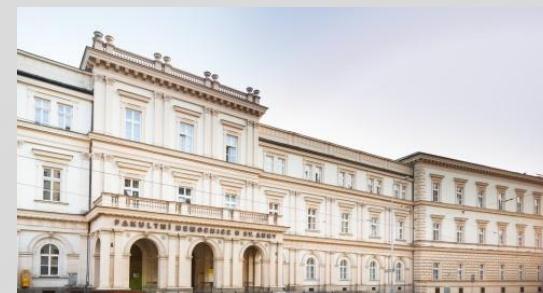


VÝZNAM BIOPTICKÉ DIAGNOSTIKY U DKMP

Jan Krejčí

I. interní kardiologická klinika FNUSA v Brně



Význam EMB v kardiologii

[Virchows Arch.](#) 2013 Jul;463(1):1-5. doi: 10.1007/s00428-013-1430-4. Epub 2013 Jun 8.

Diagnostic use of the endomyocardial biopsy: a consensus statement.

[Thiene G¹](#), [Bruneval P.](#), [Veinot J.](#), [Leone O.](#)

Author information

Abstract

The Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology created a task force to write a consensus document on when and how endomyocardial biopsy is of help for clinicians in the diagnosis and treatment of patients with heart failure, arrhythmias, and cardiac masses. Endomyocardial biopsy is the gold standard for a definitive diagnosis in disease entities like myocarditis, cardiac allograft rejection, and infiltration/storage myocardial disorders. Use of molecular biology techniques is mandatory to obtain specific information on etiology and pathogenesis and should be carried out as an investigation complementary to histology and immunohistochemistry. Given the complexity of these investigations, endomyocardial biopsy should be performed in or in collaboration with cardiac pathology referral centers, where the whole armamentarium of pathological investigation is available, including molecular techniques. Optimal use of the endomyocardial biopsy requires clinicopathologic correlations.

[Cardiovasc Pathol.](#) 2012 Jul-Aug;21(4):245-74. doi: 10.1016/j.carpath.2011.10.001. Epub 2011 Dec 3.

2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology.

[Leone O¹](#), [Veinot J.P.](#), [Angelini A.](#), [Baandrup U.T.](#), [Basso C.](#), [Berry G.](#), [Bruneval P.](#), [Burke M.](#), [Butany J.](#), [Calabrese F.](#), [d'Amati G.](#), [Edwards W.D.](#), [Fallon J.T.](#), [Fishbein M.C.](#), [Gallagher P.J.](#), [Halushka M.K.](#), [McManus B.](#), [Pucci A.](#), [Rodriguez E.R.](#), [Saffitz J.E.](#), [Sheppard M.N.](#), [Steenbergen C.](#), [Stone J.R.](#), [Tan C.](#), [Thiene G.](#), [van der Wal A.C.](#), [Winters G.L.](#)

Author information

Abstract

The Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology have produced this position paper concerning the current role of endomyocardial biopsy (EMB) for the diagnosis of cardiac diseases and its contribution to patient management, focusing on pathological issues, with these aims: • Determining appropriate EMB use in the context of current diagnostic strategies for cardiac diseases and providing recommendations for its rational utilization • Providing standard criteria and guidance for appropriate tissue triage and pathological analysis • Promoting a team approach to EMB use, integrating the competences of pathologists, clinicians, and imagers.

- **EMB je zásadní v dg. neischemického HF a komorových dysrytmií**
- **EMB je zlatým standardem dg myokarditid, rejeckce štěpu, infiltrativních a střeďavých onem., srdečních tumorů**
- **EMB je zásadní pro dif. dg. fenokopií KMP**
- **EMB musí být prováděna zkušeným týmem a hodnocena erudovaným patologem s komplexním diagnostickým armamentáři**

Význam EMB v kardiologii

[Virchows Arch](#). 2013 Jul;463(1):1-5. doi: 10.1007/s00428-013-1430-4. Epub 2013 Jun 8.

Diagnostic use of the endomyocardial biopsy: a consensus statement.

[Thiene G](#)¹, [Bruneval P](#), [Veinot J](#), [Leone O](#).

[Cardiovasc Pathol](#). 2012 Jul-Aug;21(4):245-74. doi: 10.1016/j.carpath.2011.10.001. Epub 2011 Dec 3.

2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology.

[Leone O](#)¹, [Veinot JP](#), [Angelini A](#), [Baandrup UT](#), [Basso C](#), [Berry G](#), [Bruneval P](#), [Burke M](#), [Butany J](#), [Calabrese F](#), [d'Amati G](#), [Edwards WD](#), [Fallon JT](#), [Fishbein MC](#), [Gallagher PJ](#), [Halushka MK](#), [McManus B](#), [Pucci A](#), [Rodriguez ER](#), [Saffitz JE](#), [Sheppard MN](#), [Steenbergen C](#), [Stone JR](#), [Tan C](#), [Thiene G](#), [van der Wal AC](#), [Winters GL](#).

S = support evidence
M = mixed evidence
N = no evidence

S – myokarditidy (včetně GCM, sarkoidózy, hypersenzitivity-MC), ARVC, endomyokardiální fibróza (Loefflerova endokarditida), sarkoidóza, amyloidóza, hemochromatóza, Fabry, Danon, Pompe...rejekce štěpu po OTS

M – DKMP, HKMP, RKMP, PPCM

N – laminové KMP

Jaký význam může mít EMB u DKMP?

- **EMB je zásadní v dg. neischemického srdečního selhání**
- **EMB je zlatým standardem dg. myokarditid**
- **EMB je zásadní pro dif. dg. fenokopií DKMP**

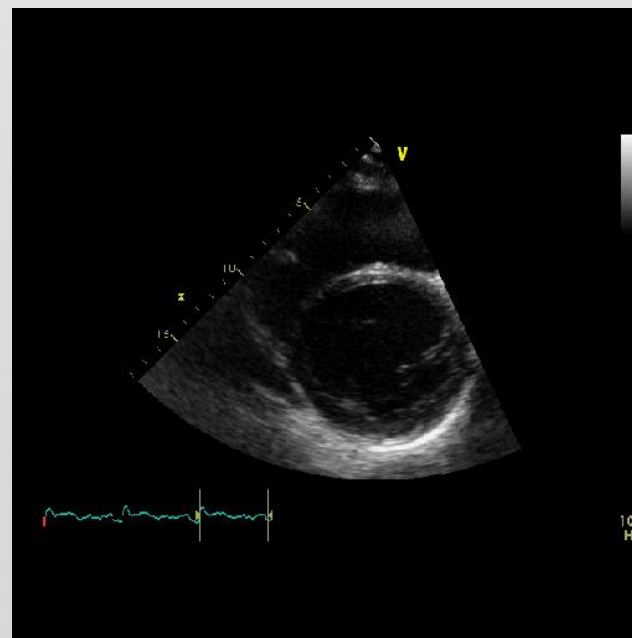
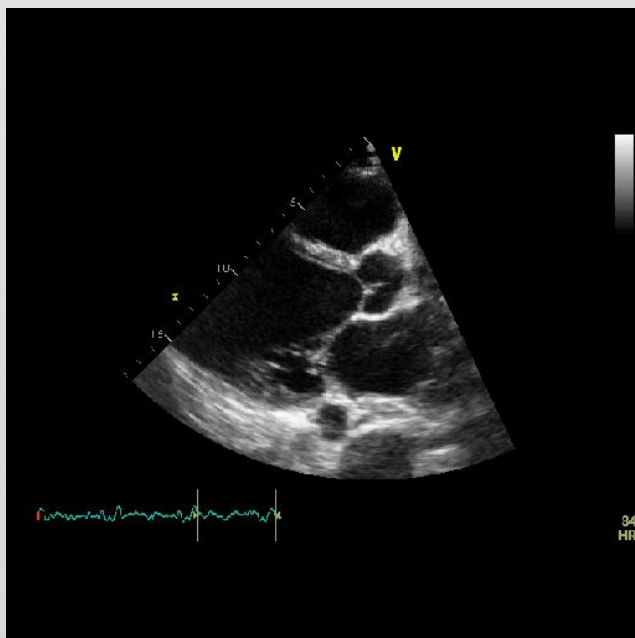
„Když něco vypadá jako kachna a kváká jako kachna, bude to pravděpodobně kachna...“

**I když něco klinicky vypadá jako DKMP a echokg má obraz DKMP, nemusí to být (familiární/idiopatická) DKMP...
*...ale některá z fenokopií.***

Jaká je evidence o přínosu EMB u DKMP?

