polymyositis, dermatomyositis a systémový lupus erytematodes.

Odborná literatura popisuje tzv. eozinofilní myopatii, kterou člení na 3 podtypy, fokální eozinofilní myositis, eozinofilní polymyositis a eozinofilní perimyositis. Podstatou všech těchto chorob je zánětlivá infiltrace uvedených tkání s převahou eozinofilů. Projevuje se abnormalitami elektromyografické křivky, zvýšením aktivity kreatinfosfokinázy v séru a různě intenzivně vyjádřenou eosinofilií. V některých případech eozinofilní polymyositidy je normální počet eozinofilů v periferní krvi.

Syndrom eozinofilní fasciitidy (Schulmanův syndrom) je příbuzný sklerodermii, které se značně podobá makroskopickým postižením kůže a podkoží a odlišuje se eozinofilií, infiltrací podkoží eozinofily a přítomností hypergamaglobulinemie. Někteří autoři jej označují jako variantu sklerodermie bez Raynaudova fenoménu a bez viscerálního postižení. Histologické vyšetření tkáně prokáže eozinofilní infiltraci fascie, která může přesahovat i na sval. Počet eozinofilů v periferní krvi nemusí být u eozinofilní fasciitidy vysoký, pouze 15% postižených má počet eozinofilů nad hranici hypereozinofilního syndromu. Choroba odpovídá na kombinovanou léčbu glukokortikoidy a imunosupresivy, např. cyklofosfamidem.

Kimurova choroba je podobné onemocnění mladých mužů. Projevuje se podkožními infiltráty v oblasti hlavy a krku a je spojena s regionální lymfadenopatií. Histologický obraz zahrnuje folikulární hyperplazii a eozinofilní infiltráty.

Wellsův syndrom je charakterizován edametozními zarudlými plaky, které velmi svědí.

Omennův syndrom je forma kombinovaného imunodeficitu s vysokou mortalitou. Projevuje se u dětí rašem,

hepatosplenomegalií a lymfadenopatií. Dále se objevují časté infekce a alopecie. Tato forma nemoci je bez alogenní transplantace fatální.

Dále veškeré autoimunitní nemoci pojiva mohou být provázeny eozinofilií (lupus erytematodes, polyarthritis nodosa, sklerodermie) a také sarkoidózou.

Eozinofilní syndromy s manifestací v oblasti zažívacího traktu a autoimunitní choroby střeva

Z klasických autoimunitních střevních chorob může někdy Crohnova choroba a ulcerózní kolitida způsobovat mírnou eozinofilií.

Nápadná eozinofilie se objevuje o osob s eozinofilní gastroenteritidou, často provázenou atopickou anamnézou. Eozinofilní gastroenteritida může být součástí multisystémového a prognosticky nepříznivého idiopatického hypereozinofilního syndromu, nebo může být samostatnou, prognosticky příznivější jednotkou. Etiopatogenetickým mechanismem je infiltrace gastrointestinálního traktu eozinofily. Eozinofilní gastroenteritida může způsobit abdominální bolesti bez průjmů a bez obstrukčních příznaků. Závažnější stavy provází nevolnost, zvracení, křeče, bolesti kolem pupku, malabsorpce a obstrukce. Eozinofilní gastroenteritida může způsobit i akutní příhodu břišní a vést k probatorní laparotomii.

Eozinofilní gastroenteritis se dělí na 3 podtypy. Mukózní podtyp se projevuje průjmy, ztrátou bílkovin, anémií a malabsopcí. Subtyp s infiltrací muscularis mucosae se může projevit obstrukcí až ileózním stavem. Nejzávažnější je subserózní forma, která způsobuje ascites a difúzní bolesti břicha. U tohoto posledního subtypu jsou popisovány nejvyšší počty eozinofilů v krvi.

Eozinofilní gastroenteritidu lze diagnostikovat jedině histologickým vyšetřením biopsie z patologicky změněné části trávicí trubice. Histologie prokáže eozinofilní infiltraci. Postiženou část trávicí trubice, vhodnou k biopsickému vyšetření, lze znázornit radiografickým vyšetřením. To může prokázat granu-

lomy nebo rigiditu stěny. Pomoci může i endosonografie. Zvýšený počet eozinofilů v krvi může provázet tuto jednotku, není však podmínkou, podobně jako u eozinofilní fasciitidy (Schulmanova syndromu). Samostatná eozinofilní gastroenteritis obvykle dobře reaguje na glukokortikoidy.

V rámci diferenciální diagnózy abdominálních bolestí se zvýšeným počtem eozinofilů v periferní krvi připadá v úvahu také vaskulitida (Churg-Straussův syndrom, polyarteritis nodosa), ulcerózní kolitida, Crohnova choroba, kolagenní choroby (systémová skleróza, dermatomyositida, polymyositida), mastocytóza, maligní lymfomy a adenokarcinomy zažívacího traktu, potravinová alergie.

Eozinofilní syndromy související s toxickou stravou

Zvláštním případem byla epidemie syndromu toxického oleje, která postihla 19 000 španělských konzumentů stolního oleje kontaminovaného denaturovaným řepkovým olejem a způsobila 315 úmrtí. Tento syndrom se také projevoval eozinofilií, generalizovanou lymfadenopatií, plicními infiltráty, postižením svalů a zažívacího traktu.

S konzumací závadné potravy je také spojen syndrom eozinofilie-myalgie související s L-tryptofanem, který mimo eozinofilií způsobuje rovněž myalgie, neuropatie a dlouhodobou svalovou slabost.

Imunologické příčiny eozinofilie

Imunologické příčiny eozinofilie zahrnují hyper-IgE syndrom, izolovaný deficit IgA, Wiskott-Aldrichův syndrom, systémový lupus erytematodes a další kolagenní choroby.

Hypereozinofilní syndrom způsobený T-lymfocyty

T-lymfocyty způsobují všechny reaktivní eozinofilie. 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 idiopa-

tického hypereozinofilního syndromu, pokud splňuje jeho kritéria uvedená výše. Morfologie eozinofilů odpovídá zralým buňkám, ale může však i zde docházet ke vzniku morfologických odchylek, které jsou způsobeny zvýšenou koncentrací některých cytokinů (interleukinu-3), a proto nelze morfologické odchylky hodnotit jako průkaz klonálního leukemického vzniku eozinofilů.

Na hypereozinofilní syndrom mediovaný T-lymfocyty lze usuzovat v případech neprokázané klonální eozinofilie, nebo při prokázané klonální populaci T-lymfocytů. Někdy lze nalézt v periferní krvi klonální populaci aberantního klonu (CD 3–, CD4+, CD8–) nebo (CD3+, CD4–, CD8–), případně jen (CD3–, CD4+) nebo (CD3+, CD4–) T-buněk produkujících vysoké koncentrace výše uvedených interleukinů, signalizujících Th2 profil těchto buněk. Uvedené dvojité negativní (CD3+, CD4–, CD8–) buňky se fyziologicky nalézají mezi nezralými thymocyty a tvoří nepatrný zlomek z cirkulujících lymfocytů. Buňky typu CD3–, CD4+ nemají fyziologický protějšek. Dalším typem T-buněk provázejícím eozinofilii jsou T-buňky (CD3+) exprimující aktivační marker CD25 a současně ještě další dva povrchové znaky, CD16 a CD56, což jsou znaky NK buněk, které se běžně nenacházejí na T-buňkách. U pacienta s eozinofilní celulitidou bylo detekováno zvýšení počtu (CD3+, CD4+) buněk.

