

# Endomyokardiální biopsie u recentní dilatační kardiomyopatie – zhodnocení vstupních charakteristik prvních padesáti nemocných

Jan Krejčí<sup>1</sup>, Petr Hude<sup>1</sup>, Lenka Špinarová<sup>1</sup>, Eva Ozábalová<sup>1</sup>, Alžběta Sirotková<sup>2</sup>, Vít Žampachová<sup>2</sup>, Eva Němcová<sup>3</sup>, Tomáš Freiburger<sup>3</sup>, Ladislav Pecení<sup>4</sup>, Jiří Vítovec<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. interní kardiologická klinika, ICRC, FN u sv. Anny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

<sup>2</sup> I. patologicko-anatomický ústav FN u sv. Anny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

<sup>3</sup> Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

<sup>4</sup> Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC), Brno, Česká republika

Krejčí J, Hude P, Špinarová L, et al. **Endomyokardiální biopsie u recentní dilatační kardiomyopatie – zhodnocení vstupních charakteristik prvních padesáti nemocných.** *Cor Vasa* 2011;53:623–629.

**Úvod:** Přibližně u poloviny nemocných s dilatační kardiomyopatií (DKMP) je biopticky detekován zánět srdečního svalu (myokarditida). Stanovení této diagnózy je mnohdy obtížné, nicméně využití moderních vyšetřovacích metod, zejména endomyokardiální biopsie a také magnetické rezonance, znamená výrazný posun v diagnostických možnostech.

**Cíl práce:** Zhodnotit bioptické nálezy u nemocných s čerstvě vzniklým srdečním selháním neischemické etiologie a následně srovnat vstupní klinické, echokardiografické, hemodynamické a některé laboratorní parametry ve skupinách s průkazem a bez průkazu zánětu v myokardu.

**Metodika:** Soubor tvořilo 50 nemocných s DKMP, u nichž byly kromě standardních vyšetření provedeny také podrobné echokardiografické vyšetření s využitím pulsních tkáňové dopplerovských metod (TDI), pravostranná katetrizace a endomyokardiální biopsie (EMB) z pravé komory. Bioptické vzorky byly vyhodnoceny histologicky, imunohistologicky a molekulárně geneticky metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). Podle výsledku EMB byli nemocní rozděleni do skupiny se zánětlivou kardiomyopatií (ZKMP) a dilatační kardiomyopatií bez zánětu v myokardu (DKMP); obě skupiny byly vzájemně porovnány.

**Výsledky:** Zánět v myokardu byl přítomný u 28 nemocných z 50 (tj. 56 %), kteří byli klasifikováni jako ZKMP, 22 (44 %) pacientů bylo zařazeno do skupiny nezápětlivé DKMP. U 29 nemocných (58 %) byl v myokardu detekován virový genom. Nejčastěji zachyceným virem byl parvovirus B19 (PVB19). Pacienti s DKMP měli větší diastolický rozměr levé komory než pacienti se ZKMP ( $70 \pm 8$  mm vs.  $64 \pm 9$  mm), a také systolický rozměr LK ( $61 \pm 8$  mm vs.  $56 \pm 10$  mm). Statisticky významně se v obou skupinách lišily rovněž end-diastolický objem LK (EDV)  $262 \pm 63$  ml (DKMP) vs.  $218 \pm 67$  ml (ZKMP), resp. end-systolický objem LK (ESV)  $197 \pm 55$  ml (DKMP) vs.  $160 \pm 59$  ml (ZKMP), a také rozměr pravé komory  $36 \pm 5$  (DKMP) vs.  $33 \pm 5$  mm (ZKMP) (ve všech případech  $p < 0,05$ ). Nemocní se ZKMP měli kratší dobu trvání symptomů než skupina s DKMP ( $2,9 \pm 3,2$  vs.  $4,3 \pm 3,0$  měsíce;  $p < 0,05$ ). Ve skupině ZKMP byly naměřeny nižší hodnoty středního tlaku v plicnici než ve skupině DKMP ( $22 \pm 8$  mm Hg vs.  $30 \pm 10$  mm Hg;  $p < 0,01$ ), resp. tlaku v zaklínění (PCW) ( $15 \pm 7$  mm Hg vs.  $20 \pm 9$  mm Hg;  $p < 0,05$ ).

**Závěr:** Recentní DKMP měla v našem souboru v 56 % případů zánětlivou etiologii. Virový genom byl nalezen v myokardu 58 % nemocných. Pacienti s nezápětlivou DKMP měli ve srovnání se skupinou nemocných se ZKMP větší systolický i diastolický rozměr LK, větší EDV a ESV LK, a také větší rozměr PK. Nemocní s ZKMP měli kratší dobu trvání symptomů a nižší hodnoty MPA a PCW. V dalších klinických, laboratorních a echokardiografických parametrech včetně charakteristik TDI se obě skupiny významně nelišily.

**Klíčová slova:** Dilatační kardiomyopatie – Zánětlivá kardiomyopatie – Endomyokardiální biopsie – Echokardiografie – Pravostranná katetrizace

Krejčí J, Hude P, Špinarová L, et al. **Endomyocardial biopsy in recent dilated cardiomyopathy – evaluation of baseline characteristics of the first 50 patients.** *Cor Vasa* 2011;53:623–629.

