

„CO NOVÉHO U DILATAČNÍ KARDIOMYOPATIE?“ CO NÁM PŘINESE EMB?

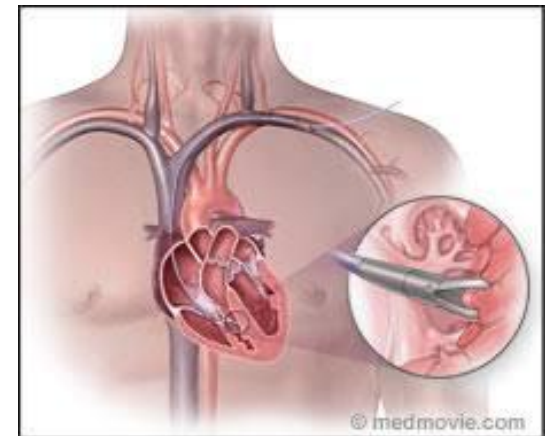
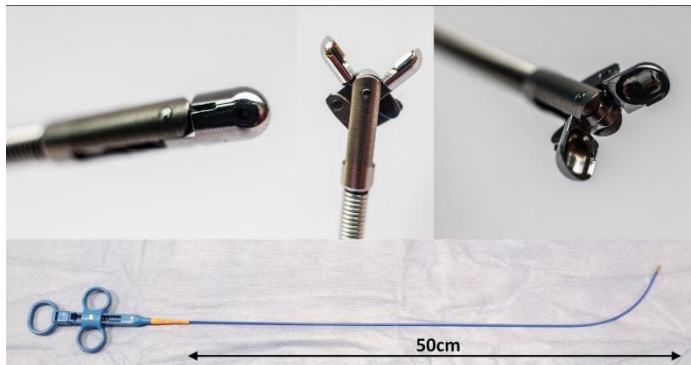
Jan Krejčí

1. interní kardioangiologická klinika FN u sv. Anny
Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity v Brně



Endomyokardiální biopsie

- vyšetřovací metoda, která bez nutnosti otevření hrudníku umožňuje *in vivo* získat přímou informaci o vlastnostech a struktuře myokardu
- je prováděna transvaskulární cestou
- počátkem 60. let 20. století Sakakibara a Konno poprvé použili flexibilní bioptom, jímž bylo možné v lokální anestezii odebrat vzorek myokardu



Význam EMB v kardiologii

[Virchows Arch](#). 2013 Jul;463(1):1-5. doi: 10.1007/s00428-013-1430-4. Epub 2013 Jun 8.

Diagnostic use of the endomyocardial biopsy: a consensus statement.

[Thiene G](#)¹, [Bruneval P](#), [Veinot J](#), [Leone O](#).

[Cardiovasc Pathol](#). 2012 Jul-Aug;21(4):245-74. doi: 10.1016/j.carpath.2011.10.001. Epub 2011 Dec 3.

2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology.

[Leone O](#)¹, [Veinot JP](#), [Angelini A](#), [Baandrup UT](#), [Basso C](#), [Berry G](#), [Bruneval P](#), [Burke M](#), [Butany J](#), [Calabrese F](#), [d'Amati G](#), [Edwards WD](#), [Fallon JT](#), [Fishbein MC](#), [Gallagher PJ](#), [Halushka MK](#), [McManus B](#), [Pucci A](#), [Rodriguez ER](#), [Saffitz JE](#), [Sheppard MN](#), [Steenbergen C](#), [Stone JR](#), [Tan C](#), [Thiene G](#), [van der Wal AC](#), [Winters GL](#).

S = support evidence
M = mixed evidence
N = no evidence

S – myokarditidy (včetně GCM, sarkoidózy, hypersenzitivity-MC), ARVC, endomyokardiální fibróza (Loefflerova endokarditida), sarkoidóza, amyloidóza, hemochromatóza, Fabry, Danon, Pompe...rejekce štěpu po OTS

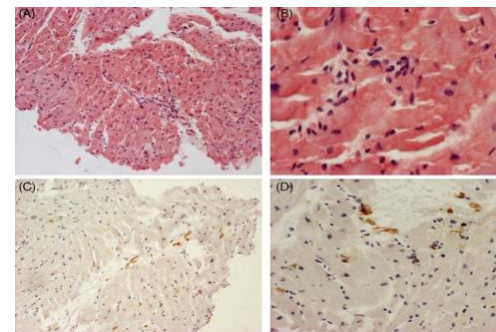
M – DKMP, IKMP, RKMP, PPCM

N – laminové KMP

Dilatační kardiomyopatie (DKMP)

**Geneticky podmíněné formy
30%**

- 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



**Získané formy
70%**

- Myocarditis (infective/toxic/immune)
- Kawasaki disease
- Eosinophilic (Churg Strauss syndrome)
- Viral persistence
- Drugs
- Pregnancy
- Endocrine
- Nutritional — thiamine, carnitine, selenium, hypophosphataemia, hypocalcaemia
- Alcohol
- Tachycardiomyopathy



Myocarditis (infective/toxic/immune)

Neinvazivní diagnostika myokarditid

Myokarditidy a zánětlivé kardiomyopatie

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

1 + 1



0 + 2



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)
- arytmičné 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

