Zánětlivá kardiomyopatie: aktuální pohled na diagnostiku a léčbu

Petr Kuchynka, Tomáš Paleček, Stanislav Šimek, Ivana Vítková*, Jana Schramlová**, Dagmar Hulínská**, Viktor Aster***, Gabriela Dostálová, Sudheera Magage, Michael Aschermann, Aleš Linhart

*II. interní klinika kardiologie a angiologie, *Ústav patologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, **Státní zdravotní ústav, ***III. klinika infekčních a tropických nemocí, Fakultní nemocnice Na Bulovce a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika*

Kuchynka P, Paleček T, Šimek S, et al. **Zánětlivá kardiomyopatie: aktuální pohled na diagnostiku a léčbu.** *Cor Vasa 2009;51(1):32–37.*

Zánětlivá kardiomyopatie (ZKMP) je termín používaný pro dysfunkci levé komory srdeční, vznikající na podkladě myokarditidy. Existuje mnoho infekčních a neinfekčních příčin tohoto onemocnění; nejčastější z nich je virová infekce. K definitivnímu stanovení diagnózy ZKMP je nutno provést endomyokardiální biopsii (EMB), jejíž hodnocení musí být založeno na podrobném histopatologickém, imunohistochemickém a mikrobiologickém vyšetření. Výsledky takto komplexně zpracovaných vzorků EMB pak umožňují v řadě případů léčit ZKMP cíleně, ať již imunosupresivy či antimikrobiální nebo imunomodulační terapií.
Klíčová slova: Zánětlivá kardiomyopatie – Myokarditida – Endomyokardiální biopsie

Kuchynka P, Paleček T, Šimek S, et al. **Inflammatory cardiomyopathy: current concepts regarding its diagnosis and treatment.** *Cor Vasa 2009;51(1):32–37.*

Inflammatory cardiomyopathy is a term used for myocarditis associated with left ventricular dysfunction. There are many infectious and non-infectious causes of this disease with viral infection being the most common. In order to definitely establish the diagnosis of inflammatory cardiomyopathy, endomyocardial biopsy (EMB) has to be performed. To obtain appropriate diagnostic information, detailed assessment of EMB including histopathological, immunohistochemical and microbiological evaluation should be performed. The results of EMB specimens processed in such a manner may consequently have an impact on the therapeutic strategy in inflammatory cardiomyopathy, when immunosuppressive, antimicrobial or immunomodulatory treatment may be added to conventional therapy.
Key words: Inflammatory cardiomyopathy – Myocarditis – Endomyocardial biopsy

Adresa: MUDr. Tomáš Paleček, II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: kardiomyopatie@seznam.cz

Úvod

Pojem zánětlivá kardiomyopatie (ZKMP) byl poprvé uveden v klasifikaci kardiomyopatií ve zprávě pracovní skupiny WHO/ISFC v roce 1995 jako myokarditida spojená se srdeční dysfunkcí.[1] V nejnověji publikovaných klasifikačních schématech kardiomyopatií podle Evropské kardiologické společnosti je ZKMP řazena mezi nefamiliární formy dilatační kardiomyopatie.[2]

Myokarditida vedoucí ke vzniku ZKMP bývá definována jako akutní či chronický zánětlivý proces myokardu, který může být podmíněn celou řadou infekčních i neinfekčních příčin. Za nejčastější etiologii myokardiálního zánětu je obecně považována virová infekce.[3] S rozvojem myokarditidy se dává do souvislosti poměrně široké spektrum virových agens, přičemž zastoupení a četnost těchto patogenů se podle jednotlivých prací velice liší. V minulosti byly publikovány studie poukazující na význam enterovirů; v novějších pracích jsou naopak jako časté příčiny myokarditidy uváděny adenoviry, parvovirus B19, herpetické viry, virus hepatitidy C a respiračně syncytiální virus.[4,5] Z bakteriálních agens se v našich klimatických podmínkách zřejmě na rozvoji ZKMP podílejí ne zcela vzácně borrelie, jak ukazuje recentní práce českých autorů.[6] V Jižní Americe naopak dominuje protozoální infekce vyvolaná prvokem *Trypanosoma cruzi*, ústící charakteristicky do obrazu dilatační kardiomyopatie nazývané Chagasova choroba.[7] Ze

Tato práce byla podpořena Výzkumným záměrem Univerzity Karlovy v Praze č. MSM 0021620817, uděleným Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky.

