

Kardiální sarkoidóza, myslíme na ni v diagnostice?

Natália Vahančíková^a, Aleš Linhart^b, Tomáš Grus^a, Theodor Adla^{c,d},
Kateřina Magdaléna Plocová^a

^a II. chirurgická klinika – kardiiovaskulární chirurgie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

^b II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

^c Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^d Klinika zobrazovacích metod, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

SOUHRN

Klíčová slova:

Atrioventrikulární blokáda
Kardiální sarkoidóza
Léčba kortikoidy
Sarkoidóza
Srdeční selhání

Sarkoidóza je vzácné systémové zánětlivé onemocnění nejasné etiologie, s multiorgánovým postižením. Nejčastější lokalizací onemocnění jsou plíce, kůže a lymfatické uzliny. Extrapulmonální postižení je vzácnější. Speciálně kardiální sarkoidóza (CS) se může klinicky manifestovat variabilně, zejména v podobě srdečního selhání (HF), arytmií a postižení perikardu. Její diagnostika vyžaduje složitější zobrazovací metody, jako je magnetická rezonance myokardu (CMR) a pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie (PET/CT). Kromě standardních kardiologických přístupů v terapii je nutno zvážit i léčbu kortikoidy nebo jinou formu imunoterapie.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Keywords:

Atrioventricular block
Cardiac sarcoidosis
Corticosteroid therapy
Heart failure
Sarcoidosis

Sarcoidosis is a rare systemic inflammatory disease, with multiorgan involvement and the exact cause of sarcoidosis is unknown. The most commonly affected are lungs, skin or lymph nodes. Extrapulmonary involvement is less common. Especially cardiac sarcoidosis (CS) has variable clinical manifestations, causing heart failure (HF), arrhythmias, and involvement of pericardium. Diagnosis of cardiac sarcoidosis depends on more complex imaging methods such as myocardial magnetic resonance imaging (CMR) and positron emission tomography (PET/CT). In addition to standard cardiology procedures, corticosteroid therapy or other immunotherapy should be considered.

Úvod

Sarkoidóza je onemocnění se specifickou tvorbou epitelioidních granulomů, jež tvoří kazeózní nekrózu v postižených tkáních. Ukazuje se, že jistý vliv mají pravděpodobně genetické a imunologické faktory a může také souviset s různými infekčními (*Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*) i neinfekčními agens (environmentální vlivy).¹ Incidence onemocnění je 21,6/100 000 u žen a 15,3/100 000 u mužů.² Mezi pacienty je patrná výrazná etnická a rasová heterogenita prezentace onemocnění. Největší zastoupení má u obyvatel severní Evropy a u Afroameričanů. Obecně je v populaci vrchol výskytu mezi 35 a 45 lety. U žen zaznamenáváme ještě druhý vrchol výskytu, a to po 50 letech.^{3,4}

Ačkoli klinicky jde o heterogenní postižení různých orgánů, obvyklou lokalizací jsou plíce, kůže a nitrohruďní lymfatické uzliny, přičemž může postihovat jakýkoliv orgánový systém, včetně srdce. Mezi klinické projevy kardiální sarkoidózy patří srdeční selhání (HF), postižení myokardu a perikardu, supraventrikulární a komorové arytmie, poruchy atrioventrikulárního vedení a náhlá srdeční smrt. Odhaduje se, že přibližně 5 % pacientů se systémovou sarkoidózou má klinicky manifestní postižení srdce, i když pitva a různé zobrazovací studie naznačují významně vyšší prevalenci kardiálního postižení u sarkoidózy a někteří autoři udávají až 27 %.⁶

Dosavadní studie zkoumající pohlavní rozdíly při sarkoidóze a průběh kardiálního postižení u těchto nemocných ukazují častější kardiální postižení v mužské popu-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Natália Vahančíková, II. chirurgická klinika – kardiiovaskulární chirurgie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, U Nemocnice 2, 120 00 Praha 2, e-mail: nataliavahancikova@gmail.com

laci, nicméně ženské pohlaví má větší symptomatologii, příznaky se u nich objevují ve vyšším věku a při jejich prezentaci mají zpravidla vyšší průměrnou hodnotu ejekční frakce levé komory (EF LK) oproti mužské populaci. Průměrná hodnota EF LK u žen je kolem 48 %.⁷

