

Klinička prezentacija akutnog perimiokarditisa

Nebojša Krstić, Milan Pavlović, Marko Lazović, Miodrag Damjanović, Danijela Djordjević-Djordjević, Boris Djindjić, Snežana Ćirić- Zdravković, Svetlana Petrović- Nagorni, Vesna Atanasković,

Klinika za kardiovaskularne bolesti, KC Niš

Pojam miokarditis se odnosi na upalnu reakciju u miokardu koji nije sekundarna u odnosu na ishemiju ili srčanog odbacivanja u slučaju transplantacije. Miokarditis se definiše kao upala srčanog mišića u skladu sa kliničkim, imunohistološkim i patološkim kriterijumima. Miokarditis se vrlo često u literaturi, zbog veoma raznovrsne kliničke prezentacije, označava i kao „bolest sa deset lica”. Miokarditis je povezan sa upalom miokarda obično uzrokovanom virusima, bakterijama, parazitima, lekovima- toksični efekat, ili je reakcija preosetljivosti na lek, kao i sa drugim bolestima kao što je sarkoidoza¹. M. Upala srčanog mišića može biti izazvana ishemijom, mehaničkom traumom ili se može pojaviti kod genetske kardiomiopatije (CMP). Miokarditis može biti asimptomatski, kada najčešće ostaje nedijagnostikovano ili se posledice otkriju znatno kasnije, ili se može pogrešno dijagnostikovati kao neko drugo srčano oboljenje koje „imitira”. Poseban problem i dileme u postavljanju dijagnoze može predstavljati pojava simptoma i znakova koji ukazuju na prisustvo koronarne bolesti odnosno akutnog koronarnog sindroma kao i simptome znakove od drugih sistema (u ovom slučaju od strane gastrointestinalnog trakta), naročito kada se javi kod mlađih pacijenata i može imati fatalan ishod.

Ovaj rad predstavlja prikaz kliničkog slučaja miokarditisa kod mlađih pacijenata sa različitim kliničkim ispoljavanjem.

Pacijent muškog pola, starosti 27 godina, primljen je na pregled u prijemnu ambulantu Klinike za KVB KC u Nišu zbog ponovljenog bola u grudima i trbuhu. Juče pre podne imao povišenu T, do 38.5°C i bolom u trbuhu koji je bio praćem povraćanjem zbog čega se javio gastroenterologu. Urađena je gastroskopija koja nije pokazala na jednjaku, želucu i bulbusu duodenuma endoskopske preomene i tragove krvi. Dobio je terapiju i zakazana mu je kontrola za 2-3 nedelje. U ličnoj i porodičnoj anamnezi ne navodi oboljenja kardiovaskularnog sistema i nema kardiovaskularne faktore rizika. Na pregledu u Klinici za KVB pacijent afebrilan, uznemiren, odaje utisak srednje teškog bolesnika. Auskultacijom srca i pluća dobijen normalan nalaz uz ritmičnu, ubranu srčanu radnju, jasne tonove, bez šumova i normalan disajni šum nad plućima. Krvni pritisak u trenutku prijema nešto niži (110/70 mmHg). U okviru inicijalnog pregleda, zbog prisutnog bola u grudima, pacijentu je urađen EKG na kome su uočene promene u vidu konkavne elevacije

ST-segmenta od 3mm u D1, D2, D3 i aVF odvodima, bifazan T talas u D2 i negativan T talas u D3 i aVL, aVF, V2-V6, depresija ST segmenta sa negativnim T u V1, aVR, srčana frekvencija povišena na 96 otkucaja u minuti.

10:50 - Pacijent je upućen na ehokardiografski pregled: LK lako proširena (58/45mm) granične debljine zidova, redukovane globalne kontraktilne funkcije sa hipokinezom posteriornog zida celom dužinom, donja polovina inferiornog zida i lateralnog i bazalni deo IVS. LP uredne veličine, PMK elongiran, fibrozno izmenjen, MR 1+, transmitralni protok uredan. Aorta u korenu 35mmHg. Perikard bez izliva, jačih ehoa iza zadnjeg zida. Pacijent je primljen u KJ, pod sumnjom na AKS i ordinirana odgovarajuća terapija. 11:30- Odmah po prijemu u KJ uvodi se u kateterizacionu salu gde mu je urađena koronarografija. Nalaz je sledeći: Na epikardnim koronarnim arterijama nema značajnih suženja. Nastavak medikamentne terapije.