široké skupiny neinfekčních příčin myokarditidy je nutno uvést především systémová onemocnění pojiva (systémový lupus erythematodes, sklerodermie, revmatoidní arthritis, dermato/polymyositis), vaskulitidy, případy lékové toxicity (chemoterapeutika), reakce lékové hypersenzitivity (např. v souvislosti s podáváním sulfonamidů, penicilinových či cefalosporinových antibiotik, digoxinu, diuretik, tricyklických antidepresiv či dobutaminu).[8]

Patogeneze zánětlivé kardiomyopatie

Patogeneze ZKMP je odvozována především ze studií prováděných na zvířecích modelech virové myokarditidy. Obecně je přijímán třístupňový model vývoje ZKMP, kdy na akutní zánět navazuje fáze chronického poškození myokardu, která vede k remodelaci srdce a vývoji dysfunkce levé komory srdeční (LK). K rozvoji ZKMP však dochází jen v necelé polovině případů myokarditidy, kdy v srdečním svalu po akutní atace persistují virová (či jiná infekční) agens nebo dochází k rozvoji autoimunitního zánětu.[9]

V rámci iniciální viremické fáze infekce dochází v myokardu k internalizaci viru, což již samo o sobě může vést k dysfunkci či destrukci kardiomyocytů. Následuje zánětlivá infiltrace myokardu makrofágy a NK-buňkami (z angl. natural killer), zvýšení exprese prozánětlivých cytokinů (interleukin 1 a 2, tumour necrosis factor – TNF, interferon γ). TNF aktivuje endotelie a zánětlivé buňky, zvyšuje produkci cytokinů a působí i přímo negativně inotropně. Dále dochází k aktivaci B lymfocytů a cytotoxických T lymfocytů. Odpovídající imunitní odpověď je nezbytnou podmínkou nejen k zabránění rozvoje fulminantní myokarditidy, ale i k zabránění persistence viru v myokardu. Hodnoty IgG v této fázi onemocnění korelují s příznivou prognózou onemocnění.[10] Zároveň však během této fáze dochází i k poškození srdečních struktur, jejichž peptidy jsou jakožto antigeny prezentovány imunitnímu systému a spouštějí autoreaktivní imunopatologickou odpověď. Tato nežádoucí imunitní odpověď může být dále podmíněna i tvorbou antimyokardiálních protilátek vznikajících na podkladě molekulárních mimikry, kdy imunitní systém nerozpoznává rozdíly mezi antigeny kardiomyocytů a virových partikulí. Antimyokardiální protilátky se nacházejí ve 25–73 % případů biopticky prokázaných myokarditid.[10]

„Tradiční" diagnostika a léčba zánětlivé kardiomyopatie

K definitivnímu průkazu zánětu srdečního svalu je u jedinců s klinickým podezřením na myokarditidu, resp. ZKMP, tradičně prováděna endomyokardiální biopsie (EMB).

Prvním všeobecně užívaným klasifikačním schématem hodnocení přítomnosti zánětu v myokardu byla tzv. Dallaská kritéria, publikovaná v roce 1986, založená na histopatologickém vyšetření vzorků srdeční tkáně.[11] Podle těchto kritérií byla patologem stanovena jistá diagnóza myokarditidy v případě, že v myokardu byla nalezena zánětlivá infiltrace (typicky lymfocytární; v některých specifických případech i neutrofilní, eosinofilní či „obrovskobuněčná"), doprovázená nekrózou či destrukcí kardiomyocytů neischemické povahy. Jestliže byla přítomna méně intenzivní zánětlivá infiltrace s absencí známek poškození kardiomyocytů, byl nález považován za hraniční (tzv. borderline myocarditis). Absence zánětlivého infiltrátu a myocytární nekrózy pak indikovala negativní nález pro přítomnost myokarditidy.

