

ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΩΝ

Κωνσταντίνος Τεντολούρης

*Αναπλ. Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου
Αθηνών, Α΄ Καρδιολογική Κλινική, «Ιπποκράτειο
Γ.Ν.Α»*

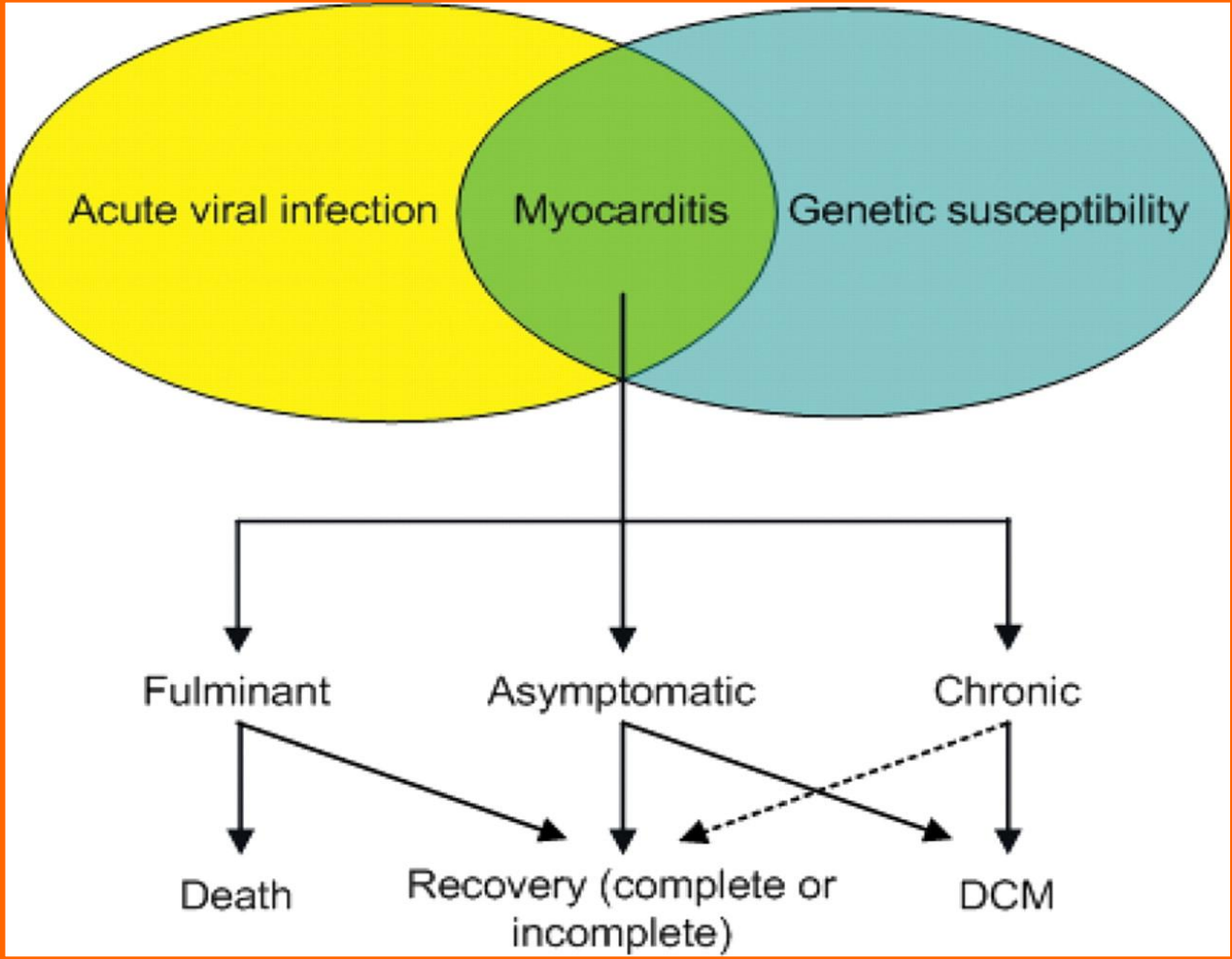
WHO 1995



- Σύμφωνα με την ομάδα εργασίας για τον ορισμό και την ταξινόμηση των μυοκαρδιοπαθειών του WHO, ο όρος **‘μυοκαρδίτιδα’** επιφυλάσσεται στις περιπτώσεις φλεγμονώδους αντίδρασης του μυοκαρδίου χωρίς ωστόσο καρδιακή δυσλειτουργία
- Αντίθετα, ο συνδυασμός μυοκαρδιακής φλεγμονής και επηρεασμένης καρδιακής λειτουργίας χαρακτηρίζεται ως **‘φλεγμονώδης μυοκαρδιοπάθεια’** και συμπεριλαμβάνεται στις δευτεροπαθείς μυοκαρδιοπάθειες.

Evolution of Acute Viral Myocarditis

R Dennert et al, Eur Heart J 2008, July 9



ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΕΣ

Επιδημιολογία

- ✓ Συνήθως ασυμπτωματική
- ✓ 20% των ανεξήγητων θανάτων σε άτομα <40 ετών, αθλητές, στρατιώτες (νεκροτομικές μελέτες)
- ✓ 3,5-5% σε επιδημίες
- ✓ 1-9% σε νεκροτομές ρουτίνας
- ✓ 10% ανεξήγητης καρδιακής ανεπάρκειας
- ✓ 0-80% η βιοψία είναι θετική σε κλινικώς ύποπτα περιστατικά (αντικατοπτρίζει την έλλειψη καθιερωμένων ιστολογικών κριτηρίων)

INFECTIOUS

Bacterial: brucella, *Corynebacterium diphtheriae*, gonococcus, *Haemophilus influenzae*, meningococcus, mycobacterium, *Mycoplasma pneumoniae*, pneumococcus, salmonella, *Serratia marcescens*, staphylococcus, *Streptococcus pneumoniae*, *Strep. pyogenes*, *Treponema pallidum*, *Tropheryma whippelii*, and *Vibrio cholerae*

Spirochetal: borrelia and leptospira

Fungal: actinomyces, aspergillus, blastomyces, candida, coccidioides, cryptococcus, histoplasma, mucormycoses, nocardia, and sporothrix

Protozoal: *Toxoplasma gondii* and *Trypanosoma cruzi*

Parasitic: ascaris, *Echinococcus granulosus*, *Paragonimus westermani*, schistosoma, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, visceral larva migrans, and *Wuchereria bancrofti*

Rickettsial: *Coxiella burnetii*, *Rickettsia rickettsii*, and *Rick. tsutsugamushi*

Viral: coxsackievirus, cytomegalovirus, dengue virus, echovirus, encephalomyocarditis, Epstein–Barr virus, hepatitis A virus, hepatitis C virus, herpes simplex virus, herpes zoster, human immunodeficiency virus, influenza A virus, influenza B virus, Junin virus, lymphocytic choriomeningitis, measles virus, mumps virus, parvovirus, poliovirus, rabies virus, respiratory syncytial virus, rubella virus, rubeola, vaccinia virus, varicella–zoster virus, variola virus, and yellow fever virus

IMMUNE-MEDIATED

Allergens: acetazolamide, amitriptyline, cefaclor, colchicine, furosemide, isoniazid, lidocaine, methyldopa, penicillin, phenylbutazone, phenytoin, reserpine, streptomycin, tetanus toxoid, tetracycline, and thiazides

Alloantigens: heart-transplant rejection

Autoantigens: Chagas' disease, *Chlamydia pneumoniae*, Churg–Strauss syndrome, inflammatory bowel disease, giant-cell myocarditis, insulin-dependent diabetes mellitus, Kawasaki's disease, myasthenia gravis, polymyositis, sarcoidosis, scleroderma, systemic lupus erythematosus, thyrotoxicosis, and Wegener's granulomatosis

TOXIC MYOCARDITIS

Drugs: amphetamines, anthracyclines, catecholamines, cocaine, cyclophosphamide, ethanol, fluorouracil, hemetine, interleukin-2, lithium, and trastuzumab

Heavy metals: copper, iron, and lead

Physical agents: electric shock, hyperpyrexia, and radiation

Miscellaneous: arsenic, azides, bee and wasp stings, carbon monoxide, inhalants, phosphorus, scorpion bites, snake bites, and spider bites

Panel: Selected classifications for myocarditis

Cause

- Viral, such as enteroviruses (eg, Coxsackie B), erythroviruses (eg, Parvovirus B19), adenoviruses, and herpes viruses
- Bacterial, such as *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus aureus*, *Borrelia burgdorferi*, and *Ehrlichia* species
- Protozoal, such as *Babesia*
- Trypanosomal, such as *Trypanosoma cruzi*
- Toxic: alcohol, radiation, chemicals (hydrocarbons and arsenic), and drugs, including doxorubicin
- Hypersensitivity: sulphonamides and penicillins

Histology

- Eosinophilic
- Giant cell
- Granulomatous
- Lymphocytic

Immunohistology (not mutually exclusive)

- World Heart Federation: 14 or more CD3+ or CD68+ cells per high power field
- Increased expression of human leucocyte antigens (eg, HLA-DR)
- Increased expression of adhesion molecules (eg, intracellular adhesion molecule 1)

Clinicopathological

- Fulminant
- Acute
- Chronic active
- Chronic persistent

Clinical (not mutually exclusive)

- Acute heart failure
- Syncope
- Chest pain resembling an acute myocardial infarction
- Myopericarditis

This panel is a partial list of categories and criteria within common classification schemes.

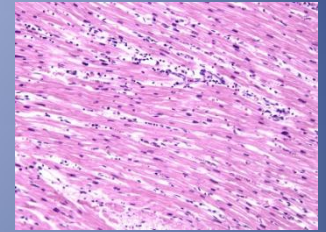
	Criteria	Histological confirmation	Biomarker, ECG, or Imaging abnormalities consistent with myocarditis	Treatment
Possible subclinical acute myocarditis	In the clinical context of possible myocardial injury without cardiovascular symptoms but with at least one of the following: 1 Biomarkers of cardiac injury raised 2 ECG findings suggestive of cardiac injury 3 Abnormal cardiac function on echocardiogram or cardiac MRI	Absent	Needed	Not known
Probable acute myocarditis	In the clinical context of possible myocardial injury with cardiovascular symptoms and at least one of the following: 1 Biomarkers of cardiac injury raised 2 ECG findings suggestive of cardiac injury 3 Abnormal cardiac function on echocardiogram or cardiac MRI	Absent	Needed	Per clinical syndrome
Definite myocarditis	Histological or immunohistological evidence of myocarditis	Needed	Not needed	Tailored to specific cause

ECG=electrocardiogram.

Table 1: A three-tiered clinical classification for the diagnosis of myocarditis on the basis of level of diagnostic certainty



ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ



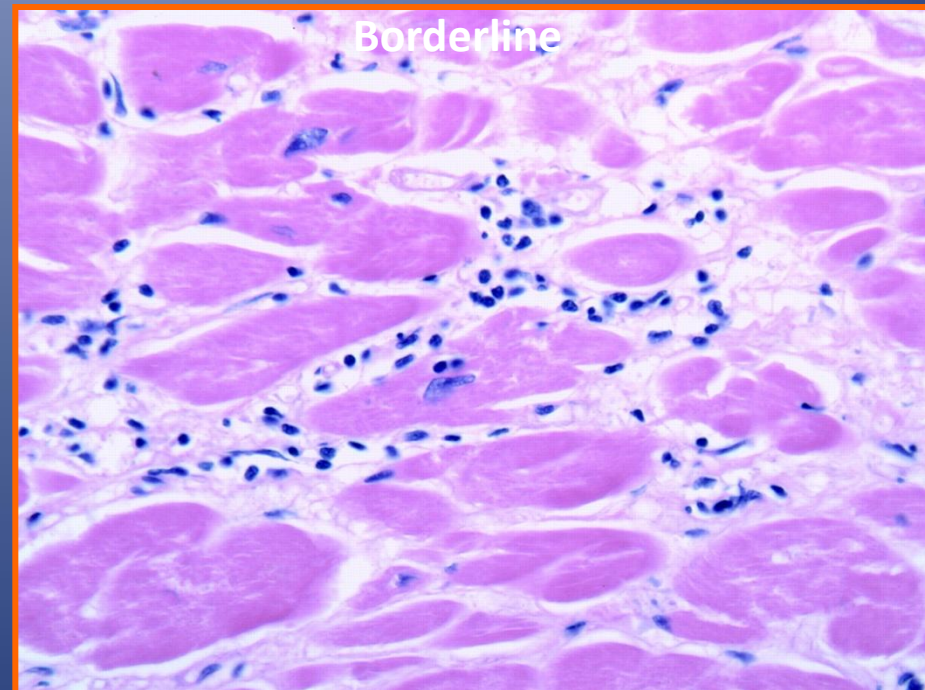
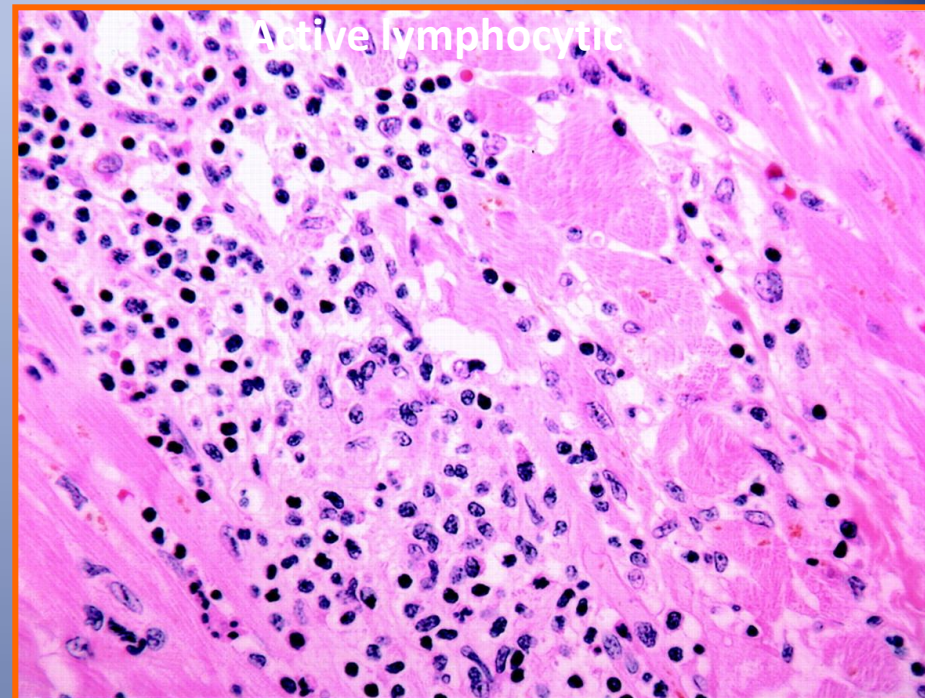
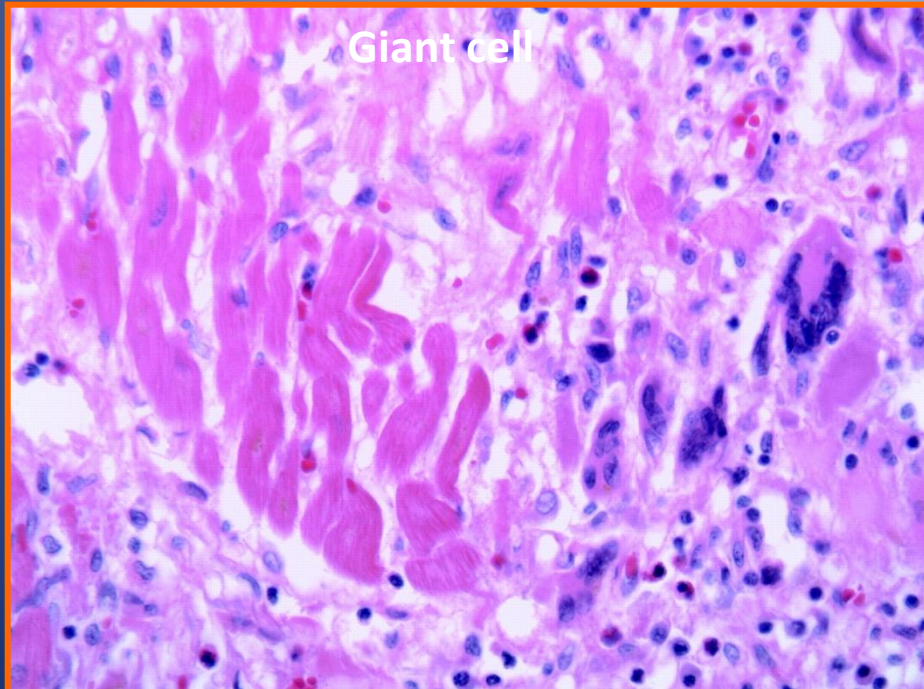
- ✓ Η πρώτη συστηματική προσέγγιση στη διαγνωστική προσπέλαση των μυοκαρδιτίδων με βάση ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά έγινε το 1986 με τη θέσπιση των κριτηρίων του Dallas τα οποία ακόμη και σήμερα εξακολουθούν να αποτελούν το gold standard (???) στην τεκμηρίωση της μυοκαρδίτιδας

	Ενεργός μυοκαρδίτιδα	Οριακή (borderline) μυοκαρδίτιδα	Απουσία μυοκαρδίτιδας
Μυοκαρδακή νέκρωση/ εκφύλιση	+	-	-
Φλεγμονώδης διήθηση	+	+	-

Θεωρείται ότι υπάρχει λεμφοκυτταρική διήθηση όταν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων ανά μείζον οπτικό πεδίο υπερβαίνει τα 14 κύτταρα/mm² στην ανοσοϊστοχημική μελέτη

Myocarditis

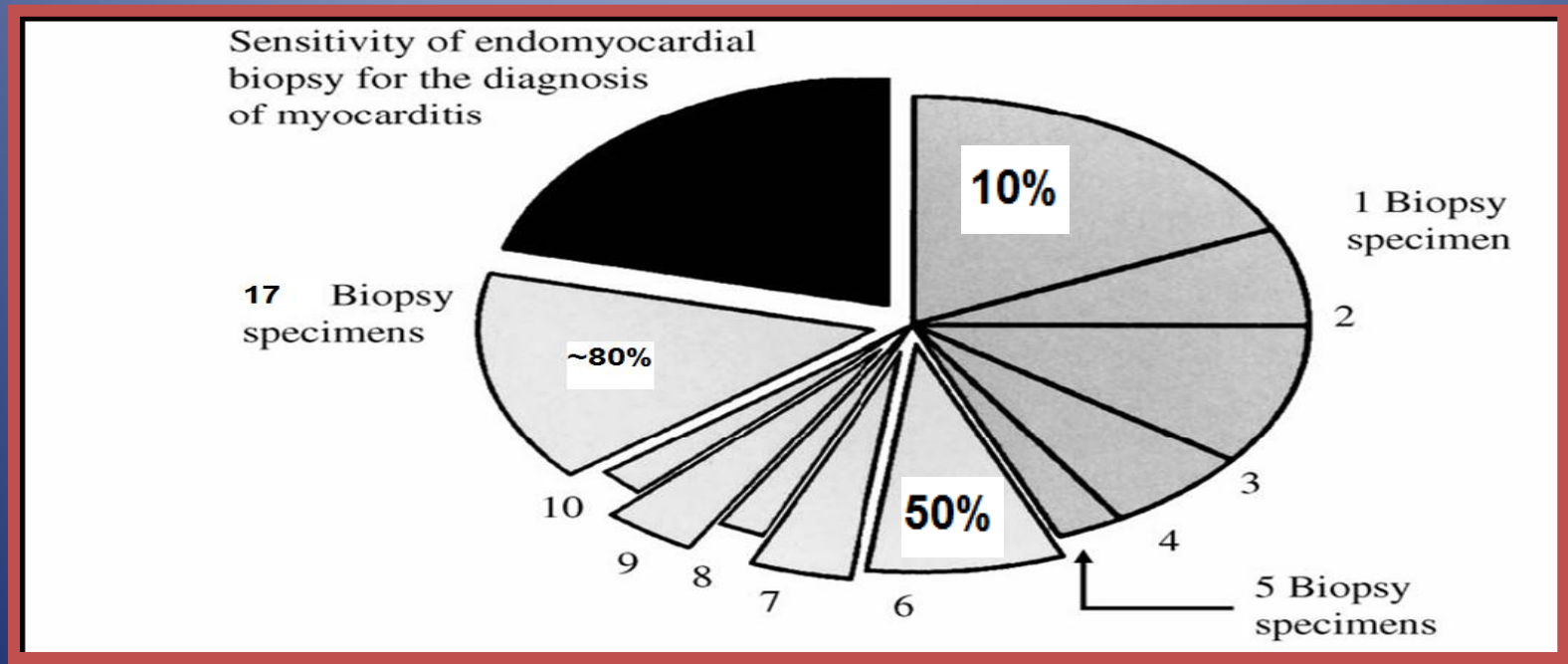
Current Trends in Diagnosis and Treatment



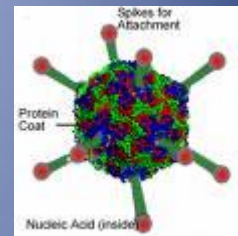
*JW Magnani and GW Dec
Circulation 2006, February 14*

ΑΔΥΝΑΜΙΕΣ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ DALLAS

- ❖ Χαμηλή ευαισθησία: Σχετίζεται με την τεχνική της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας. Σε μελέτες σε ασθενείς που κατέληξαν από οξεία μυοκαρδίτιδα η μεταθανάτιος λήψη 1 μόνο βιοψίας από το ενδοκάρδιο επιβεβαίωσε ιστολογικά της διάγνωση σε ποσοστό που δεν υπερέβαινε το 28%. Οφείλεται σε εστιακή προσβολή του μυοκαρδίου (spatial variability).



- *συνήθως in vivo λαμβάνονται 4-6 ιστοτεμαχίδια



**Μεγάλη μεταβλητότητα
(intra and interobserver variability)
στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων ακόμη
και μεταξύ έμπειρων και εξειδικευμένων
παθολογοανατόμων (έως και 40%).**

**Μελέτες με επαναλαμβανόμενες
ενδομυοκαρδιακές
βιοψίες έχουν δείξει ότι υπάρχουν
μεταβολές στο φλεγμονώδες φορτίο
(temporal variability)**

**Αναντιστοιχία με ανοσολογικούς και
ανοσοιστοχημικούς δείκτες**

**Δεν παρέχει πληροφορίες σχετικές
με την ανταπόκριση στη
χορήγηση ανοσοτροποποιητικής αγωγής**

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

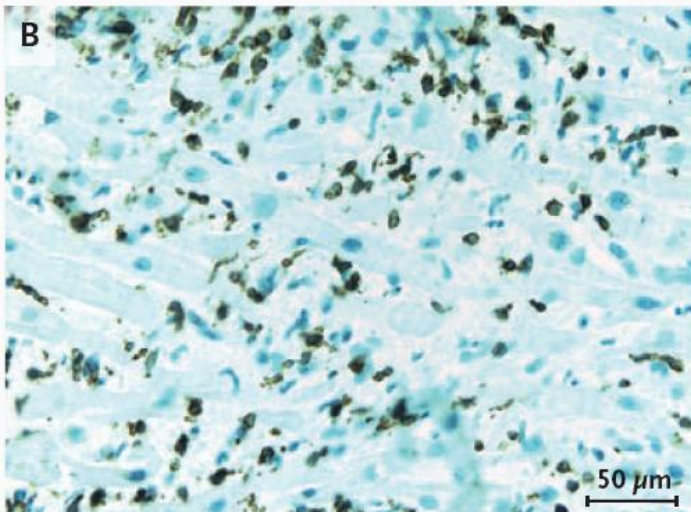
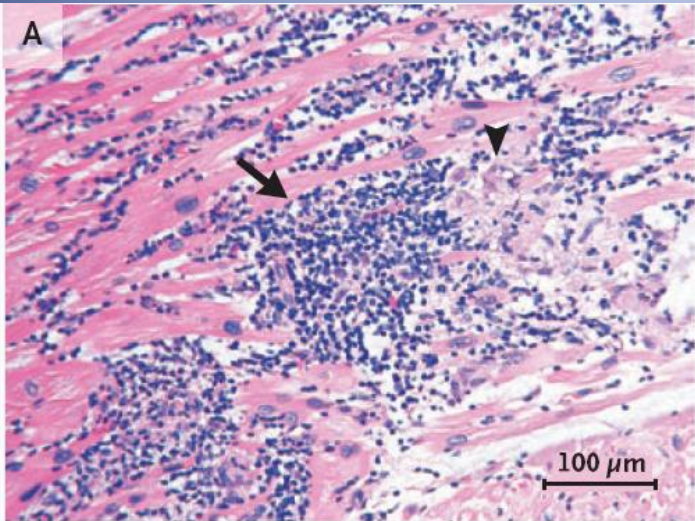
American Heart
Association® 
Learn and Live™

Special Report

Diagnosis of Myocarditis Death of Dallas Criteria

Kenneth L. Baughman, MD





CD3 immunostaining of T lymphocytes

Figure 1. Lymphocytic and Histiocytic Infiltrate and T Lymphocytes in Heart-Tissue Sections from Patients with Acute Myocarditis.



