



Kasuistika | Case report

Velkobuněčná myokarditida – kasuistika a stručné shrnutí problematiky

(Giant-cell myocarditis – A case report and a brief review)

Jan Látal^a, Miloslav Špaček^a, Jan Přeček^a, Zbyněk Tüdös^b, Martin Hutyra^a, Tomáš Tichý^c, Miloš Táborský^a

^a I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

^b Radiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

^c Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 11. 9. 2017

Přepřacován: 21. 10. 2017

Přiját: 24. 10. 2017

Dostupný online: 20. 11. 2017

Klíčová slova:

2D longitudinální strain

Fulminantní myokarditida

Velkobuněčná myokarditida

Keywords:

2D longitudinal strain

Fulminant myocarditis

Giant-cell myocarditis

ABSTRAKT

Velkobuněčná myokarditida je vzácným onemocněním s vysokou morbiditou a mortalitou. Ve většině případů probíhá pod obrazem fulminantní myokarditidy. Základem terapie je agresivní imunosuprese kombinovaná s léčbou srdečního selhání, nezřídka je nutná i mechanická podpora oběhu či srdeční transplantace. V této kasuistice předkládáme případ pacienta trpícího velkobuněčnou myokarditidou, který, navzdory rychlé diagnóze a okamžité agresivní léčbě, zemřel krátce po srdeční transplantaci.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Giant-cell myocarditis is an extremely rare disease with high morbidity and mortality. In the majority of cases, the course of the disease is in the form of fulminant myocarditis. The cornerstone of the treatment is aggressive immunosuppressive therapy in addition to heart failure treatment, however, the need for mechanical circulatory support or heart transplant is high. In our case report, we present a patient suffering from giant-cell myocarditis, who, despite rapid diagnosis and prompt aggressive treatment, died shortly after heart transplant.

Adresa: MUDr. Miloslav Špaček, FESC, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc, e-mail: mildaspacak@gmail.com

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.10.010

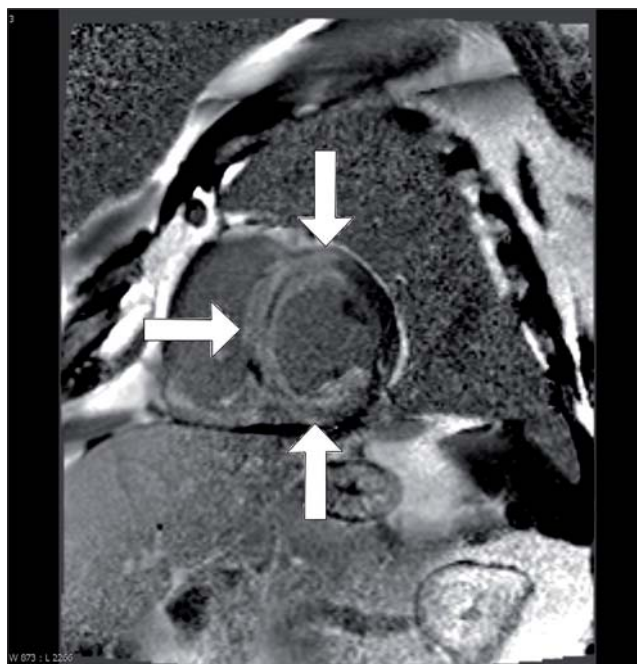
Úvod a stručné shrnutí problematiky

Velkobuněčná myokarditida (giant cell myocarditis, GCM) je vzácná forma myokarditidy poprvé popsána Saltykowem v roce 1905 [1]. Vzhledem k její vzácnosti nejsou k dispozici jednoznačná data týkající se prevalence onemocnění, nicméně pitevní studie ukazují incidenci onemocnění přibližně 0,007–0,053 % z pitvaných [2]. Průměrný věk výskytu GCM spadá do čtvrté dekády života, přičemž onemocnění není věkově ani pohlavně specifické.