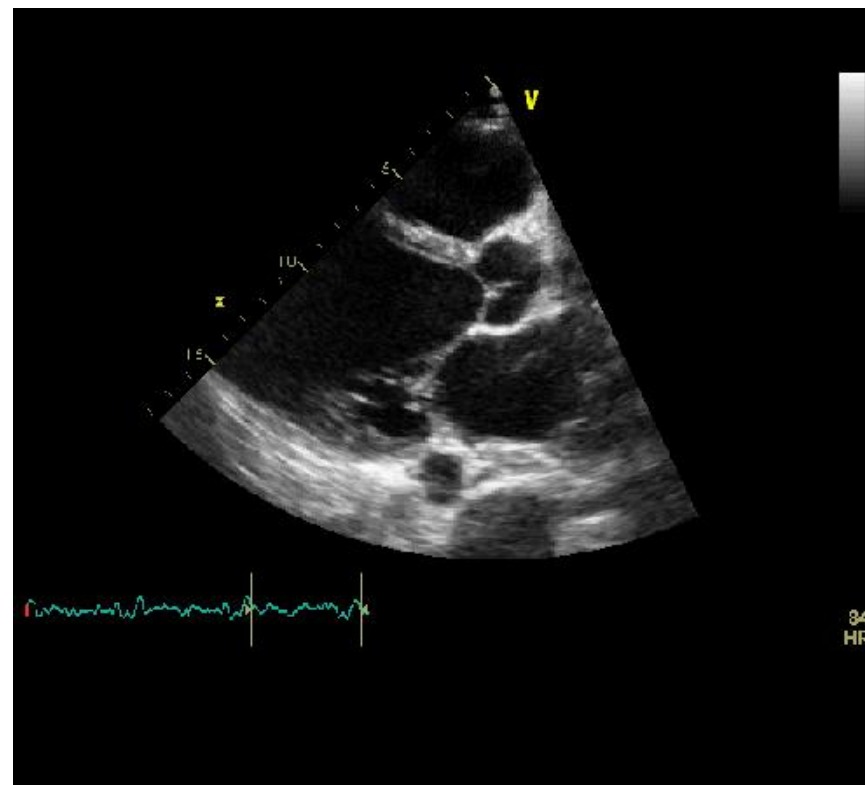
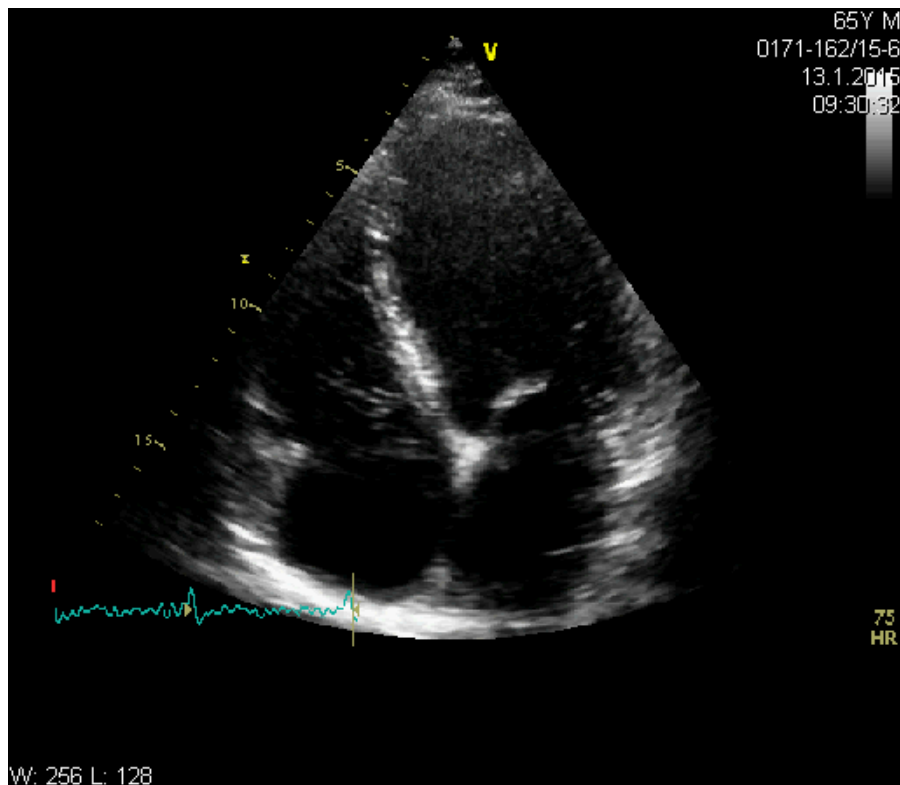
(porucha funkce levé či pravé komory, s/bez přítomné dilatace levé/pravé komory, hypertrofie stěn, perikardiálního výpotku, nitrosrdečních trombů)

