

Postavenie endomyokardiálnej biopsie v manažmente ochorení srdca

The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease
European Heart Journal 2007;28:3076–3093

Spoločné odborné stanovisko American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) a European Society of Cardiology (ESC)

Schválené Heart Failure Society of America (HFSA) a Heart Failure Association of ESC (HFAESC)

Kľúčové slová: odborné stanovisko – biopsia – transplantácia – srdcové zlyhávanie – kardiomyopatia – myokarditída

Postavenie endomyokardiálnej biopsie (EMB) v diagnostike a liečbe ochorení srdca tak u dospelých, ako i detí zostáva naďalej kontroverzné a v praxi sa značne odlišuje medzi jednotlivými špecializovanými centrami. Potreba EMB vyplýva z faktu, že určité ochorenia myokardu, ktoré majú svoju špecifickú prognózu a liečbu, sú len zriedkavo dajú diagnostikovať pomocou neinvazívnych vyšetrovacích metód (1). Kvalifikované klinické rozhodnutie, ktoré berie do úvahy riziká EMB na jednej strane a na druhej strane jednoznačnú diagnostickú, prognostickú a terapeutickú hodnotu tohto vyšetrenia je osobitne náročné pre lekárov, ktorí nie sú špecialistami v tejto oblasti. Relevantná publikovaná literatúra je totiž zvyčajne citovaná na podklade špecifických kardiálnych ochorení, ktoré sú diagnostikované až na základe EMB. S cieľom definovať aktuálne postavenie EMB v manažmente ochorení srdca bola American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) a European Society of Cardiology (ESC) ustanovená skupina expertov z oblasti kardiomyopatií a kardiovaskulárnej patológie. Táto pracovná skupina bola poverená spracovať publikované literárne údaje o postavení EMB pri kardiovaskulárnych ochoreniach, zosumarizovať ich a vytvoriť praktické odporúčania pri zohľadnení indikačných tried a úrovni dôkazu.

Pracovná skupina vytvorila 14 klinických scenárov (situácií), pri ktorých by sa mal brať do úvahy prínos EMB k diagnóze, prognóze a liečbe, pri rešpektovaní rizika spojeného s týmto výkonom. Odporúčania predkladané v tomto spoločnom odbornom stanovisku vychádzajú z komplexnej analýzy publikovaných literárnych údajov z oblasti špecifických kardiomyopatií, arytmií a nádorov srdca a sú zoradené skôr podľa klinických syndrémov než

podľa patologického nálezu. Kľúčový zámer tohto dokumentu je poskytnúť zrozumiteľný rozsah prijateľných postupov pre použitie EMB, pri zohľadnení individuálneho liečebného prístupu k pacientovi, ktorý nebol celkom rešpektovaný v doteraz publikovanej literatúre – ide predovšetkým o dostupnosť špecializovaných pracovísk, kvalifikovaného hodnotenia bioptických nálezov a skúsenosti operátora. Vykonávanie EMB v období po transplantácii srdca presahuje rozmer tohto dokumentu.

Publikovanie tohto odborného stanoviska odsúhlasili riadiace orgány AHA, ACC a ESC a oficiálne ho schválili Heart Failure Society of America (HFSA) a Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFAESC).

V tomto dokumente sa požíli tieto indikačné triedy:

- Trieda I: Dôkaz alebo všeobecná zhoda, že príslušný diagnostický/liečebný postup je prospešný, užitočný a účinný;
- Trieda II: Rozporné dôkazy alebo rozchádzajúce sa názory na užitočnosť/účinnosť liečebného postupu;
- Trieda II a: Prevažnosť dôkazu/názoru je na strane užitočnosti/účinnosti;
- Trieda II b: Užitočnosť/účinnosť je menej dobre podporovaná dôkazmi/názormi;
- Trieda III: Dôkaz alebo všeobecná zhoda, že príslušný diagnostický/liečebný postup nie je prospešný/účinný a môže byť dokonca škodlivý.

Stupne dôkazu:

- Dôkaz A (najvyšší): viaceré randomizované klinické štúdie;
- Dôkaz B: menší počet randomizovaných štúdií, nerandomizovaných štúdií a registrov;
- Dôkaz C (najnižší): konsenzus odborníkov.

Technická realizácia a riziká EMB

Prvé nechirurgické techniky biopsie srdca boli publikované v roku 1958 (2). V šesťdesiatych rokoch minulého storočia sa vďaka cievnemu prístupu cestou pravej vena jugularis interna a externa, odberom vzoriek z pravej časti medzikomorového septa a určením hraníc srdca pravostrannou katetrizáciou srdca pred samotnou biopsiou zvýšila bezpečnosť výkonu (3). Sakakibara a Konno (4) predstavili použitie flexibilného bioptómu so zaostrenými klieštikmi, čo umožnilo odber vzorky ucvaknutím v porovnaní s technikou, pri ktorej bolo potrebné odrežanie vzorky. Caves a spol. (5) upravili Konnovu bioptickú kliešte (Stanfordský Cavesov-Shulzov bioptóm), čo umožnilo perkutánne biopsie cestou pravej vena jugularis interna pri lokálnej anestézii a rýchly odber tkaniva. Opakovane použiteľný Stanfordský Cavesov bioptóm a jeho následné modifikácie sa stali približne po dve desaťročia štandardným nástrojom na vykonávanie EMB (6, 7). Jednorazové bioptómy a puzdrá umožňujú prístup cez pravé i ľavé jugulárne a subklaviálne vény, pravú i ľavú femorálnu venu, pravú i ľavú femorálnu artériu a sú spojené s nižším rizikom pyrogénnych reakcií a s prenosom infekčných ochorení v porovnaní s opakovane používanými bioptómami.

V Spojených štátoch amerických sa pri EMB pravej komory najčastejšie volí prístup cestou pravej vena jugularis interna. V Nemecku a Taliansku je bežným perkutánnym prístupom femorálna vena (8). Sonografické techniky, ktoré určujú miesto, veľkosť a zmeny veľkosti vena jugularis interna počas respirácie, umožňujú skrátiť trvanie výkonu a znižujú tiež jeho komplikácie (9, 10). Monitoring počas výkonu by mal zahrňovať EKG záznam, meranie tlaku krvi a saturácie krvi kyslíkom. Príležitostne možno tiež použiť prístup cestou vena subclavia.

Pri biopsii ľavej komory možno pre perkutánnu prístup zvoliť arteria femoralis (11, 12). Tento prístup vyžaduje zavedenie špeciálneho puzdra (sheetu) kvôli udržaniu arteriálneho vstupu pre opakované zavedenie bioptómu. Aby sa predišlo embolickým príhodám, musia sa všetky arteriálne puzdrá udržiavať pri konštantnej pretlakovej infúzii. Počas biopsie ľavej komory sa s cieľom zníženia rizika embolizácie do systémového krvného obehu podáva kyselina acetylsalicylová alebo iná protidoštičková liečba spolu s heparínom. Neexistujú porovnávacie štúdie, na základe ktorých by bolo možné stanoviť odporúčania pre biopsiu ľavej vs. pravej komory, avšak biopsia ľavej komory sa použila v tých prípadoch, kde bolo cieľom identifikovať patologické procesy (kardiomyopatie), ktoré boli obmedzené len na ľavú komoru (13).

EMB sa vykonáva zvyčajne pod röntgenologickou kontrolou. Všeobecne je tento spôsob v porovnaní s 2-D echokardiografiou výhodnejší, pretože poskytuje lepšiu orientáciu pre operátora o polohe bioptómu a mieste biopsie (14, 15). Vykonávanie EMB pod sonografickou kontrolou bez paralelnej röntgenologickej kontroly sa primárne používalo pri biopsii intrakardiálnych procesov. Niektorí operatéri kombinujú röntgenologickú kontrolu so sonografickou a zlepšujú si tak kontrolu bioptómu pri vstupe do pravej komory a jeho ďalšie navádzanie. Počítačová tomografia (CT) a magnetická rezonancia (MR) srdca môžu byť prínosné u tých pacientov, u ktorých sa plánuje biopsia. Počítačovú tomografiu možno použiť na určenie vzájomného uhla medzi interventrikulárnym septom a hornou alebo dolnou dutou žilou. Poznanie veľkosti tohto uhla môže znížiť riziko neúmyselnej biopsie voľnej steny pravej komory počas výkonu pod röntgenologickou kontrolou. Navyše magnetická rezonancia srdca umožňuje identifikovať tie oblasti patologického procesu v ľavej alebo pravej komore, z ktorých bude odber na stanovenie diagnózy najvýpovednejší (13, 16). Trojrozmerná (3D) echokardiografia môže v budúcnosti zdokonaľiť vizualizáciu a znížiť spoliehanie sa na röntgenologickú kontrolu počas výkonu (17).

Riziko spojené s EMB môžeme rozdeliť na akútne a neskoré. Okamžité riziko spojené s biopsiou zahŕňa perforáciu komory s tamponádou, komorové a supra-ventrikulárne arytmie, atrioventrikulárny blok, pneumotorax, punkciu centrálnych artérií, pľúcnu embolizáciu, parézu nervov, venózne hematómy, poškodenie trikuspidálnej chlopne a vytvorenie artério-venózneho fistuly v srdci. Miera rizika závisí od skúseností operátora, klinického stavu pacienta, prítomnosti alebo chýbania bloku ľavého ramienka, miesta vstupu pri biopsii a aj bioptóme. Použitie dlhých puzdier, ktoré prechádzajú trikuspidálnou chlopňou, môže znížiť riziko mechanického poškodenia tejto chlopne bioptómom. Neskoré komplikácie biopsie zahŕňajú krvácanie z miesta vstupu, poškodenie trikuspidálnej chlopne, perikardiálnu tamponádu a hlbokú venóznou tromózu. O komplikáciách počas výkonu sa dozvedáme zvyčajne len z kazuistík, preto ich presná frekvencia nie je známa.

Údaje o komplikáciách pri EMB sú odvodené zo skúseností z niekoľkých centier a registrov, ktoré boli publikované v literatúre. Fowles a Mason (18) referovali o počte menej ako 1 % komplikácii pri viac ako 4 000 biopsiách vykonaných po transplantácii u pacientov a pacientov s kardiomyopatiami, vrátane štyroch tamponád (0,14 %), trikrát vznikol pneumotorax, trikrát vznikla fibrilácia predsiení, jedenkrát komorová arytmia a tri lokálne neurologické komplikácie (18). Nepublikova-

né európske údaje od Olsena, citované Fowlesom a Masonom, (18) hovoria o celkovom počte 1,55 % komplikácií pri 3 097 biopsiách pri kardiomyopatiách. Sekiguchi a Take (19) na základe celosvetového dotazníka referujú o počte 1,17 % komplikácií u 6 739 pacientov, vrátane 28 perforácií (0,42 %) a úmrtia dvoch pacientov (0,03 %). Deckers a spol. (20) prospektívne zaznamenávali komplikácie pri 546 konzekutívnych pravokomorových biopsiách u pacientov s novo diagnostikovanou kardiomyopatiou neznámej etiológie. Toto sú najhodnovernejšie údaje z literatúry (20); počet komplikácií pri zavádzaní puzdier a samotnej biopsii bol 2,7 %, respektíve 3,3 % (tabuľka 1).