Jednoznačná etiologie GCM není známa, nejspíše se jedná o autoimunitní proces spouštěný množstvím značně odlišných nox. Mimoto je pravděpodobně spojena s dalšími autoimunitními chorobami [3], jejichž spektrum je však velmi široké a není orgánově specifické. Experimentálně lze navodit onemocnění s obdobným histologickým obrazem u Lewisových krys imunizací myozinem [4], což dále podporuje autoimunitní původ onemocnění. Ačkoliv klinické i experimentální práce poukazují na závislost spíše na buněčné nežli protilátkové imunitě [5,6], imunologické abnormality jistě nejsou jedinou složkou patogeneze onemocnění – je dobře dokumentována i cévní složka onemocnění [7], stejně jako defekt desmosomů interkalárních disků obdobný jako u arytmogenní kardiomyopatie [8].

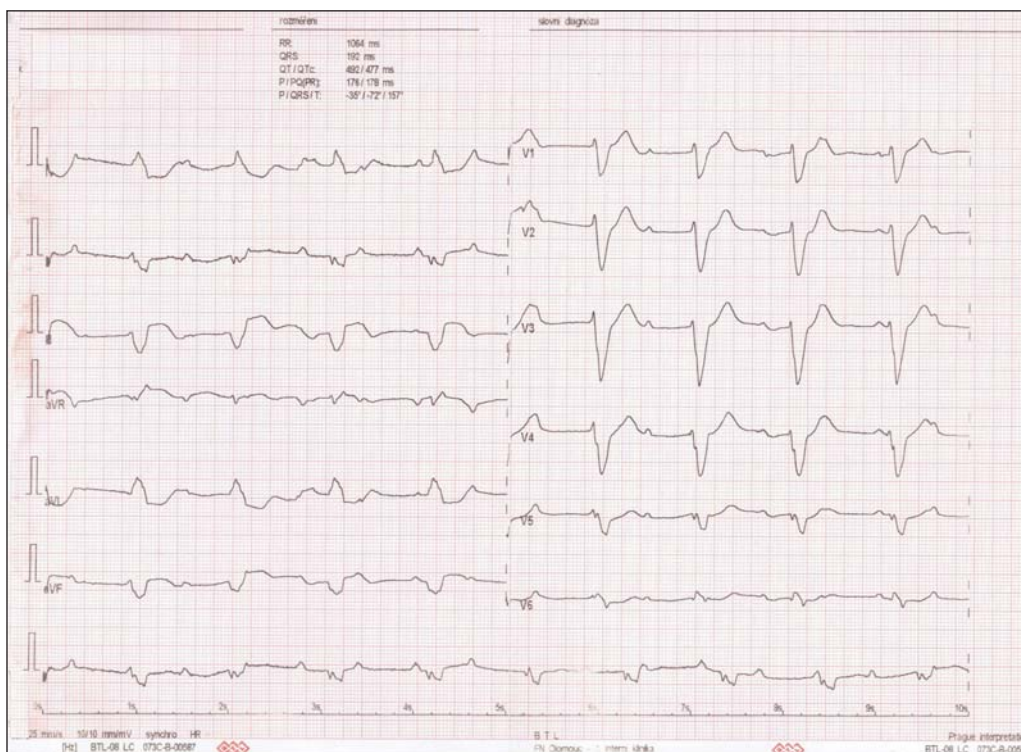
Klinický obraz pacientů trpících GCM je nespecifický, většinou s rychlou progresí srdečního selhání odpovídající fulminantní myokarditidě s průměrnou dobou tři měsíce od diagnózy k úmrtí či srdeční transplantaci u neléčených pacientů. Poruchy převodního systému jsou častější ve srovnání s lymfocytární myokarditidou [9], nález ale není specifický.

