

Aspetti controversi in tema di Miocardite

Alessandra Buiatti, Francesca Brun, Gherardo Finocchiaro, Marco Merlo, Gerardina Lardieri, Gianfranco Sinagra

Dipartimento Cardiovascolare - Azienda Ospedaliero-Universitaria - "Ospedali Riuniti" - Trieste

Riassunto

Un'infiltrazione infiammatoria del miocardio può essere determinata da agenti infettivi, sostanze tossiche, droghe, malattie sistemiche. La miocardite è più spesso causata da virus cardiotropi e spesso si risolve in episodi subclinici, senza implicanze prognostiche di rilievo. Talora la risposta dell'ospite può essere inadeguata, il virus può persistere all'interno del miocita o innescare un processo di disreattività autoimmune, meccanismi potenzialmente coinvolti in un processo di progressiva dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra su base infiammatoria. Le attuali metodiche istologiche, immunostochimiche e di biologia molecolare hanno contribuito alla caratterizzazione immunostochimica dell'infiltrato e alla determinazione del virus, offrendo nuovi criteri diagnostici e possibili implicazioni terapeutiche.

Summary

Although the cause of myocarditis often remains unknown, a large variety of infections, systemic diseases, drugs, and toxins have been associated with this disease. Myocarditis is most often induced by cardiotropic viruses and often resolves with minimal cardiac remodelling and without discernable prognostic impact; however, in other patients, the virus is not cleared and causes persistent myocyte damage and heart-specific inflammation. Histological, immunohistological and molecular biological methods (PCR), have developed into sensitive tools for the detection of different viruses, active viral replication and immunohistochemical characterization of infiltrates. The results of the first related studies suggest that presence of autoimmune dysreactivity and persistence of viral genome are to be considered as crucial elements for a complete diagnosis and possible therapeutic implications.

Parole chiave: Miocardite

Key words: Myocarditis

La miocardite è definita come un'alterazione infiammatoria del miocardio, con particolare coinvolgimento di miociti, tessuto interstiziale ed endotelio vascolare. La diagnosi si basa su criteri istologici, immunologici ed immunostochimici¹.

L'induzione di un processo miocarditico con alterazione del quadro istologico può essere innescata da un processo infettivo (virus, batteri, etc), da sostanze tossiche, da agenti chimici, fisici e farmaci, da forme allergiche correlate ad habitus atopico ed ipereosinofilia periferica idiopatica o secondaria. Tra i virus, gli Enterovirus sono stati a lungo ritenuti i principali responsabili di processi di infiammazione peri-miocardica; negli ultimi anni altre specie virali sono state chiamate in causa come gli Adenovirus (ADV), Human Herpesvirus 6 (HHV-6), Human Cytomegalovirus (HCMV), Epstein-Barr virus (EBV), Virus dell'epatite C (HCV), Parvovirus B19 (PVB19)^{2,3}. Ciò giustifica in parte l'inadeguatezza

di indagini sierologiche centrate in passato solo sugli Enterovirus. In molti casi l'agente eziologico continua a rimanere non identificabile e pertanto si parla di "miocarditi idiopatiche" che vengono comunque, nella maggior parte dei casi, attribuite ad una pregressa infezione virale evidenziata quando la fase di miocitolisi è ormai trascorsa (fase subacuta-cronica delle miocarditi, in genere oltre 4 settimane dal contatto con l'agente virale).

Presentazione clinica

L'estrema eterogeneità (**Fig. 1**) della presentazione clinica⁴ di questa malattia ha reso complessa la determinazione della reale incidenza della miocardite nella popolazione generale: la miocardite può, infatti, presentarsi con sintomi sistemici aspecifici (febbre, mialgia, palpitazioni, dispnea da sforzo),



con un quadro clinico simil-infartuale, con aritmie talvolta minacciose per la vita o con scompenso cardiaco. Inoltre spesso non vengono diagnosticati gli episodi sub-clinici e, di conseguenza, la loro possibile evoluzione in forme di cardiomiopatia dilatativa, poi erroneamente definita come idiopatica.

