

Bölüm 40

MİYOKARDİT

Ahmet ÖZ¹

GİRİŞ

Miyokardit, histolojik olarak komşu miyositlerin miyokard infarktüsü ile ilişkili iskemik hasarın tipik olmayan dejeneratif ve/veya nekrotik değişiklikleriyle birlikte miyokardda enflamatuar bir infiltrat varlığı ile tanımlanır (1). Miyokardit asemptomatik olabilir veya ani ya da hızla gelişen akut kalp hastalığı belirtileri ya da semptomlarından yavaş ve istemeden ilerleyen kardiyak fonksiyon bozukluğuna kadar değişen çok farklı klinik tablolara sahip olabilir (2). Klinik tablo ve prognoz etiyolojiye, patojenik mekanizmalara ve terapötik stratejilere bağlı olacaktır (3).

EPİDEMİYOLOJİ

Klinik sunum ve tanısal çalışmaların homojen olmaması nedeniyle, miyokardit epidemiyolojisi yeterince belgelenmemiştir. Örneğin, viral influenza epidemileri sırasında enfekte hastaların değişken bir yüzdesinde miyokardit olabilir, ancak bu endomiyokardiyal biyopsi (EMB) tarafından veya noninvazif kardiyak görüntüleme ile doğrulanmamıştır (4). Bir otopsi çalışmasında bireylerin% 5'inde miyokardit bulundu, ancak hastalık sadece bir azınlıkta ölümün ana nedeni olarak kabul edildi (5).

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Çevresel ve genetik faktörlerin karmaşık etkileşimi, enflamatuar miyokard hasarına neden olur. Ekzojen fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik ajan-

lar, miyokardın doğrudan hasar görmesine neden olarak enflamatuar reaksiyonlara neden olabilir (Tablo 1) (6-10). Miyokard ayrıca katekolamin ile indüklenen kardiyomiyopati / miyokarditte veya tirotoksikozda görüldüğü gibi enflamatuar yolları aktive edebilen ve kardiyomiyositlere zarar verebilecek endojen biyokimyasal bileşiklere de maruz kalabilir (11,12).

Enflamatuar tepki nedeniyle aşırı duyarlılık reaksiyonları ya da kendi kendine tolerans kaybı, ilk miyokardiyal hasara yanıt olarak uygun olmaz (otoimmün yaralanma sonrası reaksiyonlar) (13). Miyokard immün aracılı hastalıkların birincil hedefi olduğunda, kalp tutulumu izole edilebilir veya sistemik immün aracılı hastalıklar bağlamında gerçekleşebilir (14,15). Alternatif olarak, miyokard pasif infiltre ve bağışıklık sistemi hücrelerinin lokal veya genel çoğalma sırasında veya sistemik hiper-enflamatuar reaksiyonlar sırasında zarar görmüş olabilir. Bu mekanizma eozinofilik miyokarditte rol oynayabilir (16). İşletim mekanizmaları ne olursa olsun, inflamasyon biyolojik olayları geniş bir yelpazede denetler ve katkıda bulunur: rezidüel skarlar veya skarsız iyileşme, kardiyomiyosit nekrozu ile devam eden kalp hasarı, sersemletme veya apoptoz ve en sonunda hücreler arası veya yerini alan fibrozis (1).

PATOLOJİ

1986 Dallas Kriterlerine göre miyokardit, histolojik olarak komşu miyositlerin miyokard in-

¹ Kardiyoloji Uzman Doktor, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drozahmet@gmail.com

için umut verici adaylardır (50-53). Geleneksel steroid koruyucu ajanlarla idame tedavisi (azatiyoprin, metotreksat, mikofenolat vb.) hastalığı özel tavsiyeler temelinde daha sonra reçete edilir.

Dev hücreli miyokardit, izole otoimmün miyokarditin en agresif klinikopatolojik varyantıdır. Ölüm veya kalp nakli ihtiyacının önlenmesi için tanı konulduktan hemen sonra yüksek dereceli immünsüpresyon yapılmalıdır (35,36). İmmünsüpresyona yaşam boyu devam edilir; nakil yapılsa bile dev hücreli miyokardit greft üzerinde nüks edebilir ve biyolojik ajanlar da dahil olmak üzere daha agresif bir immünosüpresif yaklaşıma yanıt verebilir (36,54). Eozinofilik miyokardit, olası sorunlu farmakolojik ajanların derhal bırakılması gerektirir ve genellikle yüksek doz steroidal tedavi döngüsüne cevap verir (16,36).

