

Role endomyokardiální biopsie v současnosti

Bronislav Janek

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Interv Akut Kardiol 2013; 12(3): 112–114

Letos uplyne 55 let od první zprávy o nechirurgickém získání vzorku myokardu k rozboru in-vitro (1). Většího rozmachu se perkutánní endomyokardiální biopsie (PEMB) dočkala s vývojem sofistikovanějšího instrumentária – biopptom se stal flexibilním, odběr materiálu byl svěřen naostřeným pūkulatým branžím speciálních kleští místo řezacímu způsobu z minulosti. Tato stanfordská modifikace uzpůsobená k plně perkutánnímu přístupu punkcí velkých cév dominovala po celá sedmdesátá a osmdesátá léta minulého století (2).

Současná vylepšení spočívají především v dalším down-sizingu zaváděcího systému, v jednorázovém použití, které eliminuje pyrogenitu opakovaně používaných instrumentů a zabráňuje přenosu infekcí a ve způsobu periprocedurální monitorace výkonu (telemetrie před a po výkonu, sonografie/echokardiografie, hemodynamické monitorování, pulzní oxymetrie ap). Zásadní změny nastaly ve zpracování vzorků zejména zavedením zcela nových metod hodnocení odebraného materiálu – počínaje zavedením elektronové mikroskopie, přes modifikace barvicích způsobů „klasické“ histologie až k zavedení imunofluorescence, imunohistochemie, kvantitativní a kvalitativní PCR (polymérase chain reaction) k detekci virových genomů.

Současné postavení PEMB se dá rozdělit na dvě zcela odlišné skupiny použití. První z nich je velmi rozsáhlá problematika sledování srdečního allograftu po transplantaci. Podle frekvence použití jde o jednoznačně dominantní využití PEMB, přesahující 90 % všech vyšetření. Druhá skupina, která se netýká transplantací, se skládá z PEMB u nevysvětlených kardiomyopatií (KMP), u suspekce na infiltrativní poškození srdce, u srdečních tumorů a raritně v jiných klinických situacích (např. u maligních arytmií).

V dalším textu bude představena technika provádění PEMB, rizika a komplikace tohoto výkonu, stručný výčet technik hodnocení vzorků a komentář současných indikací k provedení PEMB.

Technika výkonu

V dnešní době je PEMB výkonem pouze v lokální anestezii. Přístupových cest k zavedení biopptomu do srdečních oddílů je relativně mnoho: nejrozšířenější a jednoznačně nejpoužívanější je však vena jugularis interna vpravo. Zejména u „pa-

nenských“ krků je výhodou relativně uniformní uložení žíly v trigonu definovaném úpony hlav m. sternocleidomastoidei a klíční kostí nehluboko pod kůží, možnost zavedení pouzdra relativně „přímým“ směrem do centrální žíly. Tato výhoda se může ztrácet u opakovaných výkonů, kdy může docházet vlivem retrakčních sil při hojení třeba i menších podkožních hematomů z dřívějších k deviaci průběhu této žíly a v extrémním případě i k obliteraci této přístupové cesty. Mezi lokální rizika patří kromě hematomu hlavně punkce tepny, poranění apikální pleury s následným vznikem pneumotoraxu, infekce a pozdní hluboká žilní trombóza. Alternativní cestou je levostranná vnitřní jugulární žíla, kde však problémem může být velké vinutí před vstupem do horní duté žíly zhoršující manipulovatelnost s biopptomem, v lokálních komplikacích pak přibývá možnost poranění hrudního mízovodu a event. až vznik lymfatické píštěle.

Dalšími přístupovými cestami mohou být podklíčkové žíly (v praxi se u PEMB prakticky nepoužívají pro velké ohbí), femorální žíly s relativně delší cestou k srdci, což vyžaduje i delší biopptom a konečně i obě femorální tepny při biopsii z levé komory. Zejména u femorálních přístupů je s výhodou zavedení velmi dlouhých pouzder až k srdci resp. do srdce k minimalizaci poškození cév stále ještě relativně tuhým biopptomem. Při jugulárním přístupu nejčastěji ponecháváme pouzdro v žíle relativně daleko před srdcem, abychom v pravé komoře mohli biopptomem snáze manipulovat a odebírat vzorky z různých oblastí pravé komory, což zvyšuje diagnostickou výtečnost procedury.