**Introduction:** In about one half of patients with dilated cardiomyopathy (DCM), myocardial inflammation (myocarditis) is detected on biopsy. It is often challenging to diagnose myocarditis but modern evaluation methods including endomyocardial biopsy (EMB) and magnetic resonance imaging make the diagnosis much easier.

Práce byla vypracována s podporou výzkumného záměru MŠMT – MSM 0021622402.

**Aim:** To evaluate bioptic findings in patients with recent non-ischemic heart failure and to compare the baseline clinical, echocardiographic, hemodynamic and some laboratory parameters in the groups with and without confirmed myocarditis.

**Methods:** The study population comprised 50 patients with recent DCM who underwent – besides standard investigations – a detailed echocardiographic evaluation using pulse wave tissue Doppler imaging (TDI), right-heart catheterization and right ventricular EMB. Bioptic specimens were examined histologically, immunohistochemically and using molecular genetic evaluation by polymerase chain reaction (PCR) method. The patients were divided into two groups according to the EMB findings – inflammatory cardiomyopathy (ICM) group and non-inflammatory dilated cardiomyopathy (DCM) group – and these two groups were then compared.

**Results:** 28 of 50 (i.e., 56%) patients suffered from myocardial inflammation and were thus classified as having ICM while 22 (44%) were diagnosed with non-inflammatory DCM. Viral genome was detected in the myocardium of 29 (58%) patients. Of all viruses, parvovirus B19 (PVB19) was found the most often. Patients with DCM had a larger left ventricular diastolic ( $70 \pm 8$  mm vs.  $64 \pm 9$  mm) and systolic ( $61 \pm 8$  mm vs.  $56 \pm 10$  mm) diameter than patients with ICM. Statistically significant differences between the groups were also found concerning left ventricular end-diastolic volume (EDV;  $262 \pm 63$  ml [DCM] vs.  $218 \pm 67$  ml [ICM]), left ventricular end-systolic volume (ESV;  $197 \pm 55$  ml [DCM] vs.  $160 \pm 59$  ml [ICM]) and right ventricular diameter ( $36 \pm 5$  [DCM] vs.  $33 \pm 5$  mm [ICM];  $p < 0.05$  in all cases). The duration of symptoms was shorter in the ICM than in the DCM group ( $2.9 \pm 3.2$  vs.  $4.3 \pm 3.0$ ;  $p < 0.05$ ). Lower mean pulmonary artery pressure (MPA;  $22 \pm 8$  mmHg vs.  $30 \pm 10$  mmHg;  $p < 0.01$ ) and pulmonary capillary wedge pressure (PCW;  $15 \pm 7$  mmHg vs.  $20 \pm 9$  mmHg;  $p < 0.05$ ) were obtained in the ICM than in the DCM group.

**Conclusion:** In our population, recent DCM had inflammatory origin in 56% cases. Viral genome was found in the myocardium of 58% patients. Compared with ICM patients, non-inflammatory DCM patients had larger left ventricular systolic and diastolic diameter, larger left ventricular EDV and ESV and also larger right ventricular dimension. ICM patients had shorter symptom duration and their MPA and PCW pressures were lower. No significant differences between the groups were detected concerning other clinical, laboratory and echocardiographic parameters including TDI characteristics.

**Key words:** Dilated cardiomyopathy – Inflammatory cardiomyopathy – Endomyocardial biopsy – Echocardiography – Right-heart catheterization.

**Adresa:** MUDr. Jan Krejčí, Ph.D., I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: jan.krejci@fnusa.cz

## Úvod

O tom, že srdeční selhání je narůstajícím medicínským, ekonomickým i sociálním problémem, bylo již napsáno mnohé.<sup>1,2</sup> Jeho zvyšující se výskyt je obvykle dáván do souvislosti jednak se stárnutím populace, ale také se stále lepším přežíváním nemocných s akutními koronárními syndromy. Ukazuje se však, že to není ischemická choroba srdeční (ICHS), nýbrž neischemické kardiomyopatie, které jsou v současnosti nejčastější příčinou terminálního srdečního selhání vedoucího k srdeční transplantaci. Podle registru International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) tomu tak v posledních letech bylo u více než poloviny nemocných, jimž bylo srdce transplantováno (u 53 % z nich byla příčinou srdečního selhání kardiomyopatie, u 38 % pak ICHS – v Evropě je ve srovnání s USA rozdíl ve prospěch kardiomyopatií ještě výraznější).<sup>3</sup> Drtivá většina kardiomyopatií vedoucích k těžkému srdečnímu selhání jsou dilatační kardiomyopatie (DKMP). Ty jsou zhruba v jedné třetině pokládány za geneticky podmíněné, ostatní jsou označovány jako idiopatické. Je tomu ale skutečně tak?

Řada prací z posledních let, které se zabývaly hodnocením nálezů z endomyokardiálních biopsií (EMB) u nemocných s chronickou DKMP, ukázala, že asi u poloviny těchto nemocných jsou v myokardu přítomny zánětlivé změny.<sup>4,5</sup> Zánět srdečního svalu, tedy myokarditida, je tak pravděpodobně nejčastější příčinou vzniku DKMP. Za pozornost také stojí skutečnost, že velká většina uvedených dat pochází od nemocných s chronickou dilatační kardiomyopatií s anamnézou onemocnění delší než šest měsíců. U nemocných s čerstvě vzniklým neischemickým srdečním selháním by se dal předpokládat výskyt myokarditid ještě vyšší, byť pro tuto skupinu nemocných máme mnohem méně údajů.

