

TERAPIA DELLA MIOCARDITE

DR. FRANCESCO ARLOTTA

**DIPARTIMENTO DI CARDIOLOGIA E
CARDIOCHIRURGIA**



CASA DI CURA SAN MICHELE - MADDALONI

Casa di Cura SAN MICHELE

ECOCARDIOCHIRURGIA

Ecocardiografia

incontro satellite
15/16 Ottobre 2015

Real Sito di San Leucio Caserta

Presidente
Prof. Aurelio Caruso (Maddaloni)

Direttori
Dott. Antonio Mantero (Milano) - Dott. Giuseppe Tarelli (Milano)

Co-Direttori dell'incontro satellite
Dott.ssa Mariagabriella Grimaldi (Maddaloni) - Dott. Antonio De Bellis (Maddaloni)

Segreteria organizzativa: **CASA DICURA SAN MICHELE** - 0823 208680 - fax 0823 402474
convegni.clinicasmichele@gmail.com - www.clinicasanmichele.com - fb: Clinica San Michele srl

MIOCARDITE

- **An inflammatory disease of the heart muscle, diagnosed by established histological, immunological and immunohistochemical criteria**
 - **World Health Organization (WHO)**
 - **International Society and Federation of Cardiology (ISFC)**

MIOCARDITE

- **L'incidenza reale delle miocarditi non è facilmente determinabile:**
- **EZIOLOGIA VARIA**
- **MALATTIA POLIMORFA CON PRESENTAZIONE CLINICA E STORIA CLINICA VARIABILE**
- **MALATTIA SOTTODIAGNOSTICATA**

MIOCARDITE EZIOLOGIA

Kindermann et al. JACC 2012

Infectious	Bacterial: <i>Chlamydia</i> , <i>Corynebacterium diphtheria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus A</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> Fungal: <i>Actinomyces</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> Helminthic: <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Trichinella spiralis</i> Protozoal: <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> Viral: Adenoviruses, Echoviruses, Enteroviruses (e.g., Coxsackieviruses), Herpes Viruses (Human Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Human Herpesvirus 6), Hepatitis C Virus, Human Immunodeficiency Virus (HIV), Influenza A virus, Parvovirus B19 Rickettsial: <i>Coxiella burnetti</i> , <i>Rickettsia typhi</i> Spirochetal: <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Treponema pallidum</i>
Autoimmune diseases	Celiac disease, Churg-Strauss syndrome, Crohn's disease, dermatomyositis, giant cell myocarditis, hypereosinophilic syndrome, Kawasaki disease, lupus erythematoses, lymphofollicular myocarditis, rheumatoid arthritis, sarcoidosis, scleroderma, ulcerative colitis
Hypersensitivity reactions to drugs	Penicillin, ampicillin, cephalosporins, tetracyclines, sulfonamids, antiphlogistics, benzodiazepines, clozapine, loop and thiazide diuretics, methyldopa, smallpox vaccine, tetanus toxoid, tricyclic antidepressants
Toxic reactions to drugs	Amphetamines, anthracyclines, catecholamines, cocaine, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, phenytoin, trastuzumab
Toxic	Ethanol
Others	Arsenic, copper, iron, radiotherapy, thyrotoxicosis



MIOCARDITE – Incidenza

- Dati autoptici identificano la miocardite come **causa di morte nei giovani adulti nell' 8,6% - 12% dei casi** (*Fabre A Heart 2006*)
- Incidenza lievemente maggiore nel **sexo maschile**
- Più frequentemente colpiti i **giovani adulti**
- Importante causa di **morte improvvisa e cardiomiopatia in età pediatrica**
- La miocardite viene riscontrata in circa il **10% dei pz con cardiomiopatia di recente insorgenza** che effettuano la biopsia endomiocardica (*Herskowitz Am J Cardiol 1993*)

