

UDK 616.127-002
COBISS.SR-ID 133488137

ISSN 2466-2992 (Online) (2023) br. 2, p. 25-33

SISTEMATIZOVANI PRIKAZ PRISTUPA PACIJENTU KOD SUMNJE NA AKUTNI MIOKARDITIS

SYSTEMATIZED APPROACH TO PATIENT WITH SUSPECTED ACUTE MYOCARDITIS

Milan Elenkov¹, Dragana Milutinović², Dušica Janković³, Vesna Marjanović⁴, Dragan Mitić⁵

¹Služba anestezije i intenzivne nege, Opšta bolnica Pirot, ²Klinika za infektivne bolesti, Univerzitetski klinički centar u Nišu ³Urgentni centar, Univerzitetski klinički centar u Nišu,

⁴Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju, Univerzitetski klinički centar u Nišu,

⁵Služba radiologije, Opšta bolnica Pirot

Sažetak: UVOD: Akutni miokarditis je zapaljenje miokarda. Miokarditis je oboljenje koji se sve češće otkriva u mlađoj populaciji. U određenom procentu može se razviti težak oblik sa razvojem teške srčane insuficijencije, takođe i da se završi smrtnim ishodom. Najčešće je rezultat virusne bolesti, ali može biti i neinfektivne etiologije. S obzirom na njenu promenljivu kliničku prezentaciju, dijagnoza se često propušta. Miokarditis može da predstavi širok spektar simptoma različite ozbiljnosti. Od asimptomatskih do blagih nespecifičnih simptoma poput groznice, mialgije, smanjene tolerancije vežbanja ili pleuritičkog bola u grudima, takođe može oponašati anginu pektoris/infarkt miokarda i srčani zastoj, ili se može prezentovati aritmijama opasnim po život ili kardiogenim šokom. To je značajan izvor morbiditeta i mortaliteta. Klasifikacija zasnovana na početnoj prezentaciji miokarditisa, pokazala se kao smisljena za pretpostavku prognoze. Kod svih pacijenata kod kojih se sumnja na miokarditis, vrlo je važno detaljno uzimanje anamneze, fizička procena, laboratorija, EKG i ehokardiografija. Nijedan od ovih elemenata nema dovoljnu osetljivost i specifičnost za postavljanje dijagnoze miokarditisa; međutim, oni su važni u isključivanju drugih uzroka. Dijagnostički pristup u bilo kom toku lečenja miokarditisa treba da bude individualizovan kliničkim okolnostima u kojoj su pacijenti prisutni (ambulantno naspram stacionarnog). Kod pacijenata sa sumnjom na miokarditis, potvrda dijagnoze treba da se postigne korišćenjem bilo koje EMB ili CMR. CMR je trenutni zlatni standard neinvazivne metode koji se koristi za dijagnozu miokarditisa. Kontrolni pregledi pacijenata sa ustanovljenim miokarditisom se određuje prisustvom niskog i visokog rizika. Identifikovani rizik određuje intenzitet praćenja pacijenta sa akutnim miokarditisom. Jasne i precizne smernice o načinu prepoznavanja, dijagnostike, potvrđivanja i praćenja pacijenata je od velike važnosti kako bi se negativne posledice umanjile. Ovaj rad imao je za cilj da sažme najnovije preporuke za lečenje ove bolesti.

Ključne reči: akutni miokarditis, srčana insuficijencija, kardiovaskularna magnetna rezonanca

UVOD

Miokarditis je zapaljensko oboljenje srca, koje može biti izazvano raznim infektivnim i neinfektivnim uzročnicima, dovodeći do imunološki posredovane inflamatorne reakcije srca u osetljivom domaćinu [1]. Definitivna dijagnoza miokarditisa nastaje kada pacijent ima kliničku prezentaciju sa miokarditisom i potvrdom bilo na endomiokardijalnoj biopsiji (EMB) ili magnetnoj rezonanci (CMR). Kada takva upala traje, vremenom se može formirati ožiljak, povećavajući rizik od malignih aritmija i srčane disfunkcije, stvarajući osnovu za hroničnu inflamatornu kardiomiopatiju. Taj prelazak u hroničnu inflamatornu kardiomiopatiju može se javiti i do 30% biopsijom dokazanih miokarditisa [2]. Nemački lekar Džozef Fridrih Sobernhamj dao je termin "miokarditis" iz 1837. godine, što u prevodu znači "zapaljenje miokardijuma". Međutim, dugo vremena nije postojao jasan konsenzus o tome šta zaista predstavlja miokarditis. U devetnaestom i početkom dvadesetog veka, termin je bio uzrečica za mnoge ne-valvularne srčane bolesti, uključujući ono što sada prepoznavamo kao hipertenzivne i ishemijske srčane bolesti. Konfuzija je delimično proizašla iz raznolikosti njenih kliničkih manifestacija, koje se mogu kretati od nespecifičnih simptoma poput groznice, mialgije, smanjene tolerancije vežbanja do hemodinamičnog kolapsa i iznenadne smrti [3].