Na základě takto stanoveného histopatologického průkazu myokarditidy byli nemocní většinou léčeni imunosupresivní monoterapií kortikoidy, případně jejich kombinací s jiným imunosupresivem, např. azathioprinem nebo cyklosporinem. Strategie této léčby byla založena na výsledcích malých nerandomizovaných studií, ve kterých byly popisovány příznivé účinky imunosupresivní terapie na regresi zánětlivého postižení myokardu a na zlepšení systolické funkce LK.[12]

Entusiasmus spojený s prováděním EMB a možností následné „cílené" imunosupresivní léčby srdečního zánětu byl výrazně oslaben v 90. letech dvacátého století; v té době byla publikována řada větších prací, které prokázaly žádný či minimální přínos této léčby u myokarditidy diagnostikované na základě Dallaských histopatologických kritérií. Nejdůležitější výsledky v tomto směru přinesla multicentrická studie Myocarditis Treatment Trial,[13] která byla provedena ve Spojených státech amerických, Kanadě a Japonsku a publikována v roce 1995. V rámci této rozsáhlé studie se uskutečnilo histopatologické vyšetření čtyř vzorků EMB získaných z pravé komory srdeční u 2 333 pacientů, kteří podle ošetřujících lékařů vykazovali klinický obraz myokarditidy. Avšak jasná myokarditida podle Dallaských kritérií byla prokázána pouze u 214 jedinců (asi 10 %). Z 214 jedinců byla velká část, vzhledem k nesplnění vstupních kritérií či odmítnutí ve studii pokračovat, vyřazena. Studie tedy probíhala celkem u 111 pacientů. Jednalo se o nemocné, u kterých byla vyloučena ischemická choroba srdeční s ejekční frakcí (EF) LK při hodnocení podle radionuklidové ventrikulografie pod 45 % a anamnézou srdečního selhání kratší než dva roky. Všech 111 pacientů dostávalo tehdy obvyklou léčbu užívanou v případě srdečního selhání, 64 jedinců bylo následně randomizováno ke kombinované léčbě imunosupresivy, skládající se buď z prednisonu a azathioprinu, či prednisonu a cyklosporinu. Kombinovaná imunosuprese byla podávána po dobu 24 týdnů. Při porovnání obou skupin za 28 a 52 týdnů sledování nedošlo k signifikantnímu rozdílu v EF LK, enddiastolickém rozměru LK a tlaku v zaklínění. Nedošlo ani k signifikantnímu rozdílu v mortalitě za jeden rok (20 %) a za 4,3 roky (56 %). Závěry této důležité studie je nutno interpretovat v celém jejím kontextu. Již skutečnost, že pouze 214 jedinců z původních více než 2 000 pacientů s klinickým obrazem myokarditidy splňovalo Dallaská kritéria, poukazuje na nízkou výpovědní hodnotu takto prováděné histopatologické diagnostiky myokarditidy. Dalším podstatným nedostatkem studie, který byl ale dobově podmíněn, byla absence diagnostických možností detekce přítomnosti persistence infekčního, především

virového agens v myokardu. V souvislosti s tím lze spekulovat o negativním účinku podávané imunosupresivní léčby u jedinců s histopatologickým obrazem myokarditidy, která byla stanovena bez možnosti prokázat případnou persistující virovou infekci srdečního svalu.

Publikace tohoto sdělení a řady dalších prací, poukazujících na omezené možnosti klasického histopatologického hodnocení EMB, znamenala na období téměř deseti let výrazné oslabení pozice EMB v diagnostice myokarditidy, resp. ZKMP. Na řadě pracovišť po celém světě, včetně České republiky, nebyla proto EMB prováděna vůbec; důvodem byla i její minimální výpovědní hodnota vzhledem k možnosti cílené léčby myokardiálního zánětu.

„Moderní" metody hodnocení endomyokardiální biopsie

V souvislosti s nárůstem znalostí o patogenezi myokarditidy a především s rozvojem nových patologických a mikrobiologických diagnostických metod, které výrazně zvyšují výtěžnost hodnocení vzorků EMB, došlo v posledních letech ke změně názoru na provádění EMB v diagnostice ZKMP. Analýza vzorků EMB je nyní kromě standardního histopatologického vyšetření rozšířena o vyšetření imunohistochemické a mikrobiologické, zaměřené na průkaz persistujícího zánětu či infekce v myokardu.[14] Interpretace pozitivních nálezů infekčních agens v myokardu bývá obtížná. Samotná přítomnost zejména virových agens v myokardu nemusí vždy znamenat souvislost se základním onemocněním. Například herpetické viry přetrvávají po celý život v organismu a dosud neexistuje spolehlivý laboratorní ukazatel jejich aktivity. V případě infekce HHV-6 (6. herpetický virus) se může jednat o genom integrovaný v hostitelské buňce.

