



Zánětlivá kardiomyopatie

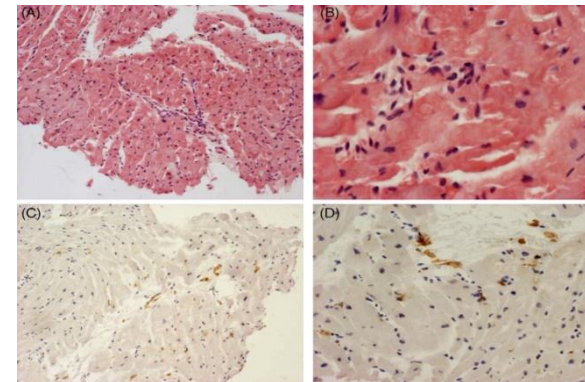
(jako potenciálně reverzibilní kardiomyopatie)

Jan Krejčí



Definice

- **Zánětlivá kardiomyopatie (ZKMP) = myokarditida spojená s poruchou funkce myokardu**
- **Manifestuje se nejčastěji jako DKMP**
- ***Menší rozměry LK než nezápětlivá DKMP***



Diagnostika

Myokarditidy a zánětlivé kardiomyopatie

Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

J. Krejčí

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

Tab. 1. Diagnostická kritéria pro klinickou diagnostiku myokarditidy.

Diagnóza myokarditidy je pravděpodobná v přítomnosti jednoho z klinických příznaků a alespoň jednoho diagnostického kritéria; minimálně dvou diagnostických kritérií u asymptomatického jedince.

Klinické příznaky

- bolesti na hrudi
- příznaky srdečního selhání (akutního či chronického)
- arytmiické příznaky (palpitace, synkopy, náhlá srdeční smrt)

Diagnostická kritéria

I. EKG nálezy

(atrioventrikulární blokády, raménkové blokády, ST/T změny, supraventrikulární či komorové arytmie, snížená voltáž QRS komplexů, přítomnost Q kmitů)

II. Znamky nekrózy myokardu

(elevace troponinů či CK-MB)

III. Funkční a strukturální abnormality při echokardiografickém či MRI vyšetření

(porucha funkce levé či pravé komory, s/bez přítomné dilatace levé/pravé komory, hypertrofie stěn, perikardiálního výpotku, nitrosrdečních trombů)

IV. Tkáňová charakteristika při MRI vyšetření

(naplněna alespoň dvě Lake Louise kritéria – edém tkáně, časná a pozdní sycení myokardu gadoliniem)



Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

Alida L. P. Caforio^{1*}, Sabine Pankuweit^{2†}, Eloisa Arbustini³, Cristina Basso⁴, Juan Gimeno-Blanes⁵, Stephan B. Felix⁶, Michael Fu⁷, Tiina Heliö⁸, Stephane Heymans⁹, Roland Jahns¹⁰, Karin Klingel¹¹, Ales Linhart¹², Bernhard Maisch², William McKenna¹³, Jens Mogensen¹⁴, Yigal M. Pinto¹⁵, Arsen Ristic¹⁶, Heinz-Peter Schultheiss¹⁷, Hubert Seggewiss¹⁸, Luigi Tavazzi¹⁹, Gaetano Thiene⁴, Ali Yilmaz²⁰, Philippe Charron²¹, and Perry M. Elliott¹³

Recommendation

10. All patients with clinically suspected myocarditis should be considered for selective coronary angiography and EMB.

11. Tissue obtained from EMB should be analysed using histology, immunohistochemistry, and viral PCR (on heart tissue and a blood sample).

Clinically suspected myocarditis
(see Table 4)

Hospital admission for observation

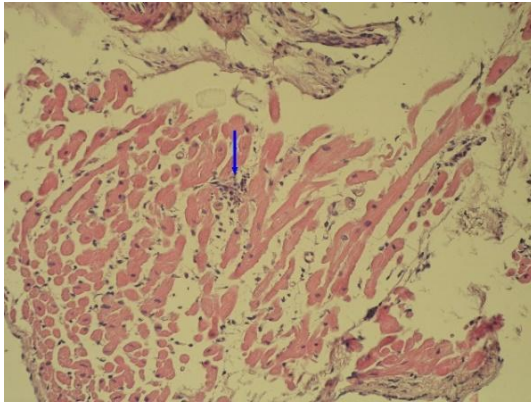
exclude coronary artery disease

EMB

- **EMB je pokládána za zlatý standard diagnostiky myokarditid, kritéria jsou však nejednotná**

