

# Diagnostika a liečba akútnej myokarditídy u detí

MUDr. Pavol Kunovský, PhD., MBA<sup>1,2</sup>, MUDr. Peter Olejník PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>JIS kardiologického oddelenia DKC, NÚSCH, a. s., Bratislava

<sup>2</sup>Klinika detskej kardiológie LF UK a DKC, NÚSCH, a. s., Bratislava

**Diagnostika akútnej myokarditídy je náročná pre jej variabilný priebeh, ako aj preto, že neexistuje žiadna vyšetrovacia metóda, ktorá by s istotou diagnózu akútnej myokarditídy (AM) potvrdila alebo vyvrátila. Najčastejšou príčinou myokarditídy v našich zemepisných šírkach je vírusová etiológia. V diagnostike sú najdôležitejšie typická anamnéza, EKG, ECHO, magnetická rezonancia srdca (cMRI) a z laboratórnych vyšetrení hodnoty troponínu T (TrT). Variabilná liečba AM závisí od variabilných klinických foriem a priebehu ochorenia. Agresívne liečime fulminantnú myokarditídu (FM), ktorá má výbornú prognózu. V našich podmienkach podávame imunoglobulíny pri FM a AM s ejection fraction (EF) < 40 % prvých 24 – 48 hodín. U detí so zvýšeným TrT, kardiomegáliou, EF ľavej komory (LV) < 40 % a dilatovanou LV je vhodné ich rýchle preloženie do detského kardiocentra (DKC) ešte pred vznikom kardiogénneho šoku. Môžu vyžadovať mechanickú podporu cirkulácie alebo transplantáciu srdca (HTX). Dôležité je dôsledné dlhodobé sledovanie týchto pacientov. Hoci v posledných rokoch sa dosiahli pozoruhodné pokroky v diagnostike, pochopení patofyziologických mechanizmov a v liečbe myokarditídy, štandardné liečebné stratégie sa vo väčšine prípadov obmedzujú na liečbu srdcového zlyhania.**

**Kľúčové slová:** akútna myokarditída, vírusová etiológia, závažné srdcové zlyhanie, imunoglobulíny

## Diagnosis and treatment of acute myocarditis in children

**Both, the diagnosis and treatment of acute myocarditis (AM), are challenging due to its variable course and the inability of any method to confirm or refute the diagnosis of acute myocarditis with sufficient certainty. The most common cause of myocarditis in Central Europe is viral infection. A typical medical history, ECG, echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging (cMRI) and troponin T (TrT) are most important in establishing the diagnosis. The variable treatments of AM reflect its variable clinical forms and course. Fulminant myocarditis (FM) is treated aggressively with excellent prognosis. In our centre, immunoglobulins are administered for FM and AM with an ejection fraction (EF) < 40 % for the first 24 – 48 hours. In children with increased TrT, cardiomegaly, left ventricle ejection fraction (LV EF) < 40 % and dilated LV, rapid transfer to a paediatric cardiocenter (DKC) is appropriate before the onset of cardiogenic shock. Mechanical circulatory support or heart transplantation (HTX) may be required. Consistent long-term follow-up of these patients is of paramount importance. Although remarkable advances in diagnosis, understanding of pathophysiological mechanisms and in the treatment of myocarditis have been achieved in recent years, standard treatment strategies are in most cases limited to the treatment of heart failure.**

**Key words:** acute myocarditis, viral aetiology, serious heart failure, immunoglobulins

Pediatr. prax, 2019;20(3):122-127

V roku 1749 lekár Ľudovíta XV. Jean-Baptiste Sénac ako prvý opísal zápal srdcového svalu s komentárom, že sa ťažko diagnostikuje, a aj keď určíme diagnózu, nevieme ho efektívne liečiť. V súčasnosti myokarditída zostáva v mnohých aspektoch rovnako nepochopená ako pred 270 rokmi. Experimentálne zvieracie modely síce pomohli porozumieť patofyziologickému procesu, no exaktná diagnostika a efektívna liečba je stále predmetom kontroverzií. Diagnostika akútnej myokarditídy (AM) preto patrí aj dnes medzi najťažšie v kardiológii, jednak pre jej variabilný priebeh, ako aj preto, že ani dnes neexistuje žiadna vyšetrovacia metóda, ktorá by s istotou diagnózu AM potvrdila alebo vyvrátila (1). Okrem toho, u detí nie sú k dispozícii randomizované kontrolné štúdie potvrdzujúce používanú

liečbu a v mnohých aspektoch sa stále vyskytujú protichodné údaje.

## Patofyziológia

Predpokladaná patofyziológia myokarditídy sa vysvetľuje na základe experimentálnych prác na myšiach. Tieto modely enterovírusovej myokarditídy naznačujú, že priebeh vírusovej myokarditídy charakterizujú 3 fázy. V prvej fáze dôjde k vstupu vírusu do myocytov cez špecifický receptor. Dochádza k akútne mu poškodeniu myocytov vyvolanému replikáciou vírusu. To vedie k ich nekróze, expozícii intracelulárnych antigénov (napríklad kardiálneho myozínu) a k aktivácii imunitného systému s inváziou NK buniek, makrofágov a T lymfocytov. Akútna fáza myokarditídy trvá len niekoľko dní. Po akútnej fáze vírusom indukovaného

poškodenia je druhá fáza charakterizovaná (auto)imunitnými reakciami. Túto subakútnu fázu, ktorá trvá niekoľko týždňov až niekoľko mesiacov, definujú aktívované vírusovo špecifické T lymfocyty, ktoré môžu poškodzovať hostiteľské orgány. Aktivácia cytokínov (TNF alfa, interleukín 1 a 6) a protilátok proti vírusovým a srdcovým proteínom môže zhoršiť poškodenie srdca a jeho kontraktívnu funkciu. U väčšiny pacientov s myokarditídou imunitná odpoveď ustupuje s elimináciou vírusu a funkcia ľavej komory (LV) sa môže upraviť bez následkov. U niektorých pacientov pretrvávajú (auto)imunitné procesy nezávisle od prítomnosti vírusového genómu v myokarde a vedú k chronickej fáze, ktorú charakterizuje remodelácia myokardu a vývoj dilatačnej kardiomyopatie (DKMP).

