Novinky v diferenciální diagnostice kardiomyopatií

Miloš Kubánek[1], Marek Šramko[1], Jana Vrbská[1], Dana Kautznerová[2]

[1] Klinika kardiologie, [2] Oddělení radiodiagnostických metod, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Kubánek M, Šramko M, Vrbská J, Kautznerová D. **Novinky v diferenciální diagnostice kardiomyopatií.** *Cor Vasa 2011;53:39–43.*

Vývoj klasifikace kardiomyopatií směřuje od popisného pohledu k identifikaci příčin onemocnění. Pokroky v oblasti molekulární genetiky, zobrazovacích metod a postupů hodnocení endomyokardiální biopsie přinášejí nové pohledy na etiologii jednotlivých forem kardiomyopatií. Toto sdělení se snaží zhodnotit přínos uvedených metod pro současnou klinickou praxi.
Klíčová slova: Hereditární kardiomyopatie – Magnetická rezonance srdce – Endomyokardiání biopsie – Kardiomyopatie

Kubánek M, Šramko M, Vrbská J, Kautznerová D. **Advances in differential diagnosis of cardiomyopathies.** *Cor Vasa 2011;53:39–43.*

Development of the classification of cardiomyopathies evolves from a descriptive approach to identification of the causes of the disease. Advances in the fields of molecular genetics, imaging techniques, and evaluation of endomyocardial biopsy specimens have provided new insights into the etiology of individual types of cardiomyopathy. The paper seeks to assess the value of the above specialties and tools in current clinical practice.
Key words: Hereditary cardiomyopathy – Cardiac magnetic resonance imaging – Endomyocardial biopsy – Cardiomyopathy

Adresa: MUDr. Miloš Kubánek, Ph.D., Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, Praha 4, 140 21, e-mail: milos.kubanek@ikem.cz

Úvod

Problematika kardiomyopatií (KMP) se dostala do popředí pozornosti kliniků v 50. letech minulého století, kdy Donald Tear popsal hypertrofickou KMP jako příčinu náhlého úmrtí s familiárním výskytem. Rozvoj katetrizačních technik a následně echokardiografie v druhé polovině minulého století umožnil diagnostiku jednotlivých typů KMP v klinické praxi. Pokroky v molekulární biologii, vývoj zobrazovacích metod a nové postupy hodnocení endomyokardiální biopsie rozšířily naše možnosti při identifikaci etiologie onemocnění. Tento vývoj odráží nová klasifikace KMP, která se snaží začlenit etiologii do klinického popisu onemocnění. Klasifikace obsahuje dělení na základní jednotky, jako jsou hypertrofická, dilatační a restriktivní KMP, arytmogenní KMP a neklasifikované KMP, kam patří non-kompaktní KMP anebo tako-tsubo KMP. U každého ze základních typů se přitom popisuje, zda jde o onemocnění s familiárním výskytem a možnou genetickou příčinou, nebo o onemocnění sporadicky se vyskytující, kdy se předpokládá získaná příčina. Dále je možné jednotlivé typy KMP klasifikovat jako idiopatické nebo s určeným typem choroby.[1] Cílem tohoto sdělení je popsat přínos nových metod pro diferenciální diagnostiku KMP s ohledem na zlepšení screeningu v rodinách, diagnostiky, prognostické stratifikace a terapie onemocnění.

Molekulární genetika

Genetické vyšetření je nejpřínosnější u hypertrofické KMP, kde sekvenace několika genů dokáže vysvětlit 50–60 % případů *(tabulka 1)*.[2,3] Hypertrofická KMP je nejčastěji způsobena mutací proteinů sarkomery, méně často se uplatňují mutace proteinů Z-proužku sarkomery nebo proteinů zapojených do transportu kalcia v kardiomyocytech. Morfologický obraz hypertrofické KMP napodobují také některá metabolická onemocnění, jako např. Fabryho nebo Danonova nemoc.[2–4] Byly nalezeny korelace výsledků genetického vyšetření s fenotypem onemocnění. U nemocných s výraznou hypertrofií septa komor a jeho vyklenováním do dutiny levé komory byl zjištěn nejvyšší výskyt mutací proteinů sarkomery (až v 80 % případů). Tyto mutace se vyskytují méně často u formy s difuzní hypertrofií (40 %), apikální lokalizací (30 %) nebo septum sigmoideum (10 %).[5]

U jedinců s hypertrofickou KMP a mutací proteinů sarkomery byl zjištěn vyšší výskyt cílového ukazatele složeného

Podporováno grantem IGA NS-9697/2008.