Diagnostika založená na EMB

histologie + imunohistologie



Myocarditis

A histopathologic definition and classification

H. Thomas Aretz, M.D., Department of Pathology, Lahey Clinic Medical Center, Burlington, Massachusetts, and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Margaret E. Billingham, M.D., Department of Pathology, Stanford University Medical Center, Palo Alto, California

William D. Edwards, M.D., Department of Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Stephen M. Factor, M.D., Department of Pathology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

John T. Fallon, M.D., Ph.D., Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

John J. Fenoglio, Jr., M.D., Department of Pathology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, New York

Eckhardt G. J. Olsen, M.D., Department of Histopathology, National Heart Hospital, and Cardiothoracic Institute, London, England

Frederick J. Schoen, M.D., Ph.D., Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Heart 1996;75:295-300

Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy

U Kühl, M Noutsias, B Seeberg, H-P Schultheiss

Herz © Urban & Schwarzenberg, 2000

Definition of Inflammatory Cardiomyopathy (Myocarditis): On the Way to Consensus A Status Report

Bernhard Maisch, Irene Portig, Arsen Ristic, Günther Hufnagel, Sabine Pankuweit*

Abstract

This article reviews the current state of consensus reached for the diagnosis of myocarditis and dilated cardiomyopathy on the basis of conventional histopathological and immunohistochemical methods for inflammatory infiltrates in addition to molecular biological methods for persistence of viral genome in endomyocardial biopsies.

Key Words: Myocarditis · Dilated cardiomyopathy with and without inflammation · Effector system immune system · Viral heart disease

Additionally, a brief overview is presented of current knowledge on effector mechanisms of the immune system in myocarditis and dilated cardiomyopathy.

Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

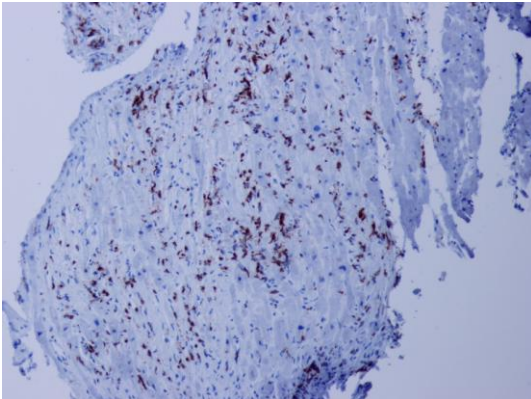


European Heart Journal (2009) 30, 1995-2002
doi:10.1093/eurheartj/ehp249

CLINICAL RESEARCH
Heart failure/cardiomyopathy

Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study

Andrea Frustaci^{1,2*}, Matteo A. Russo^{3,4}, and Cristina Chimenti^{1,2,4}



Diagnostika založená na MRI

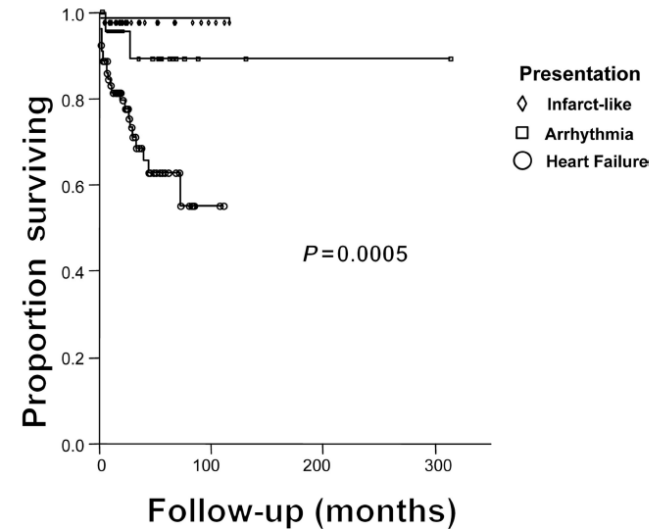
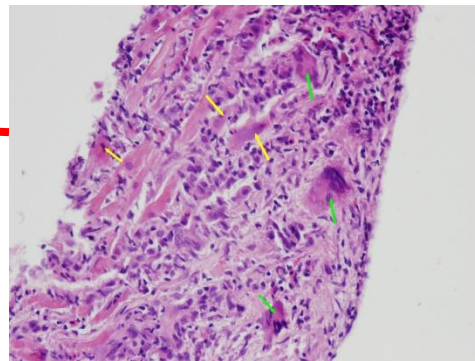
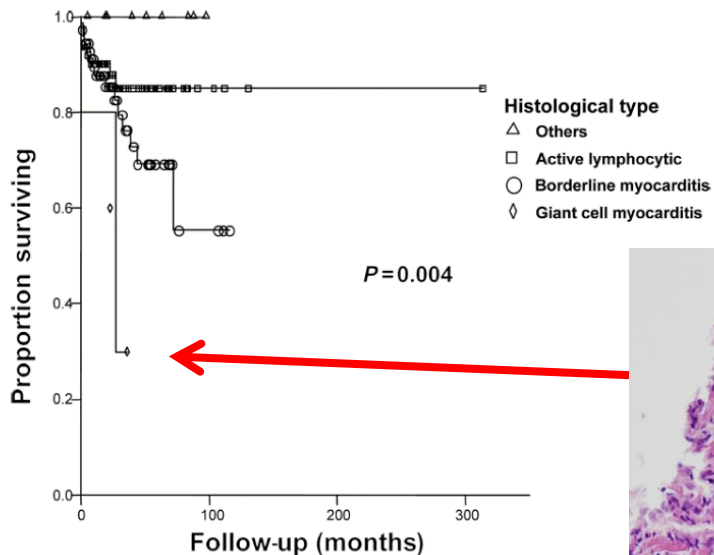
Cardiovascular Magnetic Resonance
in Myocarditis: A JACC White Paper

