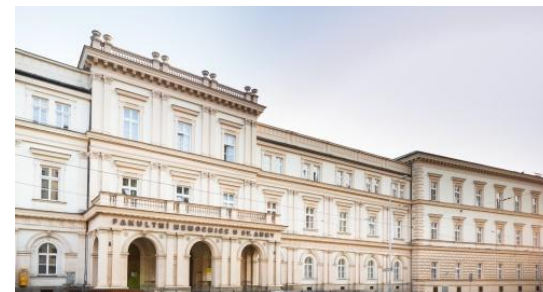




NOVINKY V OBLASTI KARDIOMYOPATIÍ

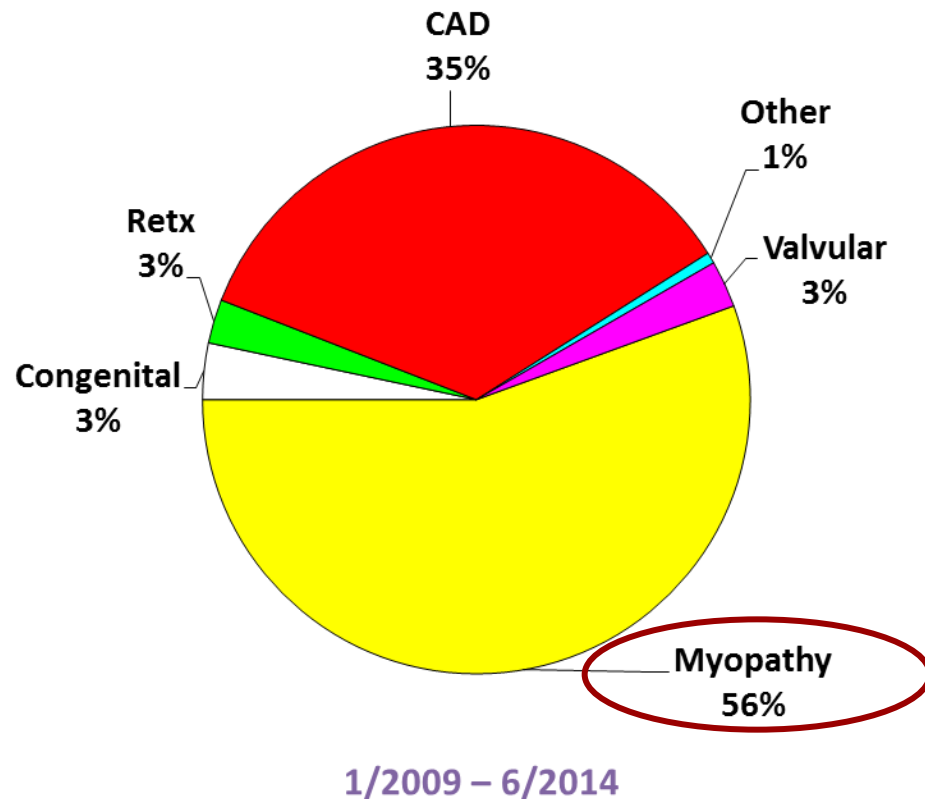
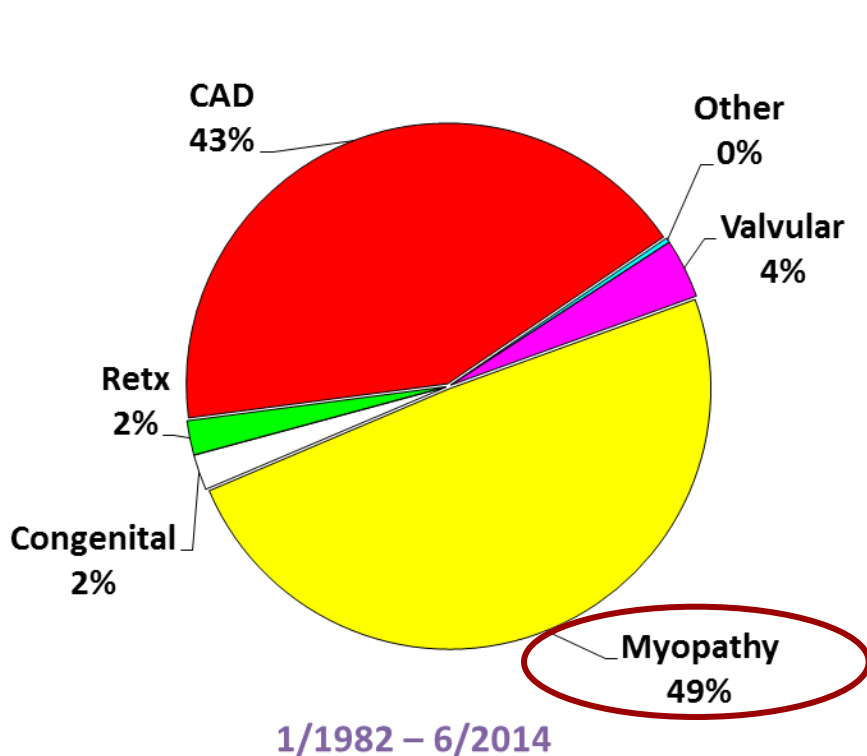
Jan Krejčí

I. Interní kardioangiologická klinika FNUSA Brno



KMP jako diagnóza vedoucí k HTx

Adult Heart Transplants Diagnosis



Kardiomyopatie

- **srdeční sval je strukturálně či funkčně abnormální**
- **v nepřítomnosti ICHS, HN, chlopenní či vrozené srdeční vady, které by mohly způsobit tuto poruchu.**

Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases

Perry Elliott, Bert Andersson, Eloisa Arbustini, Zofia Bilinska, Franco Cecchi, Philippe Charron, Olivier Dubourg, Uwe Kühl, Bernhard Maisch, William J. McKenna, Lorenzo Monserrat, Sabine Pankuweit, Claudio Rapezzi, Petar Seferovic, Luigi Tavazzi, and Andre Keren*

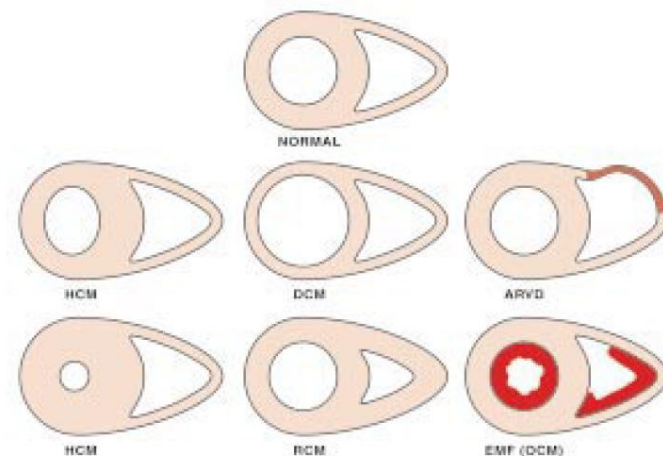
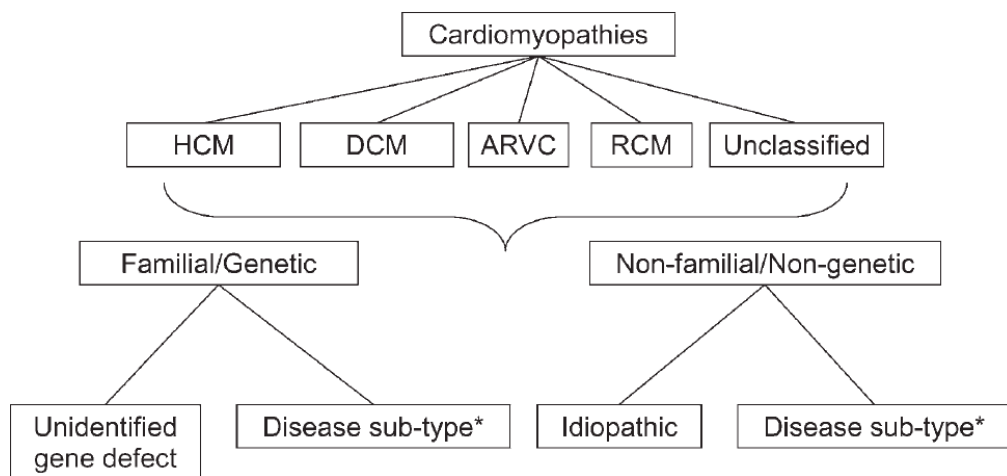


Table 1 Examples of different diseases that cause cardiomyopathies

	HCM	DCM	ARVC	RCM	Unclassified
Familial	Familial, unknown gene Sarcomeric protein mutations β myosin heavy chain Cardiac myosin binding protein C Cardiac troponin I Troponin-T α-tropomyosin Essential myosin light chain Regulatory myosin light chain Cardiac actin α-myosin heavy chain Titin Troponin C Muscle LIM protein Glycogen storage disease (e.g. Pompe; PRKAG2, Forbes', Danon) Lysosomal storage diseases (e.g. Anderson–Fabry, Hurler's) Disorders of fatty acid metabolism Carnitine deficiency Phosphorylase B kinase deficiency Mitochondrial cytopathies Syndromic HCM Noonan's syndrome LEOPARD syndrome Friedreich's ataxia Beckwith–Wiedemann syndrome Swyer's syndrome Other Phospholamban promoter Familial amyloid	Familial, unknown gene Sarcomeric protein mutations (see HCM) Z-band Muscle LIM protein TCAP Cytoskeletal genes Dystrophin Desmin Metavinculin Sarcoglycan complex CRYAB Epicardin Nuclear membrane Lamin A/C Emerin Mildly dilated CM Intercalated disc protein mutations (see ARVC) Mitochondrial cytopathy	Familial, unknown gene Intercalated disc protein mutations Plakoglobin Desmoplakin Plakophilin 2 Desmoglein 2 Desmocollin 2 Cardiac ryanodine receptor (RyR2) Transforming growth factor-β3 (TGF β3) Epicardin	Familial, unknown gene Sarcomeric protein mutations Troponin I (RCM +/- HCM) Essential light chain of myosin Familial amyloidosis Transthyretin (RCM + neuropathy) Apolipoprotein (RCM + nephropathy) Desminopathy Pseuxanthoma elasticum Haemochromatosis Anderson–Fabry disease Glycogen storage disease	Left ventricular non-compaction Barth syndrome Lamin A/C ZASP α-dystrobrevin
Non-familial	Obesity Infants of diabetic mothers Athletic training Amyloid (AL/prealbumin)	Myocarditis (infective/toxic/immune) Kawasaki disease Eosinophilic (Churg Strauss syndrome) Viral persistence Drugs Pregnancy Endocrine Nutritional — thiamine, carnitine, selenium, hypophosphataemia, hypocalcaemia Alcohol Tachycardiomyopathy	Inflammation?	Amyloid (AL/prealbumin) Scleroderma Endomyocardial fibrosis Hypereosinophilic syndrome Idiopathic Chromosomal cause Drugs (serotonin, methysergide, ergotamine, mercurial agents, busulfan) Carcinoid heart disease Metastatic cancers Radiation Drugs (anthracyclines)	Tako Tsubo cardiomyopathy

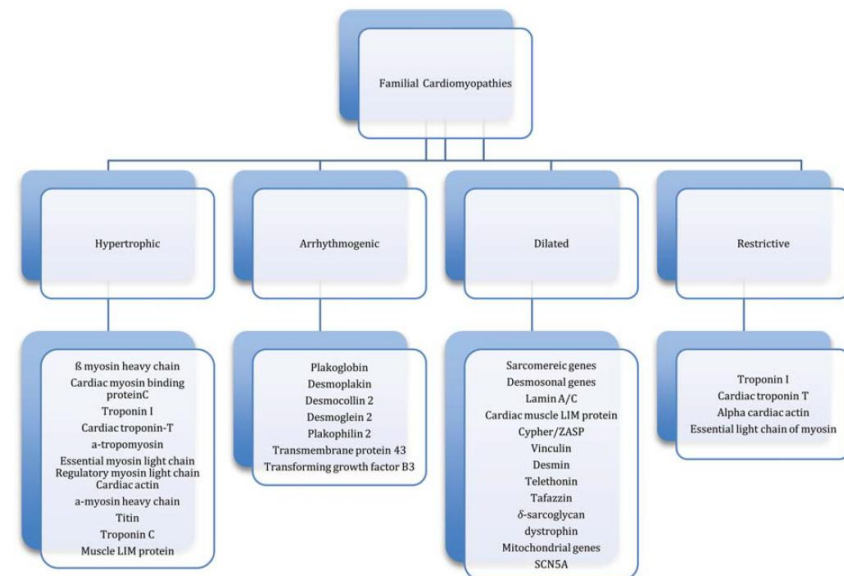
Diagnostika kardiomyopatií

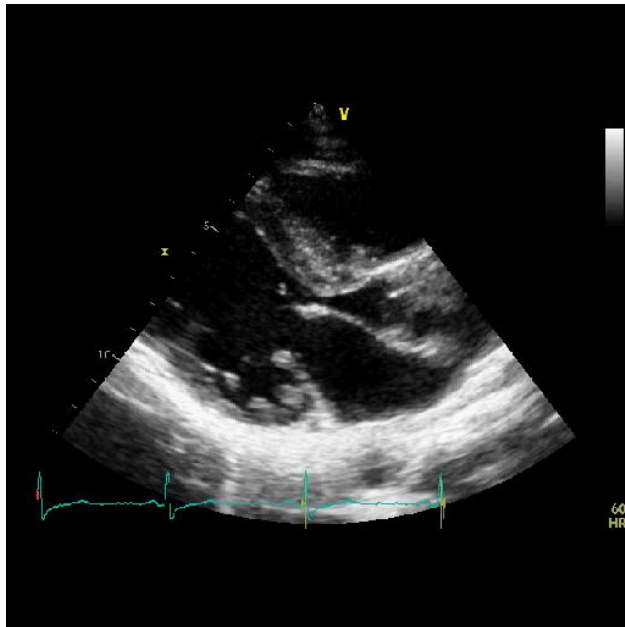
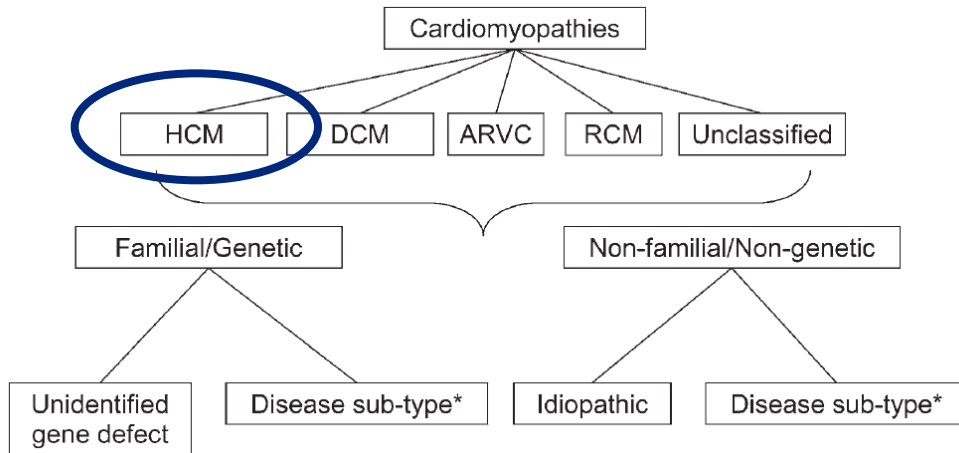
- **EKG, Holterovo monit. EKG, ergometrie, SKG, PK, CT**
- **ECHOkg, MRI**
- **EFV, EMB**
- **genetická diagnostika**

