

Postižení srdce u pacienta s p-ANCA negativní eosinofilní granulomatózou s polyangiitidou

Štefan Volovár^a, Petr Mukenšnabl^b, Richard Rokyta^a

^a Kardiologická klinika, Centrum vysoce specializované komplexní kardiiovaskulární péče, Fakultní nemocnice Plzeň, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova, Česká republika

^b Šiklův ústav patologie, Fakultní nemocnice Plzeň, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova, Česká republika

SOUHRN

Klíčová slova:

EGPA
Eosinofilní myokarditida
Löfflerova endokarditida
Löfflerův syndrom

Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA) se řadí mezi systémové vaskulitidy postihující cévy s malým až středním kalibrem. Incidence je 1–3/1 000 000 obyvatel za rok. Srdce je postiženo v 15–60 % případů a postižení srdce je asociováno s negativitou protilátek proti myeloperoxidáze neutrofilů (p-ANCA). Postižení v průběhu nemoci postupuje od eosinofilní myokarditidy přes fibroplastickou endokarditidu až po endomyokardiální fibrózu vytvářející obraz restriktivní kardiomyopatie. V diagnostice se vedle anamnézy, fyzikálního vyšetření a EKG uplatňuje echokardiografie, magnetická rezonance (MR) srdce a endomyokardiální biopsie. Včasné zahájení imunosupresivní terapie může vést k téměř úplné regresi srdečního postižení. V kasuistice prezentujeme případ pacienta, u kterého byla EGPA diagnostikována na kardiologickém pracovišti. Během diagnostického procesu docházelo k rychlé progresi onemocnění. Bylo možné dokumentovat jednotlivá stadia postižení srdce při hypereosinofilii. Byla zahájena kombinovaná imunosupresivní terapie, která vedla k téměř kompletní regresi nálezů na srdci a vymizení subjektivních potíží pacienta.

© 2018, ČKS.

ABSTRACT

Keywords:

EGPA
Eosinophilic myocarditis
Löffler's endocarditis
Löffler's syndrome

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a condition classified as systemic vasculitis affecting vessels with small to moderate diameter. Annual incidence is 1–3 cases per million. The heart is affected in 15–60% of cases and is associated with the negativity of p-ANCA. Cardiac involvement progresses from eosinophilic myocarditis through fibroplastic endocarditis to endomyocardial fibrosis, causing a restrictive cardiomyopathy. In addition to medical history, physical examination, and ECG, echocardiography, cardiac MRI and endomyocardial biopsy are used for the diagnosis. Early initiated immunosuppressive therapy can lead to almost complete regression of cardiac involvement. In this case report, we present a patient who has been diagnosed with EGPA in cardiology department. During the diagnostic process there was a rapid progression of the disease. It was possible to document particular stages of cardiac involvement in hypereosinophilia. Combined immunosuppressive therapy was initiated and led to almost complete regression of cardiac involvement and disappearance of the patient's symptoms.

Úvod

Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA), dříve nazývaná i syndrom Churgův a Straussová, je onemocnění, které se řadí mezi systémové nekrotizující vaskulitidy postihující cévy s malým až středním kalibrem. Incidence se uvádí mezi 1–3 pacienty na 1 000 000 obyvatel za rok.¹ V patogenezi hrají důležitou roli Th2 lymfocyty. Tyto buňky produkují cytokiny jako např. interleukin 5 (IL-5), který podporuje diferenciaci prekursorových buněk směrem k eosinofilní řadě a jejich maturaci, navíc inhibuje apoptózu eosinofilů, a tak prodlužuje jejich přežití v periferní krvi. Výsledkem je polyklonální eosinofilie. Th2 lymfocyty produkují také interleukin 4 a interleukin 13, které podporují v plazmatických buňkách izotopový přesmyk na imunoglobulin E (IgE) a imunoglobulin G1 (IgG1). Plazmatické buňky produkují protilátky, které jsou detekovány u pacientů s EGPA, jako protilátky proti myeloperoxidáze neutrofilů (p-ANCA) a revmatoidní faktor (RF). IL-4 spolu s IL-2 dále podporuje diferenciaci T lymfocytů na Th2 lymfocyty.² Tvorba granulomů zase může poukazovat na zvýšenou reaktivitu Th1 lymfocytů.³ Eosinofily se ukládají v tkáních, které poškozují svými agresivními látkami, jako jsou hlavní bazický protein, eosinofilní kationický protein, z eosinofilní ribonukleázy derivovaný neurotoxin, eosinofilní peroxidáza, elastáza, kolagenáza nebo reaktivní formy kyslíku. Transformující růstový faktor β (TGF β) je zase odpovědný za fibrózu tkání. Leukotrieny a prostaglandiny působí na hladké svalstvo cév a bronchů a jsou zodpovědné za některé klinické příznaky.²