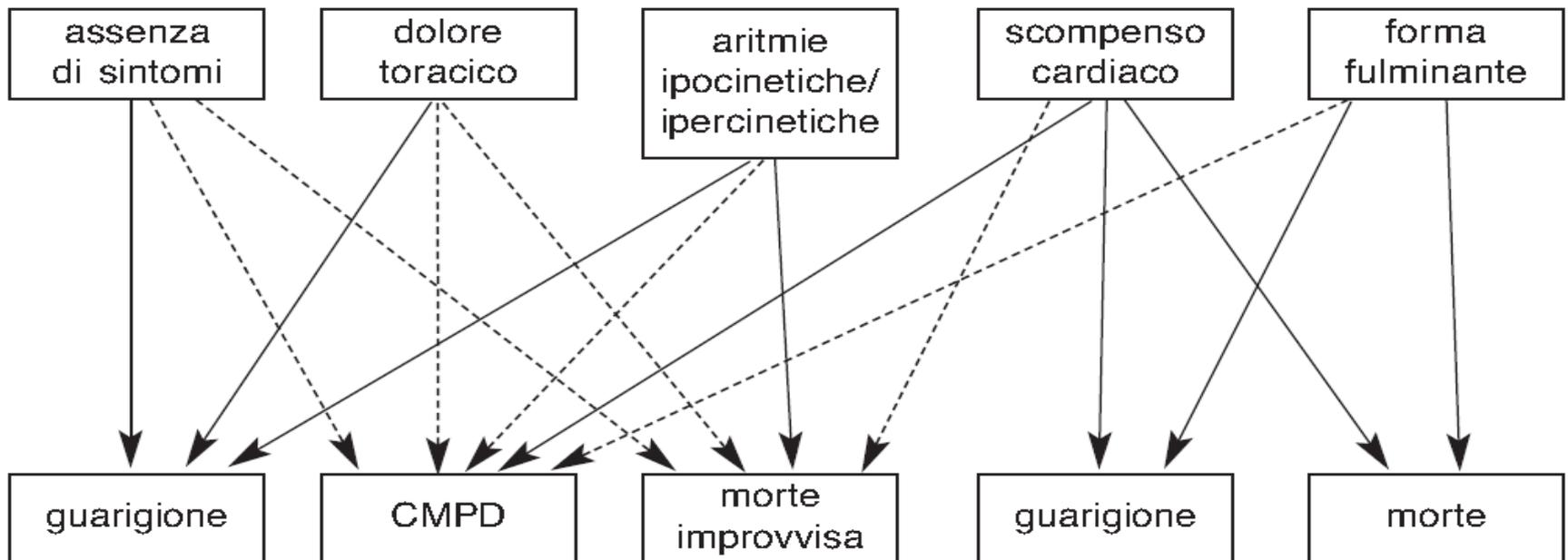
CLASSIFICAZIONE MIOCARDITI

Etiology	Cell type	Clinical type
Virus	Lymphocytic type	Acute
Bacteria	Giant cell type	Fulminant
Fungi	Eosinophilic type	Chronic
Rickettsia	Granulomatous type	(prolonged)
Spirochetes		(latent)
Protozoa, parasites		
Other causes of infection		
Drugs, chemical substances		
Allergy, autoimmune		
Collagen disease, Kawasaki disease		
Sarcoidosis		
Radiation, heat stroke		
Unknown cause, idiopathic		



MIOCARDITE

CLINICA E STORIA NATURALE



Legenda: le linee tratteggiate indicano le evoluzioni meno probabili.

Fig. 1. Polimorfismo di presentazione clinica delle miocarditi e possibili evoluzioni

MIOCARDITE - CLINICA

- **Clinica ampiamente variabile** (da patologia subclinica, allo scompenso cardiaco fulminante fino alla morte improvvisa)
- **Prodromi virali:** delle alte vie respiratorie e/o del tratto gastrointestinale (febbre, rash, mialgie, altralgie, malessere generale, diarrea) possono precedere l'insorgenza della miocardite (giorni o poche settimane)
- **Sintomi:** Dispnea 72% - Dolore toracico 32% - Aritmie 18% (ESETCID, Herz 2000)

MIOCARDITE - CLINICA

L'espressività clinica della miocardite può essere ricondotta a tre quadri principali:

- **Scompenso cardiaco**, di varia severità;
 - **Aritmie**, sia ipocinetiche che ipercinetiche, sia sopraventricolari che ventricolari;
 - **Dolore toracico**, simil-anginoso o pericarditico
- **il sospetto clinico di miocardite** deve essere posto in ciascuno di questi scenari clinici, qualora siano escluse altre potenziali cause (es. cardiopatia ischemica, ipertensiva, valvolare, congenita, ecc.)

MIOCARDITE - DIAGNOSI

Es. ematochimici e sierologici :

- I marker di flogosi (VES, PCR, conta leucocitaria) sono spesso aumentati; valori normali non escludono la miocardite
- I biomarkers di danno miocardico (ad es. CK, cTnI) mancano di specificità.

E' più frequentemente aumentata la cTn rispetto a CK e CK-MB

Elevati livelli di cTn si associano ad una prognosi peggiore, in caso di miocardite acuta

MIOCARDITE - DIAGNOSI

Elettrocardiogramma:

- **Non ci consente di porre diagnosi...**
- Reperti variabili da **alterazioni ST-T** aspecifiche localizzate o diffuse fino ad alterazioni ST-T che simulano l'infarto miocardico acuto
- Possono essere presenti **ritardi di conduzione** a livello atriale e ventricolare, **aritmie sopraventricolari e/o ventricolari**
- La presenza di **onde Q** o di **blocco di branca sinistra** di nuova insorgenza si associano a **più elevate percentuali di morte cardiaca e necessità di trapianto cardiaco**

MIOCARDITE - DIAGNOSI

Ecocardiografia:

- Esclusione di altre cause di scompenso cardiaco
- Disfunzione ventricolare sistolica sinistra (comune)
- Disfunzione ventricolare destra (non comune, prognosi avversa)
- Versamento pericardico
- Trombi intracavitari (fino al 25% dei casi)

MIOCARDITE - DIAGNOSI

Oggi le due metodiche di riferimento per la diagnosi di miocardite sono:

- **CARDIO-RM**
- **EMB (biopsia endomiocardica)**

MIOCARDITE - EMB

All'analisi in microscopia ottica è necessario associare:

- ***Tecniche immunoistologiche*** (infiltrati mononucleati focali o diffusi, Linf. T e macrofagi con > 14 cellule/mm², aumentata espressione delle HLA classe II)
- ***Tecniche di biologia molecolare: PCR (Polimerase Chain Reaction) e Ibridazione in situ*** per identificare i virus cardiotropici con elevata sensibilità

MIOCARDITE - EMB

- **La Biopsia Endomiocardica (EMB)**

- Unico modo per porre **diagnosi certa** di miocardite.
- **Indicazione nel contesto di sindromi cliniche maggiori di recente insorgenza** (disfunzione ventricolare severa con scompenso cardiaco, aritmie ventricolari “minacciose per la vita”) **refrattarie alla terapia convenzionale** nel breve termine (1-3 settimane), nella prospettiva di **orientare il successivo percorso terapeutico**.

EMB – INDICAZIONI

Cooper et al JACC 2007

Table 2. The Role of Endomyocardial Biopsy in 14 Clinical Scenarios

Scenario Number	Clinical Scenario	Class of Recommendation (I, IIa, IIb, III)	Level of Evidence (A, B, C)
1	New-onset heart failure of <2 weeks' duration associated with a normal-sized or dilated left ventricle and hemodynamic compromise	I	B
2	New-onset heart failure of 2 weeks' to 3 months' duration associated with a dilated left ventricle and new ventricular arrhythmias, second- or third-degree heart block, or failure to respond to usual care within 1 to 2 weeks	I	B

