

Kontrastbasert MR-undersøkelse av hjerte ved akutt myokarditt

Sammendrag

Bakgrunn. Akutt myokarditt er en viktig, men vanskelig diagnose å stille. Nylig teknisk utvikling av kontrastbasert magnetresonans (MR) av hjertet gjør at man kan visualisere myokardskade ved myokarditt. Formålet med denne artikkelen er å identifisere hvilke pasienter som kan ha nytte av kontrastbasert hjerte-MR for å påvise myokardskade på grunn av akutt myokarditt.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på data fra 37 pasienter som ble henvist til MR-undersøkelse av hjertet med spørsmål om akutt myokarditt ved Stavanger universitetssjukehus juli 2004–mai 2007.

Resultater. Epikardial kontrastoppladning forenlig med myokardskade på grunn av myokarditt var til stede hos 20 av pasientene. Kontrastopptaket var fokalt og oftest lokalisert til inferolateralveggen (n = 12). Ingen pasienter med troponin T-verdi på < 0,1 µg/l (n = 7) hadde tegn til epikardialt kontrastopptak i myokard. Det var ikke mulig å skille pasienter med tegn på myokarditt fra de øvrige pasientene ut fra symptomer og kliniske tegn, nivåer av C-reaktivt protein og leukocytter, EKG- og ekkokardiografiske funn.

Fortolkning. Kontrastbasert hjerte-MR er sentral i diagnostikken av akutt myokarditt. Det er liten sannsynlighet for å påvise myokardskade av myokarditt ved kontrastbasert hjerte-MR dersom troponin T-verdi < 0,1 µg/l i forbindelse med den akutte hendelsen.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Peter Scott Munk
Cord Manhenke
Stein Ørn
 drsteinorn@hotmail.com
 Hjereteavdelingen
 Stavanger universitetssjukehus
 4068 Stavanger
 og
 Universitet i Bergen
 Institutt for indremedisin

Ole Jacob Greve
 Radiologisk avdeling
 Stavanger universitetssjukehus

Akutt myokarditt er en betennelse i hjertets muskelvev, som oftest forårsaket av infeksjon. Utbredelsen kan variere fra fokal til generalisert med affeksjon av hele myokard i fulminante tilfeller (fig 1). Den kliniske presentasjonen er variabel og reflekterer til en stor grad omfanget av myokardial affeksjon. Akutt myokarditt har ofte et subklinisk og selvbegrensende forløp, men kan også debutere med hertesvikt, dilatert kardiomyopati, livstruende arytmier eller plutselig død (1–3).

Den reelle insidensen av myokarditt er ukjent, ettersom diagnosen er vanskelig å stille og fordi det inntil nylig har manglet en ikke-invasiv diagnostisk gullstandard. Obduksjonsdata tyder på at myokarditt er underdiagnostisert (4).

Myokarditt er ofte en eksklusjonsdiagnose hos pasienter med brystmerter eller hertesvikt og tegn til hjertesykdom i form av EKG-forandringer eller troponinutslipp, som har angiografisk normale koronararterier. Etter dagens diagnostiske kriterier anses endomyokardbiopsi som gullstandard for å stille en sikker diagnose (5). Klinisk brukes slike biopsier sjelden, fordi metoden er lite tilgjengelig, utbredelsen av myokarditt ofte er fokal, histologiske kriterier kan tolkes ulikt og biopsiproedyren utsetter pasienten for risiko for komplikasjoner. I tillegg tas endomyokardbiopsier vanligvis fra høyre ventrikkels septum, mens fokale myokarditter hyppig affiserer epikardiale områder av venstre ventrikkels lateralvegg som ikke er tilgjengelig med denne teknikken (6). Endomyokardbiopsier har en lav sensitivitet på ca. 50% (7).

Det foreligger derfor et behov for en ikke-invasiv diagnostisk metode for å diagnostisere myokarditt og for å vurdere prognosen og effektiviteten av behandlingen. Hjerte-MR med kontrast er godt egnet til å diagnostisere myokardskade forårsaket av både akutt og kronisk myokarditt (8). Myokardskaden ved myokarditter har en karakteris-

tisk epikardial utbredelse og følger ikke forsyningsområdet til koronararterier. Dette er i motsetning til myokardinfarkter, som alltid har en dominerende subendokardial utbredelse. Områder med kontrastopptak ved hjerte-MR korrelerer godt med aktiv myokarditt ved histopatologisk undersøkelse (6). I tillegg gir MR av hjertet informasjon om hjerte- og perikardfunksjon.