Proposed Diagnostic CMR Criteria (i.e., Lake Louise Consensus Criteria) for Myocarditis

- edém myokardu doprovázející akutní zánětlivé postižení pomocí T2 vážených obrazů
- časně sycení myokardu gadoliniem (EGE), který odráží zánětlivou hyperémii
- pozdního sycení myokardu gadoliniem (LGE) v místech nekrózy myokardu či fibrotických reparačních změn
- *Přítomnost dysfunkce LK či perikardiálního výpotku podporují dg myokarditidy*
- **Jsou-li přítomna alespoň dvě ze tří kritérií, je senzitivita vyšetření 67%, specificita 91% a diagnostická přesnost 78%.**

Prognóza

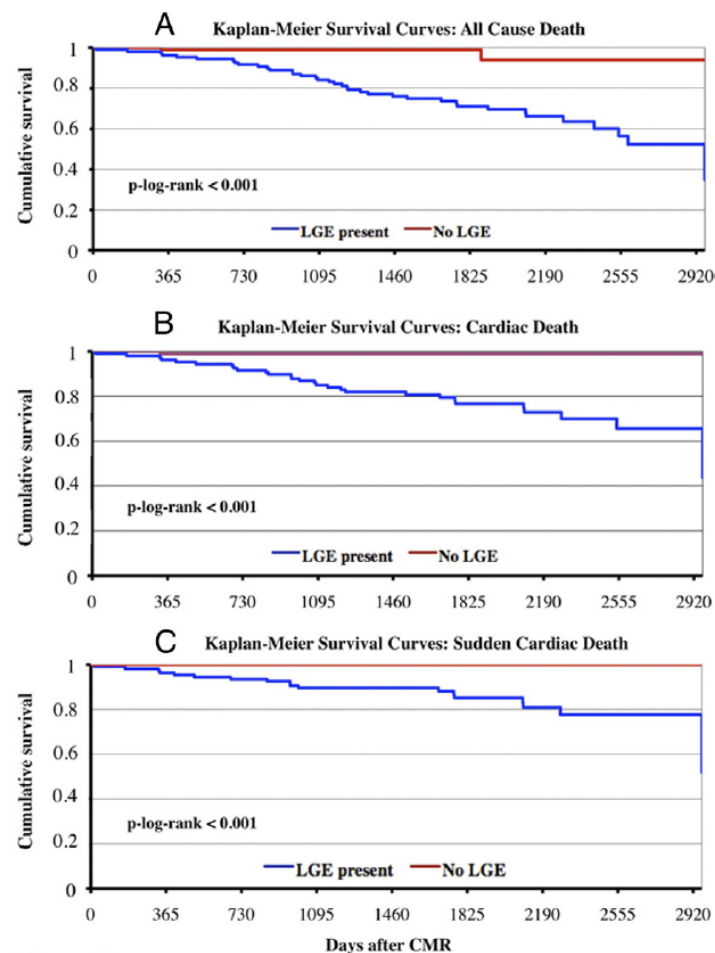
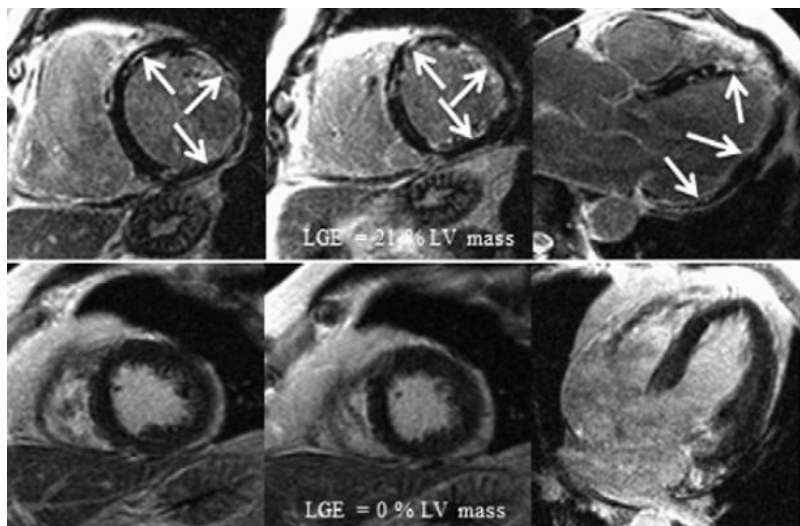
- v 50% úprava funkce LK do 2-4 týdnů
- ve 25% perzistující dysfunkce LK
- 12-25% progredující zhoršování funkce LK end-stage DKMP, úmrtí nebo transplantace