Počet úmrtí pri EMB je výsledkom perforácie myokardu a následnej perikardiálnej tamponády (20). Zdá sa, že vyšším percentom komplikácií sú ohrození pacienti so zvýšeným systolickým tlakom v pravej komore, s krvácanými komplikáciami, tí, ktorým sa v malom časovom odstupe pred biopsiou podával heparín, alebo pacienti s dilatáciou pravej komory. Na potvrdenie perforácie myokardu sa používa echokardiografické vyšetrenie a má sa vykonať u každého pacienta, u ktorého sa operatér domnieva, že mohla nastať perforácia, a to aj napriek tomu, že nenastal kolaps z kardiálnej príčiny. Echokardiografické vyšetrenie sa má urobiť ešte predtým, ako sa pacientovi odstráni centrálny venózný prístup, alebo ako pacient opustí katetrizačné pracovisko. V centrách, ktoré vykonávajú EMB, by mala byť okamžitá možnosť realizácie perikardiocentézy alebo chirurgickej intervencie.

Procedurálne riziko možno znížiť opatrnosťou a pozornosťou pri výkone. Riziko vzniku pneumotoraxu možno znížiť vyššou punkciou vena jugularis interna a vyhnúť sa supraklavikulárnej oblasti pri jej punkcii. U pacientov s blokom ľavého ramienka môže po zavedení katétra do pravej komory a po tlaku na interventrikulárne septum nastať kompletný atrioventrikulárny blok (20). Ak takáto situácia nastane, bioptóm a/alebo puzdro musia byť odstránené a pacient môže vyžadovať do-

časnú kardiostimuláciu. Vzácné môže vzniknúť blokáda trvalá. Podanie lidokaínu do puzdra zavedeného do jugulárnych vén a karotíd môže vyvolať Hornerov syndróm, parézu hlasiviek a zriedkavo môže nastať ochabnutie bránice. Tieto komplikácie trvajú počas účinku lidokaínu, kým trvalé poškodenie býva následom mechanickej traumy ihlou.

Riziko EMB je ovplyvnené aj klinickým stavom pacienta, skúsenosťou operátora a dostupnosťou zhodnotenia vzorky skúseným patológom. Ak je pacient, u ktorého sa zvažuje endomyokardiálna biopsia v centre, ktoré nemá dostupnú kvalifikovanú analýzu bioptickej vzorky, je nevyhnutná jednoznačná úvaha o jeho transporte do centra, kde je toto všetko zabezpečené. Navyše pacient s kardiogénnym šokom alebo s nestabilnými komorovými arytmiami môže vyžadovať v manažmente srdcového zlyhávania starostlivosť špecialistu, a to tak konzervatívnu, ako aj chirurgickú, vrátane mechanickej podpory obehu či potencionálnu transplantáciu srdca.

Analýza vzorky odobratej pri EMB

Odber vzorky

Vzorky tkaniva majú byť odobraté z viac ako jednej oblasti pravej časti medzikomorového septa. Počet vzoriek by mal byť 5 až 10, v závislosti od typu vyšetrenia aké ma byť vykonané a každá vzorka by mala mať veľkosť 1 – 2 mm³. So vzorkou sa musí zaobchádzať opatrne, aby sa minimalizovalo množstvo artefaktov a treba ju premiestniť z bioptómu do fixačného roztoku (10 % neutrálny formalín) použitím sterilnej ihly a nie klieštikov (21, 22). Fixácia by sa mala uskutočniť pri izbovej teplote, aby sa predišlo vzniku artefaktov z kontrakcie vzorky (23).

Klinický dôvod, pre ktorý sa rozhodujeme pre EMB, určuje počet odobratých vzoriek a spôsob ich fixácie. Všeobecne platí, že minimálne 4 – 5 vzoriek je určených na vyšetrenie pod svetelným mikroskopom, ale ďalšie môžu byť vyhodnotené pod elektrónovým mikroskopom, ak je dôvodom vyšetrenia antracyklínová kardiotoxicita (22, 24, 25). Elektrónová mikroskopia môže byť tiež prínosom pri podozrení na ochorenia, pri ktorých dochádza k infiltrácii tkaniva myokardu, ako je amyloidóza, poruchy ukladania glykogénu, poruchy ukladania lyzozómov a niekedy i pri vírusových myokarditídach. Vzorky určené na vyšetrenie elektrónovou mikroskopiou sú pri EMB fixované v 4 % glutaraldehyde pri izbovej teplote (22). Jedna alebo viac vzoriek možno zmraziť na molekulárnu analýzu, či na imunofluorescenčné alebo imunohistochemické vyšetrenie, ktoré môže byť potrebné pri podozrení na myo-

Tabuľka 1 Riziko spojené s EMB počas 546 odberov

Celkovo 33 komplikácií (6 %)
Zavedenie puzdra 15 (2,7 %)
12 (2 %) punkcia artérie pri lokálnom znecitlivení
2 (0,4 %) vazovagálna reakcia
1 (0,2 %) pretrvávajúce venózne krvácanie (ronenie) po vyťahnutí puzdra
Samotná biopsia 18 (3,3 %)
6 (1,1 %) arytmia
5 (1,0 %) poruchy vedenia vzruchu
4 (0,7 %) pravdepodobná perforácia (bolest)
3 (0,5 %) jednoznačná perforácia (perikardiálny výpotok)
dva pacienti z troch s jasnou perforáciou zomreli

Údaje odvodené od Deckers a spol. (20)

karditídu, poruchy ukladania rôznych látok, pri typizácii nádoru, klasifikácii amyloidózy alebo na analýzu genómu vírusu (26). Vzorky myokardu možno rýchlo zamraziť v O.C.T. zalievacom médiu a skladovať pri -80°F na imunohistochemické vyšetrenie alebo ich možno zamraziť tekutým dusíkom na molekulovú analýzu. Okamžité zmrazenie (tekutý dusík) je vhodné na kultiváciu, PCR (polymerase chain reaction) a rtPCR (reverse transcriptase PCR) identifikáciu vírusov. Tento spôsob spracovania vzorky však nie je vhodný na štandardnú histologickú prípravu vzhľadom na artefakty spôsobené ľadovým kryštálkom, nevhodný je tiež na kultiváciu kardiomyocytov.

Vyšetrenie svetelným mikroskopom a farbením

Pre rutinné vyšetrenie svetelným mikroskopom sa tkanivo získané pri EMB zaleje do parafínu a vykoná sa séria rezov, ktoré sa následne očísľujú (23). Pri podozrení na myokarditídu, väčšina pracovísk patologickej anatómie farbí každý tretí preparát hematoxylin-eozínom a v strede dva preparáty farbením podľa Movata alebo elastickým trichrómom na vizualizáciu kolagénu a elastického tkaniva. Mnohé pracoviská tiež jeden s preparátov rutinne farbja na železo u mužov a všetkých postmenopauzálnych žien bez ohľadu na indikáciu vykonania EMB (23). Farbenie kongo červeňou sa používa pri 10–15 mm hrubých rezoch na vylúčenie amyloidózy. Ostatné rezy sa zvyčajne ponechávajú na imunohistochemické vyšetrenie.

Molekulárna biologická detekcia vírusového genómu

Vďaka nedávnym pokrokom v kvantitatívnej (qPCR) a kvalitatívnej (tzv. nested PCR, vnorená PCR) molekulárnej diagnostike, dokážeme detekovať menej ako 10 kópií genómu vírusových patogénov v myokarde. Tieto vysoko senzitivné metodiky prinášajú nielen ďalšie diagnostické príležitosti, ale aj výzvy a neistoty. Klinický dopad, tak na prognózu, ako i liečbu je v mnohom ovplyvnený kvalitou a štandardizáciou daných metód. PCR analýza vírusových genómov môže poskytnúť nesprávny výsledok, ak sa vzorka tkaniva bezprostredne po odbere správne netransportuje do laboratória. S cieľom zabrániť poškodeniu a kontaminácii vzorky je nevyhnutné používať sterilné inštrumentárium a správne zvoliť skúmavky, v ktorých sa odobratý materiál skladuje a transportuje. Nové fixačné médiá, ako je napríklad tzv. RNAlater (Ambion, Austin, Texas), umožňujú vykonanie PCR a rtPCR metódik pri materiáli, ktorý sa odoberie na suchý ľad pri izbovej teplote bez

straty senzitivity vyšetrenia v porovnaní so vzorkami, ktoré sa po odbere zmrazia a transportujú na ľade.

Používanie tzv. nested PCR metodiky počas posledných dvoch desaťročí nám umožnilo podstatné rozšírenie našich vedomostí o potenciónných kardiotropných vírusoch u pacientov so získaným ochorením srdca. Viaceré štúdie u pacientov s myokarditídou alebo dilatálnou kardiomyopatiou (DKMP) zdokumentovali široké spektrum vírusov, ktoré zahŕňa enterovírusy, adenovírusy, parvovírus B19, cytomegalovírus, infuleza vírus, RS vírus, herpes simplex vírus, Epstein-Barrovej vírus, ľudský herpes vírus 6, HIV a vírus hepatitídy C (27–36). Vo komplexnej štúdií sa Bowlesovi a spol. (31) podarilo pomocou nested PCR získať a rozmnožiť genetickú informáciu vírusov v 40 % prípadov z celkového počtu 773 vzoriek, a to predovšetkým u pacientov, ktorí boli mladší ako 18 rokov, a ktorí mali myokarditídu ($n = 624$) alebo DKMP ($n = 149$). Najčastejšie získané genómy v tejto štúdií patrili adenovírusom a enterovírusom (31). V ďalšej konzekutívnej analýze u dospelých pacientov s DKMP alebo s inak nevysvetlenou globálnou alebo regionálnou dysfunkciou ľavej komory, boli pri EMB zistené enterovírusy, parvovírus B19, ľudský herpes vírus 6, ale často aj viaceré genómy (34).

Špecializované virologické laboratória vykonávajú aj tzv. real-time PCR metodiku, ktorá umožňuje ešte lepší kvantitatívny odhad množstva vírusovej genetickej informácie (vírusovej nálož) u väčšiny kardiotropných vírusov. U pacientov, u ktorých sa preukázala infekcia parvovírusom B19, sa získalo množstvo vírusového genómu medzi 50 až 500 000 kópií/mg (37). Žiaľ, klinickému využitiu real-time PCR metodiky často bráni nesprávny odber pri ložiskových patologických procesoch a často aj EMB zrealizovaná neskoro po prepuknutí ochorenia. V skutočnosti neexistujú údaje, ktoré by hovorili o chybách pri odbere pred použitím real-time PCR, alebo o vzťahu medzi množstvom genetickej informácie vírusu a klinickou prognózou pacienta.