**Tabuľka 1.** Najčastejšie vírusy spôsobujúce myokarditídu

Coxsackie A, B vírus
Adenovírus
Echovírus
Vírus chrípky A
Parvovírus B19
Epstein-Barrovej vírus
Varicella zoster vírus
Ľudský herpes vírus 6
HIV vírus
Cytomegalovírus
RS vírus
Hepatitis C vírus

### Etiológia

Na rozvoji myokarditídy sa podieľa celý rad infekčných aj neinfekčných činiteľov, pričom nemenej dôležitá je reakcia imunitného systému postihnutého organizmu. Hlavne na tejto odpovedi záleží, či pôjde o miernu prechodnú imunitnú odpoveď alebo fulminantné ochorenie. Myokarditídu môže spôsobiť široké spektrum infekčných agensov vrátane vírusov, baktérií, chlamýdií, rickettsií, húb a prvokov, ako aj neinfekčných spúšťačov, ako sú toxíny a hypersenzitívne reakcie. V našich zemepisných šírkach však vírusová etiológia predstavuje najčastejšiu príčinu myokarditídy, najmä u detí. Na základe moderných diagnostických metód, ako je PCR amplifikácia a *in situ* hybridizácia, môžeme identifikovať najčastejších vírusových pôvodcov. Použitím týchto techník sa podarilo dokázať, že vírusový genóm dokáže perzistovať v kardiomyocytoch rôzne dlhý čas, s rozlične intenzívnou sprievodnou zápalovou bunkovou infiltráciou. Hoci enterovírusy sa klasicky identifikovali ako najčastejšie etiologické agens, PCR amplifikáciou a vírusovo špecifickou *in situ* hybridizáciou sa zistili predtým nediagnostikované vírusy, ako je adenovírus, parvovírus B19, ľudský herpesvírus 6, vírus hepatitídy C, vírus chrípky A, vírus Epstein-Barrovej, cytomegalovírus a vírus imunodeficiencie (HIV) (2). Tabuľka 1 ukazuje najčastejšie vírusy spôsobujúce myokarditídu.

### Incidencia

Skutočný výskyt myokarditídy v detskej populácii sa zisťuje ťažko vzhľadom na širokú škálu prezentácií, relatívnu zriedkavosť symptómov zo strany kardiovaskulárneho systému,

častý subklinický priebeh ochorenia alebo klinickú prezentáciu, ktorá sa mylne vyhodnotí ako chrípka. Incidencia klinicky významných prípadov sa odhaduje na 0,1 – 0,6 %. Postihnutí môžu byť pacienti všetkých vekových kategórií, ale väčšina epizód sa vyskytuje u dojčiat a adolescentov; viac ako polovica všetkých prípadov sa pozoruje v prvom roku života. Dôvod tohto neobvyklého bimodálneho rozdelenia veku je nejasný. American Heart Association a American College of Cardiology uvádzajú myokarditídu ako tretiu hlavnú príčinu náhlejšej srdcovej smrti u aktívnych športovcov (3).

### Klinická prezentácia

Myokarditída sa prezentuje širokým spektrom príznakov od asymptomatickej formy k miernej letargii, arytmiám, až ku kompletnému kardiovaskulárnemu kolapsu a smrti. Môže sa prezentovať ako fulminantná, akútna alebo chronická. Charakteristické pre fulminantnú myokarditídu je, že sa prejaví náhle po prekonaní vírusového ochorenia závažným srdcovým zlyhaním s cirkulačným kolapsom. Fulminantná myokarditída (FM) sa u detí vyskytuje v 20 – 30 %, čo je častejšie, ako tomu býva u dospelých (4). Napriek dramatickej prezentácii, ak sa agresívne lieči vrátane mechanickej podpory cirkulácie (ECMO alebo podporný komorový systém – VAD), môže dôjsť ku kompletnému vyliečeniu s menším rizikom prechodu do DKMP. AM má menej zreteľný začiatok, iniciálne s menej závažnou kompromitáciou hemodynamiky, no môže progredovať do DKMP. D'Ambrosio a spol. uvádzajú, že u 21 % pacientov s diagnostikovanou AM došlo v priebehu 3 rokov k rozvoju DKMP (5). Chronická myokarditída je ochorenie, ktoré perzistuje viac ako 3 mesiace. Klinická prezentácia sa tiež líši podľa veku detí. U novorodencov vidíme nešpecifické symptómy ako horúčka, iritabilita, bledosť, odmietanie stravy. Aj u starších detí môžu byť symptómy variabilné, ako napríklad nešpecifické respiračné ochorenia horných ciest dýchacích, horúčka, bolesti svalov, nádcha, nechutenstvo a vracanie. Bolesti na hrudníku z podráždenia perikardu sú nešpecifické a vyskytujú sa len v menšom počte prípadov. Atypickou prezentáciou