Long-Term Follow-Up of Biopsy-Proven Viral Myocarditis

Predictors of Mortality and Incomplete Recovery

Stefan Grün, MD,* Julia Schumm, MD,* Simon Greulich, MD,* Anja Wagner, MD,†
 Steffen Schneider, PhD,‡ Oliver Bruder, MD,‡ Eva-Maria Kispert, RN,* Stephan Hill, MD,*
 Peter Ong, MD,* Karin Klingel, MD,§ Reinhardt Kandolf, MD,§ Udo Sechtem, MD,*
 Heiko Mahrholdt, MD*



Results

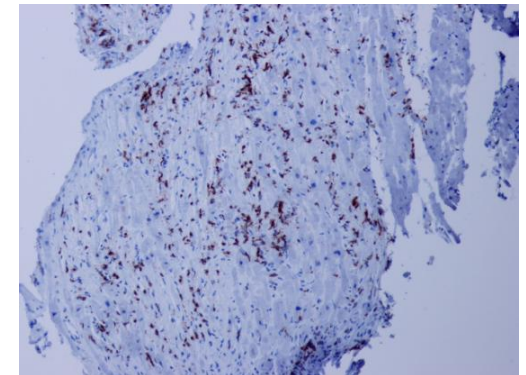
We found a relevant long-term mortality in myocarditis patients (19.2% all cause, 15% cardiac, and 9.9% sudden cardiac death [SCD]). The presence of late gadolinium enhancement (LGE) yields a hazard ratio of 8.4 for all-cause mortality and 12.8 for cardiac mortality, independent of clinical symptoms. This is superior to param-

Význam zánětu u myokarditidy

- výraznější iniciální zánětlivá reakce vede k odstranění inf. agens z myokardu
- poté dochází k rychlému ústupu zánětlivých změn
- pokud zánětlivá reakce nevedla k irreverzibilnímu poškození myokardu, dochází k úpravě funkce myokardu (LVEF)

Inflammation in viral myocarditis: friend or foe?

[Corsten MF¹](#), [Schroen B](#), [Heymans S](#).
[Trends Mol Med.](#) 2012 Jul;18(7):426-37.

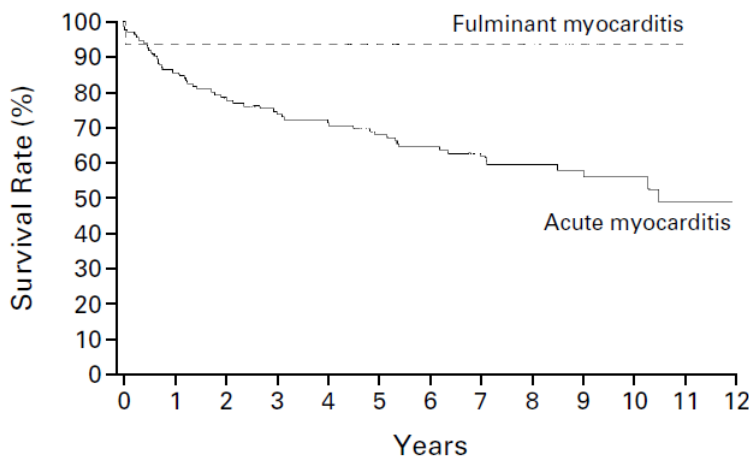


Jaká je možnost reverzibility srdeční dysfunkce při myokarditidě?

