

**Crohnova nemoc
nebo
hypereozinofilní syndrom?**

- muž *1972, prodavač, svobodný, bezdětný
- dg. Crohnova nemoc. Na počátku postižení rekta, sigmatu, transversa a terminálního ilea, histol. intenzivní zánětlivá infiltrace a histiocytární granulomy
- 1997 – 2010 minimální obtíže, th. mesalazin, sledován gastroenterologem v místě bydliště

- **10/2010** CHCE , indikace akalkulózní cholecystitida, histol. **dobře diferencovaný papilární adenokarcinom**
- 10/2010 předán do péče pražské fakultní nemocnice
- tam první koloskopické vyšetření 12/2010: v oblasti c. sigmoideum v délce cca 20 cm sliznice mírně hyperemická granulární s vymizelou cévní kresbou. Poté norm.nález až do oblasti c. caecum. Ústí term.ilea zeje, sliznice křehká, při dotyku krvácí s několika drobnými defekty. Na začátku term.ilea mírně hyperemická sliznice **Z: floridní zánětlivé změny ústí term.ilea při m.Crohn, změny v oblasti c. sigmoideum odpovídají klidovému stadiu onemocnění.**

- Histopatologie: excize ze sliznice tlustého střeva, k nimž místy přiléhá i muscularis mucosae. Na povrchu některých vzorků je epitel stržený. Zbývající povrchový intestinální epitel vykazuje známky hyperplázie a redukce počtu pohárkových buněk. Zastižené slizniční krypty mají naznačeně nepravidelný průběh. Fokálně je v lamina propria mucosae je zmnožené vazivo a **středně těžká smíšená zánětlivá celulizace tvořená lymfocyty, plazmocyty, eozinofilními a neutrofilními leukocyty**. Zánětlivý infiltrát místy proniká i do přilehlé hladké svaloviny. Závěr: **Zánětlivé změny střední intenzity se známkami floridity inflamatorního procesu. K etiologii zánětu se nelze jednoznačně vyjádřit.** Mikroskopický nález nevylučuje chronický idiopatický zánět střeva, avšak všechny typické morfologické znaky charakteristické pro některou formu tohoto onemocnění nejsou vyjádřeny (kryptitida, kryptové abscesy, histiocytární granulomy, ulcerace).
- Klinika: subj. bez větších obtíží, nadále th. mesalazin.

Rok 2012 – svědění kůže, subikterus, elevace cholestatických enzymů, zhoršení dolního dyspeptického syndromu

- **MRCP** st.p. CHCE. D. choledochus dosahuje šíře cca 13mm. D. hepaticus dx. dosahuje šíře cca 5mm a d.hepaticus sin. cca 6mm. IH žlučové cesty jsou nekonstattní šíře, místy zúžené. Nález je diskrétní nicméně by mohl podpořit PSC.
- **Jaterní biopsie:** hepatopatie, charakterizovaná **nenápadnými znaky stázy cholátů** (proliferace malých žlučovodů, pozitivita cytokeratinů 7 v hepatocytech, edém portálního prostoru), mírnými rysy cholangiickými, tzv. frustními piece meal nekrotizacemi a dosti četnými zániky intralobulárních hepatocytů. **Fibróza jako znak chronicity jen mírná.** Nález etiologicky necharakteristický, **charakteristické znaky klinicky zvažované primární sklerozující cholangitidy nebo autoimunitní hepatitidy nenalezeny.** Účast **eoziinofilních granulocytů v portálních infiltrátech nemá zásadní diagnostický význam, avšak ukazuje na možnost vlivů lékových či alergických.** Kombinace cholestatických změn se změnami intralobulárních hepatocytů i s výskytem autoprotilátek je v literatuře popsána u nemocných léčených například mesalazinem.
- Klinický závěr: toxické poškození jater po mesalazinu, Pentasa ex, nasazen Ursosan. Od 9/2012 biologická terapie adalimuimab.