In caso di sintomi il polimorfismo clinico è estremamente spiccato e consiste di tre quadri principali:

- scompenso cardiaco, con possibile evoluzione verso una cardiomiopatia dilatativa;
- dolore toracico simil-anginoso o pericarditico (incremento di troponina I e CPK-MB);
- aritmie ipocinetiche (blocchi atrio-ventricolari e

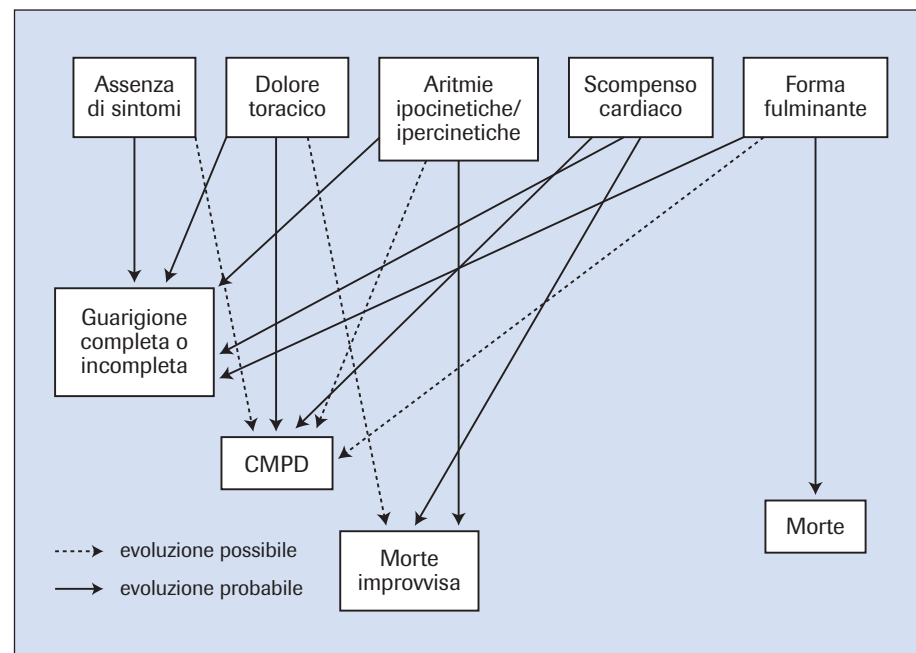


Fig. 1 - Presentazione ed evoluzione della miocardite acuta.

seno-atriali) ed ipercinetiche sia atriali (fibrillazione atriale, tachicardia parossistica sopraventricolare) che ventricolari (tachicardia e fibrillazione ventricolare).

Il Registro delle Malattie del Miocardio di Trieste, raccoglie 80 pazienti con miocardite biopicamente accertata. La modalità di presentazione clinica più frequente è stata lo scompenso cardiaco, seguita dall'esordio aritmico (rispettivamente 64% vs 25% con esordio aritmico e 11% con esordio pseudo-infartuale)⁵. In alcuni casi la miocardite può manifestarsi con aritmie minacciose o con scompenso car-

diaco acuto severo ("fulminante") con necessità di supporto inotropo avanzato e talora di supporto meccanico.

Controversie diagnostiche

Nonostante i recenti avanzamenti della Cardio-Risonanza Magnetica, la biopsia endomiocardica (BEM) rimane la metodica che permette, pur con limiti di sensibilità ed al prezzo di una procedura invasiva, una diagnosi di certezza ed una caratterizzazione del tipo istopatologico e molecolare della miocardite⁶⁻⁸ (Fig. 2).

Il Documento di Consenso Italiano sulla Biopsia Endomiocardica⁶, frutto del lavoro congiunto di un gruppo di Patologi e Cardiologi, approvato dalla Federazione Italiana di Cardiologia, recentemente pubblicato, sottolinea l'utilità diagnostica e le ricadute complessive di una diagnosi "di certezza" sulla gestione clinica del malato. In molti centri attualmente la cardio-RMN viene accreditata, nell'ambito dell'imaging cardiovascolare non invasivo, come metodica dotata di elevata accuratezza diagnostica: di fatto i dati pubblicati in letteratura riguardano prevalentemente esperienze monocentriche condotte su campioni esigui e

non sempre confrontabili per disomogeneità di criteri clinici ed istopatologici. La risonanza magnetica con mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio) si profila come una metodica molto promettente 1) per la diagnosi di infiammazione e danno miocardico, 2) per mirare la sede del prelievo a maggior rappresentatività, 3) per il follow up.