Nejtypičtějším klinickým příznaky jsou asthma bronchiale, sinusitida, tranzientní plicní infiltráty a periferní neuropatie. Postiženy ale mohou být všechny orgány těla. Srdce je postiženo u 15–60 % pacientů s EGPA a postižení srdce je asociováno s negativitou p-ANCA.⁴ Ve více než 60 % má postižení charakter eosinofilní myokarditidy a endomyokardiální fibrózy, která byla popsána poprvé v roce 1936 Löfflerem a bývá označována i jako Löfflerova fibroplastická endokarditida. Ve více než 20 % má postižení charakter kardiomyopatie, v 10 % bývá pozorovaná intrakavitární trombóza.^{5,6} Charakter postižení srdce se navíc vyvíjí v čase. Olsen popsal v roce 1983 na základě pitevních nálezů tři stadia endomyokardiální fibrózy: eosinofilní myokarditidu, fibroplastickou endokarditidu s intrakavitární trombózou a finální endomyokardiální fibrózu.⁷ Rovněž v průběhu samotné EGPA se dají vysledovat tři fáze popsané poprvé v roce 1980 Lanhamem a spol.: prodromální, eosinofilní a vaskulitická fáze.⁸ V diagnostice srdečního postižení se využívá EKG, echokardiografie a magnetická rezonance (MR) srdce. Diagnózu eosinofilní myokarditidy definitivně potvrdí endomyokardiální biopsie (EMB). Dlouhodobá prognóza pacientů s EGPA asociovanou myokarditidou je špatná, onemocnění vede bez léčby k restriktivní nebo dilatační kardiomyopatii.^{Wiauki5}

V naší kasuistice dokumentujeme pacienta, u kterého byla EGPA diagnostikována na kardiologickém pracovišti. Během diagnostického procesu docházelo k rychlé progresi onemocnění, takže bylo možné dokumentovat jednotlivé fáze EGPA a postižení srdce.