Výsledkom opísanej skutočnosti je teda neistá senzitivita vyšetrenia zameraného na prítomnosť genómu vírusov v myokarde. Keďže nie je známe, aké množstvo genetickeho materiálu kardiotropného vírusu sa musí dokázať, aby sme mohli klinicky akceptovať senzitivitu vyšetrenia, len pozitívny výsledok PCR potvrdí diagnózu, kým negatívny výsledok pri PCR vyšetrení nevylučuje vírusovú etiológiu ochorenia. Keďže existuje mnoho nejasností v metodikách a interpretácii výsledkov v centrách, ktoré nemajú skúsenosti s týmito vyšetreniami, pracovná skupina neodporúča vykonávanie vírusovej diagnostiky zo vzoriek z EMB mimo centier s rozsiahlejšími skúsenosťami s detekciou vírusového genómu.

Kedy vykonať EMB?

Väčšina publikácií o použití EMB je dostupná len prostredníctvom mnohonásobného prehľadávania literatúry cez jednotlivé špecifické patologické jednotky, ako je lymfocytová myokarditída či obrovskobunková myokarditída (GCM). Pracovná skupina považuje za hlavnú prekážku v klinickej aplikácii týchto údajov skutočnosť, že rozhodnutie zrealizovať EMB sa uskutočňuje na základe klinického obrazu a nie predpokladanej patologickej diagnózy, ktorá je známa až po vykonaní EMB. S cieľom vytvoriť súbor praktických klinických odporúčaní, členovia pracovnej skupiny po analýze publikácií zameraných na patologickú podstatu ochorení, pri ktorých sa uskutočnila EMB, vybrali a spracovali prezentované klinické scenáre. Jedinečným výsledkom tohto úsilia je súbor jasných klinických scenárov, na základe ktorých sa možno v praxi rozhodnúť pre realizáciu EMB.

Jedným z jednoznačných záverov členov komisie je skutočnosť, že EMB nebýva pri diagnostike ochorení srdca bežne indikovaná. V tomto smere sa výsledky prezentovaného odborného stanoviska zhodujú so stanoviskom pre biopsie v aktuálnych odporúčaní AHA/ACC pre diagnostiku a liečbu chronického srdcového zlyhávania u dospelých (38), a zhodujú sa s praktickými odporúčaniami pre srdcové zly-

hávanie HFSA (39) a odporúčaniami pre srdcové zlyhávacie ESC (40). Existujú však špecifické klinické situácie, pri ktorých sú výsledky EMB rozhodujúce pre určenie prognózy a riadenie liečby. Prezentované odborné stanovisko tiež hodnotí indikácie pre EMB aj pre iné ako nevysvetliteľné kardiomyopatie. Keďže neexistujú randomizované, kontrolované štúdie o prínose EMB, odporúčania tejto pracovnej skupiny vychádzajú zo série kazuistik a názorov expertov, tak ako je to uvedené v **tabuľke 2**.

Definície základných termínov vo vzťahu k nasledovným klinickým scenárom boli vytvorené tak, aby objasňovali interpretáciu odporúčaní komisie. Nevysvetliteľné srdcové zlyhávacie definuje klinickú situáciu, kedy sa uskutočnili zodpovedajúce vyšetrenia na vylúčenie bežných foriem kardiomyopatie, avšak tieto diagnózy neodhalili. Medzi tieto vyšetrenia zvyčajne patria EKG, RTG hrudníka, echokardiografické vyšetrenie na identifikáciu chlopňovej chyby, vývojovej anomálie, ale aj perikardiálnych príčin srdcového zlyhávania a koronarografia za účelom zistenia koronárnej choroby. Ďalšími vyšetreniami v závislosti od klinického stavu môžu byť CT alebo MR. V tomto dokumente sa termínom „komorová arytmia“ označuje fibrilácia komôr alebo pretrvávajúca a nepretrvávajúca komorová tachykardia, zvyčajne spojená so zhoršením hemodynamických parametrov.

Tabuľka 2 Postavenie EMB v 14 klinických scenároch

Číslo scenára	Klinický scenár (I, II a, II b, III)	Trieda odporúčania (A, B, C)	Stupeň dôkazu
1	Novo zistené srdcové zlyhávacie v trvaní menej ako 2 týždne, ktoré je spojené s normálnou veľkosťou alebo dilatáciou ľavej komory, a ktoré je spojené s hemodynamickými zmenami	I	B
2	Novo diagnostikované srdcové zlyhávacie, ktoré trvá viac ako 2 týždne a menej ako 3 mesiace a je spojené s dilatáciou ľavej komory a novo vzniknutými komorovými arytmiami, atrioventrikulárnou blokádou 2. stupňa, typ Mobitz II, atrioventrikulárnou blokádou 3. stupňa, alebo došlo k zlyhaniu odpovede na konvenčnú liečbu v priebehu 1 – 2 týždňov	I	B
3	Neobjasnené srdcové zlyhávacie, ktoré trvá viac ako 3 mesiace, ktoré je spojené s dilatáciou ľavej komory a novo vzniknutými komorovými arytmiami, AV blokom 2. stupňa typ Mobitz II alebo s AV blokom 3. stupňa, alebo pri zlyhavaní konvenčnej liečby podávanej počas 1 – 2 týždňov	II a C	
4	Neobjasnené srdcové zlyhávacie, ktoré je sprevádzané rôzne dlho trvajúcou DKMP, pri ktorej je podozrenie na alergickú reakciu v spojení s eozinofíliou	II a	C
5	Neobjasnené srdcové zlyhávacie pri podozrení na antracyklínovú kardiomyopatiu	II a	C
6	Srdcové zlyhávacie spojené s neobjasnenou reštrikčnou kardiomyopatiou	II a	C
7	Podozrenie na nádor srdca s výnimkou typických myxómov	II a	C
8	Nejasná kardiomyopatia u detí	II a	C
9	Nejasné novo vzniknuté srdcové zlyhávacie, ktoré trvá 2 týždne až 3 mesiace a je spojené s dilatáciou ľavej komory, bez nových komorových arytmií alebo s AV blokom 2. stupňa typ Mobitz II alebo 3. stupňa, ktoré reaguje na konvenčnú liečbu v priebehu 1 – 2 týždňov	II b	B
10	Nejasné srdcové zlyhávacie, ktoré trvá viac ako 3 mesiace a je spojené s dilatáciou ľavej komory, bez nových komorových arytmií alebo s AV blokom 2. stupňa typ Mobitz II alebo 3. stupňa, ktoré reaguje na konvenčnú liečbu v priebehu 1 – 2 týždňov	II b	C
11	Srdcové zlyhávacie, ktoré je spojené s nevysvetlenou HKMP	II b	C
12	Podozrenie na ARVD/C	II b	C
13	Nejasná etiológia komorových arytmií	II b	C
14	Neobjasnená fibrilácia predsiení	III	C

Klinický scenár 1

EMB má byť vykonaná pri neobjasnenom novo zistenom srdcovom zlyhávaní v trvaní menej ako dva týždne, ktoré sa spája s normálnou veľkosťou alebo s dilatáciou ľavej komory, a ktoré sa spája s poruchami hemodynamiky. Trieda odporúčania I, stupeň dôkazu B.

Tak dospelí, ako aj pediatrickí pacienti, u ktorých došlo k náhlemu vzniku závažného zlyhávania ľavej komory počas dvoch týždňov v nadväznosti na zjavné vírusové ochorenie a ktorí majú typickú lymfocytovú myokarditídu pri EMB, majú veľmi dobrú prognózu (41, 42). Títo pacienti sú často v kardiogénnom šoku a vyžadujú inotropnú liečbu alebo mechanickú podporu obehu. Ľavá komora je veľakrát zhrubnutá, ale nie dilatovaná a ejekčná frakcia (EF) je významne znížená (43). Tento typ pacientov, ktorí majú lymfocytovú myokarditídu pri EMB sú zriedkaví a málo zastúpení v klinických štúdiách, ktoré sa týkajú akútnych myokarditíd a kardiomyopatií (44, 45). Preto jestvuje veľmi málo údajov o imunosupresívnej liečbe fulminantnej myokarditídy v dospeljej populácii a vyhodnotení účinnosti a bezpečnosti intravenózných imunoglobulínov a kortikosteroidov pri tejto diagnóze. Avšak, ak sa vylúčia iné príčiny srdcového zlyhávania (ako napríklad koronárna choroba), EMB môže poskytnúť unikátnu prognostickú informáciu a zároveň vylúči iné klinicky podstatne závažnejšie ochorenia.

GCM a nekrotizujúca eozinofilová myokarditída môžu mať fulminantný klinický priebeh, ktorý je však odlišný od fulminantnej lymfocytovej myokarditídy a obe ochorenia majú nepriaznivú prognózu (46). Nekrotizujúca eozinofilová myokarditída je vzácna klinická jednotka, známa len z malých súborov a kazuistik. Prognóza je zlá a vo väčšine prípadov sa zistí až pri pitve (47). Túto formu ochorenia srdca spojenú s eozinofiliou charakterizuje akútny začiatok ochorenia a veľmi rýchla progresia hemodynamických zmien. Histologicky je nekrotizujúca eozinofilová myokarditída charakteristická difúznym zápalovým infiltrátom, v ktorom dominujú eozinofily a je spojená s rozsiahlou nekrózou myocytov (48). Nekrotizujúca eozinofilová myokarditída sa odlišuje od typickej hypersenzitívnej myokarditídy (HSM) v tom, že lézie sú prítomné viac difúzne než perivaskulárne alebo intersticiálne a dominuje nekróza myocytov. Histologická diagnóza na základe EMB mení prognózu a môže viesť ku imunosupresívnej liečbe.

Liečba kombináciou imunosupresívnych liekov sa spája s lepším prežívaním pri GSM a nekrotizujúcej eozinofilovej myokarditíde (46, 49). Senzitivita EMB pre lymfocytovú myokarditídu je rôzna a závisí od trvania ochorenia. U pacientov, ktorí majú symptómy ochore-

nia menej ako štyri týždne, až 89 % môže mať lymfocytovú myokarditídu (50), ale všeobecne záchyt je nižší, a to medzi 10 % – 35 % v závislosti od použitého „zlatého štandardu“ (1, 51). V kontraste s uvedeným je senzitivita EMB pri GSM, a to 80 % – 85 % u pacientov, ktorí následne zomreli alebo podstúpili transplantáciu (52). Pri očakávanom implantovaní podporného systému ľavej komory, patológom potvrdená diagnóza GSM môže viesť k použitiu biventrikulárnej podpory, keďže tu jestvuje pravdepodobnosť progresívneho zlyhania pravej komory. Takže EMB môže poskytnúť jedinečnú a zmysluplnú informáciu a mala by sa vykonať ak nastane novo vzniknuté, neobjasnené zlyhávanie srdca, ktoré trvá menej ako dva týždne a je spojené s normálnou veľkosťou alebo s dilatáciou ľavej komory spojenou so zhoršením hemodynamických parametrov.