S – myokarditidy (včetně GCM, sarkoidózy, hypersenzitivity-MC), biventrikulární ARVC (resp. ACM)

M – DKMP, PPCM



Diferenciální diagnostika DKMP

Jde o sekundární postižení myokardu při jiném onemocnění
nebo familiární KMP?

- **Familiární DKMP**
- **Zánětlivá KMP**
- **Posttachykardická KMP**
- **Endokrinně podmíněná KMP**
- **Toxická/metabolická KMP**



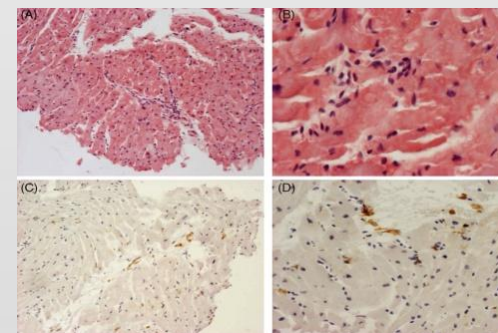
Pátrání po potenciálně reverzibilní příčině dysfunkce LK

Dilatační kardiomyopatie (DKMP)

Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases

Geneticky podmíněné formy
30%

- Sarcomeric protein mutations (see HCM)
- Z-band
 - Muscle LIM protein
 - TCAP
- Cytoskeletal genes
 - Dystrophin
 - Desmin
 - Metavinculin
 - Sarcoglycan complex
 - CRYAB
 - Epicardin
- Nuclear membrane
 - Lamin A/C
 - Emerin
- Mildly dilated CM
- Intercalated disc protein mutations (see ARVC)
- Mitochondrial cytopathy



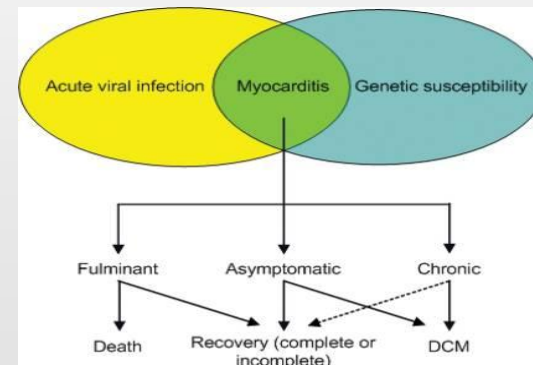
Získané formy
70%

- Myocarditis (infective/toxic/immune)
- Kawasaki disease
- Eosinophilic (Churg Strauss syndrome)
- Viral persistence
- Drugs
- Pregnancy
- Endocrine
- Nutritional — thiamine, carnitine, selenium, hypophosphataemia, hypocalcaemia
- Alcohol
- Tachycardiomyopathy

Myocarditis (infective/toxic/immune)

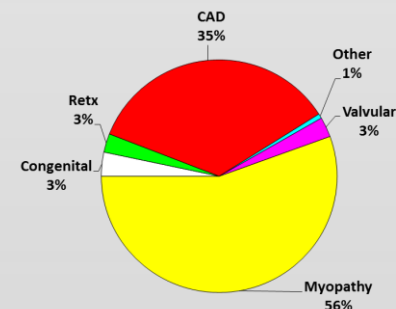
Myokarditida / zánětlivá KMP

- **Myokarditida** je akutní či chronický zánět myokardu s řadou infekčních a neinfekčních příčin, a spolupodílem genetické vnímavosti
- **Zánětlivá kardiomyopatie (ZKMP)** = myokarditida spojená s poruchou funkce myokardu (fenotypem DKMP)



↓

**MYOKARDITIDA JE NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINOU
VZNIKU DKMP !**



1/2009 – 6/2014

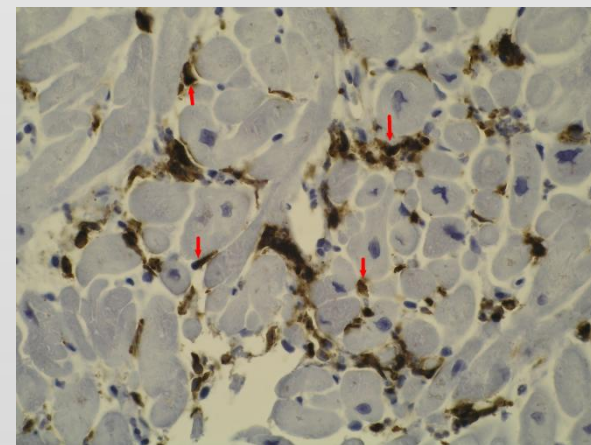
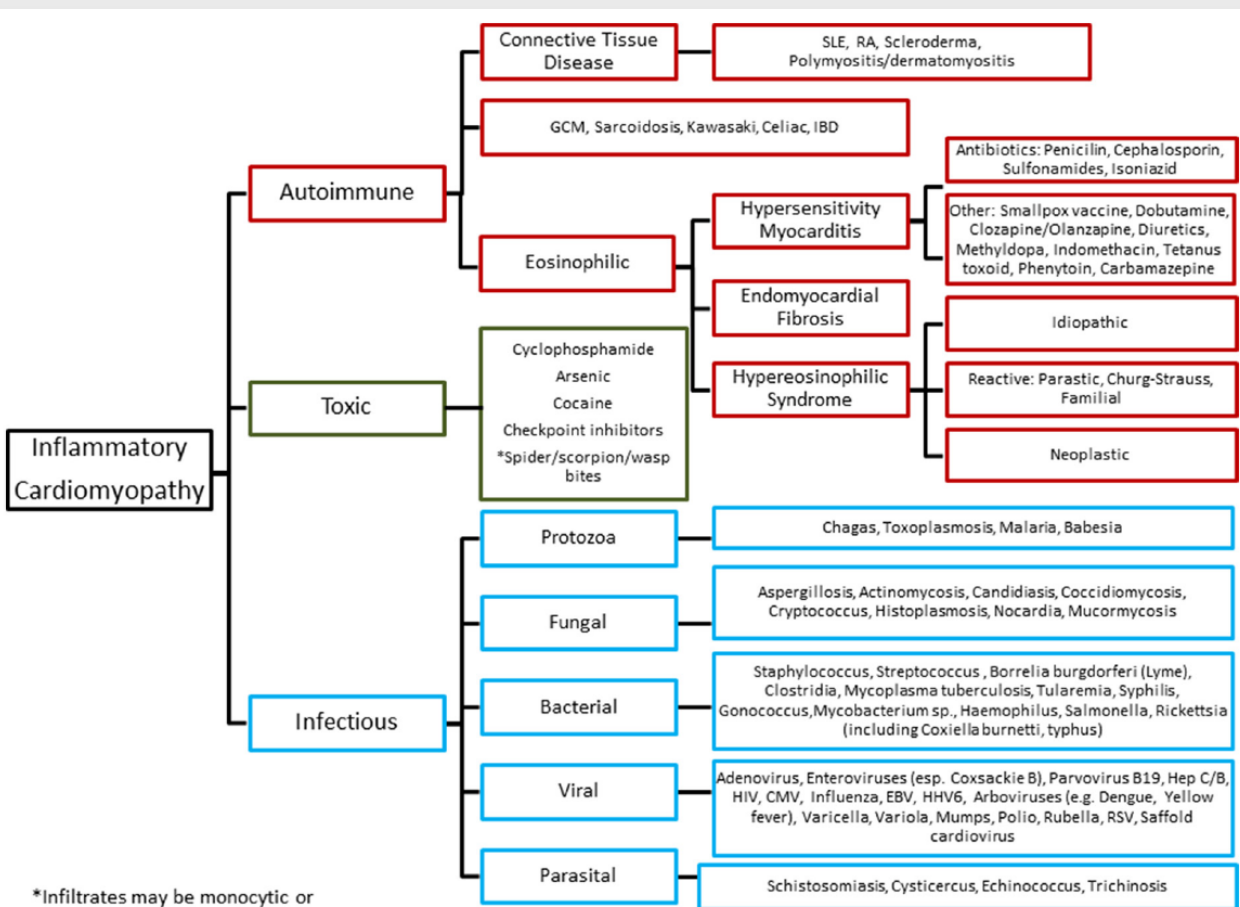
↘

**DKMP JE NEJČASTĚJŠÍ DG. VEDOUcí
K SRDEČNÍ TRANSPLANTACI !**

Nejen vlastní diagnostika, ale také dif. dg. MC/ZKMP

Inflammatory Cardiomyopathic Syndromes

Barry H. Trachtenberg, Joshua M. Hare



Diagnostika myokarditid

Myokarditidy a zánětlivé kardiomyopatie

J. Krejčí

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

1 + 1



0 + 2



Tab. 1. Diagnostická kritéria pro klinickou diagnostiku myokarditidy.