Clinical Scenario

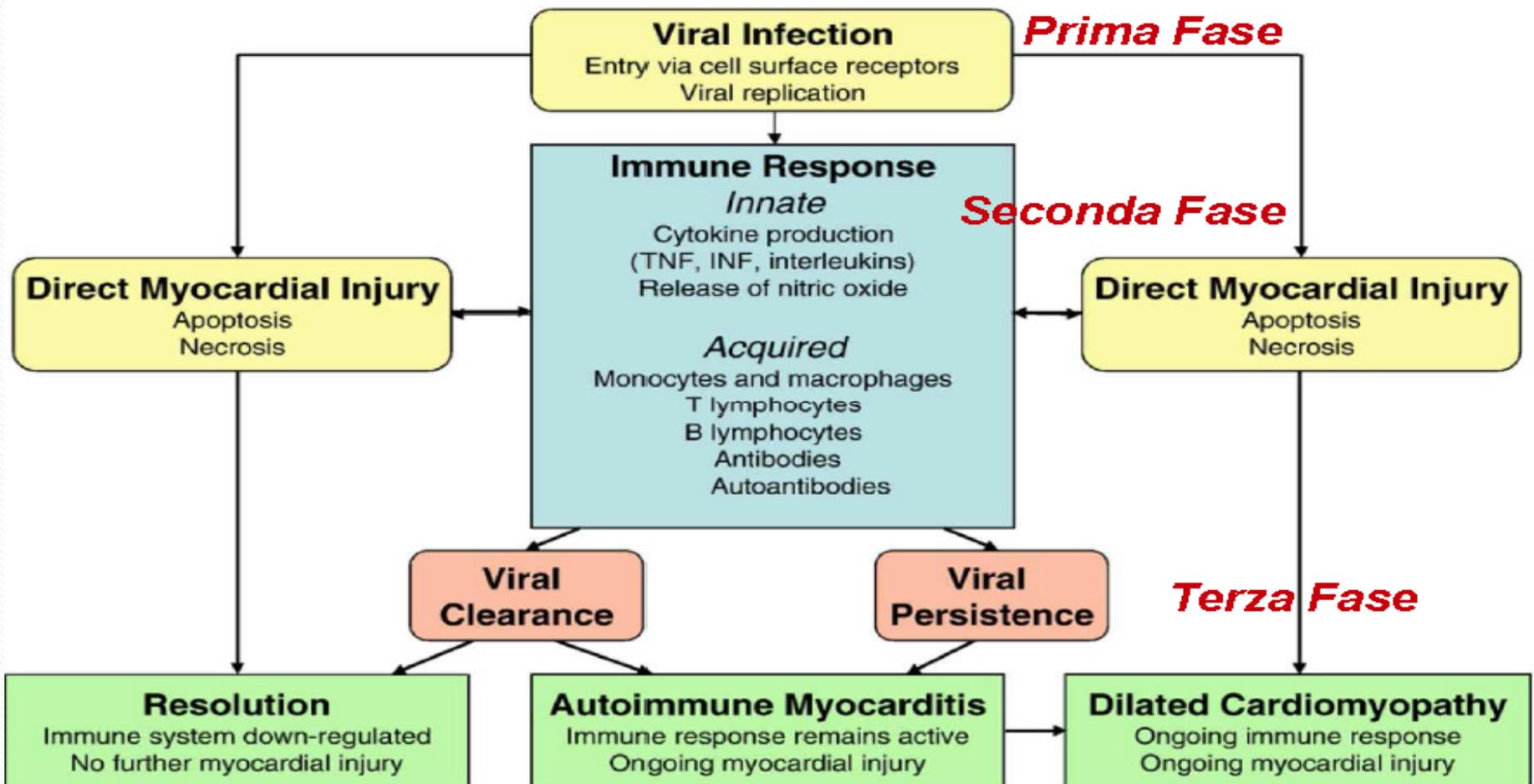
New-onset heart failure of <2 weeks' duration associated with a normal-sized or dilated left ventricle and hemodynamic compromise

New-onset heart failure of 2 weeks' to 3 months' duration associated with a dilated left ventricle and new ventricular arrhythmias, second- or third-degree heart block, or failure to respond to usual care within 1 to 2 weeks

10	Heart failure of >3 months' duration associated with a dilated left ventricle, without new ventricular arrhythmias or second- or third-degree heart block, that responds to usual care within 1 to 2 weeks	IIb	C
11	Heart failure associated with unexplained HCM	IIb	C
12	Suspected ARVD/C	IIb	C
13	Unexplained ventricular arrhythmias	IIb	C
14	Unexplained atrial fibrillation	III	C

PATOGENESI MIOCARDITI VIRALI

Blauwet, Prog Card Dis 2010



TERAPIA DELLA MIOCARDITE

LA TERAPIA DELLA MIOCARDITE DEVE TENERE CONTO:

- DELLA MODALITA' E SEVERITA' DELLA PRESENTAZIONE DEL **QUADRO CLINICO**
- DELL'**EZIOLOGIA**

TERAPIA DELLA MIOCARDITE

QUADRO CLINICO

● FASE ACUTA:

- Terapia per lo scompenso cardiaco acuto, lo shock cardiogeno, l'eventuale tamponamento cardiaco, le aritmie (fase acuta)
- Eventuale assistenza ventricolare sx o trapianto di cuore nella miocardite fulminante

● FASE CRONICA:

- Terapia per lo scompenso cardiaco cronico se si sviluppa una cardiomiopatia dilatativa

TERAPIA DELLA MIOCARDITE

● TERAPIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO:

(sintomatico e commisurato alla presentazione clinica):

- ACE- inibitori: ▼ cardiac remodeling, ▼ progressione a cardiomiopatia dilatativa.
- Beta Bloccanti: ▼ reospedalizzazioni per scompenso cardiaco, ▲ Funzione ventricolare sinistra e sopravvivenza.
- Antagonisti dell'aldosterone: ▼ reospedalizzazioni per scompenso cardiaco, ▼ cardiac remodeling e ▲ sopravvivenza

TERAPIA DELLA MIOCARDITE

- Diuretici
- Ivabradina
- Glicosidi cardiaci : Cautela. Potrebbero peggiorare il danno miocardico aumentando la produzione di citochine proinfiammatorie
- Calcio antagonisti : Sembrano ridurre il danno e la disfunzione miocardica (studi sperimentali)
- Amiodarone : Aritmie ventricolari

TERAPIA DELLA MIOCARDITE

- SUPPORTO MECCANICO CIRCOLATORIO:

(Contropulsatore aortico, Dispositivi di assistenza ventricolare), come bridge-therapy al recupero o al trapianto