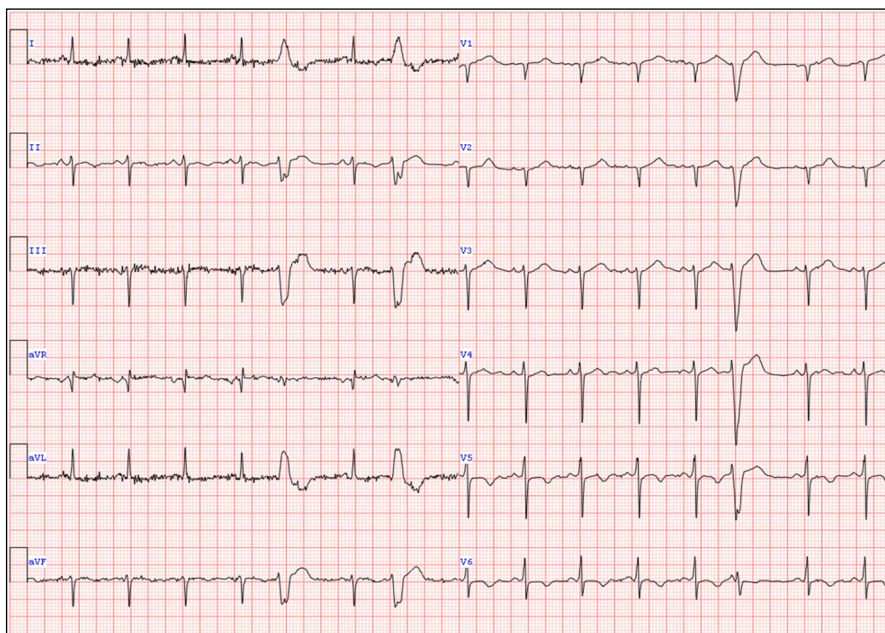
Kasuistika

Čtyřiašedesátiletému pacientovi s asthma bronchiale a s chronickou rinosinuitidou po bilaterální nazalizaci v anamnéze se v červnu 2016 zapíchla do prstu pravé ruky tříska. Po několika dnech se na pravé ruce objevily hemoragické vezikuly, pacient začal pocívat únavu a necíleně ubývat na váze. Praktickým lékařem bylo zjištěno zvýšení hodnot C-reaktivního proteinu (CRP) a pacient byl odeslán k diagnostické hospitalizaci na spádové interní pracoviště. Tam byla pro zvýšení hodnot D-dimerů indikována CT angiografie plicnice, která sice vyloučila plicní embolii, jako vedlejší nález ale identifikovala četné infiltráty velikosti do 8 mm bilaterálně bazálně. Bylo pomýšleno na septické embolizace, jícnová echokardiografie následně vyloučila infekční endokarditidu nebo jinou závažnou patologii srdce. Při dalších vyšetřeních bylo prokázáno mírné statické zvýšení hodnot vysoce senzitivního srdečního troponinu T (hs-TnT) a N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP). Na EKG byly pozorovány nespecifické depolarizační změny (negativní T v II, aVF, V₅ a V₆; obr. 1, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=75&pid=1086&file=532>). Další vyšetření nepřispěla ke zjištění příčiny pacientových potíží, které navíc spontánně regredovaly. Nemocný byl nakonec odeslán 1. 8. 2016 k nám k provedení selektivní koronarografie (SKG) v elektivním termínu.

Při příjmu na naše pracoviště si pacient opět stěžoval na výše uvedené nespecifické potíže. Při fyzikálním vyšetření byly na pravé ruce patrné reziduální světle růžové makuly. Laboratorní vyšetření odhalilo mírné zvýšení hodnot CRP, renálních parametrů a především výraznou absolutní i relativní eosinofilii (tabulka 1). V rámci její diferenciální diagnostiky jsme odebrali tři vzorky stolice k parazitologickému vyšetření, ve všech případech s negativním nálezem. Rovněž negativní bylo sérologické vyšetření toxocary a toxoplazmy. Materiál byl odeslán k imunologickému vyšetření. Provedli jsme SKG s normálním nálezem na koronárních tepnách. V rámci vyšetřování srdce jsme dál provedli transthorakální echokardiografii (TTE) pouze s nálezem hypertrofie levé komory (septum i zadní stěna po 14 mm), diastolické dysfunkce 1. stupně a mírné dilatace ascendentní aorty. K definitivnímu ozřejnění nálezu na srdci jsme doplnili MR srdce, kde již byla vyslovena suspekce na postižení při Löfflerově endokarditidě nebo srdeční amyloidóze. Během této hospitalizace se u pacienta rozvinuly palčivé bolesti dolních končetin. Doplnili jsme elektromyografii (EMG), která verifikovala senzitivně-motorickou axonální polyneuropatii dolních končetin. Bylo zahájeno podávání gabapentinu s titra-

Tabulka 1 – Vývoj počtu eosinofilů a leukocytů u pacienta. 1. 8. 2016 byl pacient poprvé přijat na naše pracoviště, 9. 8. 2016 byl přijat k druhé hospitalizaci u nás. Laboratorní hodnoty z 19. 8. 2016 reprezentují nález po nasazení glukokortikoidů a ukončení prvního pulsu i.v. cyklofosfamidu.

