

Jyri Lommi

Fulminantti myokardiitti vaatii nopeaa diagnosointia

Myokardiitti on sydänlihaksen tulehduksellinen sairaus, jonka ilmiäsvaihtelee lievistä tautimuodosta fulminanttiin (1). Kyseessä ei ole kuitenkaan yksittäinen tautikokonaisuus, vaan pikemminkin oireyhtymä. Laukaisevien tekijöiden kirjo on laaja, sillä se käsittää infektio-taudinaiheuttajia, allergeenejä, autoimmuunisairauksia ja sydäntoksisia aineita.

Valtaosa myokardiiteista on oirekuvaltaan lieviä. Sairaalahoitoon päätyvien akuuttien myokardiittien yleisyydeksi Suomessa on arvioitu noin 6/100 000 henkilövuotta ja kuolemaan johtavien yleisyydeksi 15/1 000 000 (2). Kaikista sairaalahoitoon joutuneista akuuttia myokardiittia sairastavista potilaista 10–30 %:lla tauti komplisoituu (3,4). Viimeaikaisissa potilaskohorteissa akuuttiin myokardiittiin liittyvä sairaalakuolleisuus ja sydämensiirron tarve on ollut potilasvalinnan mukaan 1,9–3,2 % (3,5). Kuolleisuus fulminanttiin tautimuotoon on kuitenkin selvästi tätä suurempi (6,7).

Fulminantille myokardiitille ei ole olemassa yhtenäisesti sovittuja kriteereitä. Kliinisin perustein sillä tarkoitetaan nopeasti alkanutta sydänlihastulehdusta, jossa vasemman kammion supistustoiminta on merkittävästi heikentynyt ilman iskeemistä tai muuta selittävää syytä. Verenkierron tilaa luonnehtii sokki, sydänlihaksen histopatologisia löydöksiä puolestaan laajat tulehdusinfiltraatit, lihaskuolio, jättisolut ja joskus myös eosinofilia (6,8,9).

Huonoon ennusteeseen viittaavat vasemman kammion supistushäiriön lisäksi samanaikainen oikean kammion vajaatoiminta, suuri

troponiini- ja CRP-pitoisuus sekä rytmihäiriöt (3,8). Fulminantti myokardiitti voi vaikeutua nopeasti, ja potilaan vointi saattaa romahtaa muutamien tuntien tai päivien kuluessa.

Huomattavalla osalla potilaista on sairaalaan tuloa edeltävinä viikkoina ollut myös infektio-oireita, ja yli 80 %:lla CRP-pitoisuus on sairaalaantulovaiheessa suurentunut. Troponiini-pitoisuus on poikkeava lähes kaikilla (3,6). Myokardiitin yleisimmät oireet, kuten rintakipu, hengenahdistus ja rytmihäiriöt, voivat herättää epäilyn akuutista sepelvaltimotautitapahtumasta tai kardiomyopatiasta. Iskemian viittaavia EKG-muutoksia esiintyy lähes joka toisella ja arytmioita tai johtumisjärjestelmän poikkeavuutta 10–20 %:lla (3,6). Sepelvaltimoiden varjoainekuvaus onkin usein aiheen, erityisesti jos potilaalla on sepelvaltimotaudin riskitekijöitä.

Laboratoriokokeilla myokardiitin olemassaoloa ei pystytä varmistamaan. Ne hyödyttävät kuitenkin muiden sairauksien poissulkemisessa, riskin arvioinnissa ja seurannassa. Päivystystilanteessa yksinkertaisilla verikokeilla voidaan saada vihiä myös myokardiitin etiologiasta. Suuri veren eosinofiilimäärä voi liittyä yliherkkyyksireaktioon, mikrobietiologiaan tai eosinofiiliseen oireyhtymään (10).

Sydämen kaikukuvaus on keskeisessä asemassa selvitellessä kardiogeenisen sokin mekanismeja, elimistön verenkierron riittävyttä ja sairauden kulkua. Tulehdusreaktion aiheuttama sydänlihaksen turvotus voi näkyä ensivaiheessa heikentyneenä vasemman kammion diastolisena toimintana. Tulehdusreaktion edessä ja sydänlihassolujen tuhoutuessa myös

Fulminantin myokardiitin diagnoosi on tarpeen pyrkiä varmentamaan histologisella näytteellä

supistuminen heikkenee. Sydänlihaksen tulehduksen paikantamiseen kaikukuvaus ei ole kuitenkaan riittävän tarkka.