Další metoda identifikace klonality T-lymfocytů je průkaz rearanžování informace pro T buněčné receptory.

Pacienti s hypereozinofilii způsobenou T-lymfocyty mají častěji vysokou koncentraci imunoglobulinu IgE a polyklonální hypergamaglobulinemii.

Zvýšené IgE je slabým pozitivním prognostickým faktorem. Pacienti se zvýšeným IgE mívají častěji benigní průběh než pacienti s nezvýšeným IgE, i když to neplatí absolutně. Eozinofilie je v případě zvýšeného IgE spojena častěji s reakcí na neznámý antigen, tedy mediovaná T-lymfocyty, a tedy příznivější než v případech klonální leukemické eozinofilie.

Skupina pacientů s idiopatickou eozinofilii a zvýšeným IgE má často klinické příznaky omezené pouze na kůži (pruritus, urtika) a jejich onemocnění dobře reaguje na glukokortikoidy.

Polyklonální eozinofilie následkem proliferace určitého typu T-buněk (Th2 lymfocytů), které produkují interleukin-5 a některé další cytokiny, je druhým etiopatogenetickým mechanismem eozinofilie. Interleukin-5 specificky stimuluje proliferaci a diferenciaci buněk eozinofilní řady a inhibuje jejich apoptotický zánik. Zvýšená produkce interleukinu-5 Th2 lymfocyty byla opakovaně prokázána v četných případech eozinofilie, včetně parazitárních i alergických nemocí a Omenova syndromu. Th2 buňky také zvýšeně produkují IL-4 a IL-13, které jsou zodpovědné za hyperprodukcii imunoglobulinu IgE. Výsledkem je vzestup počtu polyklonálních eozinofilů.

Za fyziologických okolností dochází k této 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.

Příčiny, které směřují eozinofily do určitých tkání, které po aktivaci poškozují, zatím zůstávají neobjasněny.

Obecně nutno podtrhnout, že identifikace atypické T buněčné populace u pacientů s eozinofilii ještě neznamená diagnózu maligního lymfomu, ale může jeho vzniku o několik let předcházet, stejně jako může předcházet vývoji myelodysplastického syndromu.

Klonální eozinofilie

Eozinofilní myeloproliferace spojené s přestavbou genu *PDGFRA*

Eozinofilie je primární či sekundární proces. Primární eozinofilní myeloproliferace lze rozdělit do skupin klonální eozinofilie s přítomností či nepřítomností typické cytogenetické abnormality či jiné histologicky definované nemoci, s níž kauzálně souvisí. Eozinofilie může dále provázet četné další cho-

roby: akutní leukemie, CML, MDS, klasické i atypické myeloproliferativní poruchy.

Z atypických myeloproliferativních chorob může být eozinofilie přítomna u chronické eozinofilní leukemie, dále u systémové mastocytózy, chronické myelomonocytární leukemie a u neklasifikované myeloproliferativní choroby.

Klinické výzkumy z posledních let odhalily souvislost mezi mutací genů pro tzv. platelet derived growth factor receptor α (*PDGFRA*) a β (*PDGFRB*) a klonální eozinofilii. Klinickými projevy se tyto případy eozinofilie podobaly projevům molekulárně nedefinovanému hypereozinofilnímu syndromu, systémové mastocytóze nebo chronické eozinofilní leukemii či chronické myelomonocytární leukemii, případně neklasifikované myeloproliferativní chorobě. Z klinického průběhu nelze tedy na přítomnost mutace *PDGFRA* usuzovat.

To může souviset i s tím, že existuje více variant aktivujících mutací *PDGFRA*. Gen *PDGFRA* kóduje tyrozinkinázový receptor *PDGFRA* a je lokalizován na chromozomu 4 v pozici q12. 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 po fúzi s genem *PDGFRA* jsou zřejmě zodpovědné za vznik hypereozinofilního syndromu – chronické eozinofilní leukemie citlivé na léčbu imatinibem. V současnosti je známo celkem 6 různých fúzních partnerů genu *PDGFRA*. Vedle již zmíněných *FIP1L1* a *BCR* jsou to *KIF5B*, *CDK5RAP2* a nejnověji také *STRN* lokalizovaný v pozici 2p22 a gen *ETV6* lokalizovaný v pozici 12p13.

Každá z výše uvedených cest, které vedou k mutaci genu *PDGFRA*, vede k tvorbě konstitutivně aktivované tyrozinkinázy, která má potenciál trans-

formovat hemopoetickou buňku. Tato tyrozinkináza indukovala v pokusu na zvířeti myeloproliferativní chorobu.

Fúzní gen *FIP1L1* byl nalezen asi u 12–14% všech pacientů s eozinofilií, většinou u mužů, incidence dalších fúzních genů není zatím doložena.

Vzhledem k tomu, že tyto molekulárně definované případy eozinofilie měly současně histologický obraz odpovídající systémové mastocytóze, navrhl v roce 2006 Tefferi pro tuto jednotku termín *FIP1L1-PDGFR* pozitivní systémová mastocytóza – chronická eozinofilní leukemie.

Vyšetření fúzního genu *FIP1L1-PDGFR* se považuje za vhodné u všech nemocných s eozinofilií při myeloproliferativní chorobě.

Detekovat fúzní gen *FIP1L1-PDGFR* není však možné pomocí klasické cytogenetiky, je zapotřebí použít metodu FISH nebo metody PCR.

Důležitým znakem této nemoci je excelentní senzitivita na léčbu imatinibem. Někdy jsou dostačující nízké dávky imatinibu, jen 100 mg denně. Léčba imatinibem je v případě eozinofilie s uvedenými genovými přestavbami doporučována i v případě, že nejsou vyvinuty symptomy nemoci, neboť má potenciál zabránit následných kardiovaskulárním změnám.

Klinický průběh: odpovídá systémové mastocytóze – chronické eozinofilní leukemii, neboli též klasické dříve popisované myeloidní variantě hypereozinofilního syndromu.

Léčba: v případě positivity *FIP1L1-PDGFR* je lékem volby imatinib, který má potenciál v dávkách 100–400 mg denně navodit kompletní remisi. Podobných výsledků léčby bylo dosaženo i tehdy, pokud fúzním partnerem genu *PDGFR* v translokaci byl na místo *FIP1L1* některý z genů *BCR*, *KIF5B*, *CDKSRAP2*, *STRN* nebo *ETV6*.

Musíme upozornit, že v několika výjimečných případech s klinickými příznaky bylo zahájení léčby imatinibem provázeno šokovým stavem. Lze mu předcházet systémovým podáním glukokortikoidů 1 mg/kg v průběhu iniciačních 1–2 týdnů.