Αυτοί οι περιορισμοί οδήγησαν σε προτάσεις για εισαγωγή στην κλινική πράξη εναλλακτικών παθολογοανατομικών κατατάξεων με κριτήρια που βασίζονται σε κυτταρικές χρώσεις ανοσοπεροξειδάσης (cell-specific immunoperoxidase stains) για ανίχνευση αντιγόνων επιφανείας όπως: anti-CD3, anti-CD4, anti-CD20, anti CD68 και anti-human leukocyte antigens.

- Τα κριτήρια που βασίζονται στις χρώσεις ανοσοπεροξειδάσης φαίνεται ότι έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία αλλά και προγνωστική αξία.



The role of endomyocardial biopsy in 14 clinical scenarios

Scenario number	Clinical scenario	Class of recommendation (I, IIa, IIb, III)	Level of evidence (A, B, C)
1	New-onset heart failure of <i>< 2 weeks'</i> duration associated with a normal-sized or dilated left ventricle and hemodynamic compromise	I	B
2	New-onset heart failure of <i>2 weeks' to 3 months'</i> duration associated with a dilated left ventricle and new ventricular arrhythmias, second- or third-degree heart block, or failure to respond to usual care within 1 to 2 weeks	I	B
3	Heart failure of <i>> 3 months'</i> duration associated with a dilated left ventricle and new ventricular arrhythmias, second- or third-degree heart block, or failure to respond to usual care within 1 to 2 weeks	IIa	C
4	Heart failure associated with a DCM of any duration associated with suspected allergic reaction and/or eosinophilia	IIa	C
5	Heart failure associated with suspected anthracycline cardiomyopathy	IIa	C
6	Heart failure associated with unexplained restrictive cardiomyopathy	IIa	C
7	Suspected cardiac tumors	IIa	C
8	Unexplained cardiomyopathy in children	IIa	C
9	New-onset heart failure of <i>2 weeks' to 3 months'</i> duration associated with a dilated left ventricle, without new ventricular arrhythmias or second- or third-degree heart block, that responds to usual care within 1 to 2 weeks	IIb	B
10	Heart failure of <i>> 3 months'</i> duration associated with a dilated left ventricle, without new ventricular arrhythmias or second- or third-degree heart block, that responds to usual care within 1 to 2 weeks	IIb	C
11	Heart failure associated with unexplained HCM	IIb	C
12	Suspected ARVD/C	IIb	C
13	Unexplained ventricular arrhythmias	IIb	C
14	Unexplained atrial fibrillation	III	C

Σε κάθε περίπτωση, σήμερα η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας δεν θα πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά στην ιστοπαθολογία και στον 21ο αιώνα θα πρέπει να συνεκτιμώνται:

- η κλινική εικόνα,
- η ανοσοϊστοχημεία,
- η ενδεχόμενη ανίχνευση γενετικού υλικού ιών με τις σύγχρονες τεχνικές μοριακής βιολογίας (συμπεριλαμβανομένης της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης - PCR),
- η ανεύρεση καρδιακών αυτοαντισωμάτων
- οι απεικονιστικές τεχνικές

♥ Δυστυχώς, ακόμη και με αυτή τη συνολική προσέγγιση, δεν δύναται να προσδιοριστεί η αιτιολογία σε ποσοστό >50% των περιπτώσεων διατατικής μυοκαρδιοπάθειας.

♥ Η μυοκαρδίτιδα αποτελεί το αίτιο διατατικής μυοκαρδιοπάθειας στο 9-33% των περιπτώσεων

♥ Στις ΗΠΑ το 25% των ασθενών που εμφανίζονται με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια πάσχει από ιδιοπαθή διατατική μυοκαρδιοπάθεια