Květen 2013 subfebrilie, vodnaté stolice, hubnutí, bolesti břicha
Hospitalizace FN, kde poprvé záchyt významné eozinofilie:

Výsledky z 16/05/14:

Leukocyty **WBC: 37,03** $10^9/l$ [4,10..10,20], Erytrocyty RBC: 3,94 $10^{12}/l$ [4,19..5,75], Hemoglobin **HGB: 129** g/l [135..174], Hematokrit HCT: 0,385 1 [0,390..0,510], Stř.obj.ery MCV: 97,7 fl [82,6..98,4], Stř.mn.hem.v ery MCH: 32,7 pg [28,0..34,6], Stř.konc.hem. v ery MCH: 335 g/l [329..364], Distr.křiv.ery RDW: 15,0 % [12,1..15,0], **Trombocyty PLT: 402** $10^9/l$ [142..327], Stř.obj.trombo MPV: 9,8 fl [7,0..10,8], Tromb.hematokrit PCT: 0,390 % [0,127..0,277], Distr.křiv.tr. PDW: 10,4 fl [9,0..17,0]

Dif.stroj. relativní:

Neutrofily NE: 11,8 % [50,0..75,0], Lymfocyty LY: 4,0 % [25,0..40,0], Monocyty MO: 2,1 % [3,0..8,0], **Eozinofily EO: 82,0 %** [1,0..5,0], Bazofily BA: 0,1 % [0,0..1,0]

Dif.stroj. absolutní:

Neutrofily abs. NE: 4,37 $10^9/l$ [1,80..7,00], Lymfocyty abs. LY: 1,48 $10^9/l$ [1,00..4,80], Monocyty abs. MO: 0,76 $10^9/l$ [0,10..0,80], **Eozinofily abs. EO: 30,37** $10^9/l$ [0,00..0,45], Bazofily abs. BA: 0,05 $10^9/l$ [0,00..0,20]

Z výsledků z května 2013 (v období eozinofilie 30 tisíc/ul):

- **RTG hrudníku: bpn**
- **RTG VDN:** obraz chronických zánetlivých změn v obou maxillárních dutinách, bez akutních změn.
- **CT enterografie:** Patrné je kontinuální ***cirkulární zesílení stěny (kolitis) colon v rozsahu lien. flexura-rektum***. Maximum postižení je v oblasti sigmatu, stěna do šíře 8mm. Transversum a ascendens nepostiženy. Cérum stac. uloženo hluboko v pánvi, v horizontální poloze, v bazi jsou patrné kalcifikace. Jeho stěna je zesílená v délce cca 7cm, včetně oblasti Bauhinské chlopně. Šíře stěny do 10mm. Zesílení přechází na cca 2cm terminálního ilea. Orálněji je ileum zúženo, ale bez zesílené stěny. Zúžení je v délce cca 7cm, bez prestenotické dilatace. Při bazi céka (t.j. v pánvi dorzálně) malé množství tekutiny. Ostatní tenké kličky nejsou postiženy.
- **USG břicha** mírná hepatomegalie, stp. cholecystektomii, s celkem odpovídající lehkou dilatací d. choledochus na 7mm, rozšířená střevní stěna v oblasti c. descendens a sigmoideum na 4-5mm
- **Trepanobiopsie** Hemopoéza je trilineární, granulopoéza výrazně převažuje nad erytropoézou. ***Nápadně zmnožené jsou eozinofily a jejich prekurzory, v celkovém počtu asi 60% buněk.*** Erytropoéza v drobných erytrónech, normoblastická. Megakaryocyty se vyskytují jednotlivě, jsou převážně velké s přiměřeně lobulovanými jádry. Myeloperoxidáza je pozitivní v buňkách granulocytární řady. Při průkazu CD45 se znázornily v intersticiu disperzně malé lymfocyty a nodulární reaktivní intertrabekulární lymfocytární infiltráty. Megakaryocyty jsou pozitivní v barvení PAS. Závěr: Hypercelulární kostní dřev se zmnoženými eozinofily (asi 60% - dle průtokové cytometrie 49%). Blasty v průtokové cytometrii nezastiženy. ***Nejspíše se jedná o reaktivní eozinofilii.*** Nález nutno korelovat s cytogenetickým nebo molekulárně-genetickým nálezem a s dalšími klinickými nálezy.
- **Klinický závěr: NÚ adalimumabu, proto EX. Th. AZA, KS, Ursosan.**

Imunologie 2013:

asymetrická palповatelná purpura, místy splývající v drobné puchýřky a ojed. urtikariální léze a erytematózní plaky. Exantém nesvědčil, nebolel a spontánně vymizel. Asymetické migrující artralgie, bez deformit kloubů. Subfebrilie, únava.



