

Neobvyklá príčina rezistentného akútneho srdcového zlyhávania

¹EVA GONCALVESOVÁ, ¹PETER LESNÝ, ¹MILAN LUKNÁR, ²DUŠAN DANIŠ, ³VLASTIMIL PRUŽINEC
Bratislava, Považská Bystrica, Slovenská republika

GONCALVESOVÁ E, LESNÝ P, LUKNÁR M, DANIŠ D, PRUŽINEC V. **Neobvyklá príčina rezistentného akútneho srdcového zlyhávania.** *Cardiol* 2008;17(5):191–196

Akútne srdcové zlyhávanie je u mladších chorých bez anamnézy hypertenzie či klinických prejavov koronárnej insuficiencie relatívne zriedkavé. Obrovskobunková myokarditída je zriedkavá forma autoimúnnej myokarditídy. Jej prognóza je závažná. Rok od diagnózy preživa len 20 % pacientov.

Autori opisujú prípad mladej pacientky s anamnézou ulceróznej kolitídy a sklerotizujúcej cholangitídy, ktorá bola prijatá pre akútne, na bežnú liečbu nereagujúce srdcové zlyhávanie. Endomyokardiálna biopsia odhalila obrovskobunkovú myokarditídu. Pri komplexnej liečbe srdcového zlyhávania, vrátane inotropnej podpory a ultrafiltrácie a kombinovanej imunosupresívnej liečbe (cyklosporín, mykofenolát mofetil, prednizón), sa stav pacientky postupne zlepšoval. Po šiestich mesiacoch je v klinicky dobrom stave, bez prejavov srdcového zlyhávania, systolická funkcia ľavej komory je normálna, histologicky je myokard bez znakov myokarditídy.

Kľúčové slová: akútne srdcové zlyhávanie – obrovskobunková myokarditída – endomyokardiálna biopsia

GONCALVESOVA E, LESNY P, LUKNAR M, DANIS D, PRUŽINEC V. **Uncommon cause of resistant acute heart failure.** *Cardiol* 2008;17(5):191–196

Acute heart failure is relatively rare in younger patients without a history of hypertension or clinical manifestations of coronary insufficiency. Giant cell myocarditis is a rare form of autoimmune myocarditis. Its prognosis is poor. Only 20% of patients survive one year after the diagnosis.

The authors describe a case of a young female patient with a history of ulcerative colitis and sclerosing cholangitis who was admitted owing to acute heart failure which did not respond to common treatment. Endomyocardial biopsy revealed giant cell myocarditis. After complex treatment for heart failure, including inotropic support and ultrafiltration, and combined immunosuppression (cyclosporin, mycophenolate mofetil, prednisone), the patient's condition gradually improved. After six months, her clinical status is good, with no manifestations of heart failure. Left ventricular systolic function is normal. Histologically, the myocardium is without signs of myocarditis.

Key words: Acute heart failure – Giant cell myocarditis – Endomyocardial biopsy

Akútne srdcové zlyhávanie je u mladších chorých bez anamnézy hypertenzie či klinických prejavov koronárnej insuficiencie relatívne zriedkavé. Po vylúčení prípadnej chlopňovej etiológie diagnostické uvažovanie smeruje k príčinám, ktoré priamo spôsobujú dysfunkciu myokardu. Tu sa ako príčina ponúka celé spektrum kardiomyopatií a myokarditíd, ktorých klasifikácia sa odvíja predovšetkým od zmien v štruktúre a funkcii srdca, zistených zobrazovacími vyšetreniami, najčastejšie echokardiograficky.

Nález dysfunkčnej nedilatovanej ľavej komory v kontexte akútneho na liečbu rezistentného srdcového zlyhávania a celkových prejavov zápalu vzbudzuje podozrenie z myokarditídy. V kazuistike opisujeme prípad rezistentného srdcového zlyhávania u pacientky s viacerými ochoreniami autoimúnneho charakteru. Endomyokardiálna biopsia odhalila obrovskobunkovú myokarditídu (giant cell myocarditis, GCM). Podľa našich vedomostí je to prvý prípad takejto myokarditídy opísaný v slovenskom písomníctve.