Vizualizace průběhu výkonu je v zásadě možná dvěma způsoby. Starším z nich a v řadě aspektů jednodušším je **fluoroskopická kontrola** PEMB. Výhodné je zapojení pouze jednoho operátora, možnost kontroly celé přístupové cesty (např. po transplantaci provedené tzv. bikavální technikou je někdy hlavně v časném potransplantačním období problémem promínající sutura na horní duté žíle, na které se může biopptom zadržnout) a lepší představa o místu odběru. **Echokardiografická kontrola** lépe zobrazuje průchod biopptomu trikuspidálním ústím a snižuje možnost poranění trikuspidální chlopně a jejího závěsného aparátu. Jednoznačnou výhodou má při navigaci odběru z ložiskového procesu. Dvourozměrná echokardiografie naráží na přesnou vizualizaci průběhu

biopptomu před místem kontaktu s pravou komorou a někdy i tohoto místa. Tyto nevýhody by v budoucnu mohly být eliminovány rutinním použitím trojrozměrné echokardiografie v reálném čase (3). Použití intrakardiální echokardiografie zůstává vzhledem k ceně instrumentu a značné invazivitě procedury (zaváděcí pouzdro má 11F – tj. ca 3,7 mm v průměru) vyhrazeno pro speciální situace – např. pro navigaci cílené biopsie z izolovaného ložiskového procesu v srdečních oddílech.

Rizika a komplikace

Rizika PEMB můžeme rozdělit na objevující se akutně a na oddáleně se manifestující. Oba druhy rizik jsou závislé na zkušenosti operátora, přístupové cestě, klinickém stavu nemocného a preexistující srdeční patologii (např. bloku levého Tawarova raménka).

Mezi hlavní **akutní** rizika výkonu patří perforace stěny komory se vznikem tamponády srdeční, vznik maligní arytmie, kompletní atrio-ventrikulární blokáda, poranění trikuspidální chlopně a jejího závěsného aparátu, vytvoření arterio-venózní fistule, resp. fistule mezi větvičkou tepnou a komorovou dutinou, a plicní embolizace (vzduchová, trombotická či embolizace odebraného vzorku). K akutním komplikacím připočítáváme i vagovou reakci, pokud špatně reaguje na podání parasympatolytika a volumexpanzi. Připočítáváme k nim i lokální komplikace popsané dříve projevivší se ihned při výkonu.

Pozdní rizika zahrnují infekční komplikace, žilní trombózu, pozdní krvácení z místa vpichu, pozdní tamponádu srdeční, progresivní poranění trikuspidální chlopně do významné insuficience. Tato komplikace se typicky objevuje u opakovaných PEMB v potransplantačním sledování a není bohužel příliš vzácná – vyskytuje se až u 1/5 vyšetřovaných a může přispívat k pozdní mortalitě po transplantaci (4). Rovněž musíme počítat se zhoršením akutních lokálních komplikací z místa vpichu (typicky progresivní pneumotoraxu s odstupem mnoha hodin).

Frekvence výše popsaných komplikací se pohybuje mezi 1–2 % podle retrospektivních sledování a registrů (5, 6). Zcela výjimečnou komplikací je smrt. Padá prakticky vždy na vrub perforace stěny komory a vzniku tamponády srdeční. Její frekvence je spíše raritní a v posled-

ní dekády v písemnictví není zaznamenávána (7). U ultrarychlého vzniku tamponády srdeční v průběhu PEMB vzniká hemodynamický kolaps, vidíme typický skioskopický obraz a neodkladně přistupujeme k perikardiocentéze. Pokud nenastává hemodynamické zhoršení, nicméně operátor má z průběhu výkonu podezření na perforaci dutiny srdeční, pak má být provedeno echokardiografické vyšetření ještě na katetrizačním sále.

V protokolu našeho kardiocentra je provedení transtorakálního echokardiografického vyšetření po PEMB tentýž den k vyloučení vzniku této obávané komplikace. Rentgenologické vyšetření k vyloučení pneumotoraxu provádíme jen u obtížných punkcí a při podezření operátora na vznik této komplikace.