Eozinofilní myeloproliferace spojená s přestavbou genu *PDGFRB*

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 8 genů, které mohou být fúzními partnery genu *PDGFR* v translokaci. Důsledkem translokace *t(5;12)(q33;p13)* je relativně vzácná myeloproliferativní choroba s eozinofilií, která postihuje dominantně muže. Počty eozinofilů bývají poměrně vysoké a někdy je zvýšen i počet monocytů v periferní krvi.

Klinický průběh: odpovídá chronické myelomonocytární myeloproliferaci nebo chronické eozinofilní leukemii, neboli též atypické CML či hybridnímu onemocnění typu MPD/MDS s eozinofilií.

Léčba: také u této myeloproliferace je účinný imatinib, v popsanych případech byla použita dávka 400 mg imatinibu denně.

Diagnózu lze stanovit na základě průkazu přestavby genu *PDGFRB*.

Eozinofilní myeloproliferativní syndrom 8p11, synonymem *FGFR1* eozinofilní myeloproliferativní syndrom

Myeloproliferativní syndrom 8p11 je známý pod označením human stem cell leukemie/lymphoma syndrome. Je asociován s mutací receptoru 1 fibroblastového růstového faktoru (fibroblast growth factor receptor-1 – *FGFR-1*). Obvyklým typem mutace jsou translokace postihující chromozom 8 v oblasti 8p11 a mnoho různých partnerských chromozomů. Výsledkem translokací je juxtapozice tyrozinkinázové domény receptoru *FGFR1*, která má vždy za následek konstitutivní aktivaci této kinázy.

Klinický průběh: klinicky se tato myeloproliferace projevuje eozinofilií, myeloproliferativními a myelodysplastickými znaky, lymfadenopatií, zvýšeným výskytem současného maligního T-lymfomu. Nemoc má agresivní dvojfázový průběh. Relativně krátká chronická

fáze je následována transformací do akutní myeloidní leukemie s velmi agresivním průběhem. Translokace 8p11 je přítomna jak v myeloidní, tak v lymfatické linii.

Léčba: imatinib u této formy myeloproliferace není účinný, vzhledem ke špatné prognóze se zde doporučuje alogenní transplantace kostní dřeně.

Systémová mastocytóza s mutací genu *KIT*

Systémová mastocytóza je klonální poruchou pluripotentní krvetvorné buňky, která je charakterizována kožním nálezem typu urtika pigmentosa, a symptomy, které vznikají na základě uvolnění mediátorů z mastocytů: průjem, urtika, pruritus, flush, synkopy, osteoporóza, hepatosplenomegalie, ascites a cytopenie.

Patogeneze souvisí s mutací nejméně dvou genů, *KIT* a *PDGFR*. Nejvíce případů molekulárně definované systémové mastocytózy je spojeno s aktivující mutací genu *KIT*. Mutace nejčastěji zasahují juxtamembránovou nebo transmembránovou doménu receptoru *KIT*.

Rozpoznání těchto mutací má terapeutické konsekvence. Standardní typ kinázy *KIT* je inhibován imatinibem. V důsledku aktivujících mutací genu *KIT* vznikají jak varianty proteinů *KIT* senzitivní na imatinib (např. mutant V560G), tak varianty k imatinibu rezistentní (např. mutant D816V).

Léčba: imatinib je používán jako lék první volby u systémové mastocytózy spojené s mutacemi genu *PDGFR* nebo také u nonD816V mutace genu *KIT*. Imatinib však nemá naději na úspěch v případech s mutací D816 genu *KIT*. V tomto případě se používají léčebné postupy shodné s léčbou molekulárně nedefinované systémové mastocytózy.

Cytoredukční léčba interferonem α nebo 2-chlordeoxyadenosinem je doporučována pouze u agresivní formy nemoci, u indolentní formy systémové mastocytózy se nepoužívá. Je otázka, jak dalece léčebné postupy pozmění nové blokátory tyrozinkináz, dasatinib a nilotinib.

Tab. 8. Kritéria chronické eozinofilní leukemie a hypereozinofilního syndromu dle WHO klasifikace (Jaffe 2001).

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 $< 20\%$.

1. Vyloučení všech příčin eozinofilie způsobené:

- alergií
- parazitárními chorobami
- infekčními chorobami
- plicními chorobami (hypersenzitivní pneumonitis, Löfflerův syndrom atd.)
- kolagenními vaskulárními chorobami

2. Vyloučení maligních chorob se sekundární, reaktivní plasmocytózou

- T-buněčné lymfomy včetně mykosis fungoides a Sézaryho syndromu
- Hodgkinův lymfogranulom
- akutní lymfoblastická leukemie/lymfom
- mastocytóza

3. 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

4. Vyloučení T-buněčné populace s aberantním fenotypem nebo abnormální produkcí cytokinů

5. 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.

6. Pokud jsou splněny všechny požadavky 1–4 a pokud myeloidní buňky mají:

- prokázanou chromozomální klonalitu
- nebo jejich klonalita byla prokázána jiným způsobem
- nebo pokud počet blastů v periferní krvi $> 2\%$ nebo v kostní dřeni $> 5\%$, ale $< 19\%$ všech jaderných buněk, je diagnostikována chronická eozinofilní leukemie.

Chronická eozinofilní leukemie molekulárně nedefinovaná

Chronická eozinofilní leukemie je myeloproliferativní onemocnění bez průkazu známé genetické aberace, nesplňující kritéria jiného myeloproliferativního onemocnění. Uvedeme jak novější definici dle Tefferiho z roku 2006, tak i WHO definici této nemoci.

Tefferi doporučuje používat tento termín pro následující případy:

- onemocnění svými klinickými projevy splňuje kritéria hypereozinofilního syndromu a cytogenetické či molekulárně biologické vyšetření potvrzuje klonální myeloproliferaci
- onemocnění svými klinickými projevy splňuje kritéria hypereozinofilního syndromu a je prokázán zvýšený počet blastů v kostní dřeni či periferní krvi

WHO definuje chronickou eozinofilní leukemii počtem eozinofilů $> 1,5 \times 10^9/l$

a přítomností zvýšeného počtu blastů v periferní krvi anebo v kostní dřeni $< 20\%$ (tab. 8).

Pacienti splňující tuto diagnózu mají často cytogenetické odchylky jiného typu, než bylo uvedeno v případech molekulárně definovaných eozinofilních myeloproliferací. Nejčastěji je v těchto případech popisována trisomie 8, translokace $t(10;11)(p14;q21)$ a translokace $t(7;12)(q11;p11)$. Obecně lze říci, že molekulárně nedefinovaná CEL nereaguje na imatinib a léčebné postupy jsou shodné jako u jiných myeloproliferací včetně možnosti alogenní transplantace.

Idiopatická eozinofilie a idiopatický hypereozinofilní syndrom

Definice a incidence

Termín idiopatická eozinofilie je určen pro případy zvýšeného počtu eozino-

filů, u nichž nebyl prokázán klonální ani reaktivní původ.

Idiopatický hypereozinofilní syndrom je podmnožinou idiopatické eozinofilie, je charakterizován následující definicí:

- 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 jeden člověk z 200 000 obyvatel. Muži jsou postiženi 9krát častěji než ženy. Nejvíce se manifestuje u lidí ve věku 20–50 let.