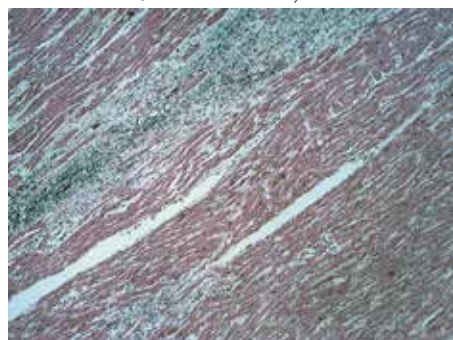
myokarditídy môžu byť aj synkopy, krčče a v 12 % môže byť myokarditída príčinou náhlejšej kardiálnej smrti u adolescentov a mladých dospelých (6).

S ohľadom na nešpecifickú symptomatológiu u väčšiny pacientov je stanovenie diagnózy na podklade klinického vyšetrenia pri iniciálnej prezentácii ťažké, čo spôsobuje, že väčšinou sa pri prvom vyšetrení nestanoví správna diagnóza. Na možnosť myokarditídy sa myslí, ak je prítomná tachykardia u ináč zdravého dieťaťa bez zjavnej príčiny, ako je horúčka alebo dehydratácia. U detí so závažným zlyhaním srdca vidíme respiračné príznaky ako tachypnoe a dyspnoe, potenie, tachykardia a pri auskultácii počujeme galopov rytmus, na periférii hmatáme oslabené pulzácie, často býva hepatomegália. Galopov rytmus najlepšie počujeme na hrote srdca. Pri podozrení na myokarditídu sa aj u asymptomatických alebo mierne symptomatických pacientov odporúča prijatie do nemocnice, až kým sa nestanoví definitívna diagnóza, pretože stav sa môže rýchlo významne zhoršiť, napríklad pri vzniku závažnej atrioventrikulárnej blokády alebo život ohrozujúcich arytmiách, aj keď pri prezentácii bola systolická funkcia srdca normálna.

### Diagnostika

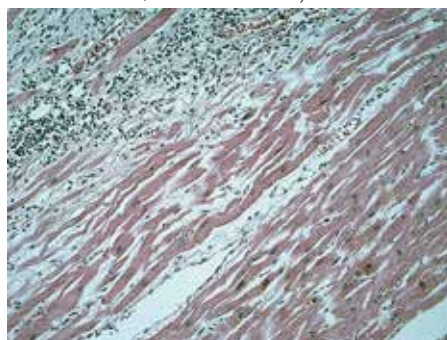
Hoci sa na definitívne potvrdenie diagnózy myokarditídy vyžaduje prevedenie endomyokardiálnej biopsie (EMB), riziko komplikácií je jednou z najdôležitejších príčin (okrem mnohých iných), prečo ju bežne nerobíme. Aj keď sa opisuje pri EMB detí pomerne nízka morbidita a mortalita, tieto údaje sú zväčša z vyšetrení realizovaných pri sledovaní rejekcie po transplantácii srdca. EMB na zhodnotenie DKMP majú vyššiu mortalitu – okolo 1 %, a morbiditu 11 %. Najvyššie riziko EMB bolo opísané u malých chorých detí s podozrením na myokarditídu na inotropnej podpore. Napriek zavedeniu molekulárnych a histochemických vyšetrení vzoriek pretrváva veľká premenlivosť vzhľadom na viaceré faktory ako variabilita vo vyhodnocovaní, v kvalite odobraných vzoriek, štádiu prezentácie, rôznych príčinách a rôznej závažnosti ochorenia. Postihnutie myokardu môže byť tiež difúzne alebo fokálne, postihujúce ktorúkoľvek stenu

**Obrázok 1.** Histologický obraz akútnej myokarditídy so zápalovou infiltráciou a prítomnosťou nekrózy myocytov (z archívu primára MUDr. P. Martanoviča, ÚDZS Bratislava)



Farbenie hematoxylin eozínom, zväčšenie 40-krát. V strede preparátu vidíme myokard s ložiskovým nahromadením guľatojadrových zápalových elementov.

**Obrázok 2.** Histologický obraz akútnej myokarditídy so zápalovou infiltráciou a prítomnosťou nekrózy myocytov (z archívu primára MUDr. P. Martanoviča, ÚDZS Bratislava)



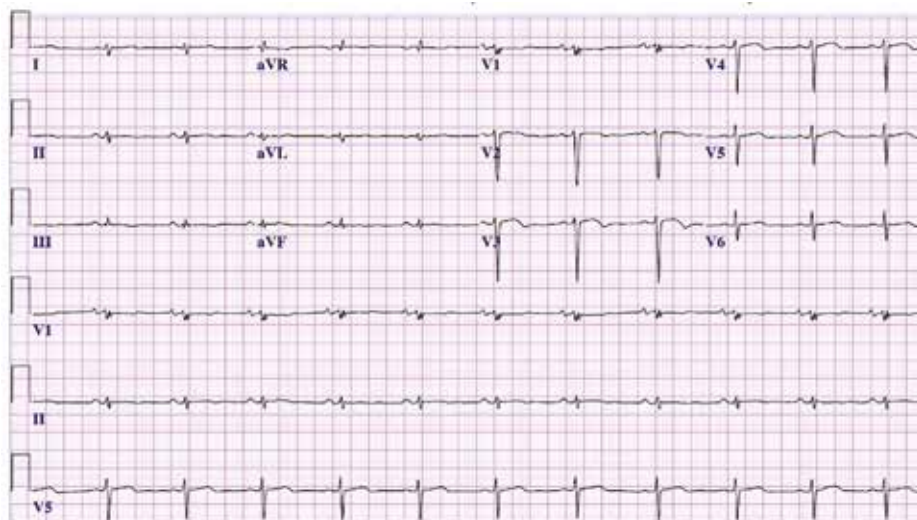
Farbenie hematoxylin eozínom, zväčšenie 100-krát. V strede preparátu vidíme známky poškodenia kardiomyocytov.