U laboratorijskim nalazima markeri zapaljenja su bili sledeći (CRP 6.2mg/L, fibrinogen 4.5g/L, Leukociti 9.4 x10⁹/l, sa predominacijom neutrofila 7.66 x10⁹/l i povišenim rednostima hs TnI 17.79 ng/ml, AST 147 U/L, ALT 43 U/L, T. bilirubin 66.2Mmola/l.

Urađen je snimak pluća koji je pokazao uvećanu srčanu senku u obliku boce.

U KJ dobija terapiju za akutni miokarditis i srčanu insuficijenciju. Pacijent je relativno stabilan do 19:50 - kada dolazi do pogorsanja opšteg stanja i pada krvnog pritiska na 90/60 mmHg. Pacijent povraća, opšte stanje se dodatno pogoršava. Dolazi do respiratornog arresta, VF. Sprovode se mere CPR 60 min ali bez odgovora. Pacijent egzitira u 0:40.

Istog dana (21.03.2015) je urađena je obdukcija i postavljene su sledeće patološko- anatomske dijagnoze: Hypertophia ventriculi sinistri cordis. Cardiomegalia. Dilatatio ventricularum cordis, praecipuae ventriculi cordis sinistri kao i sledeće patološko-histološke dijagnoze: Myocarditis virosa. Necrosis cardiomyocytes focalis. Stasis myocardii gravis.

Diskusija

Prema defniciji koju su 1995.godine usvojile Svetska Zdravstvena Organizacija i Međunarodno Udruženje i Fondacija Kardiologa, miokarditis je definisan kao zapaljensko oboljenje srčanog mišića izazvano različitim

infektivnim i neinfektivnim uzročnicima, dijagnostikovano na osnovu utvrđenih histoloških, imunoloških i imunohistohemijskih kriterijuma.¹ Pravu incidencu miokarditisa je teško odrediti, jer se veruje da je većina slučajeva subklinička. Zbog izražene heterogenosti u kliničkom ispoljavanju i nekorišćenja endomiokardne biopsije rutinski, nemoguće je odrediti preciznu incidencu miokarditisa. Skoriji rezultati prospektivnih obdukcioni studija otkrili su da je učestalost miokarditisa kao uzroka iznenadne srčane smrti kod mladih odraslih osoba od 8.6-12%. Utvrđeno je i da je miokarditis uzrok nastanka dilatativne kardiomiopatije kod 9% pacijenata u velikim prospektivnim studijama. U većini studija koje su pratile pacijente sa akutnim miokarditisom zabeležena je veća učestalost kod pacijenata muškog pola, što se može smatrati posledicom protektivnog dejstva prirodnih hormonskih varijacija tokom imunskog odgovora kod žena^{2,3}.

Bolesnici sa miokarditisom mogu biti asimptomatski, mogu imati vrlo blage nespecifične simptome (npr, groznica, drhtavica, i gusenje), ili mogu pokazivati sve teže simptome (npr lupanje srca, sinkopa i iznenadnu smrt). Neki slučajevi dobijaju naglo pogoršavajući pravac; to se prikazuje kao akutni fulminantni miokarditis. Groznica je uobičajena. Prezentacija je akutna, s brzim nastupom insuficijencije srca koja može uzrokovati iznenadnu smrt. Manje od 2% svih slučajeva miokarditisa su fatalne, a to su slučajevi koji se najčešće prezentuju patologu. Uočena je blaga predominacija muskog pola. Većina slučajeva miokarditisa su akutna i dovode do ograničenja u svakodnevnim aktivnostima. Pacijenti obično pokazuju elektrokardiografske (ECG) promene, povećanje srčanih enzima, i neke od znakova sistemskog upalnog procesa (npr artralgiya, slabost, faringitis, tonzilitis, ili infekcije gornjih disajnih puteva). U takvim slučajevima, infekcija je najčešći uzrok, a virusne infekcije je daleko češća nego bakterijske infekcije. Iz etiološke perspektive, slučajevi miokarditisa obično spadaju u jednu od sledećih 4 glavnih kategorija:

- Infektivan
- Postvirusni, autoimunitetom izazvan
- Autoimunitetom posredovan (lupus miokarditis, gigantocelularni miokarditis [GCM])
- Povezan sa uzimanjem leka (hipersenzitivni miokarditis, toksični miokarditis)