Tabulka 1 **Přehled genů, jejichž mutace byly nejčastěji asociovány s hypertrofickou nebo dilatační kardiomyopatií**

Geny asociované s hypertrofickou kardiomyopatií	Název genu	Prevalence (%)
Proteiny sarkomery:		
▪ těžký řetězec β-myosinu	MYH7	15–25
▪ myosin-binding protein C	MYBPC3	15–25
▪ srdeční troponin T	TNNT2	< 5
▪ srdeční troponin I	TNNI3	< 5
▪ α-tropomyosin	TPM1	< 5
▪ lehký regulační řetězec myosinu	MYL2	< 2
▪ lehký esenciální řetězec myosinu	MYL3	< 1
▪ těžký řetězec α-myosinu	MYH6	< 1
▪ titin	TTN	< 1
▪ srdeční α-aktin	ACTC	< 1
▪ srdeční troponin C	TNNC1	< 1
Proteiny Z-disku:		
▪ LIM vázající doména (ZAPS)	LBD3	1–5
▪ muscle LIM protein	MLP	< 1
▪ telethonin	TCAP	< 1
▪ vinculin/metavinculin	VCL	< 1
▪ α-aktinin 2	ACTN2	< 1
▪ myomesin 2	MYOZ2	< 1
Proteiny pro transport kalcia:		
▪ phospholamban	PLN	< 1
▪ juctophilin-2	JPH2	< 1
Metabolické příčiny:		
▪ α-galaktosidáza (Fabryho nemoc)	GLA	3
▪ lysosomálně asociovaný membránový protein 2 (Danonova nemoc)	LAMP2	1
▪ atd.		

Geny asociované s dilatační kardiomyopatií	Název genu	Prevalence (%): familiární/sporadická forma onemocnění
▪ lamin A/C	LMNA	7,3 (3,0)
▪ těžký řetězec β-myosinu	MYH7	6,3 (3,2)
▪ srdeční troponin T	TNNT2	2,9 (1,6)
▪ telethonin	TCAP	< 1
▪ srdeční aktin	ACTC	< 1
▪ δ-sarkoglykan	SGCD	< 1
▪ α-tropomyosin	TPM1	< 1
▪ metavinculin	VCL	< 1
▪ myosin-binding protein C	MYBPC3	< 1
▪ muscle LIM protein	MLP	< 1
▪ phospholamban	PLN	?
▪ dystrofin	DMD	?
▪ atd.		

z kardiovaskulární morbidity a mortality[6] než u nemocných bez těchto mutací. Výsledky studie však nebyly natolik přesvědčivé, aby odůvodnily využití genetického vyšetření pro prognostickou stratifikaci. V klinické praxi situaci dále komplikuje značná heterogenita onemocnění, které bylo dosud asociováno nejméně s 27 geny a několika stovkami mutací, a dále finanční náročnost vyšetření.[7,8]

Hlavní potenciál molekulárně genetického vyšetření spočívá především ve screeningu hypertrofické KMP v rodinách. Genetický screening je možný pouze při záchytu patogenní mutace u postiženého člena rodiny. Sekvenace daného genu v rodině pomůže vyhledat nosiče mutace, kteří vyžadují pečlivé sledování. Genetické vyšetření je výhodné především pro ty členy postižené rodiny, u kterých je vyšetření negativní, neboť nemusejí být dále sledováni. Při aplikaci genetického screeningu je třeba počítat s rizikem stigmatizace u nosičů mutace a s nespolehlivou predikcí penetrance jednotlivých mutací.[2,8] Alternativou je opakované klinické a echokardiografické vyšetření.

Z terapeutického hlediska je důležitá identifikace pacientů s Fabryho nemocí, která může být úspěšně léčena rekombinantní α-galaktosidázou.[9] Onemocnění byla věnována pozornost v české i světové literatuře.[10] Diagnostika Fabryho nemoci u mužů vychází z typického klinického obrazu a snížení aktivity α-galaktosidázy v leukocytech. U žen je jedinou spolehlivou metodou sekvenace genu pro α-galaktosidázu nebo endomyokardiální biopsie.