CILJ RADA

Revijalni i sistematski prikaz pristupu pacijentu kod koga se sumnja na akutni miokarditis

ETIOLOGIJA

Uzroci akutnog miokarditisa su široko klasifikovani u infektivne i neinfektivne kategorije. U većini slučajeva (50%), uzrok se ne može identifikovati (idiopatski). Najvažnija etiologija kod pacijenata sa identifikovanim uzrokom je virusna infekcija [4]. Virus: Koksaki i ehovirusi su najčešći kardiotropni virusi koji izazivaju miokarditis. Ostali virusni patogeni uključuju virus humane imunodeficijencije (HIV), adenovirus, hepatitis B i C, parvovirus B19, poliovi-

rus, Epstein-Barr virus [5]. Bakterije: Bakterije poznate po tome što izazivaju miokarditis uključuju legionelu, stafilokoke, salmonelu, šigelu, streptokoke, klostridijum, tuberkulozu itd. Paraziti: trihinelozu, šistosomijazu. Protozoe: Tripanosoma cruzi (uzročnik Chagasove bolesti) i Toksoplazmosis gondii. Spirohete: Borrelia burgdorferi. Neinfektivni uzroci uključuju različite uzroke kao što su eozinofilni miokarditis, kolagena vaskularna oboljenja kao što su sistemski eritematozni lupus, polimiozitis i dermatomiozitis, kardiotoksični lekovi, sistemske bolesti kao što su sarkoidoza, inflamatorne bolesti creva ili arteritis gigantskih ćelija, akutna, nehemijska reumatska groznica i groznica kao i ćelijsko odbacivanje nakon transplantacije srca [6].

KLINIČKA PREZENTACIJA

Miokarditis može da predstavi širok spektar simptoma različite ozbiljnosti. Od asimptomatskih do blagih nespecifičnih simptoma poput groznice, mialgije, smanjene tolerancije vežbanja ili pleuritičkog bola u grudima, takođe može oponašati anginu pektoris/infarkt miokarda i srčani zastoj, ili se može prezentovati aritmijama opasnim po život ili kardiogenim šokom. U svojoj izjavi o miokarditisu i bolestima perikarda Evropsko društvo za kardiologiju je široko grupisalo simptome miokarditisa u četiri klase [7]:

1. Akutna prezentacija nalik koronarnom sindromu, povezana sa promenama ST-T talasa, porastom troponina, pa čak i regionalnim ili globalnim poremećajem zidova komora na ehokardiografiji, ali bez dokaza o koronarnoj bolesti na koronarnoj angiografiji. Respiratorna ili gastrointestinalna bolest često prethodi simptomima za otprilike 1-4 nedelje.

2. Nova ili pogoršanje poznate srčane slabosti koji traje manje od 3 meseca, u nedostatku koronarne bolesti ili poznatih uzroka srčanog zastoja, sa simptomima dispneje, ortopneje, palpitacija, pretibijalnih edema, umora i tegoba u grudima. Fizički pregled može otkriti uznemirenu, tahipnoičnu osobu sa sinusnom tahikardijom, zvučnim S3, bilateralnim pukotinama ili distenzijom vratnih vena. Na EHO-u može da se nadje oštećena leva ili desna ven-

trikularna sistolna disfunkcija sa ili bez povećane debljine zida komora, a pacijenti mogu imati atrioventrikularne blokove ili blokove grana na EKG-u.

3. Hronična srčana insuficijencija sa simptomima koji traju preko 3 meseca, u nedostatku Koronarne ishemijske bolesti ili poznatih uzroka srčane insuficijencije.

4. Životno ugrožavajuća stanja kao što su ventrikularne aritmije ili kardiogeni šok sa ozbiljnim padom ejskcionne frakcije.