The New England Journal of Medicine

LONG-TERM OUTCOME OF FULMINANT MYOCARDITIS AS COMPARED WITH ACUTE (NONFULMINANT) MYOCARDITIS

ROBERT E. MCCARTHY III, M.D., JOHN P. BOEHMER, M.D., RALPH H. HRUBAN, M.D., GROVER M. HUTCHINS, M.D., EDWARD K. KASPER, M.D., JOSHUA M. HARE, M.D., AND KENNETH L. BAUGHMAN, M.D.



No. AT RISK	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Acute myocarditis	132	110	98	91	84	79	73	59	41	28	18	3	0
Fulminant myocarditis	15	12	12	10	10	9	7	5	4	3	2	0	0

TABLE 3. INDEPENDENT PREDICTORS OF LONG-TERM TRANSPLANTATION-FREE SURVIVAL IN PATIENTS WITH HISTOPATHOLOGICALLY DEFINED ACTIVE MYOCARDITIS OR BORDERLINE MYOCARDITIS.

VARIABLE*	ADJUSTED HAZARD RATIO FOR DEATH OR TRANSPLANTATION (95% CI)	P VALUE
Fulminant myocarditis at presentation	0.10 (0.01–0.88)	0.04
Increased mean pulmonary-artery pressure (for each increment of 5 mm Hg)	1.5 (1.1–2.1)	0.01
Increased cardiac output (for each increment of 1 liter/min)	0.75 (0.59–0.96)	0.02

Vývoj funkce LK a klin. stavu u nemocných s RODCM ve skupinách rozdělených podle přítomnosti či nepřítomnosti myokarditidy



European Heart Journal (2009) 30, 1995–2002
doi:10.1093/eurheartj/ehp249

CLINICAL RESEARCH
Heart failure/cardiomyopathy

Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study

Andrea Frustaci^{1,2*}, Matteo A. Russo^{3,4}, and Cristina Chimenti^{1,2,4}

- **> 14 LCA+/mm²**
a/nebo
- **> 7 CD3+/mm²**

Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

Alida L. P. Caforio^{1†*}, Sabine Pankowitz^{2†}, Eloisa Arbustini³, Cristina Basso⁴, Juan Gimeno-Blanes⁵, Stephan B. Felix⁶, Michael Fu⁷, Tiina Heliö⁸, Stephane Heymans⁹, Roland Jahns¹⁰, Karin Klingel¹¹, Alex Linhart¹², Bernhard Maisch², William McKenna¹³, Jens Mogensen¹⁴, Yigal M. Pinto¹⁵, Arsen Ristic¹⁶, Heinz-Peter Schultheiss¹⁷, Hubert Seggewiss¹⁸, Luigi Tavazzi¹⁹, Gaetano Thiene⁴, Ali Yilmaz²⁰, Philippe Charron²¹, and Perry M. Elliott¹

- **> 7 CD3+ /mm²**
a současně
- **> 14 LCA+ /mm²**
a současně
- **< 4 CD68+ /mm²**

ICM - 6-month follow-up n=57

	baseline	6-M	p
NYHA	2.8 ± 0.5	1.7 ± 0.6	< 0.001
LVEF (%)	24 ± 8	40 ± 12	< 0.001
DD (mm)	63 ± 8	59 ± 9	0.004
SD (mm)	56 ± 9	48 ± 10	< 0.001
RV (mm)	34 ± 6	32 ± 5	0.126
E/e'	14.1 ± 6.9	9.9 ± 3.5	< 0.001
s'tri (cm/s)	9.9 ± 1.9	12.5 ± 3.8	< 0.001
TAPSE (mm)	18.4 ± 4.0	21.0 ± 4.1	< 0.001