Myokarditida je onemocnění s velmi variabilním **klinickým obrazem**, který může kolísat od klinicky zcela inaparentního průběhu bez zjevného poškození funkce levé komory (LK) srdeční, přes arytmiické projevy či bolesti na hrudi nerozeznatelné od klasické anginy pectoris, až po fulminantní refrakterní srdeční selhání vyžadující mechanickou srdeční podporu či urgentní transplantaci. Mírně optimistickou zprávou je, že u více než poloviny nemocných dojde při konvenční léčbě srdečního selhání k úpravě systolické funkce LK, zatímco u zbytku se rozvíjí DKMP. Naopak méně optimisticky vyznívá skutečnost, že nemocní, u nichž se myokarditida manifestuje srdečním selháním, mají horší prognózu než ti, u nichž v klinickém obraze dominují bolesti na hrudi či arytmie.<sup>6,7</sup> Z terminologického hlediska je vhodné připomenout, že myokarditidu spojenou s dysfunkcí LK označujeme jako zánětlivou kardiomyopatii (ZKMP).<sup>8</sup>

Z variabilního klinického obrazu vyplývají pochopitelně obtíže při **diagnostice**. Většina laboratorních metod vyšetření periferní krve má spíše sporný význam. Jako užitečné se podle některých prací ukázalo stanovování orgánově specifických protilátek IgG proti myokardu. Ty bývají u myokarditid zvýšené a mohou pomoci při výběru nemocných, u nichž lze očekávat dobrou účinnost imunosupresivní terapie.<sup>9,10</sup> Podle našich zkušeností je interpretace výsledků tohoto vyšetření v běžné klinice velmi problematická, zejména pro metodické nejasnosti při laboratorním stanovování. Tradičně odebíraná virová sérologie nemá pro diagnostiku myokarditid prakticky žádný význam.<sup>11</sup>

Pozitivita CK-MB bývá sporadická, naopak zvýšené hodnoty troponinu nacházíme poměrně často. Podle literárních

údajů má elevace troponinu specificitu 89 %, senzitivitu ale jen 34 %. Bývá častější v případech s velmi krátkou anamnézou (< 4 týdny).<sup>12,13</sup> Zánětlivé markery, jako CRP či sedimentace, mohou zůstat – zejména u virových infekcí, které jsou nejčastější příčinou myokarditid – v normálním rozmezí.

Výsledky řady běžných kardiologických vyšetřovacích metod, např. EKG, echokardiografie či koronarografie, neumožňují diagnózu jednoznačně potvrdit, ani vyvrátit. EKG může zůstat normální, mohou být ale vyjádřeny změny úseku ST (elevace i deprese), lze vidět inverze vln T, řadu převodních poruch, ale také „infarktové“ změny, pro které jsou nemocní mnohdy odesíláni ke koronarografii. Ta potom ukazuje normální nález na věnitých tepnách, při současně provedené kontrastní ventrikulografii často vidíme poruchu kinetiky LK. Echokardiograficky lze nalézt zmíněnou dysfunkci LK, častěji systolickou, ačkoli v úvodu může být přítomna izolovaná diastolická dysfunkce. Někdy nacházíme dilataci LK, jindy naopak nedilatovanou LK s hypertrofií stěn, porucha kinetiky může být někdy difúzní, a jindy naopak spíše ložisková. Z těchto skutečností vyplývá komplikovanost diagnostiky ZKMP či obecněji myokarditid uvedenými vyšetřovacími metodami.<sup>13</sup>

V současnosti máme k dispozici dvě vyšetřovací metody, které významně posouvají naše diagnostické možnosti a mohou zásadním způsobem přispět k detekci zánětlivého poškození myokardu – neinvazivní *magnetickou rezonancí* (MR) a invazivní *endomyokardiální biopsií* (EMB). Každá z nich má svá pozitiva i limitace, ideálním diagnostickým přístupem je jejich kombinace.

Magnetická rezonance má vedle své neinvazivity jednu podstatnou výhodu – odpadá při ní „chyba odběru“ (sampling error), která je typická pro endomyokardiální biopsii, a může tak zachytit i ložiskové změny, jež mohou uniknout bioptické diagnostice. Nevýhodou je naopak neschopnost zachytit diskrétní změny zejména v oblasti volné stěny pravé komory (PK), které mohou být pod rozlišovací úrovní MR. V diagnostice myokarditid se využívají především T<sub>2</sub>-vážené zobrazení a pozdní syčení (late enhancement) s použitím gadolinia. T<sub>2</sub>-vážené zobrazení zachycuje edém tkáně, spojený s akutní fází zánětu (potenciálně reverzibilní poškození), a pozdní syčení gadoliniem zobrazuje nekrotické a později fibrotické okrsky v myokardu (ireverzibilní poškození).<sup>14</sup> Zásadním nedostatkem MR ve srovnání s EMB je skutečnost, že stejně jako kterákoli jiná neinvazivní metoda nemůže přinést přímé informace z myokardu.