Acute Myocarditis

Viral infection

Myocyte necrosis

Macrophage activation

Cytokine expression

- Interleukin-1
- Interleukin-2
- Tumor necrosis factor
- Interferon- γ

Subacute Myocarditis

Infiltrating mononuclear cells

Natural killer cells

Perforin

Nitric oxide

Cytotoxic T lymphocytes

B lymphocytes

Neutralizing antibodies

Chronic Myocarditis

Fibrosis
Cardiac dilatation
Heart failure

0

4 days

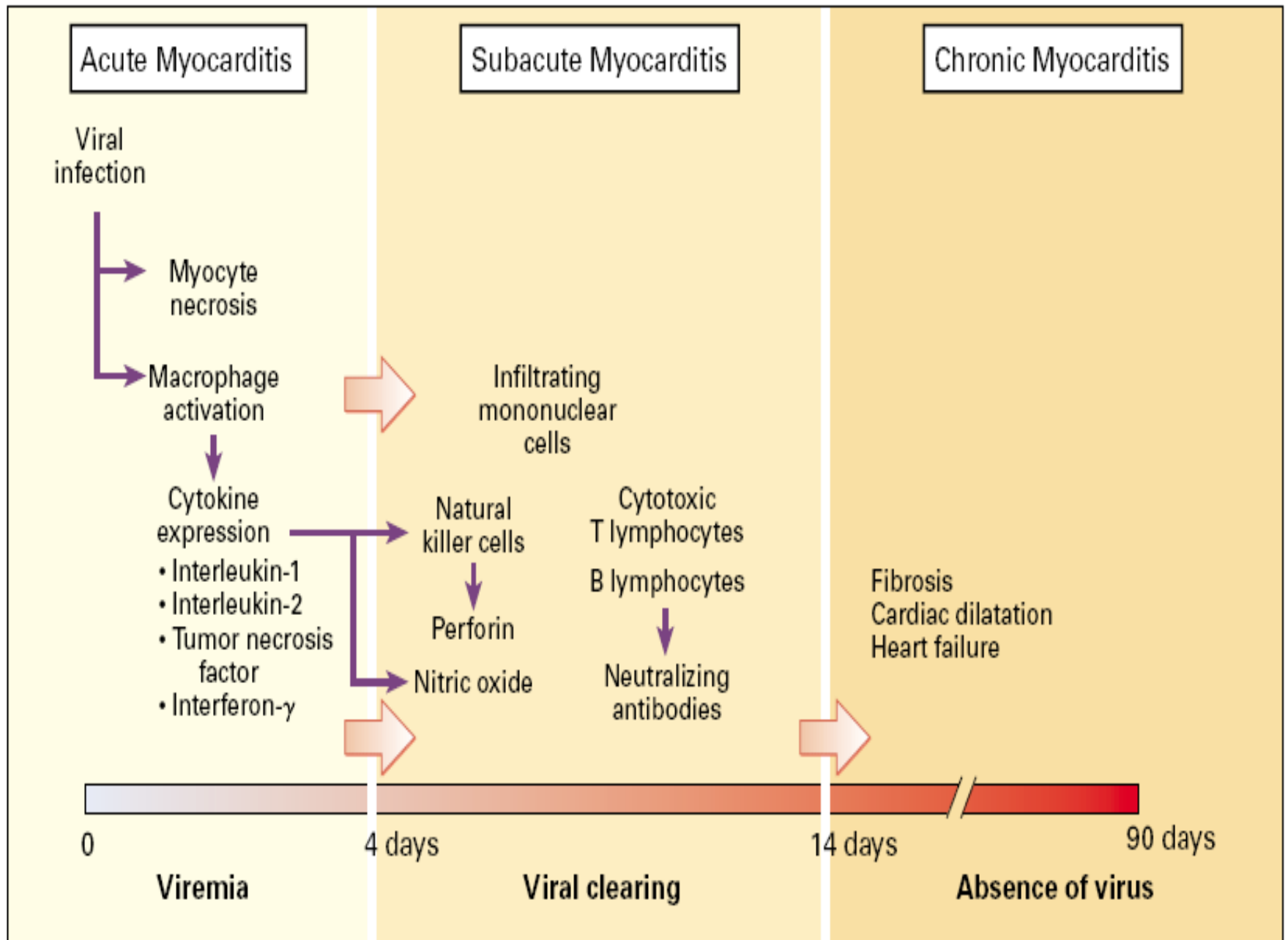
14 days

90 days

Viremia

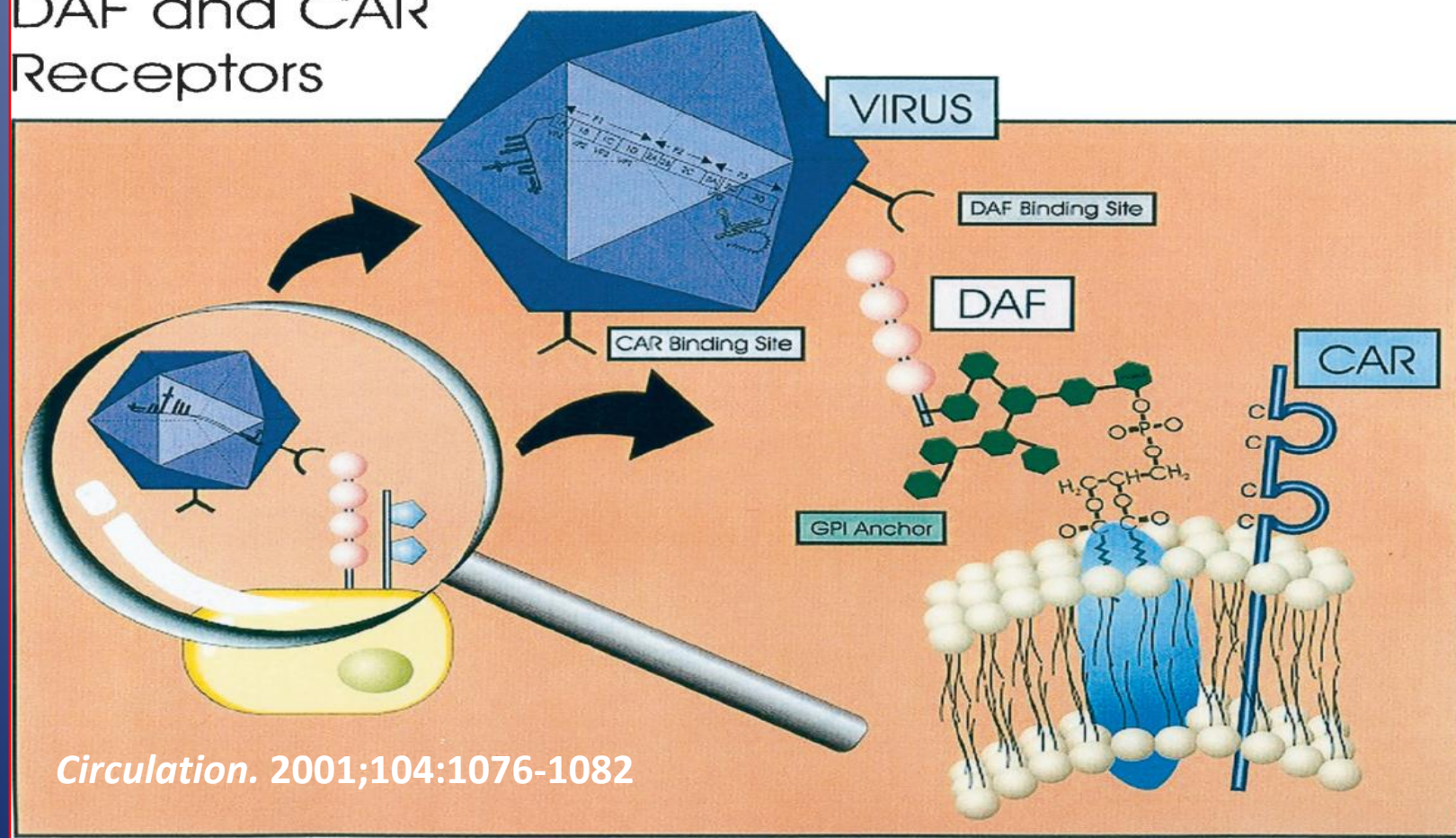
Viral clearing

Absence of virus



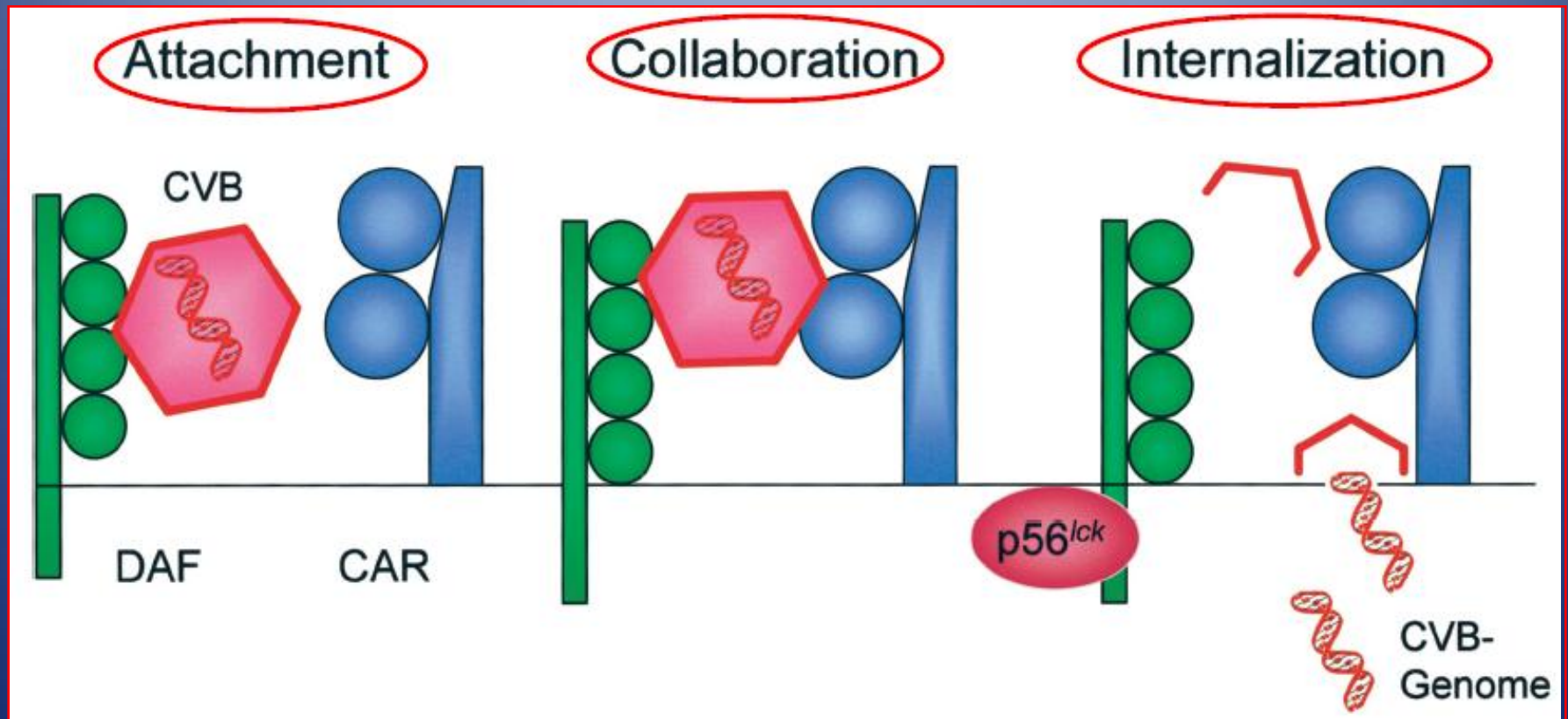
Υποδοχείς για τους εντεροϊούς

DAF and CAR Receptors



DAF: decay accelerating factor
CAR: Coxsackie adenoviral receptor

Η συνεργική δράση των υποδοχέων DAF και CAR



Τριφασική εξέλιξη της νόσου

**Viral
Replication**



**Autoimmune
Injury**



**Dilated
Cardiomyopathy**

Diagnosis:
Virus detection

Treatment:
Antiviral
Immune support

Diagnosis:
Biopsy
Immune markers

Treatment:
Immune suppression

Diagnosis:
Imaging
Rule out

Treatment:
ACEI
 β -blocker

ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΕΣ – ΔΙΑΤΑΤΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

Παθολογία

1. Ανισορροπία μεταξύ των βοηθητικών (helper) και κυτταροτοξικών (cytotoxic) T-λεμφοκυττάρων
2. Υπερβολική έκφραση συμπλεγμάτων μείζονος ιστοσυμβατότητας (MHC) : HLA
3. Αυτοαντισώματα στον ορό:
 - μιτοχόνδρια
 - βαρειά αλυσίδα της μυοσίνης
 - μουςκαρινικοί υποδοχείς
 - β-αδρενεργικοί υποδοχείς

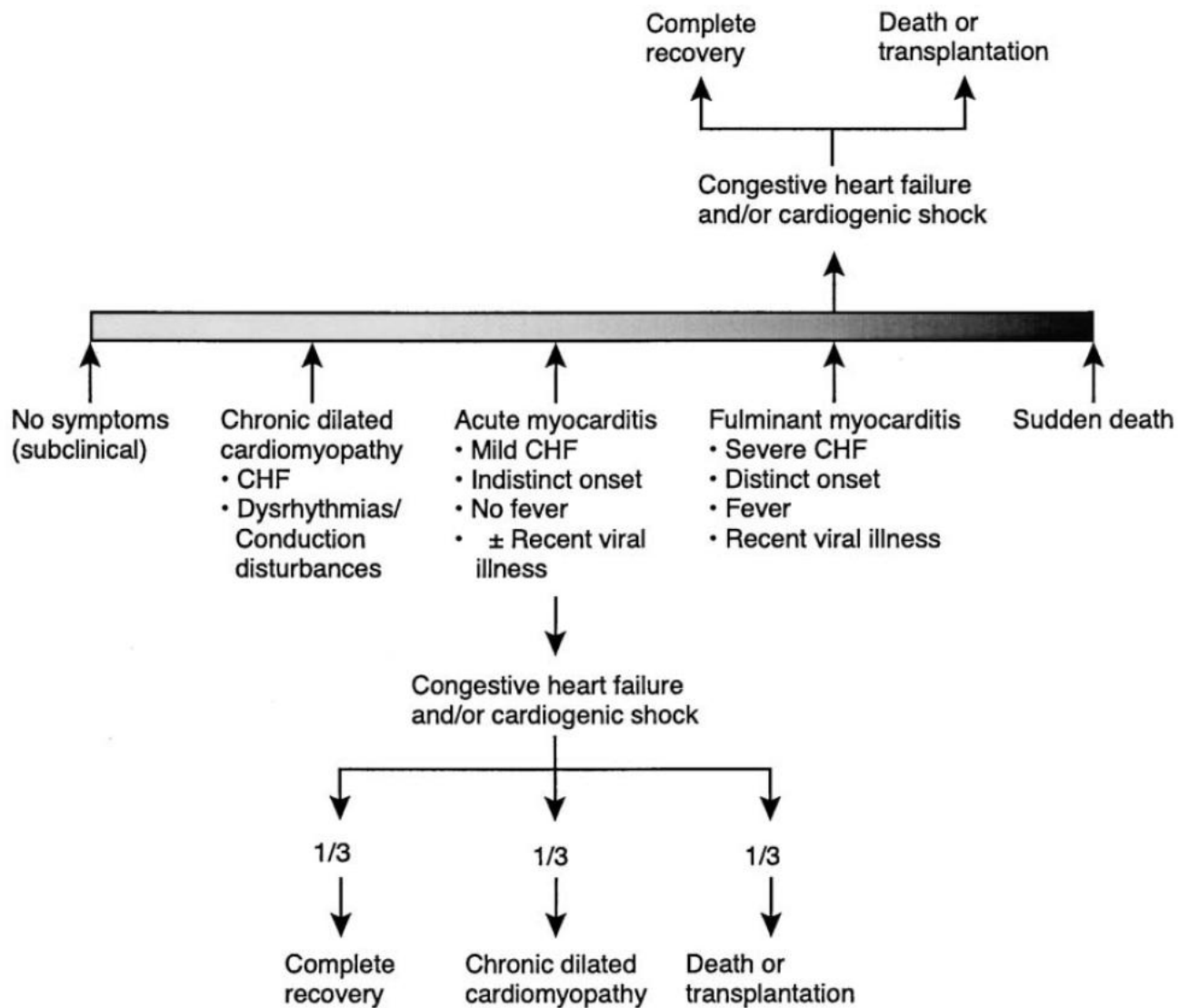
Ιστολογικά αποδεδειγμένη μυοκαρδίτιδα + αυτοαντισώματα → 25-75%

Καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας + αυτοαντισώματα → 5%

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- **Πρόδρομα συμπτώματα**, άμεσα μετά την προσβολή από τον καρδιοτρόπο ιό, αναφέρονται σε ποσοστό 10-80% και εξαρτώνται από την πύλη εισόδου (αφορούν συνήθως στο **ανώτερο αναπνευστικό** ή στο **γαστρεντερικό**).
- Με καθυστέρηση συνήθως λίγων ημερών ή εβδομάδων καθίστανται εμφανή, σε άλλοτε άλλο βαθμό, τα συμπτώματα που οφείλονται στην προσβολή του μυοκαρδίου που περιλαμβάνουν:
 - ✓ **δύσπνοια, εύκολη κόπωση, αίσθημα παλμών**
 - ✓ **ενίοτε θωρακαλγία η οποία αποδίδεται στη συνυπάρχουσα προσβολή του περικαρδίου**

ΦΑΣΜΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ



ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- ❖ Από τους ασθενείς που εκδηλώνουν κλινικό σύνδρομο καρδιακής ανεπάρκειας, εκείνοι με κλάσμα εξώθησης 40-50% συνήθως βελτιώνονται μετά εβδομάδες ή μήνες.
- ❖ Αντίθετα, ασθενείς με κλάσμα εξώθησης <35% και τελοδιαστολική διάμετρο >60mm, μόνο στο 25% η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας θα βελτιωθεί διαχρονικά.

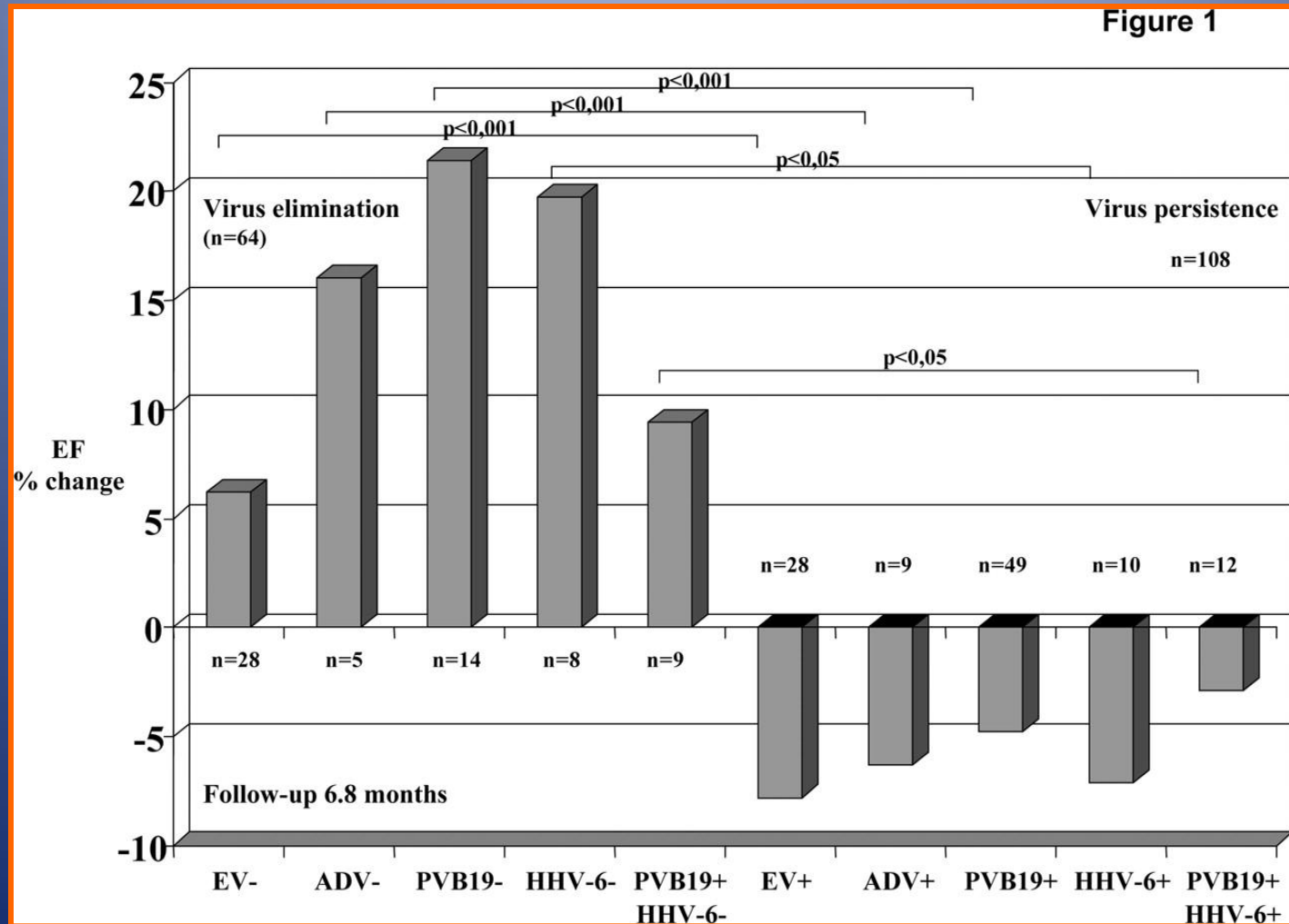
ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΔΥΣΜΕΝΟΥΣ ΕΚΒΑΣΗΣ

- ❖ ο αποκλεισμός του αριστερού σκέλους
- ❖ η συγκοπή
- ❖ το κλάσμα εξώθησης <40%
- ❖ η λειτουργική κατάταξη III και IV κατά NYHA
- ❖ οι αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις πληρώσεως της αριστερής κοιλίας
- ❖ η πνευμονική υπέρταση
- ❖ η αμφικοιλιακή προσβολή κατά τη διάγνωση
- ❖ η παρουσία ιϊκού γονιδιώματος*

(*ϊϊκό γονιδίωμα αποκαλύπτεται
με PCR σε βιοπτικό υλικό σε 20%
ασθενών με κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας
και στο 10-34% ασθενών με
διατατική μυοκαρδιοπάθεια).