Parametr	1. 8. 2016	9. 8. 2016	19. 8. 2016
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	14,7	15,7	11,00
Eosinofily – abs. ($\times 10^9/l$)	6,60	8,80	0,00
Eosinofily – rel.	0,452	0,563	0,002

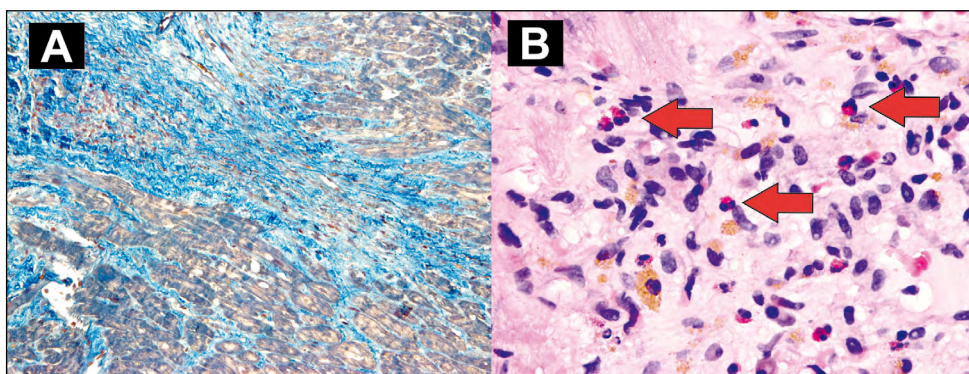


Obr. 1 – EKG pacienta při prvním příjmu na naše pracoviště. Jsou patrné negativní T v II, aVF, V₅ a V₆.

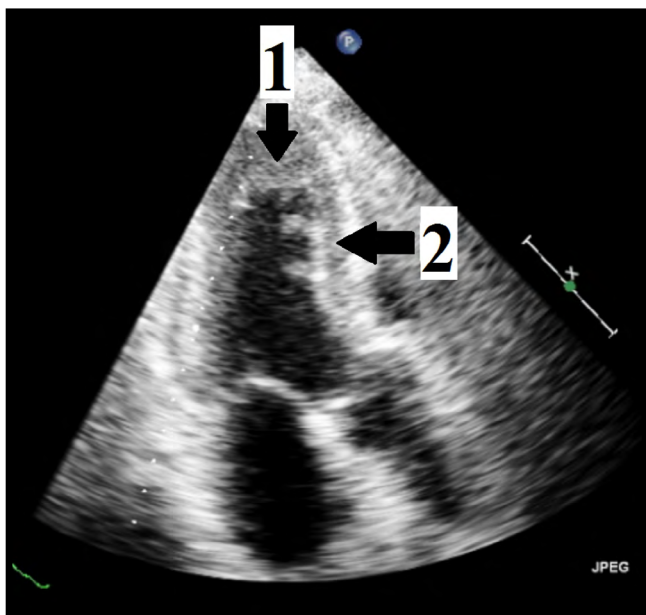
cí do dávky 900 mg na den s dobrým účinkem. Protože u pacienta se systémovou eosinofilií a suspekci na myokarditidu s okrsky pozdního syčení gadoliníem (LGE) dle MR srdce jsme měli podezření na eosinofilní myokarditidu, objednali jsme pacienta k časné EMB a na několik dnů propustili do ambulantní péče.

K druhé plánované hospitalizaci se pacient dostavil 9. 8. 2016. Nespecifické subjektivní potíže trvaly, při objektivním nálezů byly ale nově identifikovány spastické auskultační fenomény na plicích. Do terapie byl přidán inhalační kortikosteroid opět s dobrým účinkem. Při diferenciálním rozpočtu jsme pozorovali další vzestup počtu eosinofilů (tabulka 1). K dispozici jsme již měli výsledky imunologického laboratorního vyšetření, které prokázalo pozitivitu antinukleární protilátky (ANA) a RF. Protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům (ENA), cytoplazmatický typ ANCA protilátek (c-ANCA) a p-ANCA byly negativní. Byla přítomná hypergamaglobulinemie v důsledku výrazně zvýšené hodnoty IgE. 11. 8. 2016 jsme