Diagnóza myokarditidy je pravděpodobná v přítomnosti jednoho z klinických příznaků a alespoň jednoho diagnostického kritéria; minimálně dvou diagnostických kritérií u asymptomatického jedince.

Klinické příznaky

- bolesti na hrudi
- příznaky srdečního selhání (akutního či chronického)
- arytmičné příznaky (palpitace, synkopy, náhlá srdeční smrt)

Diagnostická kritéria

I. EKG nálezy

(atrioventrikulární blokády, raménkové blokády, ST/T změny, supraventrikulární či komorové arytmie, snížená voltáž QRS komplexů, přítomnost Q kmitů)

II. Znamky nekrózy myokardu

(elevace troponinů či CK-MB)

III. Funkční a strukturální abnormality při echokardiografickém či MRI vyšetření

(porucha funkce levé či pravé komory, s/bez přítomné dilatace levé/pravé komory, hypertrofie stěn, perikardiálního výpotku, nitrosrdečních trombů)

IV. Tkáňová charakteristika při MRI vyšetření

(naplněna alespoň dvě Lake Louise kritéria – edém tkáně, časná a pozdní sycení myokardu gadoliniem)

Diagnostika myokarditid

Myokarditidy a zánětlivé kardiomyopatie

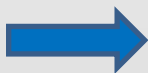
J. Krejčí

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

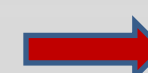
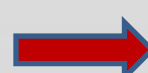
Tab. 1. Diagnostická kritéria pro klinickou diagnostiku myokarditidy.

Diagnóza myokarditidy je pravděpodobná v přítomnosti jednoho z klinických příznaků a alespoň jednoho diagnostického kritéria; minimálně dvou diagnostických kritérií u asymptomatičtějšího jedince.

1 + 1



0 + 2



Klinické příznaky

- bolesti na hrudi
- příznaky srdečního selhání (akutního či chronického)
- arytmiické příznaky (palpitace, synkop, náhlá srdeční zástava)

Diagnostická kritéria

I. EKG nálezy

(atrioventrikulární blokády, ventrikulové blokády, ST-T změny, supraventrikulární či komorové arytmie, snížená variabilita QRS komplexů, přítomnost Q kmitů)

Známky zranění myokardu (elektrolytové poruchy, zvýšené hladiny troponinů či CK-MB)

III. Funkční a strukturální abnormality při echokardiografickém či MRI vyšetření (porucha funkce levé či pravé komory, s/bez přítomné dilatace levé/pravé komory, hypertrofie stěn, perikardiálního výpotku, nitrosrdečních trombů)

IV. Tkáňová charakteristika při MRI vyšetření

(naplněna alespoň dvě Lake Louise kritéria – edém tkáně, časné a pozdní sycení myokardu gadoliniem)

definitivní dg. myokarditidy vyžaduje histologický resp. imunohistochemický průkaz zánětu srdečního svalu, tedy provedení EMB!

Diagnostika myokarditid - EMB

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

Alida L. P. Caforio^{1*}, Sabine Pankuweit^{2†}, Eloisa Arbustini³, Cristina Basso⁴, Juan Gimeno-Blanes⁵, Stephan B. Felix⁶, Michael Fu⁷, Tiina Heliö⁸, Stephane Heymans⁹, Roland Jahns¹⁰, Karin Klingel¹¹, Ales Linhart¹², Bernhard Maisch², William McKenna¹³, Jens Mogensen¹⁴, Yigal M. Pinto¹⁵, Arsen Ristic¹⁶, Heinz-Peter Schultheiss¹⁷, Hubert Seggewiss¹⁸, Luigi Tavazzi¹⁹, Gaetano Thiene⁴, Ali Yilmaz²⁰, Philippe Charron²¹, and Perry M. Elliott¹³

Clinically suspected myocarditis
(see Table 4)

Hospital admission for observation

exclude coronary artery disease

EMB

Recommendation

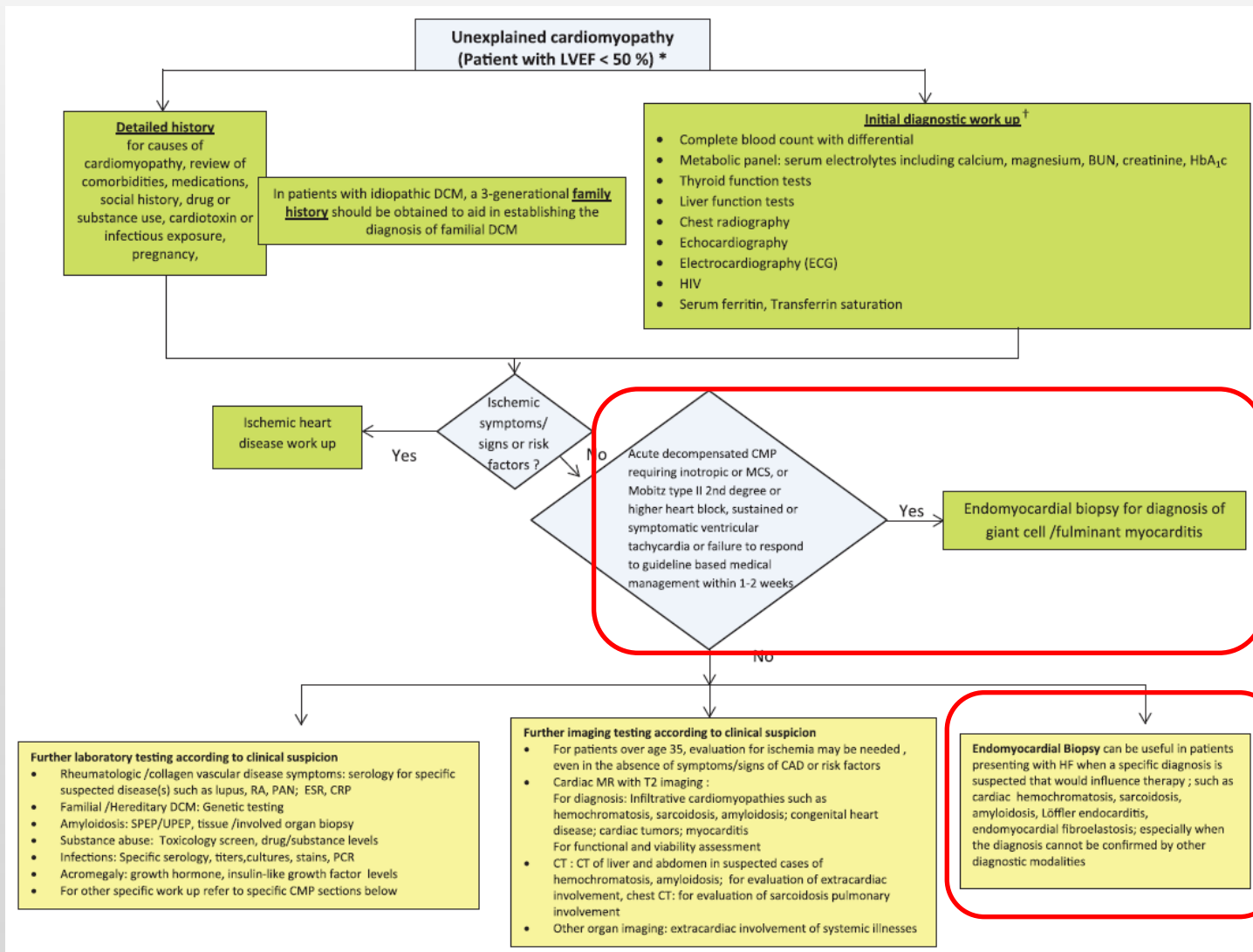
10. All patients with clinically suspected myocarditis should be considered for selective coronary angiography and EMB.

11. Tissue obtained from EMB should be analysed using histology, immunohistochemistry, and viral PCR (on heart tissue and a blood sample).