La metodica dell'*early Gadolinium enhancement (EGE)* nelle immagini T1 pesate permette di valutare aree di infiammazione ed edema (specialmente in fase acuta); mentre il *late Gadolinium enhancement (LGE)* visualizza aree di danno miocardico irreversibile (necrosi e fibrosi) con elevata specificità. La

sensibilità della metodica risulta maggiore nei casi di miocardite attiva, secondo i Criteri di Dallas. Peralto la combinazione dell'identificazione di edema nelle immagini T2 pesate e la differente distribuzione della ritardata eliminazione del gadolinio (late enhancement) aumenta l'accuratezza diagnostica di questa metodica, contribuendo alla diagnosi differenziale fra cardiopatia ischemica e perimiocardite ad esordio simil-infartuale¹⁰. Attualmen-

Un punto critico riguarda l'assoluta necessità che l'informatività della BEM venga garantita da 1) numero di prelievi rappresentativo, 2) sistematica conservazione di uno dei prelievi in azoto liquido-frigo-80°C per indagini virologiche molecolari o di proteomica, 3) esecuzione di completa caratterizzazione istopatologica, immunohistochimica (anticorpi specifici per l'identificazione, la quantificazione e la caratterizzazione delle cellule infiammatorie, mo-

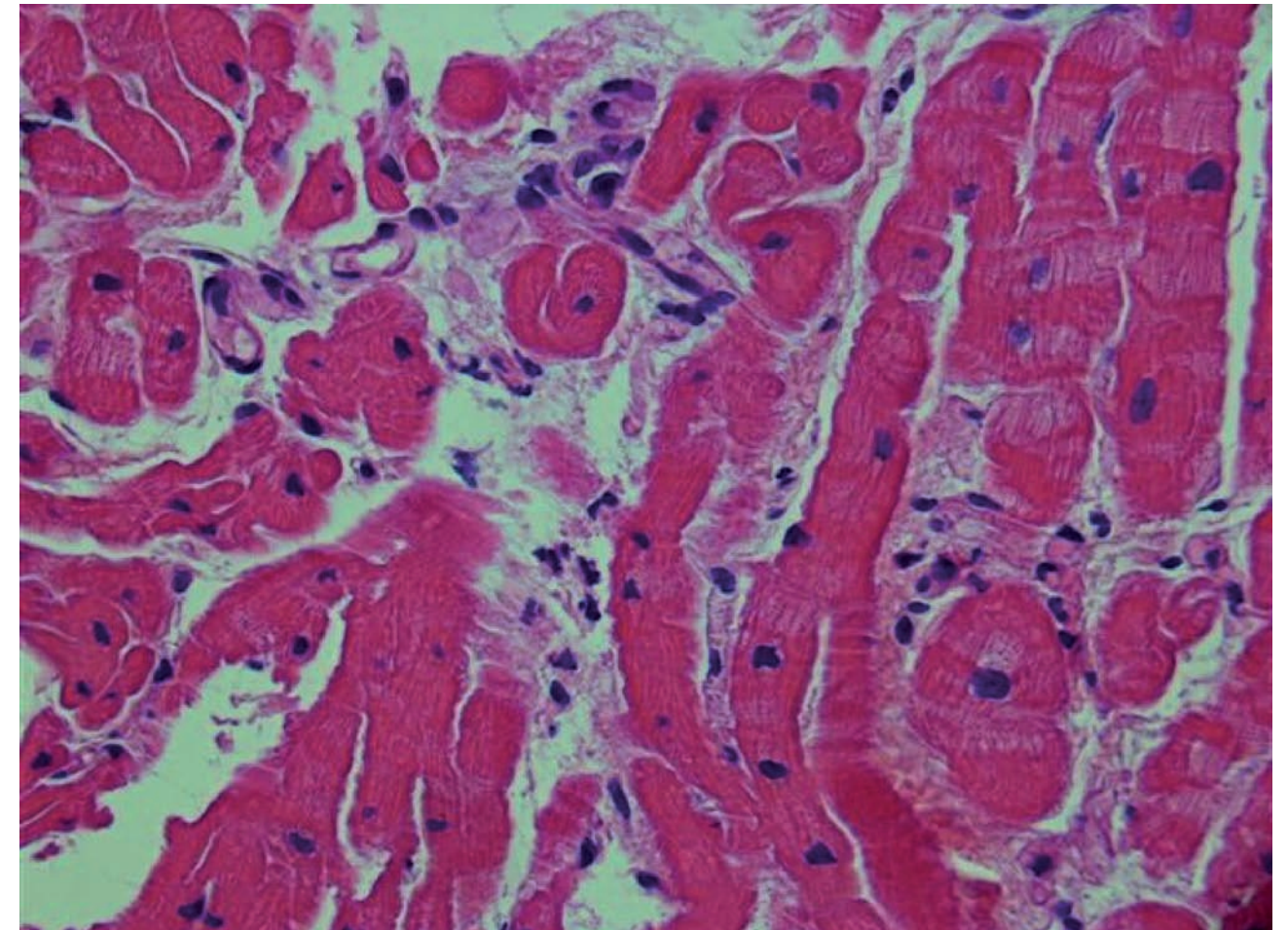


Fig. 2 - Biopsia Endomiocardica: miocardite con infiltrati linfocitari attivi (ematossilina-eosina 20x).

te la diagnosi di miocardite all'imaging viene considerata quando almeno 2 dei 3 parametri tissutali vengono soddisfatti (edema nelle immagini T2 pesate, EGE, LGE). Secondo le attuali raccomandazioni, l'indagine andrebbe ripetuta a distanza di 2-4 settimane, qualora in fase acuta non siano presenti tali criteri diagnostici, ma vi sia un forte sospetto clinico, considerando che spesso l'evoluzione fibrotica può manifestarsi in fase tardiva.

lecole di adesione ed antigeni HLA) e virologica molecolare.