IV. Tkáňová charakteristika při MRI vyšetření

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

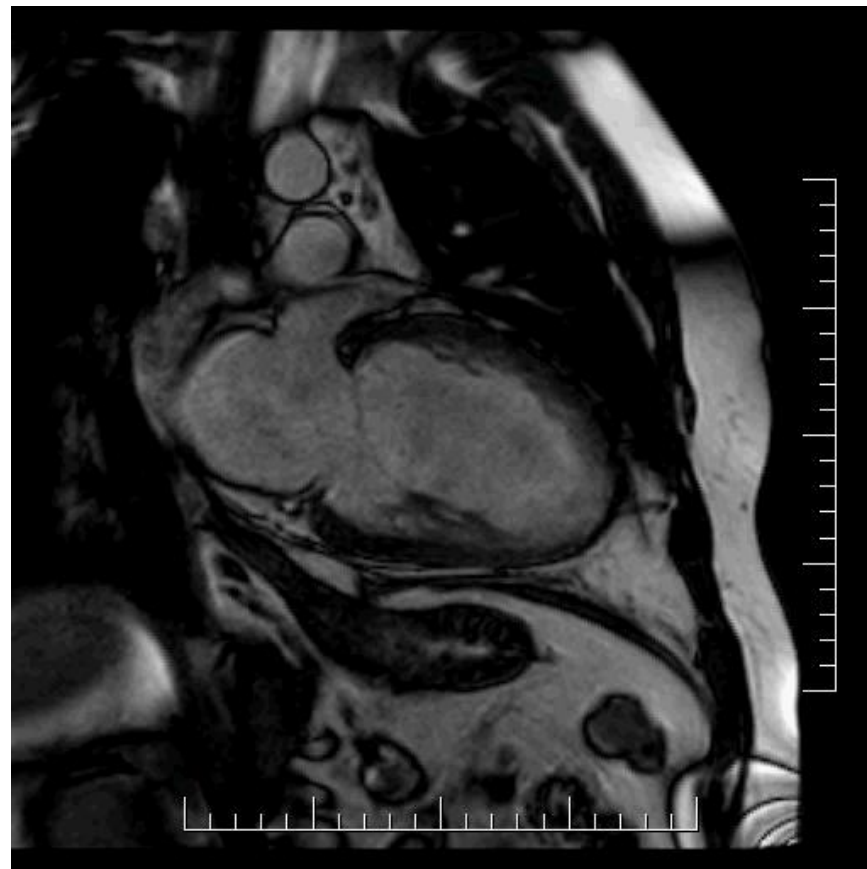
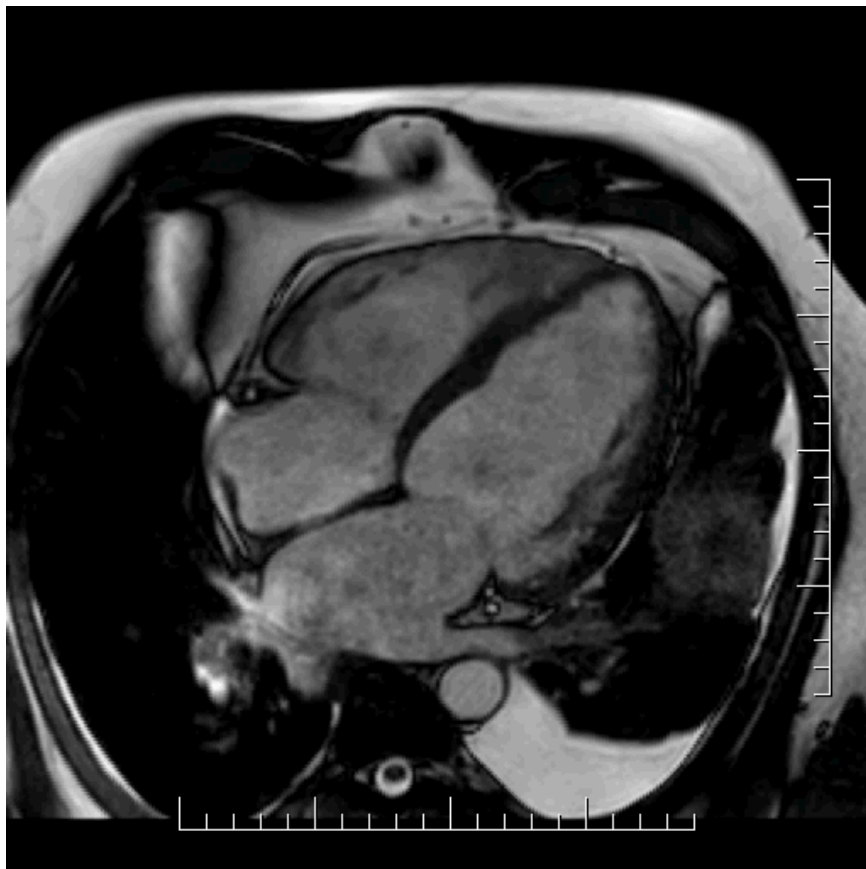
Diferenciální diagnostika DKMP

Která z nich je zánětlivá ?



Diferenciální diagnostika DKMP

Která z nich je zánětlivá ?



Neinvazivní diagnostika myokarditid

Myokarditidy a zánětlivé kardiomyopatie

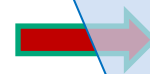
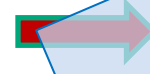
J. Krejčí

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

1 + 1



0 + 2



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 (akutní nebo chronické)
- arytmiické příznaky (palpitace, tachykardie, bradykardie, náhlé srdeční smrt)

Diagnostická kritéria

I. EKG nálezy

(akutní nebo chronické) supraventrikulární bradykardie, kompenzovaná bradykardie, kompenzovaná tachykardie, ST-T změny, supraventrikulární či kompenzovaná tachykardie, QRS komplexy s přítomností Q kmitů)

II. Histologické příznaky myokarditidy

(elevace troponinu či CK-MB)

III. Funkční (a strukturální) abnormality při echokardiografickém či MRI vyšetření (poruchy 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)

**definitivní dg. myokarditidy vyžaduje
histologický resp. imunohistochemický
průkaz zánětu srdečního svalu
tedy provedení EMB!**

Diagnostika myokarditid - EMB

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

Clinically suspected myocarditis
(see Table 4)

Hospital admission for observation

exclude coronary artery disease

EMB

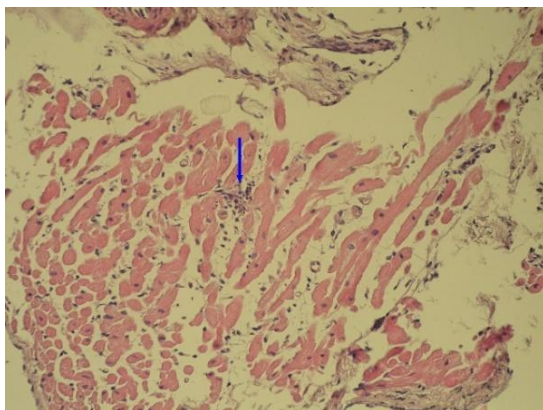
Recommendation

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).