**Tabuľka 2.** Návrh klasifikácie myokarditíd podľa kliniky, EKG, a zobrazovacích metód (7)

#### DIAGNÓZA MYOKARDITÍDY

Definitívna	Pravdepodobne akútna	Možná subklinická akútna
histologický/ imunohistologický dôkaz myokarditídy	klinický kontext možného myokardiálneho poškodenia s kardiovaskulárnou symptomatológiou a najmenej 1 dole uvedený faktor	klinický kontext možného myokardiálneho poškodenia bez kardiovaskulárnej symptomatológie a najmenej 1 dole uvedený faktor
	1) zvýšené biomarkery srdcového poškodenia 2) pozitívny EKG nález 3) abnormálna funkcia srdca na echu alebo MRI	

**Obrázok 3.** EKG pacienta s akútnou myokarditídou s výrazne zníženou voltážou v končatinových zvodoch a plochými T vlnami



komôr v rôznom stupni a v rôznych štádiách ochorenia. Obrázok 1 a 2 ukazujú histologický obraz akútnej myokarditídy so zápalovou infiltráciou a prítomnosťou nekrózy myocytov.

Tabuľka 2 uvádza návrh klasifikácie myokarditíd podľa kliniky, EKG a zobrazovacích metód (adaptované podľa Sagara) (7).

Na určenie diagnózy najčastejšie využívame röntgen (RTG) hrudníka, elektrokardiografiu a echokardiografické vyšetrenie.

#### Elektrokardiogram

EKG v diagnostike myokarditídy má síce nízku senzitivitu, ale abnormality sa vyskytujú takmer u všetkých pacientov. Často je prítomná sinusová tachykardia s difúzne nízkou voltážou. Väčšinou vidíme nešpecifické zmeny T vlny a ST segmentu včítane elevácie ST segmentu napodobňujúcej infarkt myokardu. Pacienti sa tiež môžu prezentovať komorovou alebo supraventrikulárnou tachykardiou a rôznym stupňom

atrio ventrikulárnej blokády. Predĺženie intervalu QRS > 120 ms sa ukazuje ako nezávislý prediktor srdcovej smrti alebo nutnosti transplantácie srdca (9). Preto EKG u pacientov s podozrením na myokarditídu predstavuje ľahko dostupný nástroj na stratifikáciu rizika. Obrázok 3 ukazuje typický EKG nález u pacienta s akútnou myokarditídou.

#### RTG

Na RTG hrudníka môžeme vidieť kardiomegáliu s obrazom kongescie pľúc.

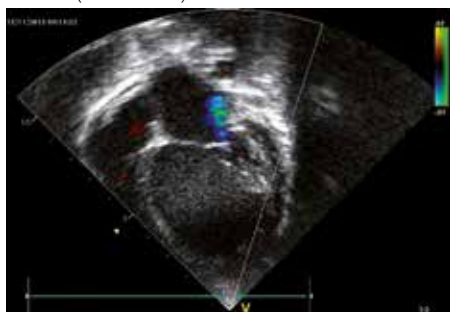
#### Echokardiografia

Echokardiografické vyšetrenie je veľmi užitočné, aj keď nešpecifické. Umožňuje vyhodnotenie veľkosti srdcových komôr a hrúbky steny, ako aj systolickej a diastolickej funkcie, ktorá je často znížená. Je to jeden z najdôležitejších nástrojov na vylúčenie iných príčin srdcového zlyhania (SZ) ako chlopňové chyby alebo iné kardiomyopatie. Pacienti s fulminantnou myokarditídou majú často normálne veľkosti srdcových komôr so zvýšenou hrúbkou septa pri akútnom edéme myokardu, pri zhoršenej kontraktilite, zatiaľ čo pacienti s akútnou myokarditídou majú výraznú dilatáciu ľavej komory so zhoršenou funkciou a normálnu hrúbku steny (10). Obrázok 4 ukazuje typický echokardiografický nález u dojčťa s akútnou myokarditídou s dilatáciou ľavej komory a s mitrálnou regurgitáciou.

#### Magnetická rezonancia

Vyšetrenie srdca magnetickou rezonanciou (cMRI) sa stalo štandardom pre diagnostiku myokardiálneho zápalu a kardiomyocytárneho poškodenia. Obzvlášť užitočná je u pediatrických pacientov, berúc do úvahy riziká spojené s biopsiou u detí. Okrem poskytovania informácií o anatomickej a morfolologickej stavbe myokardu informuje aj o tkanivovej charakteristike pomocou využitia T1 a T2 vážených obrazov. Hodnotia sa tri markery tkanivového poškodenia, a to intracelulárny a intersticiálny edém, hyperémia a nekróza alebo fibróza (8, 11). Na diagnostikovanie myokarditídy je najpresnejšia tzv. metóda neskorého vychytávania, („late enhancement“). Ide o postkontrastné sytienie myokardu,