Biyopsi ile kanıtlanmış virüs negatif otoimmün lenfositik miyokarditin immünosüpresif ajanlarla tedavi edilir (36). İmmünosüpresif tedavi için aday olabilecek hasta seçiminin, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ve immünohistokimyasal remisyonun geri kazanılmasının birincil son noktalarını karşılamak için gerekli olduğunu göstermiştir. TIMIC çalışmasında 6 ay veya daha uzun süren kalp yetmezliği klinik geçmişi olan hastalar ve biyopsi ile kanıtlanmış virüs-negatif miyokardit seçildikten sonra standart kardiyolojik destekleyici tedaviye veya standart kardiyolojik tedaviye ilave prednizon (1 ay boyunca 1 mg / kg / gün, daha sonra azalarak) ve azatiyoprin (6 ay boyunca 2 mg / kg / gün) randomize edilmiş. Kısmi veya tam iyileşme immün sistemi baskılanmış hastalarda elde edildi. Ayrıca virüs pozitif hastalarda immünosüpresif rejimin, hastalığın doğal seyrini değiştirmedigini gösterdi (55).

Son olarak aktif miyokardit iyileşene ve aritmik yük kontrol altına alınana kadar egzersizden kaçınma tüm hastalara önerilmelidir (36).

SONUÇ

Kardiyovasküler görüntüleme yöntemlerinde ve mevcut tedavi seçeneklerinde kaydedilen ilerleme sayesinde, şimdi bu hastalıklara tanı ve tedavilerinde karşılanan ve karşılanmayan ihtiyaçları tanımlamaya başladık. Ek olarak, seçilen enfeksiyöz miyokardit formları için kişiselleştirilmiş

tedaviler hali hazırda mevcuttur veya geliştirilme aşamasındadır. Artan tedavi ve destek taleplerini karşılamak için multidisipliner bir çalışma ekibine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Miyokardit, Endomiyo-kardiyal biyopsi, standart ve medikal tedavi

KAYNAKÇA

1. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc. Pathol.* 1987;1:3–14.
2. Caforio AL, Marcolongo R, Basso C, et al. Clinical presentation and diagnosis of myocarditis. *Heart.* 2015;101:1332–1344. Doi: 10.1136/heartjnl-2014-306363.
3. Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1604–1615. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.007.
4. Greaves K, Oxford JS, Price CP, et al. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection. *Arch Intern Med.* 2003;163:165–168.
5. Carniel E, Sinagra G, Bussani R, et al. Fatal myocarditis: morphologic and clinical features. *Ital Heart J.* 2004;5(9): 702-706.
6. Rezkalla SH, Kloner RA. Influenza-related viral myocarditis. *WMJ.* 2010;109:209–213.
7. Escher F, Kühl U, Gross U, et al. Aggravation of left ventricular dysfunction in patients with biopsy-proven cardiac human herpesvirus A and B infection. *J Clin Virol.* 2015;63:1–5. Doi: 10.1016/j.jcv.2014.11.026.
8. Kühl U, Pauschinger M, Bock T, et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108: 945–950.
9. Cheng MP, Kozoriz MG, Ahmadi AA, Kelsall J, Paquette K, Onrot JM. Post-vaccination myositis and myocarditis in a previously healthy male. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2016;12:6. Doi: 10.1186/s13223-016-0114-4.
10. Figueredo VM. Chemical cardiomyopathies: the negative effects of medications and nonprescribed drugs on the heart. *Am J Med.* 2011;124:480–488. Doi: 10.1016/j.amjmed.2010.11.031.
11. Zhang W, Lavine KJ, Epelman S, et al. Necrotic myocardial cells release damage-associated molecular patterns that provoke fibroblast activation in vitro and trigger myocardial inflammation and fibrosis in vivo. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001993. Doi: 10.1161/JAHA.115.001993.
12. Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation.* 2008;118:397–409. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.677625.
13. Rose NR. Myocarditis: infection versus autoimmunity. *J Clin Immunol.* 2009;29:730–737. Doi: 10.1007/s10875-009-9339-z.
14. Misra DP, Shenoy SN. Cardiac involvement in primary systemic vasculitis and potential drug therapies to reduce cardiovascular risk. *Rheumatol Int.* 2017;37:151–167. Doi: 10.1007/s00296-016-3435-1.