Termínem idiopatický říkáme, že příčina není rozpoznána. Ale – poznatky molekulární biologie odebraly mnohé případy z této skupiny nemocných a přearadovaly je do skupiny molekulárně definovaných myeloproliferativních chorob, takže termín idiopatický hypereozinofilní syndrom bude používán stále méně často, neboť se budou prohlubovat možnosti etiopatogenetické a molekulárně biologické diagnostice.

Na závažnost stavu lze usuzovat z morfologie eozinofilů. Eozinofily pacientů se závažnými problémy (kardiálními) vykazují četné funkční a biochemické odchylky, které signalizují, že eozinofily jsou aktivované. Tyto změny zahrnují zvýšenou metabolickou aktivitu, sníženou denzitu, zvýšenou protilátkami mediovanou cytotoxicitu, zvýšenou tvorbu leukotrienu C4 a morfologické alterace (cytoplazmatickou vakuolizaci, změny v počtu a velikosti granulí). Míra cytoplazmatické vakuolizace a hypogranularity koreluje se závažností kardiálního poškození.

V tab. 8 uvádíme kritéria chronické eozinofilní leukemie a hypereozinofilního syndromu dle WHO klasifikace.

Příznaky hypereozinofilního syndromu

Jak jsme již uvedli v úvodu, pro idiopatický hypereozinofilní syndrom je charakteristická eozinofilie s poškozením srdce (58%), případně mozku a periferních nervů (54%), nebo také poškození vícerych orgánů eozinofilními infiltráty. Pokud v rámci eozinofilie dochází k poškození pouze jednoho orgánu mimo srdce a CNS, lze tento stav nazvat eozinofilním syndromem (chorobou) s poškozením jednoho orgánu. Tyto stavy jsou uvedeny výše.

Více než 1/2 pacientů s idiopatickým hypereozinofilním syndromem má některý z následujících klinických příznaků: teplota neinfekčního původu, váhový úbytek, noční pocení. Dále bývají přítomny abnormality v krevním obraze, anémie, trombocytopenie, dále morfologicky abnormální eozinofily s výraznou vakuolizací, degranulací. Jsou také zjevné morfologické odchylky jádra, buď může segmentace (lobulace) chybět, nebo naopak dochází k hypersegmentaci (hyperlobulaci). Důležitým diagnostickým znakem idiopatického hypereozinofilního syndromu je masivní infiltrace vícerych orgánů zralými eozinofily. Může být přítomna i arteriitis při histologickém vyšetření srdce, plic, mozku či ledvin. Kardiopulmonální dysfunkce je hlavní příčinou morbidity a mortality.

Dále vyjmenujeme nejčastější formy orgánového poškození při idiopatickém hypereozinofilním syndromu.

Eozinofilní endomyokardiální choroba

U idiopatického hypereozinofilního syndromu bývá srdce postiženo poměrně často. Právě poškození srdce je hlavní příčinou mortality u tohoto syndromu. 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 endo-

myokradu. Tromby často postihují jednotlivé cípy mitrální a trikuspidální chlopně, nacházejí se na nástěnném endokardu a v hrotu obou komor. Ovlivňují funkci cípatých chlopní tím, že mohou vést obstrukci vtoku, nebo vedou naopak ke vzniku nedomykavosti chlopně. Velmi častým nálezem je ztlustění a porucha funkce zadního cípu mitrální chlopně. Vznik endomyokardiální fibrózy je posledním stadiem poškození komor. Vede k vývoji restriktivního typu kardiomyopatie. Poškozena může být jen jedna, ale i obě dvě komory. Stažlivost komor bývá zpočátku zachována, hlavní příčina ve vzniku symptomů srdečního selhání je v odporu tuhé komory vůči plnění v diastole – vzniká obraz diastolického srdečního selhání. Při postižení levé komory dominuje plicní kongesce, vzniká významná insuficience dvojčípé chlopně, je dilatovaná levá síň. Při postižení pravé komory jsou přítomny známky městnání před pravým srdcem: hepatomegalie, ascites, otoky dolních končetin až anasarka – je přítomna významná trikuspidální insuficience a dilatovaná pravá síň. Endomyokardiální poškození nakonec vede i k selhání systolické funkce komor.

Poškození srdce se projevuje známkami srdečního selhávání nebo komplikacemi charakteru tromboembolické příhody do CNS nebo periferního řečiště. Velmi často nás na srdeční poškození upozorní i síňové arytmie, především výskyt fibrilace síní.

EKG nálezy jsou nespecifické a zahrnují inverze T vlny (35 % nálezů) a upozorní na dilataci síně (28 % nálezů). Stejně nespecifický je i RTG nález. Hlavní diagnostickou metodou je echokardiografie. Ultrazvukové abnormality zahrnují zesílení stěny komor, zhrubění endokardu, dilataci obou síní. Echokardiografie stanoví význam poškození cípatých chlopní (především nedomykavost), funkci komor. K diagnostice trombů musíme často provést jícnovou echokardiografii. Právě echokardiografické studie prokázaly, že 40–50 % pacientů s hypereozinofilním syndromem má zároveň poškození srdce.

Postižení kardiovaskulárního systému je velmi častou příčinou úmrtí, a to i v situacích, kdy je nález v periferní krvi již normalizován léčbou. Pro přesné stanovení diagnózy je nejcitlivější metodou histologické vyšetření vzorku získaného endomyokardiální biopsií. K tomuto vyšetření sáhne v diagnostických nejasnostech. Domníváme se, že pokud je hypereozinofilní syndrom diagnostikován a echokardiograficky zjištěna restriktivní kardiomyopatie, není o vzájemné souvislosti mnoho pochyb. Echokardiografii používáme k monitorování nemocných. Obvykle opakujeme vyšetření ve 3–6měsíčních intervalech. K monitorování kardiálního poškození lze také použít sledování koncentrací tropoinu T.

Vznik poškození srdce není závislý na počtu eozinofilů, vzniká pouze v případech přítomnosti degranulovaných eozinofilů s vakuolami v cirkulaci, kdy lze v séru detekovat eozinofilní kationický protein, který někteří autoři považují za spolehlivý indikátor diagnózy eozinofilní myokarditis a efektu léčby.

Léčba kardiální insuficience je symptomatická. Opírá se o podání diuretik, digitalisu, inhibitorů ACE, za přítomnosti trombů je nutná antikoagulační léčba. Chirurgický přístup spočívá v endomyokardektomii, trombektomii, případně v náhradě chlopně nebo plastice chlopně.

Je zajímavé, že podobné kardiální příznaky byly popsány při eozinofilních, jejichž příčiny byly považovány za benigní, jako jsou parazitární choroby nebo kolagenní choroby, u nichž byly pozorovány také pleurální infiltráty a výpotky. Onemocnění srdce provázené eozinofilií je známo již více než 60 let. Bylo popsáno Löfflerem, a proto nese název Löfflerova endomyokardiální fibróza. Onemocnění je histologicky totožné s tropickou endomyokardiální fibrózou. Původně se myslelo, že jde jen o nemoc srdce, ale nyní je již zřejmé, že se jedná o projevy stejného etiopatogenetického původu.