V IKEM se PEMB provádějí již více než 30 let, za tuto dobu bylo provedeno více než 15 500 PEMB a fatální komplikace nebyla zatím zaznamenána žádná.

Hodnocení vzorků tkáně

Během jedné PEMB se odebírá z více než jednoho místa nejméně 5 vzorků. Každý vzorek má mít objem 1 mm³ až 2 mm³, z kleští se vybavuje sterilně nejlépe hrotem jehly nebo otřením o navlhčenou gázu a za pokojové teploty je fixován. Tento postup je nejlepší prevencí artefaktů ze zhmoždění tkáně, které zhoršují diagnostiku. V naší patologické laboratoři je dle ústního sdělení počet vzorků s artefakty vzniklými při odběru pod 1 % a zhruba stejný počet artefaktů vzniká při zpracování vzorků.

Klinická otázka na biopsii spolurozhoduje o počtu vzorků i o jejich uchovávání. Hluboké okamžité zmrazení na -80 °C vyžadují vzorky pro imunofluorescenční a imunohistochemické analýzy (u předpokládaných myokarditid, střádavých chorob, klasifikaci amyloidů a pro molekulární studie) a rovněž pro optimální senzitivitu PCR – pro analýzu virového genomu (8).

Rutiní světelná mikroskopie je prováděna na parafinových řezech, které jsou následně obarveny. Počty sklíček jsou dány protokolem místní patologické laboratoře. V IKEM se zpravidla barví 2 sklíčka hematoxylin-eosinem, další 2 sklíčka sirius red, 1x trichrom, 1x PAS, imunofluorescenční vyšetření C3d a C4d, imunohistochemické vzorky na cytomegalovirus, Epstein-Barrové virus, Herpes virus 1 a toxoplazmózu, u non-transplantačních vzorků ještě zpravidla barvení kongo červení a saturnovou červení.

Kdy provádět PEMB

Zcela mimo indikační pochyby, zda a kdy provádět PEMB, stojí sledování po srdeč-

ní transplantaci. Každé transplantační centrum má vypracovaný protokol provádění PEMB po transplantaci, kterého se až na klinicky významné situace drží a kterým se řídí v době do dokončeného 1. roku. V IKEM se jedná o 8 PEMB do jednoho roku (pokud nejsou nutné mimořádné kontroly, např. po léčbě akutní rejekce). Poté se názory na užitečnost rutinního opakování PEMB různí a řada center se uchyluje k provedení PEMB pouze za situace klinicky a laboratorně dokumentované dysfunkce štěpu (9).

Za ostatních klinických situací je dobré si uvědomit, že specifickou tkáňovou diagnostiku je možno dosáhnout pouze u menšího počtu případů, protože histologické nálezy v myokardu jsou velmi často nespecifické. Absolutně nutná je histologická diagnostika pouze několika nozologických jednotek: velkobuněčné myokarditidy, antracyklinem indukované KMP, hypereosinofilního syndromu a srdeční sarkoidózy. Pouze dvě poslední mají, krom rejekční epizody u allograftu, prokázanou specifickou terapii.

Otázkou role PEMB v diagnostice a léčbě kardiovaskulárních chorob se formou společného vědeckého stanoviska American Heart Association, American College of Cardiology a European Society of Cardiology zabývá kolektiv autorů ve sdělení z roku 2007 (10). Jedná se o aktuálně platné doporučení, kde se dají v bodech shrnout indikace k provedení PEMB (tabulka 1):

Tabulka 1. Indikace k endomyokardiální biopsii

- Monitorace rejekce allograftu po transplantaci
- Diagnostika neobjasněné KMP
 - Suspektní myokarditida
 - Suspektní infiltrativní KMP
- Diagnostika srdečních tumorů
- Detekce suspektní antracyklinové toxicity
- Výzkumné užití

Suspektní myokarditida

Endomyokardiální biopsie může u suspektní myokarditidy přinést objasnění etiologie a v některých případech tím vést léčbu a pomoci odhadnout prognózu onemocnění. V tomto směru mají velkobuněčná myokarditida a nekrotizující eosinofilní myokarditida zvláštní postavení – obě mají závažnou prognózu, ale mohou někdy dobře zareagovat na terapii kortikoidy (11,12). Lymfocytární myokarditida a hypersenzitivní myokarditida mají lepší prognózu (11), přičemž druhá z uvedených může být i odrazem reakce na medikaci, jejíž identifikace a vysazení může mít výrazně pozitivní dopad.