Terapeutický význam má také identifikace pacientů s Danonovou nemocí. Prevalence onemocnění v populaci pacientů s hypertrofickou KMP je 1 %. Nicméně může dosáhnout až 50 % u nemocných s hypertrofickou KMP a přítomností obrazu preexcitace v EKG. Onemocnění je způsobeno deficitem lysosomálně asociovaného membránového proteinu 2 (LAMP2) a má gonosomálně dominantní dědičnost.[11–13] U mužů se Danonova nemoc projevuje hypertrofickou KMP, lehkou myopatií proximálních kosterních svalů a v některých případech hepatopatií a mentální retardací. Onemocnění má výrazně nepříznivou prognózu a pravidlem je rozvoj systolické dysfunkce levé komory srdeční s projevy srdečního selhání a výskytem maligních arytmií. Bez srdeční transplantace nemocní umírají v 2.–3. decenniu. U žen heterozygotek se Danonova nemoc projevuje jako dilatační nebo hypertrofická KMP s progresí do terminálního srdečního selhání během 3.–4. decennia. Diagnostika onemocnění u mužů se opírá o přítomnost preexcitace v EKG, zvýšení kreatinkinázy nebo myoglobinu v séru a nově o sníženou expresi LAMP2 na nátěru periferních leukocytů. U žen je jediným spolehlivým postupem sekvenace genu pro LAMP2.[11–13]

Nedávno byl zjištěn přínos genetického vyšetření u non-kompaktní KMP.[14] Kombinace kardiologického screeningu v rodině a sekvenace 17 genů dokázala identifikovat genetickou příčinu onemocnění u 67 % nemocných. Byly zjištěny mutace 11 genů u 41 % nemocných – nejčastěji šlo o mutace těžkého řetězce srdečního β-myosinu (MYH7) a myosin vázajícího proteinu C (MYBPC3). U ostatních typů kardiomyopatií je výtěžnost genetického vyšetření poměrně nízká. *Tabulka 1* ukazuje přehled genů, které byly asociovány s hypertrofickou a dilatační KMP. Je jednoznačně patrna nižší úspěšnost molekulárně genetického vyšetření při identifikaci příčin dilatační KMP.

Magnetická rezonance

Magnetická rezonance srdce (CMR) vyniká nad ostatními zobrazovacími metodami rozlišovací schopností. Dále je schopna podrobněji posoudit perfuzi tkání při prvním průchodu kontrastní látky myokardem, přítomnost edému myokardu v T2 vážených řezech a zobrazit jizvu, nekrózu

nebo zánět myokardu při pozdní distribuci kontrastní látky („late enhancement“).[15]

V oblasti KMP patřily mezi první indikace k CMR diagnostika arytmogenní KMP a odlišení ischemické a neischemické dysfunkce levé komory.[15–16] Pro ischemickou dysfunkci svědčí subendokardiální a transmurální lokalizace oblastí s pozdním nasycením kontrastní látkou. Naopak intramurální nebo epikardiální lokalizace ukazuje na neischemickou etiologii. Magnetická rezonance srdce doplňuje informaci získanou pomocí koronarografie u těchto nemocných, neboť ischemický charakter pozdního nasycení může při nevýznamných stenózách věnčitých tepen svědčit pro proběhlou koronární příhodu na podkladě rekanalizované trombózy nebo vasospasmu.[16]

Rozlišovací schopnost CMR může být přínosná při nejasném echokardiografickém nálezu u pacienta s podezřením na apikální formu hypertrofické KMP nebo diskrétní formu non-kompaktní KMP. Pro KMP typu tako-tsubo je typická nepřítomnost pozdního nasycení v oblastech apikální dyskineze levé komory, což je v souladu s reverzibilním charakterem onemocnění.[15]

K významnému pokroku došlo při diagnostice zánětlivých onemocnění myokardu pomocí CMR.