- TRAPIANTO CARDIACO

TERAPIA DELLA MIOCARDITE

- I Farmaci antinfiammatori non steroidei **(FANS)** non sono indicati con riserva per miopericarditi senza disfunzione Ventricolare sinistra.
- E' necessario astenersi **dall'attività fisica** aerobica e/o anaerobica **intensa** (consentite le normali attività quotidiane, follow up ogni 6 mesi; reintroduzione graduale in base al contesto clinico).
- **PM temporaneo** se BAV II, avanzato o totale; considerare Pacing definitivo in casi particolari (cardite di Lyme, mal. di Chagas, miocardite a cel. Giganti, sarcoidosi).
- **ICD e CRT** se, superata la fase acuta, persistono le indicazioni

TERAPIA DELLA MIOCARDITE

EZIOLOGIA

- Alcune miocarditi ad **eziologia nota**, come quelle prodotte da rickettsie, borrelia burgdoferi, batteri, sono suscettibili di un **trattamento specifico**, che, se iniziato precocemente, può portare alla guarigione.
- Più **problematica** resta invece la terapia causale della forma più comune di **miocardite**, quella **virale**.

TERAPIA DELLA MIOCARDITE

Negli anni sono state proposte diverse forme di terapia specifica per la **Miocardite virale**, quali:

- **Immunosoppressione**
- **Farmaci antivirali**
- **Immunoregolazione con immunoglobuline (IVIG)**

senza tuttavia che trial multicentrici-randomizzati sull'efficacia di questi trattamenti siano riusciti a **dimostrare** un **significativo impatto** in termini di **sopravvivenza**.

TERAPIA DELLA MIOCARDITE

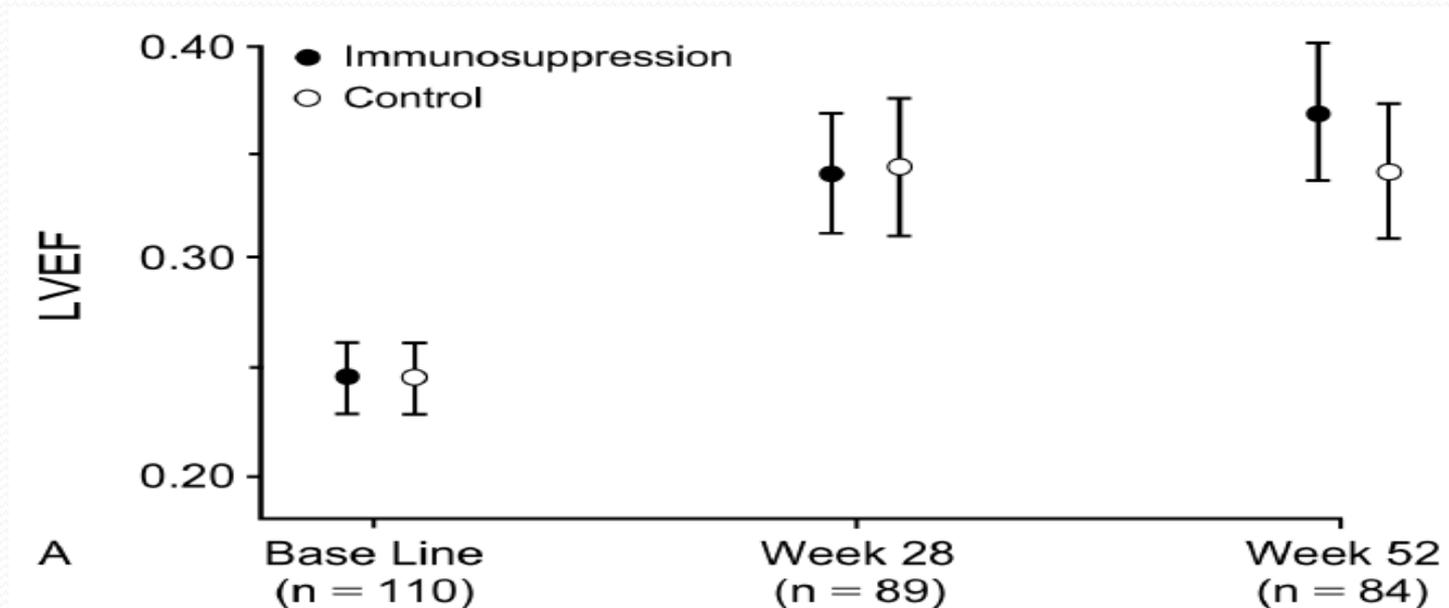
• Terapia Immunosoppressiva

- Riservata a pazienti selezionati con **sindromi cliniche maggiori** (disfunzione ventricolare severa con scompenso cardiaco e/o aritmie ventricolari “minacciose per la vita”) **refrattarie nel breve termine alla terapia convenzionale e miocardite biotticamente accertata.**
- Restringere indicazione ai casi in cui l’**EMB** dimostri un **fenotipo di immunoattivazione all’ immunoistochimica** in assenza di genoma virale alla ricerca mediante PCR.

Terapia Immunosoppressiva:

Trial, Mason et al NEJM 1995

- Gruppo Azatioprina 1 mg/Kg – Prednisone 1,25 mg/die + HF therapy (N°32)
- Gruppo Ciclosporina 5 mg/Kg – Prednisone 1,25 mg/die + HF therapy (N°32)
- Gruppo HF therapy (N°47)
- Endpoint: miglioramento Frazione d'eiezione (FE) ventricolare sinistra a 28 settimane



TERAPIA DELLA MIOCARDITE

The TIMIC Trial

85 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e segni/sintomi di insufficienza cardiaca da > 6 mesi, non responsivi a terapie convenzionali, evidenza istologica ed immunoistochimica di miocardite, assenza di virus cardiotropici, assenza di altre cause di disfunzione ventricolare sinistra

Table 2 Comparison of characteristics between baseline and 6 month treatment in the two groups of patients