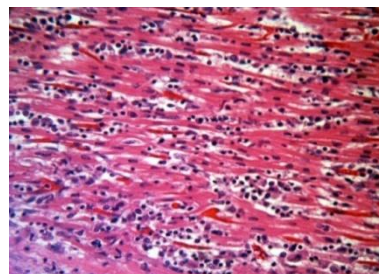
DCM - 6-month follow-up n=93

	baseline	6-M	p
NYHA	2.6 ± 0.5	2.2 ± 0.7	0.021
LVEF (%)	24 ± 7	30 ± 10	< 0.001
DD (mm)	67 ± 8	64 ± 9	0.020
SD (mm)	59 ± 7	55 ± 10	0.001
RV (mm)	34 ± 5	32 ± 5	0.003
E/e'	14.8 ± 6.5	10.9 ± 4.4	< 0.001
s' tri (cm/s)	11.1 ± 2.6	11.7 ± 2.5	0.120
TAPSE (mm)	19.6 ± 4.0	19.9 ± 3.7	0.482

Jan Krejčí^{a,*}, Hana Poloczková^a, Petr Hude^a, Tomáš Freiberger^b, Eva Němcová^{b,d},
Vita Žampachová^c, Alžběta Sirotková^c, Radka Štěpánová^d, Lenka Špinarová^a,
Petr Němec^{b,d}, Jiří Vítovec^a

Srovnání statistické významnosti změny parametrů mezi skupinami s/bez přítomnosti zánětu

	p
NYHA	< 0.001
LVEF (%)	< 0.001
DD (mm)	0.093
SD (mm)	0.001
RV (mm)	0.447
E/e'	0.771
s' tri (cm/s)	0.004
TAPSE (mm)	0.025



Přítomnost zánětu měla pozitivní vliv na vývoj echokg parametrů a funkčního stavu.

Correlations of the changes in bioptic findings with echocardiographic, clinical and laboratory parameters in patients with inflammatory cardiomyopathy

Jan Krejci · Petr Hude · Hana Poloczková ·
Vita Zampachová · Radka Stepanová ·
Tomas Freiburger · Eva Nemcova · Lenka Spinarova

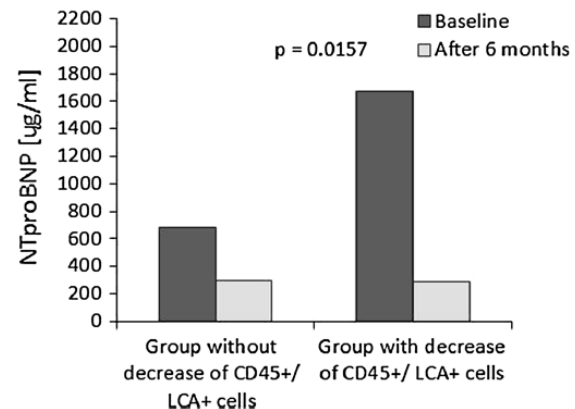
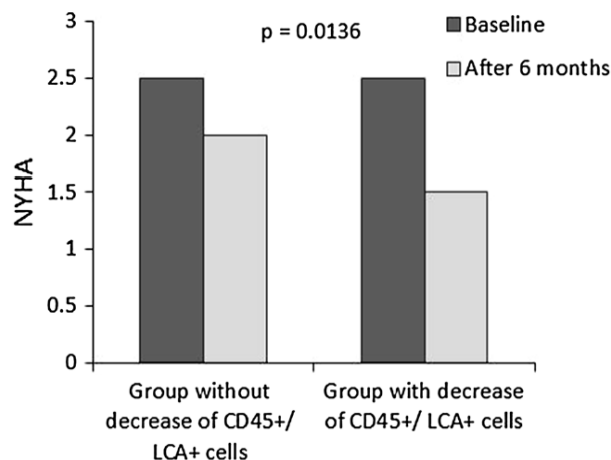
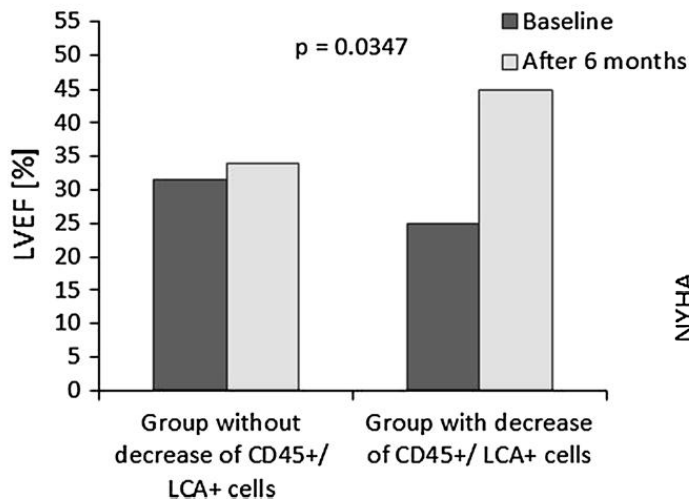
- **Souvisí změna (pokles) počtu infiltrujících buněk se změnami dalších parametrů?**