Jednou ze zásadních prací, které prokázaly výrazně větší výtěžnost bioptické diagnostiky ZKMP při použití moderních imunohistochemických metod, je studie Kühla a spol.[15] Autoři provedli EMB u 170 pacientů s dilatační kardiomyopatií, anamnézou kardiální insuficience delší než šest měsíců a absencí klinicky jasně prodělané virové infekce a u 85 kontrolních jedinců. Jen 5 % pacientů s dilatační kardiomyopatií vykazovalo podle Dallaských kritérií nález hraniční myokarditidy, jasná myokarditida nebyla přítomna ani u jednoho nemocného. Zánětlivá infiltrace myokardu nebyla přítomna u žádného jedince z kontrolní skupiny. Při imunohistochemickém vyšetření, zaměřeném na hodnocení přítomnosti CD2 a CD3 (z angl. cluster of differentiation) znaků T lymfocytů v srdečním svalu, však byly známky takto definovaného zánětlivého postižení myokardu zjištěny u 48 % jedinců s dilatační kardiomyopatií. V dalších studiích bylo zjištěno, že u pacientů se ZKMP, vykazujících zvýšenou expresi široké řady CD znaků T lymfocytů, jsou rovněž zvýšeně exprimovány antigeny MHC 1. třídy a MHC 2. třídy (z angl. major histocompatibility complex) a některé adhezivní molekuly (např. VCAM-1, ICAM-1).[15-17]

Imunohistochemické vyšetření tak v diagnostice ZKMP v současnosti využívá detekce spektra cytoadhezivních molekul (VCAM-1, ICAM-1), antigenů lidských leukocytů (HLA 1. a 2. třídy) a průkazu znaků CD infiltrujících zánětlivých buněk (např. CD3, CD8, CD68), které bývají zvýšeně exprimovány při zánětlivém postižení myokardu. Tímto způsobem je výrazně zvýšena senzitivita patologického hodnocení přítomnosti známek myokardiálního zánětu.[3] Moderní mikrobiologické vyšetření je postaveno na průkazu přítomnosti kardiotropních virů či nevirových patogenů v myokardu. Tato mikrobiální agens jsou v srdečním svalu nejčastěji prokazována metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) či elektronovou mikroskopií.

Otázkou prevalence přítomnosti virových agens v myokardu a jejím vztahem k patogenezi ZKMP se zabývala celá řada prací. Bowles a spol. provedli EMB u 773 jedinců s dilatační kardiomyopatií, resp. myokarditidou.[4] Diagnóza myokarditidy byla v této studii založena buď na histopatologickém průkazu tzv. jasné či hraniční myokarditidy při hodnocení podle Dallaských kritérií, nebo na základě klinického podezření na myokarditidu u nemocných s obrazem dilatační kardiomyopatie a nově vzniklým srdečním selháním navazujícím na prodělanou virovou infekci. U 624 nemocných byla takto diagnostikována dilatační kardiomyopatie a u 149 jedinců myokarditida. Jednalo se o nemocné různě širokého věkového spektra, zahrnujícího osoby od novorozenců přes dospívající děti až po dospělé. Dospělí jedinci však tvořili pouze 20 % celé zkoumané populace. Vzorky EMB byly vyšetřeny metodou PCR na přítomnost často se vyskytujících kardiotropních virů. Pozitivní nález virového genomu v myokardu byl přítomen u 38 % pacientů s myokarditidou a u 20 % pacientů s dilatační kardiomyopatií. Nejčastěji se vyskytujícím patogenem byly v této práci adenoviry a enteroviry.

V jiné studii popsali Kühl a spol. při vyšetření 245 dospělých jedinců s dilatační kardiomyopatií ještě podstatně vyšší prevalenci virového genomu v myokardu. Virové agens bylo nalezeno u 67,4 % nemocných.[5] Nejčastěji byl v myokardu detekován parvovirus B19, velice častá byla i přítomnost lidského herpetického viru 6 a také současný nález dvou virových genomů u jednoho nemocného. Persistence virového agens v myokardu jedinců s dilatační kardiomyopatií je podle řady prací spojena s horší prognózou nemocných.[18,19] Znalostí o prevalenci nevirových kardiotropních mikrobiálních agens v myokardu jedinců s klinickým obrazem myokarditidy či ZKMP je podstatně méně. Bioptické práce zkoumající tuto problematiku u jedinců žijících v našich klimatických podmínkách byly zaměřeny na prevalenci borreliové infekce v myokardu. Ta by se měla vyskytovat u méně než 1 % nemocných s dilatační kardiomyopatií,[20] výše citovaná práce Bartůňka a spol. však naznačuje, že její četnost by mohla být vyšší.[6]