V současné době není žádná z neinvazivních metod zcela specifická k určení diagnózy GCM. Echokardiogra-

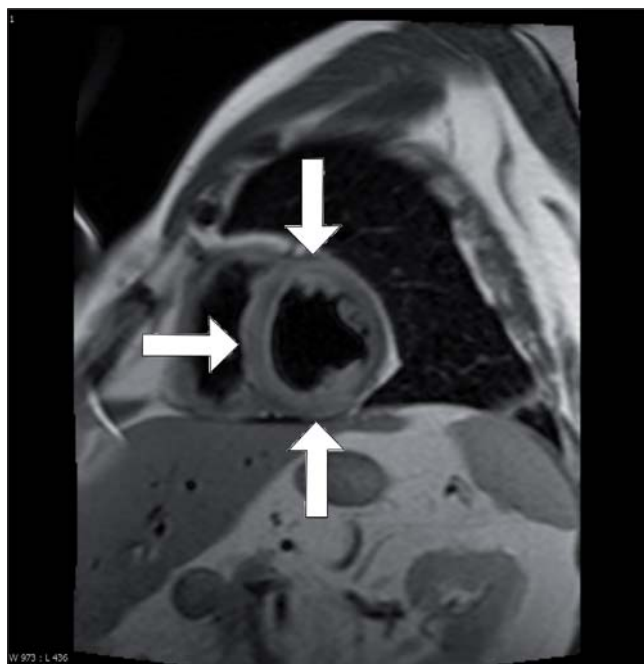


Obr. 2 – Magnetická rezonance srdce s fokálním pozdním syčením gadoliniem (bílé šipky)

fickým nálezem jsou spíše difúzní poruchy kinetiky neodpovídající koronárním teritoriím. Dilatace levé komory není častá [10]. Magnetická rezonance (MR), která se stala standardní vyšetřovací modalitou pro myokarditidu, typicky nalézá mnohočetná ložiska pozdního syčení gadoliniovým kontrastem (LGE) „záplatovitého“ charakteru, která jsou rozprostřena kdekoli v myokardu bez predilekčního postižení jednotlivých vrstev a opět neodpovída-



Obr. 1 – AV blokáda III. stupně



Obr. 3 – T2 vážený sken s edémem (bílé šipky)

jí koronární anatomii [11]. Podobný obraz však může být nalezen i u srdeční sarkoidózy a dalších chorob.

Častým nálezem u GCM je přítomnost autoprotilátek proti myokardu, jejich význam ale zůstává sporný, neboť jsou často přítomny jak u pacientů s lymfocytární myokarditidou, tak i u zdravých kontrol [12].

Jedinou možností definitivní diagnózy GCM je histologické vyšetření pomocí endomyokardiální biopsie (EMB). Patognomický je nález obrovských mnohojaderných buněk Langhansova typu a současně nepřítomnost granulomů. V případě GCM je senzitivita endomyokardiální biopsie poněkud vyšší než pro lymfocytární myokarditidu díky autoimunitnímu původu onemocnění – pouze 15 % bývá falešně negativních [13].