IZAZOVI U SAGLEDAVANJU I KLASIFIKACIJI MIOKARDITISA

Dok dokazani akutni miokarditis čini vrh ledenog brega spektra miokarditisa, veliki deo pacijenata u kliničkoj praksi ne prolaze kroz takozvano miokarditis testiranje, što dovodi do propuštenih mogućnosti u dijagnozi [8]. Širok spektar kliničkih manifestacija miokarditisa (bol u grudima, dispneja/srčana insuficijencija, sinkopa ili aritmija) rezultira da pacijenti lutaju kod različitih subspecialista. Podizanje kliničke sumnje na miokarditis je od suštinskog značaja za postaviti dijagnozu definitivnog miokarditisa. Na primer, oko 33% pacijenata sa infarktom miokarda sa normalnim koronarnim arterijama može da dobije dijagnozu miokarditisa na osnovu CMR – (cardiac magnetic resonance imaging) procene [9,10]. Slično, miokarditis se može naći kod pacijenata sa čestim ventrikularnim aritmijama (VA) [11,12]. Detaljna analiza sa CMR ili fluororedeoksiglukozom pozitronska emisiona tomografija (FDG-PET) kod pacijenata sa čestim PVC-ovima (premature ventricular contraction) (koji se ne mogu pripisati drugim razlozima) ilustruje dijagnozu miokarditisa u do 38% do 51% [10,11]. Miokarditis je pronađen kod oko 10% pacijenata sa neishemičnom kardiomiopatijom koji su podvrgnuti VA ablaciji [12]. Slično, kod atrioventrikularnog bloka trećeg stepena kod mlađih pacijenata (<55 godina) treba pokrenuti pretragu za specifičnim oblicima miokarditisa (sarkoidoza, miokarditis gigantskih ćelija, lajmski karditis). Konačno, analiza endomiokardne biopsije kod pacijenata sa hroničnom (>3meseca) neobjašnjivom kardiomiopatijom

otkriva miokarditis kod 9% do 40% pacijenata [13].

Postoje nekoliko pristupa u kliničkoj praksi za klasifikaciju miokarditisa. Ovo uključuje kliničko patološke kriterijume (Liebermanovi kriterijumi) [14], histopatološke kriterijume (kao što su Dalas kriterijumi) [15], klasifikacija na osnovu tipa inflamatornog infiltrata, klasifikacija na osnovu prisustva srčanog virusnog infiltrata (virusno-pozitivnog ili virusno-negativnog) i tropizam virusa, i klasifikacija na osnovu trajanja simptoma (akutni ili hronični miokarditis) ili ozbiljnost prezentacije (fulminantni vs nefulminantni miokarditis) [16,17].

Klasifikacija zasnovana na početnoj prezentaciji miokarditisa, pokazala se kao smislena za pretpostavku prognoze. Veliki multicentrični registri pokazuju da pacijenti koji imaju fulminantni miokarditis (kardiogeni šok) ili komplikovani nefulminantni miokarditis (trajna ventrikularna aritmija, atrioventrikularni blok ili disfunkcija LV sa LVEF <50%) pokazuje stopu srčanog mortaliteta ili transplantacije srca od 10,4% u toku 30 dana i 14,7% na 5-godišnjem praćenju. Dok pacijenti sa nefulminantnim/nekomplicovanim akutnim miokarditisom nemaju srčani mortalitet ili transplantaciju srca pri praćenju. Za pacijente sa komplikovanim/fulminantnim miokarditis, osnovni tip inflamatornog infiltrata, dalje definiše prognozu i identifikuje pacijente za specifične imunosupresivne terapije [18].

DIJAGNOSTIKA AKUTNOG MIOKARDITISA

Dijagnostički pristup u bilo kom toku lečenja miokarditisa treba da bude individualizovan kliničkim okolnostima u kojoj su pacijenti prisutni (ambulantno naspram stacionarnog).

Urgentno sagledavanje

Kod svih pacijenata kod kojih se sumnja na miokarditis, vrlo je važno detaljno uzimanje anamneze, fizička procena, laboratorija, EKG i ehokardiografija [19]. Nijedan od ovih elemenata nema dovoljnu osetljivost i specifičnost za postavljanje dijagnoze miokarditisa; međutim, oni su važni u isključivanju drugih uzroka. Takva evaluacija takođe omogućava procenu

