

---

## Komentár

### **Slovenskej kardiologickej spoločnosti k Spoločnému odbornému stanovisku American Heart Association, American College of Cardiology a European Society of Cardiology, schválenému Heart Failure Society of America a Heart Failure Association of ESC – Postavenie endomyokardiálnej biopsie v manažmente ochorení srdca**

---

Endomyokardiálna biopsia (EMB) je invazívna diagnostická metóda, ktorá umožňuje získať vzorky endokardiálneho a myokardiálneho tkaniva intravitálne pri fyziologických podmienkach bez chirurgickej intervencie.

Najčastejšiu a nespochybnovanú indikáciu EMB v kardiológii predstavuje monitorovanie rejekcie po transplantácii srdca, čo však nie je predmetom „Stanoviska“ uverejneného v tomto čísle časopisu Kardiológia.

Predkladané „Stanovisko“ sa venuje diagnostickému prínosu a indikáciám EMB pri chorobných stavoch s poškodením myokardu, ktoré nie je vysvetliteľné inými diagnostickými metódami. K takýmto stavom patria myokarditídy, liekové toxicity, neoplastické ochorenia a viaceré, i keď pomerne raritné choroby spojené s hromadením patologických substancií v myokarde, s jeho následnou degeneráciou či dezorganizáciou.

Zodpovedné rozhodnutie o indikácii EMB má vychádzať z dôsledného posúdenia týchto okolností:

1. Indikácia vyšetrenia s formuláciou konkrétneho podozrenia
2. Dostupnosť samotnej biopsie, skúsenosť operátora s touto technikou a potenciálne komplikácie
3. Diagnostické možnosti hodnotiaceho pracoviska patologickej anatómie a skúsenosti patológa s touto problematikou
4. Praktický prínos získanej informácie, t. j. liečebné či prognostické konzekvencie výsledku

Prvé vlastné skúsenosti s EMB v IKEM (Institút klinické a experimentálnej medicíny, Praha) publikoval jeden z autorov Komentára už pred 25-timi rokmi (1) a o 10 rokov neskôr opísal skúsenosti s 1 352 biopsiami u 314 pacientov (2).

V NÚSCH (Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava) sa EMB vykonáva rutinne s frekvenciou niekoľko desiatok vyšetrení mesačne už 12

rokov, čo súvisí s otvorením transplantáčného programu. Za toto časové obdobie bolo realizovaných takmer 3 000 EMB. Najčastejšie sa používajú jednorázové bioptické kliešte, ktoré sú modifikáciou Cavesovho-Schulzovho Standfordského bioptómu. Štandardne sa realizujú cestou vena jugularis interna vpravo, v prípade jej nepriechodnosti cestou vena jugularis interna vľavo alebo vena femoralis. Odoberajú sa minimálne štyri vzorky. Metóda je bezpečná. Nežiaduce príhody sú mierne a zriedkavé. V „bratislavskom“ súbore bola najčastejšou komplikáciou punkcia karotickej artérie (asi 2 %) a hemoperikard (1 %). Tamponádu srdca vyžadujúcu chirurgické riešenie sme zaznamenali trikrát. U dvoch pacientov došlo po EMB k pneumotoraxu, u jedného k hemotoraxu. V dôsledku komplikácie EMB žiadny pacient nezomrel (3, 4).

V technike EMB nemožno v najbližšej budúcnosti očakávať prevratnejšie zmeny. Postupne snáď dôjde k skvalitňovaniu bioptómov v zmysle ich zjemňovania a aj tvarovania, ktoré by uľahčili katetrizáciu a umožnili cieľenejší odber tkaniva z vnútorných stien srdcových dutín.

Možno očakávať aj určitý vývoj v zobrazovacích metódach používaných pri EMB. Doteraz stále dominuje röntgenová skiascopia, ktorá je jednoduchá a prehľadná. Jej nevýhodou je zaťaženie RTG žiarením. Alternatívnym riešením je EMB pod echokardiografickou kontrolou, ktorá však nenašla širšie uplatnenie vzhľadom na zložitú priestorovú orientáciu. Potenciálnym prínosom pri navádzaní bioptómu môže byť trojrozmerná či intrakardiálna echokardiografia.

Najrozsiahlejšie skúsenosti so spracovaním a histologickým hodnotením endomyokardiálnych biopsií v SR má Centrum pre hodnotenie transplantovaných orgánov Cytopathos.

Štandardom je bioptický záver do 24 hodín od doručenia vzorky do histologického laboratória. Vzorky sa po zaliatí do parafínu zvyčajne zrezávajú celé, pričom dosta-

točný počet rezov sa odkladá na prípadné špeciálne farbenia a imunohistochemické vyšetrenia. Každý tretí rez sa farbí hematoxilínom – eozínom, stredné dva sa farbja na väzivo a elastické tkanivo (VanGieson, Movat, elastický trichróm). Farbenie na železo sa vykonáva u všetkých mužov a postmenopauzálnych žien bez zreteľa na indikáciu, pre možné zachytenie poruchy metabolizmu železa, čo je potenciálne liečiteľné ochorenie. Farbenie na amyloid sa vykonáva u všetkých pacientov nad 50 rokov.