Klinický scenár 2

EMB by sa mala vykonať pri novo diagnostikovanom srdcovom zlyhávaní, ktoré trvá viac ako dva týždne a menej ako tri mesiace a sa spája s dilatáciou ľavej komory a novo vzniknutými komorovými arytmiami, atrioventrikulárnym blokom 2. stupňa, typ Mobitz II, atrioventrikulárnym blokom 3. stupňa, alebo ak došlo k zlyhaniu odpovede na konvenčnú liečbu v priebehu jedného až dvoch týždňov. Trieda odporúčania I, stupeň dôkazu B.

Hoci väčšina prípadov akútnej DKMP je relatívne mierna a upraví sa s minimom krátkotrvajúcich následkov, niektoré znaky a symptómy predpovedajú GCM, ochorenie s priemerným prežívaním bez transplantácie len 5,5 mesiaca (46). GCM sa spája s celou škálou autoimunitných ochorení, tymómom (53) a liekovou hypersenzitivitou (54). V klinickom náleze je v 15 % prípadov prítomná komorová tachykardia, kompletný atrioventrikulárny blok v 5 % a akútny koronárny syndróm v 6 % prípadov – teda častejšie ako býva typické pre nezápalové DKMP. V následnom sledovaní sa u 29 % pacientov s GCM vyvinula komorová tachykardia a v 15 % atrioventrikulárny blok (v 8 % kompletná) (55). Takže klinickým podozrením na GCM a neodkladnú EMB je spojenie autoimunitných ochorení alebo tymómu, zlyhávania konvenčnej liečby a prítomnosť kompletného atrioventrikulárneho bloku alebo komorovej tachykardie.

Pacienti s akútnym srdcovým zlyhávaním v dôsledku GCM majú dobrú odpoveď na transplantáciu srdca. Alternatívna liečba kombináciou imunosupresív môže v porovnaní s pacientmi bez tejto liečby zlepšiť prežívanie aj bez transplantácie srdca. Pacienti bez imunosupre-

sívnej liečby majú medián prežívania (bez transplantácie) 3,0 mesiaca, kým pacienti liečení imunosupresiou na základe cyklosporínu majú medián prežívania 12,3 mesiaca ($p = 0,003$). Takže diagnóza GCM ovplyvní prognózu a liečbu. Porovnanie prežívania pacientov v multicentrickom Giant Cell Myocarditis Registry a tých, ktorí boli zaradení v Myocarditis Treatment Trial (lymfocytová myokarditída) preukázalo, že pacienti s GCM majú významne horšiu prognózu. Počas štyroch rokov prežilo bez transplantácie len 11 % pacientov s GCM v porovnaní so 44 % pacientov s lymfocytovou myokarditídou.

Na základe týchto informácií pracovná skupina odporúča vykonanie EMB ak nastane neobjasnené, novo vzniknuté srdcové zlyhávanie v trvaní od dvoch týždňov do troch mesiacov, ktoré sa spája s dilatáciou ľavej komory a novo vzniknutými komorovými arytmiami, atrioventrikulárnym blokom 2. stupňa typ Mobitz II alebo s atrioventrikulárnym blokom 3. stupňa, alebo pri zlyhávaní konvenčnej liečby podávanej počas jedného až dvoch týždňov.

Klinický scenár 3

EMB je odôvodnená pri neobjasnenom srdcovom zlyhávaní, ktoré trvá viac ako tri mesiace, ktoré sa spája s dilatáciou ľavej komory a novo vzniknutými komorovými arytmiami, atrioventrikulárnym blokom 2. stupňa typ Mobitz II alebo s atrioventrikulárnym blokom 3. stupňa, alebo pri zlyhávaní konvenčnej liečby podávanej počas jedného až dvoch týždňov. Trieda odporúčania II a, stupeň dôkazu C.

Pacienti s neobjasneným srdcovým zlyhávaním, ktoré trvá viac ako tri mesiace, ktoré sa spája s dilatáciou ľavej komory a novo vzniknutými komorovými arytmiami, atrioventrikulárnym blokom 2. alebo 3. stupňa, alebo pri zlyhávaní konvenčnej liečby podávanej počas jedného až dvoch týždňov majú zvýšené riziko vzniku sarkoidózy srdca alebo idiopatickej granulomatóznej myokarditídy. Sarkoidóza srdca je prítomná u približne 25 % pacientov so systémovou sarkoidózou (56), ale symptómy, ktoré zodpovedajú sarkoidóze srdca, má len 5 % pacientov (55, 57) a až 50 % pacientov s granulomatóznou infiltráciou srdca nemá prítomné extrakardiálne príznaky ochorenia. Pacientov so sarkoidózou srdca možno niekedy odlíšiť od tých, ktorí majú DKMP vďaka vysokému pomeru výskytu atrioventrikulárneho bloku (8 % vs. 67 %) a komorovými arytmiami (29 %) (58 – 61). Pomer komorových tachykardií a atrioventrikulárnych blokov je teda podobný pri sarkoidóze srdca ako je to pri GCM, ale sarkoidóza má všeobecne častejšie chronický priebeh.

Histologicky sarkoidóza pozostáva z nekezeifikovaných granulómov s fibrózou, s málo zastúpenými eozinofilmi a minimálnou nekrózou myocytov (62). V štúdiu, ktorá zahrňovala 26 pacientov, u ktorých bolo vysoké podozrenie na sarkoidózu srdca na základe klinických diagnostických kritérií pre sarkoidózu, EKG abnormality, alebo neinvazívneho zobrazenia (63), sa dokázali nekezeifikované granulómy len u 19,2 % pacientov, čo potvrdilo predchádzajúce správy, že senzitivita EMB pre sarkoidózu je 20 – 30 % (64). Takže heterogénna distribúcia ložísk sarkoidózy v myokarde môže viesť k chybe pri odbere a tak ku zníženiu diagnostického prínosu EMB. U pacientov s biopticky dokázanou pľúcnou sarkoidózou sa na dôkaz prítomnosti a lokalizácie aktivity ochorenia v srdci použila MR srdca (65). I keď je diagnostický prínos EMB pri kardiálnej sarkoidóze nízky, histologické odlišenie medzi sarkoidózou a GCM (pri oboch ochoreniach sú prítomné obrovské bunky) je dôležité pre terapeutické rozhodnutie a pre prognózu. Pomer medzi prežívaním bez transplantácie počas prvého roku je významne horší u pacientov, u ktorých bola EMB diagnostikovaná idiopatická GCM v porovnaní s pacientmi so sarkoidózou srdca (21,9 % vs. 69,8 %, $p < 0,0001$) (61). Jednotlivé publikácie sa odlišujú v informácii, či je pomer prežívania pri sarkoidóze srdca podobný alebo horší ako pri DKMP (1, 58, 66).

Pri sarkoidóze môžeme dosiahnuť odpoveď na liečbu kortikoidmi. V retrospektívnej štúdiu bolo prežívanie lepšie u tých, ktorým sa podávali kortikosteroidy, ako u tých pacientov, ktorí dostávali štandardnú starostlivosť (64 % vs. 40 %, $p = 0,048$) (67). Malé súbory a kazuistiky tiež poukázali na fakt, že kortikosteroidy môžu zlepšiť klinický stav ochorenia a funkciu komory, a to predovšetkým vtedy, ak sa podávajú vo včasných štádiách ochorenia, aj keď ich benefit na komorové arytmie je už menej jasný (64, 68, 69). Implantabilné kardiovertery defibrilátory môžu byť účinné pri liečbe arytmií u pacientov s komorovou arytmiou pri sarkoidóze (70, 71). Použitie steroidov, pri už rozsiahlej fibróze ľavej komory, pravdepodobne prináša len malý benefit. Takže EMB je odôvodnená pri neobjasnenom srdcovom zlyhávaní, ktoré trvá viac ako tri mesiace, ktoré sa spája s dilatáciou ľavej komory a novo vzniknutými komorovými arytmiami, atrioventrikulárnym blokom 2. stupňa typ Mobitz II alebo s atrioventrikulárnym blokom 3. stupňa, alebo pri zlyhaní konvenčnej liečby podávanej počas jedného až dvoch týždňov.

Klinický scenár 4

EMB je odôvodnená pri neobjasnenom srdcovom zlyhávaní, ktoré je sprevádzané rôzne dlho trvajúcou DKMP,

pri ktorej je podozrenie na alergickú reakciu v spojení s eozinofiliou. Trieda odporúčania II a, stupeň dôkazu C.

HSM je vzácna porucha so širokým spektrom klinických prejavov, ktoré zahŕňajú náhlu srdcovú smrť, rýchlo progredujúce srdcové zlyhávanie alebo chronický priebeh DKMP. Klinickou nápodobou, ktorá sa uvádza pri niektorých kazuistikách, býva raš, horúčka a eozinofília. Spravidla je prítomný súvis s nedávnym začatím farmakoterapie alebo s použitím kombinácie liekov (72). EKG je často abnormálne, s nešpecifickými zmenami ST segmentu, alebo s obrazom infarktu myokardu, ako je to aj pri iných formách akútnej myokarditídy. Prevalencia klinicky nemej HSM v srdciach odobratých pri transplantácii je od 2,4 % po 7 % (73) a býva spájaná s podávaním dobutamínu (74).

Včasné podozrenie a rozpoznanie HSM môže viesť k ukončeniu podávania vyvolávajúcej medikácie a k začatiu vysoko dávkovanej kortikoterapie. Hlavným histologickým nálezom pri HSM je intersticiálny infiltrát s množstvom eozinofilov s minimálnou nekrozou myocytov. Keďže aj GCM, granulomatózna myokarditída alebo nekrotizujúca eozinofilná myokarditída sa môžu prejaviť liekovou hypersenzitivitou (54), možno ich odlišiť od bežných foriem HSM len prostredníctvom EMB.