Variables	Group 1 (n = 43)	P-value	Group 2 (n = 42)	P-value
Ejection fraction, %		<0.001		<0.001
Baseline	26.5 ± 6.7		27.7 ± 5.6	
Six month	45.6 ± 9.6		21.3 ± 5.3	
LVEDV, mL		<0.001		<0.001
Baseline	257.3 ± 50.1		245.4 ± 46.3	
Six month	140.7 ± 50.6		280.6 ± 48.9	
LVESV, mL		<0.001		<0.001
Baseline	188.8 ± 38.3		176.9 ± 34.1	
Six month	79.7 ± 43.9		223.4 ± 43.3	
LVEDD, mm		<0.001		<0.001
Baseline	68.4 ± 7.0		68.8 ± 7.5	
Six month	54.4 ± 7.4		74.0 ± 7.6	
NYHA class III/IV, n (%)		0.008		0.010
Baseline	21 (49)		16 (38)	
Six month	9 (21)		28 (67)	

TERAPIA DELLA MIOCARDITE

Terapia antivirale

TABLE 2. Clinical, Hemodynamic, Virological, and Immunohistological Data of Patients Before and After IFN- β Treatment

	Before IFN- β	After IFN- β	P
Echocardiography			
LVEDD (n=22)	59.7 \pm 11.1*	56.5 \pm 11.1*	<0.001
LVESD (n=22)	43.4 \pm 13.6*	39.4 \pm 12.1*	<0.001
LV angiography			
LVEF (n=22)	44.7 \pm 15.5*	53.1 \pm 16.8*	<0.001
Endomyocardial biopsy			
Molecular biology (PCR)			
Enterovirus	15	0	<0.001
Adenovirus	7	0	<0.05
Histology			
Myocarditis	0	0	
Borderline myocarditis	0	0	
Immunohistology			
Inflammation (n=7) CD3, cells/mm ²	19.2 \pm 4.8*	6.0 \pm 4.6*	<0.05
No inflammation (n=15) CD3, cells/mm ²	2.6 \pm 1.8*	2.9 \pm 3.1*	NS
NYHA	2.5 \pm 0.6*	1.7 \pm 0.7*	<0.05

Kühl et al IFN- β Treatment in Viral Heart Disease Circ 2003



TERAPIA DELLA MIOCARDITE

•Terapia con Immunoglobuline

Presupposto immuno-chimico: l'immunoglobulina può costituire un anticorpo per il virus specifico responsabile della malattia o causare una risposta immunitaria non specifica con sottoregolazione di citochine

- Trial multicentrico prospettico randomizzato:
 - 62 paz con cardiomiopatia di recente insorgenza e insufficienza cardiaca sottoposti a EMB
 - 16% presentava segni di miocardite attiva sec. criteri di Dallas
 - **Miglioramento** della **F.E.** del Vsx sia nei gruppi trattati con Ig sia in quelli non trattati con Ig, senza differenze statisticamente significative

McNamara et al Circulation 2001; 103: 2254

TERAPIA DELLA MIOCARDITE

Tabella 1.

Studio	Disegno	Contesto	Risultati sintetici
Mason, NEJM 1995; 333:269-75 ⁴⁷	RCT immunosoppressione vs trattamento std	SCC ultimi due anni	Non differenza di sopravvivenza. Stesso miglioramento della funzione ventricolare nei due gruppi.
Wojnicz, Circulation 2001;104:39-45 ²⁸	RCT immunosoppressione vs trattamento std	CMP infiammatoria cronica	Significativo miglioramento della funzione ventricolare nel gruppo trattato con immunosoppressione.
Frustaci, Eur Heart J 2009; 30:1995-2002 ²⁹	RCT immunosoppressione vs trattamento std	CMP infiammatoria cronica. Negatività genoma virale PCR su tessuto miocardico	Significativo miglioramento della funzione ventricolare nel gruppo trattato con immunosoppressione.
Schultheiss, Circulation 2008; 118:2312 (abstract) ⁴⁸	RCT Interferone vs trattamento std	CMP infiammatoria cronica	Miglioramento funzionale soggettivo nel gruppo trattato con immunosoppressione
McNamara, Circulation 2001; 103:2254-9 ⁴⁹	RCT IVIG vs trattamento std	CMPD recente insorgenza (<6 mesi)	Non differenza di sopravvivenza. Miglioramento della funzione ventricolare nei due gruppi. IVIG non favoriscono il miglioramento della funzione ventricolare ad 1 anno

Legenda: IVIG: immunoglobuline umane ev; PCR: polymerase chain reaction; RCT: trial randomizzato controllato; SCC: scompenso cardiaco congestizio; CMP: Cardiomiopatia; CMPD: Cardiomiopatia Dilatativa; std: standard.

TERAPIA DELLA MIOCARDITE

Tabella 1 - Protocolli di Terapia Immunosoppressiva nelle Miocarditi.

Protocollo utilizzato da Wojnicz R et al. (Circulation 2001²⁸)

<i>FARMACO</i>	<i>DOSAGGIO</i>
Prednisone	1 mg/kg/die per 12 giorni, quindi riduzione della dose di 5 mg/die ogni 5 giorni fino alla dose di 0.2 mg/kg/die, per un totale di 90 giorni
Azatioprina	1 mg/kg/die per un totale di 100 giorni

Protocollo utilizzato da Frustaci et al. (European Heart Journal 2009²⁹)

