

## OMYLY V DIAGNOSTICE MYOKARDITIDY

MUDr. Jan Komárek, MUDr. Ivo Jokl

I. interní oddělení Nemocnice Na Františku s poliklinikou, Praha

**Myokarditidy jsou většinou primární infekční etiologie, ve druhé fázi se jedná o autoimunní onemocnění. Diagnóza myokarditidy je velmi obtížná, endomyokardiální biopsie je diagnostická pouze při pozitivním nález. Autoři navrhuji diagnostické schéma sestávající ze 4 kroků: diagnóza zánětu obecně, průkaz poškození srdce, důkaz, že zánětlivé onemocnění postihuje srdeční sval a etiologickou diagnostiku. Nejčastější chybou v diagnostice myokarditidy je fakt, že se na ni nemyslí nebo není vyšetření systematické.**

Myokarditidy jsou zánětlivá onemocnění srdečního svalu vyvolaná infekcí, toxinem nebo alergenem. Myokarditidu nacházíme i jako integrální součást některých autoimunních onemocnění. Toto sdělení se však týká jen myokarditid souvisejících s infekčním procesem. Definice myokarditidy je pouze morfologická – „myokarditida je charakterizována leukocytárním (převážně lymfocytárním) infiltrátem a alterativními změnami přilehlých kardiocytů“ (Dallaská kritéria 1978). V praxi to znamená, že ke stanovení diagnózy myokarditidy bychom museli provádět endomyokardiální biopsii – ta má ale malou výtežnost (uvádí se i tak malé číslo jako 16 %) (11). Myokarditida nemusí být vždy difúzní, bývá i disperzní nebo dokonce fokální. Jedině pozitivní výsledek je diagnostický. I v negativním vzorku z hlediska zánětu se ale dají najít antigeny infekčního agens (10). Incidence myokarditidy není přesně známa. Patologicko-anatomické studie hovoří o 1–3 % výskytu histologických změn odpovídajících definici v konsektivních případech (6, 15). U vojáků, kteří zemřeli náhlou smrtí, se našla myokarditida u 40 % postižených (15). Dilatovaná kardiomyopatie se vyskytuje (v USA) ve 36 případech na 100 000 obyvatel. Je předpoklad, že většina „idiopatických“ dilatovaných kardiomyopatií je následkem myokarditidy, byť subklinické (1).

Etiopatogeneza myokarditidy je komplexní a nebyla ještě úplně objasněna. Je způsobena:

1. přímou invazí infekčního agens (typicky Coxsackie viry)
2. produkcí cytotoxinů – typicky difterie, jejíž toxin rozpojuje dýchací řetězec
3. imunitními mechanismy.

Ty se uplatňují většinou sekundárně po infekci kardiocytů infekčním agens. Není prakticky mikroorganismus, který by nezpůsobil myokarditidu. V našem regionu přicházejí nejčastěji do úvahy mikroorganismy shrnuté v tabulce 1 (revmatická myokarditida není předmětem tohoto sdělení).

Kardiocyt se může rozpadnout vlivem cytolytického účinku infekčního agens, nebo může být poškozen imunitními mechanismy, nejčastěji se oba procesy kombinují. Jako autoantigeny slouží změněná (infekčním agens) struktura sarkolemy a intracelulární organely, které se po kardiocytolýze dostávají do kontaktu s imunitním systémem. Protože jde o struktury intracelulární, imunitní systém je „nezná“ (v procesu maturace se s těmito antigeny setkává). Tímto mechanismem se pak autoimunní proces udržuje již bez přítomnosti infekčního agens. Významnou roli hrají i katecholaminy (2). Kromě buněčně zprostředkované imunity se významně podílí i protilátkově zprostředkovaná imunita. Protilátky proti myokardu můžeme snadno detekovat imunofluorescenčně. Dnes už víme, že některé autoprotilátky takto zjistitelné mají i patogenetický

význam, například protilátky proti ADP/ATP přenašeči na mitochondriích (13). Kardiocyty nemocných s myokarditidou nebo dilatovanou kardiomyopatií exprimují i intercelulární adhezni molekuly ICAM-1, o nichž se soudí, že hrají roli v udržování autoimunního procesu (16). Významnou roli hrají i cytokiny, zejména tumor necrosis factor- $\alpha$  (8). Autoimunita hraje jen podružnou (převážně úklidovou) úlohu u myokarditid septických, které ale mají zcela odlišnou problematiku. U infekci virem Epstein-Barrové (EB virus) je situace zcela jiná. V myokardu nejsou přítomny receptory pro tento virus. EB virus funguje jako polyklonální B mitogen a je představa, že infekce tímto virem vede eventuálně i k proliferaci „zakázaných“ klonů B buněk s produkcí orgánových autoprotilátek, v našem případě proti myokardu. Eozinofilní myokarditida je charakterizována eozinofilním infiltrátem, někdy na podkladě alergického, někdy jako následek infekce s atypickou reakcí imunitního systému. Uvažuje se i o toxicko-alergickém vlivu léků, v řadě případů se příčina nenajde. Granulomatózní myokarditida je zvláštním typem myokarditidy a jde spíše o projev odlišné imunitní reakce než o entitu definovanou určitým etiologickým agens.