U više od 50% pacijenata, miokarditis se smatra idiopatskim i vjeruje se da se javlja nakon virusne infekcije povezane sa imunim odgovorom čak i u odsustvu dokazivih virusnih antigena. U virusnom miokarditisu, identifikovan infektivni agens je prisutan u 10-100% slučajeva, prema različitim istraživanjima^{4,5,6,7,8,9}, ali kao najčešći uzrok se navode virusi, naročito iz grupe enterovirusa. Seroepidemiološke i molekularne studije povezuju Cocksackie virus B sa pojavom miokarditisa još od 1950-ih godina. Sojevi enterovirusa, kao što su Cocksackie virus B3 i B4, su dominantni virusi koji se kod pacijenata sa miokarditisom otkrivaju serološki ili direktnim molekularnim tehnikama kao što je reakcija lančane polimeraze (PCR) ili in situ hibridizacija.¹⁰ Dostupni podaci pokazuju da se miokarditis često javlja kada postoje epidemije virusnih infekcija, naročito respiratornih, gastrointestinalnih, i da je najčešća pojava u zimskom periodu. Nekoliko faktora

utiču na preciznije detektovanje agenasa, uključujući faze bolesti, metode koje se koriste za otkrivanje infektivnog agenasa, uzorak koji je analiziran (npr. srčano tkivo za endomiokardnu biopsiju [EMB], obdukcioni materijal, ili posredno iz seruma), količinu tkiva koja je na raspolaganju, i tumačenje rezultata.

Miokarditis povezan sa lekovima se histološki definiše kao hipersenzitivni miokarditis. Lekovi koji se povezuju sa miokarditisom su klozapin, penicilin, ampicilin, hidroklorotiazid, metildopa, i sulfonamidski lekovi. Objavljeno je da radioterapija i ubodi insekata mogu da dovedu do oštećenja srca. Toksični miokarditis uključuje oštećenja uzrokovana lekovima koja nisu posredovana preosetljivošću i koje ostaje i nakon prekida leka. To je takođe povezano sa kasnijim fazama upale miokarda koje su indukovane kateholaminima.

Miokarditis povezan sa bolestima vezivnog tkiva je prijavljen kod sistemskog eritematoznog lupusa, bolest mešanog vezivnog tkiva, reumatoidnog artritisa i u drugim stanjima. GCM- Miocarditis džinovskih ćelija se smatra idiopatskim.

Uobičajena je i pridružena upala perikarda. U većini slučajeva, ne postoji indikacija za endomiokardnu biopsiju (EMB), a dijagnoza se postavlja klinički.

Zahvaćenost miokarda je često difuzna, što daje visoku senzitivnost u EMB. U histološkim uzorku se obično otkriva nalaz limfocita, povremeno prikazujući eozinofiliju tipičnu za hipersenzitivni miokarditis. Gigantocelularni miokarditis (GCM) se takođe javlja u teškim slučajevima.

Neki slučajevi miokarditisa se odlikuju dugoročnom evolucijom ka kardiomiopatiji. U tih bolesnika, EMB ima nisku osjetljivost za otkrivanje upale. Prognoza je loša, a u nekim je slučajevima potrebna transplantacija srca. Nije neuobičajeno, da miokarditis koji pokazuje žarišni limfocitni proces vidi na obdukciji. U tim slučajevima, limfocitni miokarditis je opet najčešći histološki tip, ali hipersenzitivni miokarditis je također čest.

Laboratorijski testovi su nespecifični, a endomiokardna biopsija (EMB) ne sprovodi se u većini slučajeva. U studiji vojnih regruta gde su se koristile elektrokardiografske (ECG) promene, kliničke simptomi i povećanje srčanih enzima, procenjeno je da je godišnja incidenca bila oko 17 na 100.000 stanovnika.^{2,3} Nespecifični serumski markeri zapaljenja uključujući leukocite i C-reaktivni protein mogu biti povišeni u akutnom miokarditisu, ali normalne vrednosti ne isključuju mogućnost akutnog zapaljenskog procesa u miokardu kao što je slučaj kod našeg pacijenta. Srčani biomarkeri (troponini i kreatinkinaza) nisu dovoljno specifični ali mogu pomoći u potvrdi dijagnoze miokarditisa. Kod pacijenata sa akutnim miokarditisom serumske koncentracije troponina I i T su povišene češće u odnosu na miokardnu formu kreatinkinaze (CKMB), i imaju značajnu prognostičku vrednost kada su povišene.¹⁰ Troponin I ima visoku specifičnost (89%) ali ograničenu senzitivnost (34%) u postavljanju dijagnoze miokarditisa. Klinički i eksperimentalni podaci pokazali su da su povišene vrednosti srčanog troponina I su češće od povišenih vrednosti kreatin-kinaze MB kod pacijenata sa akutnim miokarditisom.¹¹