Ulempen med hjerte-MR er begrenset tilgjengelighet til metoden. Formålet med denne artikkelen er å identifisere hvilke pasienter som kan ha nytte av kontrastbasert hjerte-MR for å påvise myokardnekrose på grunn av akutt myokarditt.

Materiale og metode

I denne undersøkelsen inkluderte vi retrospektivt alle pasienter som ble henvist til hjerte-MR ved Stavanger universitetssjukehus med spørsmål om myokarditt i tidsrommet juli 2004–mai 2007. Pasientene ble delt i to grupper: pasienter som hadde funn forenlig med myokardnekrose på grunn av myokarditt ved hjerte-MR (gruppe 1, n = 20), og pasienter som ikke hadde epikardial kontrastoppladning forenlig med myokardittindusert nekrose (gruppe 2, n = 17). Forekomsten av kliniske symptomer og funn, koronar angiografi, EKG-forandringer, ekkokardiografiske funn, innkomst- og maksimalverdi for CRP, maksimalverdi for leukocytter og troponin T ble registrert.

Hjerte-MR med kontrast ble gjennomført på alle pasienter med en Philips Intera 1,5 Tesla R 10,3 MR-skanner med spesialtilpasset hjertespoler og programvare. Alle undersøkelsene ble gjort med EKG-triggering mens pasienten holdt pusten i 4–10 sekunder. Samlet undersøkelsestid var omtrent 25 minutter per pasient. Først gjorde man funksjonsundersøkelse av hjertet der bildeopptak ble gjort i kortakse med balansert gradienteksekvens («balanced fast field ekko»-sekvens; en «steady state free precession-

Hovedbudskap

- Kontrastbasert hjerte-MR er en ny metode som vil få sentral betydning for diagnostikken av akutt myokarditt
- Det er lav sannsynlighet for å påvise myokardnekrose ved hjerte-MR hos pasienter med akutt myokarditt ved troponin T-verdi < 0,1 µg/l

sekvens»). Kontrastopptak ble vurdert med en standardisert 2D inversjonsteknikk med injeksjon av 0,25 mmol/kg gadoliniumholdig kontrast (Omniscan) ca. 15 minutter før bildeopptak. Hele venstre ventrikkel ble dekket med 10 mm tykke snitt i kortakse fra apeks til basis (totalt 10–15 snitt). I tillegg ble det gjort seks langakssnitt med 30 graders vinkel, slik at man kunne demonstrere kontrastopptak i to plan.

EKG ble definert som patologisk ved minst ett av de følgende kriterier: ≥ 1 mm ST-depresjon i minst to avledninger, negativering av T-bølger i ≥ 2 avledninger, ≥ 1 mm ST-elevasjon i minst to avledninger, 2. eller 3. grads atrioventrikulær blokk. Ekkokardiografi med doppler ble definert som patologisk ved minst et av de følgende kriteriene: fokal hypokinesi, global hypokinesi med beregnet ejsjonsfraksjon $< 50\%$, akinesi, dyskinesi, > 5 mm perikardvæske, endedia-stolisk diameter $> 5,5$ cm.

Data ble analysert i programmet SPSS, versjon 14. Uparet t-test ble benyttet for å sammenlikne normalfordelte, numeriske data (alder og myokardmasse). Mann-Whitneys U-test ble benyttet til sammenlikning av ikke-normalfordelte kontinuerlige data (troponin T, CRP, ekkokardiografiske mål og MR-funn). Kategoriske variabler (kjønn, patologisk EKG, patologisk ekkokardiografi) ble analysert med khikvadrattest eller Fishers eksakte test. P-verdier $< 0,05$ ble ansett som statistisk signifikant.

Resultater

Til sammen 37 pasienter ble inkludert i studien. 24 av disse hadde gjennomgått koronarangiografi på forhånd. Samtlige koronarangiografier viste angiografisk åpne koronar kar uten holdepunkter for stenoserende koronarsykdom. Pasientene hadde symptomer som omfattet brystsmerte ($n = 24$), dyspné ($n = 11$), tegn til øvre luftveisinfeksjon ($n = 8$), feber ($n = 6$), muskelsmerter ($n = 6$), synkope ($n = 4$) og arytmier ($n = 3$). 30 av 37 pasienter hadde stigning av troponin T-verdi over $0,1 \mu\text{g/l}$.

