

LIOFLERIO ENDOKARDITAS: ETIOLOGIJA, PATOGENEZĖ, KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Tomas Kaniauskas, Ignas Matusevičius
*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,
Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos*

Raktažodžiai: Lioflerio (Löffler) endokarditas, hipereozinofilija, eozinofilų sukelta širdies pažeida, patogenezė, endomiokardinė fibrozė, restrikcinė kardiomiopatija, tromboembolijos, diagnostika, gydymas, prognozė.

Santrauka

Lioflerio (Löffler) endokarditas yra reta, gyvybei pavojinga širdies pažeidimo forma, išsivystanti ilgalaikės hipereozinofilijos fone ir susijusi su hipereozinofiliniu sindromu. Ligai būdingas eozinofilų sukeltas endokardo ir miokardo pažeidimas, progresuojantis per nekrozinę, trombozinę ir fibrozinę stadijas. Galiausiai gali išsivystyti restrikcinė kardiomiopatija, širdies nepakankamumas ir gerokai padidėti tromboembolinių komplikacijų rizika. Klinikiniai simptomai dažnai būna nespecifiniai, todėl ankstyva diagnostika yra sudėtinga, o liga neretai nustatoma pavėluotai. Diagnozė grindžiama hipereozinofilijos nustatymu, išsamiu laboratorinių ir vaizdinių tyrimų vertinimu, o endomiokardinė biopsija tebėra auksinis diagnostikos standartas. Gydymo tikslai apima eozinofilijos kontrolę, širdies pažeidimo progresavimo stabdymą ir tromboembolinių komplikacijų prevenciją, taikant sisteminius kortikosteroidus, tikslinę molekulinę terapiją ir palaikomąjį širdies nepakankamumo gydymą. Dėl didelio mirtingumo ir aiškių gydymo gairių stokos būtinas daugiadalykis požiūris ir individualizuotas pacientų gydymas.

Išvadas

Hipereozinofilija – tai būklė, apibrėžiama padidėjusiu eozinofilų kiekiu periferiniame kraujyje, viršijančiu $1,5 \times 10^9/l$, nustatytu bent du kartus, tarp tyrimų praėjus daugiau nei vienam mėnesiui. Ji taip pat gali būti apibrėžiama kaip audinių hipereozinofilija, patvirtinta kaulų čiulpų tyrimu [1]. Ilgalaike hipereozinofilija gali pažeisti įvairius organus, įskaitant širdį, ir sukelti Lioflerio endokarditą [2]. Šią būklę pirmą kartą 1936 m. aprašė W. Löffler, nustatęs progresuo-

jantį širdies nepakankamumą, susijusį su eozinofilija ir jos sukeltu endokardo sustorėjimu [3].

Ši reta ir potencialiai gyvybei pavojinga širdies patologija pasižymi uždegimine infiltracija, trombo formavimusi ir vėliau išsivystančia endokardo fibroze [3, 4]. Su hipereozinofilija susijęs širdies pažeidimas nustatomas 40–50 % suaugusiųjų, o kai kuriuose tyrimuose nurodomas net didesnis nei 50 % paplitimas tarp pacientų, sergančių hipereozinofiliniu sindromu [3].

Tyrimo tikslas – apžvelgti ir išanalizuoti Lioflerio endokardito etiologiją bei patogenezę, klinikinę raišką, diagnostikos metodus ir šiuolaikines gydymo strategijas, remiantis patikimais informacijos šaltiniais.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma „PubMed“ ir „Google Scholar“ duomenų bazėse. Prieinami viso teksto straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar raktažodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas šiai apžvalgai. Naudoti raktažodžiai: „Lioflerio endokarditas“, „hipereozinofilija“, „hipereozinofilinis sindromas“, „patogenezė“, „endomiokardinė fibrozė“, „restrikcinė kardiomiopatija“, „tromboembolija“, „diagnostika“, „gydymas“, „prognozė“.

Tyrimo rezultatai

Etiologija. Lioflerio endokarditas dažniausiai išsivysto kaip hipereozinofilinio sindromo forma, kai nuolatinė eozinofilų hiperprodukcija ir infiltracija lemia miokardo pažeidimą [5]. Šiai būklei būdingas eozinofilų kiekis, viršijantis $1,5 \times 10^9/l$ mažiausiai du kartus, tarp tyrimų praėjus ne mažiau kaip 1 mėnesiui, arba įrodyta audinių hipereozinofilija [6].