Postižení centrálního nervového systému

Postižení nervového systému je u hypereozinofilního syndromu běžné, neboť nervový systém je v tomto případě poškozován dvojím mechanismem:

- mikroemboly ze srdce nebo mikrotromby při hyperkoagulačním stavu
- toxickými produkty uvolňovanými z eozinofilů

Výsledkem je buď difúzní, nebo celkové poškození funkce CNS, projevu- jící se úpadkem intelektu, zapomnětlivostí, zmateností, ataxií, encefalopatií či špatnou koordinací pohybů. U hypereozinofilie jsou popisovány i perifer- ní neuropatie manifestující se jako senzorické deficity a bolestivé parestázie.

Tromboembolická nemoc

Pacienti s idiopatickým hypereozino- filním syndromem mají zvýšený sklon k tromboembolickým příhodám, které postihují malý i velký krevní oběh. Trom- boembolické příhody jsou častou příči- nou smrti nemocných s hypereozinofi- lií. Běžně je u těchto nemocných nutná trvalá antikoagulační léčba. Příčinou trombotických a embolizačních příhod je aktivace trombocytů proteiny uvol- ňovanými z granulí eozinofilů. Poruchy koagulace však mohou také vyústit v di- seminovanou intravaskulární koagulaci a z toho následující koagulopatii.

Plicní projevy

Při hypereozinofilním syndromu mo- hou být RTG vyšetřeními odhaleny plicní infiltráty, které jsou prchavé, tr- vají od několika hodin do několika dní. Projevují se přechodnou dušností a su- chým kašlem. Jsou vyvolány sekvestrací eozinofilů v plicní tkáni. Kombinace hypereozinofilního syndromu a ast- matu nejsou časté. Plíce jsou postiženy u 40% nemocných s hypereozinofilním syndromem.

Postižení zažívacího traktu

Hypereozinofilní syndrom bývá často provázen pocitem dyskomfortu v trá-

vícím traktu. Jen výjimečně mají ne- mocní s hypereozinofilním syndromem poruchy vstřebávání a průjmy. Příči- nou postižení je infiltrace trávicí tru- bice a zvětšení mezenterálních uzlin, může se vyskytnout eozinofilní kolitida a gastritida. Ačkoliv játra i ledviny bý- vají často zvětšené, nedochází k poško- zení jaterních funkcí.

Postižení pohybového aparátu

Mnoho nemocných s idiopatickým hy- pereozinofilním syndromem si stěžuje na bolesti ve svalích a svalovou slabost. V séru mají tito pacienti zvýšenou akti- vitu svalových enzymů. Při biopstickém vyšetření svalů jsou patrné eozinofilní infiltráty kolem cév. Pro tyto projevy je někdy používán termín eozinofilní myozitida. Idiopatický hypereozino- filní syndrom též někdy zasáhne klouby s kloubními pouzdry a vyvolá příznaky budící podezření na revmatologické onemocnění.

Kožní postižení

Součástí hypereozinofilního syndromu jsou změny na kůži, obvykle ve formě kopřivkového výsevu nebo různě vel- kých makul, papulí, a dokonce i uzlíků. Histologickým podkladem těchto kož- ních útvarů jsou eozinofilní infiltráty soustředěné kolem kožních cév. U ne- mocných s hypereozinofilíí byl popsán i Raynaudův fenomén.

Postižení ledvin

Zhruba u 1/5 pacientů s hypereozino- filním syndromem se objeví proteinu- rie a sekundární hypertenze při postižení ledvin. Předpokládá se, že vyvolávajícím momentem je poškození ledvinových cév.

Postižení zraku

U nemocných s hypereozinofilním syn- dromem byly popsány suché konjukti- vitidy, episkleritidy a abnormality cév sítnice. Nemocný tyto změny vnímá nejčastěji jako rozmazané vidění.

Imunologické poruchy

U pacientů s hypereozinofilním syndro- mem jsou zjišťovány někdy extrémně

zvýšené hladiny imunoglobulinu E. Také hladiny ostatních imunoglobu- linů bývají vyšší.

Vyšetřovací postup u pacientů s eozinofilíí

Eozinofilie je obvykle náhodným ná- lezem při laboratorním vyšetření. Při novém, překvapivém zjištění zvýšeného počtu eozinofilů v periferní krvi si lékař musí položit současně 2 otázky:

- Co je příčinou eozinofilie?
- Poškozují eozinofily tkáň, či orgány?

Odpovědi na tyto otázky musí být hledány také současně. Nalezení odpo- vědi na první otázku může trvat něko- lik týdnů, ne-li měsíců, zatímco odpo- věď na druhou otázku musí být získána během velmi krátké doby.

Základní vyšetření jsme rozdělili do 2 skupin, vždy po jednom tuctu otá- zek. Vyšetření 1–12 pomohou hledat odpověď na první otázku. Druhý tucet vyšetření (body 13–24) informuje o pří- padném poškození orgánu či tkáně eozinofily.

Vyšetření možných příčin eozinofilie

1. Sledování dynamiky výsledků dife- renciálního krevního obrazu, a to jak přístrojového, tak mikroskopického. Důležité je mikroskopické hodnocení velmi zkušeným morfologem, který je schopen dobře rozeznat zralé eozino- fily od nezralých a také eozinofily s pro- jevy aktivace (degranulace, vakuolizace, snížení denzity a hypersegmentace jádra). Pokud takové hodnocení eozino- filů chceme, je nutno o to požádat zkušeného morfologa. Počty jednot- livých typů eozinofilních krvinek by se měly uvést podobným způsobem, jako se uvádí rozpočet jednotlivých buněk neutrofilní řady. Morfolog musí znát možnosti cytochemického rozlišení pa- tologických eozinofilů od fyziologic- kých a také tato vyšetření opakovaně provádět. Pečlivé zhodnocení morfolo- gie eozinofilů umožňuje určit pravdě- podobnost kardiotoxických změn.

2. Základní koagulační vyšetření včetně vyšetření hyperkoagulačního stavu a případně aktivované fibrinolýzy: PT dle Quicka, aPTT, fibrinogen, TČ, ProCglobal, lýza euglobulinového koagula a D-dimery kvantitativně (DD), etanolgelifikační test, antitrombin III, antifosfolipidové protilátky.

3. Běžná biochemická vyšetření: CRP, urea, kreatinin, kyselina močová, ionty, bilirubin, jaterní enzymy (ALT, AST, ALP, GMT, LD) a enzymy, jejichž aktivita v krvi se zvyšuje při poškození srdce (CK, CK-MB), moč a sediment, případně podrobnější vyšetření moče (kvantitativní proteinurie, Hamburgerův sediment).

4. Speciální biochemická vyšetření: kvantitativní vyšetření imunoglobulinů, včetně imunoglobulinu IgE. Odborná literatura doporučuje vyšetřit koncentraci eozinofilního kationického proteinu a koncentraci interleukinu-5 v séru. Tato poslední dvě vyšetření však u nás nejsou běžně dostupná. Zvýšená koncentrace IgE je prognosticky příznivý faktor, který snižuje pravděpodobnost eozinofilní leukemie.

