

Aktualne podejście do diagnostyki i leczenia zapalenia mięśnia sercowego

The current approach to the diagnosis and treatment of myocarditis

Krzysztof Ozierański, Agata Tymińska, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Zapalenie mięśnia sercowego (ZMS) jest zapalną chorobą serca, która może być wywołana przez wiele czynników, zarówno zakaźnych, jak i niezakaźnych. Czynniki te poprzez bezpośrednie uszkodzenie kardiomiocytów, bądź wyzwalanie patologicznych mechanizmów o podłożu immunologicznym, prowadzą do upośledzenia mięśnia sercowego. U około połowy pacjentów ostre ZMS ustępuje samoistnie, w pozostałych przypadkach może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak kardiomiopatia zapalna, zaburzenia rytmu serca, zgon czy skrajna niewydolność serca. Ze względu na dużą zmienność obrazu klinicznego, nieprzewidywalny przebieg choroby oraz brak ustalonego leczenia przyczynowego, ZMS stanowi istotne wyzwanie dla współczesnej kardiologii. Ponadto w ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości występowania ZMS i kardiomiopatii zapalnej. Spersonalizowane postępowanie diagnostyczne w wielu przypadkach powinno obejmować zastosowanie biopsji endomiokardialnej, która może pozwolić na rozróżnienie etiologii ZMS (zakaźne, niezakaźne i/lub o podłożu immunologicznym) oraz wdrożenie terapii specyficznej dla choroby. W niniejszym przeglądzie podsumowujemy aktualną wiedzę na temat ZMS i kardiomiopatii zapalnej. (Gerontol Pol 2022; 30; 119-124) doi: 10.53139/GP.20223017

Słowa kluczowe: biopsja serca, niewydolność serca, leczenie immunosupresyjne, personalizowana medycyna, zapalenie mięśnia sercowego

Abstract

Myocarditis is an inflammatory heart disease that can be triggered by many factors, both infectious and non-infectious. These factors can cause direct damage of cardiomyocytes, or trigger pathological immune-mediated mechanisms leading to myocardial impairment. About half of patients with acute myocarditis it resolves spontaneously. In the remaining cases it can lead to serious complications such as inflammatory cardiomyopathy, arrhythmias, death or end-stage heart failure. Due to the high variability of clinical picture, unpredictable course of the disease and the lack of established causal treatment, myocarditis is a serious problem to contemporary cardiology. What is more, an increase in incidence of myocarditis has been observed in recent years. Personalized diagnostic process should consider the use of endomyocardial biopsy, which may distinguish the etiology of myocarditis (infectious, non-infectious and/ or immunological) and implementation of disease-specific therapy. In this review we summarize current knowledge of myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. (Gerontol Pol 2022; 30; 119-124) doi: 10.53139/GP.20223017

Keywords: endomyocardial biopsy, heart failure, immunosuppressive treatment, personalized medicine, myocarditis

Wstęp

Współczesna terapia niewydolności serca (HF) wymaga uwzględnienia wielu czynników, które mogą mieć wpływ na odpowiedź pacjenta na leczenie, w szczególności etiologii choroby. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego (ZMS)/ kardiomiopatią zapalną, u których standardowe leki stosowane w HF nie

wpływają na przyczynę choroby [1]. Co więcej, z aktualnych doniesień wynika, że w ostatnich latach/ dekadach wzrasta częstość występowania ZMS i kardiomiopatii zapalnej [2,3].

Proces diagnostyki ZMS powinien przebiegać jednolicie (uwzględniając wspólną definicję zgodną ze ścisłymi kryteriami i ostatecznym potwierdzeniem za pomocą biopsji endomiokardialnej (EMB)), podczas gdy

Adres do korespondencji / Correspondence address: ✉ Krzysztof Ozierański; I Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a; 02-097 Warszawa ☎ (+48 22) 599 29 58 📧 krzysztof.ozieranski@wum.edu.pl

w większości sytuacji jest to nadal rozpoznanie wykluczające na podstawie oceny klinicznej. Zostało to podkreślone w niedawnym ogólnopolskim badaniu, które wykazało, że w praktyce klinicznej wykonanie zalecanych badań diagnostycznych (w szczególności EMB i rezonansu magnetycznego serca (CMR)) było bardzo niskie w obserwowanym okresie (2010-2019 rok) [2]. Powikłania nieoptymalnie leczonego ZMS mogą być poważne i prowadzić do pogorszenia jakości życia i zdolności do pracy/ nauki, zaburzeń rytmu serca, kardiomiopatii rozstrzeniowej, zgonu lub konieczności przeszczepienia serca.