Negli ultimi anni è cresciuto l'interesse per la rilevanza patogenetica, prognostica e terapeutica della persistenza del genoma virale nei cardiomiociti di pazienti affetti da "cardiomiopatia infiammatoria". Attualmente, attraverso le metodiche Southern blot hybridization e Real time-PCR è stato possibile ottenere una quantificazione precisa del contenuto

virale nei campioni endomiocardici, caratterizzare l'attività replicativa del genoma virale, discriminando così quadri di persistenza virale latente (non necessariamente rilevanti sul piano clinico), da forme con potenziale replicazione attiva del virus. Nonostante diversi studi^{10, 11} abbiano dimostrato che la persistenza di virus in replicazione attiva si associ ad una maggior mortalità, l'impatto prognostico e la ricaduta terapeutica rimangono tuttora controversi. È da segnalare che in questa fase di conoscenze incomplete lo studio a livello molecolare può risultare utile nell'astenersi da alcune terapie (come l'immunosoppressione in caso di persistenza di genoma virale) o nell'investire su terapie antivirali o immunostimolanti-immunomodulanti (interferone, immunoglobuline ev, plasmaferesi)¹².

Storia naturale e stratificazione prognostica

La storia naturale della miocardite acuta "attiva" non è del tutto conosciuta e varia a seconda dell'eziologia, della modalità di presentazione clinica e dell'intervallo fra l'esordio di malattia e la diagnosi. Come osservato dal nostro gruppo^{4, 5}, l'esordio aritmico e pseudo-infartuale si associano ad una sopravvivenza a medio e lungo termine decisamente favorevole. Le forme che esordiscono con scompenso cardiaco possono avere diversi tipi di decorso, dal completo ripristino della funzione ventricolare, alla progressiva evoluzione in CMPD: va sottolineato che questo tipo di esordio clinico si associa in generale ad una prognosi significativamente più sfavorevole rispetto alle altre modalità di presentazione¹³ (Fig. 1; Fig. 2)