Jedinou kardiologickou metodou, jak získat vzorek srdeční tkáně *in vivo* je EMB. Je to poměrně jednoduchá a elegantní metoda, při níž transvasálně (v případě EMB prováděné z PK transvenózně) odebíráme několik vzorků ze stěny srdeční komory (nejčastěji pravé) k přímému vyhodnocení případných změn v myokardu.<sup>15</sup> EMB je v současnosti pokládána za „zlatý standard“ v diagnostice ZKMP, byť je jasné, že zmiňovaná chyba při odběru vzorků u potenciálně ložiskového poškození myokardu zásadním způsobem limituje senzitivitu tohoto vyšetření. Při srovnání EMB a MR ve skupině nemocných s elevací troponinu a ne-

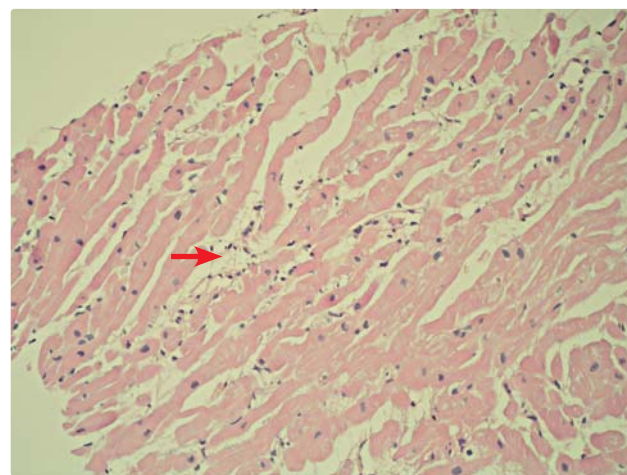
gativním koronarogramem bylo konstatováno, že samotná MR vedla k diagnóze myokarditidy u 58 % nemocných, zatímco EMB u 81 %. Při jejich kombinaci byla správná diagnóza (což v citované práci nebyla pouze myokarditida, ale také např. srdeční amyloidóza, infarkt myokardu nebo hypertrofická či dilatační kardiomyopatie) detekována u 95 % nemocných sledovaného souboru.<sup>16</sup> Další zásadní výhodou EMB je možnost detekovat přítomnost virů (resp. jiných patogenů) v myokardu. Znalost této skutečnosti je přitom pro rozhodování o možných terapeutických intervencích zcela nezbytná.

Nahlédneme-li do historie, prvním pokusem o využití EMB v diagnostice myokarditid bylo formulování tzv. Dallaských kritérií v druhé polovině 80. let 20. století. Ta se opírala o histologické hodnocení vzorků myokardu (obrázek 1).<sup>17</sup> Postupem času bylo však stále zřejmější, že samotné histologické hodnocení EMB je velmi málo senzitivní (být vysoce specifické). To zabránilo jeho širšímu využití v klinické praxi a vedlo až k tomu, že na většině pracovišť byla bioptická diagnostika myokarditid opuštěna.<sup>18</sup>

V druhé polovině 90. let minulého století se proto objevila snaha o využití přesnějších a senzitivnějších metod detekce a typizace infiltrujících buněk za použití imunohistologických metod hodnocení bioptických vzorků. Pionýry se v této problematice stali němečtí autoři, kteří navrhli několik konceptů hodnocení, aby je nakonec sjednotili v tzv. Marburgské klasifikaci myokarditid, kde vedle stanovení nezbytného počtu  $\geq 14$  infiltrujících leukocytů na mm<sup>2</sup> tkáně byla zdůrazněna nutnost pátrat po genomu případných patogenů v myokardu.<sup>4,19</sup>

Po předchozím ústupu od provádění EMB v diagnostice ZKMP se tato koncepce stala základem pro renesanci zájmu o tuto metodu, a vlastně tak otevřela moderní éru diagnostiky myokarditid založené na endomyokardiální biopsii.<sup>20</sup>

**Cílem naší práce** bylo zhodnotit bioptické nálezy u nemocných s čerstvě vzniklým srdečním selháním neischemické etiologie a následně srovnat vstupní klinické, echokardiografické, hemodynamické a některé laboratorní parametry ve skupinách s průkazem zánětu v myokardu a bez něj.



Obrázek 1 Histologie – barvení hematoxylin-eosinemem – šipkou označena leukocytární infiltrace