EMB je zlatým standardem v dg. myokarditid

Bioptická diagnostika - histologická kritéria



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

- **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)**

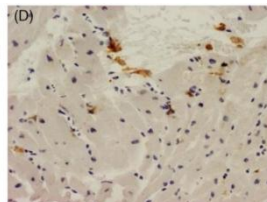
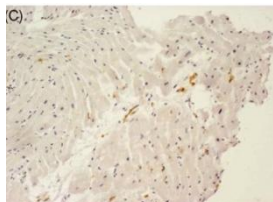
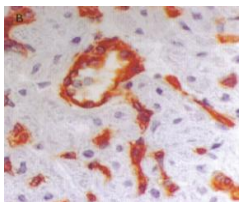
nízká senzitivita (jen 10% nemocných v MTT potvrzeno jako myokarditida)

Bioptická diagnostika – imunohistologická kritéria

Heart 1996;75:295–300

Immunohistological evidence for a chronic
intramyocardial inflammatory process in dilated
cardiomyopathy

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



- **> 7 CD3+ /mm²**
a/nebo
- **> 5 CD68+ /mm²**
a/nebo
- **zvýšená exprese HLA**



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**

Bioptická diagnostika – imunohistologická kritéria

Herz © URBAN & VOGEL 2000

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

A Status Report

Bernhard Maisch, Irene Portig, Arsen Ristic, Günther Hufnagel, Sabine Pankuweit¹

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.

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

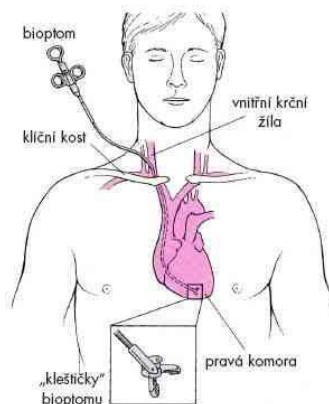
Key Words: Myocarditis · Dilated cardiomyopathy with and without inflammation · Effector systems of the immune system · Viral heart disease

- **> 14 leukocytů/mm² (LCA resp. CD45+)**

Bioptická diagnostika – imunohistologická kritéria

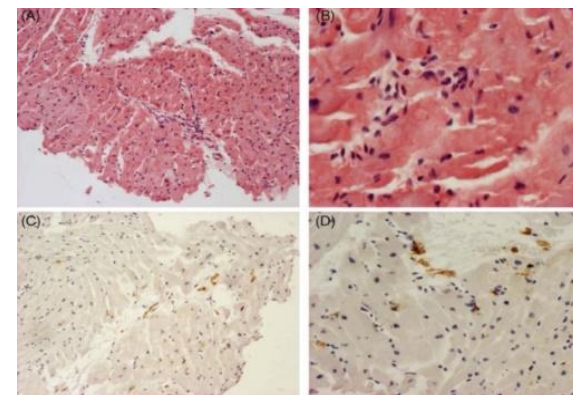
Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

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**

...není akceptována bezvýhradně...



Co nám může výsledek EMB říci?

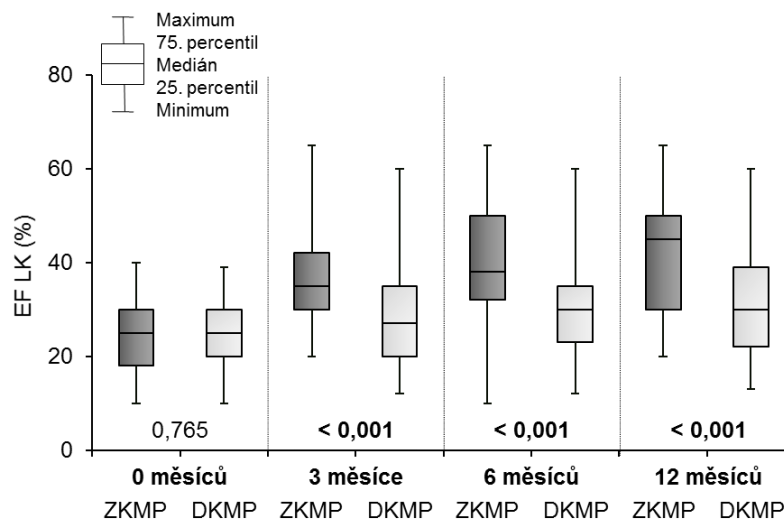
- **Zpřesnění odhadu dalšího vývoje onemocnění**
- **Terapeutické konsekvence**
 - ✓ režimová opatření
 - ✓ modifikace farmakologické léčby
 - ✓ načasování nefarmakologických postupů
 - ✓ specifická léčba



**správná dg. a léčba myokarditidy je prevencí
časných i pozdních komplikací**

Vývoj ejekční frakce levé komory dle přítomnosti zánětu v myokardu

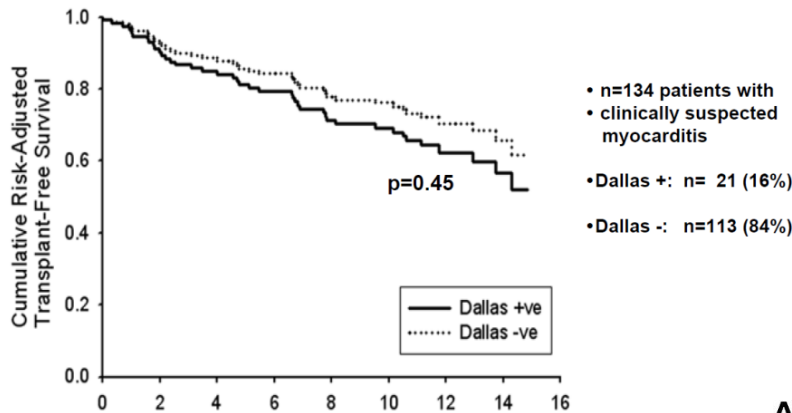
	DKMP [%] (průměr ± SD)	ZKMP [%] (průměr ± SD)	p ¹
0 M	23,9 ± 7,0	24,3 ± 7,2	0,765
3 M	27,9 ± 8,9	35,8 ± 9,5	< 0,001
6 M	30,0 ± 10,1	39,3 ± 12,1	< 0,001
12 M	31,6 ± 10,9	41,8 ± 12,1	< 0,001



Co nám může výsledek EMB říci?