Z ¹Oddelenia zlyhávania a transplantácia srdca, NÚSCH a. s., v Bratislave, ²Centra patológie transplantovaných orgánov v Bratislave a ³Interného oddelenia NsP v Považskej Bystrici, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 7. augusta 2008; prijaté dňa 28. augusta 2008

Adresa pre korešpondenciu: doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc., OZa-TS, NÚSCH, a. s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: eva.goncalvesova@nus.ch.sk

Opis prípadu

Dvadsaťštyriročnú pacientku s mesačnou anamnézou ťažkého srdcového zlyhávania sme koncom novembra 2007 prevzali z regionálneho interného oddelenia, kde bola opakovane hospitalizovaná pre srdcové zlyhávanie s potrebou inotropnej podpory.

V roku 2001 jej diagnostikovali ulceróznou kolitídu a sklerotizujúcu cholangitídu. V roku 2003 sa pridružil diabetes mellitus 1. typu a autoimúna tyreoiditída s periférnou hypotyreózou. V roku 2006 došlo k aktivácii cholangitídy a uvažovalo sa o perspektívnom riešení transplantáciou pečene.

Srdcové zlyhávanie sa akútne prejavilo koncom októbra 2007. Pod obrazom kardiogénneho šoku s multiorgánovým zlyháváním pacientku po krátkej hospitalizácii na spádovom internom oddelení preložili do regionálneho ústavu srdcových a cievnych chorôb. Na základe klinického a echokardiografického obrazu, ako aj nálezu vysokých hodnôt brain natriuretic peptide (BNP) a zvýšenej hladiny troponínu T, sa stav hodnotil ako subakútna perimyokarditída s prechodom do dilatáčnej kardiomyopatie (vyšetrenie I v **tabulkách 1 – 3**). Pri komplexnej liečbe, vrátane inotropnej podpory, sa stav

pacientky stabilizoval, zlepšili sa prejavy orgánovej hypo-
perfúzie a po desiatich dňoch ju preložili do spádového
interného zariadenia. V ďalšom priebehu klinického ob-
razu sa rozvinuli kongestívne príznaky, pridali sa subfeb-
rility, neskôr opätovne hypotenzia a potreba inotropnej
liečby (vyšetrenie II v **tabuľkách 1 – 3**).

Pacientku koncom novembra preložili na Oddelenie zly-
hávania a transplantácie srdca NÚSCH na posúdenie ďal-
ších liečebných možností. Pri prijatí bola pacientka nechod-
diaca, dýchavičná pri minimálnej námahe. Tlak krvi bol 95/
70 mmHg, hmotnosť 56 kg, prítomná bola tachykardia, aus-
kultačne štyri ozvy (S3 a S4 cval), bez šelestov. Dýchanie bolo

Tabuľka 1 Znaky a príznaky

Table 1 Characteristics and symptoms

	I 2. 11. 2007	II 15. 11. 2007	III 1. 12. 2007	IV 15. 12. 2007	V 26. 5. 2008
Dýchavica (<i>Breathlessness</i>)	0	+	+++	0	0
Cval (<i>Gallop</i>)	n. a.	0	+	0	0
Zvýšená náplň jugulárnych žíl (<i>Increased of jugular venous pulse</i>)	0	n. a.	++	0	0
Chrôpky (<i>Rales</i>)	0	0	++	0	0
Hepatomegália (<i>Hepatomegaly</i>)	++	+++	++	+	0
Opuchy (<i>Oedema</i>)	0	++	++	0	0
Hmotnosť (<i>Weight</i>) (kg)	n. a.	59	56	46	52
TK (<i>BP</i>) (mm Hg)	85/65	110/80	90/60	100/65	110/85
SF (<i>HR</i>) min ⁻¹	120	100	114	82	78