Imunologie 2013:

Sedimentace:

Sediment.ery 1: **28 mm** [1..12], Sediment.ery 2: 60 mm [4..32]

Krevní obraz:

Leukocyty: 8,9 $10^9/l$ [4,1..10,2], Erytrocyty: **4,02 $10^{12}/l$** [4,19..5,75], Hemoglobin: 133 g/l [135..174], Hematokrit: 0,399 1 [0,39..0,51],
Stř.obj.erytr.: 99,2 fl [82,6..98,4], Barvivo erytr.: 33 pg [28..34,6], Stř.barev.kon.: 333 g/l [329..364], Distr.křiv.ery: 15,9 % [12,1..15],
Trombocyty: 453 $10^9/l$ [142..327], Stř.obj.trombo: 7,1 fl [7..10,8], Destičkový hematokrit: 0,321 1 [0,127..0,277], Distr.křiv.tr.: 16,3 % [15,5..17,6]

Dif.stroj. relativní:

Neutrofilý: **23,4 %** [50..75], Lymfocyty: 23,5 % [25..40], Monocyty: 7,5 % [3..8], **Eozinofily: 44,3 %** [1..5], Bazofily: 1,3 % [0..1]

Dif.stroj. absolutní:

Neutrofilý abs.: 2,1 $10^9/l$ [1,8..7], Lymfocyty abs.: 2,1 $10^9/l$ [1..4,8], Monocyty abs.: 0,7 $10^9/l$ [0,1..0,8], **Eozinofily abs.: 3,9 $10^9/l$** [0..0,45], Bazofily abs.: 0,1 $10^9/l$ [0..0,2]

Imunoglobuliny:

IgG: 24 g/l [7..16], IgA: 2,83 g/l [0,7..4], IgM: 1,69 g/l [0,4..2,3], **IgE: 284 IU/ml** [0..100]

Proteiny akutní fáze:

CRP: 3,2 mg/l [0..5], SAA: **11,6 mg/l** [0..6,8]

Cirk. imunokomplexy:

CIK PEG: 152 arb.j. [0..90]

Komplement:

C3-komplement: **0,78 g/l** [0,9..1,8], C4-komplement: 0,13 g/l [0,1..0,4], **C1q komplement: 23 mg/l** [118..999]

Autoimun.kardiovask:

APLAb IgG screening: 1,9 GPL_U/ml [0..10], APLAb IgM screening: 3,5 MPL_U/ml [0..10]

Autoimunita základ:

Revmatoidní faktor: **858 IU/ml** [0..15], Revmat.faktor IgG: **>500 U/ml** [0..20], Revmat.faktor IgA: **111,2 U/ml** [0..20], Revmat.faktor IgM: **>500 U/ml** [0..20], Anti-CCP: <1,5 U/ml [0..4], ANAb IgG: negat. -, Anti-ENA ELISA: negat index, Anti-ds-DNA: negat. -, Anti-nukleosomy: **31,9 U/ml** [0..20] **ANCAb 1:20: sl.pozit -**, Anti-ANCA-MPO: 1,5 U/ml [0..5], **Anti-ANCA-PR3: 6,5 U/ml** [0..5], Anti C1q: 7,4 U/ml [0..10]

hypokomplementemická ANCA-asociovaná vaskulitida

LABORATOŘ ÚNOR 2018

B_Leukocyty [WBC] **13,5** [$10^9/l$] (4-10) B_Neutrofilý - abs.počet 1,3 [$10^9/l$] (2-7), B_Lymfocyty - abs.počet 1,36 [$10^9/l$] (0,8-4), B_Monocyty - abs.počet 0,51 [$10^9/l$] (0,08-1,2), B_Eozinofily - abs.počet **10,25** [$10^9/l$] (0-0,5), B_Bazofily - abs.počet 0,12 [$10^9/l$] (0-0,2), B_Neutrofilý - relativně 0,096 [1] (0,45-0,7), B_Lymfocyty - relativně 0,1 [1] (0,2-0,45), B_Monocyty - relativně 0,038 [1] (0,02-0,12), B_Eozinofily - relativně **0,757** [1] (0-0,05), B_Bazofily - relativně 0,009 [1] (0-0,02)