Genetics of inherited cardiomyopathy

Daniel Jacoby¹ and William J. McKenna^{2*}

European Heart Journal (2012) **33**, 296–304





HCM

Familial	Familial, unknown gene Sarcomeric protein mutations β myosin heavy chain Cardiac myosin binding protein C Cardiac troponin I Troponin-T α-tropomyosin Essential myosin light chain Regulatory myosin light chain Cardiac actin α-myosin heavy chain Titin Troponin C Muscle LIM protein Glycogen storage disease (e.g. Pompe; PRKAG2, Forbes', Danon) Lysosomal storage diseases (e.g. Anderson–Fabry, Hurler's) Disorders of fatty acid metabolism Carnitine deficiency Phosphorylase B kinase deficiency Mitochondrial cytopathies Syndromic HCM Noonan's syndrome LEOPARD syndrome Friedreich's ataxia Beckwith–Wiedemann syndrome Swyer's syndrome Other Phospholamban promoter Familial amyloid
Non-familial	Obesity Infants of diabetic mothers Athletic training Amyloid (AL/prealbumin)

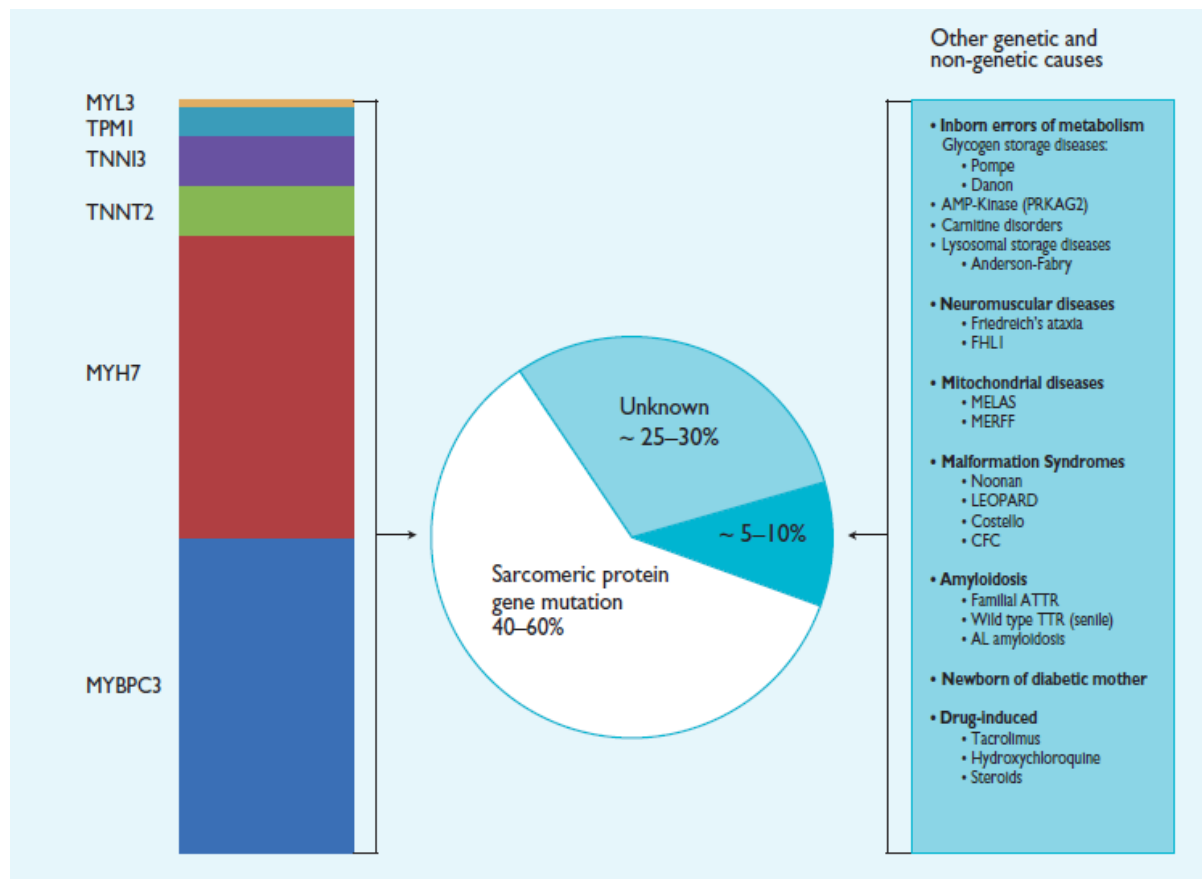
Definice HKMP

- HKMP je definována přítomností zesílení stěn jednoho či více segmentů levé komory $\geq 15\text{mm}$ na některé ze zobrazovacích metod (ECHOkg, MRI, CT), které není vysvětlitelné hemodynamickými důvody.
- U příbuzných jedinců s jasnou HKMP stačí tloušťka stěn LK $\geq 13\text{mm}$.
- Nejčastější geneticky vázané onemocnění v kardiologii
- Nejčastější kardiomyopatie v populaci s prevalencí 1:500 obyvatel
- > 1500 mutací v až 80 genech...
- Mutace nejčastěji postihují geny pro sarkomerické proteiny („sarkomerická kardiomyopatie“)

Diferenciální dg. HKMP

2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy

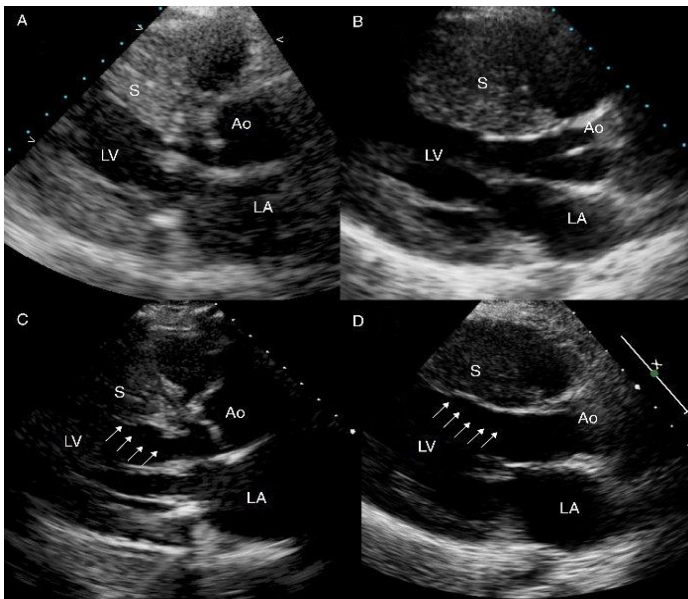
The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)



Diferenciální dg. HKMP

Jde o familiární KMP nebo o sekundární postižení myokardu při jiném onemocnění?

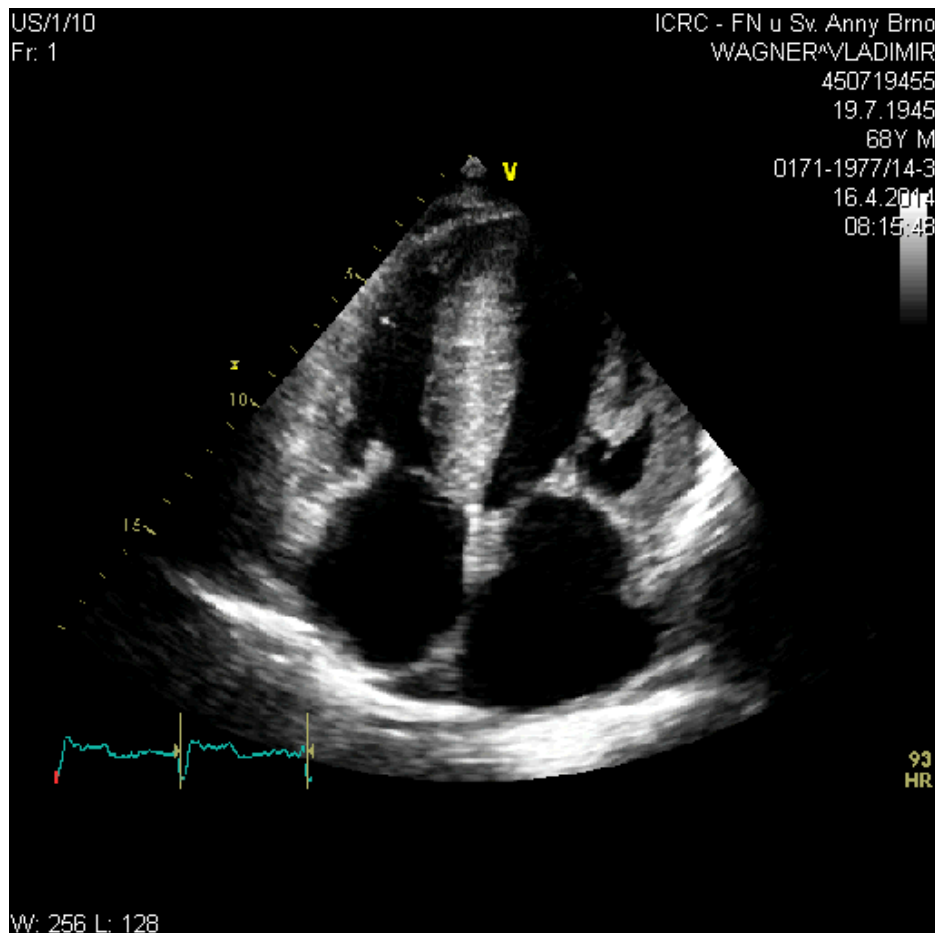
Sarkomerická HKMP



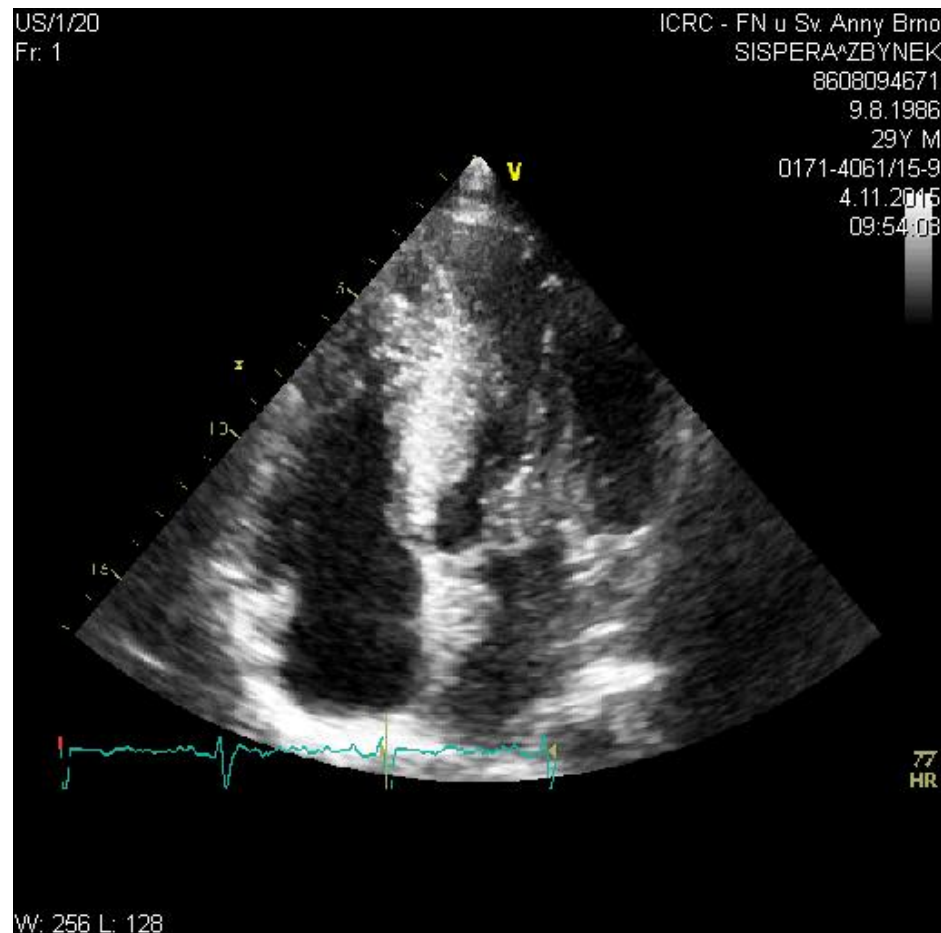
srdeční amyloidóza



srdeční amyloidóza



Sarkomerická HKMP



Rozdělení HKMP

Dělení podle přítomnosti / výšky LVOTG

- **Obstrukční**

klidový LVOTG nad 30mmHg (cca 25%)

- **Neobstrukční**

Klidový LVOTG pod 30mmHg (cca 75%)



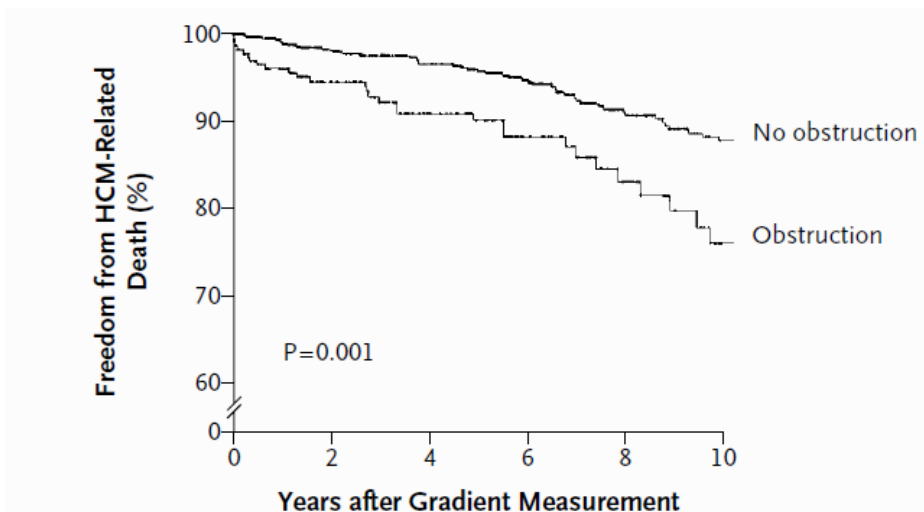
LVOTG po provokaci (60% původně NO-HCM)

LVOTG není přítomen ani po provokaci (cca 30% všech)

Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy

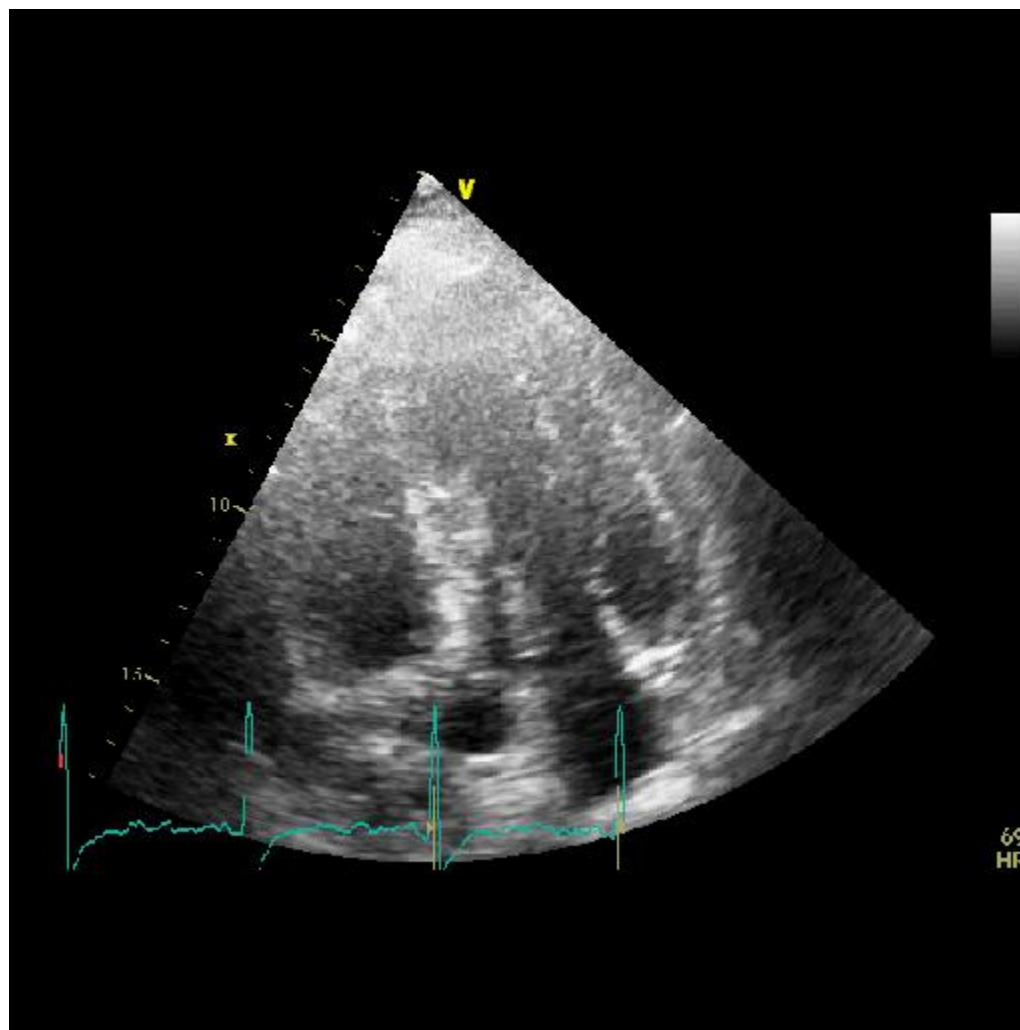
Martin S. Maron, M.D., Iacopo Olivotto, M.D., Sandro Betocchi, M.D.,
Susan A. Casey, R.N., John R. Lesser, M.D., Maria A. Losi, M.D.,
Franco Cecchi, M.D., and Barry J. Maron, M.D.