0 – neprítomné (*absent*), n. a. – neudané/nerobené (*unstated/not done*), TK – tlak krvi (*BP – Blood pressure*), SF – srdcová frekvencia (*HR – Heart rate*)

Tabuľka 2 Laboratórne vyšetrenia

Table 2 Laboratory finding

	I 2. 11. 2007	II 15. 11. 2007	III 1. 12. 2007	IV 15. 12. 2007	V 26. 5. 2008
FW	n. a.	12/21	4/10	n. a.	10/20
Hemoglobín (<i>Haemoglobine</i>) (g/l)	102	101	98	11	12,8
Leukocyty (<i>Leukocytes</i>) (G/l)	9,2	11,1	13,1	18,4	9,5
Celkový bilirubín (<i>Total bilirubin</i>) (umol/l)	11,4	n. a.	30,8	23,9	7,7
ALT (ukat/l)	7,35	1,77	7,32	0,64	0,47
AST (ukat/l)	6,35	0,51	12,9	0,43	0,33
Kreatinín (<i>Creatinine</i>) (umol/l)	186	91	83	56	64
Urea (mmol/l)	18,4	6,8	9	12	5,7
NT-proBNP (pg/ml)	n. a.	n. a.	n. a.	3353	1 166
Troponín T (<i>Troponine T</i>) (ug/l)	0,45	n. a.	0,36	0,06	n. a.
sNa (mmol/l)	126	133	126	130	142
INR	0,9	n. a.	1,92	0,95	0,88

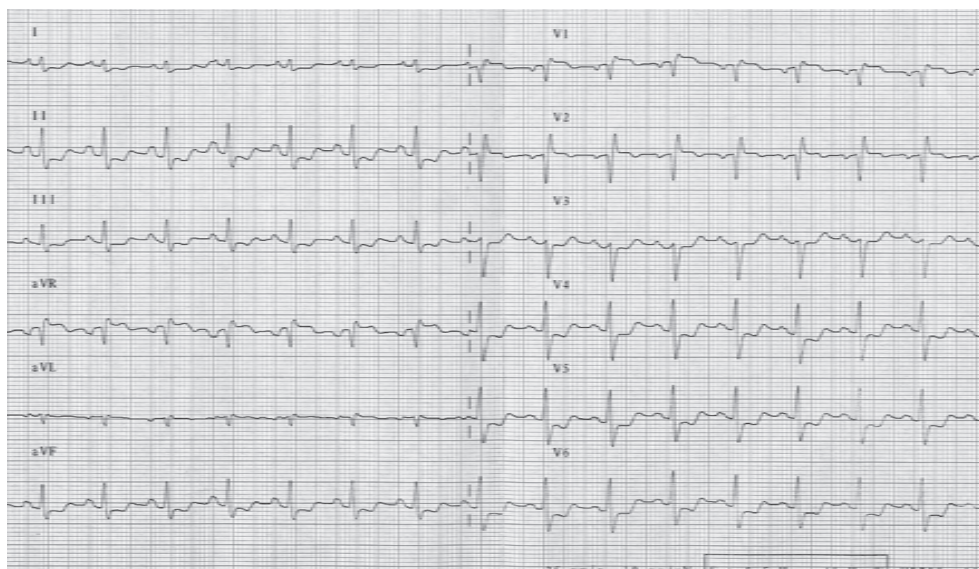
n. a. – neudané/nerobené (*unstated/not done*), NT-proBNP – N-terminálny fragment natriuretického peptidu typu B (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide type B*)