rizika za pacijente koji su za ambulantno ili stacionarno lečenje. Različite studije ukazuju na to je bol u grudima prisutan kod 27% do 89% pacijenata, dispneja/srčana insuficijencija/LV-disfunkcija kod 19% do 80%, aritmije ili sinkopa u 6% do 22% [2,20-22]. Do 80% pacijenata ima prodromalnu epizodu (npr. gastrointestinalni simptomi, bol u grlu) pre prijema [3]. Istorija autoimunih ili autoinflamatornih stanja je relativno česta [2,23,24]. Miokarditis povezan sa davanjem leka ili vakcine se obično dešava u roku od nekoliko dana nakon ordiniranja. Elektrokardiografska analiza je obično izmenjena, pokazujući difuzne elevacije ST segmenta (klasično konkavna bez recipročnih promena) ili abnormalnosti T-talasa, koje se javljaju kod više od polovine pacijenata [3]. PVC se javljaju u oko 25% i posebno su polimorfni PVC povećavaju mogućnost miokarditisa [25]. Atrioventrikularni blok može nagovestiti specifične oblike miokarditisa (npr. sarkoidoza, Lajmski karditis). Pacijenti sa fulminantnim miokarditisom češće se manifestuje blokom leve grane. Produženje QRS-a iznad 120 ms ili prisustvo Q talasa su povezani sa nepovoljnom prognozom [20]. Normalna elektrokardiografija ne isključuje miokarditis a može se javiti i do 15%, posebno kod pacijenata sa nekomplikovanim miokarditisom. Laboratorijski markeri uključujući inflamatorne markere (C-reaktivni protein ili brzina sedimentacije eritrocita), srčani troponini i natriuretski peptidi su često povišeni, ali normalne vrednosti ne isključuju miokarditis [26]. Virusni titri ne potvrđuju niti opovrgavaju specifične virusne uzroke miokarditisa. Povišen troponin (plazma srčani troponin T >50ng/L) je povezan sa lošijom prognozom, ali pokazuju samo umereu korelaciju sa LVEF pri prijemu [27]. Eho-kardiografija je korisna u isključivanju drugih uzroka prisutnih simptoma i nudi brzu procenu uz krevet, regionalno ispad u motilitetu, prisustvo perikardne tečnosti, stepen dilatacije leve komore, hipertrofije i dijasolne disfunkcije. Prisustvo smanjene EF<50% omogućavaju početno trijažiranje pacijenta [20]. U principu, pacijenta sa suspektnim miokarditisom treba hospitalizovati, a oni sa fulminantnom formom ili komplikacijama zahtevaju intenzivno praćenje i monitoring. Pacijenti sa nekomplikova-

nim miokarditisom i bez visokog rizika (LVEF<35%, AV blok, sinkopalne krize, abnormalni EKG, cTnT >50 ng/L, > NYHA III) mogu se tretirati ambulantno.

Potvrda miokarditisa

Uobičajeni nalaz povišenog troponina, abnormalnosti ST-segmenta i T-talasa, stenokardija i abnormalnosti regionalnog kretanja zida srca ukazuje na bolest koronarnih arterija koja se mora isključiti koronarnom angiografijom. Mlađi uzrast pacijenata sa sumnjivim miokarditisom (34–47 godina u velikim serijama), zahtevaju individualizaciju dijagnostičkih pristupa kako bi se isključila koronarna arterijska bolest. Kod pacijenata sa sumnjom na miokarditis, potvrda dijagnoze treba da se postigne korišćenjem bilo koje EMB ili CMR. Endomiokardijalna biopsija (EMB) ostaje zlatni standard dijagnostičkog pristupa da se utvrdi etiologija srčanog zapaljenja. Posebno za miokarditis, rizik zasnovan na početnoj evaluaciji, diktira hitnost izvođenja EMB [28]. Hospitalizovani pacijenti sa fulminantnim i komplikovanim miokarditisom su kandidati za izvođenje EMB. Specifični inflamatorni infiltrat pronađen na EMB daje prognostičke informacije kao i terapijske mogućnosti. Klasifikacija miokarditisa prema EMB je na:

Giant cell myocarditis - koji se uglavnom manifestuje kao fulminanti sa kardiogenim šokom i koji zahteva imunosupresivnu, inotropnu i mehaničku cirkulatornu potporu, gde treba razmišljati u pravcu transplatacije i ICDa.

Cardiac sarcoidosis - koja se manifestuje AV blokom III, ventrikularnim i supraventrikularnim aritmijama kao i kardiomiopatijom. Terapijski smer su kortikosteroidna terapija, MTX, CIED.

Eosinophilni myocarditis - restriktivna kardiomiopatija sa zahvatanjem valvularnog aparata sa čestim tromboembolijskim manifestacijama. Terapijski pristup se bazira na kortikosteroidnoj terapiji, isključivanje lekova koji su doveli do alergijske reakcije ali i uvođenja ciklofosfamida i imatiniba kod težih formi.

Limfocitini miokarditis - koji se može manifestovati kao fulminantni sa šokom i nedilatan-tnom LK ili nefulminantnim sa dilatacijom LK

i srčanom slabošću. Terapija uglavnom suportivna bez imunosupresivne terapije.