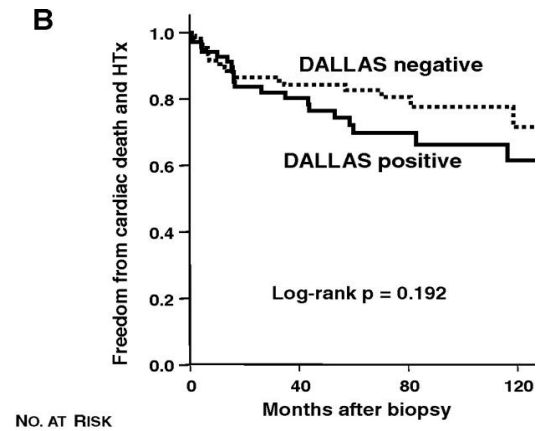
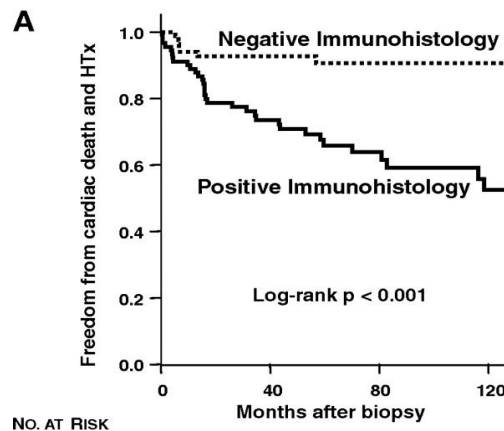
Long-Term Outcome of Patients With Biopsy-Proved Myocarditis: Comparison With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy

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

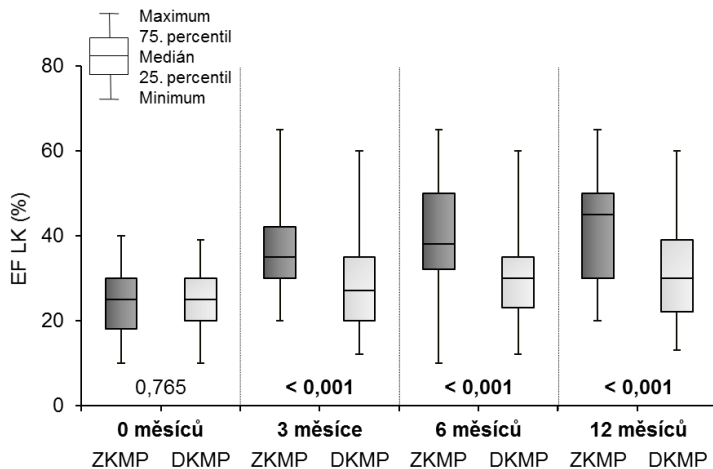


Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis

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

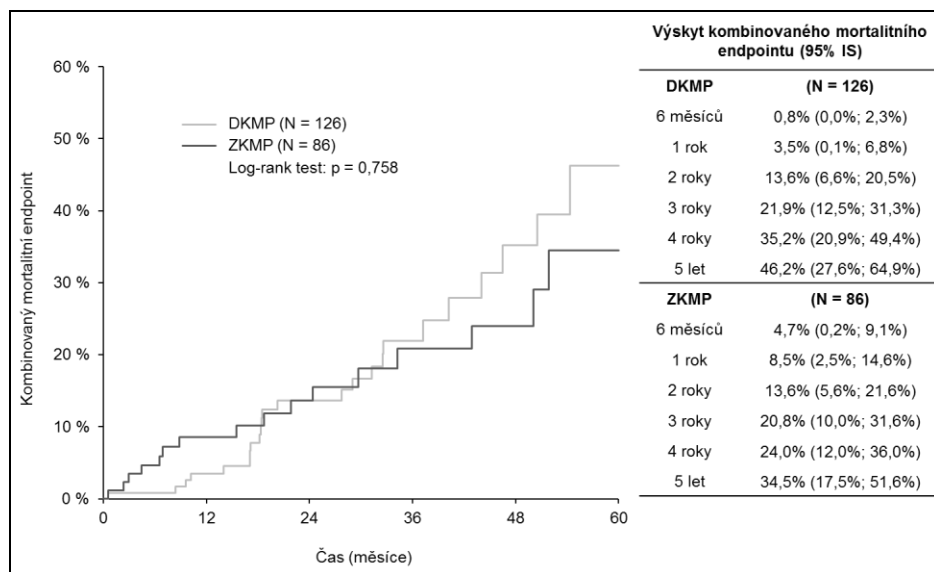


Vliv přítomnosti zánětu v myokardu na prognózu

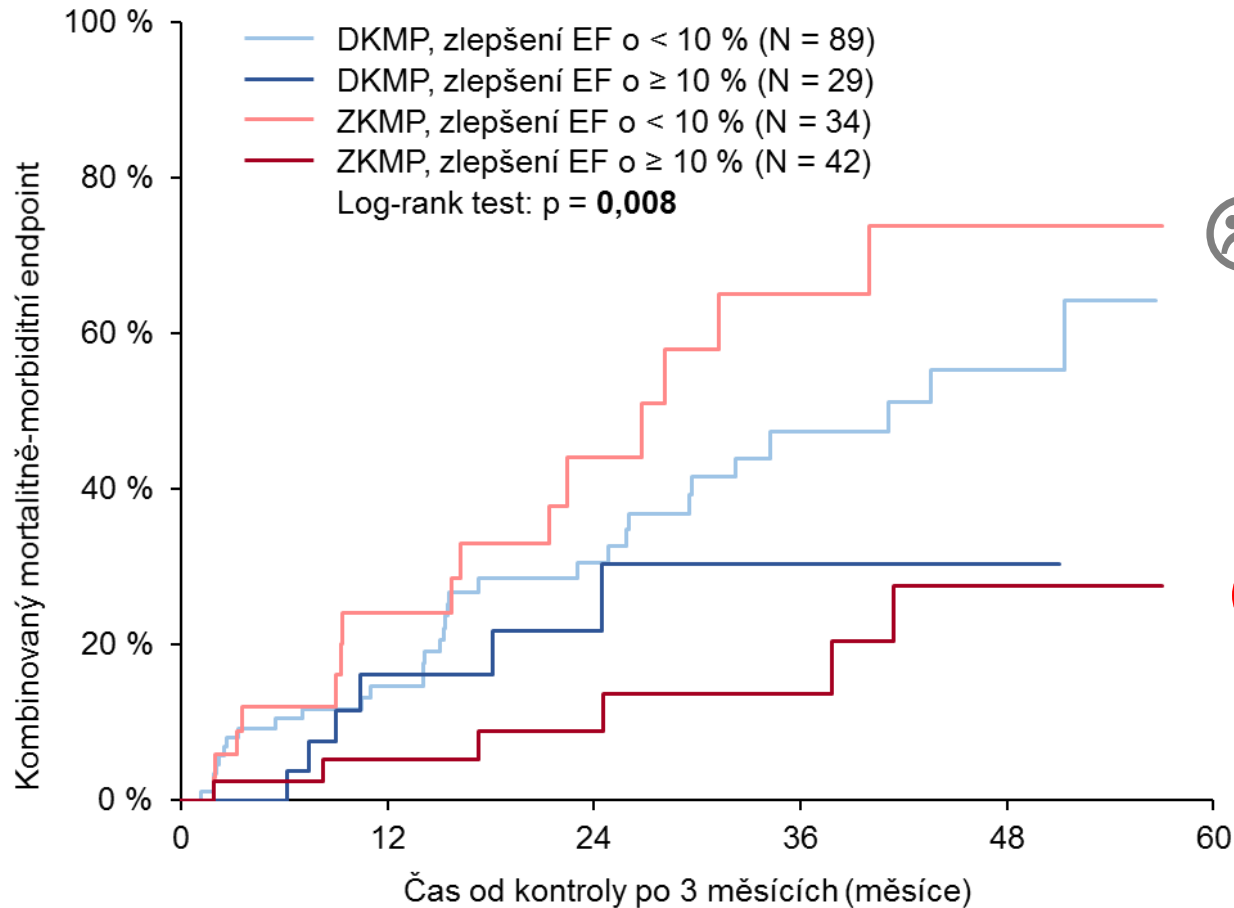


Ve skupině se zánětem (ZKMP) došlo k většímu zlepšení EF LK než ve skupině bez zánětu (DKMP)

...ale hlediska prognózy se obě skupiny (ZKMP a DKMP) nelišily!



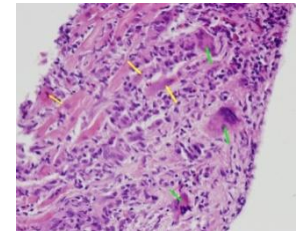
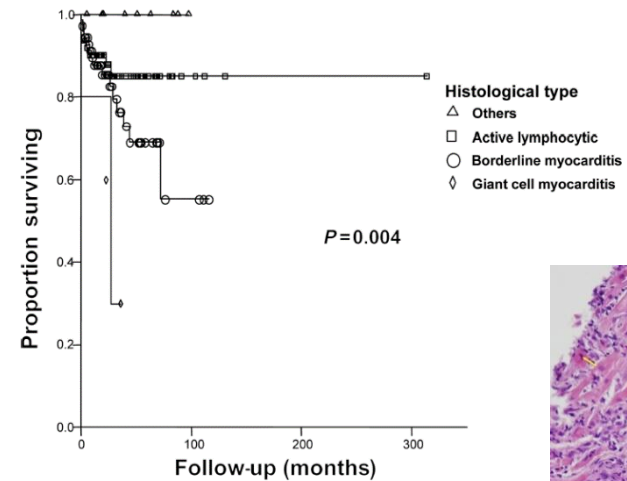
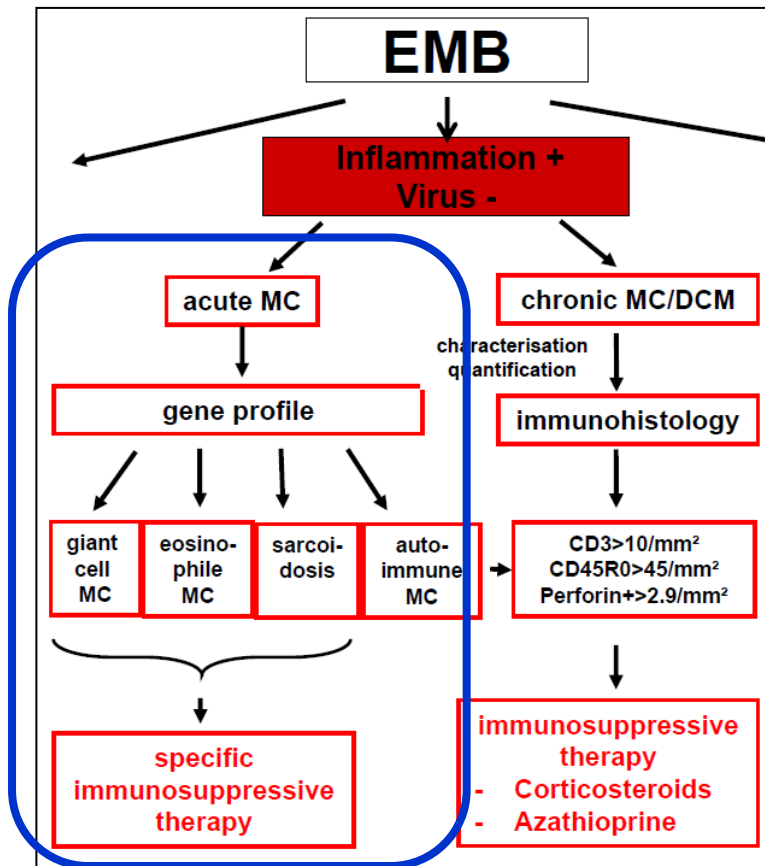
Vliv přítomnosti zánětu v myokardu a časné změny EF LK na prognózu