Eozinofilná myokarditída spojená s hypereozinofilným syndrómom je formou eozinofilnej myokarditídy, ktorá sa v typickom prípade vyvíja počas týždňov až mesiacov. V klinickom obraze nachádzame spravidla prejavy obojstranného srdcového zlyhávania, arytmie môžu spôsobiť náhlu srdcovú smrť. Hypereozinofília zvyčajne predchádza alebo sprevádza začiatok kardiálnych symptómov, ale eozinofília môže byť aj oneskorená (75). Eozinofilná myokarditída sa môže tiež objaviť pri malígnom ochorení alebo parainfekčne a pri včasnom vývoji endokardiálnej fibrózy. Keďže EMB dokáže odlišiť HSM od GCM alebo od nekrotizujúcej eozinofilnej myokarditídy, je EMB odôvodnená pri neobjasnenom srdcovom zlyhávaní, ktoré je sprevádzané rôzne dlho trvajúcou DKMP, pri ktorej je podozrenie na alergickú reakciu v spojení s eozinofiliou.

Klinický scenár 5

EMB je odôvodnená pri neobjasnenom srdcovom zlyhávaní pri podozrení na antracyklínovú kardiomyopatiu. Trieda odporúčania II a, stupeň dôkazu C.

Niektoré chemoterapeutiká, predovšetkým antracyklíny, sú kardiotoxické, a to predovšetkým vo vysokých kumulatívnych dávkach. Hoci vieme monitorovať kardiotoxicitu viacerými spôsobmi, vrátane echokardiografického a rádionuklidového angiografického určenia ejekčnej frakcie, frakčného skrátenia alebo parametrami diasto-

lickej dysfunkcie, tieto spôsoby sa všeobecne považujú za schopné detekovať skôr pokročilejšie než včasné štádiá kardiotoxicity. Jednako však sú tieto techniky neinvazívne, a preto široko používané v rutinnej klinickej praxi. EMB sa napriek tomu, že ide o invazívnu metodiku, považuje za najsenzitívnejší a špecifický prostriedok určenia kardiotoxicity.

Vyhodnotenie bioptických vzoriek pri antracyklínmi spôsobenej kardiomyopatii elektrónovou mikroskopiou dokazuje charakteristické zmeny, ktoré zahŕňajú rozsiahlu stratu zväzkov myofibríl, lýzu svalových vlákien, deformáciu a poškodenie Z-línií, poškodenie mitochondrií a intramyocytovú vakuolizáciu (76). Na určenie toxicity jestvuje klasifikácia, ktorá je založená na percente buniek v bioptickej vzorke, ktoré sú postihnuté toxicitou, a kde stupeň 1 znamená, že je postihnutých menej ako 5 % buniek a pri stupni 3 je zmenami postihnutých viac ako 35 % buniek (76, 77).

Včasné sledovanie toxicity u rizikových pacientov použitím EMB, spolu so sledovaním hemodynamických parametrov, znížilo počet doxorubicínom navodeného srdcového zlyhávania, v porovnaní s monitorovaním bez invazívneho sledovania (78). Zistila sa dobrá korelácia medzi kumulatívnou dávkou adriamycínu a stupňom zmien pri EMB (hoci korelácia medzi stupňom zmien v biopsii a ejekčnou frakciou bola slabá) (79). V súbore pacientov s bioptickým stupňom $\geq 1,5$, mali pacienti pri pokračovaní terapie > 20 % šancu vzniku srdcového zlyhávania (80). Vďaka schopnosti EMB zistiť včasné štádiá kardiotoxicity, rovnako ako aj vďaka jej senzitivite a špecificite, EMB sa použila v štúdiách, v ktorých sa podávali nové chemoterapeutiká a liečebné schémy (81 – 84). Hranica rozhodnutia na vykonanie EMB môže byť posunutá pri predchádzajúcom použití sprievodnej liečby, ktorá potenciuje antracyklínmi indukovanú kardiomyopatiu, ako je radiácia, herceptín a cyklofosfamid.

Pokiaľ vezmeme do úvahy invazívny charakter EMB, táto je u pacientov liečených chemoterapiou ideálnou v situáciách, kedy treba rozhodnúť o príčine kardiálnej dysfunkcie (76) a rovnako tak v situáciách, kedy treba rozhodnúť o vyššej dávke, než je bežný horný limit, ktorý sa považuje za potrebný a v klinických štúdiách, ktoré skúmajú kardiotoxicitu nových liečiv a liečebných režimov (85, 86).

Klinický scenár 6

EMB je odôvodnená pri srdcovom zlyhávaní spojenom s neobjasnenou reštrikčnou kardiomyopatiou. Trieda odporúčania II a, stupeň dôkazu C.

Z troch hlavných funkčných typov kardiomyopatií (di-latačná, hypertrofická, reštrikčná) je reštrikčná kardiomyo-

patia najmenej častou formou u dospelých i u detí. V typickom prípade sa prejavuje symptómami srdcového zlyhávania a echokardiograficky nachádzame normálny alebo znížený objem obidvoch komôr, zväčšenie obidvoch predsiení, normálnu alebo len minimálne zvýšenú hrúbku stien, bez prítomnosti chlopňovej chyby alebo s normálnou, alebo takmer normálnou systolickou funkciou s porušeným diastolickým plnením, napríklad charakteru reštrikčnej fyziológie. Ako je uvedené v **tabulke 3**, tento typ kardiomyopatie bol v minulosti rozdelený na neinfiltatívne procesy, infiltratívne poruchy a poruchy ukladania, ktoré vedú k typickým abnormalitám v plnení komôr, rovnako tak ako aj endomyokardiálne ochorenia, ktoré majú veľmi podobnú klinickú manifestáciu (87). Takže do reštrikčnej kardiomyopatie môže vyústiť rôzne množstvo patologických procesov, hoci príčina často zostáva nejasná. Významnejšia je ale skutočnosť, že klinické a hemodynamické charakteristiky väčšiny typov reštrikčnej kardiomyopatie môžu pripomínať charakteristiky konstriktívnej perikarditídy (88, 89). EMB v kombinácii či už s CT alebo MR môže pomáhať pri odlíšení týchto dvoch klinických jednotiek – reštrikčnej kardiomyopatie a konstriktívnej perikarditídy. EMB môže odhaliť tak špecifickú infiltratívnu poruchu, ako je napríklad amylo-

idóza alebo hemochromatóza, alebo myokardiálnu fibrózu a hypertrofiu myocytov zodpovedajúcu idiopatickej reštrikčnej kardiomyopatii. Ak však je CT alebo MR vyšetrením popísané zhrubnutie perikardu a fyziológia sa zhoduje s konstriktívnou perikarditídou, nie je EMB väčšinou potrebná. Vzhľadom na frekvenciu liečiteľných porúch, EMB je odôvodnená pri srdcovom zlyhávaní spojenom s neobjasnenou reštrikčnou kardiomyopatiou.

Klinický scenár 7

EMB je odôvodnená pri podozrení na nádor srdca s výnimkou typických myxómov. Trieda odporúčania II a, stupeň dôkazu C.

Existuje niekoľko desiatok kazuistík a jeden malý súbor, kedy sa EMB použila na histologickú diagnostiku nádoru srdca (14, 90 – 106). Počas poslednej dekády sa biopsia vykonávala pomocou transezofageálnej echokardiografie (TEE). Lézie sa odoberali zo všetkých štyroch dutín srdca, hoci vo väčšine prípadov boli opísané odbery z pravostranných srdcových oddielov. Biopsiou bol diagnostikovaný primárny lymfóm srdca, non-Hodgkinov lymfóm, kardiálny sarkóm, karcinóm krčka maternice, melanóm, hepatocelulárny karcinóm, pľúcny mikrocytóm, pričom najčastejšie popisovaným nádorom býva lymfóm. U väčšiny nádorov išlo o podozrenie, hoci bolo opísaných aj niekoľko prípadov, kedy sa nádor zistil náhodne pri biopsii indikovanej z inej príčiny. Aktuálny prínos EMB pri podozrení na nádory srdca nie je možné presne definovať, pretože množstvo nediagnostických a nepublikovaných výkonov nebolo možné nikdy zistiť. Podobne je to s počtom komplikácií pri takýchto odberoch, hoci v žiadnej publikovanej práci, kedy sa EMB použila pri diagnostike nádoru srdca, nebola opísaná závažná komplikácia. Keďže myxómy v pravom srdci môžu pri odbere embolizovať do pľúc, EMB nie je zvyčajne potrebná, ak ich lokalizácia je typická pri neinvazívnom zobrazení.

Takže EMB je opodstatneným výkonom pri podozrení na nádor srdca, ak: 1. Diagnózu nie je možné stanoviť prostredníctvom neinvazívnych vyšetrení (ako je MR srdca) alebo menej invazívnymi (nekardiálnymi) biopsiami. 2. Histologická diagnostika rozhodne o spôsobe liečby. 3. Je vysoká pravdepodobnosť úspešnej biopsie. 4. Výkon uskutočnil skúsený operatér. Výkon sa odporúča vykonať pod kontrolou TEE alebo MR.

Klinický scenár 8

EMB je odôvodnená pri nejasnej kardiomyopatii u detí. Trieda odporúčania II a, stupeň dôkazu C.

Tabuľka 3 Klasifikácia jednotlivých typov reštrikčnej KMP podľa je príčin

Myokardiálne
Neinfiltatívne
Idiopatická KMP*
Familiárna KMP
Hypertrofická KMP
Sklerodermia
Pseudoxanthoma elasticum
Diabetická KMP
Infiltratívne
Amyloidóza
Sarkoidóza
Gaucherova choroba
Hurtleyova choroba
Infiltrácia tukom
Poruchy ukladania
Hemochromatóza
Fabryho choroba
Poruchy ukladania glykogénu
Endomyokardiálne
Endomyokardiálna fibróza*
Hypereozinofilný syndróm
Karcinoid srdca
Metastázy iných nádorov
Radiácia*
Toxický účinok antracyklínu*

Lieky spôsobujúce fibrózu endokarditídy (serotonin, metylsergid, ergotamín, lieky obsahujúce ortuť, bisulfán)

*V klinickej praxi ide o častejšie príčiny v porovnaní s ostatnými.

Upravené podľa Kusshwaha a spol. (87) s dovoľením Massachusetts Medical Society, 1997

Tak ako u dospelých, aj u detí sú hlavnými indikáciami EMB fulminantné alebo akútne nevysvetliteľné srdcové zlyhávanie, sledovanie a hodnotenie rejekcie po transplantácii, nejasné arytmie a idiopatické formy DKMP. Vzácné podstupujú EMB pacienti s inou formou kardiomyopatie, vrátane arytmogénnej dysplázie ľavej komory/kardiomyopatie (ARVD/C), s reštrikčnou kardiomyopatiou a s hypertrofickou kardiomyopatiou (HKMP). V takmer všetkých prípadoch sa biopsie odobrli z pravej komory pod sedáciou alebo v anestéze (107). Publikované skúsenosti s EMB u detí sú tvorené kazuistikami a súbormi, a preto sú odporúčania tejto pracovnej skupiny založené na názore expertov.