Mimoplicní forma sarkoidózy zahrnuje kromě zmíněného kardiálního postižení i postižení očí, nervů, jater, pohybového aparátu, endokrinního systému, ledvin, gastrointestinálního traktu, příušní žlázy a reprodukčních orgánů. Dále může být sarkoidóza příčinou poruch metabolismu (hyperkalcemie, hyperkalciurie) i hematologických abnormalit. Až 20 % pacientů se sarkoidózou má přidružené autoimunitní onemocnění, např. hypotyreózu, Gravesovu–Basedowovu chorobu.²

Klinická manifestace je tedy opravdu rozmanitá. A její kardiální forma se nejčastěji manifestuje srdečním selháním pod obrazem dilatační nebo restriktivní kardiomyopatie a také arytmiemi.⁸

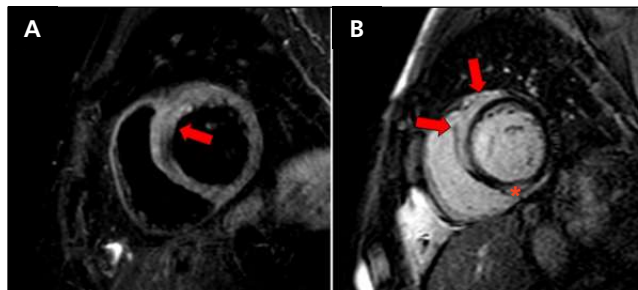
Ve finské studii publikované v roce 2014, která sledovala kardiální postižení u nemocných s diagnostikovanou sarkoidózou, se 44 % nemocných prezentovalo atrioventrikulární (AV) blokádu 2.–3. stupně, 33 % komorovými tachykardiemi nebo fibrilací síní a 18 % srdečním selháním. Přibližně 37 % pacientů mělo na elektrokardiogramu (EKG) blokádu pravého Tawarova raménka a 21 % blokádu levého Tawarova raménka. Stejná studie hodnotila kromě EKG také echokardiografické nálezy magnetické rezonance myokardu (CMR) a pozitronové emisní tomografie (PET), dále výsledky léčby těchto pacientů a jejich mortalitu. Echokardiograficky byla kromě snížené EF LK u přibližně poloviny pacientů přítomná i dilatace levé komory a hypertrofie mezikomorového septa. V některých případech byly popsány i nálezy aneurysmatu pravé komory.⁹

Nezastupitelnou součástí v diagnostice CS je CMR, kde nalézáme typický obraz pozdního syčení v subepikardiální nebo mid-myokardiální vrstvě s přímým šířením od bazální části mezikomorového septa postupujícím do části pravé komory (tzv. znak háku). Tato metoda má potenciálně vyšší negativní prediktivní hodnotu, nicméně není vhodná pro sledování aktivity onemocnění. Proto má být doplněna o PET/CT s využitím značení fluorodeoxyglukózou (¹⁸F-FDG). Samotné PET/CT má dobrou senzitivitu, a to v 89 %, nicméně specifická tohoto vyšetření je pouhých 33,3 %. Z tohoto důvodu je využití PET/CT vhodnější pro sledování aktivity onemocnění než pro jeho samotnou diagnostiku.^{10,11} Je ale nutno připomenout, že obě metody slouží pouze jako doplňkové, a hlavní diagnostickou metodou zůstává biopsie z postižené tkáně.

Popis případu

V případě jde o jednašedesátiletou pacientku s maniodepresivním syndromem a s chronickou renální insuficiencí (kreatinin 269 mmol/l), která byla již několik let sledována pneumologem pro sarkoidózu II. stupně a dispenzarizována hematologem pro monoklonální gamapatii. Uvedená pacientka byla přivezena na spádovou akutní kardiologickou ambulanci. Vyšetřována byla pro týden trvající, nově vzniklou námahovou dušnost při chůzi do schodů, tedy ve třídě dle New York Heart Association (NYHA) II.