Table 2 Correlations of inflammatory cells (CD3+ and CD45+/LCA+ cells) changes with changes of other parameters

Parameter	CD3+		LCA+/CD45+	
	r_s	p	r_s	p
NYHA	0.18	0.278	0.35	0.025
NTproBNP (µg/ml)	0.12	0.464	0.33	0.045
LVEF (%)	0.01	0.959	-0.43	0.006

Correlations of the changes in bioptic findings with echocardiographic, clinical and laboratory parameters in patients with inflammatory cardiomyopathy

Jan Krejci · Petr Hude · Hana Poloczko ·
Vita Zampachova · Radka Stepanova ·
Tomas Freiburger · Eva Nemečova · Lenka Spinarova



Skupina s ústupem zánětlivé infiltrace měla výraznější zlepšení EF LK, NYHA a NTproBNP než skupina bez ústupu

Vývoj funkce LK a klin. stavu u nemocných s RODCM

ve skupinách rozdělených podle naplnění „starších“ a „nových“ kritérií



European Heart Journal (2009) 30, 1995–2002
doi:10.1093/eurheartj/ehp249

CLINICAL RESEARCH
Heart failure/cardiomyopathy

Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study

Andrea Frustaci^{1,2*}, Matteo A. Russo^{3,4}, and Cristina Chimenti^{1,2,4}

Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

Alida L. P. Caforio^{1†*}, Sabine Pankuweit^{2†}, Eloisa Arbustini³, Cristina Basso⁴, Juan Gimeno-Blanes⁵, Stephan B. Felix⁶, Michael Fu⁷, Tiina Heliö⁸, Stephane Heymans⁹, Roland Jahns¹⁰, Karin Klingel¹¹, Ales Linhart¹², Bernhard Maisch², William McKenna¹³, Jens Mogensen¹⁴, Yigal M. Pinto¹⁵, Arsen Ristic¹⁶, Heinz-Peter Schultheiss¹⁷, Hubert Seggewiss¹⁸, Luigi Tavazzi¹⁹, Gaetano Thiene⁴, Ali Yilmaz²⁰, Philippe Charron²¹, and Perry M. Elliott¹³

- > 14 LCA+/mm²
a/nebo
- > 7 CD3+/mm²

- > 7 CD3+ /mm²
a současně
- > 14 LCA+ /mm²
a současně
- < 4 CD68+ /mm²

Srovnání obou klasifikací změna parametrů

LCA+ CD3+ (n=28; 36%)

EF	PK	E	S' prům	E' prům	TAPSE	S'tri	EDV	ESV	E/É	LS	DF
15,89286	-2,07143	-9,57143	1,428571	0,732143	3,857143	3,357143	-20,8571	-40,5	-3,33588	-2,25	-1,07143
14,08529	6,300668	24,92125	2,205692	2,366753	4,727495	4,398773	38,02798	43,87313	6,878534	4,933821	1,086229

LCA+ CD3- (n=50; 64%)

EF	PK	E	S' prům	E' prům	TAPSE	S'tri	EDV	ESV	E/É	LS	DF
14,62	-1,36	-15,3	1,57	0,66	2,54	2,1	-35,18	-48,78	-4,04795	-3,94	-0,7
11,77838	4,583733	24,72894	1,963987	2,599922	5,410534	3,791774	49,56327	46,07903	6,808514	5,092652	1,129385

p value

EF	PK	E	S' prům	E' prům	TAPSE	S'tri	EDV	ESV	E/É	LS	DF
0,687008	0,602431	0,333017	0,778822	0,901254	0,267103	0,209742	0,158188	0,435535	0,661516	0,156862	0,15865

Vývoj funkce LK a klin. stavu u nemocných s RODCM

ve skupinách rozdělených podle naplnění „starších“ a „nových“ kritérií

- Vývoj echokardiografických parametrů byl v obou skupinách obdobný
- Nová klasifikace snížila počet pozitivních nálezů na 36%
- Přínos nové klasifikace je sporný