Definicje ZMS

Należy podkreślić, że rozpoznanie ZMS ustala się dopiero po potwierdzeniu w badaniu histologicznym, immunohistochemicznym i molekularnym (ocena ewentualnej obecności patogenu) na podstawie EMB. Dlatego termin ZMS powinien odnosić się wyłącznie do diagnostyki EMB lub autopsji potwierdzonej zgodnie z kryteriami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) [1,4]. Poniżej przedstawiono kluczowe definicje umożliwiające lepsze zrozumienie ZMS i postawienie właściwej diagnozy:

- ZMS – stan zapalny mięśnia sercowego potwierdzony w badaniu histologicznym, immunohistochemicznym i molekularnym (EMB lub autopsja).
- Infekcyjne ZMS – ZMS z potwierdzonym (EMB lub autopsja) czynnikiem infekcyjnym (np. wirus), co ważne obecność patogenu stwierdzona w badaniu

krwi nie jest równoznaczna z rozpoznaniem infekcyjnego ZMS [1].

- Klinicznie podejrzanym ZMS – podejrzenie ZMS na podstawie obrazu klinicznego i badań nieinwazyjnych (według kryteriów ESC [1,4]), bez wykonanej oceny EMB lub autopsji.
- Kardiomiopatia zapalna – ZMS z dysfunkcją skurczową i/lub rozkurczową serca.

Diagnostyka

Ze względu na zmienność obrazu klinicznego, rozpoznanie ZMS jest często wymagające. W związku z tym zalecane jest jednolite podejście do procesu diagnostycznego. Identyfikacja pacjentów z podejrzeniem ZMS opiera się na ocenie nieinwazyjnej. Wymagana jest obecność objawów podmiotowych/ przedmiotowych oraz ≥ 1 odchylenie w badaniu nieinwazyjnym (preferowany CMR). Im więcej badań nieinwazyjnych wykaże nieprawidłowości, tym większe prawdopodobieństwo ZMS. Konieczne jest także wykluczenie innych stanów (tj. istotnych wad zastawkowych serca, wrodzonych wad serca, kardiomiopatii wywołanej stresem, choroby tarczycy, itp), które mogłyby być odpowiedzialne za obraz kliniczny. W celu potwierdzenia rozpoznania i zapewnienia celowanego leczenia niezbędna jest EMB, którą należy wykonywać szczególnie u pacjentów z powikłanym ostrym i przewlekłym ZMS [1,4-6]. Badania wykorzystywane w procesie diagnostycznym ZMS przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Badania rekomendowane w diagnostyce ZMS (zmodyfikowane na podstawie [4,6])

Table I. Tests recommended in the diagnosis of MS (modified on the basis of [4,6])

Badanie diagnostyczne	Charakterystyka metody	Rekomendacja		
		Ostre ZMS	Przewlekłe ZMS	Obserwacja po rozpoznaniu ZMS
Wywiad i badanie przedmiotowe	Niska czułość i specyficzność. Ocena: <ul style="list-style-type: none"> • objawów: ból w klatce piersiowej, duszność, kołatania serca, omdlenia, wstrząs kardiogeny, itp.; • wywiadu medycznego: choroby autoimmunologiczne, czynniki infekcyjne lub toksyczne, itp.; • wywiadu infekcji w ostatnim czasie. Przydatne w monitorowaniu.	++	++	++
Angiografia tętnic wieńcowych (inwazyjna lub CT)	Obowiązkowe do wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • istotnych zmian w tętnicach wieńcowych (CT preferowane u pacjentów z niskim prawdopodobieństwem choroby wieńcowej) 	++	++	–

Badanie diagnostyczne	Charakterystyka metody	Rekomendacja		
		Ostre ZMS	Przewlekłe ZMS	Obserwacja po rozpoznaniu ZMS
EKG	<p>Wysoka czułość i niska specyficzność.</p> <p>Obowiązkowa ocena:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzeń przewodzenia; • obniżenia lub uniesienia segmentu PR; • zmian załamka ST-T (uniesienie odcinka ST lub bez uniesienia, odwrócenie załamka T); • przedsionkowych lub komorowych zaburzeń rytmu serca; • zmniejszona wysokość fali R, patologiczne fale Q, niski woltaż. <p>Przydatne w monitorowaniu.</p>	++	++	++
Echokardiografia	<p>Wysoka czułość i niska specyficzność.</p> <p>Obowiązkowa ocena:</p> <ul style="list-style-type: none"> • regionalnych lub globalnych zaburzeń kurczliwości; • poszerzenia komór serca; • pogrubienia ścian serca; • płynu w osierdziu; • skrzeplin lub innych ostrych powikłań. <p>Przydatne w monitorowaniu.</p>	++	++	++
CMR	<p>Wysoka czułość i umiarkowana swoistość (mogą być istotnie obniżone szczególnie u pacjentów z przewlekłą kardiomiopatią zapalną lub subkliniczną prezentacją).</p> <p>Obowiązkowa ocena:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uzupełniających informacji na temat morfologii i funkcji serca (patrz echokardiografia powyżej; szczególnie przydatne, gdy echokardiografia jest niejednoznaczna) • charakterystyka tkanek: wykrywanie obrzęku, zapalenia i zwłóknienia, ocena ilościowa i lokalizacja za pomocą mapowania T1 i T2, ocena objętości zewnątrzkomórkowej i LGE (zaktualizowane kryteria Lake Louis 2018) <p>CMR należy wykonać u wszystkich pacjentów z klinicznym podejrzeniem ZMS i istotną chorobą wieńcową, wykluczonych lub mało prawdopodobnych.</p> <p>Przydatne w monitorowaniu.</p>	++	++	+
PET-CT/MR	<p>Może być przydatne, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwwskazania do CMR/ wątpliwy wynik CMR (szczególnie u pacjentów z przewlekłym ZMS), • podejrzenie choroby autoimmunologicznej, szczególnie sarkoidozy <p>Przydatne w monitorowaniu.</p>	(+)	(+)	(+)