B_Hemoglobin [HGB] 140 g/l (135-175), B_Hematokrit [HCT] 0,372 [1] (0,4-0,5), B_Erytrocyty [RBC] 3,5 [$10^{12}/l$] (4-5,8), B_Střed.obj.erytr. [MCV] 106,3 fl (82-98), B_Barvivo erytr. [MCH] 40 pg (28-34)

B_Trombocyty [PLT] 414 [$10^9/l$] (150-400)

B_ESR - sedimentace kineticky **30** mm (2-28)

S_Urea - močovina 7,4 mmol/l (3,2-7,3), S_Kreatinin 85 $\mu\text{mol}/l$ (59-104), S_ALT 0,77 $\mu\text{kat}/l$ (0-0,68), S_AST 0,56 $\mu\text{kat}/l$ (0-0,62), S_GGT **3,11** $\mu\text{kat}/l$ (0-1), S_ALP **5,74** $\mu\text{kat}/l$ (0-2,15),

S_CRP 5 mg/l (0-5)

S_Revmatoidní faktor **1168** kU/l (0-14),

S_IgE **1763** kU/l (2-150), **ECP >200,0** $\mu\text{g}/l$ (0-24) S_IgA 3,22 g/l (0,7-4,2), S_IgG **20,94** g/l (7-16), S_IgM 1,71 g/l (0,4-2,23), S_CIK PEG **256** arb.j (10-46), S_C3 složka komplementu 0,85 g/l (0,83-1,78), S_C4 složka komplementu 0,12 g/l (0,1-0,4),

S_ANA IgM IF Negat. _ANA IgG IF hraniční arb.j., S_ANATYP_G jemně zrnitý,

S_ANA IgA IF Negat., S_Jaterní blot (IgG) Negat., ANCA IgG IF (mozaika) Negat

..

ENDOSKOPIE 5.2.2018

Gastroskopie

Přístroj zaveden do jícnu a žaludku, endoskopický nález je normální, volně do duodena dále do jejunu, kde jsou normální endoskopické poměry. Vícečetné biopsie.

Koloskopie

digitální vyšetření per rektum: normální

perianální oblast: normální

anus: normální

rektum: setřelá kresba, pevná sliznice

sigma a descendens: setřelá kresba

transversum: setřelá kresba

ascendens: setřelá kresba

cékum: setřelá kresba

ileocékální chlopeň a termin. ileum: normální nález

Závěr: Totální koloskopie, difusně setřelá cévní kresba v celém tračníku a rektu, obraz minimálních zánětlivých změn z hlediska endoskopického nálezu.

BIOPSIE 5.2.2018

- V obou lokalitách je žaludeční sliznice bez patologických změn a bez přítomnosti helikobakterií.
- Částky ze sliznice jícnu průměru 1,5 mm jsou tvořeny pouze dlaždicovým epitelem bez souvislosti s lamina propria. V obou je lehce rozšířená bazální vrstva epitelu s prodlouženými stromálními papilami, ve kterých jsou stejně jako v bazální vrstvě epitelu velmi řídké eozinofilní leukocyty.
- vzorky terminálního ilea průměru 2 a 4 mm (pravidelné struktury klyků, ve větší části jsou většinou strženy), vrstva krypt přiměřená, stroma lamina propria je v klících překrvená až prokrvácená, jinak je z lymfoplasmocelulární a zejména eozinofilní a také v oblasti krypt četnější eozinofilní celulizací.
- biopsie z pravého tračníku průměru 2 a 6 mm s pravidelně uspořádanými kryptami a částečně strženým povrchovým epitelem jinak přiměřeným. V lamina propria je velmi výrazná eozinofilní celulizace v celé šířce sliznice, která částečně prostupuje i vrstvu muscularis mucosae. Jinak celulizace není zmnožená.
- biopsie z levého tračníku průměru 2 mm s ložiskově sníženou vrstvou krypt, které mají mírně nepravidelný průběh a výjimečně větvené a většinou s úbytkem pohárkových buněk, stejně jako povrchový epitel. V lamina propria i v zachycené muscularis mucosae je opět výrazná zánětlivá celulizace eozinofilními leukocyty fokálně pronikajícími i do stěny krypt.
- biopsie z drobné prominence tračníku ve 35 cm průměru 3 mm se shodným nálezem jako v předchozím odběru.
- . Biopsie z rektu průměru 3-3,5 mm s redukovanými kryptami s výrazným úbytkem pohárkových buněk a známkami zvýšené regenerace epitelu, ve stromatu lamina propria i v muscularis mucosae shodný nález s předchozími, tj. výrazná eozinofilní celulizace.
- Závěr: V jejunu, duodenu a žaludeční sliznici **nebyly zjištěny žádné podstatné patologické změny. V jícnu mírná eozinofilní infiltrace, nemá charakter eozinofilního zánětu. Ve všech odběrech z tlustého střeva je tato celulizace výrazně zmnožená, v levém tračníku a rektu i s mírou strukturální poruchou sliznice (což podporuje i možnost UC dříve diagnostikovanou)** . Pokud klinický průběh nemá charakter ulcerózní kolitidy, lze připustit přítomnost eozinofilů v souvislosti s alergií a hypereozinofilíí. **Pouze kolická forma eozinofilního zánětu je méně přesvědčivá pro absenci eozinofilní gastroenteritidy.**