Hipereozinofilinio sindromo sukeltas širdies pažeidimas nustatomas 40–60 % pacientų ir yra viena pagrindinių sergamumo bei mirtingumo dėl hipereozinofilinio sindromo priežasčių [2]. Hipereozinofilijos etiologija gali būti labai įvairi – nuo pirminių (kloninių) ligų, tokių kaip lėtinė eozino-

filinė leukemija, iki antrinių priežasčių, įskaitant parazitinės infekcijas, alergines reakcijas ir tam tikrus paraneoplastinius sindromus [1]. Pirminės kilmės atveju hipereozinofilinis sindromas vadinamas pirminiu, o išsivystęs dėl antrinių priežasčių – antriniu. Idiopatinis hipereozinofilinis sindromas diagnozuojamas atmetus visas kitas galimas nuolatinės eozinofilijos priežastis.

Patogeneizė. Lioflerio endokardito patogenėzė susijusi su eozinofilų infiltracija į širdies audinius, kur jų degranuliacija lemia toksinių granulių baltymų, įskaitant ribonukleazes ir pagrindinį bazinį baltymą (angl. Major Basic Protein – MBP), išsiskyrimą, todėl tiesiogiai pažeidžiami miokardas ir endokardas [3]. Eozinofilų sukeltas širdies pažeidimas paprastai progresuoja trimis etapais: ūmine nekrozine, trombozine ir galutine fibrozine fazėmis [3, 7].

Ūminės nekrozinės fazės metu eozinofilai degranuliuoja endokarde ir miokarde, sukeldami uždegimą ir audinių nekrozę [3]. Vėliau trombozinėje fazėje išsiskyrę toksinai skatina parietalinių trombų formavimąsi pažeistose endokardo vietose ir reikšmingai padidina sisteminių tromboembolinių komplikacijų riziką [3,8]. Sunkiausia ir dažnai negrįžtama yra fibrozės fazė, kuriai būdinga išplitusi endomiokardinė fibrozė. Ji sukelia restrikcinę kardiomiopatiją ir ryškų skilvelių funkcijos sutrikimą, todėl ženkliai blogėja ilgalaikė prognozė [4].

Klinikinis pasireiškimas. Lioflerio endokardito klinikiniai požymiai yra labai įvairūs ir dažnai prasideda nespecifiniais simptomais, tokiais kaip dusulys, progresuojantis širdies nepakankamumas ir periferinės edemos [1, 3]. Net ankstyvosiose ligos stadijose pacientams dažnai nustatomi miokardo pažeidimo požymiai – padidėjusi serumo troponinų koncentracija, kuri gali būti susijusi su eozinofilų degranuliacijos metu išsiskiriančių toksinių katijoninių baltymų poveikiu arba miokardo nekroze [8].

Klinikiniai simptomai taip pat gali apimti krūtinės skausmą ir širdies ritmo sutrikimus, atsirandančius dėl miokardo uždegimo ir struktūrinių pokyčių [9]. Ūminėje nekrozinėje stadijoje pacientams gali pasireikšti skeveldrinės kraujosruvos po nagais, tačiau širdies simptomai dažnai būna neryškūs arba jų visai nebūna, todėl ankstyva diagnostika tampa sudėtinga [10]. Sisteminės tromboembolinės komplikacijos, tokios kaip insultas ar galūnių išemija, ypač dažnos trombozinėje ligos fazėje, dėl intrakardinių trombų formavimosi [5, 8]. Dideli biventrikuliniai trombai dar labiau didina embolinių įvykių riziką ir gali lemti sunkias klinikoines pasekmes [2]. Insultas nustatomas iki 36,4 % pacientų, ypač esant endoventrikuliniais trombams [8]. Fibrozinei fazei būdinga progresuojanti subendokardinė fibrozė ir restrikcinė širdies disfunkcija, lydimą ryškios periferinės eozinofilijos. Ši būklė dažnai sukelia širdies nepakankamumą dėl skilvelių

fibrozės bei viršūninės ar visos skilvelio ertmės obliteracijos [3, 9]. Pacientai dažniausiai skundžiasi krūtinės skausmu, dusuliu ir širdies plakimu, taip pat sisteminiais simptomais, įskaitant nuovargį ir kūno svorio mažėjimą [2].

Lėta ligos pradžia ir nespecifiniai simptomai neretai lemia klaidingą diagnozę arba pavėluotą ligos atpažinimą, o tai dar labiau sunkina savalaikį gydymą [4]. Dėl didelio mirtingumo, susijusio su širdies nepakankamumu, staigia širdine mirtimi ir tromboembolijomis, Lioflerio endokardito prognozė dažniausiai nepalanki [5].