Hjerte-MR ble utført gjennomsnittlig $23,5 \pm 35$ dager etter debut av symptomer. Epikardial oppladning av gadoliniumkontrast typisk for myokardnekrose på grunn av myokarditt ble funnet hos 20 av pasientene (gruppe 1). De øvrige 17 pasientene (gruppe 2) hadde ingen kontrastoppladning eller kontrastoppladning forenlig med myokardinfarkt ($n = 1$). Epikardial oppladning ble funnet hos 16 av 25 menn og hos fire av 12 kvinner ($p = 0,08$ for kjønnsforskjellen). Oppladningen av kontrast var lokalisert til kun venstre ventrikkel hos 18 av 20 pasienter.

Det var ingen signifikant forskjell i alder, maksimal troponin T-verdi, maksimalt leukocyttnivå, CRP ved innkomst eller maksimal CRP-verdi mellom gruppene. Den ene pasienten i gruppe 2 som hadde kontrastoppladning forenlig med gjennomgått transmuralt fremreveggsinfarkt, hadde maksimal

troponin T-verdi på $1,75 \mu\text{g/l}$. Gjennomsnittlig sykdomsvarighet, fra debut av symptomer til innleggelse med takning av troponin T-prøve, var henholdsvis 5,9 dager i gruppe 1 og 6 dager i gruppe 2. Med unntak av synkope, som forekom hos fire pasienter i gruppe 2 mot ingen i gruppe 1 ($p = 0,04$), var det ingen signifikante forskjeller i symptomer mellom de to gruppene. Pasienter med epikardial kontrastoppladning hadde noe hyppigere ($p = 0,05$) patologiske EKG-funn (tab 1). Det var ikke signifikant forskjell blant gruppene med hensyn til funn ved ekkokardiografi.

Blant pasienter med kontrastopptak forenlig med myokarditt fant man følgende patologiske ekkokardiografiske funn: sju pasienter hadde generell hypokinesi av venstre ventrikkel med ejsjonsfraksjon $< 50\%$, fem hadde fokal hypokinesi av venstre ventrikkel, mens to hadde perikardvæske. I gruppe 2 fant man følgende patologiske ekkokardiografiske funn: tre pasienter hadde global hypokinesi av venstre ventrikkel, tre hadde perikardvæske, to av disse hadde fokal hypokinesi av venstre ventrikkel. To av pasientene med generell hypokinesi hadde bakteriell sepsis med sannsynlig toksisk påvirkning av myokardfunksjonen, mens de øvrige fire pasientene hadde kliniske tegn til perikarditt. Det var ikke signifikant forskjell blant gruppene med hensyn til ejsjonsfraksjon, endedia-stolisk- og endesystolisk volum eller venstre ventrikkels veggmasse målt ved hjerte-MR.

Hos pasienter med epikardial oppladning ble sannsynlig agens identifisert hos fire av 20 pasienter (adenovirus, Borrelia burgdorferi, gruppe A-streptokokker, systemisk infeksjon med Campylobacter jejuni).

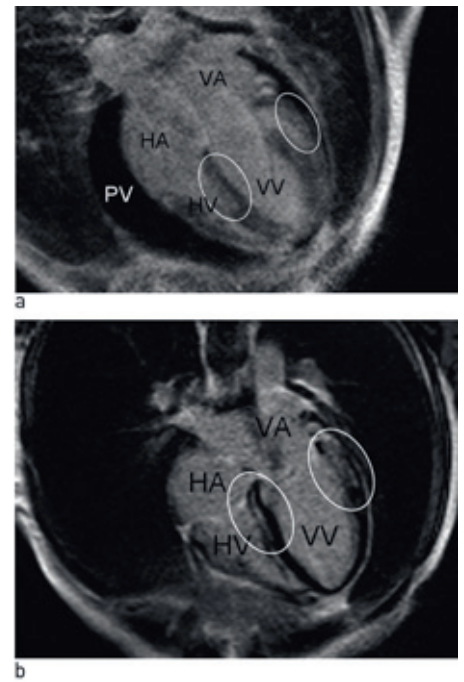
Ingen av de sju pasientene med troponin T $< 0,10 \mu\text{g/l}$ hadde epikardial kontrastoppladning. Sensitiviteten og spesifisiteten av troponin T $> 0,10 \mu\text{g/l}$ for påvisning av myokardnekrose på grunn av myokarditt var i studien henholdsvis 100% og 41%. For å vurdere om det var endring i kontrastoppladning over tid ble det gjort oppfølgingsundersøkelser av sju pasienter gjennomsnittlig 122 ± 46 dager etter første MR-undersøkelse, som viste uendret kontrastopptak hos alle pasientene.