Tabuľka 3 Echokardiografia

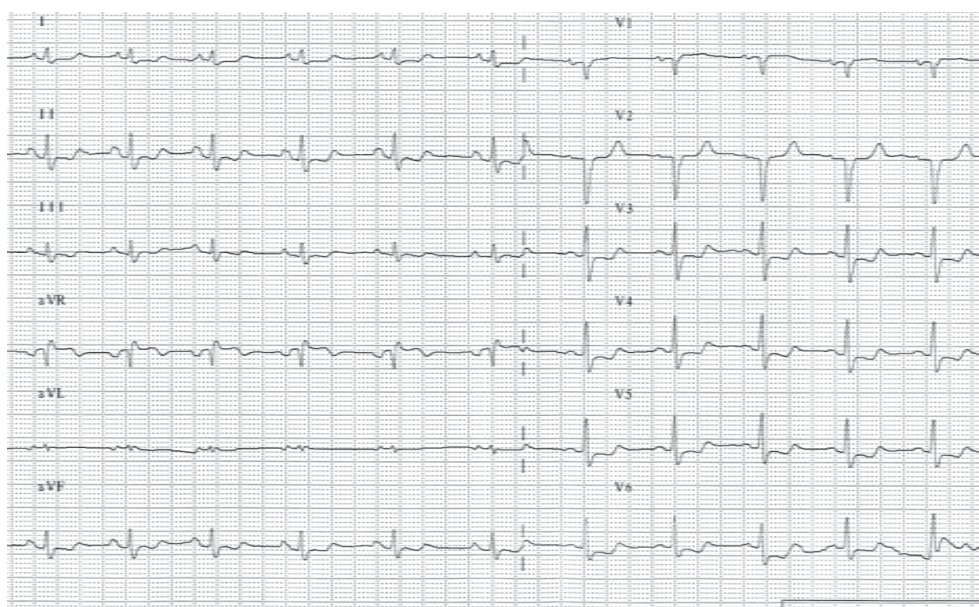
Table 3 Echocardiography

	I 2. 11. 2007	II 15. 11. 2007	III 1. 12. 2007	IV 15. 12. 2007	V 26. 5. 2008
LVd (mm)	56	55	61	57	45
EFLK (<i>LVEF</i>) (%)	20	20	19	35	55
MR (stupeň) (<i>degree</i>)	I	II	II	I	0
E/A	2,8	n.a.	1,9	2,1	0,7
Fluidoperikard	+	+	+	0	0
TR (stupeň) (<i>degree</i>)	II	II	III	I	0
sPAP (mmHg)	47	40	50	n.a.	n.a.

LVd – rozmer ľavej komory v diastole (*Left ventricular diastolic diameter*), EF – ejekčná frakcia ľavej komory (*LVEF – Left ventricular ejection fraction*), MR – mitrálna regurgitácia (*Mitral regurgitation*), E/A – pomer rýchlostí plnenia ľavej komory vo včasnej fáze diastoly (E) a pri kontrakcii predsieni (A) [*The ratio of left ventricular filling velocity in early diastole (E) and in atrial contraction (A)*], TR – trikuspidálna regurgitácia (*Tricuspid regurgitation*), sPAP – systolický tlak v pľúcnicí (*Systolic pressure in artery pulmonary*), n. a. – neudané/nezískané (*unstated/unobtained*)



Obrázok 1 A Elektrokardiogram pri prijatí pacientky
Figure 1 A Electrocardiogram at the patient admission



Obrázok 1 B Elektrokardiogram po piatich mesiacoch imunosupresívnej liečby
Figure 1 B Electrocardiogram after five months of the immunosuppressive therapy

oslabené s bilaterálnymi inspiračnými chrôpkami. Bolo prítomné obojstranné poklopové stemnenie vpravo do výšky uhla lopatky. Zistila sa tiež zvýšená náplň jugulárnych vén, hepatomegália a obojstranný mäkký edém v predkolení.