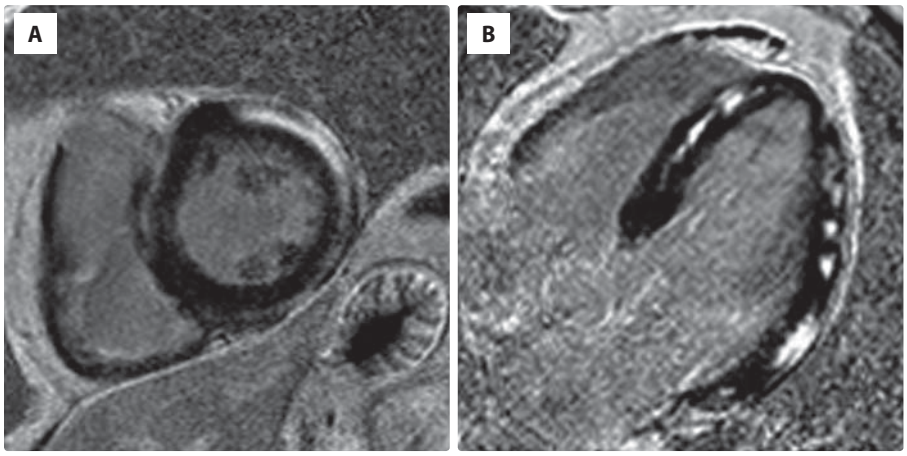
Diagnostika myokarditidy pomocí endomyokardiální biopsie (EMB) je limitována fokálním charakterem postižení a také intramurální nebo epikardiální lokalizací zánětlivých lézí. Onemocnění proto nemusí být pomocí EMB zastiženo. V literatuře se uvádí senzitivita EMB pro diagnostiku akutní lymfocytární myokarditidy kolem 10–35 %.[17] Magnetická rezonance srdce je schopna zobrazit některé charakteristiky tkáně typické pro akutní zánět. Edém myokardu je možno zobrazit v T2 vážených řezech, hyperemii myokardu v časné fázi distribuce kontrastní látky v myokardu („early global enhancement“) a dále poškození myokardu v pozdní fázi distribuce kontrastní látky („late enhancement“). Pozitivita dvou z výše uvedených ukazatelů diagnostikovala akutní myokarditidu se senzitivitou kolem 70 % a specificitou kolem 90 %.[18] *Obrázek 1* ukazuje subepikardiální a intramurální lokalizaci „late enhancement“ u pacienta s akutní myokarditidou. Interpretace jednotlivých druhů CMR zobrazení však má své limity. Jako příklad může posloužit akumulace kontrastní látky v myokardu během pozdní fáze distribuce, která může zobrazovat recentní nekrózu myokardu jakékoli etiologie, fibrózu nebo zánět. Kromě akutní myokarditidy lze aplikovat CMR také při diagnostice sarkoidózy myokardu nebo srdečního postižení při polymyositidě, systémovém lupus erythematodes a vaskulitidách.

Magnetická rezonance srdce je přínosná také pro diagnostiku infiltrativních onemocnění myokardu. Recentní práce[19] prokázala patologický „late enhancement“ u srdeční amyloidózy typu AL u 97 % nemocných s biopticky potvrzenou diagnózou. Typický byl globální transmurální nebo subendokardiální obraz. *Obrázek 2* ukazuje CMR nálezy u pacienta se srdeční amyloidózou typu AL s typickým subendokardiálním „late enhancement“. Přínos CMR byl prokázán i u některých vzácnějších diagnóz. Například u hemochromatózy byl prokázán zkrácený T2 relaxační čas, u Fabryho nemoci regionální nebo globální ztluštění myokardu a v pozdějších fázích onemocnění „late enhancement“ s převažujícím postižením posterolaterální stěny levé komory.[15]