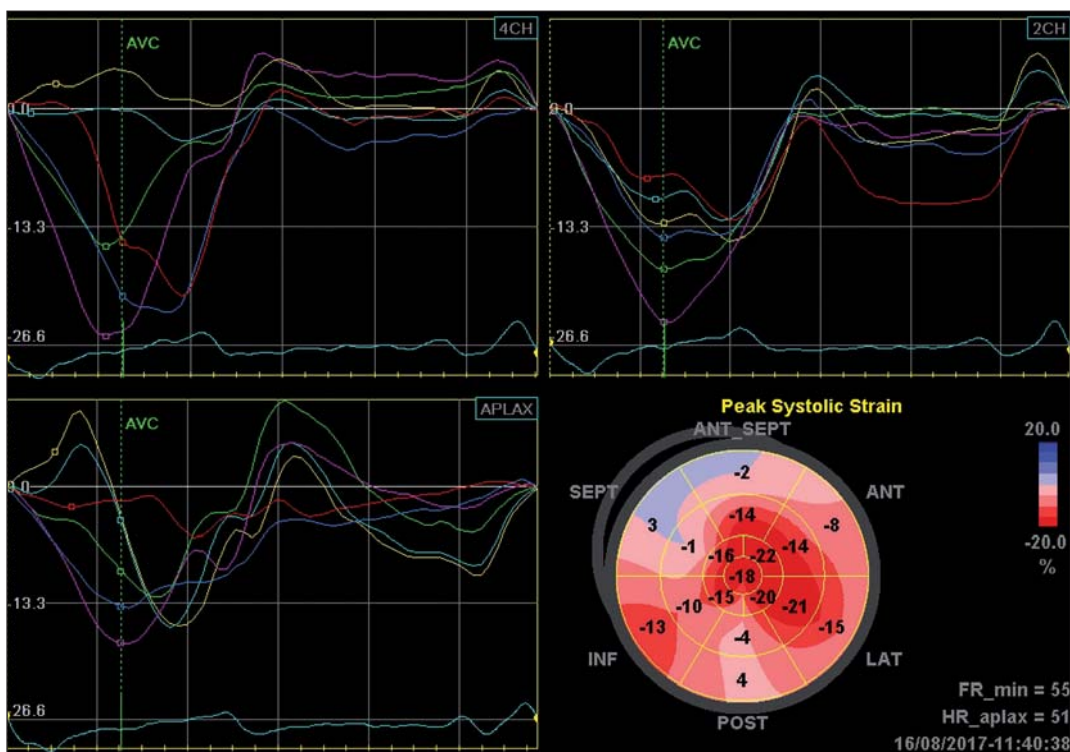
Vzácnost onemocnění prakticky znemožňuje stanovení optimálního terapeutického postupu. Na základě publikovaných dat je základem farmakoterapie kombinovaná imunosuprese cílená na buněčnou imunitní reakci, obsahující cyklosporin A nebo sirolimus (v případě průkazu toxicity cyklosporinu) [14]. Samotná terapie kortikosteroidy nepřináší prodloužení přežití a navzdory kombinované léčbě u třetiny nemocných lze v průběhu prvního roku předpokládat progresi onemocnění vyžadující srdeční transplantaci. Mimoto existuje i významné riziko setrvalých komorových tachykardií/komorové fibrilace či náhlé srdeční smrti, jež dosahuje v publikovaných souborech kumulativní incidence až 69 % [15]. Z tohoto důvodu je na rozdíl od lymfocytární myokarditidy implantace kardioverteru-defibrilátoru obecně doporučována. Mechanická podpora oběhu sloužící jako přemostění k následné transplantaci je dobře zavedenou metodou terapie velmi pokročilého srdečního selhání. V souvislosti s GCM nebyl pozorován rozdíl ve třiletém přežití oproti jiným pacientům po srdeční transplantaci [3], tudíž by pacienti s GCM neměli být vyřazeni z programu transplantace srdce pouze z důvodu existujícího rizika rekurence onemocnění ve štěpu [16].

Kasuistika

Osmačtyřicetiletý muž, bělošského původu, vyhledal lékařské vyšetření pro synkopy a progredující dušnost. Vstupní fyzikální vyšetření bylo bez pozoruhodností kromě bazálních chrůpků a lehké bradykardie s pulsní frekvencí kolem 50 stahů za minutu. Na EKG byla patrná atrioventrikulární (AV) blokáda III. stupně se širokým komplexem QRS (193 ms) tvaru blokády levého Tawarova raménka (obr. 1). Při laboratorním vyšetření byly následně zjištěny výrazné zvýšení hodnoty troponinu I a lehce zvýšená hodnota C-reaktivního proteinu. Radiogram hrudníku prokázal intersticiální plicní edém st. IIC (klasifikace dle Meszarosze) a echokardiografickým vyšetřením byla následně zjištěna hypokineze báze interventrikulárního septa a akineze spodní stěny, zároveň byla vyloučena dilatace srdečních oddílů. Pacient podstoupil selektivní koronární angiografii, která vyloučila stenózu koronárních tepen. Terapie byla zahájena kličkovými diuretiky s dobrým účinkem.