## Soubor nemocných a metodika

Do sledování byli zařazeni pacienti se srdečním selháním trvající méně než 12 měsíců, u nichž byla vyloučena alternativní příčina srdečního selhání, zejména ischemická choroba srdeční (charakterizovaná hemodynamicky významnou stenózou na hlavních věnčitých tepnách), dále srdeční selhání primárně způsobené chlopenní vadou, toxonutritivním poškozením myokardu, dlouhotrvající nekorigovanou hypertenzí, nekorigovanou endokrinopatií, posttachykardickou kardiomyopatií, postižením funkce myokardu onkologickou léčbou apod. U všech nemocných bylo provedeno běžné laboratorní vyšetření, echokardiografické vyšetření podle obvyklých pravidel včetně zhodnocení tkáňové dopplerovských parametrů (TDI) systolické a diastolické funkce levé i pravé komory pomocí pulsní dopplerovské techniky. Systolická rychlost pohybu mitrálního anulu (Sm) a časné diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu (Em) byly vypočítány jako průměr z hodnot naměřených na septálním a laterálním okraji mitrálního anulu v apikální čtyřdutinové projekci, systolická (Stri) a časné diastolická (Etri) rychlost pohybu trikuspidálního anulu byla hodnocena na laterálním okraji trikuspidálního anulu v téže projekci. Koronarografické vyšetření k vyloučení koronární etiologie dysfunkce LK bylo provedeno u všech nemocných starších 35 let. V případech, kdy přetrvávala systolická dysfunkce levé komory po minimálně 14denní standardní léčbě srdečního selhání, byla provedena EMB. Za vstupní kritérium jsme v souladu s dalšími autory pokládali snížení ejekční frakce (EF) levé komory pod 40 %.<sup>21</sup> U nemocných, kteří splnili vstupní kritéria a neměli žádné vylučovací kritérium, byla v lokální anestezii z „jednoho vpichu“ cestou pravé vena jugularis interna provedena pravostranná katetrizace s následnou EMB z PK, preferenčně z oblasti mezikomorového septa. Při pravostranné katetrizaci byly změřeny tlaky v pravostranných srdečních oddílech, plicnici a v zaklínění a byl proveden výpočet minutového výdeje termodiluční metodou. Endomyokardiální biopsie byla prováděna pod echokardiografickou kontrolou, jak je v brněnském transplantačním centru obvyklé.<sup>22</sup> Odebráno bylo deset vzorků myokardu z různých částí PK (pět na histologické a imunohistologické vyšetření, pět na molekulárně genetické vyšetření). Výsledky byly vyšetřeny histologicky, imunohistologicky a molekulárně geneticky metodou kvantitativní PCR v reálném čase, zaměřené na detekci genomu parvoviru B19 (PVB19), lidského herpetického viru 6 (HHV 6), adenoviru (ADV), enteroviru (EV), viru herpes simplex 1 a 2 (HSV1, 2), cytomegaloviru (CMV) a viru Epsteina-Barrové (EBV), a také genomu *Borrelia burgdorferi* (*sensu lato*). Imunohistologický nálezy byl pokládán za pozitivní (tedy za průkazný pro myokarditidu) tehdy, pokud bylo nalezeno v průměru více než 14 infiltrujících leukocytů (LCA+ buněk) a/nebo více než 7 T-lymfocytů (CD3+ buněk) na mm<sup>2</sup> tkáně.<sup>19,23</sup> Podle výsledku imunohistologického vyšetření byli nemocní zařazeni do dvou skupin – s přítomností zánětu v myokardu – ti byli klasifikováni jako ZKMP, a bez známek zánětu (resp. s podhraničním počtem infiltrujících buněk v myokardu), kteří byli klasifikováni jako DKMP. Nálezy

v obou těchto skupinách byly vzájemně srovnány. Parametry s normálním rozložením byly porovnány dvouvýběrovým t-testem, u parametrů s negaussovským rozložením byl použit dvouvýběrový Wilcoxonův test. Za statisticky významné byly pokládány hodnoty  $p < 0,05$ .

**Charakteristika souboru:** Hodnoceno bylo 50 nemocných průměrného věku  $45 \pm 12$  let s převahou mužů (38 mužů, 12 žen). EF LK byla průměrně  $25 \pm 8$  %, doba trvání symptomů  $3,5 \pm 3,2$  měsíce. Nemocní se při přijetí k hospitalizaci nacházeli ve funkční třídě NYHA  $2,7 \pm 0,5$  (do třídy I a I–II byl zařazen jeden pacient, do třídy II a II–III 24 pacientů, do třídy III a III–IV 25 pacientů). Další charakteristiky celého souboru jsou uvedeny v prvním sloupci *tabulky 1*.

## Výsledky

Diagnostická kritéria myokarditidy splnilo 28 nemocných z 50 (tj. 56 %), kteří byli klasifikováni jako ZKMP. Zbýlých

Tabulka 1 Charakteristika souboru a porovnání výsledků obou skupin

	Průměr ± SD (všichni, n = 50)	Průměr ± SD (ZKMP, n = 28)	Průměr ± SD (DKMP, n = 22)	p (ZKMP vs DKMP)
CRP (mg/l)	16 ± 42	22 ± 55	9 ± 19	0,38*
NT-proBNP (ng/l)	3 480 ± 3 560	3 511 ± 3 617	3 442 ± 3 574	0,87*
Trvání symptomů (měsíce)	3,5 ± 3,2	2,9 ± 3,2	4,3 ± 3,0	0,012*
Věk (roky)	45 ± 12	44 ± 14	46 ± 9	0,50+
Třída NYHA	2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,5	2,6 ± 0,5	0,33+
MPA (mm Hg)	26 ± 10	22 ± 8	30 ± 10	0,008+
PCW (mm Hg)	17 ± 8	15 ± 7	20 ± 9	0,024+
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2,2 ± 0,5	2,2 ± 0,5	2,1 ± 0,5	0,29+
EF LK (%)	25 ± 8	26 ± 8	24 ± 8	0,41+
Dd (mm)	67 ± 9	64 ± 9	70 ± 8	0,029+
Ds (mm)	58 ± 9	56 ± 10	61 ± 8	0,047+
EDV (ml)	237 ± 68	218 ± 67	262 ± 63	0,022+
ESV (ml)	176 ± 59	160 ± 59	197 ± 55	0,027+
PK (mm)	35 ± 6	33 ± 5	36 ± 5	0,039+
Sm (cm/s)	5,3 ± 1,7	5,5 ± 1,7	5,1 ± 1,6	0,47*
Em (cm/s)	6,2 ± 2,2	6,5 ± 2,0	5,9 ± 2,4	0,30*
Stri (cm/s)	10,8 ± 2,4	10,5 ± 2,0	11,2 ± 2,8	0,37*
Etri (cm/s)	9,4 ± 3,3	9,0 ± 2,4	9,8 ± 3,9	0,64*
E (cm/s)	78,2 ± 23,6	78,1 ± 26,1	78,3 ± 20,5	0,83*
E/Em	14,4 ± 8,2	12,7 ± 4,8	16,2 ± 10,6	0,44*