Biopsií řízená léčba ZKMP

Komplexní diagnostika ZKMP, založená na imunohistochemickém, histopatologickém a mikrobiologickém vyšetření EMB, je nutná nejen pokud jde o stanovení správné diagnózy, ale i pro možnost zahájení cílené léčby. Je známo,

že u nemocných se ZKMP a EF LK pod 35 % dochází při konvenční léčbě k normalizaci systolické funkce LK jen ve 25 % případů. U 50 % jedinců přetrvává dysfunkce LK a v 25 % tito nemocní umírají či podstupují transplantaci srdce.[21]

Specifickou léčbu ZKMP, vedenou podle výsledků komplexně zpracovaných vzorků EMB, poprvé popsali Wojnicz a spol. v roce 2001.[22] Tito polští autoři studovali 202 jedinců s obrazem dilatační kardiomyopatie a anamnézou kardiální insuficience delší než šest měsíců, z nichž 84 vykazovalo při imunohistochemickém vyšetření vzorků EMB zvýšenou expresi antigenů HLA (human leukocyte antigen), ukazujících na zánět srdečního svalu. Těchto 84 nemocných bylo randomizováno k užívání placeba nebo ke kombinované imunosupresivní terapii prednisonem s azathioprinem. V průběhu dvouletého sledování nebyl mezi oběma skupinami zjištěn rozdíl v mortalitě; u nemocných léčených imunosupresí však došlo k významnému zlepšení EF LK, zmenšení rozměrů LK a zlepšení funkční třídy NYHA.

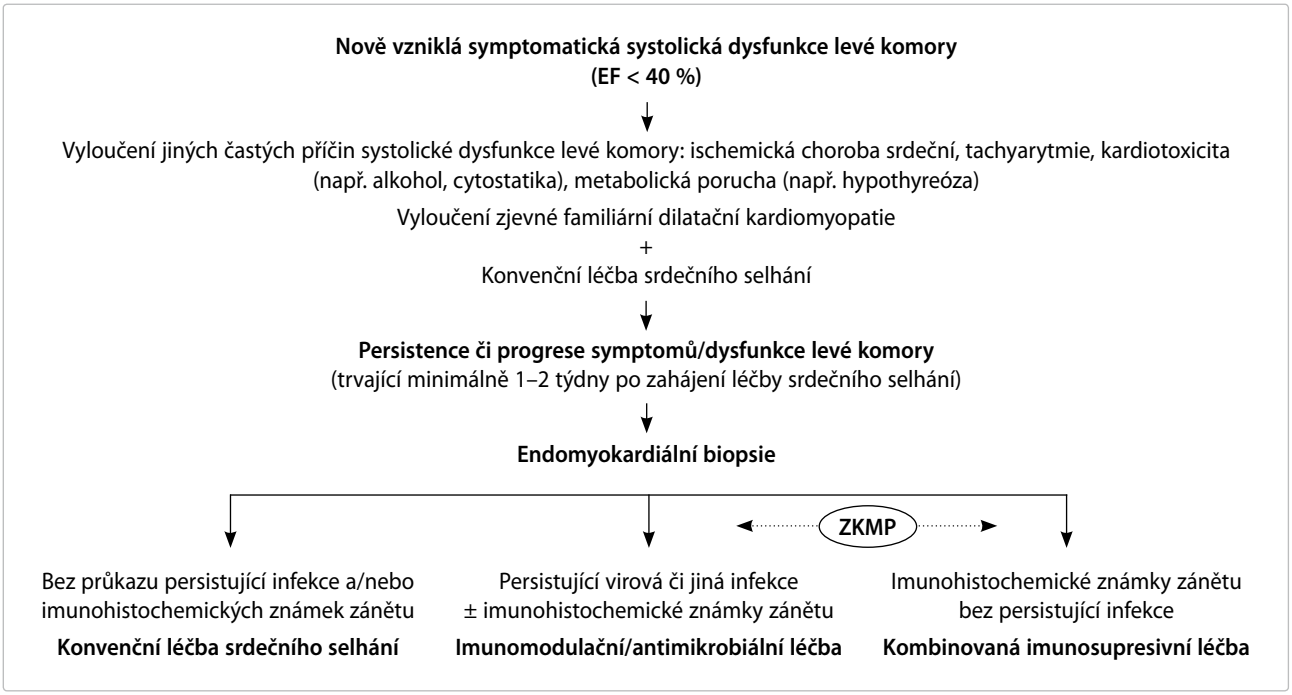
V práci italských autorů byl zkoumán účinek kombinované imunosuprese prednisonem a azathioprinem u 41 nemocných s progredujícím srdečním selháním na podkladě dilatační kardiomyopatie i přes optimální konvenční terapii.[23] Téměř u všech jedinců, u nichž došlo v průběhu léčby k signifikantnímu zlepšení EF LK, byla před zahájením terapie imunosupresivy přítomna pozitivita protilátek proti srdečnímu svalu v séru a jen v minimálním procentu (15 %) byl u nich pomocí PCR detekován genom kardiotropních virů v myokardu. Oproti tomu nemocní, kteří z imunosupresivní terapie neměli prospěch, nevykazovali před zahájením léčby pozitivitu protilátek proti myokardu a u 85 % z nich byla detekována persistující infekce některým z kardiotropních virů.