provedli EMB. Ze šesti odebraných vzorků byly dva ne-diagnostické a dva pouze s nálezem hypertrofovaných kardiomyocytů. Ve zbylých dvou vzorcích byla vedle hypertrofie kardiomyocytů patrná disperzní myofibróza a v jednom vzorku i infiltrace eosinofilními granulocyty (obr. 2, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=75&pid=1086&file=534>). S odstupem 12 dnů od prvního echokardiografického vyšetření na našem pracovišti jsme provedli kontrolní TTE. Na rozdíl od prvního vyšetření byly již pozorovány intrakavitární útvary. První byl lokalizován v hrotu levé komory a měl rozměr 2 × 2 × 1 cm. Další dva polypózní útvary byly lokalizovány v oblasti přední stěny levé komory a byly 1,5 cm dlouhé. Ostatní nález se nezměnil (obr. 3, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=75&pid=1086&file=533>). V rámci diferenciální diagnózy hypereosinofilie jsme pokračovali vyloučením myeloproliferativního onemocnění. Ve spolupráci s hematologem jsme provedli trepanobiopsii kostní dře-



Obr. 2 – Histologické vyšetření vzorků získaných při endomyokardiální biopsii. (A) Barvení Massonovým modrým trichromem. Modře se barví depozita kolagenu při disperzní myofibróze. (B) Barvení hematoxylin-eosinem. Červené šipky ukazují na eosinofilní granulocyty se živě červenou cytoplazmou.



Obr. 3 – Echokardiografický nálezní při druhém vyšetření 15. 8. 2016. Apikální třídutinová projekce. Šípky ukazují na intrakavitární hmoty v oblasti hrotu (1) a přední stěny levé komory (2).

Tabulka 2 – Diagnostická kritéria eosinofilní granulomatózy s polyangiitidou dle American College of Rheumatology. Splnění čtyř a více kritérií prokazuje eosinofilní granulomatózu s polyangiitidou se senzitivitou 85 % a specifitou 99,7 %.¹⁰

Diagnostická kritéria

Asthma bronchiale

Relativní eosinofilie nad 0,10

Polyneuropatie nebo mononeuropatie (včetně mononeuropathia multiplex)

Radiograficky detekované migrující nebo tranzientní plicní opacity

Onemocnění vedlejších nosních dutin

Biopsie zahrnující cévu a prokazující extravazaci eosinofilů

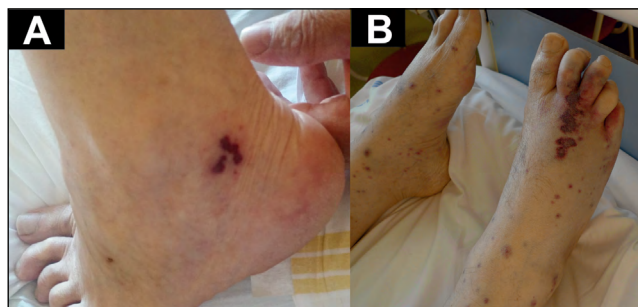
ně. Při cytologickém vyšetření byla dřev normocelulární s trilineární hematopoézou, eosinofily ale tvořily až 35 % celularity. Cytogenetické vyšetření vyloučilo strukturální nebo numerickou aberaci. Molekulárně genetické vyšetření zas vyloučilo mutaci v genu *JAK2* a *PDGFRB5(q33)* nebo přítomnost fúzních genů *bcr-abl* a *FIP1L1-PDGFR*, které mohou vést ke klonální expanzi v granulocytární řadě. Naopak byla potvrzena pozitivita T-buněčného receptoru β (TcR β), která svědčila pro klonální expanzi T-lymfocytů.