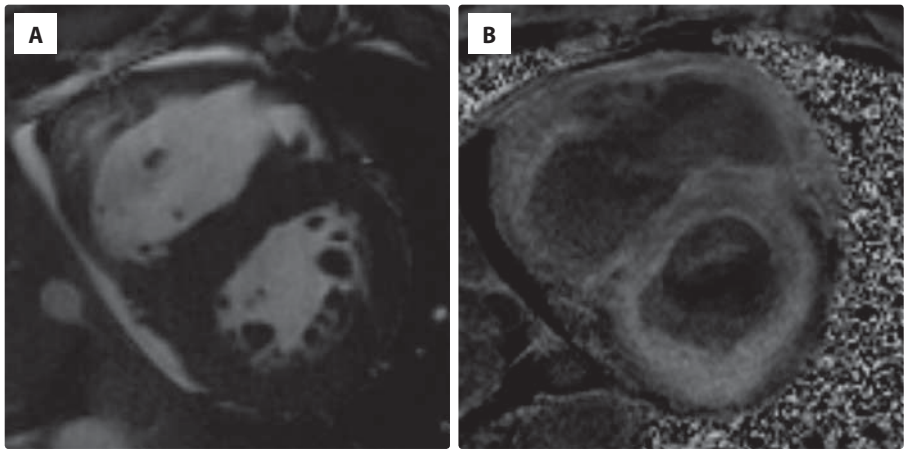
Endomyokardiální biopsie

V 90. letech byl definován koncept chronické myokarditidy jako procesu, který navazuje na akutní myokarditidu a je provázen perzistencí patogenního viru v myokardu, případně pokračujícím zánětem myokardu. Pokud byla chronická myokarditida spojena s dysfunkcí levé komory, onemocnění se označovalo jako zánětlivá KMP. Autoři tohoto konceptu uvažovali o možném terapeutickém ovlivnění tohoto procesu. U jedinců s replikací viru v myokardu předpokládali přínos virostatik nebo imunomodulancií, jako je interferon β. Pokračující zánět bez průkazu virů hodnotili jako projev autoimunitní reakce a očekávali zlepšení stavu při imunosupresi.

Avšak již samotná metodika hodnocení EMB v sobě skrývala určité problémy. Imunohistochemický průkaz zánětu měl jednotný postup a opíral se o zvýšenou přítomnost mononukleárních leukocytů v myokardu (CD3 nebo CD68 pozitivních) a zvýšenou expresi HLA antigenů II. třídy.[17] Naproti tomu detekce virů pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) v myokardu měla metodiku nejednotnou a často se používala pouze kvalitativní PCR. U pacientů



Obrázek 1 **Subepikardiální a intramurální lokalizace late enhancement u pacienta s akutní myokarditidou. Obr. 1A ukazuje řez na krátkou osu ve střední části levé komory, obr. 1B řez odpovídající čtyřdutinové projekci.**



Obrázek 2 **Magnetická rezonance u pacienta s biopticky verifikovanou srdeční amyloidózou typu AL. Obr. 2A ukazuje řez na krátkou osu v úrovni papilárních svalů. Je patrno výrazné ztluštění stěny obou komor a perikardiální výpotek. Obr. 2B ilustruje difuzní „late enhancement" s maximem subendokardiálně.**

s dilatační KMP byly v EMB nejčastěji nalézány genomy parvoviru B19, lidského herpetického viru 6, cytomegaloviru, viru Epsteina a Barrové, enterovirů a adenovirů.[20] Teprve v posledních letech se ukázalo, jak důležitý je kvantitativní způsob hodnocení. Opatrnost je namístě především u herpetických virů a parvoviru B19, jimiž je dospělá populace promořena a kde může být přítomnost viru ve tkáni vysvětlena pouhou perzistencí viru bez aktivní infekce. Nedávná data ukazují, že parvovirus B19, virus HHV6 a virus Epsteina a Barrové lze prokázat u 78 %, 18 % a 8 % srdcí bez známek organického srdečního onemocnění. Podobný výskyt byl zjištěn u jedinců s dilatační KMP, kteří však měli významně vyšší počet kopií parvoviru B19 v myokardu.[21] V souladu s těmito výsledky je rozsáhlejší studie Bocka a spol., ve které narůstal počet kopií parvoviru B19 ve vzorku endomyokardiální biopsie v následujícím pořadí: srdce bez průkazu strukturálního postižení, dilatační KMP, chronická myokarditida a akutní myokarditida. Teprve více než 500 kopií genomu parvoviru B19 v jednom mikrogramu izolované DNA autoři považovali za indikátor aktivní infekce.[22]

Vzhledem k variabilitě v hodnocení perzistence virů nepřekvapí klinické koreláty těchto nálezů.

První studie naznačovaly zhoršování funkce levé komory u nemocných s podezřením na myokarditidu a průkazem virů v EMB.[23] Pozdější práce ukázaly, že nezávislým prediktorem prognózy u těchto nemocných jsou přetrvávající známky zánětu při imunohistochemickém vyšetření, nikoli výsledek virologie.[24,25] Pokusy o terapeutické ovlivnění perzistence virů u nemocných s chronickou myokarditidou zatím skončily neúspěšně. Po nadějném výsledku pilotní studie byly nedávno prezentovány negativní výsledky randomizované studie s interferonem β (fáze II) u těchto nemocných.[26] Pozitivnější výsledky měly studie s podáváním kombinované imunosuprese u nemocných se zánětlivou kardiomyopatií s trváním srdečního selhání déle než šest měsíců. První studie prokázaly zlepšení ejekční frakce a reverzní remodelaci levé komory po krátkodobém podávání kombinace prednisonu a azathioprinu (3–6 měsíců), přítomnost virů v EMB však nebyla prospektivně sledována.[27,28] Aplikace kombinované imunosuprese u nemocných s dilatační KMP, imunohistochemickými známkami zánětu a negativním výsledkem PCR vedla oproti standardní léčbě srdečního selhání v krátkodobém horizontu (šest měsíců) ke zlepšení ejekční frakce a reverzní remodelaci levé komory.[29] Dlouhodobé výsledky byly publikovány pouze ze studie ESETCID (103 pacientů). Po šestiměsíční aplikaci kombinované imunosuprese u podobné skupiny nemocných jako v předchozí studii byl po čtyřech a osmi letech zaznamenán nižší výskyt kombinovaného cílového ukazatele složeného z kardiovaskulární mortality a morbidity. Nebyl však zjištěn rozdíl v ejekční frakci levé komory ani v symptomatologii.[30] Studii lze jen obtížně komentovat, neboť její výsledky byly zatím publikovány pouze ve formě abstraktu.