Diagnóza myokarditidy se zdála velmi pravděpodobná, proto byla provedena magnetická rezonance srdce a následně endomyokardiální biopsie. Magnetická rezonance prokázala transmurální pozdní syčení gadoliniem v mnohočetných lokalizacích (obr. 2) a edém zejména v oblasti komorového septa (obr. 3), což bylo ve shodě s výsledky 2D longitudinálního strain echokardiogramu (obr. 4). Při EMB byly vzorky odebrány z pravé strany komorového septa, hrotu, báze a výtokového traktu pravé komory s nálezem nápadného lymfocytárního infiltrátu. Ve vzorku z báze pravé komory byly přítomny vícečetné mnohojaderné CD68 pozitivní obrovské buňky, které stanovily diagnózu GCM (obr. 5). Bezodkladně byla zahájena kombinovaná imunosupresivní terapie kombinující kortikosteroidy a cyklosporin, která vedla ke snížení spotřeby diuretik a regresí AV blokády z III. na I. stupeň. Čtvrtý den hospitalizace však byl zachycen během setrvalé komorové tachykardie s hemodynamickou nestabilitou vyžadující urgentní elektrickou kardioverzi (obr. 6) a stav byl dále komplikován opětovnou progresí AV převodní poruchy až do kompletní AV blokády, a proto byla indikována implantace biventrikulárního kardioverteru-defibrilátoru (BiV-ICD). Pacient byl propuštěn a sledován formou častých ambulantních kontrol, avšak po přibližně dvou měsících došlo k rapidnímu zhoršení a pacient byl rehospitalizován pro těžkou dušnost. Echokardiografické vyšetření potvrdilo výraznou progresi dysfunkce levé komory srdeční a z paměti BiV-ICD byly vyvolány četné běhy komorových tachykardií ve všech případech ukončené antitachykardickým pacingem. Opakovaná EMB opět potvrdila přítomnost velkobuněčného infiltrátu.

Navzdory posílení imunosupresivní léčby o mykofenolat-mofetil se stav pacienta rychle zhoršoval do obrazu syndromu nízkého srdečního výdeje. Pacient byl z důvodu počínající multiorgánové dysfunkce napojen na extrakorporální membránovou oxygenaci (ECMO) a zařazen na čekací listinu k urgentní srdeční transplantaci. Bohužel další průběh byl komplikován rozvojem sepse, konzumpční koagulopatie a hemolýzy a v tomto stavu byla 15. den od napojení na ECMO provedena transplantace srdce. Odpojení od mimotělního oběhu však bylo obtížné a po krátkodobé hemodynamické stabilizaci došlo k rozvoji

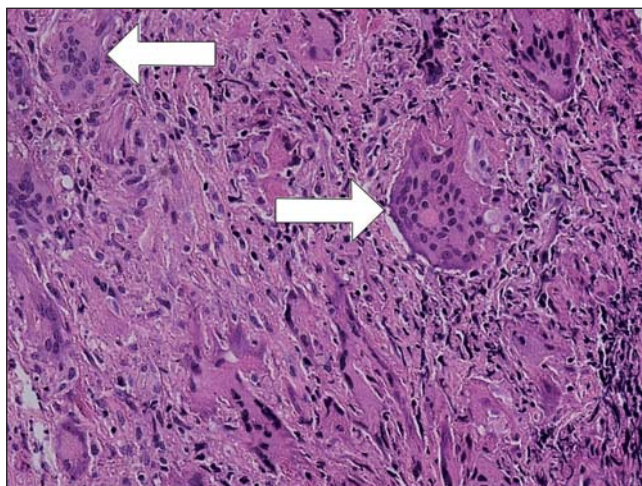


Obr. 4 – 2D longitudinální strain

nezvratného oběhového selhání. Pacient zemřel v den transplantace.