Pri hodnotení diagnostickej efektivity EMB si treba uvedomiť limitácie tohto diagnostického postupu. Najdôležitejšou z nich je možnosť tzv. chyby vzorky („sampling error“). Táto spočíva v tom, že vo vzorkách zaslaných na vyšetrenie nemusí byť suponovaný patologický proces prítomný. To sa môže stať predovšetkým pri ochoreniach, ktoré sú ložiskové (myokarditída, sarkoidóza, kolagenóza, vaskulitída).

Odporúčanie International Society of Heart and Lung Transplantation pre adekvátnosť biopptickej vzorky je minimum štyroch vzoriek, z ktorých každá musí mať menej ako 50 % neinterpretovateľného tkaniva (väzivo, trombus, tuk, autolytické, zle fixované, alebo pomliaždené tkanivo). Každá vzorka by mala mať objem minimálne 1 – 2 mm<sup>3</sup>. Viac vzoriek môže byť potrebných pri diagnostike fokálnych procesov, napríklad aj pre myokarditídu. Niekedy môže byť potrebných až do 10 vzoriek na minimalizáciu rizika falošne negatívneho biopptickeho výsledku v dôsledku „sampling error“. Za hraničné sa považujú tri vzorky. Dve vzorky nie sú reprezentatívne. So vzorkami sa musí nárábať opatrne, aby sa predišlo artefaktom. Ako fixatívum sa používa 10 % neutrálny bufrovaný formalín pri izbovej teplote.

Elektrónovú mikroskopiu možno indikovať pre suspektné kardiomyopatie, ochorenia z hromadenia niektorých metabolických produktov, vírusové myokarditídy, prípadne aj liekové toxicity. Ako fixatívum sa používa 4 % glutaraldehyd pri izbovej teplote. Pre molekulárne biologické metódy (PCR), napríklad na dôkaz vírusového genómu je potrebný natívny, respektíve zmrazený materiál. Molekulárne metódy na detekciu prítomnosti genómu vírusov nie sú u nás zatiaľ dostupné. Tieto postupy sú metodicky náročné a ich správne hodnotenie vyžaduje značnú skúsenosť. Optimálnym postupom je sústreďovať ich do náležite vybavených a takto orientovaných pracovísk.

Za najväčší prínos uverejneného „Stanoviska“ považujeme spracovanie doterajších nesystematizovaných poznatkov z oblasti diagnostického prínosu EMB. Z hľadiska uplatnenia v praxi je veľmi prínosná forma, akou sa tieto poznatky prezentujú. Nejde o tradičné vyhodnotenie diagnostickej efektivity EMB pri jednotlivých

chorobách. Snahou autorov bolo vytvoriť systém klinických situácií, scenárov, ktoré vytvárajú rámec pre účinné rozhodnutia tak, ako ich prináša klinická prax.

Prvé štyri scenáre opisujú situácie, ktoré môžu byť zapríčinené myokarditídami. Dôležitý je opakovane spomínaný časový faktor. Tento súvisí s prirodzeným vývojom vírusovej myokarditídy, pri ktorej sa infiltrát začína objavovať asi po štyroch dňoch od infekcie kardiotropným vírusom. Po 14 dňoch väčšinou dochádza ku klíringu vírusu a následne k vymiznutiu infiltrátu (5). Preto je záchytnosť myokarditíd najvyššia v prvých dvoch týždňoch od vzniku ochorenia a EMB v tomto časovom období je vzhľadom na diagnostiku najefektívnejšia. V úvahách o indikácii EMB má svoje miesto aj posúdenie veľkosti ľavej komory. Pri myokarditídach sú vyjadrené klinické znaky srdcového zlyhávania a viac či menej difúzne poruchy kinetiky ľavej komory. Komora však v iníciačných štádiách nebýva dilatovaná. Dilatačná kardiomyopatia, pokiaľ progreduje pomaly, býva aj dlhší čas asymptomatická. Pri prvej klinickej manifestácii je komora dilatovaná často so stenčenými stenami. Podozrenie na myokarditídu umocňuje nález komorových dysrytmii a blokad AV prevodu.

Pri neobjasnených srdcových zlyhávaniach trvajúcich niekoľko týždňov alebo aj mesiacov má EMB opodstatnenie najmä v prípadoch, kedy symptómy nereagujú na bežnú liečbu a keď možno vysloviť podozrenie na eozinofilnú alebo obrovskobunkovú myokarditídu (eozinofília, alergické prejavy, autoimúnne ochorenia). Nález niektovej z týchto myokarditíd je indikáciou na intenzívnu imunosupresívnu liečbu, dôsledné sledovanie pacienta, prípadne transplantáciu srdca.