Anamnesticky udávala také epizodické atypické bolesti na hrudi a občasně palpitace. K dalšímu vyšetření byla přijata na kardiologickou kliniku. Již na iniciálním EKG byla zachycena atrioventrikulární (AV) blokáda vyššího stupně, s pohotovým junkčním rytmem, s frekvencí 39 pulsů za minutu. Hypersenzitivní troponin byl opakovaně v šedé zóně. Transtorakální echokardiografií byla ověřena normální systolická funkce obou komor, bez průkazu lokalizované poruchy kinetiky či hypertrofie. Srdeční oddíly nebyly dilatovány a nebyla nalezena žádná chlopenní vada. Pro anamnézu bolestí na hrudi, nález na EKG a zcela negativní troponin byla provedena diagnostická selektivní koronarografie s normálním nálezem na větších tepnách. Z důvodu udávání kousnutí klíštětem bylo pomýšleno na možnost lymeské karditidy jako příčiny nově zjištěné převodní poruchy srdečního rytmu. Proto byl doplněn i odběr na borreliózu, jehož výsledek byl negativní. V průběhu monitorace byly také zachyceny epizody nesetvalé polymorfni komorové tachykardie, pravděpodobně indukované bradykardií při junkčním rytmu. Mineralogram měla pacientka v normě. Pro poruchu vedení AV uzlem bylo indikováno zajištění trvalým kardiostimulátorem. Nicméně již před implantací bylo vysloveno podezření na kardiální postižení sarkoidózou. Z uvedeného důvodu byla před implantací doplněna magnetická rezonance myokardu. Tato specifická metoda, jež je využívána v diagnostickém algoritmu kardiomyopatií, zjistila ložiskové změny signálu s pozdním syčením a známkami edému v myokardu levé komory. Tyto změny byly lokalizovány v oblasti interventrikulárního septa a přední stěny, specificky v bazálních a menší míře i ve středních segmentech. Další ložiska byla zjištěna v apikální části přední stěny a v bazálních a středních segmentech pravé komory. Výše uvedený obraz korespondoval s postižením myokardu sarkoidózou (obr. 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=153&pid=1611&file=1103>). Pacientce byl poté implantován dvoudutinový kardiostimulátor (obr. 2 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=153&pid=1611&file=1094>) a celý výkon proběhl bez komplikací. Vzhledem k rozvoji CS byla pneumologem doporučena pulsní kortikoterapie. Pacientka byla dále hemodynamicky stabilní a propuštěna do ambulantní péče dispenzarizujících