S ohledem na výsledky všech uvedených vyšetření se nám jako nejpravděpodobnější jevila diagnóza EGPA. Aplikovali jsme diagnostická kritéria American College of Rheumatology (ACR) pro diagnostiku EGPA (tabulka 2), která pacient všechna splňoval. S touto diagnózou jsme nakonec pacienta přeložili na revmatologické pracoviště naší nemocnice. V den překlady se objevilo malé ložisko kožní nekrózy za laterálním kotníkem levé dolní končetiny. Další den se rozvinula rozsáhlá ložiska kožní nekrózy na obou dolních končetinách jako příznak vaskulitidy

(obr. 4, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=75&pid=1086&file=535>). Byla zahájena kombinovaná imunosupresivní terapie prednisonem v dávce 1 mg/kg per os a pulsem cyklofosfamidu v dávce 10 mg/kg intravenózně. V měsíčních intervalech bylo nakonec podáno šest pulsů cyklofosfamidu. Současně byla snižována dávka prednisonu a po dokončení pulsní terapie byl do medikace přidán azathioprin. Pro přítomnost intrakavitární trombózy byl pacient antikoagulován warfarinem. Po podání posledního pulsu cyklofosfamidu jsme rovněž provedli kontrolní TTE s odstupem šesti měsíců od posledního vyšetření. Intrakavitární útvary vymizely, ejekční frakce levé komory stoupla z 50 na 60 %. Rovněž došlo k zmenšení tloušťky levé komory (v oblasti septa i zadní stěny ze 14 na 12 mm). Subjektivní potíže pacienta vymizely. V dalším průběhu sledování bylo u pacienta možné úplné vysazení antikoagulace a prednisonu; azathioprin byl s ohledem na hepatotoxicitu nahrazen methotrexatem. Během dvou let od stanovení diagnózy nedošlo k relapsu onemocnění. Jsou prováděny pravidelné echokardiografické kontroly, při nichž trvá mírná hypertrofie levé komory, porucha relaxace a dilatace ascendentní aorty.

Diskuse

Pacient v prezentované kazuistice měl předchorobí typické pro pacienty s EGPA. Asthma bronchiale je součástí prodromální fáze a předchází rozvoj vaskulitické fáze o dva měsíce až třicet let. Součástí prodromální fáze je i chronická rinosinusitida, kterou měl v anamnéze i prezentovaný pacient. Kromě toho bývá součástí prodromální fáze i atopická dermatitida a vznik různých alergií. Srdce v této fázi postižené není. Inzult v podobě zapíchnutí třísky do ruky pravděpodobně vedl k dysregulaci imunitního systému a rozvoji druhé, eosinofilní fáze. Ta je charakterizována eosinofilní infiltrací různých orgánů, především plic a gastrointestinálního traktu. Infiltrace plic se projevuje tranzientními plicními opacitami, které byly pozorovány při CT vyšetření plic na spádovém interním pracovišti.⁸ Srdce je postiženo méně často. Zvýšení koncentrací troponinu a EKG změny pozorované na spádovém interním oddělení byly projevem infiltrace myokardu eosinofily s rozvojem eosinofilní myokarditidy, což je zároveň první fáze poškození srdce při hypereosinofilii (resp. první stadium endomyokardiální



Obr. 4 – Kožní nekróza u vaskulitické fáze eosinofilní granulomatózy s polyangiitidou. (A) Drobné ložisko kožní nekrózy při překlady na revmatologické pracoviště. (B) Extenze kožní nekrózy následující den.

Tabulka 3 – Původní a revidované skóre pěti faktorů. Pacient, který nespĺňuje žádnou položku, má skóre 0, při splnění jedné položky je skóre rovno 1 a při splnění dvou a více položek je skóre rovno 2.^{11,12}

Původní skóre pěti faktorů (1996)	Revidované skóre pěti faktorů (2011)
Postižení srdce	Postižení srdce
Postižení gastrointestinálního traktu (krvácení, perforace, infarza-ce, pankreatitida)	Postižení gastrointestinálního traktu
Renální insuficience (plazmatická koncentrace kreatininu > 141 μmol/l)	Renální insuficience (plazmatická koncentrace kreatininu > 150 μmol/l)
Proteinurie (> 1 g/den)	Věk nad 65 let
Postižení centrálního nervového systému	Absence postižení ORL oblasti