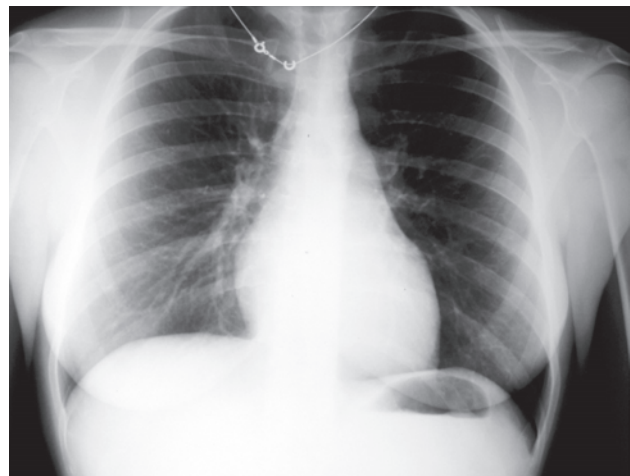
Pri prijatí pacientka užívala noradrenalín, furosemid, dobutamín, inzulín, tyroxín (substitučné dávky), kyselinu urzodeoxycholovú, mesalazín, pyridoxín, substitúciu železom, amoxicilín/klavulanát, metoklopramid, kokarboxylázu, ranitidín a vitamín K.

Na EKG bol sínusový rytmus s frekvenciou 120/min, nešpecifické zmeny v repolarizácii a nápadne nízka voltáž QRS komplexu (**obrázok 1A, 1B**). RTG hrudníka ukázalo stázu v malom obehú a zväčšenie srdcového tieňa s kardiotorakálnym indexom 0,59 (**obrázok 2**).

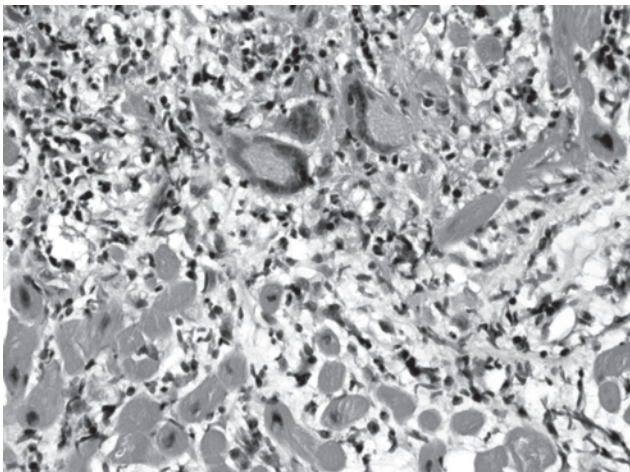
Laboratórny nález pri prijatí v do NÚSCH je v **tabuľke 2**, stĺpec III. Echokardiografia potvrdila nález ľahko dilatovanej difúzne dysfunkčnej ľavej komory, so stredne ťažkou trikuspidálnou regurgitáciou a pľúcnou hyperten-



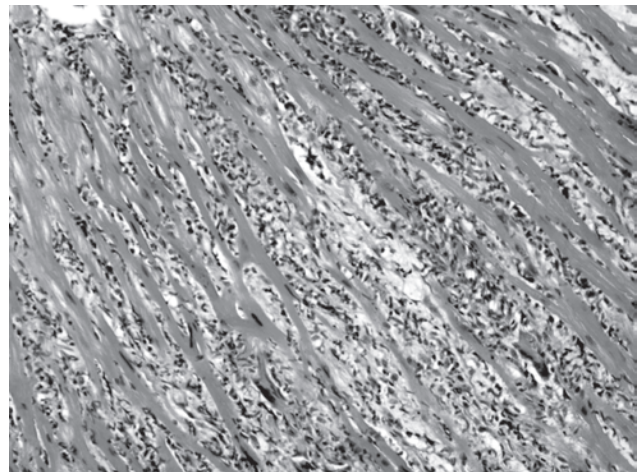
Obrázok 2 A RTG srdca a pľúc pri prijatí
Figure 2 A Chest X-ray at the patient admission



Obrázok 2 B RTG srdca a pľúc po šiestich mesiacoch imunosupresívnej liečby
Figure 2 B Chest X-ray after six months of the immunosuppressive therapy



Obrázok 3 A V teréne zmiešaného zápalu sú zachytené tri obrovské mnohoadrové bunky, HE 200x.
Figure 3 A There are three giant multinucleated cells in the area of mixed inflammation, HE 200x.