15. Thomas G, Cohen Aubart F, Chiche L, et al. Lupus myocarditis: initial presentation and long-term outcomes in a multicentric series of 29 patients. *J Rheumatol*. 2017;44:24–32. Doi: 10.3899/jrheum.160493.
16. Mankad R, Bonnicksen C, Mankad S. Hypereosinophilic syndrome: cardiac diagnosis and management. *Heart*. 2016;102: 100–106. Doi: 10.1136/heartjnl-2015-307959.
17. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation*. 2006;113:593–595. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589663.
18. McCarthy 3rd RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000;342:690–695. Doi: 10.1056/NEJM200003093421003.
19. Lauer B, Niederau C, Kühl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1354–1359. Doi: 10.1016/s0735-1097(97)00317-3.
20. Caforio AL, Goldman JH, Haven AJ, et al. Circulating cardiac-specific autoantibodies as markers of autoimmunity in clinical and biopsy-proven myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *Eur Heart J*. 1997;18:270–275. Doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015230.
21. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC Working Group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37:1850–1858. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv727.
22. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:227–232. Doi: 10.1016/s0735-1097(00)00690-2.
23. Mohammed AG, Alghamdi AA, Aljahlan MA, et al. Echocardiographic findings in asymptomatic systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2017 Mar;36(3):563–568. Doi: 10.1007/s10067-016-3486-4.
24. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38:143–153. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw149.
25. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1475–1487. Doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
26. Francone M, Chimenti C, Galea N, et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy proven acute myocarditis. *JACC Cardiovasc Imag*. 2014;7:254–263. Doi: 10.1016/j.jcmg.2013.10.011.
27. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imag*. 2013;6:1048–1058. Doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.008.
28. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:411–421. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.605.
29. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:168–176. Doi: 10.1038/nrcardio.2014.206.
30. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30:2869–2879. Doi: 10.1093/eurheartj/ehp328.
31. Slawek S, Araszkievicz A, Gackowska A, et al. Endomyocardial biopsy via the femoral access - still safe and valuable diagnostic tool. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:222. Doi: 10.1186/s12872-016-0406-0.
32. Sinagra G, Anzini M, Pereira NL, et al. Myocarditis in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2016 Sep;91(9):1256–1266. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.05.013.
33. 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;116:2216–2233. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.186093.
34. Giotra NA, Bennett MK, Shpigel A, et al. Outcomes and predictors of recovery in acute-onset cardiomyopathy: a single-center experience of patients undergoing endomyocardial biopsy for new heart failure. *Am Heart J*. 2016;179:116–126. Doi: 10.1016/j.ahj.2016.06.019.
35. Cooper Jr LT, ElAm C. Giant cell myocarditis. diagnosis and treatment. *Herz*. 2012;37:632–636. Doi: 10.1007/s00059-012-3658-1.
36. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, 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;34:2636–2648.
37. Caforio AL, Malipiero G, Marcolongo R, et al. Clinically suspected myocarditis with pseudo-infarct presentation: the role of endomyocardial biopsy. *J Thorac Dis*. 2017. doi:10.21037/jtd.2017.03.103.
38. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome. *Heart Fail Clin*. 2014;10:251–280. Doi: 10.1016/j.hfc.2013.12.003.
39. Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, et al. Long-term evolution and prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis. *Circulation*. 2013;128:2384–2394. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003092.
40. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008;118:639–648. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769489.
41. Magnani JW, Danik HJ, Dec Jr GW, et al. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J*. 2006;151:463–470. Doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.037.
42. Chopra H, Arangalage D, Bouleti C, et al. Prognostic value of the infarct- and non-infarct like patterns and cardiovascular magnetic resonance parameters on long-term outcome of patients after acute myocarditis. *Int J Cardiol*. 2016;212:63–69. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.004.

43. 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. Doi: 10.1093/eurheartj/ehm076.
44. Lorusso R, Centofanti P, Gelsomino S, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for acute fulminant myocarditis in adult patients: a 5-year multi-institutional experience. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:919–926.
45. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace*. 2015;17:1601–1687.
46. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975.
47. Woodruff JF. Viral myocarditis. a review. *Am J Pathol*. 1980;101(2):425–484.
48. 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: 2793–2798.
49. Jensen LD, Marchant DJ. Emerging pharmacologic targets and treatments for myocarditis. *Pharmacol Ther*. 2016;161:40–51.
50. Kim HK, Kim KI, Jung SW, et al. Successfully treated acute fulminant myocarditis induced by ulcerative colitis with extracorporeal life support and infliximab. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016;24:163–167.
51. Noji Y. Anakinra in fulminant myocarditis: targeting interleukin-1 and the inflammasome formation. *Crit Care Med*. 2016;44:1630–1631.
52. Robinson JL, Hartling L, Crumley E, et al. A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005;5:12.
53. Nash CL, Panaccione R, Sutherland LR, et al. Giant cell myocarditis, in a patient with Crohn's disease, treated with etanercept—a tumour necrosis factor-alpha antagonist. *Can J Gastroenterol*. 2001;15:607–611.
54. Evans JD, Pettit SJ, Goddard M, et al. Alemtuzumab as a novel treatment for refractory giant cell myocarditis after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:256–258.
55. 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.