Diagnostika. Lioflerio endokardito diagnostiniai kriterijai apima hipereozinofiliją periferiniame kraujyje, kartu su širdies pažeidimu dėl eozinofilinės infiltracijos [1, 2].

Diagnostinis ištyrimas turi būti išsamus ir apimti bendrą kraujo tyrimą, širdies fermentų (troponinų) vertinimą, kepenų ir inkstų funkcijos tyrimus, elektrokardiografiją, kaulų čiulpų tyrimą, krūtinės ir pilvo kompiuterinę tomografiją, echokardiografiją, širdies magnetinio rezonanso tyrimą bei audinių biopsijas. Endomiokardinė biopsija išlieka auksiniu standartu galutinei diagnozei patvirtinti [4].

Būtina atmesti kitas sisteminio ar širdies pažeidimo priežastis, įskaitant vainikinių arterijų ligą, kuri vertinama atliekant vainikinių arterijų angiografiją. Daugiadalykė diagnostika ir vaizdiniai tyrimai turėtų būti atliekami bendradarbiaujant atitinkamų sričių specialistams [8].

Kaulų čiulpų tyrimas yra būtinas norint įvertinti sutrikusią hematopoezę ir nustatyti galimas hipereozinofilijos priežastis, tokias kaip limfoproliferacinės ar mieloproliferacinės ligos [3]. Molekuliniai tyrimai dažnai atskleidžia PDGFRA, PDGFRB ar FGFR1 genų susiliejimus, rodančius kloninę eozinofilų proliferaciją [2]. Papildomai gali būti tiriamos JAK2, CALR, MPL ir KIT mutacijos, nors šių tyrimų apimtį kartais riboja finansiniai veiksniai [2].

Gydymas. Pagrindiniai Lioflerio endokardito gydymo tikslai yra sumažinti eozinofilų kiekį, užkirsti kelią tolesniam organų taikinių pažeidimui ir valdyti tromboembolines komplikacijas [3, 8]. Sisteminiai kortikosteroidai, tokie kaip prednizolonas, paprastai yra pirmo pasirinkimo vaistai, nes jie greitai slopina eozinofiliją ir gerina širdies funkciją, dažnai padėdami pasiekti hematologinę remisiją ir klinikinį pagerėjimą [8].

Ilgalaikį kortikosteroidų vartojimą gali riboti reikšmingi nepageidaujami reiškiniai, todėl lėtinio gydymo metu svarstomos steroidus tausojančios arba alternatyvios terapijos. Esant pirminei eozinofilijai, susijusiai su FIP1L1–PDGFRA geno susiliejimu, tirozino kinazės inhibitoriai, tokie kaip imatinibas, pasižymi itin dideliu efektyvumu, užtikrindami visišką hematologinę ir molekulinę remisiją bei stabdydami ligos progresavimą [4]. Atspariais atvejais gali būti svarstomas gydymas interferonu alfa [3].

Be specifinio gydymo, svarbi ir palaikomoji terapija, apimanti diuretikus, AKF inhibitorius ir beta adrenoblokatorius širdies nepakankamumo simptomams valdyti, o antikoaguliacinis gydymas dažnai taikomas intrakardinių trombozų profilaktikai ar gydymui bei tromboembolinių komplikacijų prevencijai [3, 8]. Antikoaguliacijos trukmė priklauso nuo echokardiografiškai vertinamos trombozų rezorbcijos ir eozinofilijos kontrolės [10].

Dėl aiškių gydymo gairių stokos, gydymo taktika dažnai individualizuojama, taikant daugiadalykį požiūrį. Taip siekiama išvengti gyvybei pavojingų komplikacijų, tokių kaip kardioembolija, aritmijos ir ūminis širdies nepakankamumas [4].

Išvados

1. Lioflerio endokarditas yra reta, tačiau itin sunki hipereozinofilijos komplikacija, sukelianti progresuojantį širdies pažeidimą ir didelį mirtingumą.

2. Ligos patogenezė grindžiama eozinofilų infiltracija ir jų degranuliacijos sukeliama endokardo bei miokardo pažeidimu, progresuojančiu per nekrozinę, trombozinę ir fibrozinę stadijas.

3. Klinikiniai simptomai dažnai būna nespecifiniai, todėl ankstyvoji ligos diagnostika yra sudėtinga ir dažnai uždelsta.

4. Diagnostikai būtinas kompleksinis požiūris, apimantis laboratorinius tyrimus ir daugiaryšius širdies vaizdinimo tyrimus; galutinei diagnozei patvirtinti atliekama endomiokardinė biopsija.