**Obrázok 4.** Echokardiogram v 4-dutinovom apikálnom zobrazení dojčťa s akútnou myokarditídou (archív DKC)



Typická je dilatácia ľavej komory, ktorá má skoro guľovitý tvar. Jet mitrálnej regurgitácie sa zobrazuje modrou farbou.

pri ktorom sa kontrastná látka pri myokardiálnom zápale vychytá najčastejšie v subepikardiálnej a intramyokardiálnej lokalizácii, na rozdiel od subendokardiálnej a transmuralnej lokalizácie pri ischemickom poškodení. Skenovaním bez využitia gadolínovej kontrastnej látky je možné zobraziť typický edém myokardu, ako aj zhodnotiť potenciálnu systolickú dysfunkciu ľavej komory. Samotný zápal myokardu a tiež možné nekrotické postihnutie myokardu je detegovateľné skenovaním s využitím gadolínovej kontrastnej látky (pozri obrázok 5).

U pacientov s potvrdenou myokarditídou sa odporúča zrealizovať kontrolné cMRI vyšetrenie s niekoľkotýždňovým odstupom od ústupu klinických príznakov. Toto kontrolné vyšetrenie má významnú prognostickú hodnotu, keďže sa podľa jeho výsledku dá odlíšiť nekomplikovaný, prechodný zápal myokardu od komplikovaného, perzistentného zápalu myokardu s horšou prognózou. cMRI v súčasnom stave technológie nie je možné využiť u najmenších a kriticky chorých detí pre vysokú frekvenciu srdca a nízku svalovú hmotnosť, čo bráni presnému zobrazeniu. Vyšetrenie magnetickou rezonanciou a EMB nepatrí do spektra vyšetrení v akútnom stave v rajónnych a krajských nemocniciach.

### Laboratórne vyšetrenia

Nešpecifické sérové markery zápalu ako sedimentácia erytrocytov, leukocytóza, C-reaktívny proteín (CRP) bývajú často zvýšené, ale normálne hodnoty nevylučujú akútnu myokarditídu. Vyšetrovanie vírusovej sérológie nemá výpovednú hodnotu. Korelácia

**Obrázok 5.** cMRI u 17-ročnej pacientky s myokarditídou a vysoko elevovanými hodnotami TrT



Positívny nález neskorého vysycovania gadolína (hyperintenzívna oblasť označená šipkami) subepikardiálne v inferiorných segmentoch ľavej komory srdca. Zobrazenie v krátkej parasternálnej osi srdca.

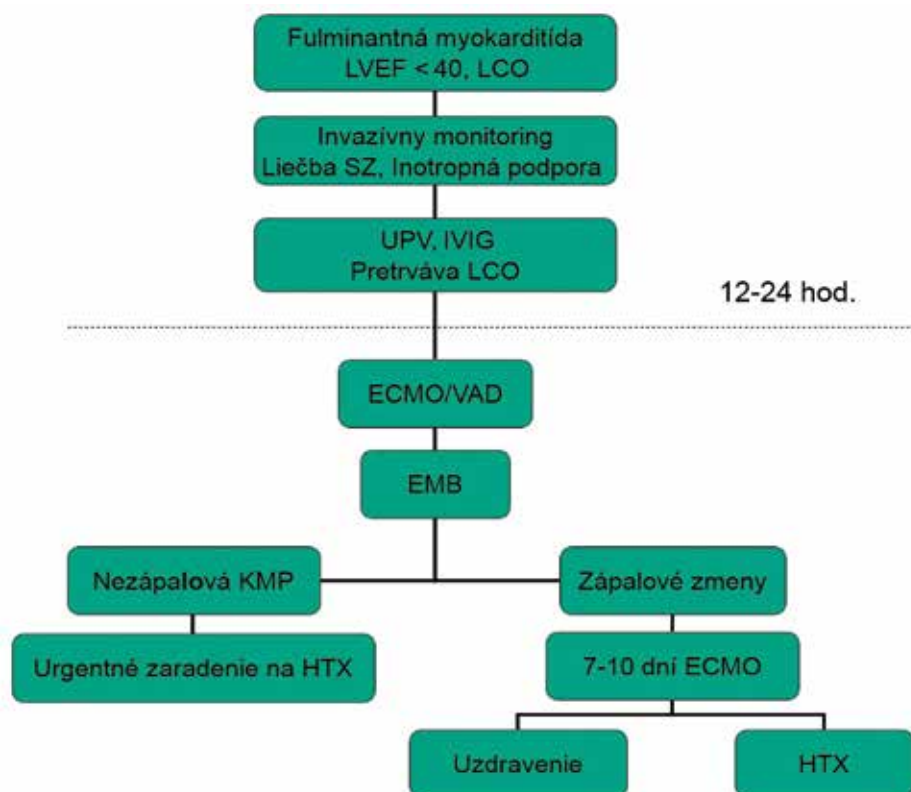
medzi pozitívnou sérológiou a EMB sa ukázala len okolo 9 % (12). Diagnostická hodnota sérológie je tiež obmedzená v tom, že väčšia časť vírusov považovaných za kauzálne pri vzniku myokarditídy má vysokú prevalenciu v populácii, napríklad > 70 % populácie v Nemecku bolo séropozitívnych na IgG PVB19 (13). U detí s novovzniknutým srdcovým zlyhaním je užitočnejšie vyšetriť PCR v sére na prítomnosť vírusových genómov. Ak sa zistí prítomnosť parvovírusu B19, CMV, EBV alebo HHV-6, na preukázanie primárnej infekcie by mala byť potvrdená aj pozitívita IgM titrov (7). Za veľmi užitočné považujeme vyšetrenie indikátorov srdcového poškodenia, ktoré pri klinickom podozrení na AM vždy vyšetrujeme. Troponín T a I sú zvýšené najmenej u 50 % pacientov s biopticky dokázanou myokarditídou. U detí sa hodnota troponínu T viac ako 52 ng/l považuje za relevantnú pri stanovení diagnózy AM. V klinických štúdiách sa dokázal jeho prognostický význam u detí s 83 % špecifitou a 71 % senzitivitou (14). Vyšetrojeme tiež MB frakciu kreatínkinázy a NT-proBNP ako marker srdcového zlyhania. Nešpecifickým nálezom sú zvýšené hodnoty laktátdehydrogenázy, aminotransferáz (AST) a tiež vyšetrenia adekvátnosti periférnej a splachnickej perfúzie ako sérový laktát a kreatinín.