Väčšina prípadov myokarditídy u detí je spôsobená vírusovou infekciou, má akútny začiatok a manifestuje sa srdcovým zlyhávaním, kardiovaskulárne podmieneným kolapsom alebo nevysvetliteľnou arytmiou (spravidla komorovou tachykardiou) (107, 108), alebo poruchou vedenia vzruchov (typicky atrioventrikulárny blok). Histologický obraz je podobný tomu, s akým sa stretávame u dospelých, i keď sa zdá byť špecifický pre jednotlivé vírusy. Napríklad pri enterovírusoch a rovnako tak coxsackie vírusoch je konštantne spojený s klasickým histologickým obrazom myokarditídy, kým pri adenovírusoch je vo väčšine prípadov prítomný histologický obraz hraničnej myokarditídy. Parvovírus, EBV a CMV vytvárajú variabilný histologický obraz (31, 109).

Výsledky u malých detí (mladších ako jeden rok) s myokarditídou sa zdajú byť horšie ako detí starších a sú tiež ovplyvnené vírusovým patogénom, pričom najhoršiu prognózu majú adenovírusové infekcie (31). Spektrum vyvolávajúcich vírusov sa počas posledných dekád zmenilo. V 80. rokoch minulého storočia dominovali coxsackievírusy, ktoré následne v 90. rokoch vystriedali adenovírusy a v súčasnosti dominuje parvovírus B19. Podobné údaje sú aj od detí po transplantácii srdca. Shirali a spol. (110) preukázali, že deti s PCR dôkazom adenovírusov pri EMB majú päťročné prežítie 66 %, kým PCR negatívna skupina pacientov má päťročné prežítie 95 %. Stanovisko pracovnej skupiny je, že vykonávanie EMB je odôvodnené pri nejasnej kardiomyopatii u detí (trieda odporúčania II a, stupeň dôkazu C).

Klinický scenár 9

EMB prichádza do úvahy pri nejasnom, novo vzniknutom srdcovom zlyhávaní, ktoré trvá dva týždne až tri mesiace a spája sa s dilatáciou ľavej komory, bez nových komorových arytmií alebo s atrioventrikulárnym blokom 2. stupňa typ Mobitz II alebo 3. stupňa, ktoré reaguje na

konvenčnú liečbu v priebehu jedného až dvoch týždňov. Trieda odporúčania II b, stupeň dôkazu B.

Prínos EMB u pacientov s DKMP v trvaní dva týždne až tri mesiace je menej istý ako u pacientov s menej ako dvojtýždňovou symptomatológiou, pretože väčšina pacientov s nekomplikovanou akútnou idiopatickou kardiomyopatiou sa zlepši pri štandardnej liečbe srdcového zlyhávania. Navyše viacero štúdií preukázalo značnú variabilitu v incidencii lymfocytovej myokarditídy, ktorú potvrdil patológ (0 % – 63 %) (111). Toto rozpätie možno vysvetliť rôznorodosťou sledovaných populácií pacientov, chybným odberom biopsie a variabilnou patologickou interpretáciou. V prípadoch, kedy je EMB pozitívna, najčastejšie diagnostikovanou myokarditídou je lymfocytová myokarditída. Štúdie s vysokým zastúpením lymfocytovej myokarditídy dokázanej biopsiou zahŕňali viac pacientov s akútnym srdcovým zlyhávaním, ktorého symptómy trvali najviac jeden mesiac (50), ako pacientov so symptómami v trvaní niekoľko mesiacov či rokov.

Chýbanie jednotnej definície na diagnostikovanie lymfocytovej myokarditídy pri EMB prispieva tiež k vyššie uvedenej heterogénnosti. Oficiálne kritériá, označené ako Dallaské kritériá, boli stanovené v roku 1986 (112) a použité v štúdií Myocarditis Treatment Trial, ktorú sponzoroval National Heart, Lung, and Blood Institute (44). Dallaské kritériá však boli spochybnené ako „zlatý štandard“ pre diagnostiku myokarditídy, vzhľadom na chyby pri odbere, rozličné vyhodnotenie histologického nálezu jednotlivými vyšetrujúcimi a nedostatočnou koreláciou Dallaských kritérií myokarditídy s prítomnosťou génu vírusov v tkanive srdca (113).

Prognóza sa podľa výsledkov EMB odlišuje. Riziko úmrtia alebo transplantácie srdca pri lymfocytovej myokarditíde so symptómami pri trvaní viac ako dva týždne a chýbaní jasných prodrómov vírusovej infekcie je vyššie, ako pri fulminantnej lymfocytovej myokarditíde opísanej v klinickom scenári 1; hoci prítomnosť lymfocytovej myokarditídy pri EMB pri tomto klinickom obraze vzácné ovplyvní liečbu. Napríklad v štúdií Myocarditis Treatment Trial, 111 pacientov s aktívnou alebo hraničnou myokarditídou pri EMB a ejekčnou frakciou ľavej komory < 45 % bolo randomizovaných do ramena s konvenčnou liečbou a druhé rameno tvorila 24-týždňová imunopresívna liečba pozostávajúca buď z prednizónu a azatioprínu, alebo z prednizónu a cyklofosfamidu (44). Priemerné trvanie symptómov pred začatím liečby bolo štyri týždne a primárnym cieľom bola zmena ejekčnej frakcie po 28 týždňoch. Priemerná ejekčná frakcia a medián prežívania bez transplantácie srdca boli podobné v oboch ramenách. Riziko smrti alebo transplantácie srdca bolo 56 % počas štyroch rokov. Podobne v štú-

dii IMAC-1 (Imunoglobulin for Myocarditis and Acute Cardiomyopathy Trial), kde sa podával intravenózný imunoglobulín pri akútnej neischemickej DKMP, bolo dvojročné riziko smrti alebo transplantácie 12 %. Šestnásť percent pacientov v IMAC-1 štúdiu malo hraničnú alebo aktívnu myokarditídu (45). Grogan a spol. (114) porovnali prognózu pacientov s akútnou DKMP s alebo bez myokarditídy a zistili, že prežívanie pacientov s Dallaskými kritériami myokarditídy bolo rovnaké ako u pacientov bez prítomnosti zápalu. Na základe týchto troch štúdií sa zdá, že pacienti s akútnou DKMP, ktorí majú zároveň myokarditídu definovanú Dallaskými kritériami, neodpovedajú na imunosupresívnu liečbu, vrátane intravenózneho podávania imunoglobulínu. Takže zápal odvodený na základe Dallaských kritérií nezhoršuje prognózu a liečbu u väčšiny pacientov. Na základe týchto výsledkov pracovná skupina neodporúča vykonávanie EMB za účelom rutínnej diagnostiky novo vzniknutého srdcového zlyhávania, trvajúceho dva týždne až tri mesiace, ktoré sa spája s dilatáciou ľavej komory, bez nových komorových arytmií alebo s atrioventrikulárnym blokom 2. stupňa typ Mobitz II alebo 3. stupňa, ktoré reaguje na konvenčnú liečbu v priebehu jedného až dvoch týždňov. Imunoperoxidázové farbenia, vrátane nových imunomarkerov, ako sú antigény ľudských leukocytov (HLA)-ABC a HLA-DR, môžu v budúcnosti ovplyvniť prognózu a modifikovať terapiu, ale v súčasnosti nie sú ešte v rutínnej klinickej praxi (113, 115 – 117).

Klinický scenár 10

EMB prichádza do úvahy pri vzniku nejasného srdcového zlyhávania, ktoré trvá viac ako tri mesiace a spája sa s dilatáciou ľavej komory, bez nových komorových arytmií alebo s atrioventrikulárnym blokom 2. stupňa typ Mobitz II alebo 3. stupňa, ktoré reaguje na konvenčnú liečbu v priebehu jedného až dvoch týždňov. Trieda odporúčania II b, stupeň dôkazu C.

Postavenie EMB pri chronickej, symptomatickej DKMP bolo skúmané vo viacerých nedávnych prácach, predovšetkým pri vírusovej kardiomyopatii. Časť pacientov, ktorí majú symptomatické srdcové zlyhávanie a DKMP po šiestich mesiacoch optimálnej liečby, môžu profitovať z imunomodulačnej alebo antivírusovej liečby. Dve nedávne štúdie sledovali pacientov s DKMP, ktorej symptómy trvali > 6 mesiacov a sledovala sa expresia HLA-ABC a HLA-DR antigénov kardiomyocytov pri EMB. Liečba atorvastatínom (117) alebo azatioprínom a prednizónom (115) viedla k zlepšeniu EF. V oboch štúdiách sa na bližšie určenie permanentnej aktivácie imunitnej odpovede testovalo imunoperoxidázové farbenie

pre HLA-ABC alebo HLA-DR a ukázalo sa byť citlivejším markerom zápalovej reakcie v srdci než infiltrácia lymfocytmi (118). Ak sa tieto výsledky potvrdia vo väčšej štúdiu s klinicky jasnými cieľmi, EMB nadobudne väčší význam pri hodnotení chronickej DKMP (119).

Iná skupina pacientov, s chronickou DKMP, sú jedinci s dedičnou alebo získanou hemochromatózou. Prítomnosť hemochromatózy v srdci sa zvyčajne diagnostikuje na základe anamnézy, klinického vyšetrenia a echokardiografie alebo MR srdca, dokumentujúcej DKMP, pri prítomnosti laboratórnych abnormalít, ako je zvýšená sérová koncentrácia železa a mutácie HFE génu. V prípade, že tieto nálezy sú nejednoznačné, a stále existuje možnosť, že ide o hemochromatózu srdca, EMB môže byť prospešná na stanovenie diagnózy a ďalšiu stratégiu liečby. Depozity železa možno nájsť v sarkoplazme (120). Liečba venepunkciou alebo podávaním chelátov môže zlepšiť dysfunkciu komôr (121).

Na základe týchto informácií pracovná skupina uznáva, že existujú rozporuplné dôkazy o prínose EMB pri tejto klinickej situácii. Pracovná skupina odporúča, že je možné uvažovať o EMB pri prítomnosti nejasného srdcového zlyhávania, ktoré trvá viac ako tri mesiace a spája sa s dilatáciou ľavej komory, bez nových komorových arytmií alebo s atrioventrikulárnym blokom 2. stupňa typ Mobitz II alebo 3. stupňa, ktoré reaguje na konvenčnú liečbu v priebehu jedného až dvoch týždňov (trieda odporúčania II b, stupeň dôkazu C).

Klinický scenár 11

O vykonaní EMB možno uvažovať pri prítomnosti srdcového zlyhávania, ktoré sa spája s nevysvetlenou HKMP. Trieda odporúčania II b, stupeň dôkazu C.