Současná doporučení AHA/ACC/ESC uvádějí typické scénáře, kdy mít podezření na myokarditidu a kdy je vhodné zvažovat provedení PEMB. S relevantní třídou doporučení I nebo IIa se jedná o tyto klinické scénáře:

- srdeční selhání s hemodynamickou kompromitací s trváním do 14 dní
- nebo totéž s trváním do 3 měsíců, pokud je provázeno srdeční bloádou nebo novými komorovými arytrmiemi nebo špatnou odpovědí na zavedenou léčbu
- srdeční selhání s potenciální alergickou reakcí a/nebo eosinofilií

Pokud klinický průběh onemocnění ukazuje na akutní fulminantní myokarditidu, pak má být PEMB provedena vždy.

Suspektní infiltrativní onemocnění

Dilatovanou levou komoru srdeční, AV blok nebo komorové arytmie mívá kardiální manifestace sarkoidózy, zvláště, pokud je přítomna systémová sarkoidóza. PEMB by měla být provedena, byť typické granulomy jsou nacházeny zhruba jen v ¼ případů. Na druhé straně až 40 % nemocných se systémovou sarkoidózou má nálezy kardiálního postižení, pokud je anamnéza palpitací, presynkopy či synkopy (13). V současné době vzrůstá úloha magnetické rezonance a pozitronové emisní tomografie v diagnostice sarkoidózy, což vede k zahájení kortikoterapie i při negativním výsledku PEMB s předpokladem pozitivní reakce na léčbu. Přirozený průběh onemocnění má špatnou prognózu.

Zesílenou stěnu levé komory srdeční, která může vypadat jako hypertrofická KMP, mívají další infiltrativní onemocnění: amyloidóza srdeční, Fabryho nemoc a eosinofilní KMP (Löfllerova endomyokarditida). U hypertrofické KMP není histologie požadována k diagnostice, nicméně pokud je klinické podezření na výše uvedené diagnózy, pak má PEMB své místo v určení těchto chorob, protože to má posléze dopad na léčbu event. hodnocení prognózy. Odlišení primární (AL) amyloidózy od senilní nebo familiární formy má prognostický význam – primární amyloidóza má vyšší mortalitu, ale může potenciálně odpovídat na chemoterapii. Fabryho nemoc může odpovědět na enzymatickou terapii, Löfllerova endokarditida má potenciál příznivě reagovat na terapii kortikoidy.

Srdeční tumory

Typický myxom není nutno biopsicky ověřovat při typickém vzhledu a lokalizaci. U ostatních tumorů srdce je pokus o přímou diagnostiku vhodný (třída doporučení II a), byť ne jednoduchý. U lokalizace v levé síni je přístupovou cestou transseptální punkce, u ostatních srdečních oddílů retrogradní nebo antegradní přístup (ve smyslu směru krevního toku). Zpravidla si nevystačíme s běžným biop-
tometem, protože tumory bývají ohraničné tuhou

kapsulou, organizovaným hematodem nebo fibrózou. K získání vzorku se pak používají jehlové biopsie. Podle doporučení AHA/ACC/ESC je biopsie indikována při splnění čtyř kritérií:

- diagnóza nemůže být získána jiným způsobem
- získaná diagnóza ovlivní následnou terapii
- je předpoklad rozumně vysoké šance na úspěch výkonu
- biopsii bude provádět zkušený operátor

Rychlá (peroperační) diagnostika k ověření získání adekvátního vzorku tumoru je s výhodou.

Antracyklinem indukovaná KMP

Je známo, že některá chemoterapeutika jsou kardiotoxická, zejména ve vyšších kumulativních dávkách. Kardiotoxicitu můžeme sledovat různými způsoby. Nejčastěji monitorujeme ejekční frakci, frakční zkrácení, parametry diastolické dysfunkce, velikost levé komory event. další parametry pomocí echokardiografie. Je však také známo, že tímto způsobem lze detekovat spíše až pokročilé poškození než časné stupně kardiotoxicity.