EMB ➡ zlatý standard v dg myokarditid

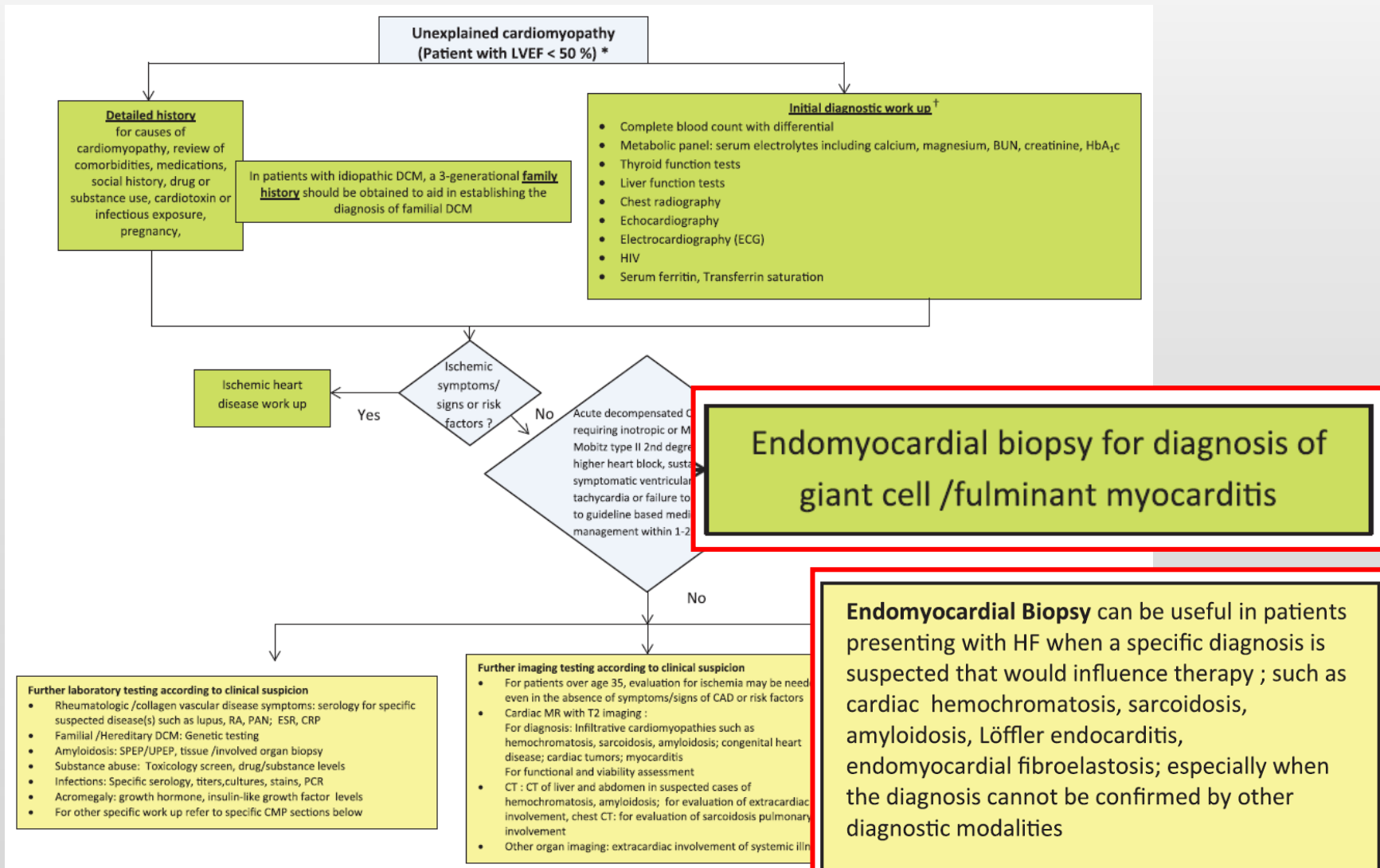
Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies

A Scientific Statement From the American Heart Association



Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies

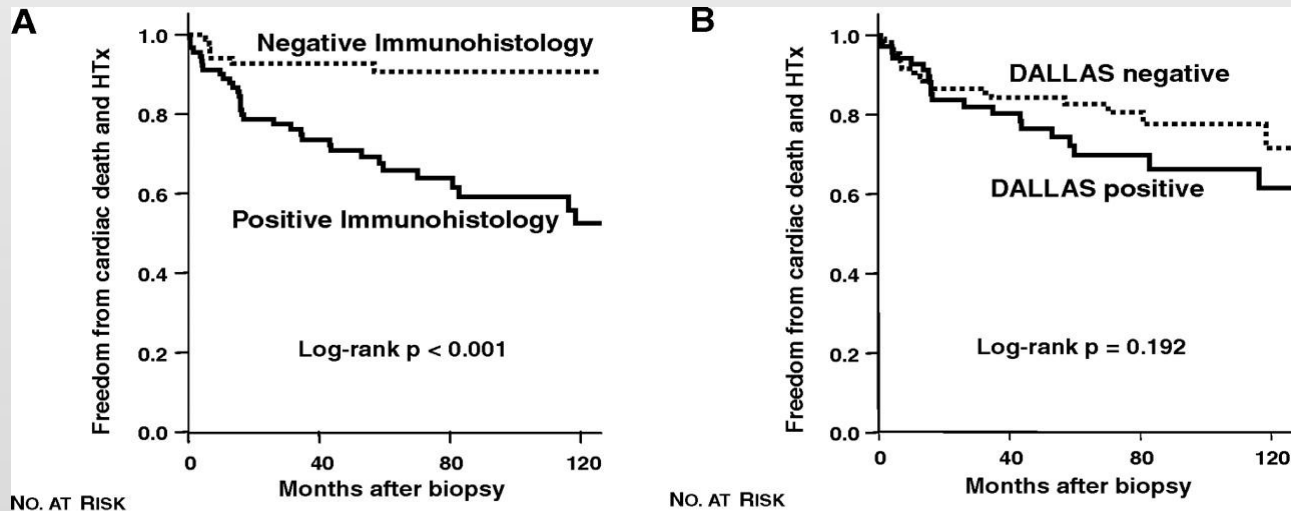
A Scientific Statement From the American Heart Association



Výsledek EMB a prognóza

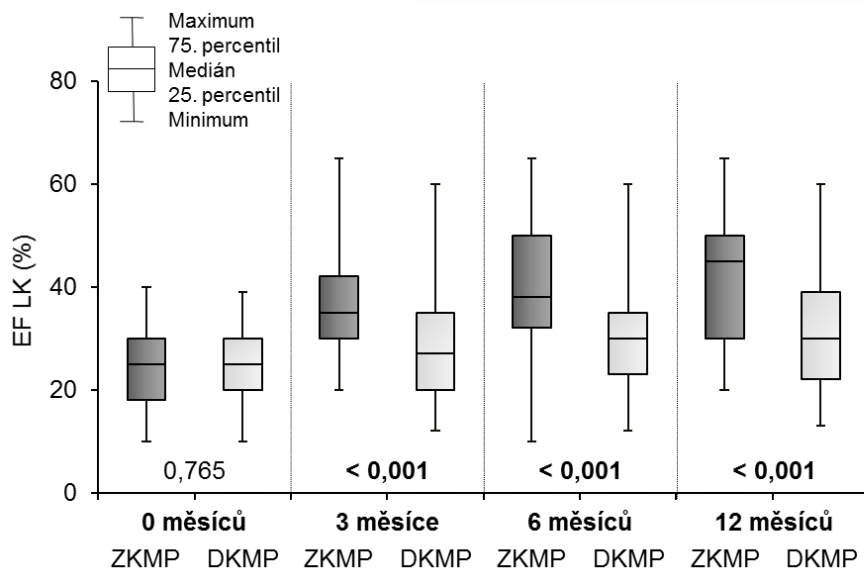
Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis

Ingrid Kindermann, MD; Michael Kindermann, MD; Reinhard Kandolf, MD; Karin Klingel, MD;
Burkhard Bültmann, MD; Thomas Müller; Angelika Lindinger, MD; Michael Böhm, MD



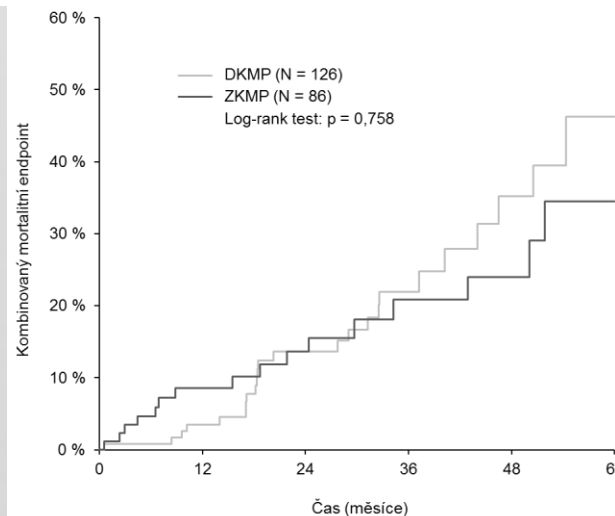
Imunohistologie – na rozdíl od prosté histologie – měla potenciál pro prognostickou stratifikaci