fibrózy) dle Olsena. V čase prvního příjmu na naše pracoviště již měl pacient plně rozvinutou eosinofilní fázi EGPA s eosinofilní myokarditidou. Hypereosinofilie, která je definována jako počet eosinofilů nad $1,5 \times 10^9$ na litr periferní krve, byla pro naši diferenciální diagnostiku hlavním nálezem. Anamnesticky jsme vyloučili alergické projevy, dále jsme vyloučili parazitózy a myeloproliferativní nemoci. Z pravděpodobnějších příčin hypereosinofilie pak zůstaly pouze autoimunitní nemoci. Na jejich přítomnost navíc poukázala pozitivita TcRβ a systémové projevy onemocnění. Základní imunologické odběry vyloučily systémový lupus erythematosus a revmatoidní artritidu. Nakonec per exclusionem zůstala diagnóza EGPA, která byla potvrzena splněním kritérií American College of Rheumatology (ACR). Tato kritéria mají pro diagnózu EGPA senzitivitu 85 % a specifitu 99,7 %.⁹ Na základě EKG a hodnot troponinu jsme považovali postižení srdce za pravděpodobné i přes nejednoznačný nález při prvním vyšetření TTE, proto jsme přistoupili k MR srdce, která učinila diagnózu myokarditidy velice pravděpodobnou. EMB nám pak pomohla k odlišení od ještě zvažované amyloidózy a od jiných příčin myokarditidy, pro které většinou není k dispozici kauzální terapie. Námí aplikovaný diagnostický postup se neliší od postupu doporučeného Evropskou kardiologickou společností, podle kterého je v první linii doporučeno využít laboratorní parametry a EKG, následně echokardiografii a magnetickou rezonanci. K potvrzení diagnózy myokarditidy asociovaná s EGPA je EMB považována za zlatý standard. SKG je doporučena k vyloučení postižení koronárních tepen, které může s EGPA koincidovat.⁵ Během diagnostického procesu onemocnění progredovalo a plynule postoupilo do vaskulitické fáze, která se projevila poprvé jako menší ložisko kožní nekrózy za laterálním kotníkem levé dolní končetiny v den překladu na revmatologické pracoviště. Postižení srdce rovněž progredovalo do druhého stadia dle Olsena, tj. do obrazu fibroplastické endokarditidy s intrakavitární trombózou, která byla detekována až při druhém echokardiografickém vyšetření v předposlední den hospitalizace na našem pracovišti. Podobný průběh postižení srdce při hypereosinofilii je běžně popisován v literatuře, rychlost progresu nemoci může být různá a popisované jsou i kasuistiky s fulminantním průběhem končícím kardiogenním šokem. Na rozdíl od námi prezentovaného pacienta zůstává ale stadium eosinofilní myokarditidy často nerozpoznáno, protože jeho klinické příznaky bývají nespecifické. Srdeční postižení je pak nejčastěji diagnostikováno ve druhém stadiu, které má charakteristický echokardiografický

obraz.^{6,10} Terapie se řídí skóre pěti faktorů, které bylo vytvořeno v roce 1996 a revidováno v roce 2011 (tabulka 3). Náš pacient měl původní i revidované skóre rovné 1, při němž se doporučuje zahájení imunosupresivní terapie.^{5,11–14} K indukci remise se nejčastěji používá kombinace glukokortikoidů a cyklofosfamidů, která byla použita i u našeho pacienta. Po navození indukce se přechází na terapii jiným, méně toxickým imunosupresivem se současným snižováním dávky glukokortikoidu. Nejčastěji se v této fázi terapie využívá azathioprin a methotrexat, popsány jsou i zkušenosti s leflunomidem, mykofenolát mofetilem, hydroxyureou, rituximabem, mepolizumabem a omalizumabem.^{1,15} Pětiletá mortalita při moderní imunosupresivní terapii se pohybuje na úrovni 10–20 %. Podle jedné studie se 89 % pacientů s EGPA dožilo více než deseti let. Postižení srdce je výrazně negativní prognostický marker.^{12–14} V případě námi prezentovaného pacienta bylo včasné zahájení terapie klíčové, protože onemocnění postupovalo velice rychle. Fibroplastická endokarditida je parciálně reverzibilní, na rozdíl od již rozvinuté endomyokardiální fibrózy. Míra reverzibility fibroplastické endokarditidy závisí na časnosti nasazení kauzální terapie. V tomto případě lze úroveň reverzibility těžko posoudit, protože nemáme k dispozici echokardiografický nález před rozvojem myokarditidy. Bylo nicméně dokumentované mírné zvýšení ejekční frakce levé komory. Subjektivní potíže pacienta po zahájení imunosupresivní terapie vymizely.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů
Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů.