Procenat komplikacija kreće se od 1-8,9% , tako da je procenat urađenjenih EMB oko 3% kod suspektnih miokarditisa, jednim delom i zbog razvoja neinvazivnih dijagnostičkih procedura kao sto su CMR i 3D-spatial immunophenotyping [29].

Magnetna rezonanca srca je sofisticirana, nejonizujuća dijagnostička metoda koja predstavlja zlatni standard u dijagnostici miokardne inflamacije, odnosno miokarditisa. Odlikuje se visokom reproducibilnošću i malim stepenom varijabilnosti u interpretaciji nalaza, u odnosu na druge modalitete, a može pružiti značajne informacije u vezi sa volumenom i funkcijom leve i desne komore, karakterizacijom tkiva i kvantifikacijom fibroznih promena, odnosno ožiljka u miokardu [30]. Kardiovaskularna magnetna rezonanca (CMR) omogućava optimalnu diferencijaciju između normalnog i bolesnog miokarda uz upotrebu kontrastnih sredstava na bazi gadolinijuma i specijalnih impulsnih sekvenci magnetne rezonance. Snimanje se izvodi 10-20 minuta nakon primene kontrastnog sredstva da bi se dobile takozvane slike kasnog pojačanja gadolinijuma (LGE). Prisustvo LGE označava upalu tkiva, nekrozu i ranu fibrozu. Poznato je da poslednje igra ključnu ulogu u stvaranju aritmogenih substrata i pokazalo se da je preteča iznenadne srčane smrti, kao i srčane insuficijencije kod raznih neishemičnih kardiomiopatija [31,32]. LGE se javlja u oko 36% do 44% pacijenata sa miokarditisom I nudi prognostičke informacije čak i kada LVEF je normalna [33].

CMR je trenutni zlatni standard neinvazivne metode koji se koristi za dijagnozu miokarditisa. Osim formalnih kontraindikacija, svi pacijenti sa miokarditisom treba da se podvrgnu CMR skeniranju (čak i pacijenti sa miokarditisom dokazanim EMB. CMR pruža jak dokaz za miokarditis ako je dokumentovan edem miokarda (procena zasnovana na T2 sekvenci) u kombinaciji sa markerom inflamatorne povrede miokarda (na bazi T1 sekvence) [34]. Kao takav važno je da i T1 i T2 sekvence budu adekvatno izvedene, što se možda ne može uvek izvesti u kliničkoj praksi. Ažurirani kriterijumi iz 2018 pokazuju povećanu osetljivost

(87,5% u odnosu na 74% ranije) zajedno sa visokom specifičnošću za akutni miokarditis (96,2% naspram 86% ranije) [34]. Međutim, dijagnostička tačnost zavisi i od kliničke prezentacije pacijenta, sa najvećom osetljivošću kod infarkta miokarda sa normalnim ispoljavanjem koronarnih arterija i najmanjom u prezentaciji aritmije [35]. Edem miokarda takođe se smanjuje tokom vremena i samim tim najviši dijagnostički učinak CMR je u roku od 2 do 3 nedelje nakon pojave simptoma. Normalan ekstracelularni volumen u akutnom okruženju je najosetljiviji marker u isključivanju miokarditisa [36]. U poređenju sa EMB, CMR ne može da odredi tip inflamatornog infiltrata niti da otkrije prisustvo virusnog infiltrata.

Praćenje pacijenta

Pacijenti se otpuštaju kući kada se klinički stabilišu (hemodinamska stabilnost, kontrolisana ventrikularna aritmija i atrioventrikularna provodljivost) i vrednosti srčanog troponina se normalizuju. Ne preporučuju se nikakvi testovi opterećenja pre otpusta, jer vežbanje može izazvati VA u akutnom okruženju [14]. Kontrolnim pregledima pacijenata sa ustanovljenim miokarditisom se određuje prisustvom niskog i visokog rizika. Nisko rizične grupe predstavljaju pacijenti sa: nekomplikovanim miokarditisom, <NYHA 2, Limfocitni infiltrat na EMB, normalnim EKG, peak plasma tropoin <50 ng/l, normalnim NtproBNP, bez prezentacije LGE na magnetu i normalnom LVEF. Visoko rizične grupe pacijenta su: pacijenti sa fulminantnim miokarditisom, miokarditis sa komplikacijama, >NYHA 3, Gigantocelularni miokarditisi na EMB, qrs < 120ms, prezentacija LBBB I Q talasa na EKGu, peak plasma tropoin > 50ng/l, prezentacija LGE na magnetu, pad EF <50%. Akutni miokarditis se povlači potpuno za 2 do 4 nedelje kod preko 50% pacijenata, posebno u prisustvu niskorizičnih grupa. Međutim, kod visoko rizičnih grupa perzistentna disfunkcija LK ostaće kod 25% pacijenata. Petogodišnja stopa mortaliteta i transplantacije su do 14,5% kod komplikovanog miokarditisa i 43% kod fulminantnog miokarditisa [23,37].