### Liečba

Cieľom liečby je upraviť srdcové zlyhávanie a predísť prechodu do DKMP. Prístup k liečbe myokarditídy sa líši v závislosti od závažnosti prezentácie. Liečba je primárne podporná, ak sa očakáva spontánne obnovenie srdcovej funkcie. Dôležitý je pokoj na lôžku, hlavne pri zvýšenej teplote a aktívnom systémovom zápale. Pri subakútnom srdcovom zlyhaní je stále základom liečby podporná liečba srdcového zlyhania inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) alebo blokátormi AT receptorov, antagonistami aldosterónu, diuretikami a po stabilizácii tiež betablokátormi. Digoxín sa v akútnej fáze neodporúča na základe údajov z experimentálnych štúdií vírusových myokarditíd u myši, u ktorých zvyšoval mortalitu.

U detí so závažnou dysfunkciou myokardu a nízkym srdcovým výdajom (LCO) môžu byť užitočné inodilatátory, ako je milrinón alebo kalciový senzitizer levosimendan, za predpokladu, že pacienti nie sú hypotenzi. V poslednom čase s výhodou používame iniciálne infúziu levosimendanu, ktorú pri prípadnom poklese tlaku môžeme kombinovať s infúziou noradrenalínu v nízkej dávke. Vzhľadom na riziko hypotenzie a možnosti zhoršenia dysfunkcie myokardu je vhodnejšie začať takúto liečbu až v terciárnom centre a nie pred alebo počas transportu. Pri kritickej hypotenzii a známkach LCO sa nevyhneme použitiu katecholamínov ako dobutamín alebo adrenalín. Snažíme sa podávať čo najnižšie dávky, uvedomujúc si ich nežiaduce účinky na spotrebu kyslíka a ich arytmogenicitu. Betablokatory sa v akútnej fáze myokarditídy neindikujú, pri hroziacej resuscitácii by mali nepriaznivý efekt. FM je život ohrozujúce ochorenie, na ktoré musíme myslieť pri diferenciálnej diagnostike stavov so známkami závažného srdcového zlyhania. Dôležitý je proaktívny manažment so zvážením potreby intubácie a umelej pľúcnej ventilácie (UPV), inotropnej podpory, transkutánnej stimulácie a včasného transportu do kardiocentra. Každá z týchto intervencií môže ešte zhoršiť už tak labilný stav pacienta, ak sa jej nevenuje mimoriadna starostlivosť. U pacientov v kardiogénnom šoku, ktorí sa zhoršujú napriek maximálnej liečbe, môže byť potrebná mechanická

Obrázok 6. Základný algoritmus liečby FM



podpora cirkulácie na preklenutie obdobia do zlepšenia a normalizácie funkcie srdca alebo do transplantácie srdca (HTX). Urýchlený a bezpečný transport do centra, ktoré môže v prípade potreby poskytnúť mechanickú podporu cirkulácie, môže podstatne zmeniť prognózu týchto pacientov, u ktorých je možná vo vysokom percente úplná úprava funkcie srdca. S rastúcou dostupnosťou a skúsenosťami s ECMO a parakorporálnymi pulzatilnými systémami mechanickej podpory srdca premostíme stále viac mladých pacientov k uzdraveniu alebo HTX, ktorá zostáva poslednou terapeutickou možnosťou pre deti s ťažkým srdcovým zlyhaním (15). Nie sú však bez závažných rizík ako krvácanie, infekčné komplikácie, život ohrozujúce embolizácie do centrálnej nervovej sústavy (CNS) a poškodenie kanylovaných ciev. Dôležité je správne a včasné načasovanie, pred vznikom multiorgánového zlyhania. Opisuje sa až 80 % prežítie s vyliečením alebo HTX (pozri obrázok 6) (16).

### Imunomodulačná liečba

Priaznivý efekt imunomodulácie zostáva stále kontroverznou otázkou. U detí sa najčastejšie používajú intravenózne imunoglobulíny (IVIG). Predpokladá sa, že IVIG suprimujú imunologickú odpoveď,

nahradiť protilátky, napomáhajú odstráneniu vírusov a odstráneniu zápalových cytokínov, ktoré prispievajú k deštrukcii myocytov. Imunomodulačné účinky IVIG nie sú limitované len na humorálnu imunitu, mení sa aj bunková imunoregulácia. Na podklade mnohých prípadových štúdií sa liečba IVIG stala súčasťou rutinej praxe u pacientov s AM v mnohých centrách, napriek tomu, že neexistuje ani jedna štúdia triedy I alebo metaanalýza definitívne podporujúca používanie IVIG v liečbe AM u detí alebo dospelých.