Variable	Death from Any Cause		HCM-Related Death		HCM-Related Progression to NYHA Class III or IV or Death from Heart Failure or Stroke†		Sudden Death from HCM‡	
	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Left ventricular outflow obstruction (≥ 30 mm Hg)	1.6 (1.1–2.2)	0.02	1.6 (1.1–2.4)	0.02	2.7 (2.0–3.5)	<0.001	1.9 (1.1–3.5)	0.014

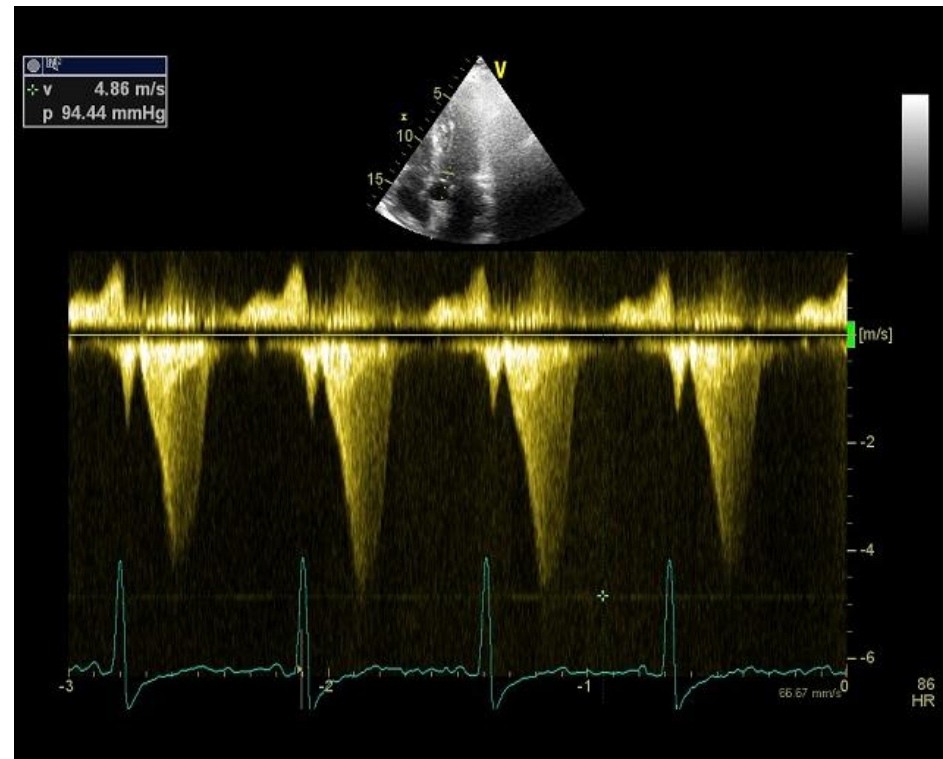
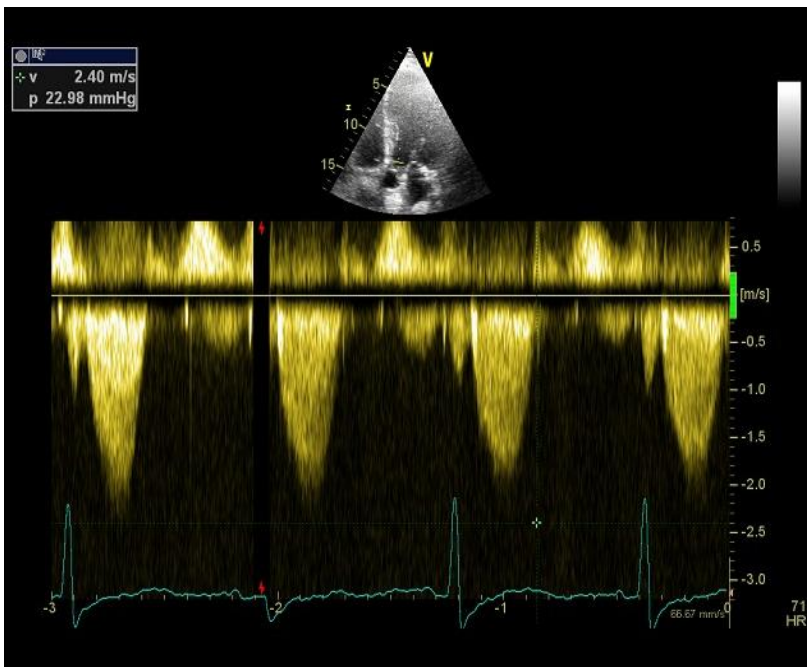




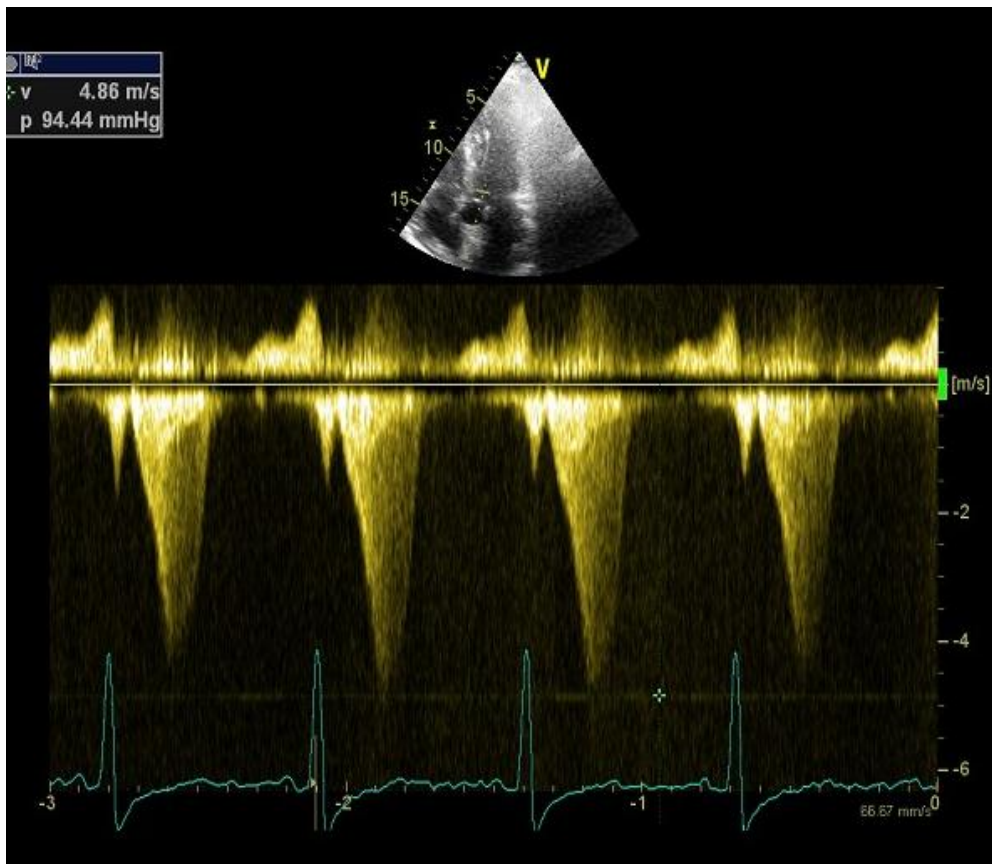
HKMP - SAM



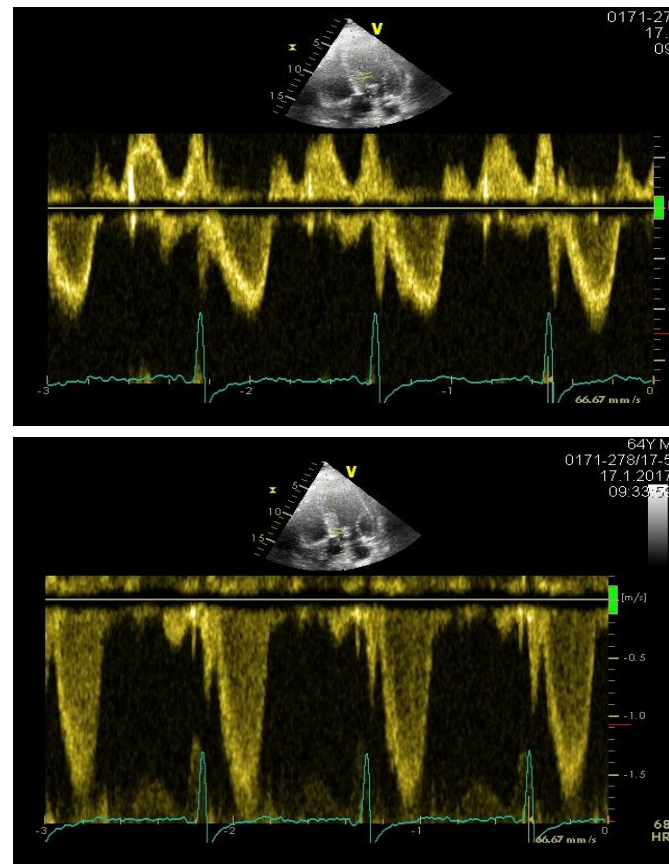
HOKMP – klidový vs zátěžový LVOTG



Gradient v LVOT CW Doppler



Lokalizace obstrukce PW Doppler





Farmakologická léčba HKMP

- **Betablokátory - léčba první volby**
- **non-dihydropiridinové CaA (verapamil, diltiazem)**
- **disopyramid, cibenzolin**
- **ranolazin**

Nefarmakologická léčba HKMP

- **Pouze obstrukční typy s LVOTG nad 50mmHg a významnými symptomy!**

Outcome of Alcohol Septal Ablation in Mildly Symptomatic Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Long-Term Follow-Up Study Based on the Euro-Alcohol Septal Ablation Registry

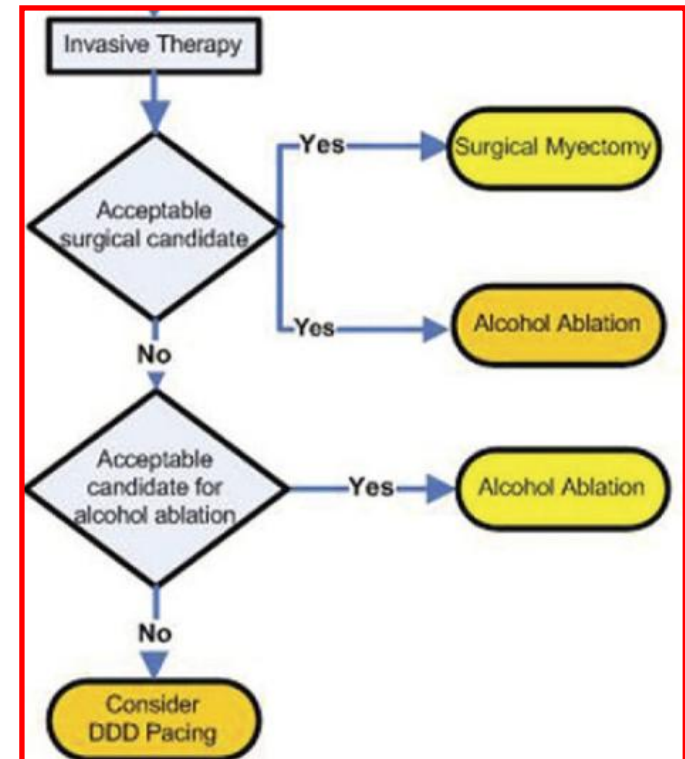
Josef Veselka, MD, PhD; Lothar Faber, MD, PhD; Max Liebrechts, MD; Robert Cooper, MBChB, MRCP; Jaroslav Januska, MD; Jan Krejci, MD, PhD; Thomas Bartel, MD; Maciej Dabrowski, MD, PhD; Peter Riis Hansen, MD, DMSc, PhD; Vibeke Marie Almaas, MD, PhD; Hubert Seggewiss, MD; Dieter Horstkotte, MD; Radka Adlova, MD; Henning Bundgaard, MD, DMSc; Jurriën ten Berg, MD, PhD; Rodney Hilton Stables, MA, DM, BM BCH, FRCP; Morten Kvistholm Jensen, MD

JAMA 2017

- **Chirurgická myektomie**
- **DDD pacing**
- **ASA**

2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy

A Report of the American College of Cardiology Foundation/
American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

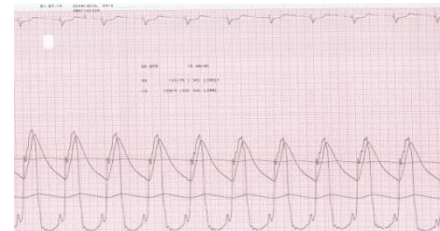
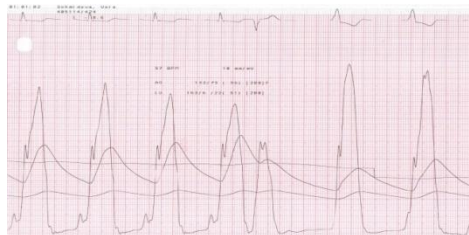
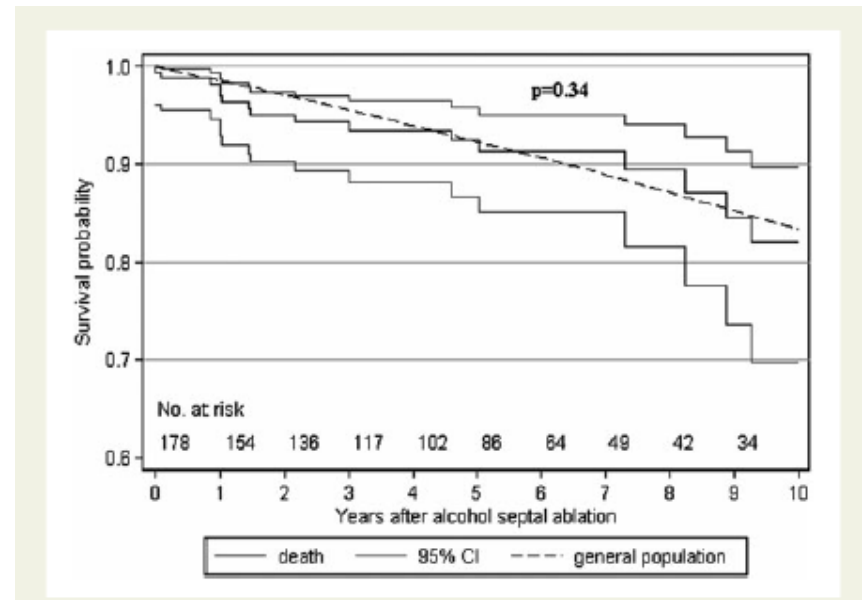
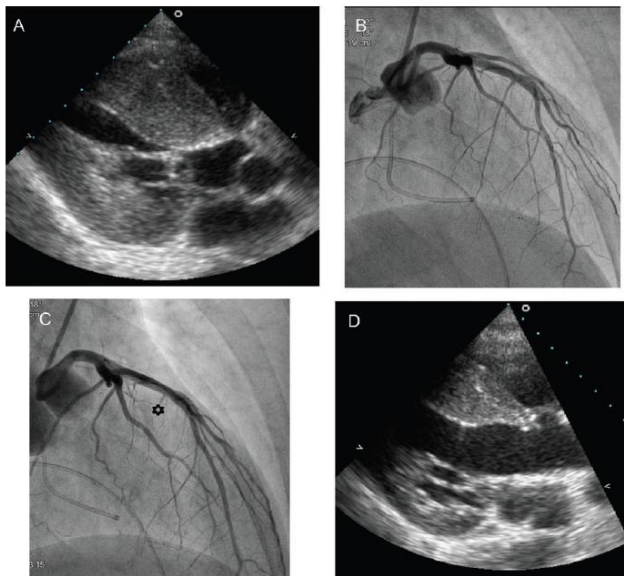