Kühl a spol. u 22 pacientů s dilatační kardiomyopatií, u kterých byl v EMB prokázán pomocí PCR adenovirový či enterovirový genom, podávali 24 týdnů léčbu interferonem β.[24] Jednalo se o jedince s anamnézou srdečního selhání delší než jeden rok, u kterých i přes odpovídající léčbu srdečního selhání nedošlo ke zlepšení systolické funkce LK. Při léčbě interferonem β se signifikantně zmenšil enddiastolický rozměr LK, zvýšila se EF LK a bylo zaznamenáno zlepšení ve stadiu funkční klasifikace NYHA. Velice zajímavou skutečností je, že při kontrolní EMB nebyl prokázán virový genom ani u jednoho nemocného. Léčba interferonem vedla sice k navození syndromu „flu-like" v prvních týdnech podávání, ale tyto nežádoucí účinky odezněly buď spontánně, nebo po terapii nesteroidními antiflogistiky, a jiné vážnější nežádoucí účinky zaznamenány nebyly.

Výsledky těchto studií tedy souhrnně ukazují na účinnost imunosupresivní terapie u jedinců se ZKMP, diagnostikované pomocí imunohistochemických metod, bez současného průkazu persistující virové či jiné infekce v myokardu. Naopak, v případě průkazu virového agens v myokardu lze nemocným se ZKMP podávat imunomodulační nebo alternativně antivirotickou léčbu, pro jejíž účinnost však existují v současnosti jen velmi omezené důkazy z ojedinělých kasuistických sdělení. Jestliže je pomocí EMB zjištěno jiné infekční onemocnění myokardu, např. bakteriální, je pochopitelně indikována cílená léčba.[25] I zcela recentně publikovaná společná doporučení Evropské i Americké kardiologické společnosti považují provedení EMB u jedinců s nově vzniklým srdečním selháním, trvajícím méně než tři měsíce a nereagujícím na zvyklou léčbu, v průběhu jednoho až dvou týdnů, za jasně indikované (doporučení IB); při anamnéze nad tři měsíce pak za spíše doporučované (indikace IIa C).[26]