Vliv přítomnosti zánětu v myokardu na vývoj EF LK a prognózu



Ve skupině se zánětem (ZKMP) došlo k většímu zlepšení EF LK než ve skupině bez zánětu (DKMP)

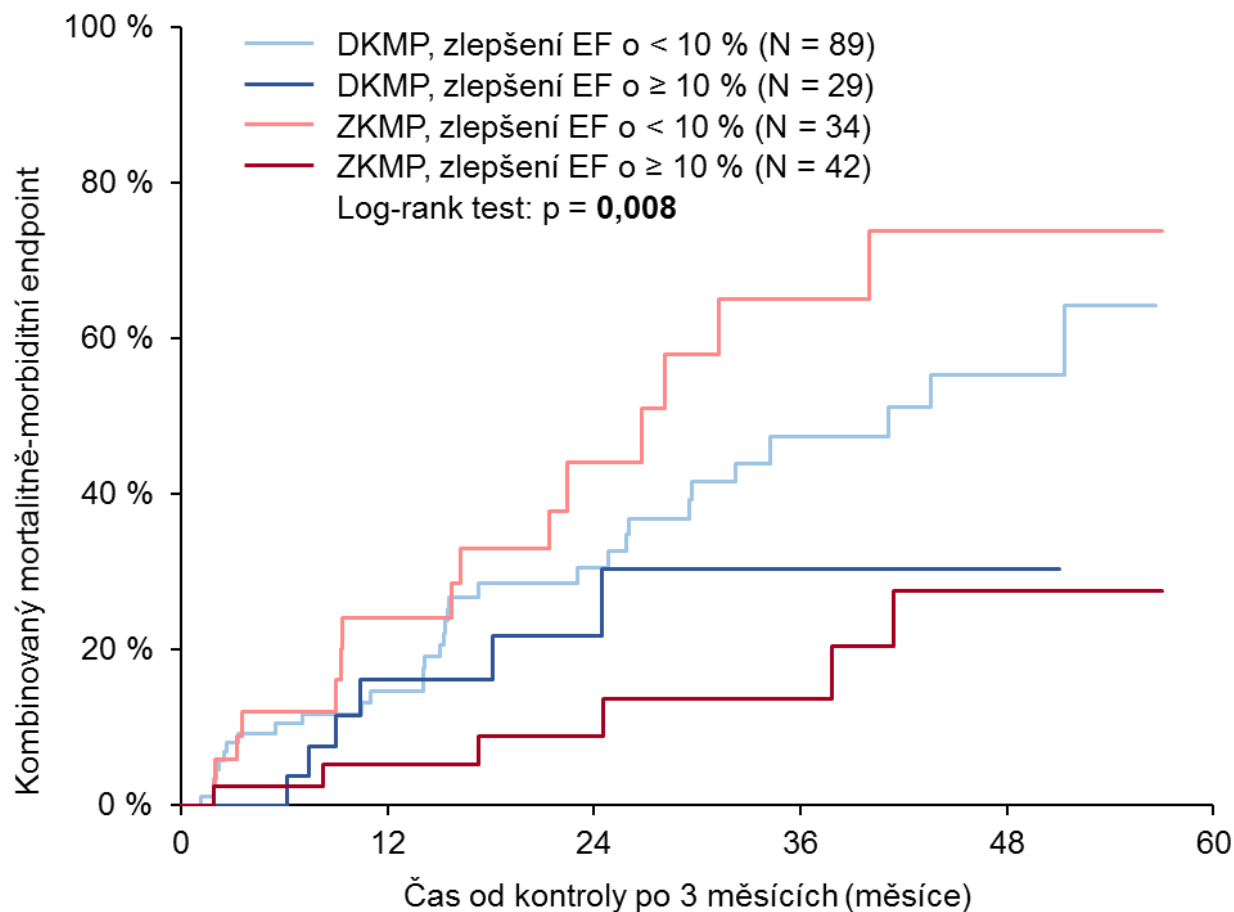
ale hlediska prognózy se obě skupiny (ZKMP a DKMP) nelišily!



Výskyt kombinovaného mortalitního endpointu (95% IS)

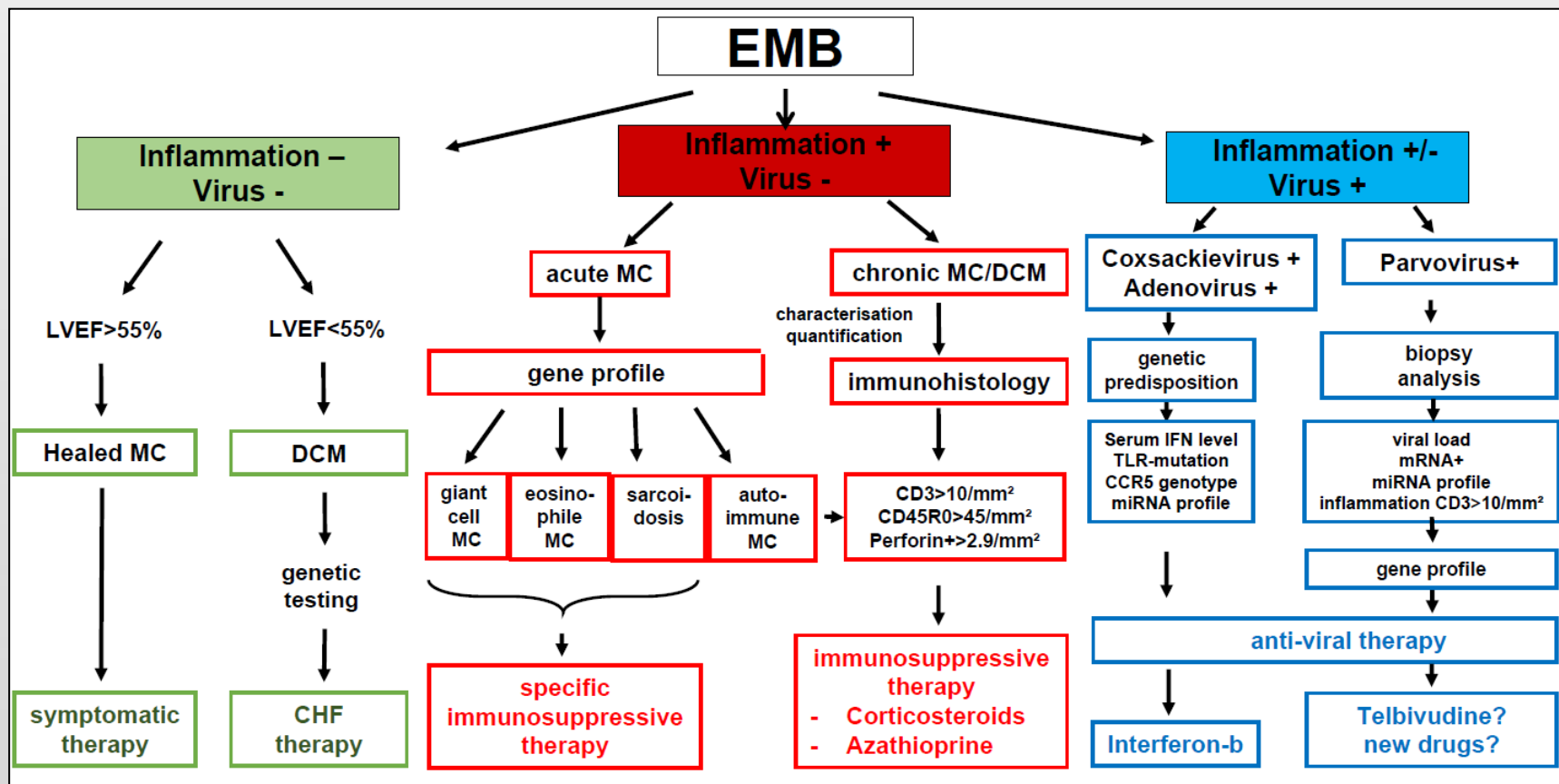
	DKMP (N = 126)
6 měsíců	0,8% (0,0%; 2,3%)
1 rok	3,5% (0,1%; 6,8%)
2 roky	13,6% (6,6%; 20,5%)
3 roky	21,9% (12,5%; 31,3%)
4 roky	35,2% (20,9%; 49,4%)
5 let	46,2% (27,6%; 64,9%)
	ZKMP (N = 86)
6 měsíců	4,7% (0,2%; 9,1%)
1 rok	8,5% (2,5%; 14,6%)
2 roky	13,6% (5,6%; 21,6%)
3 roky	20,8% (10,0%; 31,6%)
4 roky	24,0% (12,0%; 36,0%)
5 let	34,5% (17,5%; 51,6%)