\* Wilcoxonův test s t-aproximací

+ t-test

CRP – C-reaktivní protein, MPA – střední tlak v plicnici, PCW – tlak v zaklínění, CI – srdeční index, EF LK – ejekční frakce levé komory, Dd – diastolický rozměr LK, Ds – systolický rozměr levé komory, EDV – end-diastolický objem LK, ESV – end-systolický objem LK, PK – diastolický rozměr pravé komory, Sm – systolická rychlost pohybu mitrálního anulu, Em – časné diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu, E – rychlost toku časné diastolického plnění LK

22 (44 %) bylo zařazeno do skupiny nezánettivých DKMP. U 29 nemocných (58 %) byl v myokardu detekován virový genom. Nejčastěji zachyceným virem byl PVB19, podrobnější data o záchytu jednotlivých agens jsou uvedena v tabulce 2. Virový genom byl přítomen v 17 případech ve skupině ZKMP (61 %) a ve 12 případech ve skupině DKMP (55 %). U nemocných s přítomností viru v myokardu byl zánět detekován v 17 případech z 29 případů (tj. v 59 %), zatímco u nemocných bez přítomnosti viru ve 12 případech (41 %). U 11 pacientů z 28, kteří měli ZKMP, nebyl v myokardu nalezen virový genom (tj. v 39 %).

Při srovnání obou skupin nebyl nalezen rozdíl ve věku při přijetí, EF LK, třídě klasifikace NYHA nebo hodnotě CRP či NT-proBNP. U pacientů s DKMP byl nalezen větší diastolický rozměr levé komory než u pacientů se ZKMP ( $70 \pm 8$  mm vs.  $64 \pm 9$  mm), resp. systolický rozměr LK ( $61 \pm 8$  mm vs.  $56 \pm 10$  mm). Statisticky významně se v obou skupinách lišily rovněž end-diastolický objem LK (EDV)  $262 \pm 63$  ml (DKMP) vs.  $218 \pm 67$  ml (ZKMP), resp. end-systolický objem LK (ESV)  $197 \pm 55$  ml (DKMP) vs.  $160 \pm 59$  ml (ZKMP), a také rozměr pravé komory  $36 \pm 5$  mm (DKMP) vs.  $33 \pm 5$  mm (ZKMP) (ve všech případech  $p < 0,05$ ). Ostatní echokardiografické parametry se v obou skupinách významně nelišily. Ve skupině ZKMP byla statisticky kratší doba trvání symptomů než ve skupině s DKMP ( $2,9 \pm 3,2$  vs.  $4,3 \pm 3,0$  měsíce;  $p < 0,05$ ). Při pravostanné katetrizaci byly ve skupině ZKMP naměřeny nižší hodnoty středního tlaku v plicnici (MPA) než ve skupině DKMP ( $22 \pm 8$  mm Hg vs.  $30 \pm 10$  mm Hg;  $p < 0,01$ ), resp. tlaku v zaklínění (PCW) ( $15 \pm 7$  mm Hg vs.  $20 \pm 9$  mm Hg;  $p < 0,05$ ). Podrobné srovnání všech výsledků obou skupin viz druhý a třetí sloupec tabulky 1, statistická významnost rozdílu je uvedena ve čtvrtém sloupci.

## Diskuse

První patologické popisy zánětlivého poškození myokardu pocházejí z předminulého století.<sup>6,24,25</sup> Po mnoho dalších let byl této problematice věnován kolísavý zájem, až v posledních desetiletích se myokarditidám dostává poměrně značné a narůstající pozornosti.

Podle poslední evropské klasifikace kardiomyopatií je ZKMP zařazena mezi nefamiliární dilatační kardiomyopatie.