Na základe analýz Cochranovej databázy sa neodporúča rutinne podávať IVIG pediatrickým alebo dospelým pacientom s predpokladanou vírusovou myokarditídou (17). Vzhľadom na to, že majú len minimálne nežiaduce účinky, ako aj na stále pretrvávajúcu kontroverziu o ich užitočnosti, v našom centre ich indikujeme u tých pacientov v akútnom štádiu, u ktorých je jednoznačne znížená funkcia srdca s dilatáciou LV, zvýšenou hladinou TrT a pozitívnou anamnézou. Podávame 2 g/kg IVIG v priebehu 24 alebo 48 hodín podľa hmotnosti pacienta.

### Imunosupresívna liečba

V súčasnosti dostupné informácie neoprávňujú na rutinné používanie

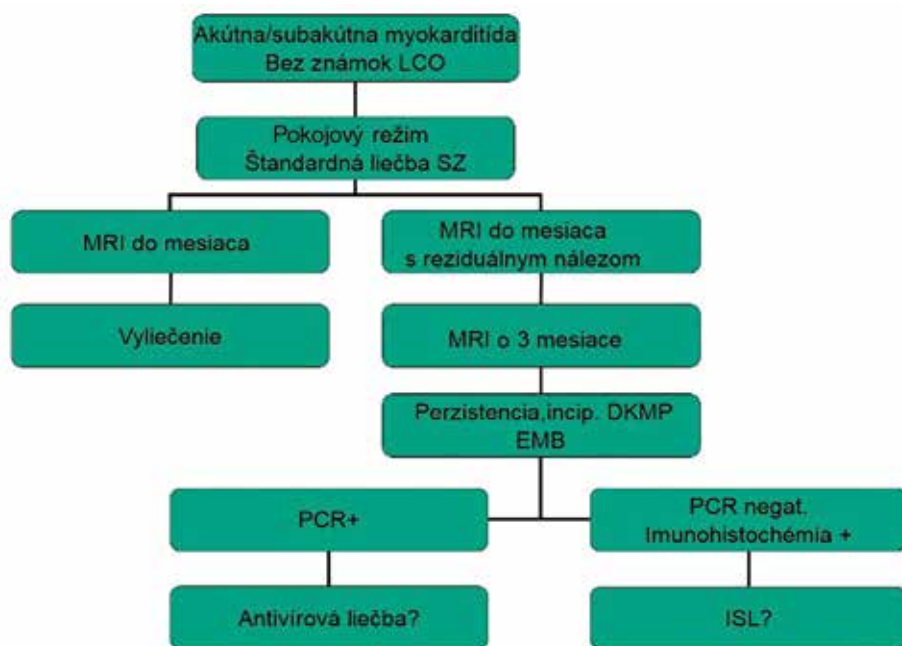
imunosupresívnej (ISL) liečby AM až na niekoľko výnimiek ako potenciálne život zachraňujúca opcia u pacientov v kardiogénnom šoku bez zlepšenia po konvenčnej liečbe s život ohrozujúcimi komorovými tachykardiami, u ktorých myslíme na možnosť obrovskobunkovej alebo eozinofilnej myokarditídy (18). U týchto pacientov sa indikuje EMB. Nemala by sa podávať vo včasnom štádiu ochorenia, v ktorom pri najmenšom niektoré komponenty včasnej imunologickej odpovede majú pozitívny efekt a nemali by sa potláčať. ISL môže teoreticky zhoršiť eradikáciu vírusov zo srdca. Perzistencia vírusov v srdci môže byť vážnym problémom u imunosuprimovaného pacienta. V súčasnosti nemáme relevantné metaanalýzy s ohľadom na značnú heterogenitu existujúcich štúdií v zmysle diagnostiky, metodológie, liečebných protokolov, ako aj výsledkov. Nepotvrdilo sa, že ISL zlepšuje liečbu detí s AM. V prípade prechodu do chronického stavu, po potvrdení perzistencie zápalového procesu cMRI a vylúčení perzistujúcej vírusovej infekcie EMB s imunohistochemickým (IHCH) potvrdením imunitnej reakcie sa indikuje ISL. Najčastejšie sa používa kombinácia prednizónu a azatioprínu.

### Antivírusová liečba

Intuitívne by sme v liečbe vírusovej myokarditídy mohli očakávať pozitívny efekt protivírusovej liečby. Problémom je, že typická prezentácia je už po prebehnutom vírusovom ochorení, v štádiu sekundárnej imunitnej odpovede, pri ktorej už nemá antivírusová liečba žiaden efekt. Predbežné údaje u pacientov s dysfunkciou ľavej komory liečených interferónom beta naznačujú, že dochádza k eliminácii enterovírusových a adenovírusových genómov so zlepšením funkčnej triedy NYHA.

### Fyzická aktivita

V priebehu AM a aj po úspešnej rekonvalescencii neodporúčame aeróbnu aktivitu aktívnym športovcom minimálne 6 mesiacov. Návrat k tréningu je možný až po úplnej obnove funkcie LV, normalizácii jej rozmerov, a ak nie sú prítomné žiadne klinicky relevantné arytmie. Po návrate do tréningového režimu sa odporúčajú pravidelné 6-mesačné kontroly. Podobný režim platí aj pre nešportovcov.