Alkoholová ablace septa (ASA)

Long-term survival after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison with general population

Josef Veselka^{1*}, Jan Krejčí², Pavol Tomašovič¹, and David Zemánek¹

¹Department of Cardiology, 2nd Medical School, Charles University, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic; and ²1st Department of Internal Medicine/Cardioangiology, International Clinical Research Center, St Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

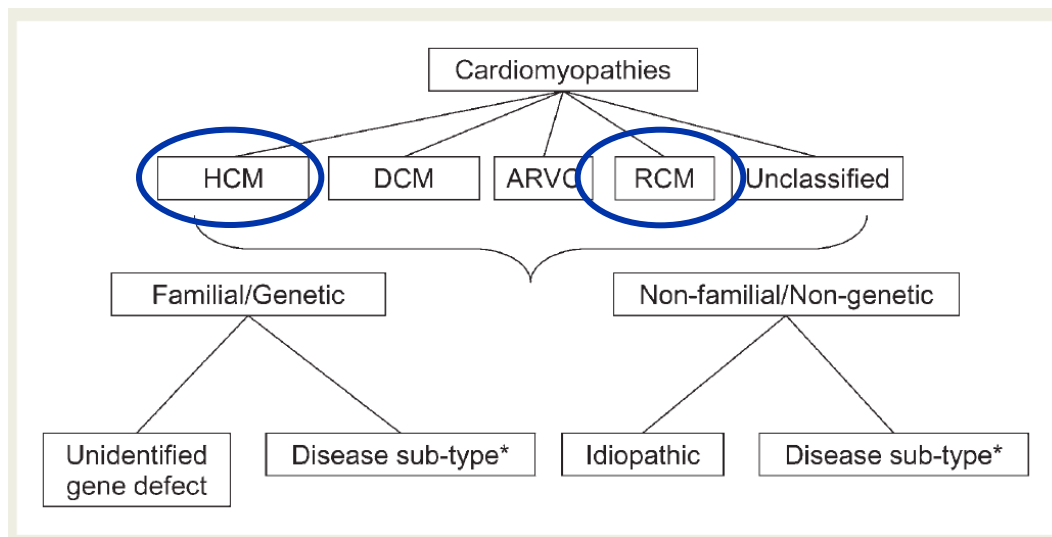
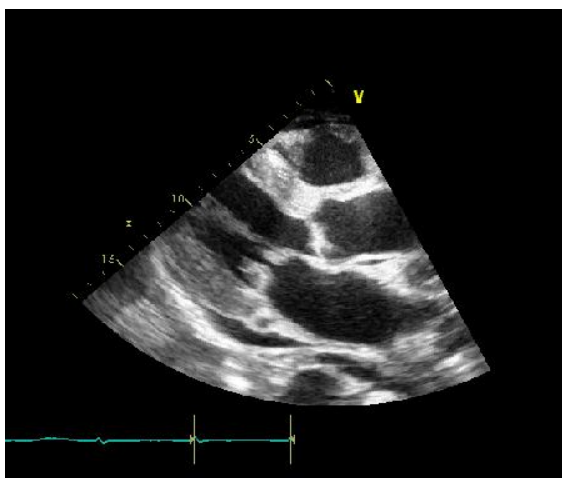


Srdeční amyloidóza



Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases

Perry Elliott, Bert Andersson, Eloisa Arbustini, Zofia Bilinska, Franco Cecchi, Philippe Charron, Olivier Dubourg, Uwe Kühl, Bernhard Maisch, William J. McKenna, Lorenzo Monserrat, Sabine Pankuweit, Claudio Rapezzi, Petar Seferovic, Luigi Tavazzi, and Andre Keren*



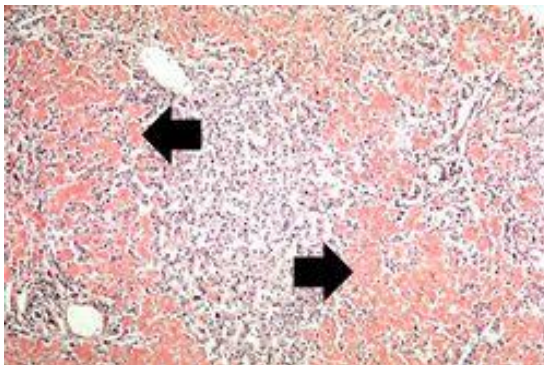
Srdeční amyloidóza

- **Infiltrace myokardu amyloidem**
- **Extracelulární depozice - infiltrativní postižení myokardu**

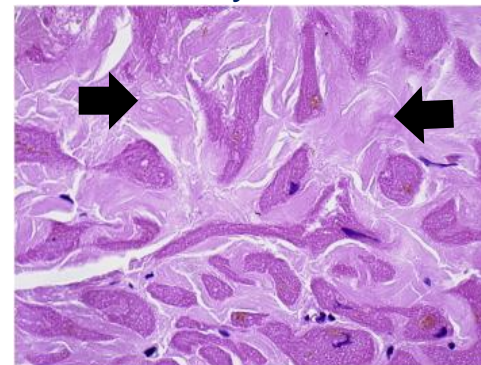
DIAGNOSTIKA:

- **Přímý histologický průkaz amyloidu v myokardu**
- **Extrakardiální průkaz amyloidu + zesílení stěn LK > 12mm (v nepřítomnosti např. HN, Ao stenózy apod)**

Congo red



Methyl violet

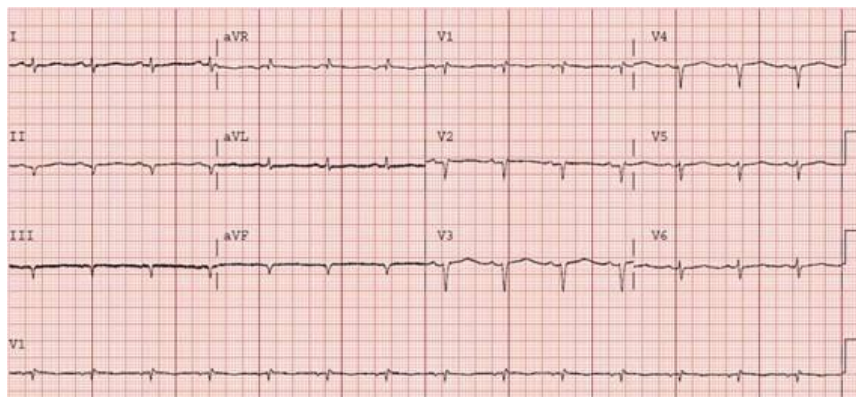


Srdeční amyloidóza

- **Často systémové onemocnění s multiorgánovým postižením**
- **Městnavé srdeční selhání – především pravostranné**
periferní otoky, hepatomegalie, ↑ náplň krčních žil, pleurální výpotek, ascites, může být přítomná i dušnost
- **Posturální hypotenze, sklon k ↓ TK**
(↓ srdeční výdej + autonomní neuropatie)
- **Palpitace, synkopy** (arytmie- tachy/bradyarytmie, fibrilace síní)
- **Renální selhání, sy karpálního tunelu**
- **Kardioembolická příhoda** (i při sinusovém rytmu)

EKG u srdeční amyloidózy

- **Nízká voltáž - až u 70% případů AL amyloidózy**
 - Amplituda QRS $\leq 0,5$ mV v končetinových svodech
 - Amplituda QRS $\leq 1,0$ mV v hrudních svodech
- **Pseudoinfarktový obraz „Q-kmity“**
 - v 50% případů v prekordiálních svodech
- **Přítomnost arytmií, typicky fibrilace síní**

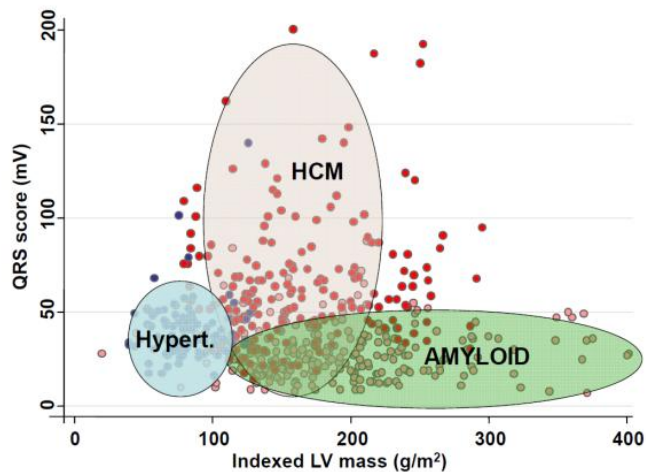
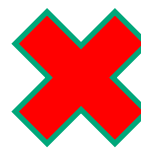
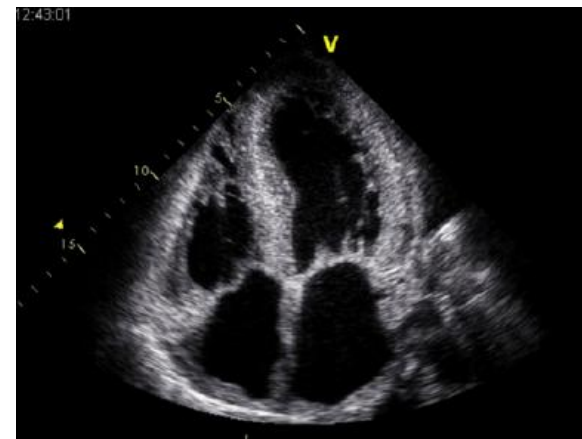


EKG u srdeční amyloidózy

Cardiac amyloidosis: A comprehensive review[☆]

Michal Fikrlé^a, Tomáš Paleček^{a,b,*}, Petr Kuchynka^a, Eduard Němeček^a, Lenka Bauerová^c,
Jan Straub^d, Romana Ryšavá^e

Cor Vasa 2013;55:e60–e75



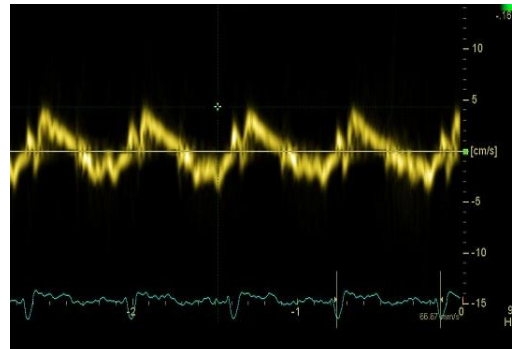
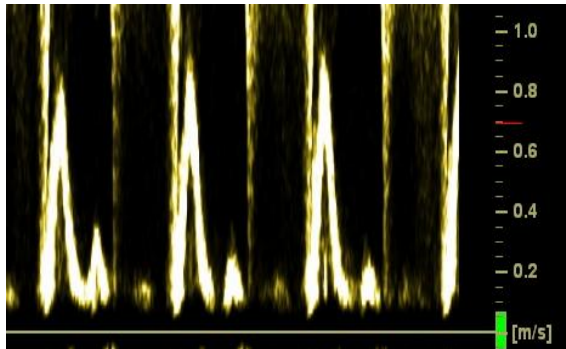
**„Mismatch“
zesílení stěn LK na ECHOkg**



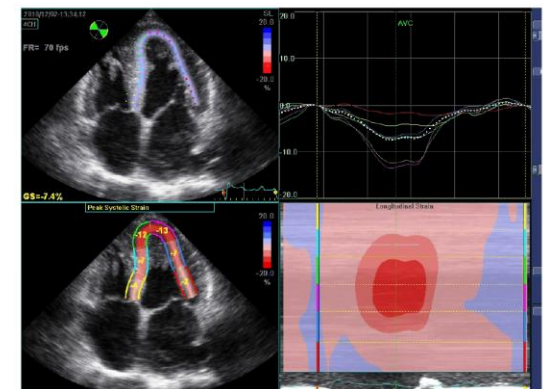
nízká voltáž na EKG !