Diskuse

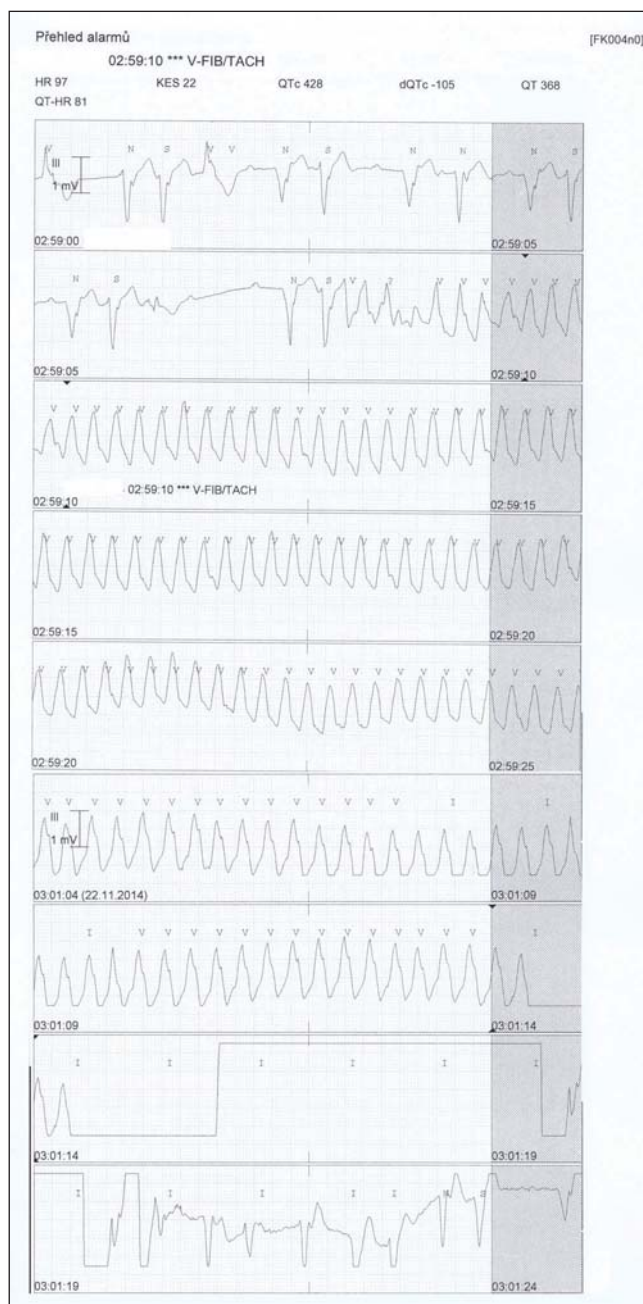
Velkobuněčná myokarditida je vzácné, avšak závažné onemocnění, které může mít nepříznivý průběh i přes časnou diagnózu a adekvátně volenou terapii. Pacient vykazoval běžné známky srdečního selhání, avšak v kombinaci s převodní poruchou, která je při GCM dosti častá [17,18]. Na počátku hospitalizace byla vyloučena ischemická choroba srdeční selektivní koronární angiografií, k čemuž



Obr. 5 – Endomyokardiální biopsie, barvení hematoxylin-eosinem, zvětšení 200×, ukazující velkobuněčný infiltrát (bílé šipky)

mohla být také využita CT koronarografie s velmi vysokou negativní prediktivní hodnotou [19]. Výsledek magnetické rezonance také dobře odpovídal publikovaným údajům: GCM, ve srovnání s lymfocytární myokarditidou, postihuje všechny vrstvy stěny a postižení je fokální [20]. Navíc celkový objem LGE bývá u GCM vyšší (až šestinásobně ve srovnání s lymfocytární myokarditidou) [11]. Zajímavostí je námi pozorovaná dobrá korelace mezi výsledkem 2D strain echokardiografie a ložisky LGE – využitelnost speckle-tracking metod ke zlepšení diagnostické výtěžnosti EMB však vyžaduje další ověření.