5. Vyšetření stolice na parazity (minimálně 3 vzorky odebírané ob den). Tato vyšetření by se měla opakovat v měsíčních intervalech, neboť např. infekce škrkavkami je ve stolici prokazatelná až po několika týdnech až měsících, když hlísti po průchodu přes plíce ve střevě dospějí a začnou tvořit vejčka.

6. Sérologické vyšetření na endemické parazity, které nelze diagnostikovat při vyšetření stolice. Je-li první sérologické vyšetření negativní, je vhodné je opakovat po 4–6týdenní pauze, která je nutná k sérokonverzi, neboli k vytvoření protilátek v množství dostačujícím pro sérologickou diagnostiku. Pokud náhodným vyšetřením je zachycena u symptomatického člověka hypereozinofilie, může být první vyšetření protilátek negativní a teprve při opakovaném vyšetření po několika týdnech až měsících se podaří detekovat protilátky např. proti toxokaře.

7. Hledání souvislosti s podávanými léky. Vhodné je vysazení léků, které nejsou vitálně indikované.

8. Při podezření na alergickou etiologii testy na atopii s vhodným spektrem alergenů.

9. Pátrání po přítomnosti maligní lymfoproliferativní choroby: CT či MR zobrazení mediastinálních i abdominálních uzlin a sonografické zobrazení periferních uzlin s následujícím histologickým vyšetřením zvětšených uzlin. Důležité je flow-cytometrické vyšetření periferní krve, s jehož pomocí je možné prokázat klonální proliferaci. Při podezření na klonální lymfoproliferaci v periferní krvi pak i komplexní vyšetření kostní dřeně, zahrnující nejen cytologii a histologii, ale také imunofenotypizaci dřeňových buněk a jejich cytogenetické vyšetření. Mimo běžnou imunofenotypizaci T-buněk se dnes doporučuje analýza přestavby (rearrangování) genu pro T-buněčný receptor, která může potvrdit klonální T-buněčnou proliferaci.

10. Pátrání po přítomnosti myeloproliferativního onemocnění pečlivým cytologickým a flow-cytometrickým vyšetřením periferní krve i kostní dřeně. Dnes nejdůležitějším vyšetřením je cytogenetické a molekulárně biologické vyšetření, které má potenciál prokázat klonální myeloproliferaci a dále specificky prokázat přestavbu genu *PDGFRA* (platelet derived growth factor receptor α) a vzniku některého pro eozinofilii typického fúzního genu. Fúzní gen *FIP1L1-PDGFR α* (značeného též *FIP1L1-PDGFR α*) kóduje specifickou tyrozinovou kinázu, která má důležitou roli v patofyziologii této nemoci. Průkaz této mutace předpovídá velmi dobrou léčebnou odpověď na preparát imatinib (Glivec). Podobně i při přestavbě genu *PDGFR β* (*PDGFRB*) a *KIT* dochází k eozinofilii, která reaguje na imatinib.

11. Vyšetření přítomnosti chorob pojiva a vaskulitid: protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů (ANCA), cirkulující imunokomplexy (CIK), C3, C4 složky komplementu, revmatoidní faktor (RF), antinukleární faktor (ANA), soubor protilátek proti extrahovatelným nukleárním antige-

nům (ENA). V budoucnu se možná v této indikaci budou vyšetřovat adhezivní molekuly, intracelulární a vaskulární, ICAM a VCAM.

12. Sérologické vyšetření na HIV (human immunodeficiency virus 1) a u lidí pobývajících v endemických oblastech humánní lymfotropní virus 1 (HTLV-1), případně humánní herpesvirus 6 (HHV6).

Vyšetření prokazující poškození orgánů (tkání) eozinofily

Mimo vyšetření srdce nelze ostatní další uvedené vyšetření považovat za obligátní, ale spíše za fakultativní, která se volí cíleně dle anamnestických potíží. Pokud vznikne podezření na poškození určitého orgánu či tkáně, je na místě nejdříve provedení zobrazovacích vyšetření a následně odebrání bioptického vzorku na histologické (případně cytologické) zhodnocení.

13. Za nejdůležitější považujeme ta vyšetření, která umožní včasné potvrdit či vyloučit myokardiální eozinofilní poškození, neboť jak je dále uvedeno, pouze včasná léčba může zabránit nezvratným změnám. Základem je echokardiografické vyšetření, které by se dle ostatních ukazatelů svědčících pro možnost poškození myokardu mělo opakovat v 1–6měsíčním intervalu. Vyšetřující kardiolog musí zvážit, zda provede také transezofageální echokardiografii (TEE).

14. Se stejným účelem se opakovaně vyšetřují kardiální enzymy, CK, CK-MB i troponin a dále AST, ALT, LD. Délka intervalů mezi vyšetřeními závisí na morfologii eozinofilů.

15. Doporučuje se sledování vývoje EKG křivky.

16. Některá zahraniční pracoviště stanovují koncentraci kationického proteinu eozinofilů v séru. Jeho přítomnost v periferní krvi koreluje se vznikem myokardiálního poškození.

17. Při hraničních nálezích lze provést endomyokardiální biopsii, která může jednoznačně prokázat počátek eozinofilní myokardiální choroby. Na endokardu a v myokardiálním intersti-

ci jsou degranulované eozinofily. Imunohistochemicky lze prokázat depozita eozinofilního kationického proteinu monoklonální protilátkou EG2 (Kabi Pharmacia Diagnostics, Tokyo), která rozeznává společný epitop eozinofilního kationického proteinu a eozinofilního proteinu-X. Vyšetření materiálu elektronovou mikroskopií dává také typický diagnostický obraz.

18. Scintigrafie plic při podezření na plicní mikroembolizaci, provázející hyperkoagulační stav doložitelný výsledky koagulačních vyšetření nebo při podezření na embolizaci plynoucím z anamnézy.

19. RTG snímek plic k průkazu plicních eozinofilních syndromů – ten se provádí obligátně, případně funkční vyšetření.

20. Scintigrafie značenými granulocyty. V poškozených tkáních se kumulují nejen eozinofily, ale také granulocyty, a proto může vyšetření značenými neutrofilními granulocyty pomoci toto ložisko identifikovat.

21. Odborné neurologické vyšetření při podezření na poškození CNS.

22. Odborné oční vyšetření (pozadí i hodnocení perimetru) při podezření na poškození CNS.

23. Vyšetření ledvin (clearance, kvantitativní proteinurie, Hamburgerův sediment).

24. Rozsáhlé pátrání po solidním tumoru, který vyvolal eozinofilii, obvykle není nutné, neboť většina případů eozinofilie asociované se solidními tumory se vyskytuje u pokročilé metastatické choroby, na rozdíl od hematologických malignit, u nichž se může objevovat v jejich počátku, nebo předcházet jejich vzniku řádově o měsíce až roky.