V nejbližší době se očekávají výsledky prvních prospektivních randomizovaných studií zaměřených na účinnost léčby ZKMP, vedené podle výsledků EMB. Závěry italské studie TIMIC byly již prezentovány na kongresu Evropské kardiologické společnosti v Mnichově v září 2008 a potvrzují pozitivní vliv imunosupresivní léčby u nemocných se ZKMP bez průkazu persistující virové infekce.[27] Do této placebem kontrolované studie bylo zařazeno celkem 85 jedinců, z nichž 43 bylo randomizováno ke kombinované imunosupresivní terapii prednisonem a azathioprinem. U aktivně léčené skupiny nemocných byl v průběhu sledování dokumentován významný vzestup EF LK z 26 % na 48 % a zmenšení enddiastolického rozměru LK z 69 mm na 53 mm. Kontrolní vyšetření EMB také prokázala u jedinců léčených imunosupresí vymizení histologických známek zánětu. V listopadu 2008 pak byly na výročním kongresu Americké kardiologické společnosti v New Orleans předneseny výsledky randomizované, placebem kontrolované dvojitě slepé studie, v níž byla zkoumána účinnost a bezpečnost léčby interferonem β u zánětlivé kardiomyopatie s bioptickým průkazem persistující infekce adenovirem, enterovirem a/nebo parvovirem.[28] Jednalo se tedy o studii II. fáze, do níž bylo v sedmi evropských centrech zařazeno celkem 143 nemocných, kteří byli po dobu 24 týdnů léčeni subkutánně interferonem β ve dvou dávkovacích schématech. V průběhu studie nebyly zaznamenány závažné nežádoucí účinky této léčby, včetně kardiovaskulárních. Terapie interferonem β vedla v porovnání s placebem k významné redukci či eliminaci virové „nálože" v myokardu (35 % vs. 19 %, p = 0,048), přičemž obě dávkovací schémata léčby se ve svém účinku nelišila. Výraznější účinek léčby však byl pozorován u infekce adenoviry a enteroviry. Významně se u léčených jedinců také zlepšila kvalita života a byl zaznamenán trend ke zlepšení ve funkční klasifikaci NYHA. Naopak, velikost a EF LK hodnocené echokardiograficky nebyly interferonem β signifikantně ovlivněny, stejně tak jako výsledek šestiminutového testu chůze.

Ve výčtu léčebných možností ZKMP, resp. obecně dilatační kardiomyopatie, je nutné zmínit se také o imunoadsorpční terapii. Přítomnost autoprotilátek proti různým komponentám srdečního svalu byla u nemocných s dilatační kardiomyopatií dokumentována řadou prací.[29] U mnoha z nich byl jejich negativní účinek na inotropii kardiomyocytů a velikost LK doložen na zvířecím modelu.[30,31] Přítomnost kardiodepresivně působících autoprotilátek třídy IgG u jedinců s dilatační kardiomyopatií byla „elegantně" prokázána ve studii Felixe a spol.[32]



Obrázek 1 **Diagnosticko-terapeutický algoritmus zánětlivé kardiomyopatie (vychází z citací 25 a 26)**

ZKMP – zánětlivá kardiomyopatie

Dialyzát plazmy, odebraný během imunoadsorpce, vykazoval negativně inotropní účinek na krysí kardiomyocyty. Imunoadsorpční léčba pak v této práci a v dalších studiích publikovaných stejnými autory vedla k významnému hemodynamickému zlepšení nemocných.[33] Vzhledem ke komplexnosti a složitosti problematiky imunoadsorpční terapie u dilatační kardiomyopatie jako celku chceme tomuto tématu věnovat v budoucnosti samostatný přehledový článek.

Závěr

Definitivní stanovení diagnózy ZKMP se v současnosti opírá o komplexní hodnocení myokardiálních vzorků získaných EMB, které kromě tradičního histopatologického hodnocení zahrnuje především vyšetření imunohistochemické a mikrobiologické, zaměřené na průkaz persistujícího zánětu a/nebo infekce myokardu. V případě průkazu infekčního agens je indikována cílená antimikrobiální terapie a v budoucnosti, a to především v případě persistující virové infekce, patrně léčba imunomodulační. Za situace, kdy vyloučíme přítomnost infekčního agens v myokardu a histopatologicky, resp. imunohistochemicky je patrné zánětlivé postižení myokardu, doporučuje se zahájit imunosupresivní léčbu *(obrázek 1)*. Je zřejmé, že současná evidence pro specifickou léčbu ZKMP vychází z unicentrických prací provedených na poměrně malých souborech nemocných a jejich výsledky musejí být pochopitelně potvrzeny velkými, randomizovanými a placebem kontrolovanými studiemi. Jistě však tyto pilotní práce přinášejí určitou novou naději do léčby nemocných se ZKMP. Vzhledem k tomu, že diagnostika a léčba nemocných se ZKMP je založena na široké mezioborové spolupráci, měli by být tito nemocní vyšetřováni a léčeni v centrech, která se touto problematikou cíleně zabývají.