Klinický průběh myokarditidy je různý. Od zcela benigních forem až po fulminantní průběh s fatálním srdečním selháním, maligními arytmiemi (3, 7) nebo srdeční rupturou. Myokarditida může imitovat infarkt myokardu, což diagnostikuje až patolog (14). Tak zvaná „lone“ nebo idiopatická fibrilace síní je patrně velmi často způsobena zánětem (4), rovněž komorové extrasystoly nebo tachykardie mohou být následkem myokarditidy. Poruchy srdečního převodu se většinou upraví, arytmie však mohou být trvalým problémem.

Myokarditida může být i příčinou nevysvětlitelného aneuryzmatu komory (7). Myokarditida je patrně nejčastější příčinou dilatované kardiomyopatie (9). Morfologicky jde o různě

**Tabulka 1.** Nejčastější infekční agens v patogeneze myokarditidy v našem regionu

| Viry                         | Bakterie   |
|------------------------------|------------|
| Coxsackie B                  | mycoplasma |
| chřipka A, B                 | chlamydie  |
| respiračně syncytiální virus | borellie   |
| hepatitida A, B, C           | legionelly |
| echoviry                     |            |
| herpes simplex               |            |
| varicella-zoster             |            |
| cytomegalovirus              |            |
| virus Epstein-Barrové        |            |
| rubeolla                     |            |
| parvoviry                    |            |
| parotitis                    |            |
| arboviry                     |            |
| adenoviry                    |            |

ný stupeň jizvení – následkem zánětlivého procesu dochází k náhradě poškozených kardiocytů vazivem, a to v nejlehčích případech jen v malých ostrůvcích, u rozsáhlých forem až disperznímu nebo difuznímu jizvení. Z experimentu je známo, že se zmnožuje i intercelulární obsah kolagenu.

Diagnóza myokarditidy je obtížná. Na myokarditidu musíme myslet u nemocných, kteří přicházejí s nespecifickými obtížemi jako bolesti na hrudi, palpitace, dušnost v návaznosti na nedávné infekční onemocnění, chřipkové příznaky nebo přisátí klišéte. Epidemiologická anamnéza je velmi důležitá a musíme zohlednit i roční období – například chřipka přichází do úvahy jen v zimních měsících, Cocksackie viry zase typicky v pozdním létě, stejně jako infekce hmyzím vektorem je pravděpodobná jen v teplém období roku.

Osvědčilo se nám diagnostické schéma o několika stupních:

1. průkaz zánětu v obecné rovině
2. průkaz poškození srdce
3. průkaz zánětlivého procesu v myokardu
4. průkaz etiologického agens.

**Ad 1.** Průkaz srdeční léze zahrnuje elektrokardiografii (EKG), echokardiografii (ECHO), holterovské monitorování, rtg hrudníku: tyto metody nám pomohou odhalit arytmiie a poruchy převodní, které ale mohou být evidentní již při prostém monitorování nemocného nebo z EKG křivky. Echokardiogram slouží k posouzení poruch kinetiky a k průkazu perikardiálního výpotku. Skiagram hrudníku nejlépe ve dvou projekcích slouží k odhalení eventuálního zánětu plic a pleurálního výpotku.

**Ad 2.** Průkaz zánětu v obecné rovině zahrnuje vyšetření sedimentace erytrocytů, reaktantů akutní fáze, krevního obrazu. Nutno podotknout, že sedimentace erytrocytů nebývá u čisté myokarditidy zvýšena. Jen asi třetina pacientů má zrychlenou sedimentaci. Reaktanty akutní fáze – nejčastěji CRP eventuálně orosomukoid a další naopak skoro vždy zvýšeny jsou. Krevní obraz zpravidla vykazuje leukocytózu nebo alespoň lymfocytózu.

**Ad 3.** Prokázat zánět v srdci je nejtěžším bodem tohoto programu. Osvědčilo se stanovení protilátek proti myokardu, je možné provést galiový scan (Ga 67), který by měl odhalit přítomnost zánětlivého infiltrátu v myokardu (12). Protilátky proti myokardu jsou relativně spolehlivým markerem za předpokladu, že preparáty imunofluoresce odečítá zkušený pracovník.