5. Gydymo pagrindą sudaro eozinofilijos kontrolė, tikslinė terapija esant kloninėms ligos formoms ir tromboembolinių komplikacijų prevencija.

6. Dėl aiškių gydymo gairių trūkumo ir ligos sudėtingumo, būtinas daugiadalykės komandos principu pagrįstas individualizuotas pacientų būklės valdymas.

Literatūra

1. Arustamyan M, Hoosain J, Mattson J, Hasni SF, Cho SH, Kiliddar PG. Loeffler endocarditis: a manifestation of hypereosinophilic syndrome. *CASE (Phila)* 2020;4(2):74-78.
<https://doi.org/10.1016/j.case.2019.10.008>
2. Haif MHM, Hirbawe AA, Muhtaseb R, Ibdah MG, Kharouf KS, Abbasi MA, ir kt. Loeffler endocarditis presenting with large biventricular thrombi: a case report. *Res Sq* 2024.
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5390254/v1>
3. Su S, Liang L, Lü L, Li M, Zhang X, Jin YM, ir kt. In-depth review of Loeffler endocarditis: what have we learned? *J Inflamm Res* 2024;17:1957-1972.
<https://doi.org/10.2147/JIR.S458692>
4. Zhao Y, Jiang P, Chen X, Yao G. Different clinical manifestations of the rare Loeffler endocarditis: case report. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:970446.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.970446>

5. Bohné M, Bohnen S, Voigt HC, van der Schalk H, Chung D, Willems S, ir kt. Systemic thromboembolic events in a middle-aged male with Loeffler endocarditis without peripheral eosinophilia: a case report. *BMC Cardiovasc Disord* 2022;22(1):522.
<https://doi.org/10.1186/s12872-022-02911-3>
6. Gastl M, Behm P, Jacoby C, Kelm M, Bönner F. Multiparametric cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of Loeffler's endocarditis: a case report. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):69.
<https://doi.org/10.1186/s12872-017-0492-7>
7. Timmer CA, van Deuren M, van der Ven A, Pop G. Recurrent infective endocarditis as a manifestation of Loeffler's endocarditis: diagnostic importance of cardiac magnetic resonance imaging. *Cor Vasa* 2018;60(5):e505-e509.
<https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2017.06.014>
8. Zhang Q, Si D, Zhang Z, Zhang W. Loeffler endocarditis with intracardiac thrombus: case report and literature review. *BMC Cardiovasc Disord* 2021;21(1):593.
<https://doi.org/10.1186/s12872-021-02443-2>
9. Jin X, Ma C, Wang Y, Yang J. Loeffler endocarditis with endomyocardial systolic dysfunction detected by layer-specific strain analysis. *Int Heart J* 2017;58(6):1001-1004.
<https://doi.org/10.1536/ihj.16-422>
10. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27(3):457-475.
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2007.07.001>

LOEFFLER ENDOCARDITIS: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSTICS, AND TREATMENT

T. Kaniauskas, I. Matusevičius

Keywords: Loeffler endocarditis, hypereosinophilia, eosinophil-mediated cardiac injury, pathogenesis, endomyocardial fibrosis, restrictive cardiomyopathy, thromboembolism, diagnosis, treatment, prognosis.

Summary

Loeffler endocarditis is a rare but life-threatening form of cardiac involvement arising in the context of prolonged hypereosinophilia, most associated with hypereosinophilic syndrome. The disease is characterized by eosinophil-mediated damage to the endocardium and myocardium, progressing through necrotic, thrombotic, and fibrotic stages, ultimately leading to restrictive cardiomyopathy, heart failure, and an elevated risk of thromboembolic complications. Clinical manifestations are often nonspecific, making early diagnosis challenging and frequently delayed. Diagnosis relies on the identification of hypereosinophilia, comprehensive laboratory and multimodal imaging assessment, with endomyocardial biopsy remaining the gold standard. Therapeutic strategies focus on controlling eosinophil levels, preventing further cardiac damage, and reducing thromboembolic risk through systemic corticosteroids, targeted molecular therapies, and supportive heart failure management. Given the high mortality and lack of standardized treatment guidelines, a multidisciplinary and individualized approach is essential for optimal patient outcomes.

Correspondence to: tomas.kaniauskas@mf.stud.vu.lt
Gauta 2026-02-09