HKMP sa prejavuje klinickým fenotypom v bežnej populácii pri autozomálne dominantnej forme ochorenia s frekvenciou 1 : 500 (122), čo z nej robí najčastejšie sa vyskytujúcu kardiomyopatiu. HKMP sa môže prejaviť náhlou srdcovou smrťou u mladých ľudí a môže tiež viesť k srdcovému zlyhávaniu v ktoromkoľvek veku. HKMP je charakterizovaná hypertrofovanou, nedilatovanou ľavou komorou, pri chýbaní systémového ochorenia alebo ochorenia srdca, ktoré môže zapríčiniť zhrubnutie steny ľavej komory do úrovne aká je prítomná pri HKMP, napríklad ako pri systémovej hypertenzii alebo aortálnej stenóze.

Diagnózu môžeme stanoviť prostredníctvom echokardiografie alebo magnetickej rezonancie, ktoré ukážu zhrubnutie steny ľavej komory, malú dutinu ľavej komory a niekedy dynamickú obštrukciu vo výtokovom trakte. EMB nie je zvyčajne potrebná na zhodnotenie HKMP, ale možno o nej uvažovať v tých prípadoch, kedy je prí-

tomné nejasné zhrubnutie stien myokardu a snažíme sa o vylúčenie infiltratívnych ochorení, ako je Pompeho alebo Fabryho choroba, ak sú neinvazívne testy nepresvedčivé. V zriedkavých prípadoch, kedy sa u pacientov zvažovala chirurgická myektómia, môže mať EMB prínos oproti chirurgickému spôsobu vylúčenia Fabryho choroby, čo následne vedie k substituickej enzymatickej liečbe (123).

Senilná, s transtyretínom spojená, a primárna, amyloidóza (AL) môže postihnúť myokard a viesť ku dilatáčnej, reštrikčnej alebo hypertrofickej forme kardiomyopatie (124). Ak je prítomná amyloidóza myokardu, na EKG nachádzame nízku voltáž a pri echokardiografii hypertrofiu ľavej komory, čo sú významné nálezy podporujúce diagnózu tohto ochorenia (125). Prognóza amyloidózy srdca je podstatne horšia, ak je prítomný histologický dôkaz myokarditídy alebo elevácia troponínu (125, 126). Vďaka imunohistochemickému vyšetreniu tkaniva srdca možno odlíšiť jednotlivé typy amyloidózy, ktoré majú špecifické liečebné postupy. Často možno stanoviť diagnózu prostredníctvom menej invazívnych vyšetrení, ako napríklad pomocou biopsie tukového vankúšika alebo kostnej drene, avšak u pacientov, u ktorých je klinické hodnotenie nejasné, možno na stanovenie diagnózy a na rozhodnutie o terapii použiť EMB (127).

Klinický scenár 12

O vykonaní EMB môžeme uvažovať, ak je prítomné podozrenie na ARVD/C. Trieda odporúčania II b, stupeň dôkazu C.

Odhaduje sa, že frekvencia výskytu ARVD/C, dedičnej a sporadickej formy pravostrannej a ľavostrannej komorovej kardiomyopatie je 1 : 5 000 obyvateľov. Ochorenie postihuje dominantne pravú komoru, kde nastáva progresívna strata myocytov, ktoré sú nahradené fibróznym a tukovým tkanivom, čo spôsobuje dysfunkciu komory a tachyarytmie, v typickom prípade monomorfnú komorovú tachykardiu (128 – 130). Neinvazívne vyšetrenia, ako je echokardiografia, pravokomorová angiografia, MR alebo CT srdca sú často dostačujúce na stanovenie diagnózy. V štúdiu, v ktorej sa vykonala MR u 40 pacientov s ARVD/C a u 20 zdravých osôb, bola senzitivita tukovej infiltrácie, zväčšenia pravej komory a regionálnej dysfunkcie ľavej komory na stanovenie diagnózy ARVD/C 84 %, 68 % a 78 %, a špecificita bola 79 %, 96 % a 94 % (131).

Použitie EMB pri ARVD/C je kontroverzné, keď si uvedomíme riziko perforácie tenkej steny pravej komory, ktorá je nahradená fibróznym a tukovým tkanivom, hoci niekoľko málo publikácií o použití EMB pri ARVD/

C nepreukázalo vysoké percento komplikácií (132, 133). V rámci pediatrickej populácie, v ktorej sa toto ochorenie vyskytuje prakticky exkluzívne u adolescentov a mladých dospelých, má v týchto skupinách lepšiu prognózu ako u dojcí. Predsa len experti v tejto oblasti nesúhlasia s mierou rizika výkonu. Histopatologické nálezy pri EMB môžu diagnostikovať ARVD/C ak sa biopsia odoberie zo správnej lokalizácie v pravej komore (134). Diagnóza je založená na náleze menejcenného fibrózneho a tukového tkaniva v dostatočnom množstve. Bowles a spol. (135) tiež preukázali, že v niektorých prípadoch je prítomná v myokarde genetická informácia vírusov. Vysoké percento bioptických a pitevných štúdií u pacientov s ARVD/C sa spájalo so zápalovými infiltrátmi, ale prognostický význam takýchto infiltrátov je sporný. Vzhľadom na široké spektrum klinických skúseností pri použití EMB v manažmente suspektnej ARVD/C a nedostatok údajov, ktoré informujú o tejto skúsenosti, pracovná skupina odporúča zváženie EMB pri podozrení na ARVD/C (trieda odporúčania II b, stupeň dôkazu C).

Klinický scenár 13

O EMB možno uvažovať pri nejasnej etiológii komorových arytmií. Trieda odporúčania II b, stupeň dôkazu C.

Existuje len málo publikovaných údajov o použití EMB u pacientov s primárnymi alebo idiopatickými (napríklad bez jasnej štrukturálnej chyby srdca alebo predisponujúceho ochorenia) arytmiami a primárnymi poruchami vedenia vzruchov. Väčšina z týchto prác sa uskutočnilo v 80. rokoch minulého storočia a väčšinou zahŕňali len malé počty pacientov (tabuľka 4) (144, 157 – 162).

Väčšina prác referovala o vysokom výskyte abnormálnych náleзов, hoci išlo prevažne o nešpecifické nálezy; incidencia histologicky potvrdenej myokarditídy sa medzi jednotlivými prácami značne odlišovala, a len vzácné bolo diagnostikované iné špecifické ochorenie. Jedno kvalifikované zhrnutie si položilo otázku „prekvapivo vysokej“ incidence vyššie uvedených histologických náleзов, a komentár autorov bol, že predpokladajú v skutočnosti menšiu incidencia (136). A biopsia jasne nemôže byť schopná identifikovať abnormality, ktoré sa týkajú iba vodivého systému (137).

Hosepud a spol. (138) opísali desať pacientov so život ohrožujúcimi arytmiami pri chýbaní akejkoľvek štrukturálnej chyby srdca. EMB preukázala u dvoch pacientov lymfocytovú myokarditídu, u dvoch pacientov granulomatóznu myokarditídu, u jedného pacienta išlo o vaskulitídu malých ciev. V ďalšej práci so 14 pacientmi so závažnými

Tabuľka 4 Nálezy v publikáciách o endomyokardiálnej biopsii u pacientov s primárnou (idiopatickou) arytmiou a poruchami vedenia

Autor	Rok publikácie	Abnormalita	Počet pacientov	Zistenie
Strain a spol. (157)	1983	Komorová tachykardia alebo komorová fibrilácia	18	16 z 18 pacientov (89 %) malo abnormálny nález. Nešpecifická myocelulárna hypertrofia, intersticiálna perivaskulárna fibróza a vaskulárna skleróza u 9 z 18 pacientov, subakútna zápalová myokarditída u 3 z 18 pacientov, difúzne abnormality intramyokardiálnych artérií u 2 z 18 pacientov a zmeny zodpovedajúce ARVD/C u 2 z 18 pacientov
Vignola a spol. (141)	1984	Maligne komorové arytmie	12	„Klinicky nepravdepodobná myokarditída“ v 6 z 12 prípadov a „včasná kardiomyopatia“ v 3 z 12 prípadov
Segrue a spol. (140)	1984	Komorové arytmie	12	11 z 12 pacientov malo histologické abnormality, 1 z 12 pacientov mal akútnu lymfocytovú myokarditídu
Morgera a spol. (158)	1985	Komorová tachykardia	10	1 zo 6 pacientov bez echokardiografického dôkazu ARVD/C alebo kardiomyopatie pravej komory mal dôkaz myokarditídy
Hosenpud a spol. (138)	1986	Život ohrozujúce arytmie	12	Rôzne formy myokarditídy u 4 z 12 pacientov, vaskulitída u 1 z 12 pacientov a zmeny zodpovedajúce kardiomyopatii u 6 z 12 pacientov
Dunningan a spol. (159)	1987	Komorová tachykardia	11	Rôzne nešpecifické abnormality u všetkých 11 pacientov
Kobayashi a spol. (145)	1988	Rôzne supraventrikulárne tachykardie	50	Zmeny ako pri myokarditíde u 6 z 50 pacientov, zmeny po myokarditíde u 15 z 50 pacientov, nešpecifické abnormality u 9 z 50 pacientov
Nishikawa a spol. (160)	1990	Rôzne arytmie alebo atrioventrikulárny blok	23 (deti)	Hypertrofia myocytov, dezorganizácia svalových zväzokov a/alebo intersticiálna fibróza s alebo bez degenerácie myocytov u 7 z 11 prípadov atrioventrikulárneho bloku, 1 zo 6 prípadov predčasnej kontrakcie komory, žiaden z 3 prípadov sick sinus syndrómu
Frustaci a spol. (147)	1991	Fibrilácia predsiení typu lone	14	„Kardiomyopatické“ zmeny u 3 zo 14 pacientov, aktívna myokarditída u 3 zo 14 pacientov a „nešpecifická nekróza a/alebo fibróza“ u 8 zo 14 pacientov
Sekiguchi a spol. (161)	1992	Komorová tachykardia alebo predčasné kontrakcie komôr	43	„Aktívna myokarditída“ u 1 pacienta a zmeny „po myokarditíde“ u 9 pacientov
Oakes a spol. (139)	1992	Komorové arytmie	14	Fibróza u 6 zo 14 pacientov a monocytov s vakuolami s obsahom kyseliny aminosalicylvej u 1 zo 14 pacientov. Žiadna špecifická liečiteľná diagnóza nebola pri biopsii zistená.
Thongtang a spol. (162)	1993	Rôzne dysrytmie	53	U 18 z 53 pacientov zistená myokarditída
Frustaci a spol. (142)	1994	Mladí pacienti, ktorí prežili náhlu srdcovú smrť	17 (9 z nich malo štruktúrne normálne srdcia)	Histologická diagnóza myokarditídy u 6 z 9 pacientov s makroskopicky normálnou štruktúrou srdca. Lavokomorová biopsia odhalila myokarditídu u 3 zo 7 pacientov s normálnym histologickým nálezom z pravej komory
Yonesaka a spol. (143)	1996	Deti so supraventrikulárnu tachykardiou	11 (4 z nich mali kardiomyopatiu)	Početná nešpecifická hypertrofia, degenerácia, dezorganizácia a endomyokardiálne zmeny. Predpoklad, že je pravdepodobnejšie, že tachykardia viedla k uvedeným zmenám než by tomu bolo naopak
Teragki a spol. (144)	1999	Atrioventrikulárny blok	10	Myokardiálna fibróza s hypertrofiou a/alebo dezorganizáciou u 7 z 10 pacientov
Uemura a spol. (146)	2001	Atrioventrikulárny blok 2. alebo 3. stupňa	50	Častá hypertrofia myocytov, lymfocytová infiltrácia, dezorganizácia myocytov, myocytolýza a deformity jadier. Myokarditída diagnostikovaná u 6 % pacientov.
Uemura a spol. (148)	2004	Sick sinus syndróm	25	Častá hypertrofia myocytov, zmeny vo veľkosti myocytov, dezorganizácia myocytov, myocytolýza a intersticiálna proliferácia veľkých mononukleárov