ECHOkg u srdeční amyloidózy

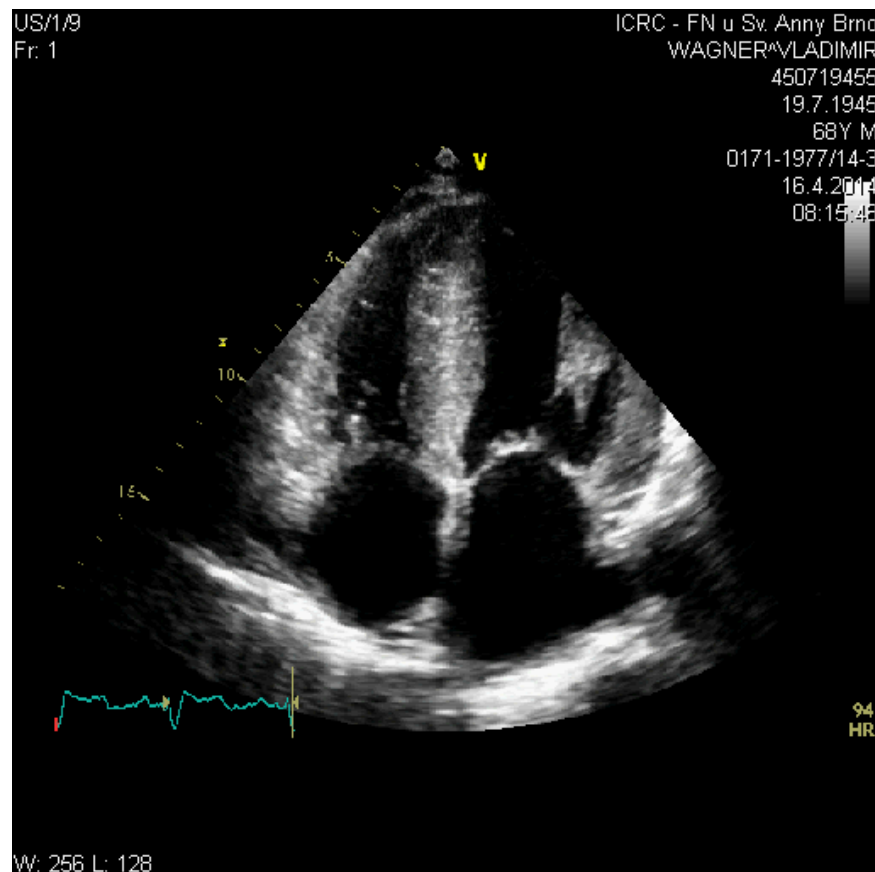
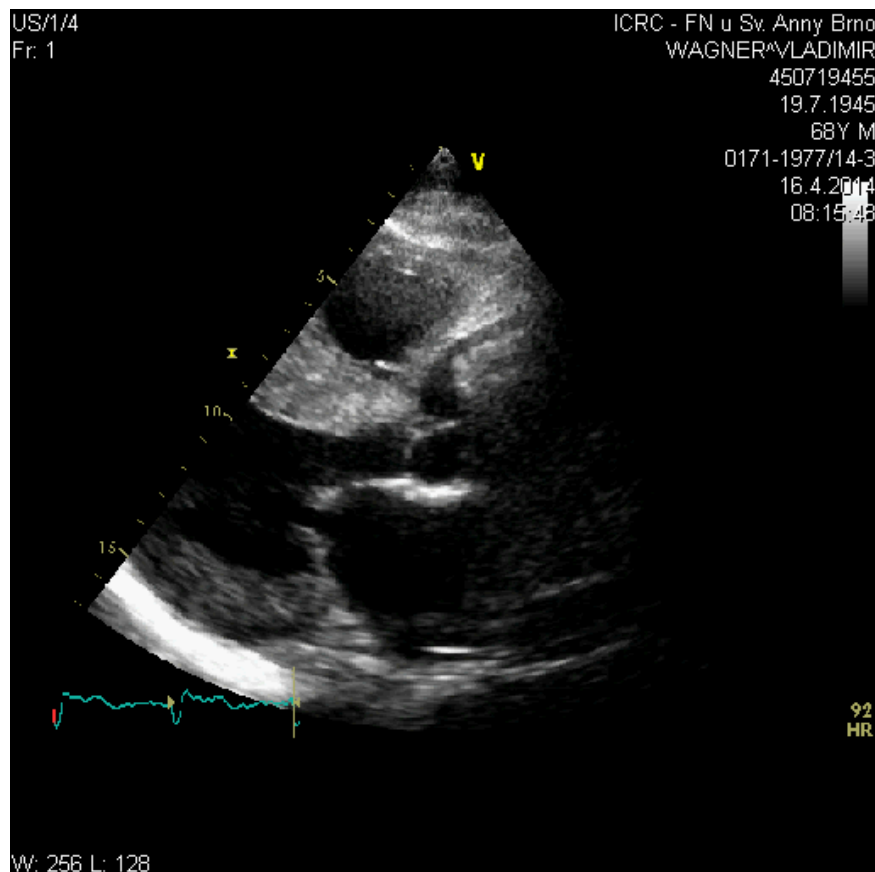
- Zásadní metoda pro suspicium na srdeční amyloidózu
- koncentrická hypertrofie obou komor
- časně postižení longitudinální kontraktivity
- těžká diastolická dysfunkce
- „granular sparkling“
- zesílení IAS, chlopní cípů, perikardiální výpotek
- typický nálezn při vyš. strainu („apical sparing“)



Amyloid strain



ECHOkg u srdeční amyloidózy



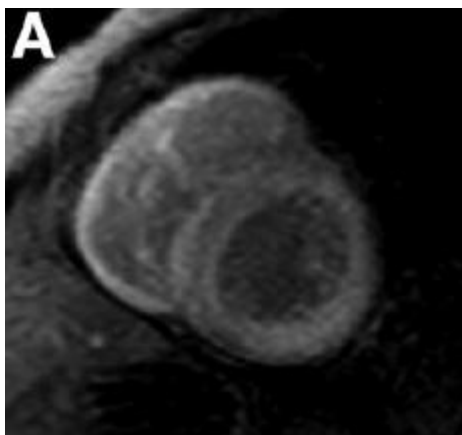
Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Cardiac Amyloidosis

Imran S. Syed, MD,* James F. Glockner, MD, PhD,† DaLi Feng, MD,*
Philip A. Araoz, MD,† Matthew W. Martinez, MD,*† William D. Edwards, MD,‡
Morie A. Gertz, MD,§ Angela Dispenzieri, MD,§ Jae K. Oh, MD,*
Diego Bellavia, MD, PhD,* A. Jamil Tajik, MD,|| Martha Grogan, MD*

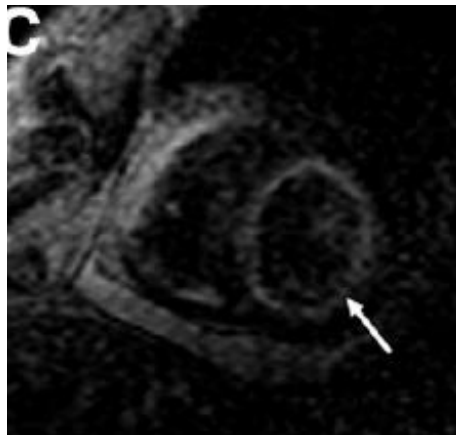
Soubor biopticky verifikovaných amyloidóz

- v 97% přítomnost LGE
- v 91% detekce hypertrofie stěn LK

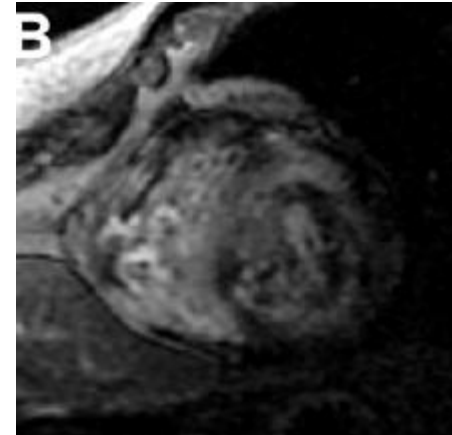
Globální transmurní LGE



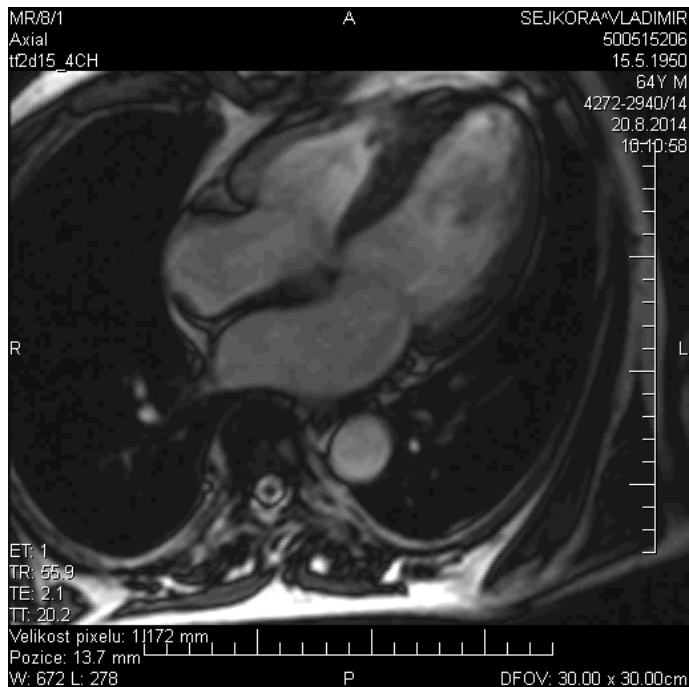
Globální subendokardiální LGE



Nehomogenní transmurní LGE



MRI u srdeční amyloidózy



Hlavní typy srdečních amyloidóz

Systemic Cardiac Amyloidoses

Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 Main Types

Claudio Rapezzi, MD; Giampaolo Merlini, MD; Candida C. Quarta, MD; Letizia Riva, MD;

AL amyloidóza - lehké řetězce IgG

- nejčastěji lambda, abnormální poměr FLC λ/κ 3:1

Familiární amyloidóza - mutovaný transthyretin (mATTR)

- často spojena senzomotorickou neuropatií

Senilní amyloidóza - „normální“ transthyretin (wtATTR)

- postihuje ale prakticky výhradně myokard
(+ sy karpálního tunelu)

AL – light chain amyloidóza

- nejčastější forma srdeční amyloidózy, multiorgánové postižení
- důsledek postižení plazmatických bb kostní dřeně
- hematologická léčba (ASCT, Mel + Dex, bortezomib), lepší odpověď než u MM
- při EF LK pod 45%, NYHA III-IV, sTK pod 100mmHg, NTproBNP nad 5000 ng/l je ASCT kontraindikována pro vysokou periprocedurální mortalitu
- transplantace srdce s následnou léčbou AL-A (tedy ASCT) u nemocných s izolovaně (dominantně) kardiálním postižením

Heart transplantation for cardiac light chain amyloidosis with subsequent autologous stem cell transplantation

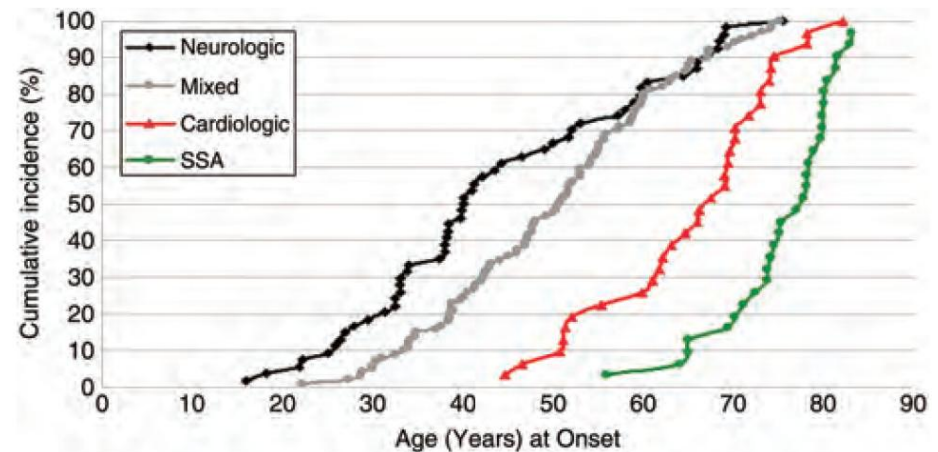
Tomas Honek^a, Jan Krejci^{a,*}, Lenka Spinarova^a, Petr Hude^a, Petr Neme^c, Zdenek Adam^c, Alzbeta Sirotkova^d, Vita Zampachova^d, Jiri Vitovec^a



ATTR – transthyretinová amyloidóza

- **mutovaný transthyretin mATTR (familiární A)**
 - dřívější manifestace, endemické oblasti, izolovaně kardiální postižení méně časté (systémové onemocnění)
- **nemutovaný transthyretin wtATTR (senilní A)**
 - starší nemocní (> 65 let), muži, izolované kardiální postižení

- **Se stárnutím populace a zlepšením diagnostiky (MRI) narůstá výskyt ATTR !**
- **Kauzální léčba na obzoru!**

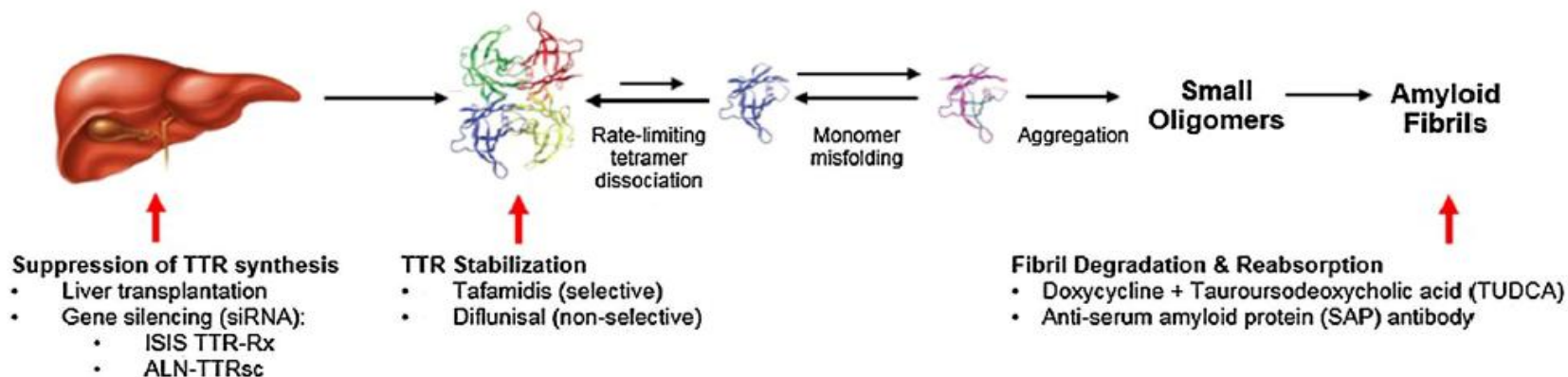


Nové přístupy k léčbě

- **Tafamidis se osvědčil v léčbě TTR neuropatie**
- **stabilizuje tetramerickou strukturu transthyretinu, čímž zabraňuje tvorbě amyloidních fibril**



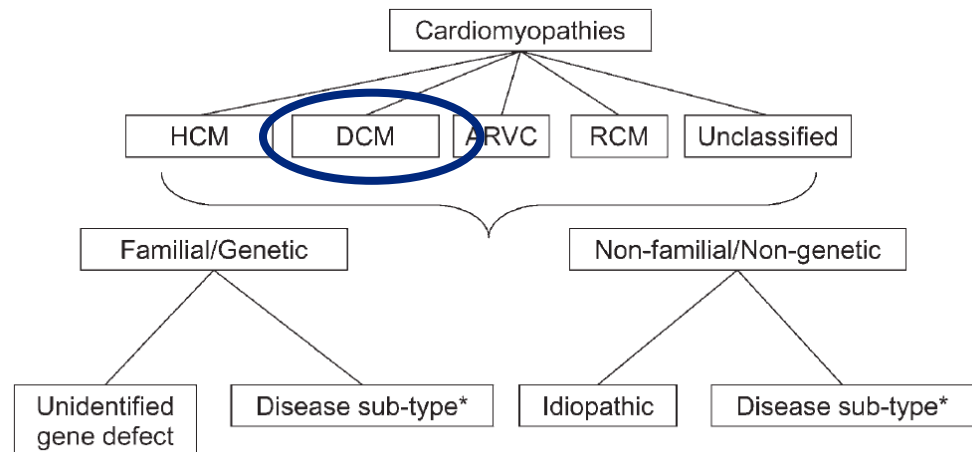
Heart Fail Rev (2015) 20:163–178



Dilatační kardiomyopatie (DKMP)