Badanie diagnostyczne	Charakterystyka metody	Rekomendacja		
		Ostre ZMS	Przewlekłe ZMS	Obserwacja po rozpoznaniu ZMS
EMB	<p>Wysoka-umiarkowana czułość i wysoka specyficzność.</p> <p>Obowiązkowa ocena:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologia; • immunohistochemia (anty-CD3-, CD4-, CD8-, CD68-, HLA-ABC, HLA-DR); • analizy molekularne i inne barwienia w razie potrzeby. <p>Zalecane u wszystkich pacjentów (szczególnie w przypadku widocznego zaburzenia czynności mięśnia sercowego, postępującej lub utrzymującej się ciężkiej dysfunkcji serca i/lub zagrażających życiu arytmii komorowych i/lub zaawansowanego bloku przedsionkowo-komorowego, przy braku szybkiej (w ciągu <1-2 tygodni) odpowiedzi na standardowe leczenie. Konieczne w celu ustalenia diagnozy i umożliwienia terapii celowanej.</p> <p>Może być używane do obserwacji.</p>	++	++	(x)

'-' – niezalecane; '(+)' – można rozważyć; '+' – należy rozważyć; '++' – zalecane;

CMR – rezonans magnetyczny serca; EKG – elektrokardiogram; CD – cluster of differentiation; CT – tomografia komputerowa; EMB – biopsja endomiokardialna; HF – niewydolność serca; HLA-ABC – *human leukocyte antigen-ABC*; HLA-DR – *human leukocyte antigen-DR*; LGE – późne wzmocnienie pokontrastowe; NTproBNP – NT-proB- peptyd natriuretyczny; PET – *pozytonowa tomografia emisyjna*; ZMS – zapalenie mięśnia sercowego;

Leczenie, długoterminowa opieka i powrót do aktywności fizycznej

Leczenie ZMS powinno obejmować dwa elementy – optymalną terapię HF i zaburzeń rytmu serca zgodnie z aktualnymi wytycznymi, a także terapie specyficzne dla etiologii choroby, oparte na wynikach EMB [1,4-6]. Obie strategie należy dostosować do ciężkości profilu klinicznego i wystąpienia wczesnego samoistnego lub wywołanej leczeniem poprawy stanu pacjenta. Nale-

ży zawsze rozważyć leczenie specyficzne dla choroby (spersonalizowane), ponieważ standardowa terapia HF może jedynie opóźnić progresję choroby do kardiomiopatii rozstrzeniowej (tabela II). Leczenie celowane ZMS powinno być prowadzone w ośrodku, który posiada odpowiednie doświadczenie w doborze terapii i monitorowaniu jej efektów.

Obecnie w Polsce prowadzone jest wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne IMPROVE-MC (*A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of immunosuppression in biopsy-proven virus-negative myocarditis or inflammatory cardiomyopathy*; NCT04654988) mające na

Tabela II. Leczenie ZMS/ kardiomiopatii zapalnej

Table II. Treatment of myocarditis/ inflammatory cardiomyopathy

Leczenie	rekomendacja
Leczenie standardowe i/lub wspomagające	
Standardowe leki na HF (ACE-I/ ARNI, beta-adrenolityk, MRA, iwabradyna, SGLT2-I, diuretyki itp.)	Zgodnie z aktualnymi odpowiednimi wytycznymi.
Terapia schyłkowej lub ostrej HF z zaburzeniami hemodynamicznymi	Leczenie w doświadczonym oddziale intensywnej opieki kardiologicznej. Zaawansowane wsparcie krążeniowo-oddechowe może być potrzebne jako pomost do przeszczepu serca lub powrotu do zdrowia.
Leczenie antyarytmiczne (np. amiodaron)	Leczenie arytmii powinno być głównie wspomagające, ponieważ nasilenie arytmii w przebiegu ZMS często ulega zmniejszeniu po ustąpieniu ostrego ZMS. Pacjenci z zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu powinni być kierowani do doświadczonych ośrodków.
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ibuprofen)	Pacjenci z ZMS i towarzyszącym zapaleniem osierdzia z zachowaną lub prawie zachowaną funkcją lewej komory. Potencjalnie szkodliwe w innych grupach.