Vliv přítomnosti zánětu v myokardu a časné změny EF LK na prognózu

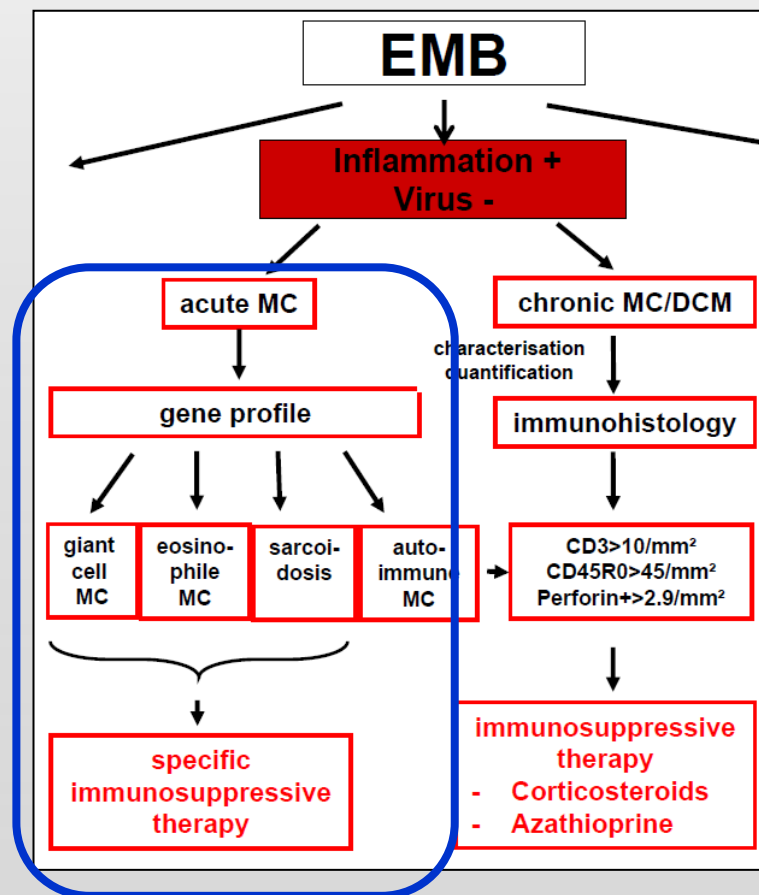


Skupina ZKMP s časným zlepšením EF LK měla nejlepší prognózu
Skupina ZKMP bez časného zlepšení EF LK měla nejhorší prognózu

Jaké jsou terapeutické možnosti založené na výsledku EMB?



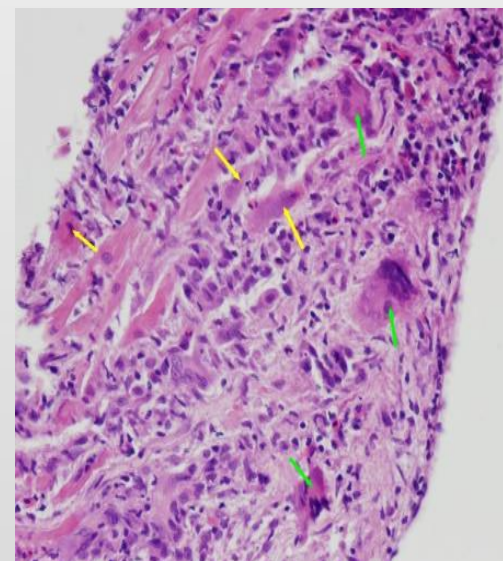
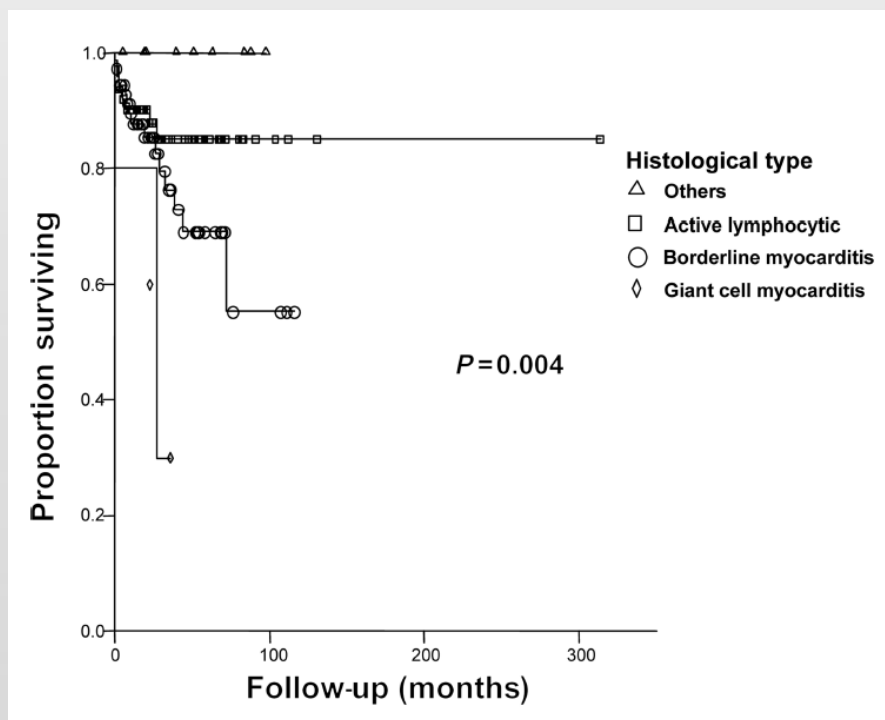
Jaké jsou terapeutické možnosti založené na výsledku EMB?



Giant Cell myocarditis

A prospective study of biopsy-proven myocarditis:
prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic
features at diagnosis

Alida L.P. Caforio^{1*}, Fiorella Calabrese², Annalisa Angelini², Francesco Tona¹, Annalisa Vinci¹,
Stefania Bottaro¹, Angelo Ramondo¹, Elisa Carturan², Sabino Iliceto¹, Gaetano Thiene²,
and Luciano Daliento¹



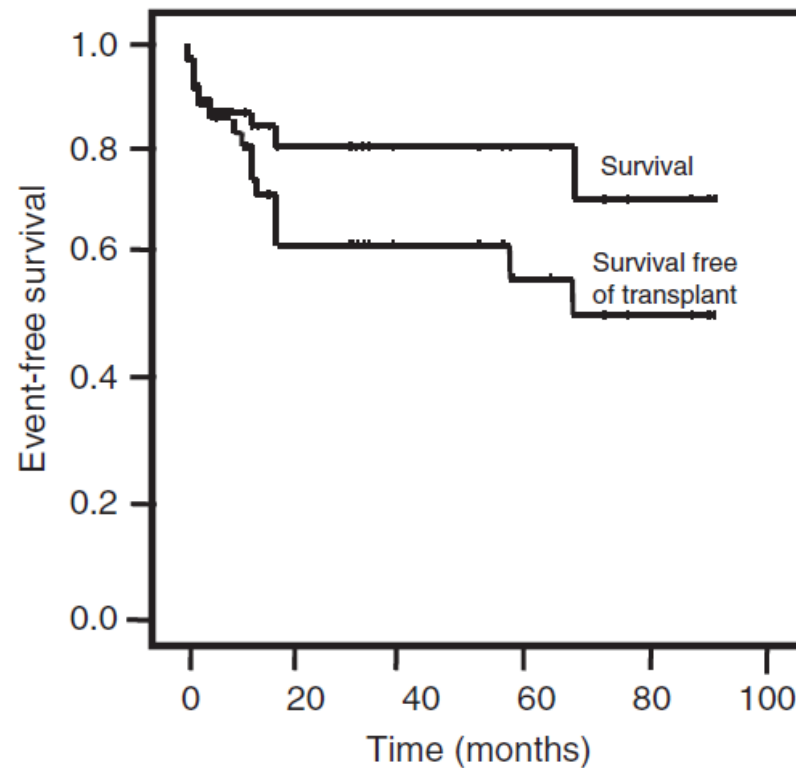
Giant Cell myocarditis

Diagnosis, Treatment, and Outcome of Giant-Cell Myocarditis in the Era of Combined Immunosuppression