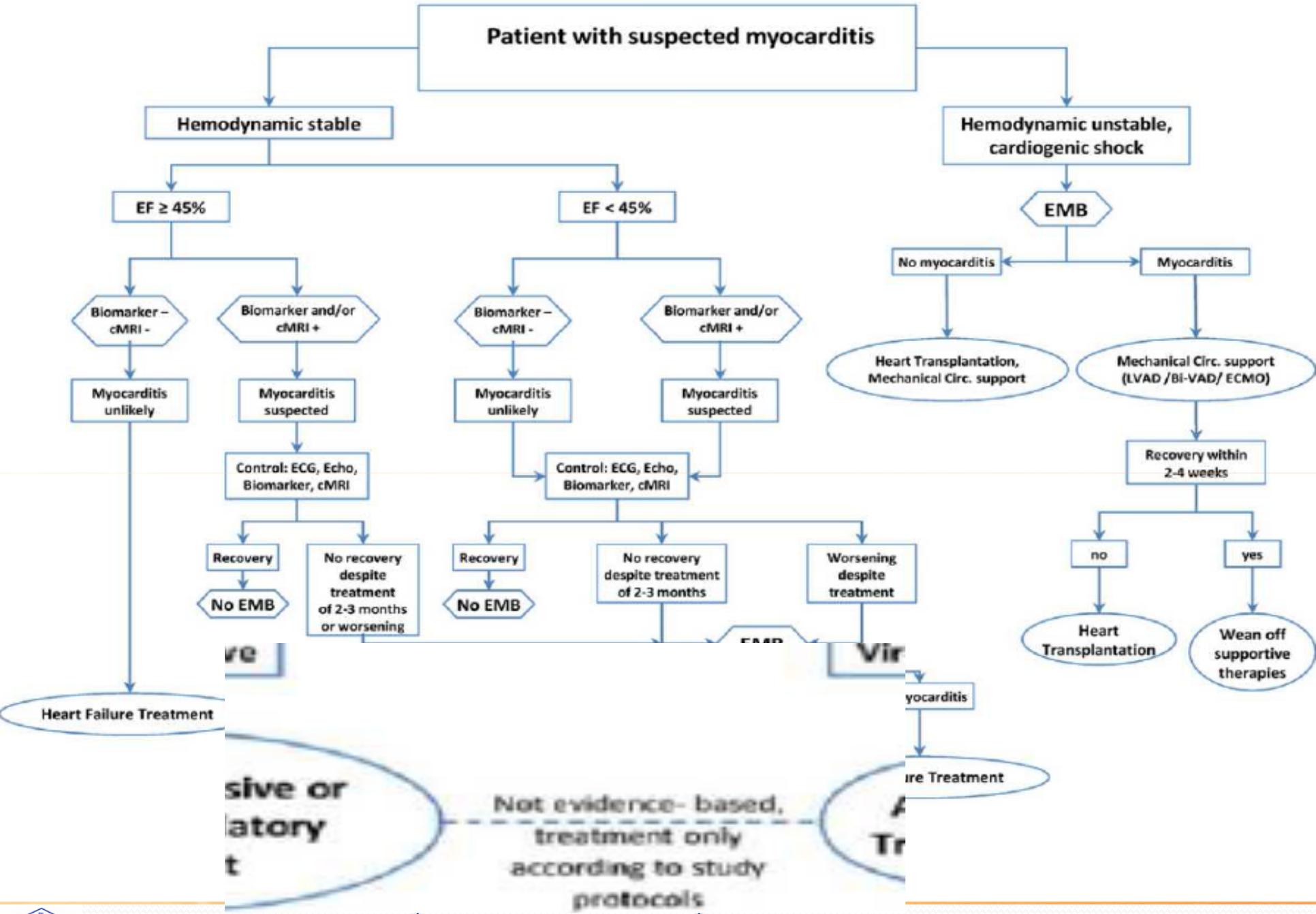
<i>FARMACO</i>	<i>DOSAGGIO</i>
Prednisone	1 mg/kg/die per 4 settimane, quindi 0.33 mg/kg/die per 5 mesi
Azatioprina	2 mg/kg/die per 6 mesi

Protocollo utilizzato presso la SC Cardiologia di Trieste¹¹

<i>FARMACO</i>	<i>DOSAGGIO</i>
Prednisone	50 mg/m ² /die per 2 settimane indi scalo di 0.3 mg/kg per due mesi, quindi scalo gradualmente fino allo stop (6° mese)
Azatioprina	75 mg/m ² /die per 6 mesi
Ciclosporina*	10 mg/kg/die (2 somministrazioni) per 6 mesi

Controllo con biopsia endomiocardica a 2 e 6 mesi.

* In casi selezionati (es. miocardite a cellule giganti) o in caso di persistente attività infiammatoria nonostante terapia con prednisone.



MIOCARDITI NON VIRALI

Miocardite a Cellule Giganti

Diagnosis	Definition	Gross pathology	Microscopic pathology	Disorders Associated With Idiopathic Giant Cell Myocarditis
Giant cell myocarditis*	Widespread or serpiginous inflammation with myocyte necrosis in the absence of well-formed granulomas or specific etiology	Pale, flabby myocardium; dilation or hypertrophy may be present; treated cases may have extensive scar	Widespread or serpiginous inflammation with giant cells, lymphocytes, and often eosinophils; myocyte necrosis always present; poorly formed granulomas may be seen	<p>Inflammatory disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> Ulcerative colitis^{24,26} Crohn disease¹⁵ Orbital & skeletal myositis²⁷ Myasthenia gravis^{22,28} Thyroiditis^{13,29,30} Takayasu arteritis^{31,32} Rheumatoid arthritis³³ Pernicious anemia²³ Alopecia totalis vitiligo³⁴ <p>Tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> Thymoma^{28,35} Lung carcinoma²⁹ Lymphoma^{36,37} Sarcoma¹³ <p>Hypersensitivity reaction</p> <ul style="list-style-type: none"> Silicone rubber³⁸ Antiseizure medication¹⁷ <p>Miscellaneous</p> <ul style="list-style-type: none"> Post-mitral valve surgery³⁹ Mitral stenosis-associated⁴⁰

Genesi verosimilmente autoimmunitaria, colpisce giovani adulti, presentazione clinica simile a miocardite fulminante ma pessima prognosi in assenza di trapianto cardiaco.

La terapia immunosoppressiva (corticosteroidi, ciclosporina, azatioprina) può ritardare la necessità di supporto meccanico circolatorio o trapianto mediamente a 12 mesi

MIOCARDITI NON VIRALI

Sarcoidosi

Diagnosis	Definition	Gross pathology	Microscopic pathology	Comments
Cardiac sarcoidosis [†]	Granulomatous myocarditis with no evidence of infectious or other specific cause	Sharply defined areas of granulomatous inflammation or scar; preferential involvement of papillary muscles, septum, and base of ventricles	Non-necrotizing granulomas, fibrosis with few eosinophils; myocyte necrosis is rare	Look for other organ involvement, anergy to common antigens, and ACE level to support diagnosis; exclude fungi, mycobacteria, and foreign body reaction with special studies

Miocardite idiopatica. Presentazione clinica frequentemente con DCM con aritmie ventricolari maligne o gradi avanzati di Blocco AV. Prognosi migliore rispetto alla miocardite a cellule giganti (con cui entra in diagnostica differenziale).