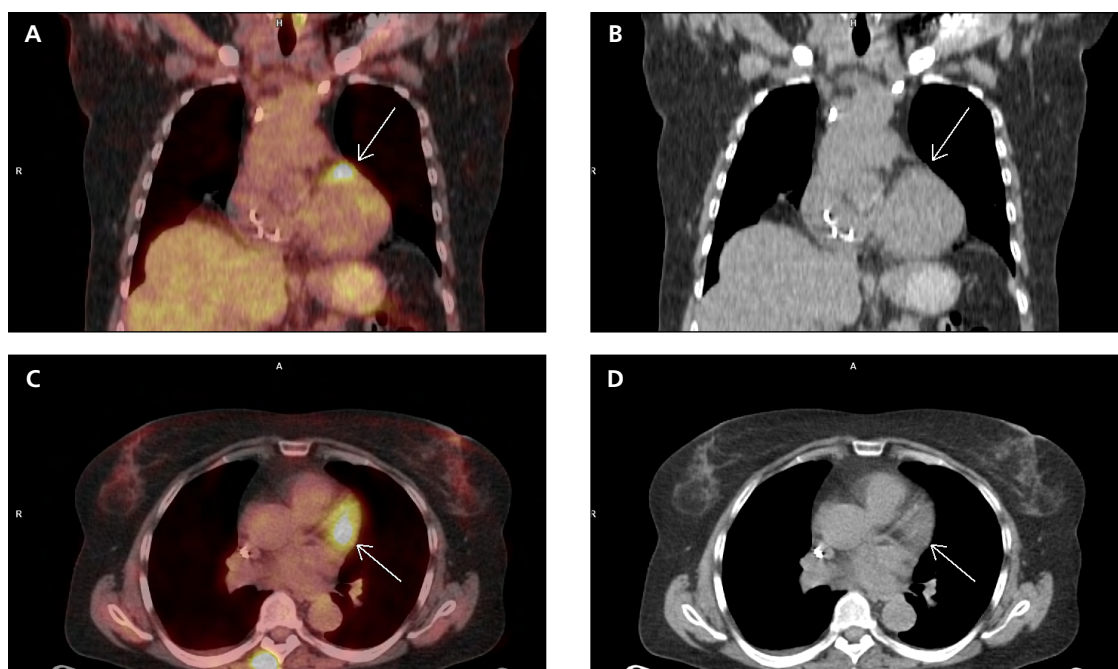


Obr. 1 – MR srdce. (A) T2 STIR sekvence (T2 vážená sekvence s potlačení tuků) v krátké ose bazálně, kde je patrné zesílení přední stěny a předního septa s vyšší intenzitou signálu odpovídající edému myokardu (šipka). (B) Výrazné pozdní nasycení ve stejné lokalizaci postihující subepikardiální a midmyokardiální vrstvy bez postižení subendokardiální oblasti (šipky), menší okrasek pozdního nasycení při zadní inzerci pravé komory (hvězdička). Zdroj: Klinika zobrazovacích metod, 2. LF UK a FN v Motole.

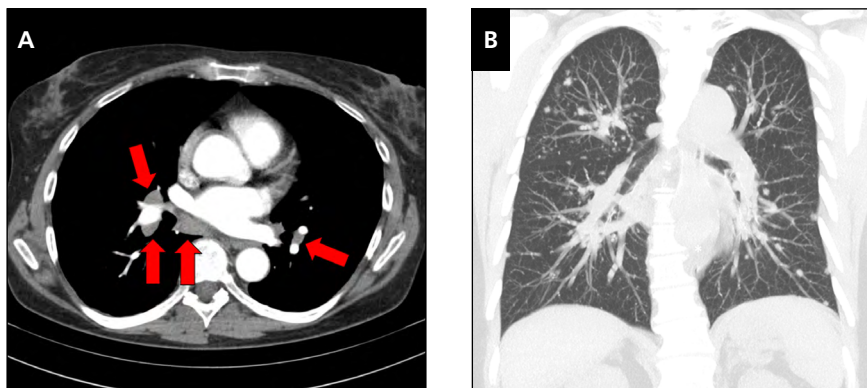


Obr. 2 – Pacientce byl implantován trvalý dvoudutinový kardiostimulátor.

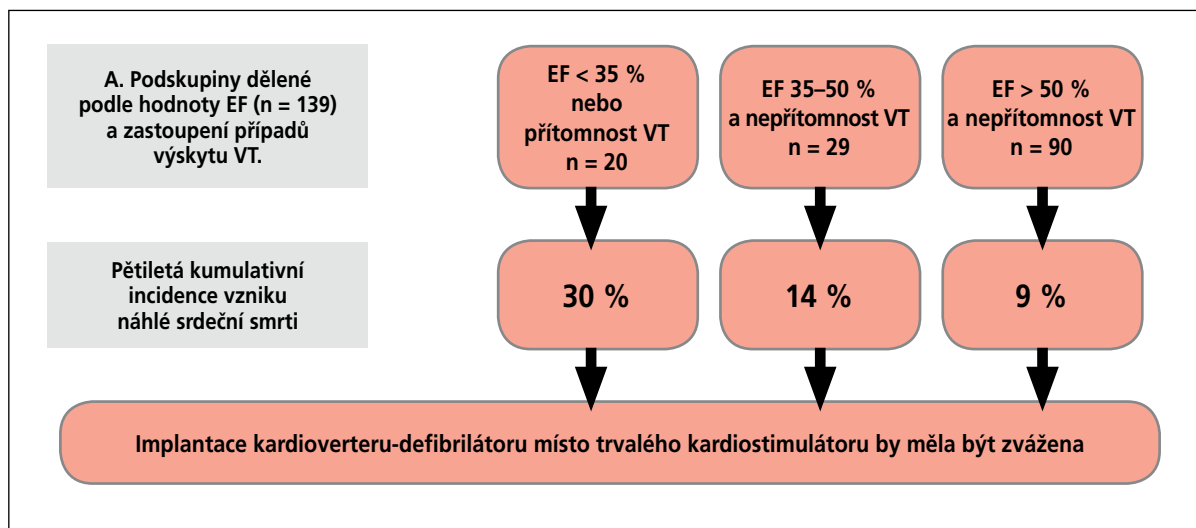
specialistů. Při ambulantních kontrolách dále probíhala postupná detrakce dávek kortikoidů. Po šesti měsících pacientka absolvovala kontrolní PET/CT, které jednoznačně potvrdilo regresi myokardiální léze (obr. 3 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=153&pid=1611&file=1095>, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=153&pid=1611&file=1097>, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=153&pid=1611&file=1098>, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=153&pid=1611&file=1099>). Postižení nadále přetrvávalo v bazální části přední stěny levé komory srdeční. Kromě příznivého nálezu regrese CS nebyly dále přítomny známky mediastinální lymfadenopatie, které byly patrné na starších nálezech CT plic (obr. 4 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=153&pid=1611&file=1102>). Holterovské