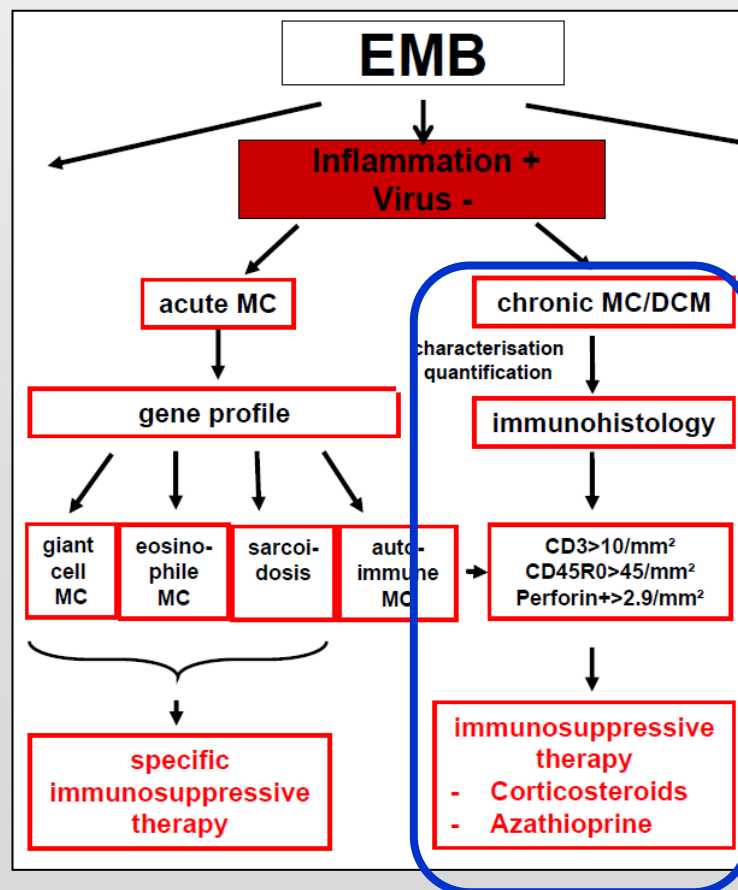
Riina Kandolin, MD; Jukka Lehtonen, MD; Kaisa Salmenkivi, MD; Anne Räisänen-Sokolowski, MD;
Jyri Lommi, MD; Markku Kupari, MD

Table 1. Immunosuppressive Treatment of the 26 Patients With Biopsy-Diagnosed GCM

Corticosteroid + Azathioprine + Cyclosporine	17 (65%)
Corticosteroid + Azathioprine	4 (15%)
Corticosteroid + Azathioprine + Muromonab + Gammaglobulin	1 (4%)
Corticosteroid + Azathioprine + Mycophenolate mofetil	1 (4%)
Corticosteroid + Cyclosporine + Mycophenolate mofetil	2 (8%)
Corticosteroid + Cyclosporine + Azathioprine/Methotrexate*	1 (4%)



Jaké jsou terapeutické možnosti založené na výsledku EMB?



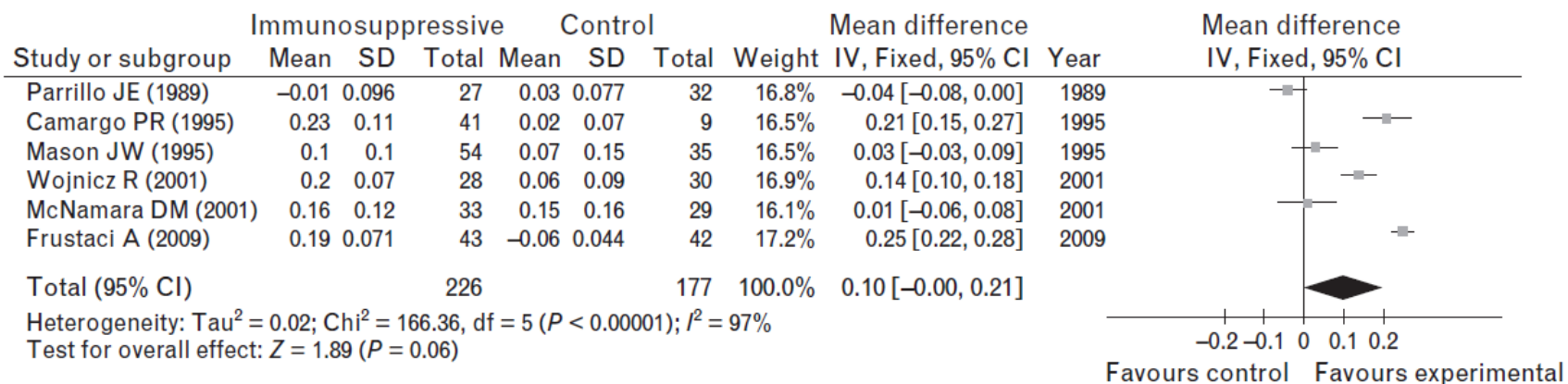
Lymfocytární myokarditida

Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials

Cong Lu^a, Fang Qin^a, Yafei Yan^a, Tong Liu^a, Jing Li^b and Hang Chen^a

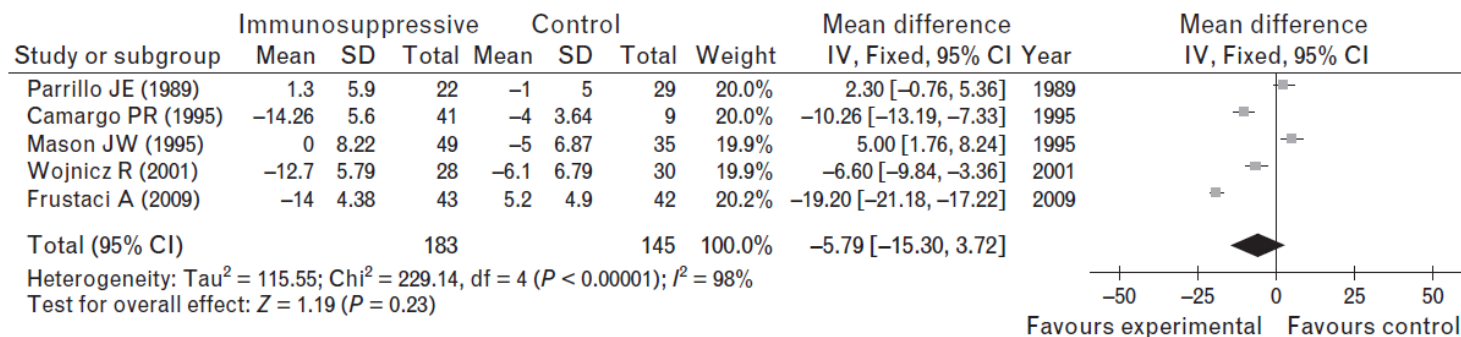
- 9 studií (celkem 342 nemocných léčených IS a 267 léčených HF-th)

Vývoj LVEF



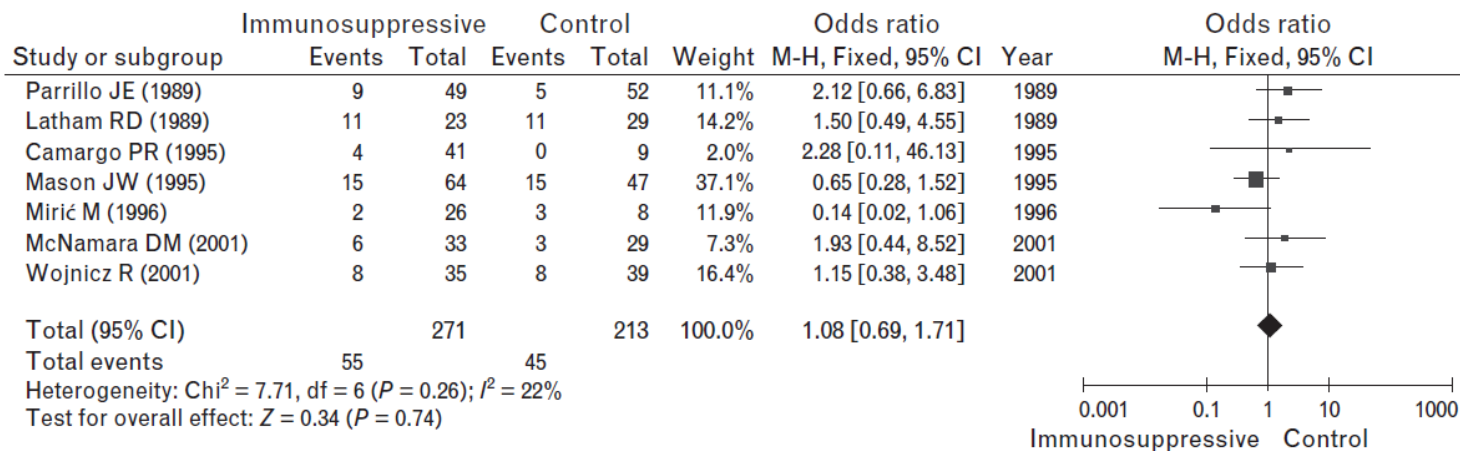
Immunosuppressive treatment versus conventional treatment on the outcome of long-term left ventricular ejection fraction (LVEF).