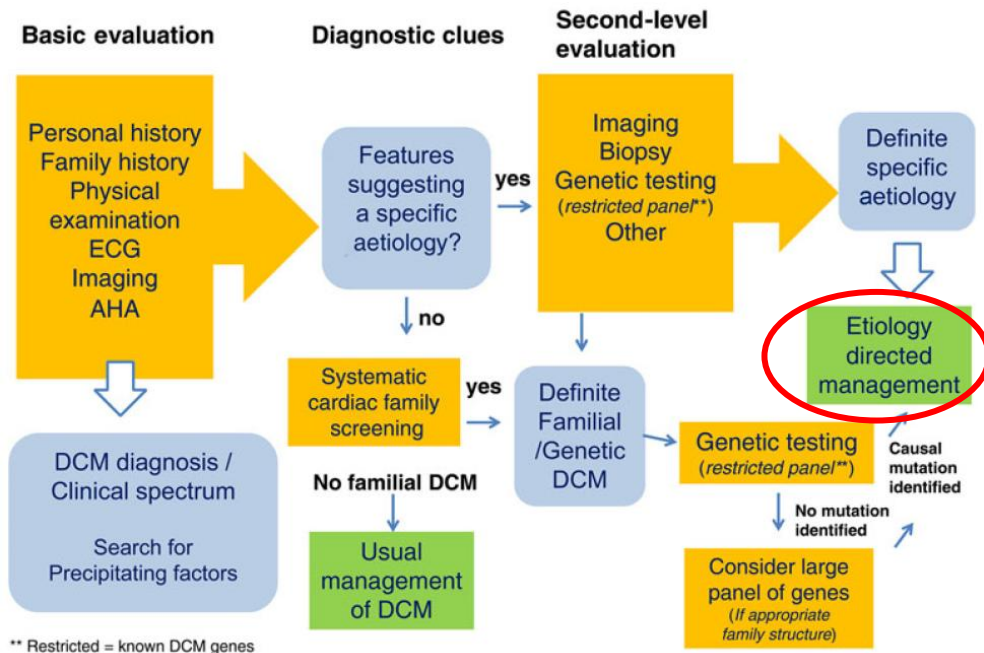
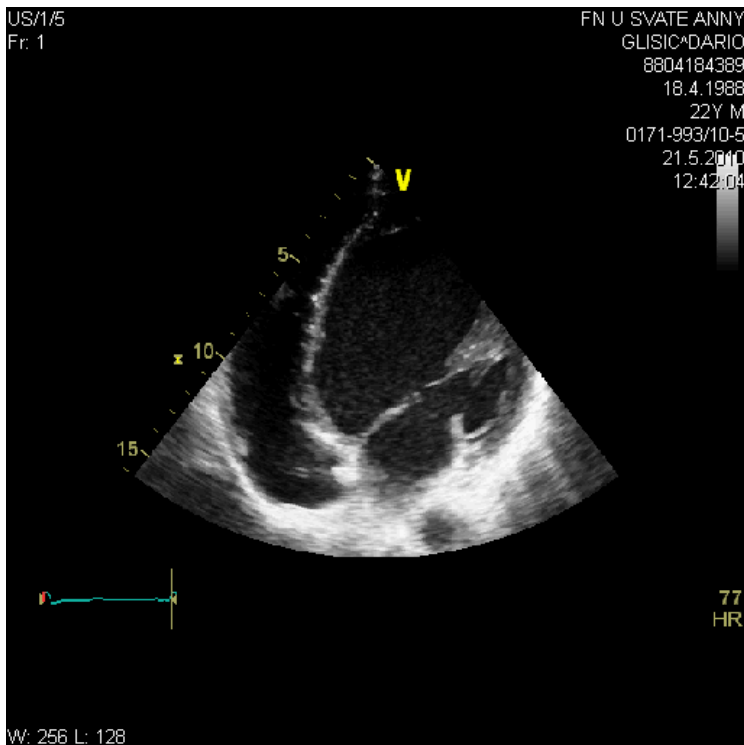
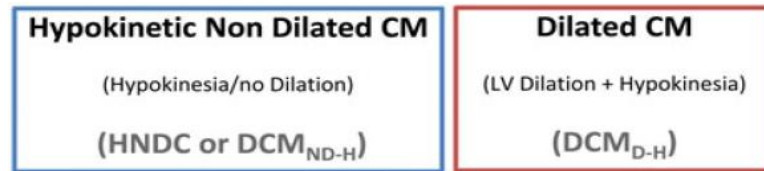
- **druhá nejčastější kardiomyopatie s prevalencí 1:2500**
- **definována dilatací LK (či obou komor) a její systolickou dysfunkcí v nepřítomnosti zjevné příčiny (ICHS, HN, chlopenní vada)**

Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases



Dilatační kardiomyopatie (DKMP)

Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases



Diferenciální diagnostika DKMP

Jde o familiární KMP nebo o sekundární postižení myokardu při jiném onemocnění?

- **Familiární DKMP**
- **Zánětlivá KMP**
- **Posttachykardická KMP**
- **Endokrinně podmíněná KMP**
- **Toxická KMP**

Pátrání po potenciálně reverzibilní příčině dysfunkce LK, jako např. po zánětlivé etiologii, dysrytmiích, endokrinních poruchách apod.

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.

1 + 1



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 syčení myokardu gadoliniem)

0 + 2



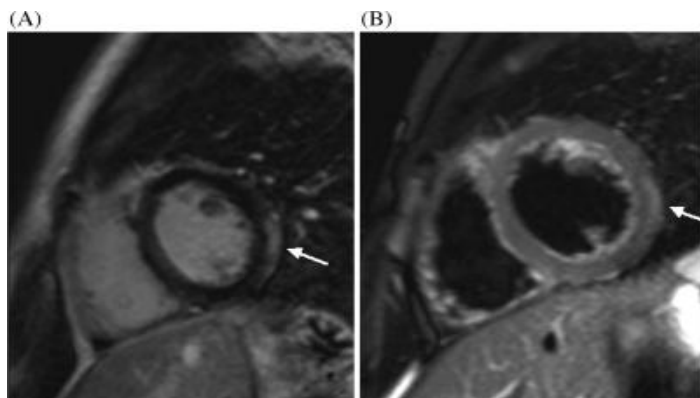
Neinvazivní diagnostika ZKMP

MRI

Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper

Matthias G. Friedrich, MD,* Udo Sechtem, MD,‡ Jeanette Schulz-Menger, MD,§
Godtfred Holmvang, MD,|| Pauline Alakija, MD,† Leslie T. Cooper, MD,¶ James A. White, MD,#
Hassan Abdel-Aty, MD,§ Matthias Gutberlet, MD,** Sanjay Prasad, MD,††
Anthony Aletras, PhD,‡‡ Jean-Pierre Laissy, MD,§§ Ian Paterson, MD,|||
Neil G. Filipchuk, MD,* Andreas Kumar, MD,* Matthias Pauschinger, MD,¶¶
Peter Liu, MD,## for the *International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance
in Myocarditis*

Cardiovascular magnetic resonance (CMR) has become the primary tool for noninvasive assessment of myocardial inflammation in patients with suspected myocarditis. The International Consensus Group on CMR Diagnosis of Myocarditis was founded in 2006 to achieve consensus among CMR experts and develop recommendations on the current state-of-the-art use of CMR for myocarditis. The recommendations include indications for CMR in patients with suspected myocarditis, CMR protocol standards, terminology for reporting CMR findings, and diagnostic CMR criteria for myocarditis (i.e., "Lake Louise Criteria").



„Lake Louise Criteria“

- edém tkáně
- časně sycení
- pozdní sycení

Při pozitivě alespoň 2 kritérií

- Senzitivita 67%
- Specificita 91%

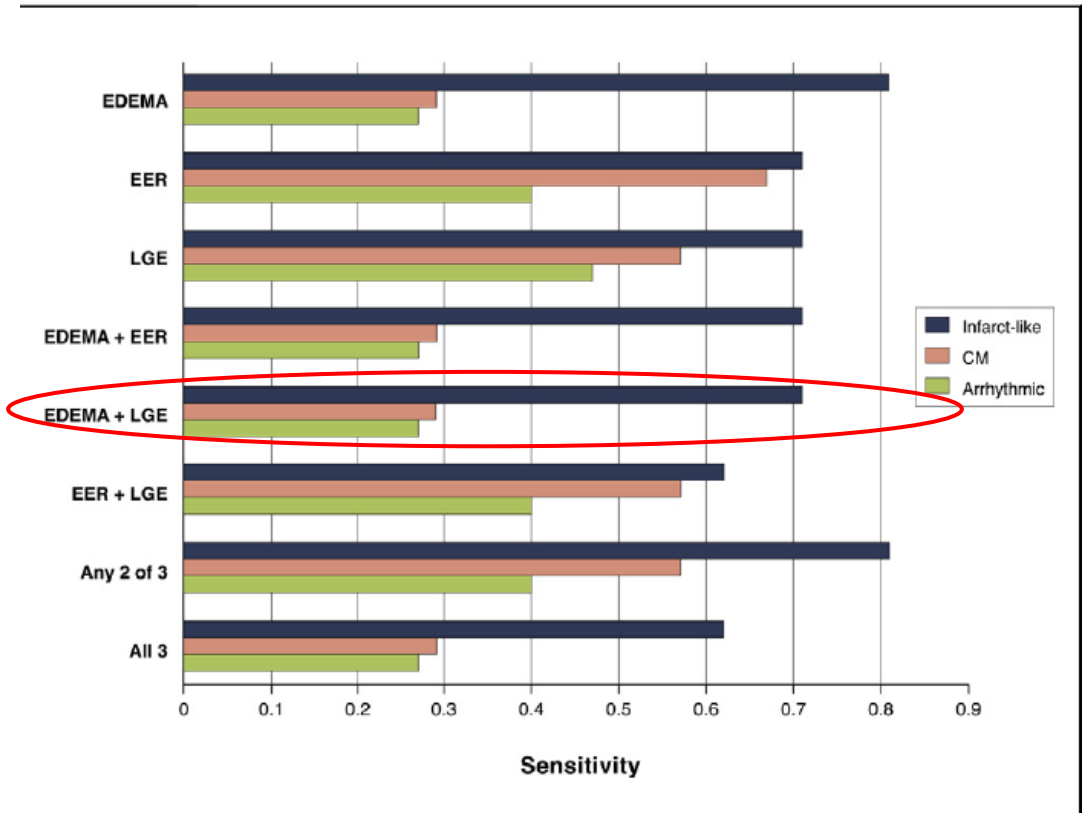
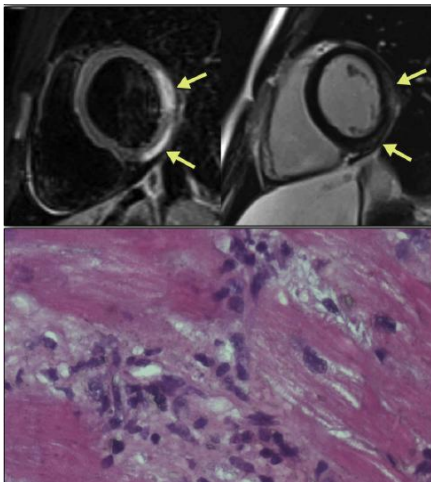
Přítomnost dysfunkce LK či perikardiálního výpotku zvyšuje pravděpodobnost dg.

Neinvazivní diagnostika ZKMP

MRI

CMR Sensitivity Varies With Clinical Presentation and Extent of Cell Necrosis in Biopsy-Proven Acute Myocarditis

Marco Francone, MD, PhD,* Cristina Chimenti, MD, PhD,†‡ Nicola Galea, MD,*
Fernanda Scopelliti, PhD,§ Romina Verardo, PhD,§ Roberto Galea, MD,||
Iacopo Carbone, MD,* Carlo Catalano, MD,* Francesco Fedele, MD,† Andrea Frustaci, MD†§



- senzitivita MRI je nejvyšší pro akutní MC manifestující se bolestmi na hrudi (infarct-like)
- střední pro „kardiomyopatickou manifestaci“
- nejnižší pro arytmiicky se manifestující MC

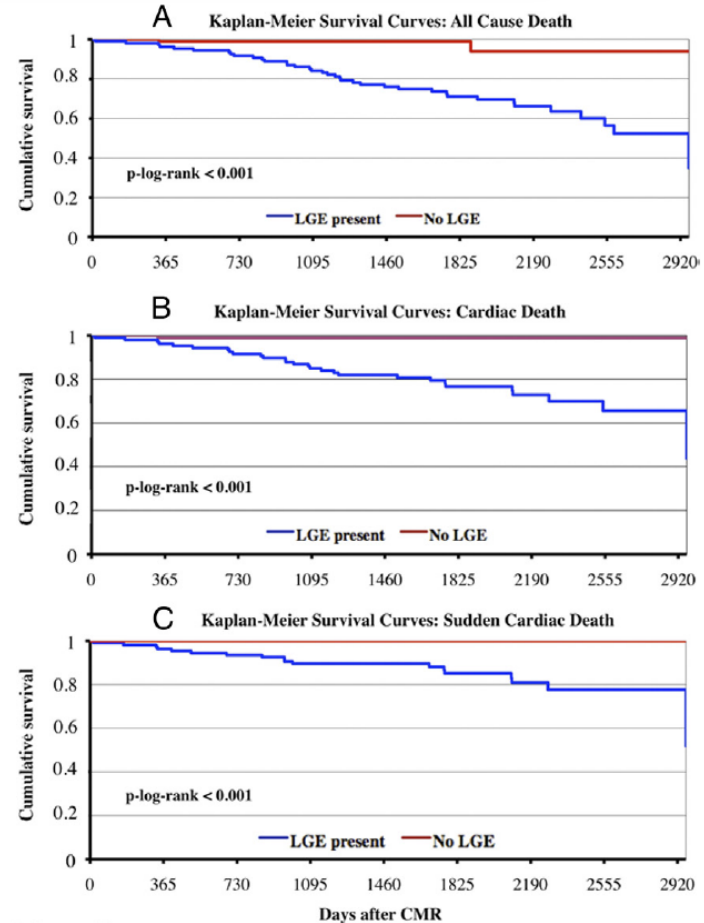
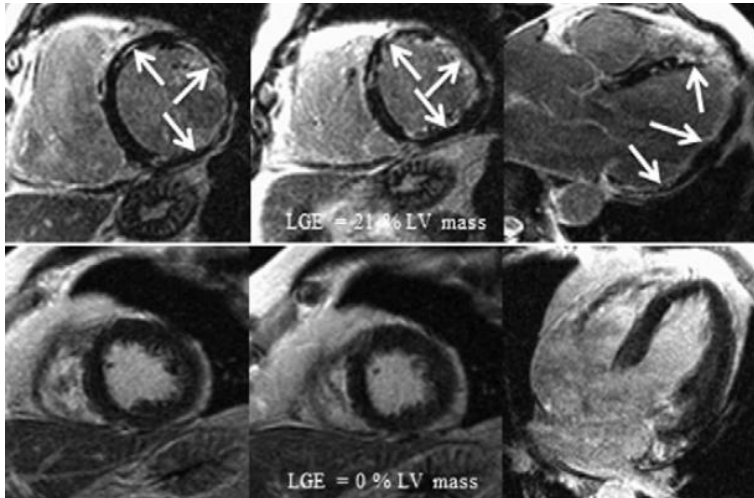
Neinvazivní diagnostika ZKMP

Prognostický význam MRI

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-

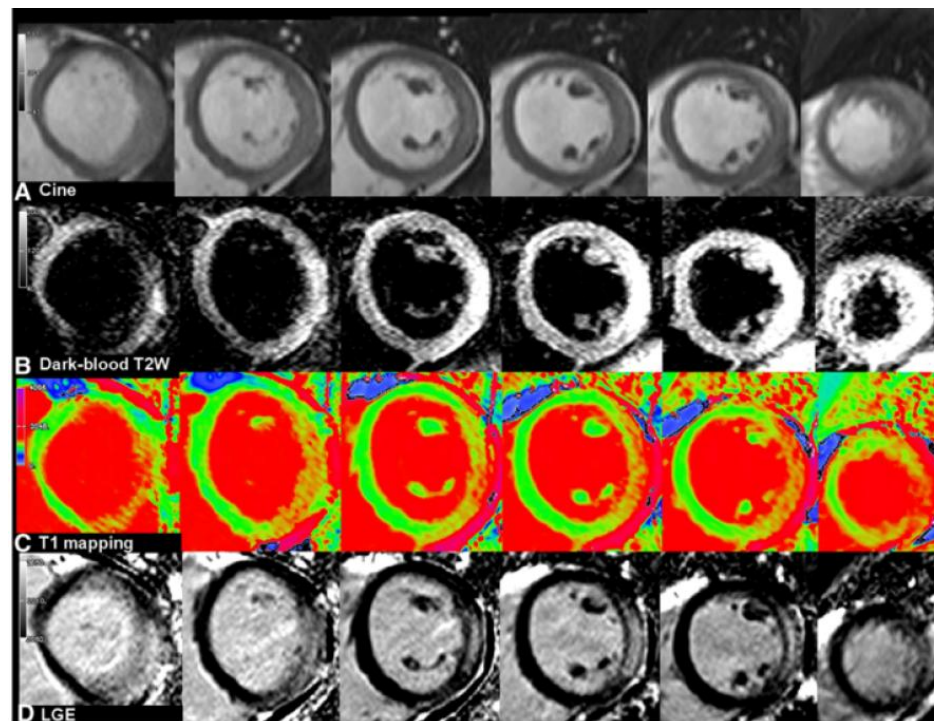
Neinvazivní diagnostika ZKMP

nové možnosti MRI diagnostiky

Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents

Vanessa M Ferreira^{1*}, Stefan K Plechnik¹, Erica Dall'Armellina¹, Theodoros D Karamitsos¹, Jane M Francis¹, Ntobeko Ntusi¹, Cameron Holloway¹, Robin P Choudhury¹, Attila Kardos², Matthew D Robson¹, Matthias G Friedrich^{3,4} and Stefan Neubauer¹

- **Při hodnotě T1 > 990ms byla senzitivita 90% a specifická 88%**
- **Pozitivní u 30% nálezů, kde byla LGE či T2w negativní**



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^{11*}, Sabine Pankuweit^{2†}, Eloisa Arbustini³, Cristina Basso⁴, Juan Gimeno-Blanes⁵, Stephan B. Felix⁶, Michael Fu⁷, Tiina Helio⁸, Stephane Heymans⁹, Roland Jahns¹⁰, Karin Klingel¹¹, Ales Linhart¹², Bernhard Maisch³, 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.