Caforio e coll.¹⁴, in uno studio su 174 pazienti (85 con miocardite attiva e 89 con miocardite borderline) hanno riscontrato genoma virale (PCR) nel 26% dei pazienti e autoanticorpi anti-cuore nel 56% (immunofluorescenza indiretta). Al momento della diagnosi, il principale elemento predittivo per morte o trapianto è risultato essere il riscontro di indici emodinamici ed ecocardiografici di disfunzione biventricolare, classe funzionale NYHA 2-4 ($p = 0,002$). La presenza di genoma virale è risultata essere fattore predittivo indipendente di prognosi avversa. Sono stati identificati alcuni fattori che possono condizionare una prognosi negativa caratterizzata da una maggior probabilità di evoluzione in cardiomiopatia dilatativa con un elevato tasso di mortalità e trapian-

to cardiaco, come l'età giovanile, il maggior intervallo esordio-diagnosi, la lunga durata dei sintomi, l'esordio con scompenso cardiaco, la presenza di turbe maggiori di conduzione ventricolare sinistra, un maggior grado di dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra, la coesistente disfunzione ventricolare destra ed il progressivo peggioramento clinico-strumentale in terapia medica anche nel breve termine^{16, 17}. Peraltro, dati preliminari dall'analisi del Registro delle Malattie del Miocardio di Trieste hanno evidenziato che un rapido miglioramento della capacità contrattile del ventricolo sinistro dopo 6 mesi di terapia aggiungerebbe un potere prognostico significativo rispetto al modello con le sole variabili basali¹⁸. Questi dati enfatizzano il ruolo decisionale clinico e prognostico della rivalutazione periodica dei pazienti particolarmente nei primi 3-6 mesi al fine di orientare i percorsi diagnostici e terapeutici, garantendo una accurata stratificazione prognostica¹⁵.

Controversie terapeutiche

La terapia della miocardite acuta deve essere basata sul tipo e la gravità della presentazione clinica, utilizzando i trattamenti farmacologici ed i devices non farmacologici a disposizione per la cura dello scompenso cardiaco e delle aritmie ipo ed ipercinetiche. Il follow up dei pazienti deve essere attento e l'impianto di ICD in prevenzione primaria va considerato caso per caso sulla base delle caratteristiche d'esordio, funzione ventricolare residua ed evoluzione nel follow up.

Ad oggi il maggior beneficio dal **trattamento immunosoppressivo** è stato dimostrato per alcune categorie eziopatogenetiche, quali: miocardite eosinofila, a cellule giganti, associata a malattie del connettivo o sviluppatasi nell'ambito di una reazione di rigetto dopo trapianto cardiaco. Recenti esperienze in letteratura¹⁵ hanno sottolineato come il trattamento immunosoppressivo (steroidi + azatioprina) sarebbe appropriato nei pazienti con miocardite "cronica autoreattiva", definita dalla presenza di infiltrato infiammatorio costituito prevalentemente da linfociti citotossici attivati e dall'evidenza di aumentata espressione miocardica dei marcatori di attivazione, immunologica (antigeni HLA, citochine), in assenza di persistenza di genoma virale alla Polimerase Chain Reaction (PCR). Recentemente è stata infatti testata l'efficacia di un protocollo terapeutico

immunosoppressivo con steroidi ed azatioprina in pazienti con cardiomiopatia virale cronica ("miocardite cronica") ed evidenza alla biopsia endomiocardica di aumentata espressione di marcatori di attivazione immunologica (HLA). Al termine del periodo di follow up (24 mesi), vi è stato un significativo miglioramento dell'outcome clinico (classe NYHA, frazione di eiezione ventricolare sinistra) nei pazienti trattati con terapia immunosoppressiva, anche se non vi è stata una significativa riduzione della mortalità¹⁹. Zimmerman e coll²⁰ hanno riportato i risultati di uno studio, in cui, per la prima volta, sono state adottate diverse strategie terapeutiche, in base alla caratterizzazione istologica e biologico-molecolare delle biopsie endomiocardiche. Attualmente vi è la forte convinzione che i pazienti con persistenza di genoma virale non possano essere sottoposti a terapia immunosoppressiva, dal momento che l'inibizione della risposta immune antivirale dell'ospite potrebbe favorire meccanismi di replicazione virale persistente, associati ad esacerbazione del danno miocardico. È da dire che anche questo punto è oggetto di controversia: 1) perché la capacità replicativa non è dimostrata per alcune specie virali, specie