Viral Persistence in the Myocardium is Associated with Progressive Cardiac Dysfunction

U Kühl et al, Circulation 2005;112:1965-1970

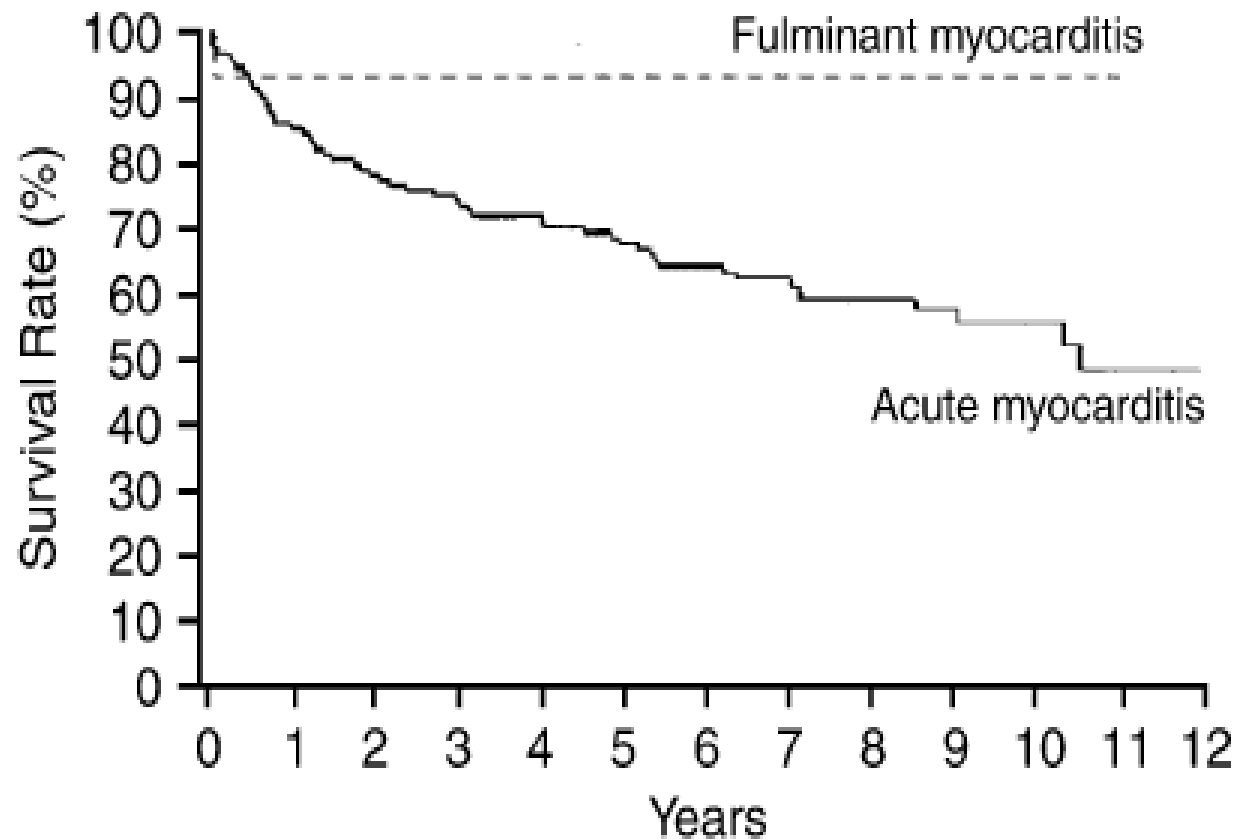


ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΕΣ

Πρόγνωση

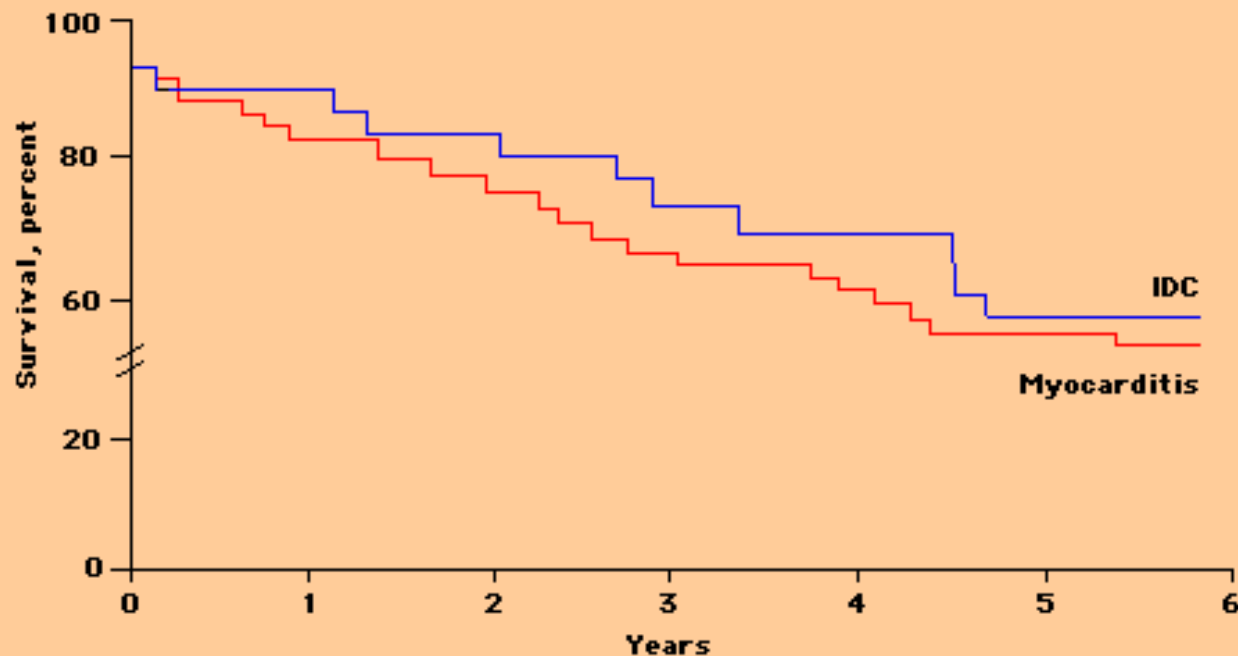
Ανοσολογικοί-φλεγμονώδεις δείκτες

↑ IgG	—————→	καλή πρόγνωση
↑ CD2+ T-κύτταρα	—————→	κακή πρόγνωση
↑ Fas	—————→	κακή πρόγνωση
↑ FasL	—————→	κακή πρόγνωση
↑ IL-10	—————→	κακή πρόγνωση



No. At Risk

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



Similar outcome in myocarditis and IDC Comparison of survival in 27 patients with biopsy-proved myocarditis (definite or borderline) versus 58 patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (IDC) who had a negative endomyocardial biopsy. The survival rates were equivalent in the two disorders. (Data from Grogan, M, Redfield, MM, Bailey, KR, et al, J Am Coll Cardiol 1995; 26:80.).

Αιματολογικός έλεγχος



- ❖ Η αύξηση των μυοκαρδιακών ενζύμων αποτελεί μη σταθερό εύρημα και παρατηρείται κυρίως σε διάρκεια συμπτωμάτων < 1 μηνός καθώς και σε σοβαρότερη κλινική εικόνα.
- ❖ Οι καρδιακές τροπονίνες T και I που αποτελούν τους πιο ευαίσθητους βιοχημικούς δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης βρίσκονται αυξημένοι στο 30% των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα, σε αντίθεση με την CPK και τα ισοένζυμα της που βρίσκονται αυξημένα σε ποσοστό 10% περίπου.
- ❖ Η κινητική των βιοδεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης δεν ακολουθεί τη χαρακτηριστική κινητική (καμπύλη) που περιγράφεται στο OEM με τους βιοδείκτες να παραμένουν σε παθολογικά επίπεδα για όσο χρονικό διάστημα παρατείνεται η μυοκαρδιακή προσβολή-νέκρωση.

Αιματολογικός έλεγχος

- ❖ Με τον αιματολογικό έλεγχο μπορεί επίσης να προσδιοριστεί **σειρά αυτοαντισωμάτων** έναντι του μυοκαρδιακού κυττάρου καθώς και συγκεκριμένες **κυττοκίνες**, όπως TNF και IL 6, προς επιβεβαίωση της διάγνωσης.
- ❖ Με ορολογικές καθώς και με σύγχρονες εξετάσεις μοριακής βιολογίας μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να ανιχνευθεί **ο υπεύθυνος μικροοργανισμός**.
- ❖ Μπορεί να διαγνωσθούν νοσήματα τα οποία επιπλέκονται με μυοκαρδίτιδα όπως τα **συστηματικά ρευματολογικά νοσήματα**.



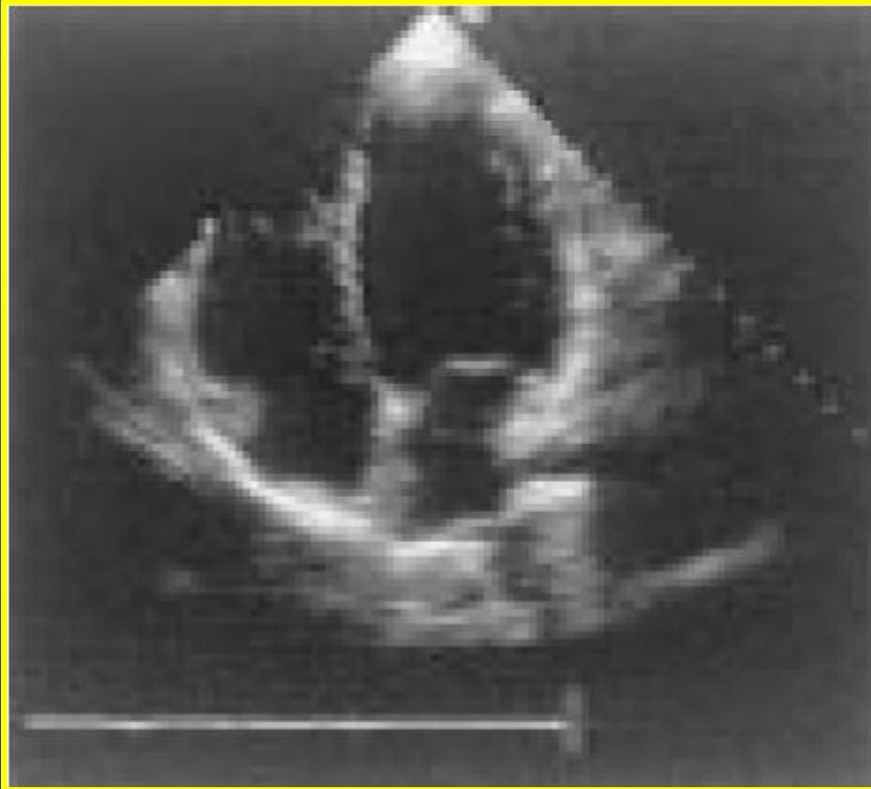
ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΕΣ

Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα

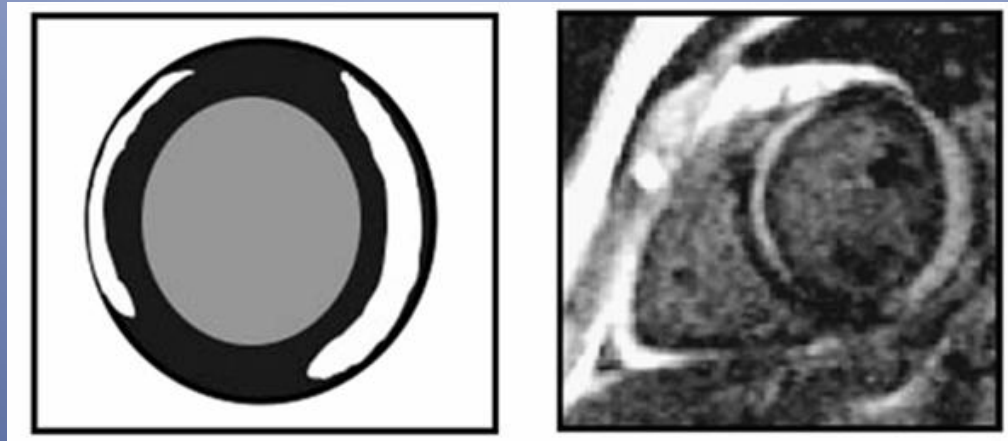
Φλεβοκομβική ταχυκαρδία
Μη ειδικές διαταραχές του ST-T
Παρατεταμένο QT διάστημα
LBBB (20%)
Πλήρες block
Εικόνα OEM
Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία
Κοιλιακή ταχυκαρδία

ΗΚΓ παθολογικό,
αλλά μη ειδικό

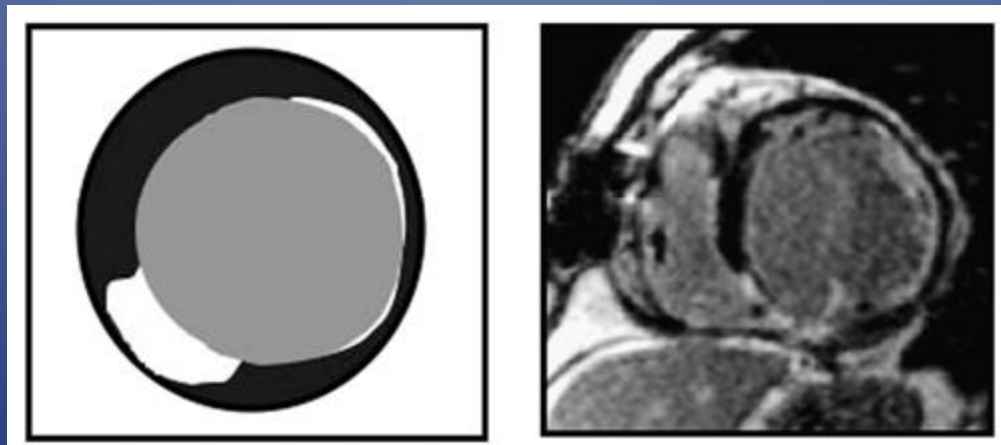
Ταχεία εξέλιξη των
ΗΚΓ αλλοιώσεων
απο μέρα σε μέρα



- **Μυοκαρδίτιδα:** καθυστερημένη πρόσληψη στην επικαρδιακή ζώνη του κατωτεροπλάγιου και του προσθιοδιαφραγματικού τοιχώματος



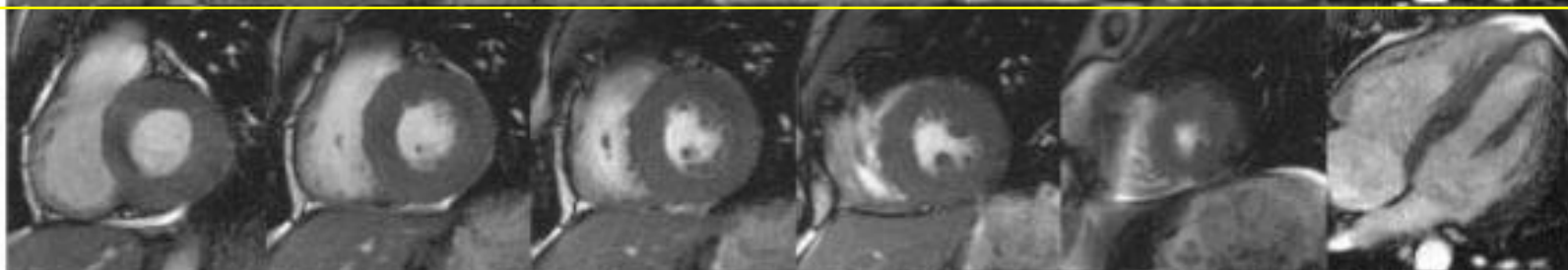
- **Ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια:** Λέπτυνση και υπενδοκάρδια νέκρωση στο πλάγιο τοίχωμα και ολικού πάχους ουλή στο κατώτερο-διαφραγματικό



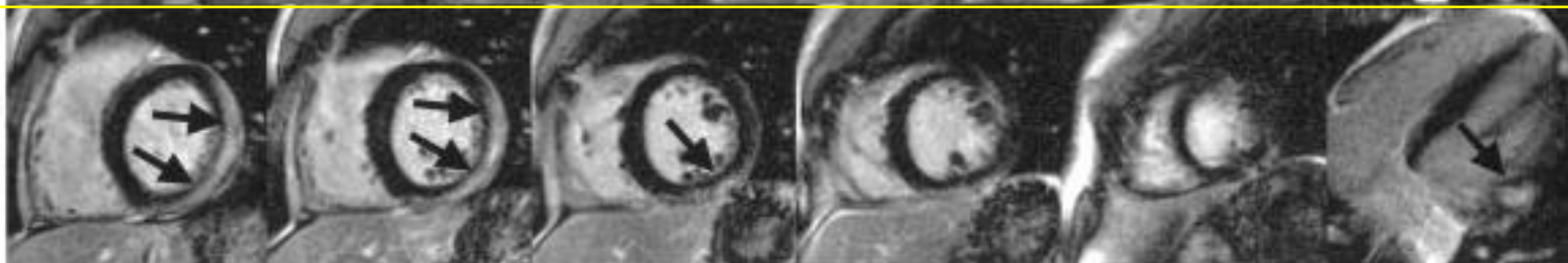
DIASTOLE



SYSTOLE



CONTRAST



ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΕΣ

Διάγνωση - Μαγνητική τομογραφία

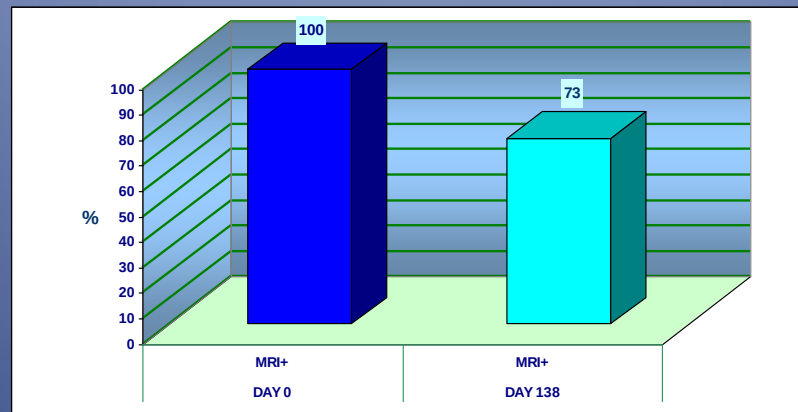
- T_2 - weighted imaging → οίδημα
- T_1 - Global relative enhancement (gRE) → υπεραιμία
- Late gadolinium enhancement (LGE) → νέκρωση

Συνδυασμός 2 εκ των 3 ανωτέρω τεχνικών έχει

ευαισθησία	→ 76%
ειδικότητα	→ 95%
διαγνωστική ακρίβεια	→ 85%

ΓΙΑ ΠΟΣΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΝ ΘΕΤΙΚΑ ΤΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΗΣ MRI ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ?

Στη μοναδική δημοσιευμένη μελέτη σε 87 ασθενείς με διαγνωσμένη μυοκαρδίτιδα και θετική MRI καρδιάς μετά από μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 138 ημερών θετικά ευρήματα (καθυστερημένη πρόσληψη γαδολινίου) διαπιστώθηκαν στο 73% των ασθενών, ενώ στους υπόλοιπους τα ευρήματα είχαν αρνητικοποιηθεί



Φαίνεται ότι η αρνητικοποίηση (ή μη) της MRI εξαρτάται άμεσα και από τον αιτιολογικό παράγοντα: συνήθης μετά από λοίμωξη με PVB19 και ασυνήθης μετά από λοίμωξη με HHV6

ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΕΣ

Διάγνωση

Ανάλυση τεμαχίου βιοψίας

{ ιστολογική
ανοσολογική (HLA)
μοριακή (γονιδίωμα του ιού)

ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΕΣ

Διάγνωση

Ανοσοϊστολογική



Χρήσιμη μέθοδος για
επιλογή ασθενών για
ανοσοκατασταλτική
θεραπεία

HLA - A, B, C

HLA – DR

ICAM

60% σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

44% σε ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια

Ανοσοϊστολογικά ευρήματα



Κλινική εικόνα

Ανοσοϊστολογικά ευρήματα



Ευρήματα από βιοψία



NS

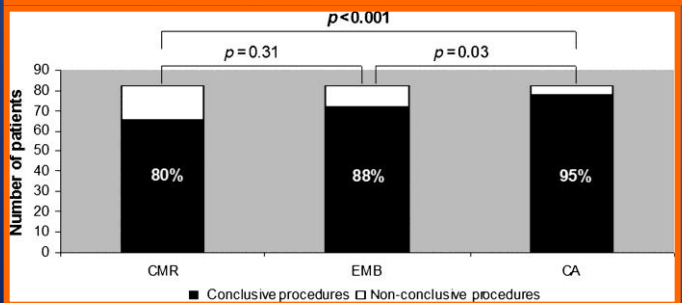
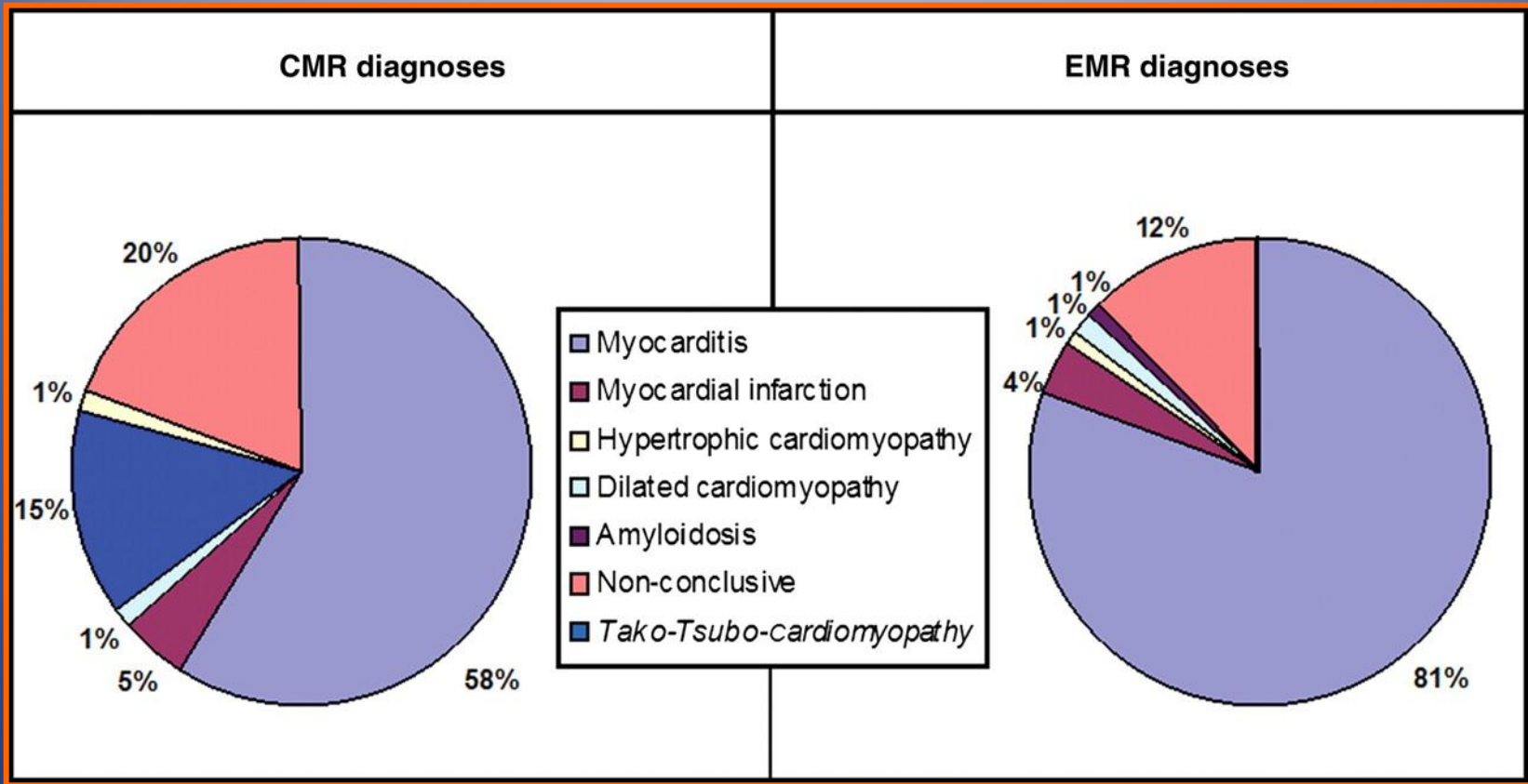
Complication Rate of RV Endomyocardial Biopsy via Femoral Approach