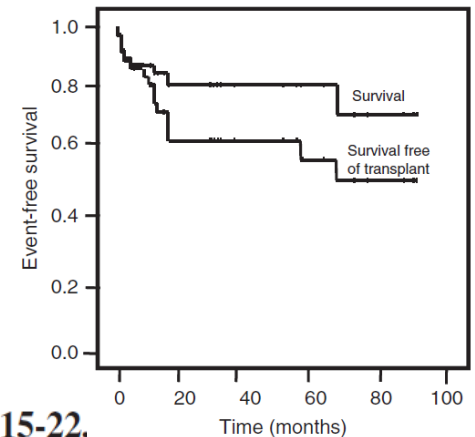
Skupina ZKMP s časným zlepšením EF LK měla nejlepší prognózu
 Skupina ZKMP bez časného zlepšení EF LK měla nejhorší prognózu

Jaké jsou terapeutické možnosti založené na výsledku EMB?

Specifické formy MC



Eur Heart J 2007;28:1326–1333.

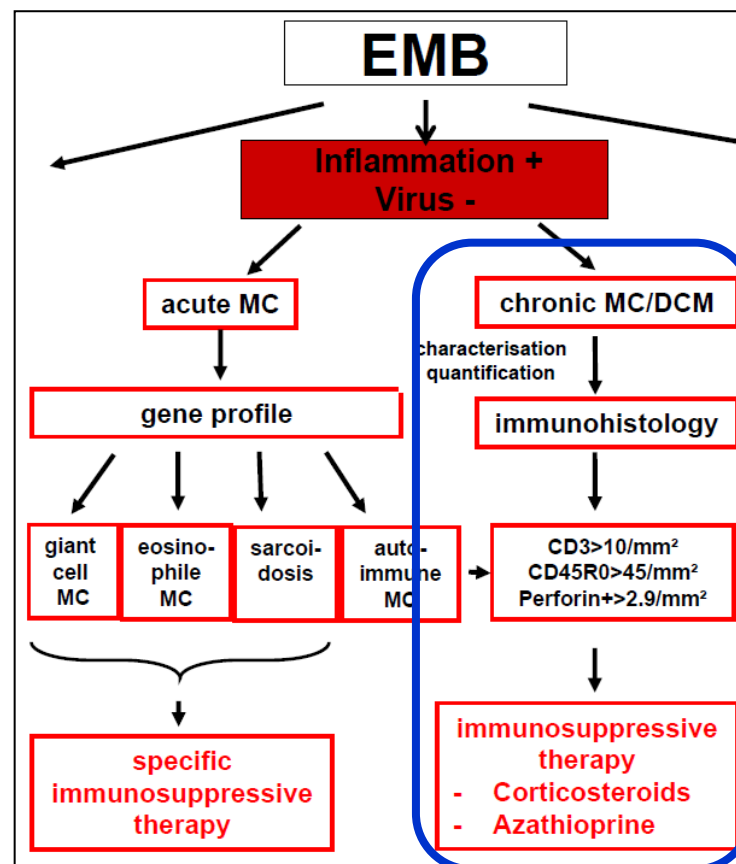


Circ Heart Fail. 2013;6:15-22.

Jaké jsou terapeutické možnosti založené na výsledku EMB?

Lymfocytární MC

- většina případů
- evidence méně přesvědčivá



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

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.

Lymfocytární myokarditida

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

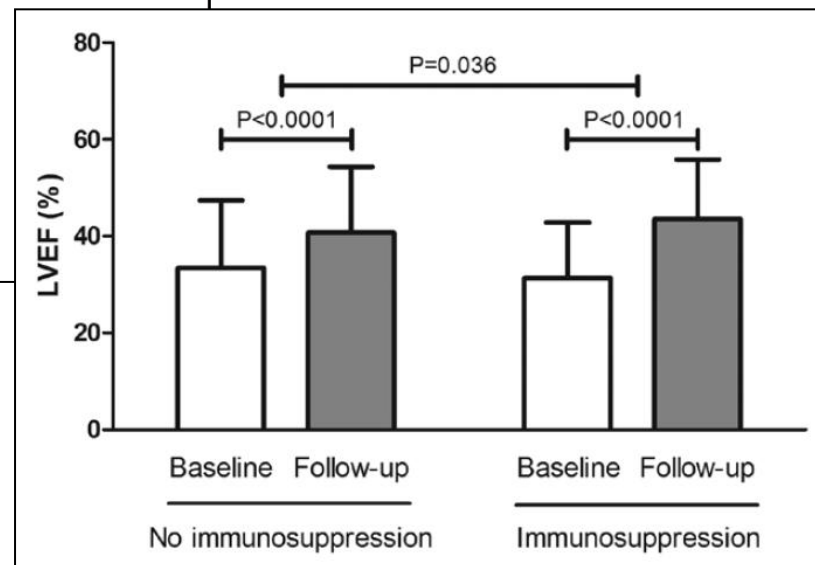
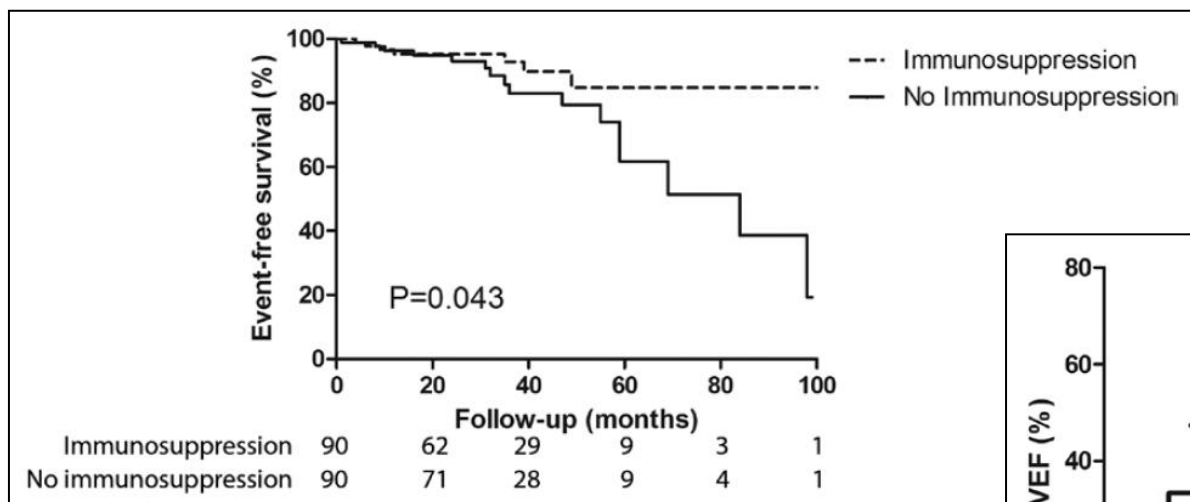
Cong Lu^a, Fang Qin^a, Yafei Yan^a, Tong Liu^a, Jing Li^b and Hang Chen^a