Obr. 3 – PET/CT myokardu a plic (A, B, C, D), přetrvávající okrsek vyšší metabolické aktivity (šipka) v oblasti bazální poloviny přední stěny levé komory. Laskavě zapůjčila MUDr. M. Jarůšková, ONM – PET centrum, Nemocnice Na Homolce.



Obr. 4 – CT hrudníku před zahájením kortikoterapie. (A) Hilová a mediastinální lymfadenopatie (šipky). (B) Mnohočetné plicní uzlíky oboustranně. Zdroj: Klinika zobrazovacích metod, 2. LF UK a FN v Motole.



Obr. 5 – Algoritmus pro implantaci kardioverteru-defibrilátoru u pacientů s CS (n = 325), u kterých byla zaznamenána AV blokáda vyššího stupně (n = 143) nebo komorové tachykardie a s procentuálním vyjádřením rizika náhlé smrti. EF – ejekční frakce; VT – ventrikulární (komorová) tachykardie.

monitorování prokázalo obnovení AV převodu s přetrvávajícím sinusovým rytmem. Pacientka doposud podstupuje pravidelné ambulantní kontroly s výhledem ukončení léčby prednisonem po jednom roce.

Diskuse

Klinická manifestace CS může být opravdu variabilní, je nutno na ni pomyšlet vždy při již prokázané jakékoliv formě sarkoidózy biopsií. Kromě základní kardiologické léčby podle manifestace CS je důležité zvažovat i další formu systémové léčby. Světová organizace pro sarkoidózu a jiná granulomatózní onemocnění (World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders, WASOG) v těchto případech doporučuje kortikoterapii a při refrakterní formě CS lze uvažovat i o biologické léčbě.

Nedávno zveřejněné výsledky dánské celostátní kohortové studie využívající data z národního registru poukazují na značné kardiální postižení u pacientů se sarkoidózou, jejich horší prognózu z pohledu dlouhodobého přežití, větší morbiditu i mortalitu oproti kontrolní skupině pacientů s kardiálním postižením, kteří neměli diagnostikovanou sarkoidózu. Na častějším výskytu HF u pacientů se sarkoidózou se kromě již preexistujícího onemocnění myokardu podílí i specifická léčba tohoto onemocnění, která ve vyšších stádiích nebo při mimoplicní formě zahrnuje kortikoidy (léky první linie) přispívající k akceleraci aterosklerózy a ke vzniku arteriální hypertenze a diabetu. Pro kardiotoxické účinky je diskutabilní využití biologické léčby, léčiva typu infliximab, mykofenolát, etanercept, včetně inhibitoru tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α), které jsou zvažovány jako léčba druhé linie.⁶

Značným problémem tedy zůstává potenciál uvedených léků eskalovat srdeční selhání. Na toto poukazují i výsledky studie ATTACH (Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure), kde infliximab prokazatelně zvýšil počet hospitalizací a mortalitu pacientů ze všech

příčin. Také studie RENEWAL (Randomized Etanercept Worldwide Evaluation) neprokázala žádný relevantní klinický benefit pro srdeční selhání po léčbě etanerceptem. Přes výsledky výše uvedených studií nedávná kohortová analýza u pacientů s refrakterní formou CS prokázala významné zlepšení onemocnění při léčbě infliximabem, a to bez zhoršení systolické funkce LK. Infliximab může být tedy zvažován jako slibná léčba druhé nebo třetí linie u pacientů s refrakterní CS.^{12–14}

Otázkou zůstává implantace implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) v primární prevenci náhlé smrti u pacientů s CS a přesná stratifikace jejich rizika. Naše zmíněná pacientka i přes záchyt nesetrválých komorových tachykardií a kompletní AV blokády při normální systolické funkci levé komory dle algoritmu pro ICD systém¹⁵ (obr. 5 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=153&pid=1611&file=1101>), tímto přístrojem zajištěna nebyla. Kromě toho se při kontrolních vyšetřeních prokázal benefit nasazené léčby kortikoidy. Pro tuto pacientku otázka systému ICD do budoucna zůstává pořád otevřená.