Komplexní hodnocení EMB u nemocných se zánětlivou kardiomyopatií tak nadále zůstává především prostředkem výzkumu a nelze je rutinně převádět do klinické praxe. Hodně nejasností je v oblasti interpretace perzistence virů v myokardu a definice klinicky relevantního množství virového genomu, které by ukazovalo na aktivní infekci.

Závěr

I když se naše možnosti v diferenciální diagnostice kardiomyopatií značně rozšířily, nelze říci, že by to zjednodušilo situaci klinického kardiologa při léčbě těchto onemocnění. Zatímco CMR lze považovat za užitečného pomocníka v tomto procesu, roli molekulární genetiky a komplexního hodnocení EMB u zánětlivé KMP ukáže teprve další vývoj.

Literatura

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, 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;29:270–276.
2. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy – a Heart Failure Society of America Practice Guideline. J Card Fail 2009;15:83–97.
3. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2009;54:201–211.
4. Čurila K, Pěnička M, Línková H, et al. Molekulární genetika u hypertrofické kardiomyopatie. Cor Vasa 2007;49:138–142.
5. Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofilament mutations. Mayo Clin Proc 2006;81:459–467.

6. Olivotto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Mayo Clin Proc 2008;83;630–638.
7. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2010;121:445–456.
8. Judge DP. Use of genetics in the clinical evaluation of cardiomyopathy. JAMA 2009;302:2471–2476.
9. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with galactosidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. Lancet 2009;374:1986–1996.
10. Linhart A, Kampmann C, Zamorano LT, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. Eur Heart J 2007;28:1228–1235.
11. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. JAMA 2009;301:1253–1259.
12. Charron P, Villard E, Sebillon P, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. Heart 2004;90:842–846.
13. Kubánek M, Elleder M, Sikora J, et al. Danonova nemoc – porucha autofagie jako příčina hypertrofické kardiomyopatie. Cor Vasa 2010;52:706–712.
14. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet 2010;3:232–239.
15. Sechtem U, Mahrholdt H, Vogelsberg H. Cardiac magnetic resonance in myocardial disease. Heart 2007;93:1520–1527.
16. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. Circulation 2003;108:54–59.
17. Cooper LT. Myocarditis. N Engl J Med 2009;360:1526–1538.
18. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging in myocarditis: A JACC White Paper. J Am Coll Cardiol 2009;53:1475–1487.
19. Syed IS, Glockner JF, Feng D. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging 2010;3:155–164.
20. Kuhl 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;111:887–893.
21. Dennert R, Velthuis S, Wolffs P, et al. Parvovirus B19 persists in normal and diseased hearts, but reactivates in failing hearts. Eur J Heart Fail 2010;9(S1):abstract.
22. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. N Engl J Med 2010;362:1248–1249.
23. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. Circulation 2005;112:1965–1970.
24. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. Circulation 2008;118:639–648.
25. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. Eur Heart J 2007;28:1326–1333.
26. Fu M. Inflammation in chronic heart failure: what is familiar, what is unfamiliar? Eur J Heart Fail 2009;11:111–112.
27. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up. Circulation 2001; 104:39–45.
28. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. Circulation 2003;107:857–863.
29. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. Eur Heart J 2009;30:1995–2002.
30. Maisch B, Pankuweit S, Koelsch S, et al; for the ESETCID Investigators. Sequential analysis of immunosuppressive therapy in autoreactive myocarditis – sequential analysis from ESETCID. Circulation 2007;116-II: 337–338.

Došlo do redakce 2. 1. 2011
Přijato 2. 1. 2011