#### Literatura

1. Abelman WH. Myocarditis and dilated cardiomyopathy. *West J Med* 1989; 150: 458.
2. Barry WH. Mechanisms of immune-mediated myocyte injury: *Circulation* 1994; 89: 2421–2432.
3. Dawood MM, Soto E, Saperia GM, Green TO. Epitome of myocarditis. *Circulation* 1996; 94: 113.
4. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation: *Circulation* 1997; 96: 1180–1184.
5. Gravanis MB, Sternby NH. Incidence of myocarditis. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 390–392.
6. Gravanis MB, Sternby NH. Incidence of myocarditis. A 10-year autopsy study from Malmö, Sweden *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 390.
7. Chimenti C, Calabrese F, Thiene G, Pieroni M, Maseri A, Frustaci A. Inflammatory left ventricular aneurysms as cause of apparently idiopathic ventricular tachyarrhythmias *Circulation* 2001; 104: 168–169.
8. Libby P, Mitchell RN. Cytokines score a knockout. *Circulation* 1997; 95: 551–557.
9. Luppi P, Rudert WA, Zanone MM, Stassi G, Trucco G, Finegold D, Boyle GJ, Del Nido P, McGowan FX, Trucco M. Idiopathic dilated cardiomyopathy: *Circulation* 1998; 98: 777–785.

Za normálních okolností autoprotilátky proti myokardu nebývají přítomny, nacházíme je však při hojení akutních koronárních lézí, jde však o krátký časový úsek, zatímco u myokarditidy přetrvává pozitivita i několik týdnů. Charakteristický je především přesmyk IgM protilátek na IgG (pokud jsme zachytili myokarditidu hned zpočátku) a někdy nalezneme i rozličné typy autoprotilátek v časovém horizontu. Endomyokardiální biopsie je samozřejmě suverénní v diagnostice myokarditid, ale provádí se málo, jednak pro uvedený malý záchyt, pro možnost komplikací a dále proto, že si ji málokdo nechá provést.

**Ad 4.** Průkaz infekčního agens provádíme sérologicky eventuálně kultivačně. Zpravidla posíláme rutinně protilátky proti respiračním virům, enterovirům, chřipce, adenovirům, panel hepatitid, eventuálně HIV, EB, CMV, legionellám, boreliím, chlamydiím a mycoplasmatům. K vyloučení revmatické horečky stanovujeme titr ASLO a výtěr z krku a nosu. Žádná myokarditida není idiopatická, tato diagnóza jen popisně vyjadřuje to, že jsme infekční agens nebyli schopni identifikovat. To je dáno tím, že ještě nemáme možnost rutinně vyšetřovat například protilátky proti Cocksackie virům a dalším.

Všechna vyšetření provádíme sériově, z jednoho vyšetření se zpravidla nedá diagnóza postavit. Důležitá je dynamika změn, ať EKG, echokardiografická nebo sérologická ve všech výše uvedených parametrech. V některých případech je nutná koronarografie k vyloučení koronární etiologie. Všichni pacienti s dilatací srdce nebo lokalizovanou poruchou kontraktility by měli být vyšetřeni koronarograficky.

Nejčastějším omylem v diagnostice myokarditid je fakt, že se na ni nemyslí. Současná kardiologie je převážně orientovaná na ischemickou chorobu srdeční a problematika zánětů srdce byla odsunuta do pozadí. Další chybou v diagnostice myokarditid je nesystematické vyšetření. Nemocné s podezřením na myokarditidu je nutné vyšetřovat v pravidelných, nejlépe týdenních intervalech, aby bylo možno zachytit dynamiku změn. Je důležité sledovat nejen dynamiku titrů protilátek proti infekčním agens a myokardu, ale i již uvedený přesmyk IgM na IgG protilátky. Pokud přece jen provedeme endomyokardiální biopsii, je nutné zajistit kompletní vyšetření, t. j. nejen morfologické hodnocení, ale i identifikaci buněk zánětlivého infiltrátu, eventuálně i antigenů infekčního agens (PCR).

10. Martin AB, Webber S, Fricker FJ, Jaffe R, Demmler G, Kearney D, Zhang YH, Bodurtha J, Gelb B, Ni J. Acute myocarditis, rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation* 1994; 90: 330–339.
11. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, Gass A, Janosko K, Tokarczyk T, Kessler P, Mann DL, Feldman AM. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103 (18): 2254–2259.
12. Memel DS, DeRogatis AJ, William DC. Ga-67 citrate myocardial uptake in a patient with AIDS, toxoplasmosis, and myocarditis. *Clin Nucl Med* 1991; 16: 315.
13. Schultze K, Becker BF, Schauer R, Schultheiss HP. Antibodies to ADP-ATP carrier-an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy – impair cardiac function. *Circulation* 1990; 81: 959–969.
14. Spodick DH, Green TO, Sapeira G. Acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1886–1887.
15. Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart: Consensus statement of the joint steering committees of the unexplained cardiac arrest registry. *Circulation* 1997; 95: 265–272.
16. Toyozaki T, Saito T, Takano H, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 on cardiac myocytes for myocarditis before and during immunosuppressive therapy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 441.