Tabulka 2 Četnost záchytu jednotlivých agens

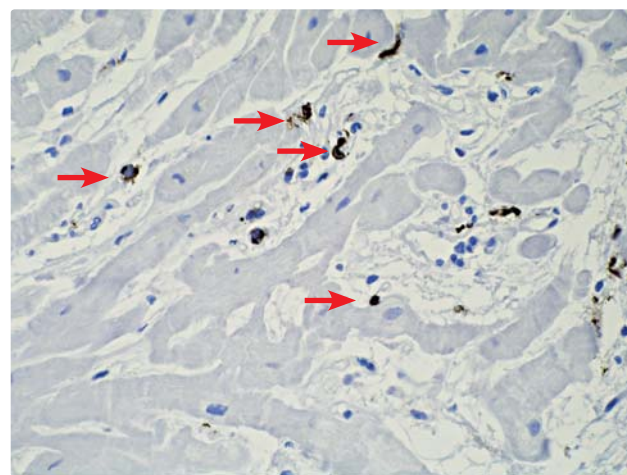
Parvovirus B19	27 (93 %)
Lidský herpes virus 6	1 (3 %)
Enteroviry	0 (0 %)
Adenovirus	0 (0 %)
Cytomegalovirus	1 (3 %)
Virus Epsteina-Barrové	2 (7 %)
Herpes simplex virus 1	3 (10 %)
Borrelia burgoferi	0 (0 %)
Duální infekce	5 (17 %)

tie.<sup>26</sup> Toto zařazení má však některá úskalí či rozpory, zejména pomíjí určitý geneticky podmíněný charakter reakce imunitního systému, který zvyšuje dispozici pro rozvoj ZKMP při setkání s potenciálně kardiotropním agens.<sup>25</sup> Z toho vyplývá možný „familiární“ výskyt myokarditid, což jsme u našich nemocných, resp. v jejich rodinách, skutečně pozorovali.

Na našem pracovišti jsme se o bioptickou diagnostiku ZKMP poprvé snažili ještě v éře Dallaských kritérií, tyto aktivity ale byly utlumeny mizivými diagnostickými i terapeutickými výstupy. Zůstávali jsme tak dlouho poměrně bezradní, a tato diagnóza byla pro nás, stejně jako pro řadu jiných, jednou z nejobtížnějších. Velmi přesně tehdejší situaci vystihl prof. Gregor v učebnici *Kardiologie* z roku 1999, když napsal: „...ani při využití všech diagnostických metod však nejsme často ušetřeni diagnostických rozpaků a v horším případě i omylů.“<sup>27</sup>

I dnes stále platí, že přes značný a akcelerující pokrok v našich znalostech i diagnostických a terapeutických možnostech, zůstává toto onemocnění velmi často diagnostickým „oříškem“.

Jak bylo zmíněno dříve, snaha využít EMB pro diagnostiku myokarditid je starší než dvě desetiletí. V souvislosti s celosvětovým rozvojem programu transplantace srdce, kde EMB dodnes slouží jako jediná spolehlivá metoda pro záchyt rejekce transplantovaného štěpu, došlo k vývoji nových biptomů umožňujících bezpečné provádění EMB s nízkým rizikem komplikací. Navíc jistá podobnost zánětlivé infiltrace myokardu při myokarditidě se situací při rejekci transplantovaného srdce vedla ke snaze definovat (podobně jako při klasifikaci rejekce transplantovaného srdečního štěpu) diagnostická kritéria, která by přinesla jasnou odpověď na otázku přítomnosti či nepřítomnosti zánětlivých změn v myokardu. Prvním takovým pokusem bylo vytvoření Dallaských kritérií, dalším krokem vpřed bylo zdokonalení hodnocení bioptických vzorků, a to jednak využitím imunohistologických metod typizace leukocytů (obrázek 2), a také detekcí zvýšené exprese HLA antigenů (zejména HLA-DR), která je při zánětu vyjádřena (tato metoda je však limitována subjektivním hodnocením změn stejně jako jejich semikvantitativní klasifikací). Další velmi