**Obrázok 7.** Základný algoritmus liečby AM a postup pri prechode do chronickej formy – DKMP

### Prognóza

Prognóza pacientov s myokarditídou závisí od príčiny AM, stupňa závažnosti a klinickej prezentácie. Pacienti so zachovanou ejekčnou frakciou LV majú dobrú prognózu s vysokým percentom spontánnej úpravy bez následkov. Fulminantná forma prezentujúca sa hemodynamickou kompromitáciou má vynikajúcu dlhodobú prognózu s väčšou pravdepodobnosťou kompletného uzdravenia ako u pacientov s AM za predpokladu, že poskytneme včas agresívnu farmakologickú liečbu a/alebo mechanickú podporu cirkulácie. Rizikové faktory úmrtia alebo HTX sú nízky systolický, diastolický a stredný tlak a biventrikulárne zlyhávanie pri prezentácii, tachykardia a predĺženie QRS intervalu nad 120 ms. V dlhodobom sledovaní sa vyvinie približne u 21 % pacientov v priebehu 3 rokov DKMP (5). Približne u dvoch tretín detí dochádza ku kompletnému uzdraveniu, u 10 % k čiastočnému a 24 % zomrie alebo sa podrobí HTX. Jednoročné prežívanie bez HTX sa opisuje u 81 %, po 5 rokoch je to 74 % bez rozdielu použitej liečby (19). Veľmi zlú prognózu majú tiež novorodenci s AM v perinatálnom období s mortalitou až 90 %.

### Záver

Variabilná liečba AM závisí od premenlivých klinických foriem a priebehu ochorenia. Agresívne liečime FM,

ktorá ma výbornú prognózu. V našich podmienkach podávame IVIG pri FM a AM s EF < 40 % prvých 24 – 48 hodín. U detí s zvýšeným TrT/TrI, kardiomegáliou, LVEF < 40 %, dilatovanou LV je vhodné rýchle preloženie do DKC ešte pred vznikom kardiogénneho šoku. Môžu vyžadovať mechanickú podporu cirkulácie alebo HTX. Dôležité je dôsledné dlhodobé sledovanie týchto pacientov. cMRI použijeme podľa možnosti po mesiaci a pri nejednoznačnom alebo pozitívnom náleze znovu o 3 mesiace. Pri perzistencii nálezu indikujeme EMB s IHCH vyšetrením a PCR na eventuálnu prítomnosť vírusového genómu s následnou špecifickou liečbou (antivirotiká alebo ISL) (obrázok 7).

Myokarditída zostáva stále ťažko diagnostikovateľným ochorením, spôsobeným širokou škálou infekčných, imunitných a toxických príčin. Postihnutí pacienti sa môžu plne uzdraviť, prejsť do DKMP alebo zomrieť. Hoci v posledných rokoch sa dosiahli pozoruhodné pokroky v diagnostike, pochopení patofyziologických mechanizmov a v liečbe myokarditídy, štandardné liečebné stratégie sa zväčša obmedzujú na liečbu srdcového zlyhania.

### Literatúra

1. Belicová M, Dvorský J, Vladár L, et al. Akútna myokarditída, výskyt, diagnostika a liečba v spádovej nemocnici. Vnitř Lék. 2005;51(5):510-517.

- Klingel K, Sauter M, Bock CT, Szalay G, Schnorr JJ, Kandolf R. Molecular pathology of inflammatory cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol.* 2004;193(2-3):101-107.
- Maron BJ, Levine BD, Washington RL. Preparticipation Screening for Cardiovascular Disease in Competitive Athletes: A Scientific Statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation.* 2015;132:e267–e272. doi: 10.1161.
- Amabile N, Fraisse A, Bouvenot J, Chetaille P, Ovaert C. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart.* 2006;92(9):1269-73.
- D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart.* 2001;85(5):499-505.
- Vashist S, Singh GK. Acute myocarditis in children: current concepts and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2009;11(5):383-91.
- Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet.* 2012;379(9817):738-747.
- Sparrow PJ, Merchant N, Provost ZL, et al. CT and MR imaging findings in patients with acquired heart disease at risk for sudden cardiac death. *Radiographics.* 2009;29(3):805-23.
- Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:398-405. doi: 10.1093/eurjhf/hfq229.
- Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(1):227-232.
- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009 April 28;53(17):1475-1487. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.007.
- Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J.* 2011;32(7):897-903.
- Rohrer C, Gartner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect.* 2008;136(11):1564-75.
- Soongswang J, Durongpisitkul K, Nana A, et al. Cardiac troponin T: a marker in the diagnosis of acute myocarditis in children. *Pediatr Cardiol.* 2005;26(1):45-9.
- Atluri P, Ullery BW, MacArthur JW, et al. Rapid onset of fulminant myocarditis portends a favourable prognosis and the ability to bridge mechanical circulatory support to recovery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(2):379-382. doi: 10.1093/ejcts/ezs242.
- Duncan BW, et al. Mechanical circulatory support for treatment of children with acute fulminant myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(3):440-448.
- Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;20(5):CD004370.
- Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circ J.* 2015;79(1):4-7(Review).
- English RF, Janosky JE, Ettetdgui JA, Webber SA. Outcomes for children with acute myocarditis. *Cardiol Young.* 2004 Oct;14(5):488-93.

**MUDr. Pavol Kunovský, PhD., MBA**

JIS kardiologického oddelenia  
DKC, NÚSCH, a. s.  
Limbová 1, 833 51 Bratislava  
pavol.kunovsky@gmail.com