- **EMB je pokládána za zlatý standard v diagnostice myokarditid**

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)

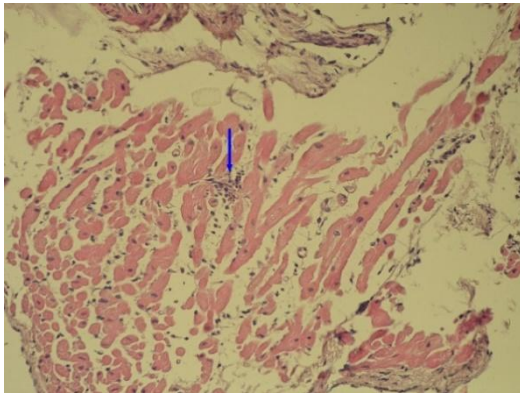
Hospital admission
for observation

exclude coronary
artery disease

EMB

Bioptická diagnostika ZKMP

histologické hodnocení



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

Am J Cardiovasc Pathol. 1987 Jan;1(1):3-14

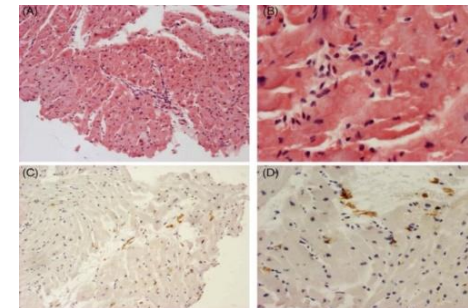
- **Zánětlivý infiltrát s nekrózou myocytů - myokarditida**
- **Zánětlivý infiltrát bez poškození myocytů - hraniční myokarditida**
- **Nepřítomnost zánětlivé infiltrace - nejde o myokarditidu**
- **Kontrolní EMB: perzistující, hojící se, vyhojená (s / bez fibrózy)**

Bioptická diagnostika ZKMP

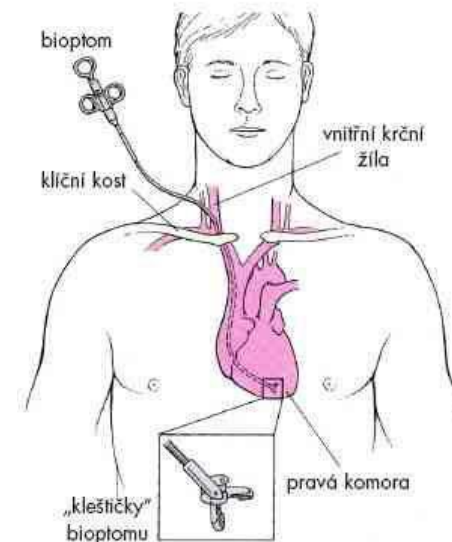
imunohistologické hodnocení

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



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



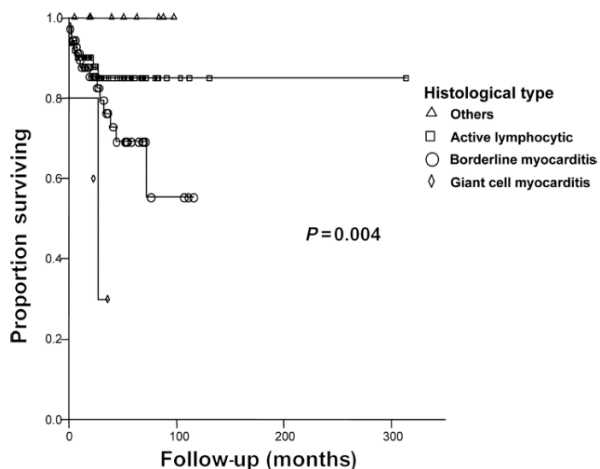
Epidemiologie a prognóza ZKMP

- **prevalence je nejasná**
 - **u mladých jedinců zemřelých náhlou smrtí byla myokarditida post mortem nalezena v rozmezí 2-42 %**
 - **práce využívající Dallaská kritéria uváděly výskyt myokarditidy v 9-16 % případů DKMP**
 - **novější studie ukazují, že u 40-50 % nemocných s klinickou DKMP jde vlastně ZKMP**
-
- **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**

Výsledek EMB a prognóza

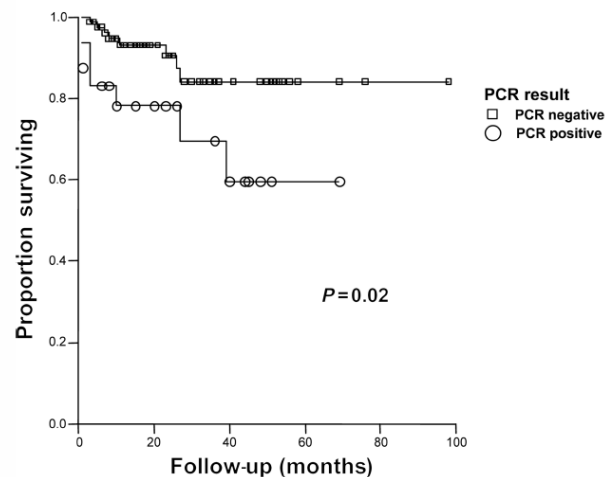
A prospective study of biopsy-proven myocarditis:
prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic
features at diagnosis

Alida L.P. Caforio^{1*}, Fiorella Calabrese², Annalisa Angelini², Francesco Tona¹, Annalisa Vinci¹,
Stefania Bottaro¹, Angelo Ramondo¹, Elisa Carturan², Sabino Iliceto¹, Gaetano Thiene²,
and Luciano Daliento¹

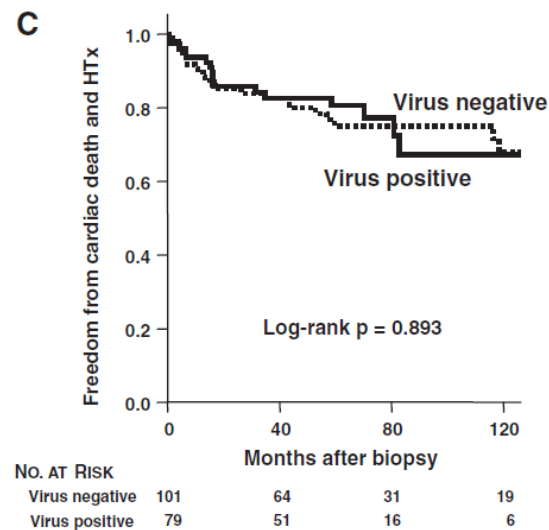


Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis

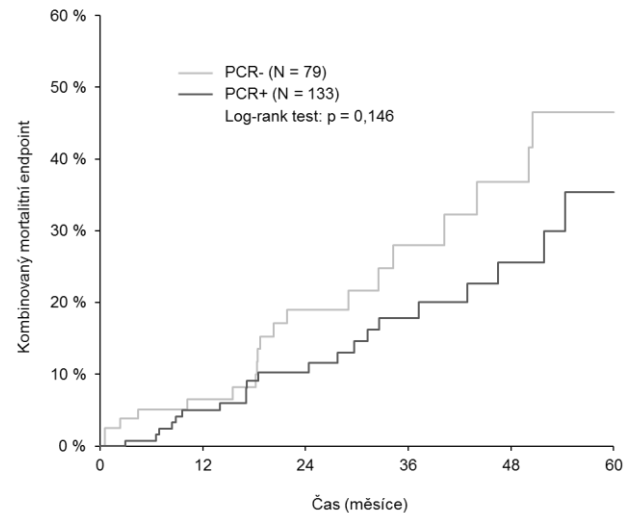
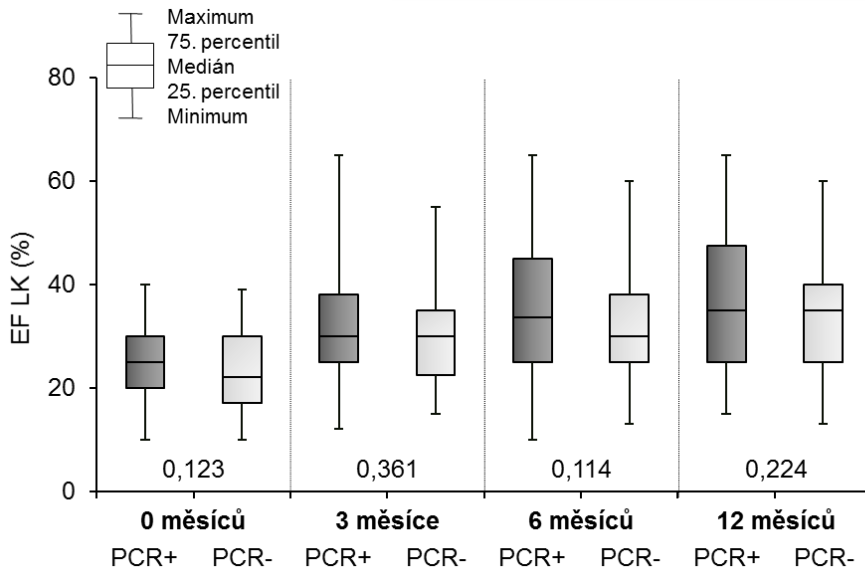
Ingrid Kindermann, MD; Michael Kindermann, MD; Reinhard Kandolf, MD; Karin Klingel, MD;
Burkhard Bültmann, MD; Thomas Müller; Angelika Lindinger, MD; Michael Böhm, MD



VS



Virová přítomnost a prognóza



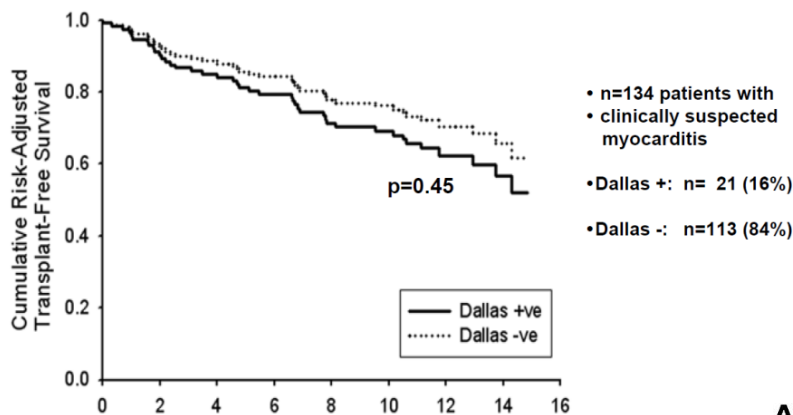
Výskyt kombinovaného mortalitního endpointu (95% IS)

	PCR- (N = 79)
6 měsíců	5,1% (0,2%; 9,9%)
1 rok	6,5% (1,0%; 12,1%)
2 roky	19,0% (9,1%; 28,9%)
3 roky	28,0% (15,0%; 41,1%)
4 roky	36,8% (20,6%; 52,9%)
5 let	46,5% (28,0%; 65,0%)
	PCR+ (N = 133)
6 měsíců	0,8% (0,0%; 2,2%)
1 rok	5,0% (1,1%; 8,9%)
2 roky	10,2% (4,4%; 16,1%)
3 roky	17,8% (9,5%; 26,1%)
4 roky	25,6% (14,3%; 36,9%)
5 let	35,4% (19,3%; 51,5%)

Výsledek EMB a prognóza

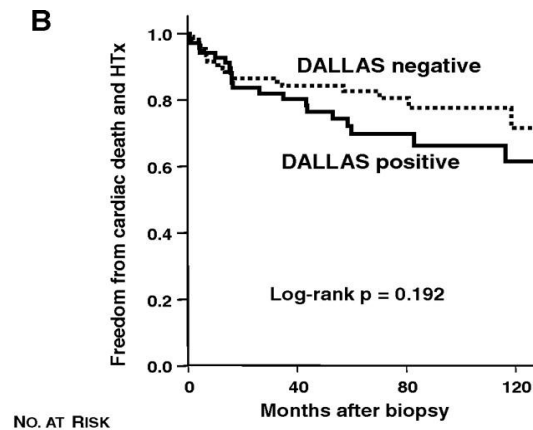
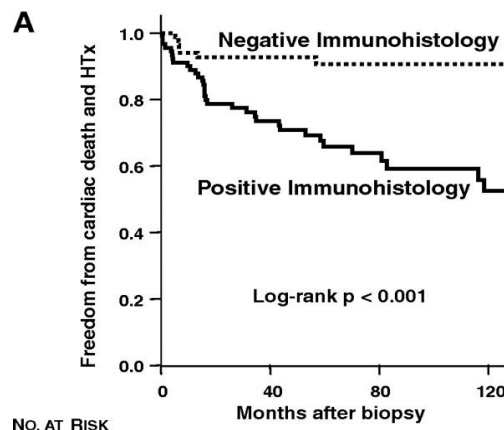
Long-Term Outcome of Patients With Biopsy-Proved Myocarditis: Comparison With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy

MARTHA GROGAN, MD, MARGARET M. REDFIELD, MD, FACC, KENT R. BAILEY, PhD,
GUY S. REEDER, MD, FACC, BERNARD J. GERSH, MB, ChB, DPHIL, FACC,
WILLIAM D. EDWARDS, MD, FACC, RICHARD J. RODEHEFFER, MD, FACC

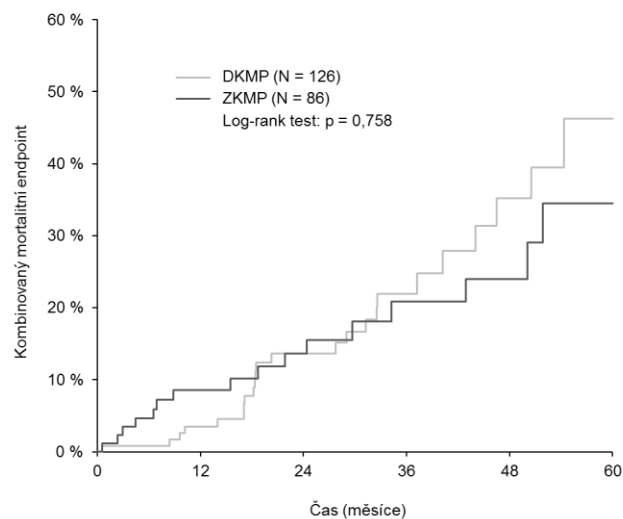
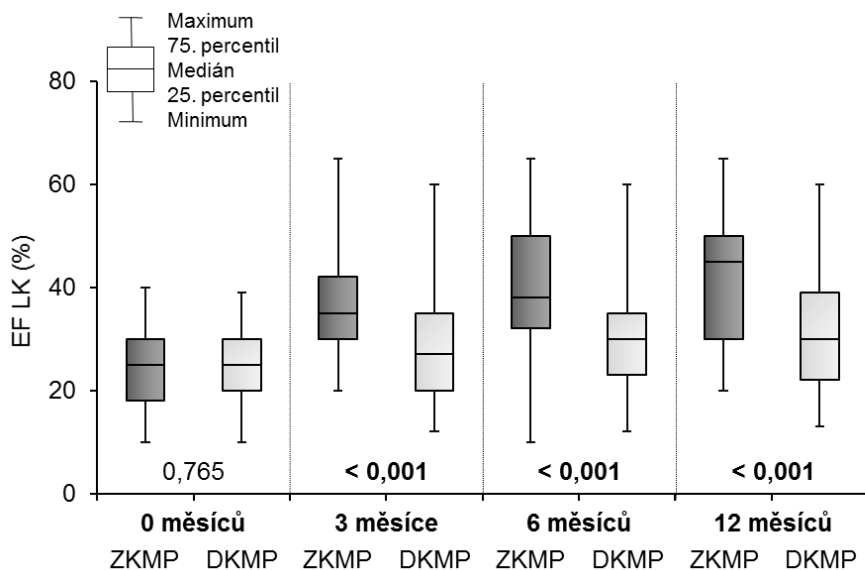


Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis

Ingrid Kindermann, MD; Michael Kindermann, MD; Reinhard Kandolf, MD; Karin Klingel, MD;
Burkhard Bültmann, MD; Thomas Müller; Angelika Lindinger, MD; Michael Böhm, MD



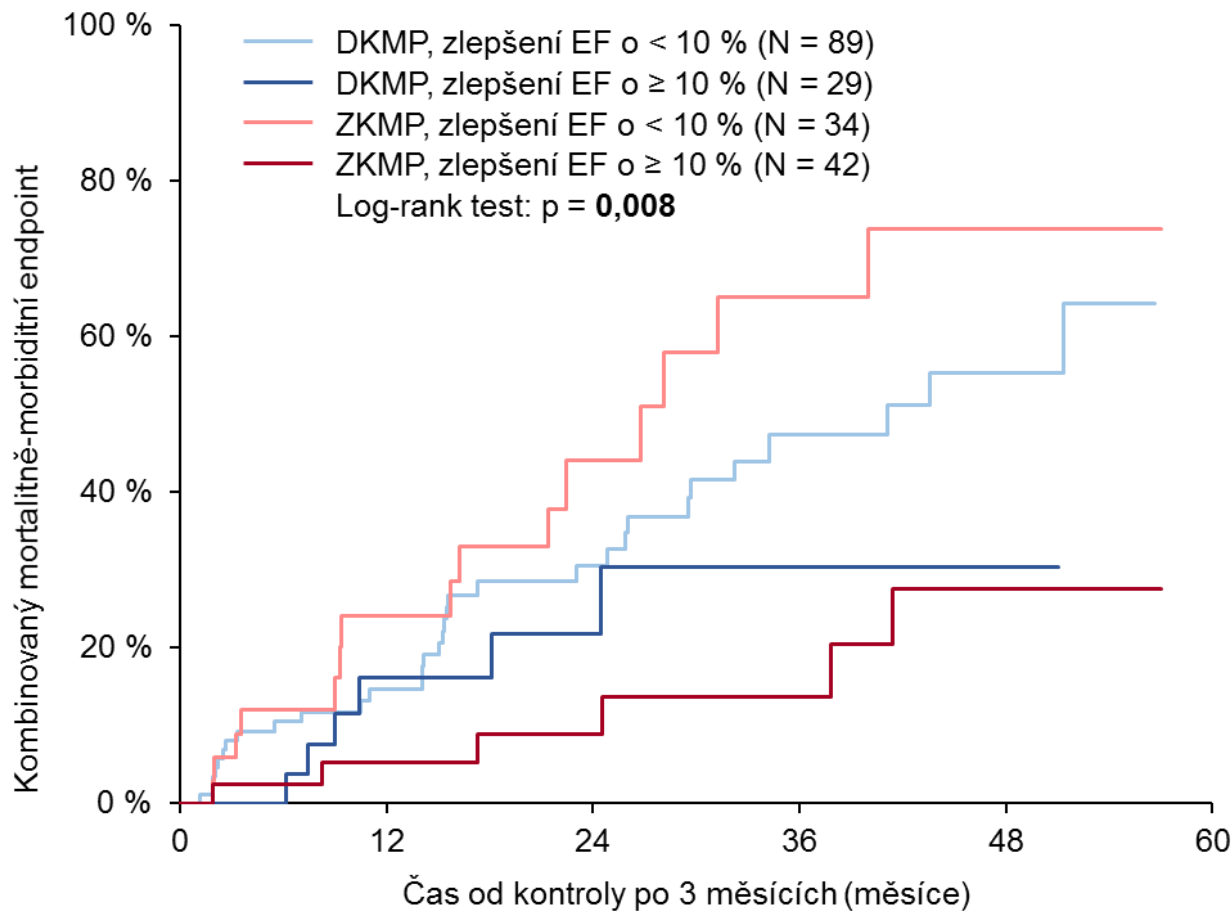
Průkaz myokarditidy a prognóza



Výskyt kombinovaného mortalitního endpointu (95% IS)

DKMP (N = 126)	
6 měsíců	0,8% (0,0%; 2,3%)
1 rok	3,5% (0,1%; 6,8%)
2 roky	13,6% (6,6%; 20,5%)
3 roky	21,9% (12,5%; 31,3%)
4 roky	35,2% (20,9%; 49,4%)
5 let	46,2% (27,6%; 64,9%)
ZKMP (N = 86)	
6 měsíců	4,7% (0,2%; 9,1%)
1 rok	8,5% (2,5%; 14,6%)
2 roky	13,6% (5,6%; 21,6%)
3 roky	20,8% (10,0%; 31,6%)
4 roky	24,0% (12,0%; 36,0%)
5 let	34,5% (17,5%; 51,6%)

Vliv přítomnosti zánětu a změny EF LK na prognózu



Léčba myokarditid / ZKMP

Recommendations

14. Patients with a life-threatening presentation should be sent to specialized units with capability for haemodynamic monitoring, cardiac catheterization, and expertise in EMB.
15. In patients with haemodynamic instability, a mechanical cardio-pulmonary assist device may be needed as a bridge to recovery or to heart transplantation.
16. Cardiac transplantation should be deferred in the acute phase, because recovery may occur, but can be considered for haemodynamically unstable myocarditis patients, including those with giant cell myocarditis, if optimal pharmacological support and mechanical assistance cannot stabilize the patient.

17. Management of ventricular dysfunction should be in line with current ESC guidelines on heart failure.

18. ICD implantation should be deferred until resolution of the acute episode.

19. Arrhythmia management outside the acute phase should be in line with current ESC guidelines on arrhythmia and device implantation.

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

Léčba myokarditid / ZKMP

2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death

The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC)

Anti-arrhythmic therapy should be considered in patients with symptomatic non-sustained or sustained VT during the acute phase of myocarditis.	IIa	C
The implant of an ICD or pacemaker in patients with inflammatory heart diseases should be considered after resolution of the acute episode.	IIa	C
A wearable defibrillator should be considered for bridging until full recovery or ICD implantation in patients after inflammatory heart diseases with residual severe LV dysfunction and/or ventricular electrical instability.	IIa	C

ICD implantation may be considered earlier in patients with giant cell myocarditis or sarcoidosis who had haemodynamically compromising sustained VA or aborted cardiac arrest, due to adverse prognosis of these conditions, if survival >1 year with good functional status can be expected.	IIb	C
--	------------	----------

Přístrojová léčba arytmií by měla být indikována až po odeznění akutní fáze myokarditidy

Léčba myokarditid / ZKMP

Recommendations

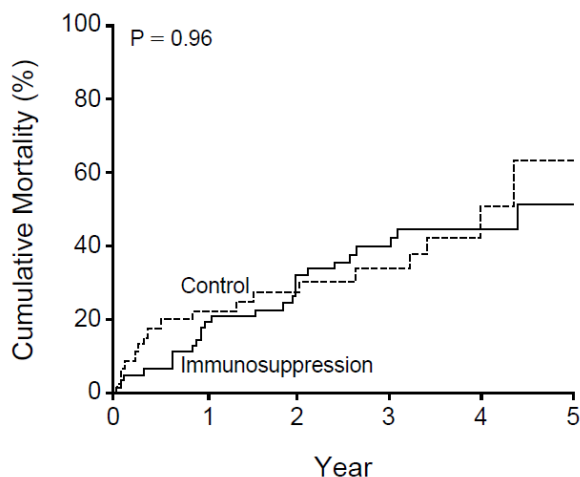
21. Immunosuppression should be started only after ruling out active infection on EMB by PCR.
22. Based on experience with non-cardiac autoimmune disease, the task group recommends consideration of immunosuppression in proven autoimmune (e.g. infection-negative) forms of myocarditis, with no contraindications to immunosuppression, including giant cell myocarditis, cardiac sarcoidosis, and myocarditis associated with known extra-cardiac autoimmune disease.^{10,99}
23. Steroid therapy is indicated in cardiac sarcoidosis in the presence of ventricular dysfunction and/or arrhythmia and in some forms of infection-negative eosinophilic or toxic myocarditis with heart failure and/or arrhythmia.
24. Immunosuppression may be considered, on an individual basis, in infection-negative lymphocytic myocarditis refractory to standard therapy in patients with no contraindications to immunosuppression.

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

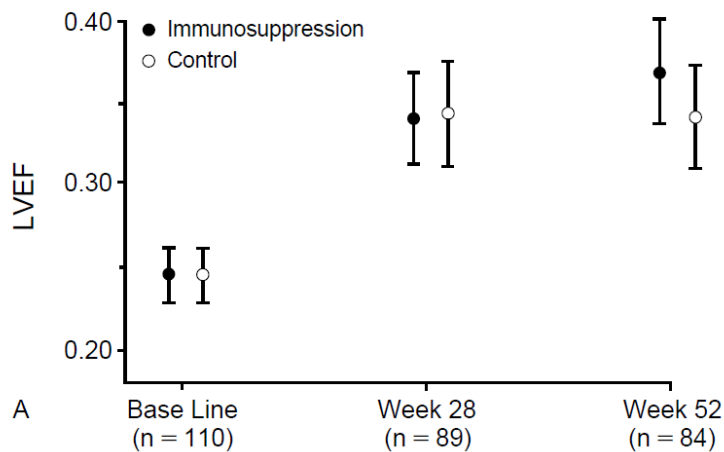
Imunosupresivní léčba

A CLINICAL TRIAL OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY FOR MYOCARDITIS

JAY W. MASON, M.D., JOHN B. O'CONNELL, M.D., AHVIE HERSKOWITZ, M.D., NOEL R. ROSE, M.D., PH.D.,
BRUCE M. McMANUS, M.D., PH.D., MARGARET E. BILLINGHAM, M.D., THOMAS E. MOON, PH.D.,
AND THE MYOCARDITIS TREATMENT TRIAL INVESTIGATORS*



Conclusions. Our results do not support routine treatment of myocarditis with immunosuppressive drugs. Ventricular function improved regardless of whether patients received immunosuppressive therapy, but long-term mortality was high. (N Engl J Med 1995;333:269-75.)



- **111 nemocných**
- **Histologická definice MC**
- **Bez vyloučení virů v myokardu**
- **„no harm, no benefit“**

**Randomized, Placebo-Controlled Study for
Immunosuppressive Treatment of Inflammatory
Dilated Cardiomyopathy
Two-Year Follow-Up Results**

Romuald Wojnicz, MD; Ewa Nowalany-Kozielska, MD; Celina Wojciechowska, MD;
Grażyna Głanowska, MD; Przemysław Wilczewski, MD; Tomasz Niklewski, MD;
Marian Zembala, MD, PhD; Lech Poloński, MD, PhD;
Mariusz M. Rozek, MD; Jan Wodniecki, MD, PhD

84 pac., symptomy delší než 6měsíců
Léčba 3 měsíce:
PRE 1mg/kg/den...0,2mg/kg/den
AZA 1mg/kg/den

Circulation 2001;104:39-45.

TABLE 2. Results of Secondary End Point

	Baseline				3-Month Follow-Up				6-Month Follow-Up			
	n	Mean±SD	95% CI	P	n	Mean±SD	95% CI	P	n	Mean±SD	95% CI	P
LV EF, %												
Placebo	43	24.9±7.3	-2.33-4.64	0.51	43	27.2±10.1	4.20-13.12	<0.001	35	30.2±12.4	3.79-14.83	0.001
IT group	41	23.8±8.6			39	35.9±10.0			35	39.5±10.7		
LV EDV, mL												
Placebo	43	233.2±58.9	-1.94-56.92	0.085	43	219.1±58.8	17.12-68.76	0.001	35	208.4±63.9	17.22-74.25	0.002
IT group	41	213.6±53.5			39	176.1±58.5			35	162.7±55.4		
LV ESV, mL												
Placebo	43	181.7±54.1	-3.11-47.93	0.088	43	169.1±59.4	24.03-71.42	<0.001	35	158.3±63.2	20.73-72.80	0.001
IT group	41	160.8±52.8			39	121.4±46.9			35	111.6±44.3		
LV EDD, mm												
Placebo	43	68.5±8.0	-0.14-7.33	0.059	43	66.6±8.1	2.30-10.59	0.003	35	65.9±9.9	3.04-12.21	0.001
IT group	41	65.6±8.6			39	60.1±10.7			35	58.2±9.3		

Imunosupresivní léčba

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}

85 pac., symptomy delší než 6měsíců
Léčba 6 měsíců:
PRE 1mg/kg/den...0,33mg/kg/den
AZA 2mg/kg/den

Variables	Group 1 (n = 43)	P-value	Group 2 (n = 42)	P-value
Ejection fraction, %		<0.001		<0.001
Baseline	26.5 ± 6.7		27.7 ± 5.6	
Six month	45.6 ± 9.6		21.3 ± 5.3	
LVEDV, mL		<0.001		<0.001
Baseline	257.3 ± 50.1		245.4 ± 46.3	
Six month	140.7 ± 50.6		280.6 ± 48.9	
LVESV, mL		<0.001		<0.001
Baseline	188.8 ± 38.3		176.9 ± 34.1	
Six month	79.7 ± 43.9		223.4 ± 43.3	
LVEDD, mm		<0.001		<0.001
Baseline	68.4 ± 7.0		68.8 ± 7.5	
Six month	54.4 ± 7.4		74.0 ± 7.6	
NYHA class III/IV, n (%)		0.008		0.010
Baseline	21 (49)		16 (38)	
Six month	9 (21)		28 (67)	

Imunosupresivní léčba

Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials

Cong Lu^a, Fang Qin^a, Yafei Yan^a, Tong Liu^a, Jing Li^b and Hang Chen^a

Journal of Cardiovascular Medicine 2016;17(8):631-637

- **9 studií (zahrnula celkem 342 nemocných léčených imunosupresí a 267 léčených konvenční léčbou)**
- **imunosupresivní léčba nemá vliv na mortalitu či nutnost srdeční transplantace**
- **příznivý efekt na zlepšení systolické funkce LK**

ZÁVĚR: imunosupresivní léčba může být zvažována jako doplněk konvenční léčby SS, pokud tato není efektivní

Závěry

- **Problematika kardiomyopatií je široká, relativně komplikovaná...a často málo podložená daty**
- **EBM je v řadě oblastí spíše přáním než realitou**
- **Léčba se odvíjí od doporučení pro léčbu srdečního selhání**
- **Narůstající prevalence srdečních amyloidóz**
- **Důležitost jejich správné dif. dg. s ohledem na možnosti jejich cílené léčby**

Závěry

- **Četný výskyt ZKMP mezi nově vzniklými DKMP**
- **Nejdůležitější neinvazivní dg. metodou je MRI, pro definitivní dg. je nezbytné provedení EMB**
- **Přítomnost zánětu (a jeho následný ústup) zvyšuje šanci na zlepšení funkce LK**
- **Imunosupresivní léčba neovlivňuje prognózu, ale může přinést zlepšení funkce LK**
- **Nefarmakologické postupy indikujeme až po odeznění akutní fáze (3-6 měsíců po zavedení léčby)**



Děkuji za pozornost!