komorovými arytmiami pri chýbaní štrukturálnej chyby srdca, bola EMB normálna u šiestich pacientov a u ostatných preukázala nešpecifické abnormality, predovšetkým fibrózu. V tejto skupine pacientov abnormálne nálezy pri biopsii nesúviseli s navodenou arytmiou a prognózou. V tejto skupine sa biopsiou nezistili žiadne špecifické, liečiteľné diagnózy (139). V tretej skupine pacientov EMB u 12 pacientov so závažnými komorovými

arytmiami a štruktúrne normálnym srdcom dokumentovala nešpecifické zmeny u 11 z nich a u jedného pacienta bola prítomná lymfocytová myokarditída (140). Vignola a spol. (141) zistili, že u 12 pacientov s vysoko závažnými komorovými arytmiami a bez prítomného iného ochorenia srdca EMB viedla k diagnóze lymfocytovej myokarditídy napriek chýbaniu klinického podozrenia u šiestich z nich. Po šiestich mesiacoch imunosupresívnej

liečby sa nepodarilo u piatich z týchto šiestich pacientov vyprovokovať komorovú arytmiu (141). Frustaci a spol. (142) na základe výsledkov neinvazívneho a invazívneho vyšetrovania, ktoré zahŕňalo pravostrannú i ľavostrannú biopsiu myokardu u 17 mladých pacientov bez prítomnosti organického postihnutia srdca, ktorí boli resuscitovaní pre náhlu zástavu srdca, publikovali, že u deviatich z nich sa potvrdilo, že majú normálny makromorfologický nález na srdci. U šiestich z týchto deviatich pacientov však mohla byť na základe histológie stanovená diagnóza myokarditídy. Zaujímavosťou je, že vďaka ľavokomorovej biopsii bola diagnostikovaná myokarditída u troch pacientov, hoci u nich táto diagnóza nemohla byť stanovená na základe pravokomorovej biopsie (142).

Výsledky EMB u 11 detí s paroxysmálnou alebo pretrvávajúcou supraventrikulárnou tachykardiou, ktorých väčšina mala orientačne normálnu morfológiu srdca, preukázali vysokú incidenciu nešpecifických histopatologických abnormalít, vrátane hypertrofiie a intersticiálnej fibrózy alebo dezorganizácie. Navyše sa uvažovalo, že je pravdepodobnejšie, že arytmia mohla viesť k poškodeniu srdca než by tomu mohlo byť opačne (143). Teregaki a spolupracovníci (144) skúmali výsledky EMB 10 pacientov s dokumentovaným atrioventrikulárnym blokom bez zjavného ochorenia srdca, ktorí zároveň podstúpili elektrofyziologické vyšetrenie. U siedmich z týchto 10 pacientov sa preukázala fibróza myokardu, či už s hypertrofiou myocytov alebo s dezorganizáciou. Výsledky elektrofyziologického vyšetrenia nesúviseli s histopatologickými nálezmi alebo ich závažnosťou (144). V ďalšej publikácii, u 19 z 32 pacientov s rôznymi formami supraventrikulárnej tachykardie a bez iných klinických abnormalít sa zistili určité zmeny myokardu, ktoré u šiestich z nich zodpovedali zmenám pri myokarditíde (145).

Uemura a spolupracovníci (146) tiež publikovali prácu s výsledkami EMB u 50 pacientov s atrioventrikulárnym blokom 2. alebo 3. stupňa, u ktorých bola príčina tejto blokády nejasná. Pacientov so známou koronárnou chorobou, DKMP, sarkoidózou srdca, alebo s „jasnou“ akútnou myokarditídou zo štúdie vylúčili. Výsledky biopsie týchto pacientov sa taktiež porovnávali s nálezmi z 12 zdravých srdc. Biopsické vzorky u pacientov s AV blokom dokumentovali výraznejšiu hypertrofiu myocytov, pokročilejšiu fibrózu a vyššie zastúpenie lymfocytov ako vo vzorkách zo zdravých srdc. Navyše preparáty od pacientov s AV blokom mali variabilný stupeň dezorganizácie myocytov, myocytolýzy a poškodenia jadier. Myokarditída sa diagnostikovala u troch pacientov z 50 (6 %) (146).

Takže pri EMB u pacientov s primárnymi (idiopatickými) poruchami rytmu možno často očakávať abnormálne, ale nie diagnostické nálezy. Hoci EMB môže zistiť

klinicky nemú myokarditídu, hodnota tohto zistenia v klinickom rozhodovaní je stále kontroverzná. Preukázanie aktívnej myokarditídy u pacienta s malígnou komorovou arytmiou môže teoreticky viesť k rozhodnutiu odložiť implantáciu defibrilátora pokiaľ je prítomná myokarditída, ale tento postup je viac teoretický ako v praxi overený. Pred osemnástimi rokmi, Mason a O'Connell (136) klasifikovali indikácie EMB pri nevy svetliteľných, život ohrozujúcich komorových arytmiách za neisté, a zdá sa, že je ešte stále málo publikovaných údajov na to, aby sa na tom niečo zmenilo. Takže pracovná skupina odporúča uvažovať o EMB pri vzniku nevy svetliteľných arytmií len vo výnimočných prípadoch, pri ktorých preváži pravdepodobnosť zmysluplného prognostického a terapeutického prínosu nad rizikom spojeným s týmto výkonom.

Klinický scenár 14

EMB by sa nemala vykonať pri neobjasnenej fibrilácii predsieni. Trieda odporúčania III, stupeň dôkazu C.

Frustaci a spolupracovníci (147) opísali u 14 pacientov s „lone“ fibriláciou predsieni chýbanie odpovede na štandardnú antiarytmickú liečbu a u týchto pacientov uskutočnili podrobné prešetrenie vrátane EMB. U všetkých pacientov sa dokázali určité histologické abnormality, u troch pacientov to boli zmeny zodpovedajúce kardiomyopatii, ďalší traja pacienti mali aktívnu myokarditídu (dvaja lymfocytovú, jeden eozinofilovú) a osem malo nešpecifickú nekrózu a/alebo fibrózu. Pridanie steroidov u pacientov s diagnostikovanou myokarditídou viedlo k verzii na sínusový rytmus. U ostatných pacientov zostala prítomná fibrilácia predsieni (147).

Uemura a spol. (148) publikovali výsledky pravostranej EMB u 25 pacientov prijatých kvôli diagnostickému doriešeniu pre „sick sinus syndrom“, u ktorých nebolo známe kardiovaskulárne ochorenie, ako je kardiomyopatia alebo chlopňová chyba. Výsledky týchto biopsií sa porovnávali s biopsiami 12 zdravých srdc pri pitve. Pri tomto porovnaní mali pacienti s diagnózou sick sinus syndrom väčší transversálny priemer myocytov, väčšie rozpätie vo veľkosti myocytov, podobný stupeň fibrózy a podobné množstvo lymfocytov. Abnormálne histologické nálezy, ako napríklad dezorganizáciu myocytov, prítomnosť monocytov v interstíciu a endokardiálne lézie, sa pozorovali len v biopsických vzorkách od pacientov so sick sinus syndromom. Nie je však známe, aký vzťah majú tieto nálezy k manažmentu ochorenia (148). Na základe týchto publikácií pracovná skupina neodporúča vykonanie EMB pri prítomnosti fibrilácie predsieni s nejasnou etiológiou.

EMB ako prostriedok výskumu

EMB má nielen klinický význam, ale môže pomôcť lepšie spoznať bunkovú a molekulovú patofyziológiu kardiovaskulárnych ochorení. Napríklad rozvoj metódik zameraných na kvantifikáciu expresie génov v malých bi-optických vzorkách tkanív použitím PCR (149) viedlo k zisteniu, že návrat ku fetálnym formám génomu, ktorý sa spája s rozvojom srdcového zlyhávania, môže byť normalizáciou funkcie ľavej komory zvrátený (150) a že zmeny v expresii génov môžu súvisieť s biochemickými a fyziologickými zmenami v zlyhávajúcom srdci (151). Navyše sériové merania expresie génov sú užitočné pri dokumentovaní vzťahu medzi biochemickými a fenotypovými zmenami v zlyhávajúcom srdci pri odpovedi tak na liečbu, ako aj pri progresii ochorenia (152).

Len nedávno sa na biochemickú analýzu zlyhávajúceho srdca in vivo použili technológie založené na silikónových čípoch alebo určení expresie mRNA a proteínov

pomocou objemovej spektroskopie. Boli publikované viaceré prehľadové práce z oblasti mikroanalýzy pri kardiovaskulárnych ochoreniach (153, 154). Viaceré štúdie poukázali na zmenené expresie génov (155) a skupinové profily génovej expresie, čo umožňuje poznanie funkčných zoskupení génov (156).

Toto odporúčanie pracovnej skupiny, ktoré zohľadnilo niekoľko stoviek publikácií, v ktorých bolo opísané postavenie EMB pri kardiovaskulárnych ochoreniach, tiež poukázalo na množstvo klinicky závažných a nezodpovedaných otázok. Prínos nových histologických markerov zápalu na definovanie myokarditídy a zlepšenie štandardných Dallaských kritérií sa skúmal len v úvodných prácach. Senzitivita EMB pre vírusovo podmienenú kardiomyopatiu zostáva stále kľúčovou nezodpovedanou otázkou. Treba zdôrazniť, že ešte stále nie sú preskúmané relatívne riziká procedúry a diagnostický prínos ľavostrannej verus pravostrannej biopsie, rovnako ako techniky na zvýšenie bezpečnosti EMB.