Il trattamento con immunosoppressori (corticosteroidi ad alte dosi) conferisce una prognosi variabile caratterizzata da sopravvivenza a 5 anni tra il 60 e il 90%.

MIOCARDITI NON VIRALI

Miocardite eosinofilica

1. Minimally required conditions

- 1) Increased eosinophil count in peripheral blood ($\geq 500/\text{mm}^3$)^{a)}
- 2) Chest pain, dyspnea, and cardiac symptoms such as palpitations
- 3) Elevated enzymes indicating myocardial injury, including creatine kinase-MB and the myocardial constitutive protein, including cardiac troponin T
- 4) ECG changes^{b)}
- 5) Transient left ventricular wall thickening^{c)} and abnormal wall motion on echocardiography

2. Useful information

- 1) Approximately one-third of patients with eosinophilic myocarditis have allergic conditions (such as bronchial asthma, rhinitis and urticaria).
- 2) Approximately two-thirds of patients with eosinophilic myocarditis have previous flu-like symptoms (such as fever, sore throat and cough).

3. Endomyocardial biopsy

Histological findings in eosinophilic myocarditis include eosinophil infiltrates, degranulation of eosinophils, disappearance and fusion of cardiomyocytes, and interstitial edema and fibrosis. Occasionally, endocarditis is observed.

- ^{a)} Some patients have an increased eosinophil count in peripheral blood before cardiac symptoms appear, and some patients have cardiac symptoms with a normal eosinophil count, which gradually increases to above $500/\text{mm}^3$. In the acute phase, the eosinophil count must be determined every 2 to 3 days. However, the eosinophil count increases in a different way in each patient.
- ^{b)} ST elevation is observed in approximately 50% and abnormal Q waves are observed in approximately one-third of patients with eosinophilic myocarditis. Atrioventricular block, which occurs in viral myocarditis and idiopathic myocarditis, only rarely occurs in eosinophilic myocarditis.
- ^{c)} Left ventricular wall thickening frequently occurs in eosinophilic myocarditis. Its severity varies among patients. Since wall thickening normalizes within 7 to 14 days, the patient must be monitored over time.

- Può essere associata a malattie sistemiche come la sindrome ipereosinofilica (o di Loeffler), la sindrome di Churg-Strauss
- Spesso è espressione di farmaco-tossicità, condizioni allergiche, infezioni parassitarie (trattamento e/o eliminazione

MIOCARDITI BATTERICHE

- Potenzialmente qualsiasi agente batterico può determinare disfunzione miocardica

Invasione diretta da parte del batterio > formazione di microascessi > elaborazione tossine > danno miocardico

- *Clostridium*: frequente interessamento cardiaco nei pz affetti da infezione da C. e interessamento multiorgano

- *Difterite*: coinvolgimento miocardico rappresenta una delle più gravi complicanze della d. e colpisce più della metà dei casi. Danno miocardico attraverso la liberazione di una esotossina particolarmente affine al sistema di conduzione > mortalità 50% (Tp: tempestiva somministrazione dell'antitossina)

- *Streptococco*: miocardite in corso di febbre reumatica acuta

- *Tubercolosi*: raro il coinvolgimento miocardico



CARDITE DI LYME

- Causata da una spirocheta: *Borrelia burgdorferi*
- Caratteristiche cliniche: esordio con eritema migrante, **dopo settimane o mesi > coinvolgimento** neurologico, articolare e **cardiaco**
- Coinvolgimento cardiaco nel 10% dei casi: **blocchi di vario grado**, quindi esordio con **sincope**
- Malattia autolimitante, rara la cardiomegalia e l'insufficienza cardiaca
- **TRATTAMENTO:**
- Attento monitoraggio ECGrafico in caso di blocchi atrioventricolari. In caso di BAV III > PM temporaneo
- Antibiotici (ceftriaxone e.v. o amoxicillina o doxiciclina p.o. per 15-20 gg)