Obrázok 3 B Výrazný zápalový infiltrát (lymfocyty, polymorfonukleárne leukocyty, eozinofily) s poškodením kardiomyocytov, HE 100x
Figure 3 B Massive inflammatory infiltrate (lymphocytes, polymorphonuclear leukocytes, eosinophiles) with a damage of cardiomyocytes, HE 100x

ziu. Vybrané výsledky echokardiografie sa nachádzajú v **tabulke 3**.

Diuretická odpoveď na i. v. kontinuálne podávaný furosemid bola nedostatočná, intravenózna inotropná liečba spôsobovala významnú tachykardiu a komorovú ektópiu. Podanie levosimendanu nevedlo k výraznejšiemu zvýšeniu diurézy. Pre dominujúce prejavy kongescie sme sa rozhodli pre ultrafiltráciu. Kontinuálna venovenózna ultrafiltrácia sa realizovala dva dni na Oddelení anesteziológie a intenzívnej medicíny NÚSCH. Po jej aplikácii sa dosiahla negatívna bilancia 5 l, zmiernili opuchy, zlepšil sa subjektívny stav pacientky, naďalej však bola

nevyhnutná inotropná podpora dobutamínom a intravenózna diuretická liečba.

V priebehu ultrafiltrácie sme urobili pravostrannú katetrizáciu s meraním centrálnej hemodynamiky a endomyokardiálnu biopsiu. Centrálny venózný tlak bol 20 mmHg, systolický/diastolický/stredný tlak v pľúcnici 41/31/35 mmHg, tlak v zaklinení 25 mmHg a srdcový index 2,1 l/min/m². Histologické vyšetrenie vzoriek myokardu ukázalo splyvavé lymfocytárne infiltráty s prímiesou eozinofilov a polymorfonukleárných leukocytov s poškodením kardiomyocytov (**obrázok 3**). Vo veľkom počte boli prítomné obrovské viacjadrové bunky (**obrázok 3**). Pri da-

nom klinickom obraze sme histologický nálež vyhodnotili ako obrovskobunkovú myokarditídu. Rozhodli sme sa pre imunosupresívnu liečbu v kombinácii cyklosporín A (240 mg/deň), mykofenolát mofetil (2g/deň) a prednizón (75 mg/deň). Na začiatku liečby sme kortikoidy podávali pulzným spôsobom (1 g metylprednizolónu v krátkej infúzii tri po sebe nasledujúce dni). Stav pacientky sa ihneď stabilizoval, dosiahla sa efektívna diuretická odpoveď, postupne sme znižovali a neskôr ukončili inotropnú podporu. Dvanásť dní po začatí imunosupresívnej liečby sme pacientku v stabilizovanom stave preložili na regionálne interné oddelenie, odkiaľ ju po niekoľkých dňoch prepustili do ambulantnej starostlivosti.

Pri ambulantných kontrolách po troch a šiestich mesiacoch sme zaznamenali výrazné zlepšenie subjektívneho stavu aj objektívneho nálezu (**tabuľky 1 – 3**). Histologicky bol myokard bez akýchkoľvek znakov GCM.

Vzhľadom na neistú prognózu je imunosupresívna liečba okrem redukovaných dávok prednizónu stále intenzívna. V prípade priaznivého klinického a histologického nálezu po roku liečby ju plánujeme postupne redukovať.