Tarkempi kuva sydäimestä saadaan magneettikuvauksella, jossa sydänlihaksen turvotus näkyy T2-painotteisissa leikkeissä vesitilavuuden suurenemisena ja tulehdus T1-painotteisissa leikkeissä myöhäistehostumina (11). Lymfocytaarisen ja eosinofilisen myokardiitin yhteydessä laaja sydänlihaksen turvotus on tavallinen löydös (8). Läiskittäiset myöhäistehostumat puolestaan ovat tyypillisiä jättisolomyokardiitille ja sarkoidoosille (8,12). Akuutin myokardiitin diagnosointiin suositellaankin aktiivista magneettikuvauksen käyttämistä (1,8,11). Se ei kuitenkaan sovellu hemodynaamisesti epävakaille potilaille.

Fulminantin myokardiitin diagnoosi on tarpeen pyrkiä varmentamaan histologisella näytteellä, jonka avulla saada tarkempaa tietoa etiologiasta sekä tulehdusreaktion voimakkuudesta ja vaurion määrästä. Valitettavasti normaali histologinen näyte ei sulje pois myokardiitin mahdollisuutta, mikäli tauti on paikallinen, kuten jättisolomyokardiitissa tai sarkoidoosissa (8,12).

Fulminantin myokardiitin taustalla on yleisimmin virusinfektio, jossa sydänlihaksen histologiaa luonnehtivat voimakas lymfocytoosi, jättisolut, eosinofilia ja lihaskuolio. Lymfocytaarisen myokardiitin taudinaiheuttajia tunnetaan useita. Viruksen nukleiinihappoa voidaan todeta sydänlihaskäyttestä 20–30 %:lla potilaista (7,9). Taudinaiheuttajia saattaa selvitä myös limakalvolta tai kehon eritteistä otetuista näytteistä.

COVID-19-viruksen RNA:ta on osoitettu myös sydänlihaksesta (13). COVID-19-infektion yhteydessä 10–20 %:lla potilaista on kuvattu normaaliarvoista poikkeavia troponiinipitoisuuksia sekä sydämen supistusvireyden heikkenemistä (14,15). COVID-19-infektiosta toipuneilla on magneettikuvauksessa havaittu myös sydänlihaskuoliota viittaavia muutoksia useammin kuin verrokeilla (16).

Kun koronaviruspandemian mittasuhteet otetaan huomioon, raportteja COVID-19:n aiheuttamasta fulminantista myokardiitista on kertynyt kuitenkin yllättävän vähän. Kuva virusinfektion sydänvaikutuksista ei ole vielä

selkiytynyt, mutta on ilmeistä, että COVID-19 ei ensivaiheessa aiheuta laajaa sydänlihastuhoa ja että sen aiheuttamat vaikeimmat kliiniset ilmentymät ilmenevät muissa elinjärjestelmissä.

Jättisolomyokardiitti on harvinainen, etenevä nekrotisoiva sydänlihastulehdus, jolle on ominaista rytmihäiriöalttius. Immunosuppressiivinen hoito voi rajoittaa ja jopa pysäyttää sydänlihaskuoliota johtavan tulehduksen. Tulehdus ja vaurioituneiden alueiden arpikudos lisäävät kuitenkin rytmihäiriöihin liittyvää kuolemanriskiä akuutin tulehdusvaiheen aikana ja sen jälkeen (17). Sarkoidoosi muistuttaa histologiselta kuvaltaan ja taudinkulultaan jättisolomyokardiittia, mutta sydänlihaskuolio on sen yhteydessä vähäisempää ja fulminantti tautimuoto hyvin harvinainen (12).

Kolmas keskeinen fulminantin myokardiitin histopatologinen muoto on eosinofilinen myokardiitti, joka yleisimmin liittyy lääkeainereaktioon. Nekrotisoiva eosinofilinen myokardiitti on harvinainen eosinofilisen myokardiitin muoto, jolle ominaisia ovat sydämen sisäkalvon eosinofiilien houkuttelemat trombosyyttikaumat ja trombin muodostuminen vasemman kammion alueelle (10).

Uusia fulminantin myokardiitin laukaisevia tekijöitä on paljastunut modernien syöpähoitojen yhteydessä. Immuunijärjestelmää muuttavien syöpälääkkeiden (immuuniaktivaation vapauttajat, checkpoint inhibitors) käyttöön liittyvää fulminanttia myokardiittia on raportoitu 0,3–1 %:lla potilaista (18,19). Nämä uudet immuunijärjestelmien solmukohtiin vaikuttavat autovasta-aineet muuntavat elimistön immuunivasteen etenemistä.