Diskusjon

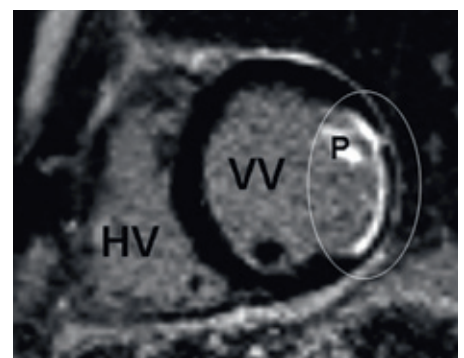
Betennelse i muskelvevet ved akutt myokarditt skader cellemembranen og øker permeabiliteten. Dette fører til ødem og celledød med oppladning av ekstracellulær gadoliniumbasert kontrastmiddel i det skadede området (9).

Områder med ekstracellulært kontrastopptak ved hjerte-MR korrelerer godt med aktiv myokarditt ved histopatologisk undersøkelse, og hjerte-MR kan brukes til å veilede taking av endomyokardbiopsier (6).

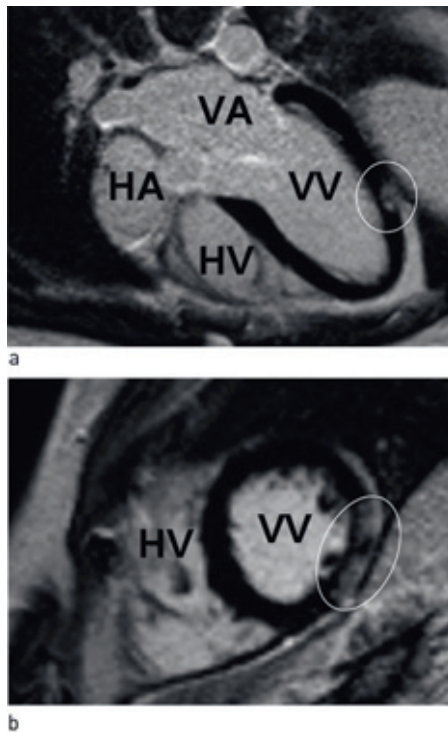
Hjerte-MR kan brukes diagnostisk, til å følge forløpet av akutt og kronisk myokarditt og til å vurdere effekten av behandlingen



Figur 1 Akutt fulminant myokarditt hos 42 år gammel tidligere frisk kvinne. a) Kontrastbasert magnetresonansundersøkelser av hjertet ca. en uke etter at pasienten utviklet symptomer på hjertesvikt. Myokard i venstre ventrikkel (VV) er grått og hovent på grunn av betennelsesrelatert ødem. Infeksjonsfokus kan ses som lysegrå områder i septum og lateralvegg (hvite sirkler). Det er betydelige mengder med perikardvæske (PV) rundt hele hjertet, som delvis er med på å komprimere høyre ventrikkel (HV). HA = høyre atrium, VA = venstre atrium b) Fem måneder etter debut av symptomer. Myokardtykkelsen er normalisert og det er mulig å suppressere signalet fra myokard på en normal måte, slik at normalt myokard blir svart. Arr etter den opprinnelige infeksjonen kan ses i septum og lateralveggen som hvite områder (hvite sirkler). Det er tilbakegang av perikardvæske, men perikard er fortykket med tegn til adheranser



Figur 2 Til sammenlikning med myokardittforandringene i figur 1 vises forandringer etter et lateralt myokardinfarkt (sirkel) etter iskemi i arteria circumflexas forsyningsområde. Infarktlet involverer den anterolaterale papillemuskelen (P). Figuren viser fortykning av myokard i infarktområdet, uten at arret er transmuralt. Infarkter på grunn av redusert eller opphørt blodsirkulasjon i en kransarterie vil alltid involvere subendokardiale områder og gi kontrastoppladning tilsvarende forsyningsområdet til kransarterien. HV = høyre ventrikkel, VV = venstre ventrikkel