Vývoj LVEDD



Immunosuppressive treatment versus conventional treatment on the outcome of long-term left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD).

Prognóza



Immunosuppressive treatment versus conventional treatment on the outcome of rate of death or transplantation. Size of squares corresponds to the

Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies

A Scientific Statement From the American Heart Association

Key Diagnostic and Management Strategies for Myocarditis

Recommendations With Strong Level of Consensus for Myocarditis

EMB should be performed in those patients with clinically suspected unexplained acute myocarditis who require inotropic support or MCS and those with Mobitz type 2 second-degree or higher heart block, sustained or symptomatic ventricular tachycardia, or failure to respond to guideline-based medical management within 1 to 2 weeks (*Level of Evidence C*).

Recommendations With Uncertainty for Myocarditis

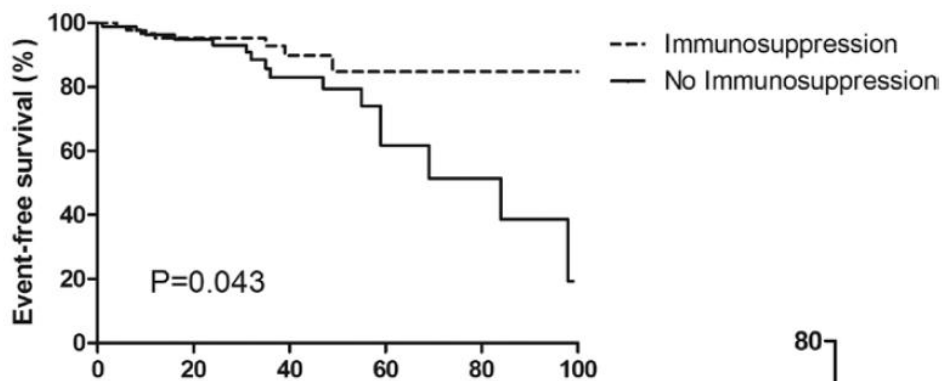
1. EMB may be considered in those patients with clinically suspected myocarditis who meet the criteria listed in Table 3²⁴⁸ (*Level of Evidence C*).

Treatment of Myocarditis

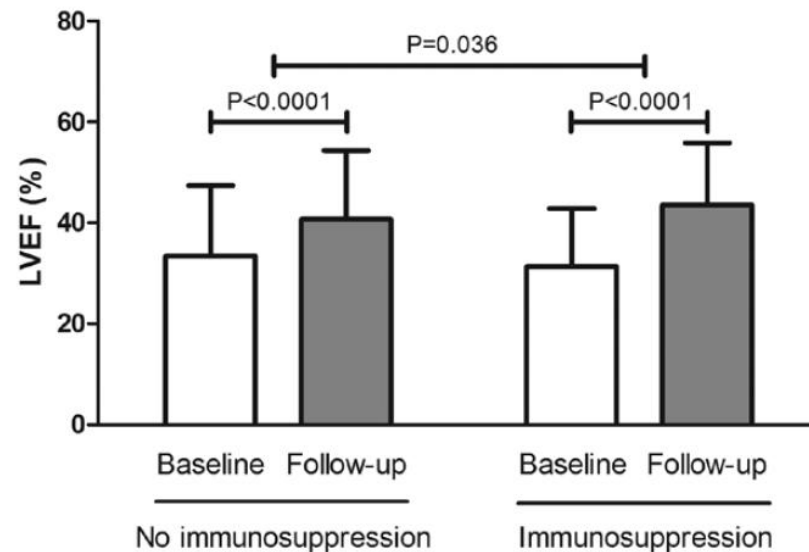
Myocarditis that presents as DCM should be treated per current guidelines for systolic HF.^{1,3} Individual trials and a meta-analysis suggest that immunosuppression is generally not indicated for the management of acute lymphocytic myocarditis in adults. In cases of giant cell myocarditis, cardiac sarcoidosis, or eosinophilic myocarditis, treatments directed at modifying the immune response should be considered.^{231,258}

Lymfocytární myokarditida

Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy

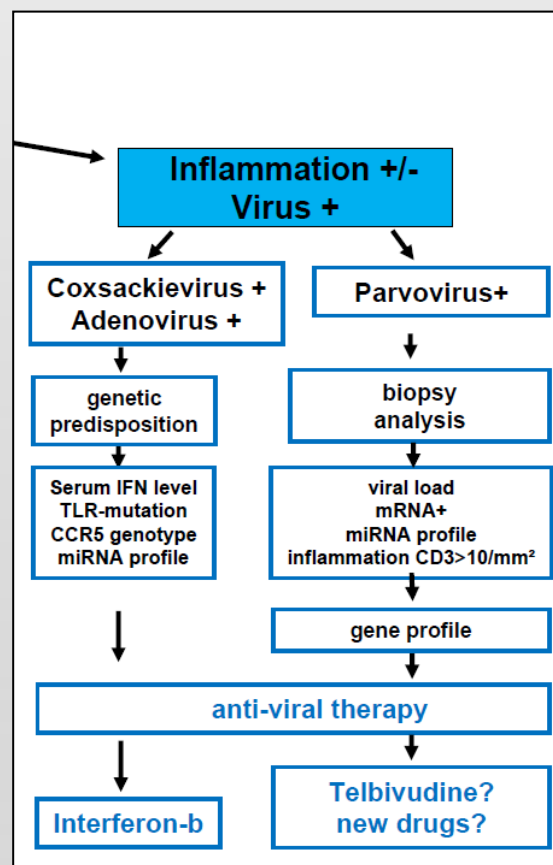


Immunosuppression	90	62	29	9	3	1
No immunosuppression	90	71	28	9	4	1



Jaké jsou terapeutické možnosti založené na výsledku EMB?

Protivirová léčba



Protivirová léčba

Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy

Heinz-Peter Schultheiss^{1,2} · Cornelia Piper³ · Olaf Sowade⁴ · Finn Waagstein⁵ · Joachim-Friedrich Kapp⁴ · Karl Wegscheider⁶ · Georg Groetzbach⁴ · Matthias Pauschinger^{1,7} · Felicitas Escher^{1,2} · Eloisa Arbustini⁸ · Harald Siedentop⁴ · Uwe Kuehl^{1,2}

Response variable	Treatment effect	
	Odds ratio IFN- β -1b vs. Placebo (adjusted for strata)	<i>p</i> (two-sided)
Overall response (virus elimination, primary)	2.33	0.0487
NYHA improvement		
Week 0–12	3.19	0.013
Week 0–24	2.08	0.073

ZÁVĚRY

- IFN- β -1b vede ke snížení virové nálože
- Má pozitivní efekt na kvalitu života a NYHA klasifikaci
- Nemá vliv na vývoj LVEF a prognózu

Shrnutí

- EMB má své místo v dif. dg. DKMP, zejména v dg. myokarditid
- EMB umožní lepší prognostickou stratifikaci RODCM (nejrizikovější skupinou je skupina se zánětem bez zlepšení EF LK v prvních třech měsících)
- Výsledek EMB má význam pro načasování terapeutických kroků (implantace ICD/CRT, indikace HTx)
- U některých „jen EMB-odlišitelných typů“ myokarditid jsou přesvědčivé důkazy pro imunosupresivní léčbu
- Na přesvědčivá data u lymfocytárních myokarditid zatím čekáme



Děkuji za pozornost!