Literatura

1. Richardson P, Mc Kenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomypathies. Circulation 1996;93:841–2.
2. Elliot P, Anderson B, Arbustini, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2008;29:270–6.
3. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. Diagnosis and treatment of patients with virus induced inflammatory cardiomyopathy. Eur Heart J Supplements 2002;4 (Suppl I):173–8.
4. Bowles NE, Kearney DL, Pauschinger M, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction, evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. J Am Coll Cardiol 2003;42:466–72.
5. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. Circulation 2005;111:887–93.
6. Bartůněk P, Goričan K, Veiser T, Táborský M, Hulínská D. Significance of Borrelia infection in development of dilated cardiomypathy (a pilot study). Prague Med Rep 2007;108:339–47.
7. Quiros FR, Moralko CA, Casas JP, et al. Charity: Chagas cardiomyopathy bisoprolol intervention study: a randomized double blind force titration controlled study with Bisoprolol in patiens with chronic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy. Trials 2006;7:21.
8. Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. Cardiovasc Res 2003;60:5–10.
9. Maisch B, Herzum M, Hufnagel G, et al. Immunosuppresive treatment for myocarditis and dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 1995;16 (Suppl O): 153–61.
10. Pankuweit S, Portig I, Lottspeich F, et al. Autoantibodies in sera of patients with myocarditis: characterization of the corresponding proteins by isoelectric focusing and N-terminal sequence analysis. J Mol Coll Cardiol 1997;29:77–84.

11. Aretz HT, Billingham ME, Edward WD, et al. Myocarditis. A histopatologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol 1987;1:3–14.
12. Salvi A, Di Lenarda A, Dreas L, et al. Immunosuppressive treatment in myocarditis. Int J Cardiol 1989;22:329–38.
13. Mason JW, O`Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial immunosuppresive therapy for myocarditis. N Engl J Med 1995;333:269–75.
14. Baghman KL. Diagnosis of myocarditis: Death of Dallas Criteria. Circulation 2006;113:593–5.
15. Kühl U, Noutsias M, Seeberg B, et al. Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. Heart 1996;75:295–330.
16. Kühl U, Toussaint H, Ulrich G, et al. Evaluation of immunohistological data for the diagnosis of myocarditis. In: Schultheiss HP, ed. New concepts of viral heart disease. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1988:325–36.
17. Kühl U, Noutsias M, Seeberg B, et al. Immunohistological evaluation of myocardial biopsies from patients with dilated cardiomyopathy. J Heart Fail 1994;9:231–45.
18. Noutsias M, Pauschinger M, Poller WC. Current insights into the pathogenesis, diagnosis and therapy of inflammatory cardiomyopathy. Heart Fail Monit 2003;3:127–35.
19. Satoh M, Akatsu T, Ishikawa Y, et al. Association between toll-like receptor 8 expression and averse clinical outcomes in patients with enterovirus-associated dilated cardiomyopathy. Am Heart J 2007;154:581–8.
20. Pankuweit S, Hufnagel G, Eckhardt H, et al. Cardiotropic DNA viruses and bacteria in the pathogenesis of dilated cardiomyopathy with or without inflammation. Med Klin Munich 1998;93:223–8.
21. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis, current trends in diagnosis and treatment. Circulation 2006;113:876–90.
22. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppresive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. Circulation 2001; 104:39–45.
23. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. Circulation 2003;107:857–63.
24. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. Circulation 2003;107:2793–8.
25. Hess OM, McKenna W, Schultheiss HP. Myocardial disease. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serryus PW, ed. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, 2006:453–515.
26. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Circulation 2007;116:2216–33.
27. www.escardio.org/congresses/ESC2008/congress-reports.
28. www.medscape.com/viewarticle/583383.
29. Caforio ALP, Mahon NJ, Tona F, McKenna WJ. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. Eur J Heart Fail 2002;4:411–7.
30. Jahns R, Boivin V, Hein L, et al. Direct evidence for a β1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. J Clin Invest 2004;113:1419–29.
31. Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. Nat Med 2003;9:1477–83.
32. Felix SB, Staudt A, Landsberger M, et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. J Am Coll Cardiol 2002;39:646–52.
33. Staudt A, Hummel A, Ruppert J, et al. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy: 6-month results from a randomized study. Am Heart J 2006;152:712e1–6.

Došlo do redakce 11. 9. 2008
Přijato po úpravách 2. 12. 2008