Ve shodě s doporučeným postupem [21] jsme bezodkladně zahájili imunosupresivní terapii kombinující kortikosteroidy a cyklosporin. Je však nutné poznamenat, že tento režim nebyl nikdy ověřen v prospektivní zaslepené studii. Při další progresi onemocnění byla léčba posílena o mykofenolát-mofetil, u něhož, stejně jako u rituximabu, se literárně udává úspěšné využití v léčbě GCM [22,23]. Druhý zmíněný však není v ČR pro tuto indikaci rutinně dostupný. Terapie elektrické nestability (spíše mnohočetné běhy monomorfních nežli polymorfní komorové tachykardie [24]) včetně arytmiické bouře je u těchto pacientů (obvykle s těžkou systolickou dysfunkcí) velmi obtížná a selhání standardních postupů (včetně ICD) často vyžaduje použití mechanické podpory oběhu. Radiofrekvenční ablace incesantních arytmií byla opakovaně uváděna v kasuistikách a může být zvažována jako záchranná terapie [25,26]. Srdeční transplantace je zavedenou možností léčby terminálního srdečního selhání. Není-li bezprostředně dostupná, lze pro přemostění využít mechanické srdeční podpory – nezřídka formou biventrikulární podpory z důvodu postižení obou komor [27]. V našem případě nebylo na vrub systémové infekce možné využít



Obr. 6 – Monomorfní komorová tachykardie ukončená elektrickou kardioverzí

biventrikulární podporu a ECMO zůstalo jedinou možností. Pokračování imunosupresivní terapie u pacientů na mechanické podpoře s sebou nese mnoho rizik (zejména infekčních) a jeho vliv je vzhledem k malé naději na zotavení přinejmenším sporný [27,28].

Závěr

Navzdory pokrokům v terapii velkobuněčná myokarditida stále zůstává velmi závažným onemocněním, jež postihuje často mladé a jinak zdravé pacienty s dosud dobrou životní prognózou. Rychlá diagnóza a promptní zahájení terapie hrají klíčovou roli v léčbě tohoto onemocnění, při-

čemž není radno váhat ani s agresivní invazivní léčbou u progresivně se zhoršujících pacientů. Vzhledem ke vzácnosti onemocnění není pravděpodobné, že se dočkáme v brzké době průlomů v léčbě a pro optimalizaci diagnostických a terapeutických postupů je zcela nezbytná mezinárodní spolupráce.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři vzhledem k tématu článku deklarují, že nemají žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Informovaný souhlas

Autoři prohlašují, že požadavky na udělení informovaného souhlasu se nevztahují na tento článek.

Literatura

- [1] S. Saltykow, Über diffuse myocarditis, Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin (1905) 139.
- [2] R. Okada, S. Wakafuji, Myocarditis in autopsy, Heart and Vessels Supplement 1 (1985) 23–29.
- [3] L.T. Cooper, G.J. Berry, R. Shabetai, Idiopathic giant-cell myocarditis – natural history and treatment, New England Journal of Medicine 336 (1997) 1860–1866.
- [4] M. Kodama, Y. Matsumoto, M. Fujiwara, et al., A novel experimental model of giant cell myocarditis induced in rats by immunization with cardiac myosin fraction, Clinical Immunology and Immunopathology 57 (1990) 250–262.
- [5] N. Neu, B. Ploier, C. Ofner, Cardiac myosin-induced myocarditis. Heart autoantibodies are not involved in the induction of the disease, Journal of Immunology (Baltimore, MD) 145 (1990) 4094–4100.
- [6] Y. Okura, K. Takeda, S. Honda, et al., Recombinant murine interleukin-12 facilitates induction of cardiac myosin-specific type 1 helper T cells in rats, Circulation Research 82 (1998) 1035–1042.
- [7] J. Deng, W. Ma-Krupa, A.T. Gewirtz, et al., Toll-like receptors 4 and 5 induce distinct types of vasculitis, Circulation Research 104 (2009) 488–495.
- [8] A. Asimaki, H. Tandri, E.R. Duffy, et al., Altered desmosomal proteins in granulomatous myocarditis and potential pathogenic links to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 4 (2011) 743–752.
- [9] R. Kandolin, J. Lehtonen, M. Kupari, Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults, Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 4 (2011) 303–309.
- [10] M. Berthelot-Richer, K. O'Connor, M. Bernier, et al., When should we consider the diagnosis of giant cell myocarditis? Revisiting 'classic' echocardiographic and clinical features of this rare pathology, Experimental and Clinical Transplantation 12 (2014) 565–568.
- [11] P. Poyhonen, M. Holmstrom, S. Kivisto, H. Hanninen, Late gadolinium enhancement on CMR and sustained ventricular tachycardia predict severe cardiac inflammation, Acta Cardiologica 69 (2014) 637–647.
- [12] B. Lauer, K. Padberg, H.P. Schultheiss, B.E. Strauer, Autoantibodies against human ventricular myosin in sera of patients with acute and chronic myocarditis, Journal of the American College of Cardiology 23 (1994) 146–153.