Obrázek 2 Imunohistologie – znázornění LCA+ buněk – označeny šipkou

důležitou součástí vyšetření biotických vzorků je pátrání po přítomnosti infekčních agens v myokardu. Nejčastěji se k tomu používá metoda PCR, dalšími možnostmi jsou *in situ* hybridizace a elektronová mikroskopie. Pro rozhodnutí o případné protivirové, antibiotické či imunomodulační léčbě je zásadní rovněž určení konkrétního etiologického agens. Navíc, především v případě PVB19, je důležité stanovit také jeho množství – tzv. virovou nálož (viral load). V posledních letech jsme byli svědky zajímavé změny, kdy enteroviry (echoviry, coxsackie viry) a adenoviry, které byly v minulosti pokládány za nejčastější příčinu myokarditid, byly v pozici nejčastěji se vyskytujících virů nahrazeny PVB19 a HHV6.<sup>28</sup> Diskuse o významu přítomnosti PVB19 v myokardu nemají zatím jasný závěr, v současnosti jde o nejčastěji zachycený virus v myokardu, který bývá ale nacházen velmi často (až v 85 % případů!) i v myokardu „zdravých“ jedinců, resp. těch, kteří podstupují kardiokirurgický výkon pro např. chlopenní vady či ICHS.<sup>29</sup> Minimálně v určité části případů je tedy PVB19 pravděpodobně pouhým „neviným zúčastněným“ bez jakékoli etiologické souvislosti s případným zánětem myokardu či dysfunkcí levé komory.<sup>30</sup> Bylo prokázáno, že množství PVB19 v myokardu – tedy virová nálož – musí být nad hranicí 500 genomových ekvivalentů (ge) na mikrogram nukleové kyseliny, jinak není dostatečné pro indukci zánětu. Na druhou stranu je množství genomových ekvivalentů u nemocných s DKMP vyšší než u zdravých kontrol, byť obě hodnoty jsou pod zmíněnou hranicí 500 ge/μg nukleové kyseliny (a také pod hodnotou nalézanou u nemocných s přítomným zánětem).<sup>31</sup> Další metodou určení aktivity viru je měření množství mRNA, která odráží intenzitu virové replikace. Zajímavé jsou práce českých autorů, kteří našli velmi častou přítomnost *Borrelia burgdorferi* v myokardu nemocných se ZKMP, a kteří referují o významném zlepšení funkce LK po antibiotické léčbě cefalosporiny.<sup>32</sup> Přítomnost patogenů v myokardu je důležitá také z pohledu případné imunopresivní léčby – ukazuje se, že podání imunoprese v přítomnosti virů v myokardu může vést ke zhoršení funkce LK, zatímco u nemocných bez záchytu virového genomu se známkami myokarditidy se podle zatím spíše ojedinělých prací ukazuje příznivý účinek léčby kombinací kortikoidů s azathioprinem.<sup>9,22,33</sup> Tyto nálezy však bude nezbytné potvrdit dalšími prospektivními randomizovanými studiemi, aby se imunopresivní léčba případně mohla stát „evidence based“ terapií u přesně definovaných nemocných se ZKMP, a tím změnit stávající terapeutickou bezradnost přetrvávající i v těch případech, kdy jsme již překonali bezradnost diagnostickou. Mnohem delší cesta nejspíš čeká na protivirovou léčbu, kde existuje ještě méně dat než v případě imunoprese. Některé práce ukázaly příznivý účinek interferonu v léčbě zejména enterovirových a adenovirových myokarditid, výsledky z jiných větších souborů (studie BICC) byly však spíše rozpačité.<sup>34,35</sup>

## Závěr

Recentní dilatační kardiomyopatie v našem souboru měla v 56 % případů zánětlivou etiologii. U 58 % nemocných byl

v myokardu nalezen virový genom. Pacienti s DKMP měli ve srovnání se skupinou nemocných se ZKMP větší systolický i diastolický rozměr LK, větší EDV a ESV LK, a také větší rozměr PK. Nemocní se ZKMP měli kratší dobu trvání symptomů a nižší hodnoty MPA a PCW. V dalších klinických, laboratorních a echokardiografických parametrech včetně charakteristik TDI se obě skupiny významně nelišily.

## Literatura

1. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2007;49:K5–K34.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2388–2442.
3. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report – 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1089–1103.
4. Kühl U, Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP. Immunohistological evidence for chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1996;75:295–300.
5. Cooper LT. The heat is off: immunosuppression for myocarditis revisited. *Eur Heart J* 2009;30:1936–1939.
6. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001;85:499–504.
7. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995;333:269–275.
8. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841–842.
9. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis. Virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003;107:857–886.
10. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007;28:1326–1333.
11. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 2011;32:897–903.
12. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997;95:163–168.
13. Mangani JW, Dec WG. Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006;113:876–890.
14. Friedrich MG, Sechtem U, Schultz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;17:1475–1487.
15. Wu LA, Lapeyre AC, Cooper LT. Current role of endomyocardial biopsy in the management of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1030–1038.
16. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:2869–2879.
17. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987;18:619–624.
18. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: Death of Dallas criteria. *Circulation* 2006;113:593–595.
19. Maisch B, Bultman B, Factor S. World Heart Federation consensus conference's definition on inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy. *Heartbeat* 1999;4:3–4.
20. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116:2216–2233.



21. Kuchynka P, Paleček T, Šimek S, et al. Zánětlivá kardiomyopatie: aktuální pohled na diagnostiku a léčbu. *Cor Vasa* 2009;51:32–37.
  22. Bedanova H, Necas J, Petrikovits E, et al. Echo-guided endomyocardial biopsy in heart transplant recipients. *Transpl Int* 2004;17:622–625.
  23. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009;30:1995–2002.
  24. Cooper LT. Myocarditis. *Dialog Cardiovasc Med* 2009;14:155–168.
  25. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008;29:2073–2082.
  26. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–276.
  27. Gregor P. Myokarditidy. In Gregor P, Widimský P. *Kardiologie*. Praha: Galén, 1999:462–467.
  28. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with „idiopathic“ left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111:887–893.
  29. Kuethe F, Lindner J, Matsche K, et al. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clin Infect Dis* 2009;49:1660–1666.
  30. Lotze U, Egerer R, Glück B, et al. Low level myocardial parvovirus B19 persistence is a frequent finding in patients with heart disease but unrelated to ongoing myocardial injury. *J Med Virol* 2010;82:1449–1457.
  31. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med* 2010;362:1248–1249.
  32. Paleček T, Kuchynka P, Hulínská D, et al. Presence of *Borrelia burgdorferi* in endomyocardial biopsies in patients with new-onset unexplained dilated cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol* 2010;199:139–143.
  33. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:39–45.
  34. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon- $\beta$  treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107:2793–2798.
  35. Heymans S, Hirsch E, Anker SD, et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:119–129.
- 

*Došlo do redakce: 3. 10. 2011*

*Přijato: 12. 10. 2011*