Identifikovani rizik određuje intenzitet praćenja tako da kod pacijenta sa visokim rizi-

kom praćenje se vrši u prva tri meseca dok kod pacijenata sa niskim rizikom prva praćenja se vrše nakon 3-6 meseci. Ciljevi praćenja se razlikuju u zavisnosti od nivoa rizika bolesti, tako kod pacijenta sa visokim rizikom u prva tri meseca radi detekcije nereagujuće srčane slabosti se radi EBM i eventualno uvođenje imunosupresivne terapije, detekcija uznapredovale srčane slabosti kako bi se pacijent preveo na LVAD ili kandidovao za transplantaciju srca, pronalaženje udružene ili genetske bolesti kao i praćenje VA zbog moguće indikacije za plasi-ranje ICDa [38].

Miokarditis je pro-aritmogeno stanje. U akutnom miokarditisu, ventrikularne aritmije su često polimorfne i nastaju usled inflamacije koja dovodi do disfunkcije jonskih kanala i poremećaja intraćeliske signalizacije. Zbog prisutne hronične inflamatorne kardiomiopatije, VA često su monomorfne i nastaju zbog re-entry mehanizma usled ožiljnog tkiva miokarda [35]. Nekoliko faktora određuje rizik od VA kod pacijenata sa miokarditisom, uključujući postojanje VA na samom prijemu, osnovni inflamatorni infiltrat (najviši rizik kod miokarditisa gigantskih ćelija), obim i lokacija LGE (više u slučaju LGE srednjeg zida) i LVEF na inicijalnom CMR kao i obim oblasti sa niskim potencijalima tokom bipolarnog mapiranja endokarda [36,38,40]. Kako se akutna inflamacija često potpuno povuče, rizik od VA može takođe da se smanji. Međutim, zbog razvoj ožiljka, može se razviti VT koje su često pogodne za ablaciju VT. Kod pacijenata koji primaju imunosupresivnu terapiju, smanjuje se i rizik od ventrikularne aritmije. Ali nijedna randomizovana kontrolisana ispitivanja nemaju tačnu procenu o upotrebi imunosupresivne terapije za upravljanje ventrikularnom aritmijom. Holter EKG procena sa 12 odvoda u

prvim mesecima nakon otpuštanja u kombinaciji sa CMR procenom na 3 meseca pomaže da se identifikuju pacijenti sa visokim rizikom od ventrikularne aritmije i potrebom implantacije ICD [41]. Postoji opšti konsenzus da kod pacijenta sa miokarditisom treba ograničiti treninge i sport na period od 3 do 6 meseci, nekada i duži vremenski period. Vratiti se sportu posle miokarditisa je posebno važna tema kod mladih sportista, obzirom da je miokarditis čest razlog iznenadne smrti kod mladih sportista. Evropsko udruženje preventivne kardiologije, predlaže izvođenje testa opterećenja nakon 3 do 6 meseci nakon akutne faze bolesti. Klinički relevantne aritmije, na testu opterećenja znak su odlaganja ponovnog bavljenja sportskim aktivnostima. Sportisti treba da se podvrgavaju periodičnom ponovnom ocenjivanju, posebno u prve 2 godine i svake godine nakon toga (ako je prisutan LGE) i može da nastavi sa sportom ako LVEF ostane normalna, biomarkeri povrede miokarda su se normalizovali, a kompleksne aritmije nisu pronađene na Holter monitoringu i testu opterećenja [42].

ZAKLJUČAK

Miokarditis je oboljenje koji se sve češće se otkriva u mlađoj populaciji. U određenom procentu može se razviti težak oblik sa razvojem teške srčane insuficijencije, takođe i da se završi smrtnim ishodom. Otkrivanje i dijagnostika ove bolesti nije jednostavna te veliki broj ovih pacijenata bolest „preleži“ na nogama kada ima i najnepovoljniji ishod. Jasne i precizne smernice o načinu prepoznavanja, dijagnostike, potvrđivanja i praćenja pacijenata je od velike važnosti kako bi se negativne posledice umanjile.