Leczenie	rekomendacja
Leczenie standardowe i/lub wspomagające	
Leczenie przeciwzakrzepowe	Pacjenci z ostrym/piorunującym ZMS ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory do czasu ustąpienia ostrej fazy zapalnej mogą wymagać leczenia przeciwkrzepliwego. Pacjenci z zakrzepicą wewnątrzsercową i zatorowością obwodową.
Ablacja przezcewnikowa	Ograniczony wskaźnik powodzenia zabiegów w ostrym stanie zapalnym. Jeśli to konieczne, można je rozważyć u pacjentów z opornymi na leki lub pogarszającymi się zaburzeniami rytmu serca.
ICD/ CRT	Wskazania do implantacji ICD/CRT należy oceniać indywidualnie, jednak pilne wszczęcie ICD w ramach prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego nie jest zalecane u pacjentów z aktywnym ostrym ZMS. Decyzję o implantacji ICD/CRT należy odroczyć o co najmniej 3-6 miesięcy. Kamizelka defibrylująca może zapewnić ochronę jako pomost do ICD lub decyzji o przeszczepieniu serca, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem arytmii.
Leczenie celowane	
Wycofanie potencjalnych czynników wyzwalających (tj. klozapina, leki przeciwnowotworowe)	Uszkodzenie mięśnia sercowego wywołane substancjami toksycznymi lub lekami może postępować, jeśli leczenie nie zostanie natychmiast przerwane.
Leczenie przeciwnieinfekcyjne	Terapia celowana, np przeciwwirusowa, przeciwbakteryjna.
Leczenie immunosupresyjne w określonych postaciach nieinfekcyjnego ZMS	Celowane formy leczenia immunosupresyjnego. Leczenie trwa zwykle przynajmniej 6 miesięcy.

ACE-I – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARNI – antagonist receptorów angiotensyny II i inhibitor neprylizyny; CRT – terapia resynchronizująca serce; EMB – biopsja endomiokardialna; HF – niewydolność serca; ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator; MRA – antagonist receptorów mineralokortykoidowych; SGLT2-I – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2; ZMS – zapalenie mięśnia sercowego

celu potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia immunosupresyjnego w aktywnym ZMS [7].

Pacjent powinien być monitorowany w poradni niewydolności serca/ kardiomiopatii przez przynajmniej 6-24 miesiące. Konkretny moment, w którym należy przerwać terapię po powrocie funkcji serca, nie jest dobrze określony i powinien być dostosowywany indywidualnie. Ocena kontrolna powinna opierać się na obserwacji klinicznej (objawy HF, arytmia i/lub ból w klatce piersiowej), biochemicznej (troponina), elektrokardio-

graficznej i echokardiograficznej. Przydatne mogą być również dodatkowe testy (Holter-EKG, test wysiłkowy, CMR) [1,4-6]. Czas trwania obowiązkowego ograniczenia uprawiania sportów wyczynowych lub rekreacyjnych o umiarkowanej i wysokiej intensywności powinien wynosić minimum 3-6 miesięcy [8].

Konflikt interesów/conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo/References

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48,48a-48d.
2. Ozierański K, Tymińska A, Kruk M, Koń B, Skwarek A, Opolski G, et al. Occurrence, Trends, Management and Outcomes of Patients Hospitalized with Clinically Suspected Myocarditis-Ten-Year Perspectives from the MYO-PL Nationwide Database. *J Clin Med*. 2021;10(20).
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
5. Tymińska A, Ozierański K, Caforio ALP, Marcolongo R, Marchel M, Kapłon-Cieślicka A, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy in 2021: an update. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(6):594-606.
6. Tymińska A, Ozierański K, Skwarek A, Kapłon-Cieślicka A, Baritussio A, Grabowski M, Marcolongo R, Caforio AL. Personalized Management of Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy in Clinical Practice. *J Pers Med*. 2022;12(2):183.

7. Ozierański K, Tymińska A, Marchel M, Januskiewicz Ł, Maciejewski C, Głowczyńska R, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of immunosuppression in biopsy-proven virus-negative myocarditis or inflammatory cardiomyopathy (IMPROVE-MC). *Cardiology Journal*. 2021;0(0).
8. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(6):545.