Léčba

Indikace k zahájení léčby

Pouhá hypereozinofilie, bez známek (průkazu) orgánového poškození, není indikací k léčbě, neboť to nakonec ani není idiopatický hypereozinofilní syndrom, chybí-li orgánové poškození. Tito pacienti by měli být jen pravidelně a často sledováni, aby se závčas odha-

lilo poškození nějakého orgánu, a tedy přechod pouhé idiopatické asymptomatické eozinofilie do symptomatického idiopatického hypereozinofilního syndromu. V literatuře lze nalézt četné popisy případů, kdy se počty eozinofilů dlouhodobě, řádově roky, pohybovaly nad $1,5 \times 10^9/l$, byly vyloučeny jiné příčiny hypereozinofilie a kdy byla dokonce prokázána atypická klonální populace T-lymfocytů. V některých případech byl tento stav, který byl nazván premaligní klonální T-lymfoproliferace s eozinofilií, stabilní po 2 desetiletí, zatímco u jiných postupně přešel v maligní T-lymfoproliferativní onemocnění.

Léčbu lze považovat za indikovanou, pokud je prokázáno poškození některého orgánu či tkáně eozinofily, nebo pokud eozinofily způsobily nějakou formu koagulopatie. Cílem léčby je redukovat patologicky zvýšené počty eozinofilů na fyziologické hodnoty a trvale je na těchto hodnotách udržet.

To jsou obecné pravdy, z nichž je třeba vycházet. Lékař, který vyšetřuje pacienta s eozinofilií, však zároveň ví, že v případě vznikající myokardiální eozinofilní choroby může jedině včasné zahájení léčby předejít nevratnému poškození srdce, a naopak oddálení zahájení léčby bude spojenou s trvale poškozenou funkcí srdce. Domníváme se, že toto dilema nelze řešit paušálním podáním prednisonu každému pacientovi se zvýšeným počtem eozinofilů, ale že jediným řešením je opakované provádění všech vyšetření, jejichž cílem je prokázat vznikající poškození srdce. Frekvence těchto vyšetření se odvozuje od pravděpodobnosti poškození srdce (morfologie eozinofilů).

T-lymfocytární varianta hypereozinofilního syndromu

V případě, že máme podezření na eozinofilii vyvolanou klonální T-lymfocytární proliferací (lymfoidní varianta hypereozinofilního syndromu), která nemá maligní charakter, navodí glukokortikoidy v průběhu jednoho dne rychlý pokles počtu eozinofilů. Tyto

stavy jsou však vzácné a v literatuře jsou popisovány formou popisů jednotlivých případů. V případech, kdy glukokortikoidy nepomáhají, se podává interferon α a velké úspěchy měla protilátka proti interleukinu-5.

Myeloidní varianta hypereozinofilního syndromu

Druhou možností je chronické myeloproliferativní onemocnění s diferenciací převážně do eozinofilní řady (myeloidní varianta hypereozinofilního syndromu). Tyto případy nelze ovlivnit glukokortikoidy, ale je nutno použít stejné léky, jaké se používají pro léčbu chronické myeloidní leukemie, tedy imatinib, dříve se používal interferon α nebo hydroxyurea.

Interferon α by měl snižovat tvorbu interleukinu-5, a tím snižovat počty eozinofilů.

V případě průkazu fúzního genu *FIP1L1/PDGFR*, genu *PDGFRB* a *KIT* má výborný léčebný efekt imatinib, který je však účinný i v případech klonální eozinofilní proliferace bez přítomnosti přestavby genu *PDGFR*, takže terapeutický pokus s imatinibem je indikován u všech myeloproliferativních variant hypereozinofilního syndromu.

Imatinib (Glivec) je totiž nejenom inhibitor aktivity Abelsonovy tyrozinázové kinázy (ABL), ale také receptorů růstových faktorů (platelet derived growth receptor α a β – *PDGFR* a *PDGFRB*) a receptoru faktoru kmenových buněk (stem cell factor receptor – *KIT*). Léčebné možnosti shrnuje schéma 2.

K nejnovějším léčebným postupům patří mepolizumab, monoklonální protilátka proti IL-5.

Alogenní transplantace krvetvorné tkáně

U pacientů s nedostatečnou léčebnou odpovědí na výše uvedenou standardní léčbu je vhodné zvážit alogenní transplantaci krvetvorné tkáně, která je jedinou možností k zásadnímu zlepšení. Její provedení je však nutné ještě před nástupem závažných orgánových změn.

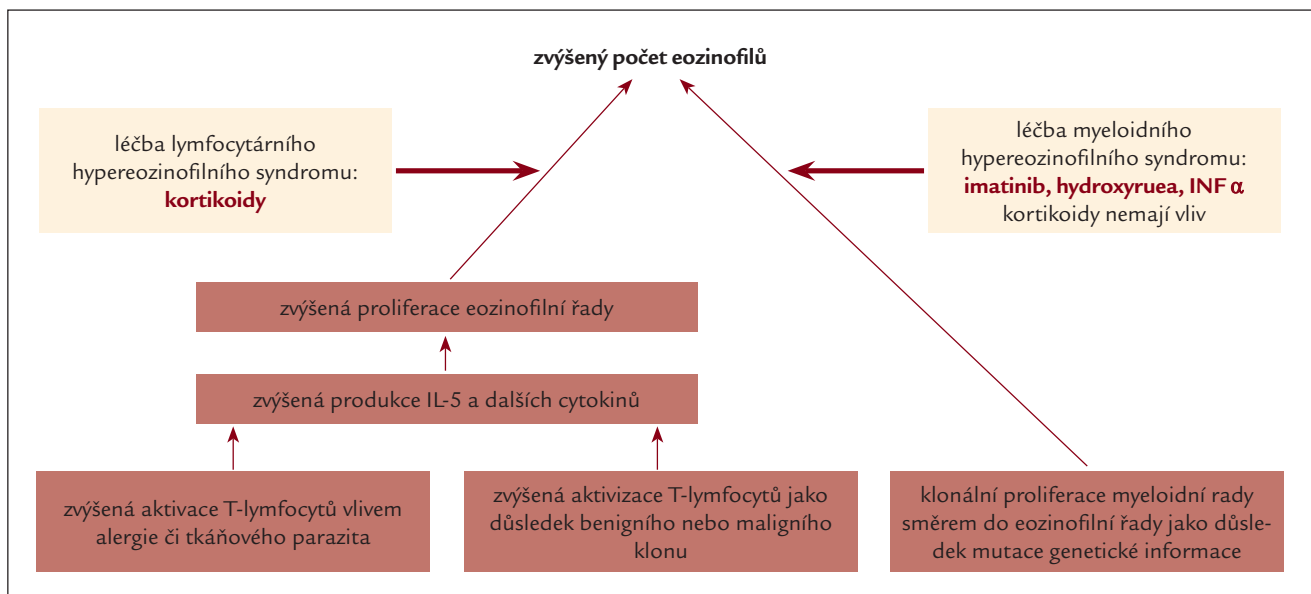


Schéma 2. Příčiny eozinofilie a možnosti jejího ovlivnění.

Chirurgické léčebné zákroky

V případě poškození srdce, obzvláště při poškození chlopní, je často přínosný kardiochirurgický zákrok, náhrada srdeční chlopně nebo anuloplastika. Pacienti s poškozením srdce vyžadují klasickou léčbu srdeční slabosti.

U pacientů s idiopatickým hypereozinofilním syndromem se splenomegalii byla testována také operační splenektomie. Nebyla však přínosná, počet eozinofilů se po operaci dále zvyšoval.

Antikoagulační léčba

V případě trombotických komplikací je nutná trvalá antikoagulační léčba. Zvažít by se měla při zjištění závažného hyperkoagulačního stavu.