Za všeobecne uznávanú indikáciu EMB sa považuje detekcia kardiotoxicity antracyklínov používaných pri liečbe malignít. V tomto smere je histologické vyšetrenie myokardu vysoko senzitivne aj špecifické. Nález znakov antracyklínovej toxicity je dôležitý najmä pri rozhodovaní o ďalšom používaní tejto liečby u onkologicky chorých, ktorí už dostali odporúčanú kumulatívnu dávku antracyklínov, užívajú iné cytostatiká potencujúce ich kardiotoxické účinky, respektíve sa u nich zistí neočakávaná dysfunkcia myokardu. U nás je zatiaľ táto indikácia EMB skôr výnimočná.

V zhode so Stanoviskom naše skúsenosti ukazujú, že EMB môže byť prínosom pri relatívne zriedkavých reštrikčných kardiomyopatiách a aj v prípadoch, kedy sa pri SZ zistí nedilatovaná difúzne dysfunkčná ľavá komora s nevýznamnou hypertrofiou, ktorá nie je vysvetliteľná prítomnosťou artériovej hypertenzie, či inej identifikovateľnej príčiny (4). (Klinický scenár 6 a 11).

Na druhej strane EMB pri klinickom obraze SZ na podklade dilatovanej dysfunkčnej ľavej komory bez sprie-

vodných signifikantných dysrytmií, ktoré odpovedajú na konvenčnú liečbu, nebýva prínosná.

Samostatnou otázkou pri indikácii EMB je skutočnosť reálneho prínosu získanej informácie pre manažment pacienta. Pri lymfocytových myokarditídach, ktoré sú diagnostikované najčastejšie, sa v súčasnosti rutinná imunosupresívna liečba neodporúča, pretože jej účinnosť sa nedokázala. Z tohto hľadiska má zistenie lymfocytovej myokarditídy, ako príčiny dilatácie a dysfunkcie ľavej komory, akademickú hodnotu. Niektorí autori odporúčajú rutinné vyšetrowanie prítomnosti vírusového genómu, pretože nález perzistencie vírusu sa spája s horšou prognózou a potrebou transplantácie (6). Tento názor však nie je všeobecne akceptovaný a predkladané „Stanovisko“ ho tiež do bežnej praxe neodporúča.

Očakáva sa, že v budúcnosti sa liečba myokarditíd (virostatiká, interferón, imunosupresíva, imunoabsorbencia) bude zakladať na dôkaze prítomnosti genómu vírusu, podrobnú imunohistochemickú analýzu zápalového infiltrátu a následné rozhodnutie o vírusovom alebo autoimúnnom charaktere zápalového procesu. V stále prebiehajúcej štúdií ESETCID sú pacienti randomizovaní do troch liečebných ramien na základe výsledku EMB, vrátane PCR na prítomnosť genómu vírusov. Pacienti s dokázanou enterovírusovou infekciou dostávajú interferón alfa, s CMV a adenovírusovou infekciou sú liečení protilátkami a pacienti s autoreaktívnou myokarditídou užívajú azatioprin a prednizon. Vzhľadom na zložitú diagnostiku a nízku frekvenciu je štúdia stále vo fáze náboru pacientov (7).

Klinický prínos EMB pri DKMP je nepochybný pri niektorých zriedkavých, väčšinou infiltratívnych ochoreniach (sarkoidóza, hemochromatóza, amyloidóza, obrovskobunková, eozinofilná myokarditída, Chagasova choroba, Fabryho či Gaucherova), prípadne pri kardiomyopatiách v súvislosti s ochorením spojiva (lupus erythematosus, sklerodermia, polyarteritis nodosa). Vo väčšine prípadov sú prítomné nielen prejavy dysfunkcie

myokardu, ale aj špecifická nekardiálna symptomatológia, ktorá umožňuje ciele indikáciu EMB. 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), ktorého preklad je uverejnený v tomto čísle časopisu Kardiológia, bude pomocou pri orientácii sa v tejto zložitej a stále neurčitostami pretkanej oblasti kardiológie.

## Literatúra

1. Fabián J, Krykorka P, Urbanová D, et al. Endokardiální biopsie z pravé komory. *Vnitř Lék* 1982;28:940–948.
2. Fabián J, Horák J, Šochman J. Endokardiální biopsie. *Vnitř Lék* 1992;38:21–26.
3. Fabián J, Goncalvesová E, Mizera S, et al. Prínosy a obmedzenia endomyokardiálnej biopsie pri kardiomyopatiách a chronickom zlyhávaní srdca. *Cardiol* 2002;11:290–295.
4. Fabián J, Goncalvesová E, Mizera S, et al. Merits and limitation of endomyocardial biopsy in cardiomyopathy and chronic heart failure. *Interventional Cardiology* 2004;4:12–16.
5. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Eng J Med* 2000;343:1388–1398.
6. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. Prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007;28:1326–1333.
7. Maisch B, Hufnagel G, Schönian U, et al. for the ESETCID Investigators. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID). *Eur Heart J* 1995;16(Suppl. O):173–175.

Autori komentára:

doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc., prof. MUDr. Juraj Fabián, DrSc., MUDr. Stanislav Mizera, MUDr. Dušan Daniš, MUDr. Boris Rychlý