Kod svake sumnje na prisustvo miokarditisa treba izmeriti serumske vrednosti srčanih biomarkera. U

nekim istraživanjima je pokazano da kreatin-kinaza ili njena izoforma CK-MB nisu korisne za neinvazivnu procenu zbog niske prediktivne vrednosti za miokarditis. Lauer i sar. dokazali su u svom istraživanju da samo 28 od 80 pacijenata (35%) sa sumnjom na miokarditis ima povišene vrednosti troponina. Korišćenjem vrednosti troponina T u serumu sa graničnom vrednošću od 0.1 ng/mL, pokazali su da je senzitivnost za dokazivanje miokarditisa 53%, specifičnost 94%, pozitivna prediktivna vrednost 93%, i negativna prediktivna vrednost 56%.¹²

Ehokardiografski pregled je veoma bitan u postavljanju dijagnoze miokarditisa.

U ehokardiografskom prikazu levi ventrikul je uobičajeno normalne veličine ili blago dilatiran. Prisutni se segmentalni do višesegmentalni ispadi kinetike. U ranim stadijima fokalne upalne promene dovode do žarišnih nekroza i edema miokarda koji u kasnijim stadijumima mogu dovesti do globalnog zadebljanja zidova. Miokarditis može simulirati asimetričnu ili simetričnu hipertofiju miokarda. Pojačana ehogenost miokarda odraz je intersticijskog edema i infiltracije miocita. Fulminantni miokarditis kao što mu samo ime kaže, nastaje naglo sa izrazito teškom kliničkom slikom do kardiogenog šoka, sa ponekad dobrim ishodom. Levi ventrikul je uredne dijastolne imenzije (5.3 ± 0.9 cm) sa zadebljalim iv. septumom (1.2 ± 0.2 cm). Akutni miokarditis za razliku od toga po pravilu u početku prezentuje sa uvećanom dijastolnom dimenzijom levog ventrikula i urednim iv. septumom, međutim sa značajno lošijim oporavkom sistolne funkcije od fulminantnog miokarditisa. Veoma je značajno pitanje proširenja upalnog procesa i na desni ventrikul. Redukovane kinetike ne samo levog već i desnog ventrikula je značajan predskazatelj loše prognoze bolesnika. Doppler ehokardiografijom registruju se smetnje dijastolne relaksacije miokarda i prolazna mitralna regurgitacija bez elemenata endokarditisa.¹³ Kardiovaskularne magnetska rezonancija (MRI) pokazuje obećavajuće naznake za dijagnostikovanje miokarditisa in vivo.^{14,15} i bez rizika koji postoje u vezi endomiokardne biopsije. Na primer, pokazalo da postoji korelacija između upale mišićnog tkiva i poremećaja regionalnih signala na CMR¹⁶. Perikardni izliv otkriven kardiovaskularnim MRI može poslužiti kao novi dijagnostički kriterijum za neinvazivnu dijagnostiku miokarditisa u bolesnika koji imaju kliničke simptome nedavnog početka i normalnu funkciju leve komore.

Makroskopski nalaz

Većina nalaza u slučajevima miokarditisa sa smrtnim ishodom su nespecifični i uključuju normalne ili proširene komore. Omekšavanje i bledilo komora mogu biti prisutni. Istovremeno perikardni izliv i perikarditis mogu biti prisutni u slučajevima virusnih ili bakterijskih miokarditisa. U kasnim fazama miokarditisa može se pokazati fibroza koja može biti bilo fokalna ili difuzna, ali je raspodela često slučajna, za razliku od subendokardijalne fibroze se obično pojavljuju u ishemiji.

Mikroskopski nalaz

Endomiokardna biopsija (EMB) je uopšte indikovana, ako postoji oštećenje srca; dakle, ne sprovodi se u većini sumnjivih slučajeva miokarditisa. EMB može biti opravdana ako se sumnja na gigantocelularni miokarditis (GCM) (isključiti sarkoidozu) i kada je neobjašnjen nedavni početak popuštanja srca. Zabeležena incidenca miokarditisa u biopsijama kod de novo nastalog srčanog popuštanja je 5-15%,^{17,18} iako je, prema jednoj studiji, 12% pacijenata s novo nastalim srčanim popuštanjem dobili kliničku dijagnozu miokarditisa.¹⁹