Myokardiitti puhkeaa tavallisesti 3–4 viikon kuluttua syöpälääkityksen saamisesta. Vaikeissa immuuniaktivaation vapauttajan laukaisemissa myokardiiteissa suuriannoksisesta glukokortikoidihoidosta on raportoitu olevan hyötyä (20). Havainnot immuuniaktivaation vapauttajien laukaisemista myokardiiteista tukevat käsitystä, että yksilöllisellä ja mahdollisesti perinnöllisellä immunologisella vasteella voi olla osuutensa myös fulminantin myokardiitin patofysiologiassa.

Fulminanttiin myokardiittiin sairastuneista potilaista suurimmalla osalla sydänlihaskuolio voi toi-

pua, mikäli patologiseen mekanismiin vaikuttavan lääkehoidon lisäksi sydämen työkuormaa pystytään tulehduksen aikana keventämään riittävän tehokkaasti, tarvittaessa vastapulsaattorilla, vasemman kammion apupumpulla tai kehonulkoisen happeuttamisen avulla (VA-ECMO). Hoidoista huolimatta osalla potilaista tauti etenee terminaaliseen sydämen vajaatoimintaan, jonka ainoa hoitovaihtoehto on sydämensiirto.

Lymfocytaarinen myokardiitti, jättisolomyokardiitti ja sarkoidoosi ovat olleet sydämensiir-

ron aiheena 7 %:lla suomalaisista sydänsiirtopotilaista. Kolmasosalla näistä potilaista myokardiitti on johtanut kiireelliseen siirtoon.

Fulminantin myokardiitin diagnosointiin tarvitaan monipuolisia laboratorio- ja kuvantamistutkimuksia sekä histologinen näyte. Sairauden nopean kulun takia diagnosoinnilla on kiire. Fulminantin myokardiitin hoito on vaativaa, ja se tulisi keskittää yliopistosairaaloihin, jotka pystyvät tarjoamaan monipuoliset diagnostiset palvelut sekä kattavat tehohoidon resurssit. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, ym. 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;34:2636–48.
2. Kytö V, Saraste A, Voipio-Pulkki LM, ym. Incidence of fatal myocarditis: a population-based study in Finland. *Am J Epidemiol* 2007;165:570–4.
3. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, ym. Clinical presentation and outcomes in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis. *Circulation* 2018;138:1088–99.
4. Ginsberg F, Parrillo JE. Fulminant Myocarditis. *Crit Care Clin* 2013;29:465–83.
5. Arola A, Pikkarainen E, Sipilä J, ym. Occurrence and features of childhood myocarditis: a nationwide study in Finland. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005306.
6. Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, ym. Survival and left ventricular function changes in fulminant versus nonfulminant acute myocarditis. *Circulation* 2017;136:529–45.
7. Matsuura H, Ichida F, Saji T, ym. Clinical features of acute and fulminant myocarditis in children. *Circ J* 2016;80:2362–8.
8. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, ym. Recognition and initial management of fulminant myocarditis. *Circulation* 2020;141:e89–92.
9. Maish B, Ruppert V, Pankuweit S. Management of fulminant myocarditis: a diagnosis in search of its etiology but with therapeutic options. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11:155–77.
10. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, ym. Eosinophilic myocarditis. characteristics, treatment, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2363–75.
11. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, ym. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475–87.
12. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, ym. Cardiac sarcoidosis. Epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation* 2015;131:624–32.
13. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, ym. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:790–4.
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, ym. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052–9.
15. Szekeley Y, Lichter Y, Taieb P, ym. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19. A systematic echocardiographic study. *Circulation* 2020;142:342–53.
16. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, ym. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1265–73.
17. Ekström K, Lehtonen J, Kandolin R, ym. Incidence, risk factors, and outcome of life-threatening ventricular arrhythmias in giant cell myocarditis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e004559.
18. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, ym. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018;391:933.
19. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, ym. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:1721–8.
20. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, ym. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755–64.



**JYRI LOMMI, dosentti, ylilääkäri,
linjaohjaja**
Kardiologia, Sydän- ja keuhkokeskus, HUS

SIDONNAISUUDET

Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Suomen Kardiologinen Seura), hankkeet (asiantuntijalääkäri, Valvira), muut sidonnaisuudet (satunnaisia ja yksittäisiä luentopalkkioita kolmen viime vuoden aikana lääketeollisuuden sponsoroimissa jatkokoulutustapahtumissa: Bayer Oy, Boehringer-Ingelheim)