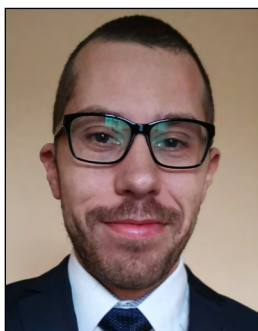
Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=75&pid=1086>

Literatura

1. C.A. Langford, A.S. Fauci, The Vasculitis Syndromes, in: D.L. Longo, A.S. Fauci, D.L. Kasper, et al. (Eds.), Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, The McGraw-Hill: New York, 2012, pp. 2785–2801.
2. F.E. Roufosse, M. Goldman, E. Cogan, Hypereosinophilic syndromes, Orphanet Journal of Rare Diseases 2 (2007) 37.
3. B. Hellmich, E. Csernok, W.L. Gross, Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg-Strauss syndrome, Annals of the New York Academy of Sciences 1051 (2005) 121–131.
4. A. Brucato, S. Maestroni, G. Masciocco et al., Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome, Giornale Italiano di Cardiologia 16 (2015) 493K500.

5. A.L.P. Caforio, Y. Adler, C. Agostini, et al., Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease, *European Heart Journal* 38 (2017) 2649–2662.
6. M. Kotrč, M. Kubánek, P. Malíková et al., Heterogenous etiology and clinical presentation of cardiac involvement in hypereosinophilic syndrome: A case series, *Cor et Vasa* 60 (2018) e321-e326.
7. G. Bukhman, J. Ziegler, E. Parry, Endomyocardial fibrosis: Still a mystery after 60 years, *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2 (2008) e97.
8. G. Pagnoux, L. Guillevin, Churg-Strauss syndrome: evidence for diseases subtypes ?, *Current Opinion in Rheumatology* 22 (2010) 21–28.
9. A.T. Masi, G.G. Hunder, J.T. Lie et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis), *Arthritis and Rheumatism* 33 (1990) 1094–1100.
10. K. Mizia-Steć, M.T. Wybraniec, T. Bochanek et al., Fulminant variant of Loeffler disease mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the course of enterobiasis, *European Heart Journal* 35 (2014) 3266.
11. L. Guillevin, F. Lhote, M. Gayraud et al., Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients, *Medicine* 75 (1996) 17–27.
12. F. Mossig, J.P. Bremer, B. Hellmich et al., A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients, *Annals of the Rheumatic Diseases* 72 (2013) 1011–1017.
13. L. Guillevin, C. Pagnoux, R. Seror et al., The Five-Factor Score Revisited. Assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort, *Medicine* 90 (2011) 19–27.
14. M. Samson, X. Puéchal, H. Devilliers et al., Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials, *Journal of Autoimmunity* 43 (2013) 60–69.
15. L. Raffray, L. Guillevin, Treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review, *Drugs* 78 (2018) 809–821.



CURRICULUM VITAE

V roce 2013 MUDr. Štefan Volovár absolvoval obor všeobecné lékařství na Lékařské fakultě Univerzity Pavla Josefa Šafaříka v Košicích.

Od roku 2016 pracuje na Kardiologické klinice Fakultní nemocnice v Plzni. Věnuje se převážně akutní kardiologii a v současnosti se připravuje na atestaci z kardiologie. Podílí se na sběru dat pro studie ECMO-CS a TOMCAT.

Od roku 2016 je členem České kardiologické společnosti. Je také členem České asociace akutní kardiologie a PS Kardio 35.