Závěry práce:

- **imunopresivní léčba nemá vliv na mortalitu či nutnost srdeční transplantace**
- **naopak má příznivý efekt na zlepšení systolické funkce a geometrii LK**
- **může být zvažována jako doplněk konvenční léčby, pokud tato není efektivní**

Lymfocytární myokarditida

Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy



- **Větší zlepšení EFLK a prognózy po IS léčbě**
- **nerandomizovaná retrospektivní studie**

Léčba arytmií u myokarditid

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

Shocks after implantable cardioverter-defibrillator implantation in idiopathic cardiomyopathy patients: a myocardial biopsy study

Erdal Safak^{1,2} · Giuseppe D'Ancona^{1,2} · Heinz-Peter Schultheiss³ · Uwe Kühl³ ·
 Stephan Kische^{1,2} · Hilmi Kaplan^{1,2} · Hüseyin Ince^{1,2} · Jasmin Ortak^{1,2}

Zhodnocení významu EMB u nemocných s DKMP indikovaných k implantaci ICD

	No shock	Appropriate shock	<i>p</i> value
N	170	70	
Age in years	55 ± 13.9	55 ± 11.9	0.9
Impl-LVEF (%)	29.3 ± 11.5	31.8 ± 12.8	0.1
LVEF FU (%)	41 ± 14.9	36.9 ± 14.9	0.06
Impl-LVDD (mm)	66.6 ± 10.0	67.6 ± 13.7	0.5
LVDD-FU (mm)	60.5 ± 10.0	65.4 ± 14.6	0.02
Impl-sysPAP (mmHg)	36.2 ± 11.7	35.1 ± 10.2	0.6
SysPAP-FU (mmHg)	35.6 ± 14.3	38.6 ± 11.9	0.2
Impl-LAD (mm)	45.4 ± 7.5	46.8 ± 7.2	0.2
EMB fibrosis	51.7%	69.6%	0.1
EMB inflammation	59.4%	44.1%	0.08
EMB viral	60.7%	50.6%	0.7
EMB viral myocarditis	39.4%	35.5%	0.6
EMB autoimmune myocarditis	32.5%	31.8%	0.9
EMB viral DCM	31.0%	36.4%	0.6

Větší zlepšení EFLK a
 zmenšení LVDD snižují
 výskyt adekvátní terapie ICD

V přítomnosti zánětu je nižší
 výskyt adekvátní terapie ICD,
 v přítomnosti fibrózy je tomu
 naopak

Shocks after implantable cardioverter-defibrillator implantation in idiopathic cardiomyopathy patients: a myocardial biopsy study

Erdal Safak^{1,2} · Giuseppe D'Ancona^{1,2} · Heinz-Peter Schultheiss³ · Uwe Kühl³ ·
 Stephan Kische^{1,2} · Hilmi Kaplan^{1,2} · Hüseyin Ince^{1,2} · Jasmin Ortak^{1,2}

Table 3 Determinants of adequate and inappropriate shock

	OR	<i>p</i> value	95% CI
Determinants appropriate shock			
Inflammation	0.4	0.04	0.1–0.9
Secondary prophylaxis	3.4	0.009	1.3–8.8
Rate of LVEF% improvement	0.98	0.4	0.94–1.02
Follow-up LVDD	1.0	0.7	0.96–1.05
Determinants inappropriate shock			
Age	0.94	0.003	0.90–0.98
QRS	0.99	0.3	0.97–1.01
Fibrosis	0.8	0.8	0.1–4.6
Viral DCM	3.5	0.1	0.6–18.4
Secondary prophylaxis	2.1	0.2	0.6–7.4

Myokarditida predikuje nižší výskyt adekvátní terapie ICD

Sekundární profylaxe zvyšuje výskyt adekvátní terapie ICD

Nižší věk zvyšuje riziko neadekvátních výbojů

Závěry

- **Dif. dg. DKMP, resp. stanovení definitivní dg. myokarditidy, vychází (*in vivo*) z výsledku EMB**
- **Určení podtypu myokarditidy a detekce virové přítomnosti v myokardu je závislé na provedení EMB**
- **Řada terapeutických rozhodnutí a jejich načasování je založeno na výsledku EMB**
- **EMB je důležitá pro prognostickou stratifikaci**



EMB má své místo v diagnostice DKMP



Děkuji za pozornost!