LITERATURA

1. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1526–1538. doi: 10.1056/NEJMra0800028
2. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, 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
3. Olsen EG. Myocarditis--a case of mistaken identity? *Br Heart J.* 1983 Oct; 50(4): 303-11.
4. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Mar; 18(3): 169-193.
5. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, patterns of myo-

- cardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006 Oct 10; 114(15): 1581-1190.
6. Takeuchi S, Kawada JI, Okuno Y, Horiba K, Suzuki T, Torii Y, et al. Identification of potential pathogenic viruses in patients with acute myocarditis using next-generation sequencing. *J Med Virol*. 2018 Dec; 90(12): 1814-1821.
 7. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. 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 Sep; 34(33): 2636-48, 2648a-2648d.
 8. Le-Van-Diem, Arnold K. Typhoid fever with myocarditis. *Am J Trop Med Hyg*. 1974 Mar; 23(2): 218-221.
 9. Hidron A, Vogenthaler N, Santos-Preciado JI, Rodriguez-Morales AJ, Franco-Paredes C, Rassi A. Cardiac involvement with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Apr; 23(2): 324-349.
 10. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006 Oct 18; 296(15): 1867-1876.
 11. Amabile N, Fraisse A, Bouvenot J, Chetaille P, Ovaert C. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart*. 2006 Sep; 92(9): 1269-1273.
 12. Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis--natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1997 Jun 26; 336(26): 1860-1866.
 13. Fairweather D, Cooper LT, Blauwet LA. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol*. 2013 Jan; 38(1): 7-46.
 14. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation*. 2001 Aug 28; 104(9): 1076-1082.
 15. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006 Feb 14; 113(6): 876-890.
 16. Galvin JE, Hemric ME, Ward K, Cunningham MW. Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin. *J Clin Invest*. 2000 Jul; 106(2): 217-224.
 17. Tandon R. Rheumatic fever pathogenesis: Approach in research needs change. *Ann Pediatr Cardiol*. 2012 Jul; 5(2): 169-178.
 18. Bonney KM, Engman DM. Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many? *Curr Mol Med*. 2008 Sep; 8(6): 510-518.
 19. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, 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. doi:10.1093/eurheartj/eh210
 20. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, et al. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis: multicenter Lombardy registry. *Circulation*. 2018; 138: 1088-1099. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319
 21. Greulich S, Kindermann I, Schumm J, Perne A, Birkeimer S, Grun S, et al. Predictors of outcome in patients with parvovirus B19 positive endomyocardial biopsy. *Clin Res Cardiol*. 2016; 105: 37-52. doi:10.1007/s00392-015-0884-6
 22. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008; 118: 639-648. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769489
 23. Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, Merlo M, Cipriani M, Potena L, et al. Fulminant versus acute nonfulminant myocarditis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74: 299-311. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.063
 24. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1749-1755. doi:10.1056/NEJMoa1609214
 25. Lakkireddy D, Turagam MK, Yarlagadda B, Dar T, Hamblin M, Krause M, et al. Myocarditis causing premature ventricular contractions: insights from the MAVERIC registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019; 12: e007520. doi:10.1161/CIRCEP.119.007520
 26. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, et al. Cardiac MR with late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY study. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1977-1987. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.044
 27. Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekstrom K, Raisanen-Sokolowski A, Mayranpaa MI, Vihinen T, et al. Manifestations and outcome of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis by 25-year nationwide cohorts. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10: e019415. doi:10.1161/JAHA.120.019415
 28. Seferovic PM, Tsutsui H, McNamara DM, Ristic AD, Basso C, Bozkurt B, et al. Heart failure association of the ESC, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society position statement on endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23: 854-871. doi:10.1002/ejhf.2190
 29. Singh V, Mendirichaga R, Savani GT, Rodriguez A, Blumer V, Elmariam S, et al. Comparison of utilization trends, indications, and complications of endomyocardial biopsy in native versus donor hearts (from the Nationwide Inpatient Sample 2002 to 2014). *Am J Cardiol*. 2018; 121: 356-363. doi:10.1016/j.amjcard.2017.10.021
 30. Seetharam K, Lerakis S. Cardiac magnetic resonance imaging: the future is bright. *F1000Res*. 2019 Sep 13; 8: F1000 Faculty Rev-1636. doi:10.12688/f1000research.19721.1
 31. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013; 309: 896-908. doi:10.1001/jama.2013.1363
 32. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, Mallorie A, Raza S, Cowling TE, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk

- stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2014; 100: 1851–1858. doi:10.1136/heartjnl-2013-305471
33. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, et al. Cardiac MR with late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY study. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1977–1987. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.044
34. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 3158–3176. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.072
35. Francone M, Chimenti C, Galea N, Scopelliti F, Verardo R, Galea R, et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7: 254–263. doi:10.1016/j.jcmg.2013.10.011
36. Nadjiri J, Nieberler H, Hendrich E, Greiser A, Will A, Martinoff S, et al. Performance of native and contrast-enhanced T1 mapping to detect myocardial damage in patients with suspected myocarditis: a head-to-head comparison of different cardiovascular magnetic resonance techniques. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017; 33: 539–547. doi:10.1007/s10554-016-1029-3
37. McCarthy RE III, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non-fulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000; 342: 690–695. doi:10.1056/NEJM200003093421003
38. Pieter Martens, Leslie T. Cooper, W. H. Wilson Tang. Diagnostic Approach for Suspected Acute Myocarditis: Considerations for Standardization and Broadening Clinical Spectrum. *J Am Heart Assoc*. 2023; 12: e031454. DOI:10.1161/JAHA.123.031454
39. Peretto G, Sala S, Basso C, Rizzo S, Radinovic A, Frontera A, et al. Inflammation as a predictor of recurrent ventricular tachycardia after ablation in patients with myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76: 1644–1656. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.012
40. Peretto G, Sala S, Rizzo S, Palmisano A, Esposito A, De CF, et al. Ventricular arrhythmias in myocarditis: characterization and relationships with myocardial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 1046–1057. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.036
41. Peretto G, Sala S, De LG, Marcolongo R, Campochiaro C, Sartorelli S, et al. Immunosuppressive therapy and risk stratification of patients with myocarditis presenting with ventricular arrhythmias. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020; 6: 1221–1234. doi:10.1016/j.jacep.2020.05.013
42. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2019; 40: 19–33. doi:10.1093/eurheartj/ehy730

SYSTEMATIZED APPROACH TO PATIENT WITH SUSPECTED ACUTE MYOCARDITIS

Milan Elenkov¹, Dragana Milutinović², Dušica Janković³, Vesna Marjanović⁴, Dragan Mitić⁵

¹Služba anestezije i intenzivne nege, Opšta bolnica Pirot, ²Klinika za infektivne bolesti, Univerzitet-ski klinički centar u Nišu ³Urgentni centar, Univerzitetski klinički centar u Nišu,

⁴Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju, Univerzitetski klinički centar u Nišu,

⁵Služba radiologije, Opšta bolnica Pirot

Summary: INTRODUCTION: Acute myocarditis is inflammation of the myocardium. Myocarditis as a disease is increasingly being detected in the younger population. In a considerable number, a severe form can develop with the development heart failure, ending in death. Most often, it is the result of a viral disease, but it can also be caused by a non-infectious etiology. Due to its variable clinical presentation, the diagnosis is often missed. Myocarditis can present with a wide range of symptoms of shock and of varying severity. From asymptomatic to mild nonspecific symptoms such as fever, myalgia, decreased tolerance to exercise or pleuritic chest pain, it can also mimic angina pectoris/myocardial infarction and cardiac arrest, or present with life-threatening arrhythmias or cardiogenic shock. It is a significant source of morbidity and mortality. The classification based on the initial presentation of myocarditis has been shown meaningful for predicting the prognosis. In all patients with suspected myocarditis, a thorough history, physical assessment, laboratory, ECG, and echocardiography are very important. None of these elements have sufficient sensitivity and specificity to diagnose myocarditis; however, they are important in ruling out other causes. The diagnostic approach in any course of treatment for myocarditis should be individualized by the clinical circumstances in which the patient presents (outpatient versus inpatient). In patients with suspected myocarditis, confirmation of the diagnosis should be achieved using either EMB or CMR. CMR is the current gold standard non-invasive method used for the diagnosis of myocarditis. Control examinations of patients with confirmed myocarditis are determined by the presence of low and high risk. The identified risk determines the mode of monitoring of a patient with acute myocarditis. Clear and precise guidelines on how to recognize, diagnose, confirm and monitor patients are of great importance in order to reduce the negative outcome. This paper is aimed to summarize the latest recommendations for the treatment of this disease

Key words: acute myocarditis, heart failure, cardiovascular magnetic resonance imaging

Korespondencija/Correspondence

Milan ELENKOV

Opšta bolnica Pirot, Srbija

Služba anestezije i intenzivne nege,

Telefon: +381691662059

E-mail: melenkov80@gmail.com