3048 Diagnostic Procedures over an 11-Year Period

Table 2. Major Complications of 2505 Retrospective and 543 Prospective EMB Procedures

Major Complications of EMB Procedures	Retrospective, Absolute/%	Prospective, Absolute/%
Pericardial tamponade with pericardiocentesis	2/0.08	0/0
Permanent complete AV block with permanent pacemaker required	1/0.04	0/0
Urgent cardiac surgery	0/0	0/0
Advanced cardiac life support	0/0	0/0
Hemothorax or pneumothorax	0/0	0/0
Death	0/0	0/0

Diagnostic Synergy of Non-Invasive Cardiovascular Magnetic Resonance and Invasive Endomyocardial Biopsy in Troponin-Positive Patients without Coronary Artery Disease



*H Baccouche et al,
Eur Heart J 2009, August 20*

ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΕΣ

Θεραπεία

Υποστηρικτικά μέτρα

In fulminant heart failure
inotropic support ventricular-assist devices

- Ανάπαυση-περιορισμός δραστηριοτήτων
- Αντιμετώπιση καρδιακής ανεπάρκειας
- Αντιμετώπιση αρρυθμιών
- Αποφυγή ορισμένων φαρμάκων

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Routine administration of
immunosuppressive agents is not
currently recommended

- Συστηματικές αυτοάνοσες παθήσεις
- Γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα

Ανοσοσφαιρίνη IV: Μυοκαρδιοπάθεια της λοχείας

- α-Ιντερφερόνη • β-Ιντερφερόνη (μελέτη BIGG) in patients with severely
decompensated heart failure

Αντικά φάρμακα

- Rivabirin (Κεραυνοβόλος μορφή, εκρήξεις της νόσου σε νοσοκομεία)
- Cidofovir (αδενοϊοί, κυτταρομεγαλοϊός)

ΑΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

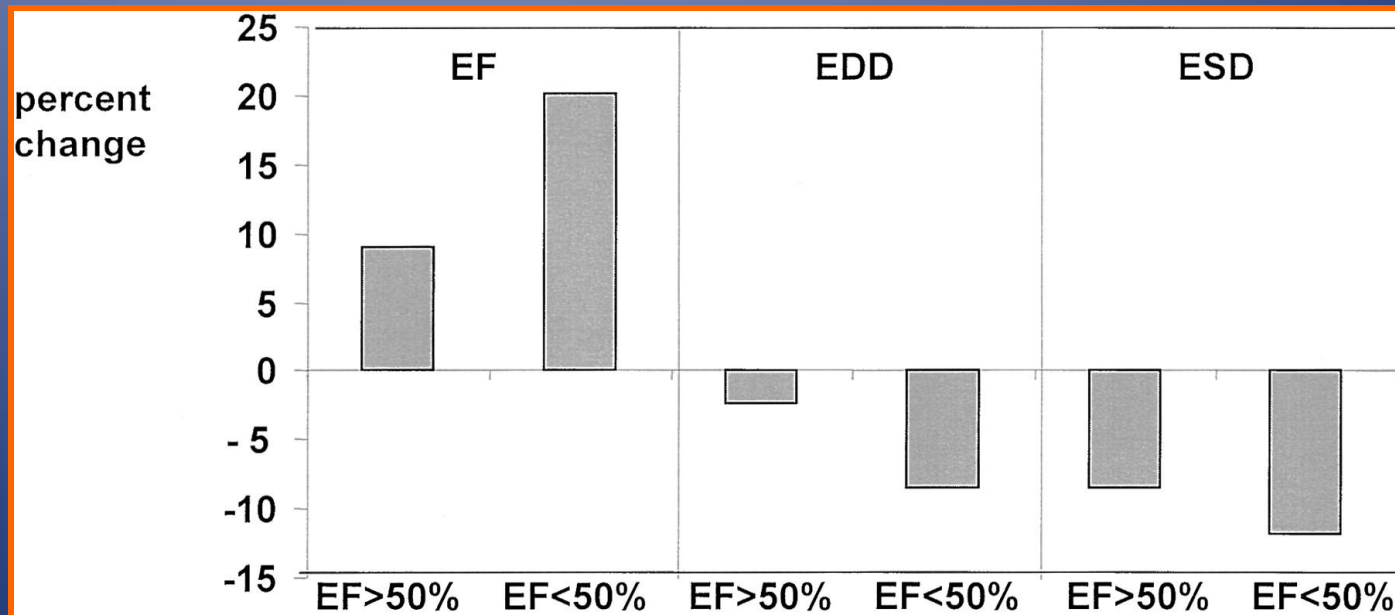
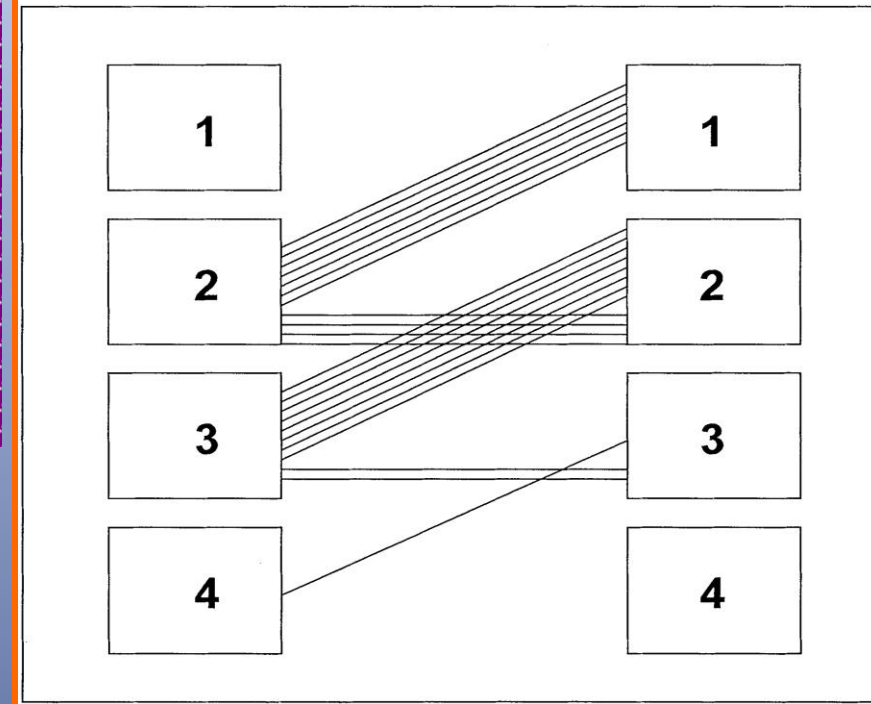


- ❖ Η θεραπεία με αντι-ιικούς παράγοντες όπως, η **β ιντερφερόνη (INF-b)**, έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε προκαταρκτικές κλινικές μελέτες.
- ❖ Η χορήγηση των αντι-ιικών παραγόντων βασίζεται στο γεγονός ότι η παραμονή του καρδιοτρόπου ιού στο μυοκάρδιο συνδυάζεται με δυσμενή πρόγνωση, συμπεριλαμβανομένου του καρδιακού θανάτου και της ανάγκης για μεταμόσχευση καρδιάς.
- ❖ Κάθαρση του ιού από το μυοκάρδιο είναι δυνατόν να επιτευχθεί ακόμη και σε ασθενείς με μακρύ ιστορικό συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας σε έδαφος διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας

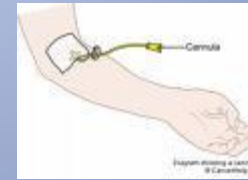
Interferon- β Treatment Eliminates Cardiotropic Viruses and Improves LV Function in Patients with Myocardial Persistence of Viral Genomes and LV Dysfunction

U Kühl et al, Circulation 2003, June 10

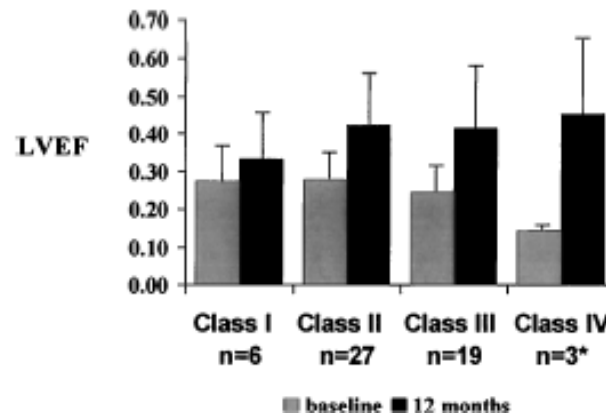
NYHA classification



ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ γ ΣΦΑΙΡΙΝΗ



- Στη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη (The Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy) χορηγήθηκε τυχαιοποιημένα γ σφαιρίνη ή εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια προσφάτου ενάρξεως (<6 μήνες) και εκδηλώσεις καρδιακής ανεπάρκειας.
- Μυοκαρδίτιδα διαπιστώθηκε με βιοψία στο 16% των περιπτώσεων.
- Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην ολική θνητότητα ή τη βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως στους 6 και 12 μήνες το οποίο αυξήθηκε σημαντικά και στις 2 ομάδες.



Circulation 2001;103;2254-2259

Ανοσοαπορρόφηση (Immunoadsorption)



- Η ανοσοαπορρόφηση (immunoadsorption) των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων έχει επίσης καλά βράχυ- και μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, βελτιώνοντας τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας και μειώνοντας τη φλεγμονή του μυοκαρδίου.
- Το ποσοστό κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων κυμαίνεται από 25 έως 73% σε ασθενείς με ιστολογικά τεκμηριωμένη μυοκαρδίτιδα και μόλις στο 5% των ασθενών με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.

ΑΝΟΣΟΚΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

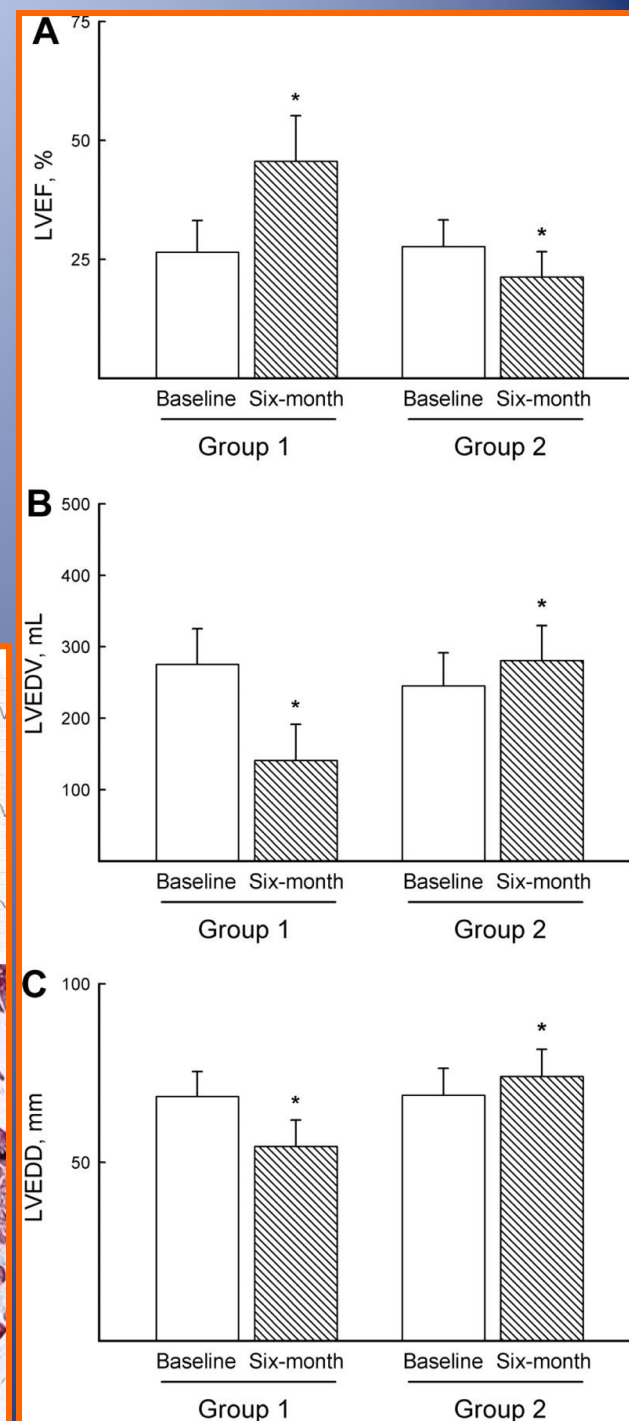
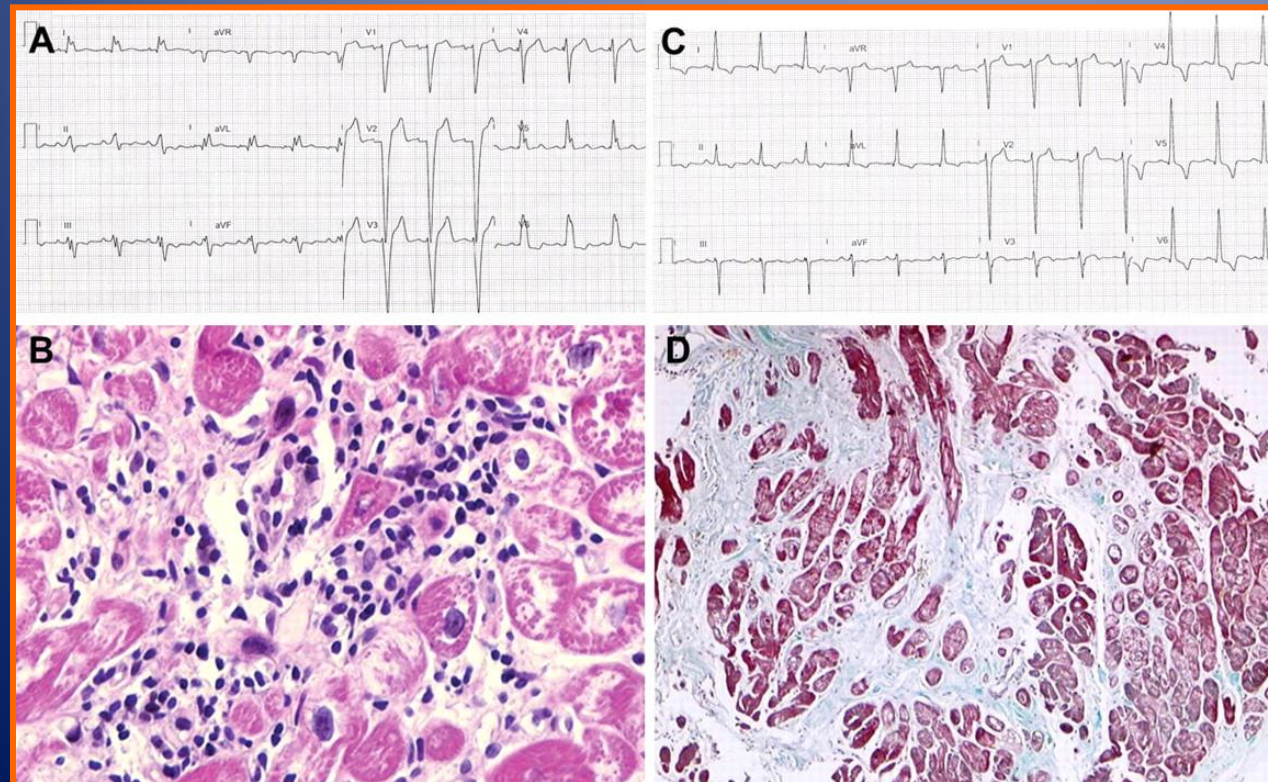


RANDOMIZED CLINICAL TRIALS OF IMMUNE MODULATION IN MYOCARDITIS AND DILATED CARDIOMYOPATHY.

REFERENCE	AGENT STUDIED	NO. OF PATIENTS RANDOMIZED	PRIMARY OUTCOME MEASURE	RESULT
Parrillo et al.	Prednisone	102	Change in ejection fraction at 3 mo	Small benefit (increase of 4 ejection-fraction units, vs. 2 ejection-fraction units with placebo)
Mason et al.	Prednisone and cyclosporine	111	Change in ejection fraction at 6 mo	No treatment effect (increase of 10 ejection-fraction units, vs. 7 ejection-fraction units with placebo)

Randomized Study on the Efficacy of Immunosuppressive Therapy in Patients with Virus-Negative Inflammatory Cardiomyopathy: the TIMIC Study

Frustaci A et al, Eur Heart J 2009, August



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Η μυοκαρδίτιδα συμβαίνει να είναι το μοναδικό αυτοάνοσο νόσημα το οποίο δεν φαίνεται,

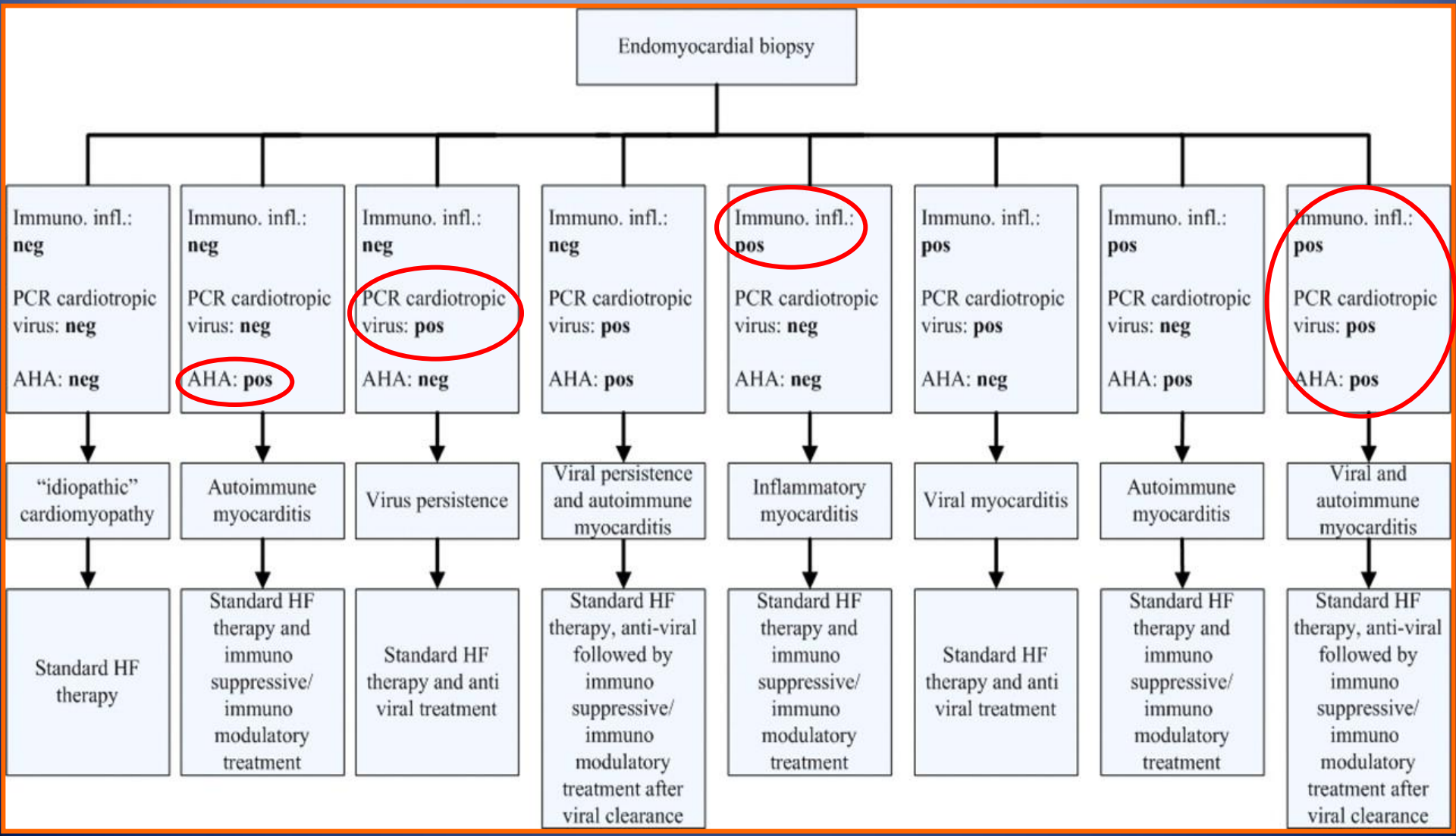
τουλάχιστον στο σύνολο των περιπτώσεων, να απαντά ευνοϊκά στη χορήγηση ανοσοκαταστολής

-Φαίνεται ότι οι ασθενείς με ενεργό λεμφοκυτταρική μυοκαρδίτιδα που είναι περισσότερο πιθανό να απαντήσουν στη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

- είναι εκείνοι με καρδιακών αυτοαντισωμάτων
- Απουσία ιϊκού γονιδιώματος στο μυοκάρδιο
- Ασθενείς με έκφραση αντιγόνων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA) σε δείγματα ενδομυοκαρδιακής βιοψίας (παράμετρος που συνδέεται με ανοσολογική διέγερση) βελτιώνουν διάφορες ηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους συμπεριλαμβανομένου του κλάσματος εξωθήσεως (αλλά όχι ωστόσο την επιβίωση)
- Επίσης, η ανοσοκατασταλτική προσέγγιση μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο σε ασθενείς με **δευτεροπαθή μυοκαρδίτιδα** οφειλόμενη σε συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, πολυμυοσίτιδα), σε σαρκοείδωση και σε **ιδιοπαθή γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα**

Proposal of Treatment Algorithm Based on Endomyocardial Biopsy Results

R Dennert et al, Eur Heart J 2008, July 9



ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΕΣ

Κύρια σημεία

- ✓ Η διάγνωση στηρίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό στην κλινική υποψία απ' ότι στις καθιερωμένες διαγνωστικές μεθόδους
- ✓ Η κλινική πορεία της ιογενούς μυοκαρδίτιδας ακολουθεί 3 φάσεις:
 - Ιική λοίμωξη (ημέρα 0-3)
 - Αυτοάνοση αντίδραση (ημέρα 3-14)
 - Εξέλιξη σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (μετά από 14 ημέρες)
- ✓ Η βιοψία δεν θα πρέπει να διενεργείται ως εξέταση ρουτίνας
- ✓ Ανοσοκατασταλτική θεραπεία πρέπει να χορηγείται μόνο σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών
- ✓ Σημαντικό ρόλο στην τελική εκβαση παίζει ο σωστός χρονισμός νόσου-θεραπείας

ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΕΣ

Κύρια σημεία

- Η μυοκαρδίτιδα είναι μια υποδιαγνωσμένη αιτία οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, αιφνιδίου θανάτου και χρόνιας διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας.
- Στις αναπτυγμένες χώρες οι ιογενείς λοιμώξεις συχνά προκαλούν μυοκαρδίτιδα ενώ στις αναπτυσσόμενες πιο συχνές αιτίες είναι ο ρευματικός πυρετός, το τρυπανόσωμα και οι βακτηριακές λοιμώξεις (διφθερίτιδα).
- Η βραχυχρόνια πρόγνωση είναι συνήθως καλή αλλά εξαρτάται και από την αιτία.
- Συχνά μιμείται άλλες κοινές παθήσεις όπως η στεφανιαία νόσος.
- Η MRI και η EMB μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση και τη θεραπεία.
- Η παθογένεια της χρόνιας διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας μετά ιογενούς μυοκαρδίτιδος είναι πολύπλοκη και καθορίζεται από περιβαλλοντικούς αλλά και γενετικούς παράγοντες του ιού και του ξενιστού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ



- Η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας είναι δυσχερής και ουσιαστικά τίθεται εξ αποκλεισμού.
- Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να συνεκτιμούνται η κλινική εικόνα, η ανοσοϊστοχημεία, η ανίχνευση γενετικού υλικού ιών με PCR, η ανεύρεση καρδιακών αυτοντισωμάτων και οι απεικονιστικές τεχνικές
- Υπάρχει επιτακτική ανάγκη για χάραξη κατευθυντηρίων γραμμών που αφορούν στη φλεγμονώδη μυοκαρδιοπάθεια με τη συνεργασία κλινικών καρδιολόγων, παθολογοανατόμων, ανοσολόγων και μοριακών καρδιολόγων