Diskusia

Obrovskobunkovú myokarditídu prvýkrát opísal Saltykow v roku 1905 (1). V multicentrickom registri obrovskobunkovej myokarditídy, ktorý eviduje pacientov z 36 pracovísk, bolo do konca roka 1996 registrovaných 64 prípadov tohto ochorenia (2). Od roku 1997 do polovice roka 2008 sú v databáze Medline správy o ďalších približne 80 prípadoch. Davies et al. (3) našli pri retrospektívnej analýze histologických náleзов explantovaných srdc GCM u siedmich z 340 pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu srdca (HTx).

Pre ochorenie je patognomický histologický obraz. Typický je zápalový infiltrát s lymfocytmi, eozinofilmi a plazmatickými bunkami so súčasným poškodením kardiomyocytov. Prítomné sú tiež mnohohjadrové obrovské bunky. Viaceré experimentálne pozorovania naznačujú, že ide o autoimúnne ochorenie závislé od CD4 pozitívnych T lymfocytov (2). Diferenciálne diagnostickým problémom môže byť sarkoidóza. Histologicky sú pre sarkoidózu typické granulómy a prítomnosť fibrózy, pre GCM lymfocytové infiltráty s eozinofilmi a poškodením kardiomyocytov. Veľmi rozdielna je aj prognóza. Kým pri sarkoidóze bez HTx päť rokov prežíva 70 % chorých, pri GCM len 22 % (4).

Z klinického hľadiska sa sarkoidóza veľmi často prejavuje synkopou a významnými poruchami prevodu, pri GCM je to najčastejšie refraktérne srdcové zlyhávanie.

Ochorenie sa najčastejšie vyskytuje v mladosti alebo v strednom veku. V 20 % sú pridružené iné autoimúnne ochorenia, najčastejšie ulcerózna kolitída, ale aj tyreoiditída, myasténia gravis či tymóm (2). Bola opísaná aj GCM v súvislosti s infekciou parvovírusom B19 (Dennert R, Schalla S, Suylen RJ, et al. Giant cell myocarditis triggered by a parvovirus B19 infection. *Int J Cardiol* 2008; Feb 14.).

Naša pacientka bola v minulosti liečená na viaceré ochorenia autoimúnneho charakteru – okrem ulceróznej kolitídy mala difúznú lymfoidnú tyreoiditídu a chronickú cholestatickú hepatitídu, pre ktorú sa uvažovalo aj o transplantácii pečene.

GCM sa typicky prejavuje ako akútne, na bežnú liečbu refraktérne srdcové zlyhávanie. Takýto prejav býva asi v 70 – 80% prípadov. Zriedkavejšie dominujú komorové tachydysrhythmie či závažné AV blokády (2, 5). Bol však opísaný prípad, kedy na EKG bol typický obraz fascikulárnej ventrikulárnej tachykardie a zlyhávanie srdca sa interpretovalo ako tachykardiomyopatia (6). V iničiálnych štádiách je GCM prakticky neodlíšiteľná od vírusovej myokarditídy. Na rozdiel od väčšiny myokarditíd, pri ktorých konzervatívna liečba prináša zlepšenie, je GCM progredujúce ochorenie s fatálnym priebehom (5).

Prognóza je nepriaznivá. Osemdesiatdeväť percent pacientov s GCM podstúpilo HTx alebo umrelo. Medián prežívania bez transplantácie je 5,5 mesiaca. Pacienti, ktorí dostávali imunopresívnu liečbu vrátane cyklosporínu, mali medián prežitia 12 mesiacov. Chorí bez imunopresie alebo tí, ktorí dostávali výlučne kortikosteroidy, žili v priemere tri mesiace (2, 5). Naša pacientka dostala trojkombináciu imunopresie (cyklosporín, mykofenolát mofetil a prednizón). Päť mesiacov po jej iničiácii bola bez klinických prejavov srdcového zlyhávania, systolická funkcia ľavej komory sa normalizovala.