MALATTIA DI CHAGAS

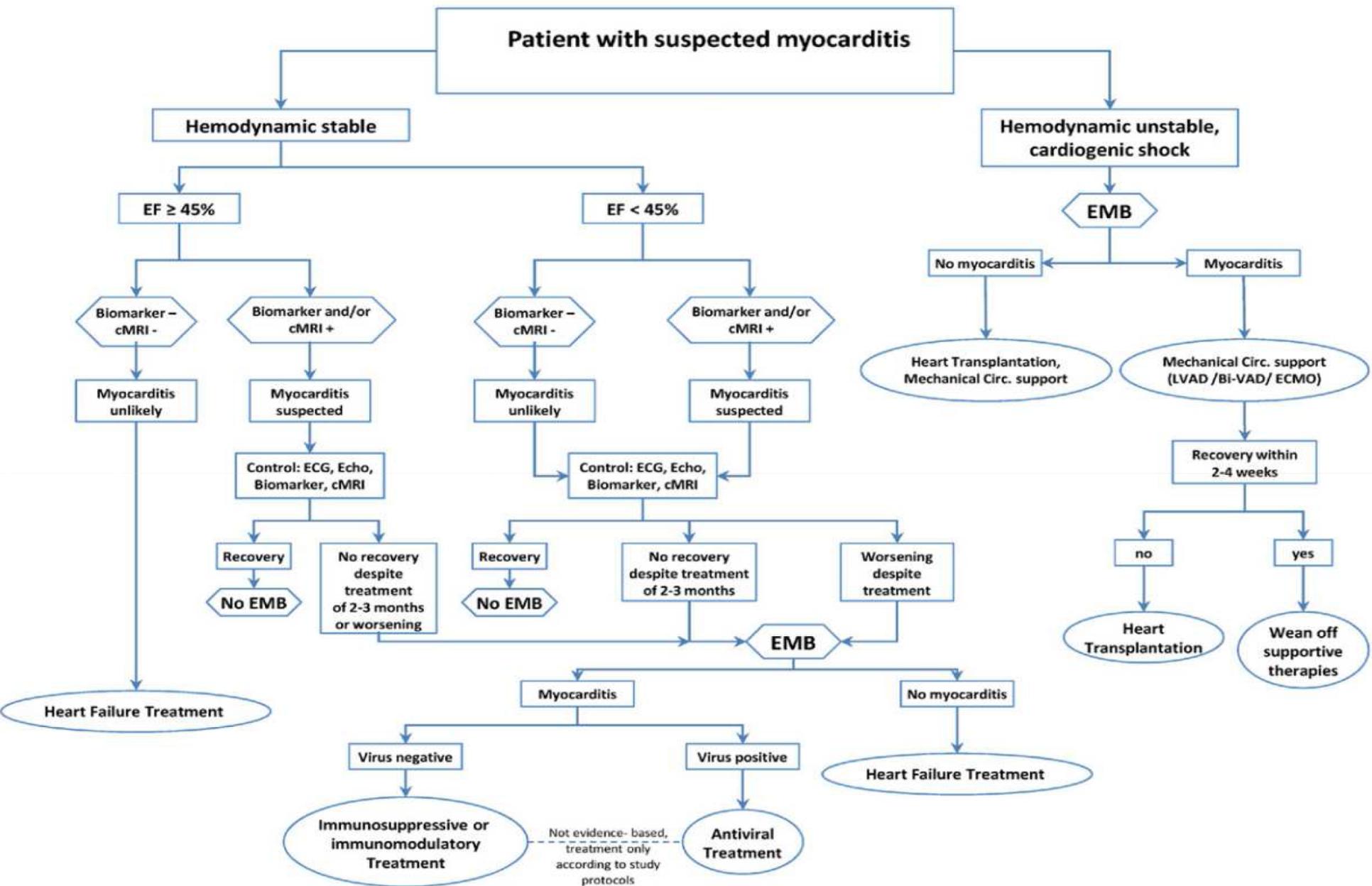
- Causata da un protozoo: *Trypanosoma cruzi*
- Malattia prevalente in America centrale e meridionale (in Brasile, Argentina e Cile: più di 20 milioni di persone infette)
- **Storia naturale: 3 fasi:**
- **Acuta**: decorso acuto nel 10% dei casi, tra questi: mortalità 10%.
 - Coinvolgimento cardiaco: miocardite infiammatoria, formazione di trombi endocavitari, versamento pericardico.
 - Sintomi: insufficienza cardiaca, febbre, epatosplenomegalia, talorameningoencefalite.
- **Latente**: assenza di segni clinici di infezione acuta, ma cardiomiopatia latente con sintomatologia subclinica
- **Cronica**: dopo 10-20 anni dall'infezione, evidenza di cardiomegalia, aritmie, fenomeni tromboembolici.
- **Terapia**: Farmaci antiprotozoari efficaci nella fase acuta (Benznidazolo, Nifurtimox)

CONCLUSIONI

- La miocardite è una malattia del miocardio caratterizzata da grande polimorfismo.
- Costituisce ancora oggi una sfida gestionale per il cardiologo clinico.
- Le moderne metodiche di imaging cardiovascolare avanzato (Cardio-RMN) e lo studio molecolare del substrato miocardico con BEM hanno permesso di comprendere molti aspetti della fisiopatologia di questa malattia, individuando selezionati sottogruppi di pazienti che possono giovare di trattamenti specifici (immunosoppressione).
- Resta la necessità di studi multicentrici, condotti su pazienti rigorosamente selezionati (utilizzo congiunto della Cardio-RMN e della BEM), mirati alla valutazione dei mezzi terapeutici a disposizione e focalizzati al raggiungimento di endpoint clinicamente significativi.



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**







MIOCARDITE – STORIA NATURALE

- **Storia naturale** della miocardite: **evoluzioni molteplici**, potendo variare dalla **risoluzione** in corso di terapia, alla **recidiva**, alla **progressione in cardiomiopatia infiammatoria cronica**.
- Per questo motivo l'individuazione precoce di **indicatori prognostici** che predicano accuratamente la storia naturale della malattia del singolo paziente è fondamentale per l'efficace **pianificazione di un programma terapeutico appropriato**.

MIOCARDITE - CLINICA

- **Miocardite Fulminante:** Inizio identificabile con prodromi virali entro 2 settimane dall'insorgenza dei sintomi; associata a compromissione emodinamica; superata la fase iniziale, ottima prognosi.
- **Miocardite (sub)acuta:** Inizio insidioso, spesso non identificabile; spesso non c'è compromissione emodinamica; evoluzione più frequente verso morte e trapianto cardiaco.

MIOCARDITE

È una delle diagnosi più difficili in Cardiologia:

- **SOTTODIAGNOSTICATA**

- Recente documento promosso dal Gruppo di Studio sulle Malattie del Miocardio e del Pericardio della Società Europea di Cardiologia suggerisce che **il sospetto clinico di miocardite** debba essere posto in ciascuno di questi scenari clinici, qualora siano escluse altre potenziali cause (es. cardiopatia ischemica, ipertensiva, valvolare, congenita, ecc.)

- Ovviamente, il sospetto clinico deve essere supportato dalla valutazione critica della storia clinica del malato e delle indagini strumentali non invasive disponibili.

CLASSIFICAZIONE MIOCARDITI

Tabella 60-2 Classificazione istopatologica della miocardite*

	Fulminante	Subacuta	Cronica attiva	Cronica persistente
Esordio	Chiaro	Oscuro	Oscuro	Oscuro
Funzione ventricolare sinistra	Disfunzione severa	Disfunzione moderata	Disfunzione moderata	Assenza di disfunzione
Biopsia	Focolai multipli	Attiva o borderline	Attiva o borderline	Attiva o borderline
Storia clinica	Guarigione o morte	Miocardipatia dilatativa incompleta	Miocardipatia restrittiva	Funzione ventricolare sinistra normale
Evoluzione istologica	Risoluzione completa	Risoluzione completa	Fibrosi a cellule giganti	Continua

*La miocardite primaria viene classificata nelle seguenti categorie: miocardite fulminante, subacuta, cronica attiva e cronica persistente, in base alla presentazione clinica, alle dimensioni e funzione del VS, ai reperti biopistici endomiocardici e alla evoluzione clinica e istologica. Altre forme di miocarditi includono la miocardite a cellule giganti e la miocardite eosinofila.

Da Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, et al: Clinicopathologic description of myocarditis. J Am Coll Cardiol 18:1617, 1991.