Závěry

Pacienti se sarkoidózou mají vyšší dlouhodobé riziko výskytu HF, které se vztahuje i k jejich vyšší mortalitě. Proto je potřeba pravidelné sledování těchto pacientů, k časně diagnostice kardiálního postižení a zahájení adekvátní léčby. Vzhledem k nízké incidenci tohoto onemocnění v populaci pořád není dostatek relevantních dat v této oblasti a větší klinické studie s adekvátním množstvím pacientů zatím chybějí. V klinické praxi se neustále objevují otázky, u kterých odpovědi nenacházíme ani v doporučeních. Má své místo v léčbě CS kortikoterapie nebo imunoterapie? Měli bychom léčit i klinicky němé CS? Jaká bude v budoucnu úloha CMR, PET/CT a následně endomyokardiální biopsie (EMB) v diagnostice CS, stratifikaci jejího

rizika a následném nasazení léčby? Má smysl implantovat u těchto pacientů ICD již při středně těžké dysfunkci levé komory? A pokud se přistoupí ke katetizační ablaci arytmií spojených s CS, mají se provádět invazivní výkony u aktivního zánětu? Tyto a mnohé další otázky zůstávají pořád velkou neznámou. Cílem sdělení bylo poukázat na potřebu komplexního přístupu v diagnostice i terapii u těchto pacientů a nezbytnost multioborové spolupráce.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný střet zájmů.

Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=153&pid=1611>

Literatura

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149–173.
- Freemer M, King TE. The ACCESS study: characterization of sarcoidosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 1):1754–1755.
- Cooper LT, Cooper Jr. Chapter 18: Cardiac Sarcoidosis. In: Cooper Jr. LT, ed. *Myocarditis: From Bench to Bedside*. USA: Humana Press, 2003. s. 421–436.
- Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008;31:372–379.
- Hillerdal G, Nou E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:29–32.
- Yafasova A, Fosbol E, Schou M, et al. Long-term adverse cardiac outcomes in patients with sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:767–777.
- Williamson K, Rosenbaum A, Kapa S, Blauwet L. Sex differences in cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(11 Suppl. 1) 999.
- Kubánek M, Voska L. Obrovskobuněčná myokarditida a sarkoidóza srdce – update 2015. *Kardiolog Rev Int Med* 2015;17:295–299.
- Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation* 2015;131:624–632.
- Harper LJ, McCarthy M, Ribeiro Neto ML, et al. Infliximab for refractory cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2019;124:1630–1635.
- Feldman DR, Rowin EJ, Carrick RT, et al. Cardiac sarcoidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy: the importance of cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol Case Rep* 2020;2:2060–2062.
- Jamilloux Y, Cohen-Aubart F, Chapelon-Abrie C, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: a multicenter study of 132 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:288–294.
- Judson MA, Costabel U, Drent M, et al. The WASOG sarcoidosis organ assessment instrument: an update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis* 2014;31:19–27.
- Ribeiro Neto ML, Culver DA. Sarcoidosis: treatments beyond and methotrexate. *Expert Rev Respir Med* 2017;11:167–170.
- Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekström K, et al. Outcome of Cardiac Sarcoidosis Presenting With High-Grade Atrioventricular Block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006145.



CURRICULUM VITAE

MUDr. Natálie Vahančíková absolvovala v roce 2015 obor všeobecného lékařství na Lékařské fakultě Univerzity Komenského v Bratislavě. Po promoci nastoupila jako sekundární lékařka v Kardiocentru Krajské nemocnice Liberec. V letech 2017–2020 pracovala na Kardiologické klinice Fakultní nemocnice v Motole v Praze. V současné době pracuje na Klinice kardiiovaskulární chirurgie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a připravuje se na atestaci z oboru kardiologie.