Tab. 1 – Stavy s hypereozinofilii a hypereozinofilní syndrom (HES)

1. Reaktivní zvýšení eozinofilů u benigních stavů (Tab. 2)
2. Reaktivní zvýšení eozinofilů u některých maligních chorob (Tab. 2)
- 3.* Hypereozinofilie provázaná s ~~neoplastickým klonem~~ onemocnění, u nichž jsou eozinofily součástí neoplastického klonu (Tab. 3)
4. Hypereozinofilie při přítomnosti T-lymfocytů s abnormálním fenotypem (CD3-, CD4+), (CD3+, CD4-, CD8-), tzv. lymfocytární varianta HES
- 5.* Chronická eozinofilní leukémie
- 6.* Atypická myeloidní leukémie, chronický myeloproliferativní/myelodysplastický syndrom s přestavbou PDGFRB a translokací 5q (31–35)
- 7.* Systémová mastocytóza s eozinofilii (SMD-eos) a fúzním genem FIP1L1-PDGFRB
- 8.* Myeloproliferativní ~~syndrom~~
9. Hypereozinofilní syndrom (idiopatický) (HES)

* Stavy pod 3, 5–8 představují tzv. myeloproliferativní variantu HES

Zdroj: Chrobák L. IDIOPATICKÝ HYPEREOZINOFILNÍ SYNDROM A CHRONICKÁ EOZINOFILNÍ LEUKEMIE (DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA A TERAPIE VE SVĚTLE NOVÝCH POZNATKŮ)

Vnitř Lék 2005; 51(12): 1385-1393

U všech nemocných splňujících kritéria HES ... je nutno se zaměřit na klasické cytogenetické vyšetření a vyšetření zaměřené na **průkaz fúzního genu FIP1L1-PDGFRA** s použitím FISH nebo RT-PCR.

U nemocných s hypereozinofilií bez známek orgánového poškození není terapie nutná. Tito nemocní mohou mít dlouhodobý benigní průběh bez nutnosti terapie. Vzhledem k tomu, že se však závažné orgánové poškození může vyvinout nepředpokládaně a nekoreluje s žádnou hodnotou periferní eozinofilie, tyto nemocní by měli být pečlivě sledováni klinicky a echograficky nejméně v 6měsíčních intervalech

Terapeutický přístup se v průběhu let měnil. Vstupní terapií byly zpravidla

glukokortikoidy, které se používají i dnes, někdy s překvapivě pozitivním výsledkem .

Pokud onemocnění progredovalo, bylo to indikací pro nasazení hlavně **hydroxyurey** nebo nověji **INF- α** . Kritický obrat v terapii HES znamenal nečekaně příznivý účinek **imatinibu** podložený průkazem fúzního FIP1L1-PDGFRA. Všichni nemocní s tímto fúzním genem jsou jednoznačně vnímaví na léčbu imatinibem, a to i ti, kteří neodpověděli na léčbu steroidy, hydroxyureou, IFN- α i 2-chlorodeoxyadenosinem a cytarabinem

Zdroj: Chrobák L. IDIOPATICKÝ HYPEREOZINOFILNÍ SYNDROM A CHRONICKÁ EOZINOFILNÍ LEUKEMIE (DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA A TERAPIE VE SVĚTLE NOVÝCH POZNATKŮ)

Vnitř Lék 2005; 51(12): 1385-1393