Patologické nálezy u antracyklinové kardiotoxicity jsou typické: ztráta myofilament, myofibrilární lýza, narušení mitochondrií a intramyoctární vakuolizace. Dřívější návrhy směřující k průběžné monitoraci účinku antracyklinů na myokard pomocí PEMB byly opuštěny a v současných guidelines je provedení biopsie doporučováno tehdy, pokud je příčina KMP nejasná, nebo pokud je dobrý důvod k podání vyšší, než běžné dávky toxických léků (10).

PEMB a hodnocení vzorků jak „klasickými“ metodami, tak i novými sofistikovanými postupy

je jako nástroj výzkumu nadále hojně používán v situacích, kdy je snaha dále zpřesnit diagnostiku, přesněji identifikovat event. novou nozologickou jednotku a dozvědět se více o léčbě a prognóze srdeční dysfunkce.

Závěr

Invasivní charakter PEMB dává této proceduře jistou exkluzivitu. Přichází na řadu po provedení škály neinvazivních testů a zobrazení tehdy, pokud je předpoklad získání nových informací, přesnější zařazení probíhajícího onemocnění myokardu, zejména, pokud je možno předpokládat terapeutický dopad zjištěných výsledků. Z tohoto hlediska jsou hlavními kandidáty provedení tohoto výkonu nemocní se silným podezřením na (akutní) myokarditidu a nebo se suspekci na infiltrativní KMP.

Ve sledování nemocných po transplantaci srdce má PEMB zatím nezpochybnitelné místo v prvních 12 měsících po výkonu a poté vždy, pokud dochází ke zhoršení funkce štěpu nebo z jiných důvodů (např. monitorace změny vedení imunosuprese).

Provádění PEMB by mělo být vyhrazeno na centra s rozvinutým programem komplexní léčby srdečního selhání včetně transplantace srdce. Tato centra mají mít adekvátní zkušenosti s prováděním PEMB, řešením event. komplikací a s hodnocením získaných vzorků.

Literatura

1. Weinberg M, Fell EH, Lynfield J. Diagnostic biopsy of the pericardium and myocardium. *AMA Arch Surg.* 1958; 76: 825-829.
2. Caves PK, Stinson EB, Graham AF, et al.: Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. *JAMA* 1973; 225: 288-291.

3. Amitai ME, Schnitger I, Popp RL, et al. Comparison of three-dimensional echocardiography to two-dimensional echocardiography and fluoroscopy for monitoring of endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 864-866.

4. Nguyen V, Cantarovich M, Cecere R, et al. Tricuspid regurgitation after cardiac transplantation: how many biopsies are too many? *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: S227-S231

5. Fowles RE, Mason JW. Endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1982; 97: 885-894.

6. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 43-47.

7. Sloan KP, Bruce CJ, Oh JK, Rihal CS. Complications of echocardiography-guided endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 22(3): 324.e1-324.e4.

8. Veinot JP. Diagnostic endomyocardial biopsy pathology: general biopsy considerations, and its use for myocarditis and cardiomyopathy: a review. *Can J Cardiol* 2002; 18: 55-65.

9. Stehlik J, Starling RC, Movsesian MA, et al. Utility of long-term surveillance endomyocardial biopsy: a multi-institutional analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 1402-1409.

10. Cooper LT, Baughman KI, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology and the European Society of Cardiology. *Circulation.* 2007; 116: 2216-2233.

11. Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R. Multicenter giant cell myocarditis study group investigators. Idiopathic giant-cell myocarditis: natural history and treatment. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1860-1866.

12. deMello DE, Liapis H, Jureidini S, et al. Cardiac localization of eosinophil-granule major basic protein in acute necrotizing myocarditis. *N Engl J Med.* 1990; 323: 1542-1545.

13. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest.* 2008; 133: 1426-1435.

MUDr. Bronislav Janek, CSc.

Klinika kardiologie

Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4

bronislav.janek@medicon.cz