in assenza di viremia circolante e 2) perché è stato suggerito che le miocarditi da HCV pur in presenza di genoma virale nei miociti possano rispondere all'immunosoppressione. I dati recentemente pubblicati sul Betaferon non appaiono conclusivi²¹.

Conclusioni

La miocardite risulta, tuttora, una patologia con estremo polimorfismo di presentazione ed evoluzione che pone problemi importanti di approccio diagnostico e terapeutico. L'introduzione della biopsia endomiocardica per la diagnosi in vivo e i recenti progressi delle indagini molecolari ed immunoistochimiche, sono risultati contributivi nel comprendere importanti aspetti fisiopatologici e clinici ma non hanno ancora consentito di caratterizzare in maniera definitiva sottogruppi destinati ad approcci terapeutici differenziati. L'impiego appropriato, selettivo ed a massima informatività della biopsia endomiocardica in sottogruppi selezionati potrà contribuire ad orientare le scelte terapeutiche condizionando un miglior outcome.

Bibliografia

- Richardson P, McKenna W, Bristol M, et al. Report of the 1995 World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842.
- Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 887-93.
- Frustaci A, Calabrese F, Chimenti C, et al. Lone hepatitis C virus myocarditis responsive to immunosuppressive therapy. *Chest* 2002; 122: 1348-1356.
- Sinagra G, Maras P, D'Ambrosio A, et al. Polimorfismo clinico e di presentazione e storia naturale della miocardite attiva: esperienza su 60 casi. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 758-774.
- Sinagra G, Magagnin A, Merlo M, et al. Clinical course of active myocarditis according to clinical presentation and predictors of long-term prognosis in patients presenting with heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28(1): 725.
- Federazione Italiana di Cardiologia. Documento di Consenso sulla Biopsia Endomiocardica. *G Ital Cardiol* 2009; 10(Suppl 1-9): 18S-50S.
- Perkan A, Di Lenarda A, Sinagra G. Cardiomiopatia Dilatativa: quando è indicata e cosa chiedere alla biopsia endomiocardica. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3 (4): 419-425.
- Cooper LT, Baughman K, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 3076-3093.
- Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1526-1538.
- Mackay IA, Arden K, Nitsche A. "Real-time PCR in virology". *Nucleic Acids Research* 2002; 30(6): 192-1305.
- Khul U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112: 1965-1970.
- Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus non responders. *Circulation* 2003; 107: 857-863.
- Sinagra G, Silvestri F, Pinamonti B, et al. Miocarditi In "Trattato di cardiologia" ANMCO Volume II Excerpta Medica Ed; 2000 pag 2013-2033.
- Caforio A, 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.
- McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non-fulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342: 690-695.
- Magnani JW, Dec WG. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006; 113: 876-890.
- Sinagra G, Merlo M, Sabbadini G, et al. Clinical course of active myocarditis according to clinical presentation and predictors of long-term prognosis in patients presenting with heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28: 602 (abs).
- Narula N, McNamara DM. Endomyocardial Biopsy and Natural History of Myocarditis. *Heart Fail Clin* 2005 Oct; 1(3): 391-406.
- Wojnicz R, Nowalany-Kozielecka E, Wojciechowska C, et al. Randomized, Placebo-controlled Study for Immunosuppressive Treatment of Inflammatory Dilated Cardiomyopathy. Two-Year Follow-Up Results. *Circulation* 2001; 104: 39-45.
- Zimmermann O, Kochs M, Zwaka TP, et al. Myocardial biopsy based classification and treatment in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiology* 2005; 104: 92-100.
- Schulteiss P, Piper C, Sowade O, et al. The effect of subcutaneous treatment with interferon beta 1B over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118: 2309-2317.