Význam funkce pravé komory pro další vývoj echokardiografických parametrů nemocných se ZKMP

1/ PK \geq 31 mm 2/ s'tri \leq 10 cm/s 3/ TAPSE \leq 16 mm

Srovnání některých vstupních parametrů

	no-RV dysfunction group (n=27)	RV dysfunction group (n=37)	p-value
LVEF (%)	29 \pm 7	21 \pm 7	< 0.001
E/e'	10.6 \pm 4.5	16.2 \pm 7.5	< 0.001
TAPSE (mm)	21.5 \pm 3.1	15.9 \pm 2.6	< 0.001
s'tri (cm/s)	11.3 \pm 1.8	8.9 \pm 1.3	< 0.001
RV (mm)	30.8 \pm 6.3	35.3 \pm 5.8	< 0.001

Význam funkce pravé komory pro další vývoj echokardiografických parametrů nemocných se ZKMP

Srovnání změn parametrů mezi skupinami

	no-RV dysfunction group (n=27)	RV dysfunction group (n=37)	p-value
LVEF (%)	11.1 ± 12.7	17.8 ± 12.5	< 0.05
E/e'	-1.0 ± 4.8	-6.7 ± 6.6	< 0.001
TAPSE (mm)	0.2 ± 4.3	4.5 ± 5.3	< 0.05
s'tri (cm/s)	1.2 ± 2.8	3.6 ± 4.6	< 0.05
RV (mm)	0.7 ± 6.2	-3.5 ± 4.4	< 0.05

U skupiny s iniciální dysfunkcí PK (a s těžší dysfunkcí LK) došlo k výraznějšímu zlepšení echokg parametrů než ve skupině se zachovalou funkcí PK!

Improvement of left ventricular systolic function in inflammatory cardiomyopathy: what plays a role?

Jan Krejci^a, Petr Hude^a, Eva Ozabalova^a, Dalibor Mlejnek^a, Vita Zampachova^b, Iva Svobodova^b, Radka Stepanova^c, Lenka Spinarova^a.

Srovnání skupin 1/ se zlepšením EF LK alespoň o 10% 2/ bez zlepšení EF LK o 10%

		Group with LVEF increase (I+) (N=41)		Group without LVEF increase (I-) (N=22)		
Parameter		Mean (SD)	p-value*	Mean (SD)	p-value*	p-value**
LCA+ (cells/mm ²)	Baseline	25.1 (16.45)		18.5 (4.44)		0.032
	After 6 months	11.5 (5.51)		13.5 (6.35)		0.213
	Difference	-13.6 (14.30)	<0.001	-5.0 (7.65)	0.006	0.009
NTproBNP (ng/L)	Baseline	3157.0 (3126.07)		1525.8 (1340.89)		0.065
	After 6 months	345.9 (417.55)		1488.1 (2314.88)		0.001
	Difference	-2871.3 (3096.36)	<0.001	-22.2 (1349.95)	0.240	<0.001
NYHA class	Baseline	2.52 (0.602)		2.36 (0.560)		0.242
	After 6 months	1.43 (0.396)		1.95 (0.596)		0.001
	Difference	-1.1 (0.66)	<0.001	-0.4 (0.53)	0.003	<0.001

Improvement of left ventricular systolic function in inflammatory cardiomyopathy: what plays a role?

Jan Krejci^a, Petr Hude^a, Eva Ozabalova^a, Dalibor Mlejnek^a, Vita Zampachova^b, Iva Svobodova^b, Radka Stepanova^c, Lenka Spinarova^a.

V univariantní analýze vycházely jako prediktory zlepšení EF LK o alespoň 10% následující parametry:

- počet LCA+ buněk
- LVEDD
- NTproBNP

V multivariantní regresi se ukázala jako významný prediktor zlepšení EF LK o alespoň 10% pouze hladina NTproBNP (OR=1.2; 1.003 to 1.394; p=0.046).

Závěry

- **průkaz myokarditidy zvyšuje šanci na zlepšení EF LK**
- **asi u 2/3 případů ZKMP dochází ke zlepšení EF LK, což je spojeno s ústupem zánětlivých změn v kontrolní EMB**
- **iniciální zánětlivá reakce může být prospěšná pro odstranění infekčního agens a restituci funkce LK**
- **při potvrzeném zánětu je vhodné odložit např. implantaci ICD/LVAD či zařazení na WL pro OTS**
- **prediktory zlepšení EF LK nejsou spolehlivě definovány a nezávisle ověřeny**