Dallas kriterijumi za biopsijom postavljenju dijagnozu miokarditisa utvrđeni su 1987. godine, sastoje se od nekroze i inflamacije miocita. Pozitivna biopsija, međutim, ne korelira sa kliničkim simptomima. Na primer, razlike između fulminantnog i hroničnog miokarditisa, koji je dijagnostikovao klinički i može odgovoriti na imunosupresivna terapija, može pokazati samo minimalnu upalu zbog uzimanja uzoraka. Standardni Dallas patološki kriterijumi za dijagnostikovanje akutnog miokarditisa često su kritikovani kao restriktivni i teško reproducibilni. U tumačenju je prisutna varijabilnost, i nedostatak prognostičkog značaja i niske osetljivosti. Ova ograničenja su dovela do razvoja alternativne patološke klasifikacije sa kriterijumima koji se oslanjaju na otkrivanje određenih ćelija – antigena za površinsku imunoperoksidazu kao i detekcije anti-CD3, anti-CD4, anti-CD20, anti CD68. Ovi kriterijumi na koji se baziraju na protokolu bojenja imunoperoksidase imaju veću osetljivost i mogu imati veću prognostičku vrednost. Kliničko patološki kriterijumi su na primer, veoma važni za razlikovanje fulminantnog limfocitnog miokarditisa od akutnog limfocitnog miokarditisa. Na osnovu ovih kriterijuma, fulminantni limfocitni miokarditis ima brz početak sa prodromalnim periodom od dve nedelje pre početka simptoma i hemodinamskog kolapsa i ima generalno dobru prognozu. Za razliku od njega akutni limfocitni miokarditis, koji često ima brz početak i ne dovodi do hemodinamskog kolapsa ali je čest uzrok smrti ili transplantacije srca. Takođe je poznato da ova dva oblika miokarditisa nisu tako česta, što je dobro, ali ne smemo da zaboravimo da ne postoji ponekad pozitivna korelacija između kliničkih kriterijuma bolesti i histopatoloških kriterijuma i prognoze²⁰. Trenutno, bilo koja hronična upala srca dobijena biopsijom za novo nastalo popuštanje srca smatra se dijagnozom miokarditisa. Upala zbog ishemije je glavna diferencijalna dijagnoza na autopsiji, pogotovo na periferiji infarkta, gdje difuzni intersticijski neurofilni infiltrat može biti prisutan. Karakteristike značajne za ishemiju povezane sa upalom uključuju subendokardnu lokaciju, veliki udeo neutrofila i opsežnu nekrozu u odnosu na upale i zonski nekrozu u slučaju nereperfuzijskih infarkta.

Iz svega može da se zaključi da akutni miokarditis može da se prezentuje različitim simptomatologijom i kliničkom slikom od strane kardiovaskularnog ali i drugih sistema (gastrointestinalni) i može da ima fatalan ishod.

Literatura:

1. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 779-92.
2. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006; 113: 876-890.
3. Cooper LT. Myocarditis. *NEJM*. 2009; 360: 1526-38.
4. Archard LC, Richardson PJ, Olsen EG, Dubowitz V, Sewry C, Bowles NE. The role of Coxsackie B viruses in the pathogenesis of myocarditis, dilated cardiomyopathy and inflammatory muscle disease. *Biochem Soc Symp*. 1987. 53:51-62.
5. Jin O, Sole MJ, Butany JW, et al. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Circulation*. 1990 Jul. 82(1):8-16.
6. Nagai N, Ogura R, Seki A, Kajiyama M, Masumoto H, Sasaki M. Cardiac rescue of an infant with fulminant myocarditis using extracorporeal membrane oxygenation. *Jpn Circ J*. 1996 Sep. 60(9):699-702.
7. Ueno H, Yokota Y, Shiotani H, et al. Significance of detection of enterovirus RNA in myocardial tissues by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Int J Cardiol*. 1995 Sep. 51(2):157-64.
8. Winters GL, Costanzo-Nordin MR. Pathological findings in 2300 consecutive endomyocardial biopsies. *Mod Pathol*. 1991 Jul. 4(4):441-8.
9. Guarner J, Bhatnagar J, Shieh WJ, et al. Histopathologic, immunohistochemical, and polymerase chain reaction assays in the study of cases with fatal sporadic myocarditis. *Hum Pathol*. 2007 Sep. 38(9):1412-9.
10. Liu PP, Mason JW. Advances in understanding myocarditis. *Circulation*. 2001; 104: 1076-1082.
11. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 779-92.
12. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006; 113: 876-890
13. Vjeran Nikolić, C-Heitzler, Marin Pavlov, Zdravko Babić, Nikola Bulj: Myocarditiis. *Kardio list*. 2008;3(4-5):35.