Transplantácia srdca alebo implantácia podporného obehového systému pre väčšinu pacientov jediným riešením. Asi u 25 % z nich dochádza po transplantácii srdca k recidíve GCM v transplantáte (7). U kriticky chorých pacientov treba uvažovať o implantácii mechanickej podpory obehu. Obyčajne sa volí biventrikulárny podporný systém, vzhľadom na to, že ochorenie postihuje obidve komory. Mechanická podpora obehu nielenže umožňuje väčšine pacientov dočkať sa vhodného darcu, ale vytvorí priestor na rozvinutie účinku imunopresívnej liečby s reálnou šancou na zotavenie funkcie srdca (8, 9)

Transplantácia srdca je potenciálnym riešením v prípade budúceho nepriaznivého vývoja aj u našej pacientky. Významnou limitáciou je multisystémový charak-

ter jej ochorenia a pri úvahách o indikácii HTx bude treba dôsledne posúdiť rozsah poruchy funkcie a ostatných postihnutých orgánov.

Záver

Prezentovaná kazuistika upozorňuje na raritné a v súčasnosti liečiteľné ochorenie, ktoré zapríčiňuje ťažké progredujúce srdcové zlyhávanie u ľudí v mladom alebo strednom veku. Dominantné postavenie pri ich diagnostike má endomyokardiálna biopsia. Toto konštatovanie je v súlade so „Stanoviskom“ (10), ktorého preklad je uverejnený v tomto čísle časopisu Kardiológia (11). Jedným zo záverov členov komisie, ktorá formulovala „Stanovisko“ je, že endomyokardiálna biopsia (EMB) nebýva pri diagnostike ochorenia srdca bežne indikovaná. Existujú však špecifické klinické situácie, pri ktorých sú výsledky EMB rozhodujúce na určenie prognózy a riadenie liečby. K týmto patrí aj krátka anamnéza srdcového zlyhávania nejasnej etiológie, ktoré je rezistentné na bežnú liečbu, osobitne, ak ho sprevádzajú komorové dysrhythmie alebo významné poruchy prevodu.

Literatúra

1. Saltykow S. Uber diffuse MyoKarditis. *Virchows Arch Pathol Anat* 1905;182:1–39.
2. Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis – natural history and treatment. *N Engl J Med* 1997;336:1860–1866.
3. Davies RA, Veinot JP, Smith S, et al. Giant cell myocarditis: clinical presentation, bridge to transplantation with mechanical circulatory support, and long-term outcome. *J Heart Lung Transplant* 2002 Jun;21:674–679.
4. Okura Y, Dec GW, Hare JM, et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:322–329.
5. Davidoff R, Palacios I, Southern J, et al. Giant cell versus lymphocytic myocarditis. A comparison of their clinical features and long-term outcomes. *Circulation* 1991;83:953–961.
6. Weidenbach M, Springer T, Daehnert I, et al. Giant cell myocarditis mimicking idiopathic fascicular ventricular tachycardia. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:238–241.
7. Scott RL, Ratliff NB, Starling RC, et al. Recurrence of giant cell myocarditis in cardiac allograft. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:375–380.
8. Marelli D, Kermani R, Bresson J, et al. Support with the BVS 5000 assist device during treatment of acute giant-cell myocarditis. *Tex Heart Inst J* 2003;30:50–56.
9. Farrar DJ, Holman WR, McBride LR, et al. Long-term follow-up of thoratec ventricular assist device bridge-to-recovery patients successfully removed from support after recovery of ventricular function. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:516–521.
10. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al (2007). The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A Scientific Statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076–3093.
11. Postavenie endomyokardiálnej biopsie v manažmente ochorenia srdca. Odporúčania AHA, ACC a ESC, schválené HFSA a HFAESC. Komentár SKS k odporúčaniam. *Cardiol* 2008;17(5):199–216.