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.

Tato práce vznikla a byla podporována v rámci projektu MŠMT: LC 06027 a VZ 0021622434.

Literatura

1. Adam Z, Elbl L, Bulíková A et al. Eozinofilie, idiopatický hypereozinofilní syndrom/chronická eozinofilní leukémie. Postgrad Med 2003; 5: 471–487.
2. Bain BJ, Fletcher SH. Chronic eosinophilic leukemias and the myeloproliferative variant of the hypereosinophilic syndrome. Immunol Allergy Clin North Am 2007; 27: 377–388.
3. Bohm M, Richter JE. Treatment of eosinophilic esophagitis: overview, current limitations, and future direction. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2635–2644.
4. Capovilla M, Cayuela JM, Bilhou-Nabera C et al. Synchronous *FIP1L1-PDGFR*A-positive chronic eosinophilic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma: a bilineal clonal malignancy. Eur J Haematol 2008; 80: 81–86.
5. Carnero-Alcázar M, Reguillo-Lacruz F, O'Connor F et al. Hypereosinophilic syndrome and myocardial fibrosis. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2008; 7: 928–930.
6. Cilloni D, Messa F, Martinelli G et al. WT1 transcript amount discriminates secondary or reactive eosinophilia from idiopathic hypereosinophilic syndrome or chronic eosinophilic leukemia. Leukemia 2007; 21: 1442–1450.
7. Corradi D, Maestri R, Facchetti F. Postpartum Churg-Strauss syndrome with severe cardiac involvement: Description of a case and review of the literature. Clin Rheumatol 2009. V tisku.
8. D'Angelo G, Hotz AM, Todeschini P. Acute lymphoblastic leukemia with hy-

pereosinophilia and 9p21 deletion: case report and review of the literature. Lab Hematol 2008; 14: 7–9.

9. do Prado AD, de Figueiredo CE, Marone CD et al. Episcleritis, arthralgia and hypereosinophilia: primary hypereosinophilic syndrome or atypical Wegener's granulomatosis? Rheumatol Int 2007; 28: 89–90.

10. Duval A, Bergoin E, Maynadié M et al. Images in haematology. Hypereosinophilia as a presenting feature of anaplastic large cell lymphoma. Br J Haematol 2008; 140: 363.

11. Estrada-Reyes E, Hernnández-Román MP, Gamboa-Marrufo JD et al. Hypereosinophilia, hyper-IgE syndrome, and atopic dermatitis in a toddler with food hypersensitivity. J Invest Allergol Clin Immunol 2008; 18: 131–135.

12. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Garcia-Albeniz X et al. Atypical cardiac manifestation of hypereosinophilic syndrome and reversible cardiotoxicity to imatinib. Int J Cardiol 2008. V tisku.

13. González Delgado P, de la Sen Fernández ML, Soriano Gomis V et al. Cyclical hypereosinophilia with skin manifestations and a clonal T cell population. J Invest Allergol Clin Immunol 2008; 18: 401–403.

14. Gotlib J, Cools J. Five years since the discovery of *FIP1L1-PDGFR*A: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. Leukemia 2008; 22: 1999–2010.

15. Haghpahan V, Lashkari A, Tavangar SM et al. Hypereosinophilia as the presentation of metastatic medullary thyroid carcinoma: a remarkable event. Am J Med Sci 2000; 334: 131–132.

16. Helbig G, Stella-Hołowiecka B, Majewski M et al. A single weekly dose of imatinib is sufficient to induce and maintain remission of chronic eosinophilic leukaemia in *FIP1L1-PDGFR*A-expressing patients. *Br J Haematol* 2008; 141: 200–204.
17. Husár R, Václavík J, Lukl J. Newly diagnosed Churg-Strauss syndrome in a female patient with suspect acute coronary syndrome. *Vnitř Lék* 2008; 54: 1102–1105.
18. Chrobák L, Voglová J. Idiopatický hypereozinofilní syndrom a chronická eozinofilní leukemie. *Vnitř Lék* 2005; 51: 1385–1393.
19. Iwata H, Tsuboi N, Ishii T et al. Hypereosinophilia associated with increased serum levels of carcinoembryonic antigen. *Intern Med* 2008; 47: 963–967.
20. Kahn JE, Blétry O, Guillevin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 863–882.
21. Kalac M, Quintás-Cardama A, Vrhovac R et al. A critical appraisal of conventional and investigational drug therapy in patients with hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia. *Cancer* 2007; 110: 955–964.
22. Lee JH, Park HK, Heo J et al. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 521–525.
23. Macků M, Rybníček P, Tomanová Y et al. Eozinofilie – nesnadný hlavolam. *Pediatr pro Prax* 2005; 6: 35–37.
24. Nakagome K, Dohi M, Okunishi K et al. IL-5-induced hypereosinophilia suppresses the antigen-induced immune response via a TGF-beta-dependent mechanism. *J Immunol* 2007; 179: 284–294.
25. Nathan N, Guillemot N, Aubertin G et al. Chronic eosinophilic pneumonia in a 13-year-old child. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1203–1207.
26. Oberholzer C, Nüesch R, Häusermann P. Urticaria and parasites: case report and general view over the most common pathogens of chronic urticaria. *Praxis (Bern 1994)* 2007; 96: 865–870.
27. Quintás-Cardama A, Cortes J. Therapeutic options for patients with clonal and idiopathic hypereosinophilia. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 1039–1050.
28. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Lymphocytic variant hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 389–413.
29. Roufosse FE, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 37.
30. Sade K, Mysels A, Levo Y et al. Eosinophilia: A study of 100 hospitalized patients. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 196–201.
31. Sheikh J, Weller PF. Advances in diagnosis and treatment of eosinophilia. *Curr Opin Hematol* 2009; 16: 3–8.
32. Sheikh J, Weller PF. Clinical overview of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 333–355.
33. Sun CY, Hu Y, Chu ZB et al. Successful treatment of myeloid neoplasms associated with *PDGFR*A rearrangement with imatinib mesylate. *Int J Hematol* 2009; 89: 66–70.
34. Šteruská M, Demečková E, Benžová M et al. Hypereozinofilný syndróm – leukémia, lymfómy, myeloproliferatívny a myelodysplastický syndróm s eozinofiliou. *Hemat Transfuz* 1994; 4: 14–22.
35. Vaida I, Roszkiewicz F, Gruson B et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms after chlorambucil treatment in chronic lymphocytic leukaemia. *Pharmacology* 2009; 83: 148–149.
36. Závělová A, Žák P. BCR/ABL negativní myeloproliferativní onemocnění s eozinofilií. *Lék Zprav* 2006; 51: 197–198.
37. Tefferi A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Brit J Hematol* 2006; 133: 468–492.
38. Brigden ML. A practical workup for eosinophilia. *Postgraduate Med* 1999; 105: 193–211.
39. Vaillant L. Drug hypersensitivity syndrome: drug rash, with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS. *J Dermatol Treatment* 1999; 10: 267–272.
40. Cottin V. Churg-Strauss syndrome. *J Allergy* 1999; 54: 535–551.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 25. 2. 2009