- [13] R.C. Shields, H.D. Tazelaar, G.J. Berry, L.T.J. Cooper, The role of right ventricular endomyocardial biopsy for idiopathic giant cell myocarditis, *Journal of Cardiac Failure* 8 (2002) 74–78.
- [14] L.A. Blauwet, L.T. Cooper, Idiopathic giant cell myocarditis and cardiac sarcoidosis, *Heart Failure Reviews* 18 (2013) 733–746.
- [15] K. Ekström, J. Lehtonen, R. Kandolin, et al., Incidence, risk factors, and outcome of life-threatening ventricular arrhythmias in giant cell myocarditis, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 9 (2016) e004559.
- [16] R.L. Scott, N.B. Ratliff, R.C. Starling, J.B. Young, Recurrence of giant cell myocarditis in cardiac allograft, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 20 (2001) 375–380.
- [17] R. Kandolin, J. Lehtonen, K. Salmenkivi, et al., Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression, *Circulation: Heart Failure* 6 (2013) 15–22.
- [18] Y. Okura, G.W. Dec, J.M. Hare, et al., A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis, *Journal of the American College of Cardiology* 41 (2003) 322–329.
- [19] Z. Samad, A. Hakeem, S.S. Mahmood, et al., A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department, *Journal of Nuclear Cardiology* 19 (2012) 364–376.
- [20] H. Bogabathina, P. Olson, V.K. Rathi, R.W.W. Biederman, Cardiac sarcoidosis or giant cell myocarditis? On treatment improvement of fulminant myocarditis as demonstrated by cardiovascular magnetic resonance imaging, *Case Reports in Cardiology* 2012 (2012) 1–5.
- [21] L.T. Cooper, C. El Amm, Giant cell myocarditis: diagnosis and treatment, *Herz* 37 (2012) 632–636.
- [22] G. Toscano, P. Tartaro, M. Fedrigo, et al., Rituximab in recurrent idiopathic giant cell myocarditis after heart transplantation: a potential therapeutic approach, *Transplant International* 27 (2014) e38–e42.
- [23] Y. Kamiyoshi, M. Takahashi, O. Yokoseki, et al., Mycophenolate mofetil prevents the development of experimental autoimmune myocarditis, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 39 (2005) 467–477.
- [24] M. Graner, J. Lommi, M. Kupari, et al., Multiple forms of sustained monomorphic ventricular tachycardia as common presentation in giant-cell myocarditis, *Heart* 93 (2007) 119–121.
- [25] V.S. Chauhan, I. Hameedullah, K. Nanthakumar, E. Downar, Epicardial catheter ablation of incessant ventricular tachycardia in giant cell myocarditis, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 19 (2008) 1219.
- [26] D. Heinzmann, D. Schibilsky, M. Gramlich, et al., Ablation of an electrical storm in a patient with giant cell myocarditis using continuous flow left ventricular assist device and percutaneous right ventricular assist device, *International Journal of Cardiology* 209 (2016) 84–86.
- [27] L.K. Murray, J. González-Costello, S.N. Jonas, et al., Ventricular assist device support as a bridge to heart transplantation in patients with giant cell myocarditis, *European Journal of Heart Failure* 14 (2012) 312–318.
- [28] C. Bireta, T. Tirilomis, M. Grossmann, et al., Long term biventricular support with Berlin Heart Excor in a Septuagenarian with giant-cell myocarditis, *Journal of Cardiothoracic Surgery* 10 (2015) 14.

Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.