Figur 3 Figurene viser MR-funn hos en mann i 50-årene med akutt myokarditt etter en tre ukers periode med forkjølelssymptomer. a) Hjerte-MR med kontrast i hjertets langakse. Sirkelen markerer et lite grått område med epikardial kontrastoppladning (hvit sirkel), svart myokard er normalt vev. HV = høyre ventrikkel, HA = høyre atrium, VV = venstre ventrikkel, VA = venstre atrium b) Tilsvarende MR-bilde i kortakse med epikardial oppladning av kontrast (hvit sirkel) i inferolateralveggen av venstre ventrikkel. VV = venstre ventrikkel, HV = høyre ventrikkel

ved for eksempel kardial dysfunksjon relatert til myokarditt (6). Vårt materiale bekrefter at EKG- og ekkokardiografiske funn er lite sensitive for påvisning av myokardskade ved akutt myokarditt. Stigning av troponin T-verdi indikerer myokardnekrose, og alle pasientene i vårt materiale med epikardialt kontrastopptak hadde troponin T > 0,10 µg/l. Størrelsen på området med kontrastopptak gjenspeiler til en viss grad utskillingen av nekrosemarkøren troponin T (10). Ingen pasienter med troponin T < 0,10 µg/l hadde påviselig kontrastoppladning, noe som kan indikere mindre nekrotiske områder. Vi kan ikke utelukke myokarditt ved troponin T < 0,10 µg/l. Hos disse pasientene kan den myokardiale kontrastoppladningen være så liten at den kan være vanskelig å identifisere med oppløseligheten til dagens kontrastbaserte MR-teknikker.

Kontrastbasert hjerte-MR bør utføres på alle pasienter med troponin T-verdier > 0,10 µg/l der man har mistanke om myokarditt og der det er av betydning å avklare diagnosen. Selv om vi hos samtlige undersøkte pasienter i vår studie kunne påvise myokardittrelatert myokardnekrose flere måneder etter at den akutte fasen var over, har man i enkelte studier vist tilbakegang av kontrastopptak i løpet av tre måneder etter den akutte infeksjonen (6). Hjerte-MR-undersøkelsen bør derfor gjennomføres kort tid etter at indikasjonen for MR er stilt for å påvise kontrastoppladning, optimalisere behandlingsstrategi og eventuelt veilede biopsi. På grunn av en liten, men klinisk betydningsfull risiko for nefrogen systemisk sklerose bør pasienter med glomerulusfiltrasjon < 30 ml/min ikke undersøkes med gadoliniumbasert kontrast (11).

Kontrastbasert MR vil kunne avdekke uoppdaget gjennomgått myokardinfarkt, slik som vi fant hos en av pasientene som hadde angiografisk normale koronararterier. Ved myokardinfarkt på grunn av en okkludert koronararterie vil alltid kontrastoppladningen følge distribusjonsområdet til koronararterien og være subendokardial med varierende grad av transmuralitet (fig 2). Ved myokarditt vil kontrastoppladningen være epikardial og ikke følge koronararteriens forsyningsområde (fig 3). Det kan oppstå vansker med diagnostisering av myokardskade på grunn av myokarditt i forhold til myokardskade på grunn av myokardinfarkt dersom det samme området av myokard er rammet.

Konklusjon

Kontrastbasert hjerte-MR er sentral i diagnostikken av pasienter med akutt myokarditt. Det er liten sannsynlighet for å finne kontrastopptak dersom verdien av troponin T < 0,1 µg/l i forbindelse med den akutte hendelsen. Arr etter myokardnekrose på grunn av myokarditt og kronisk myokarditt med myokardnekrose kan visualiseres i flere måneder etter primærinfeksjonen. Pasienter som henvises til myokardbiopsi med mistanke om myokarditt, bør først utredes med kontrastbasert hjerte-MR for å identifisere områder med størst sannsynlighet for å påvise myokarditt.

Litteratur

1. Oma DH, Fanebust R, Nordbø SA et al. Ein mann med kyssesjukt hjerte. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 2814-6.
2. Gravning J, Vege A, Kjekshus J. Unexpected sudden death after percutaneous coronary intervention. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2111-3.
3. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. N Engl J Med 2000; 343: 1388-98.
4. Stevens PJ, Ground KE. Occurrence and significance of myocarditis in trauma. Aerosp Med 1970; 41: 776-80.
5. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol 1987; 1: 3-14.
6. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. Circulation 2004; 109: 1250-8.
7. Wu LA, Lapeyre AC, Cooper LT. Current role of endomyocardial biopsy in the management of patients with dilated cardiomyopathy and myocarditis. Mayo Clin Proc 2001; 76: 1030-8.
8. Wagner A, Schulz-Menger J, Dietz R et al. Long-term follow-up of patients paragraph sign with acute myocarditis by magnetic paragraph sign resonance imaging. MAGMA 2003; 16: 75-82.
9. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1815-22.
10. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. Circulation 2005; 11: 1027-32.
11. Thomsen HS. ESUR guideline: gadolinium-based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis. Eur Radiol 2007; 17: 2692-6.

Tabell 1 Oversikt over 37 pasienter med mistenkt akutt myokarditt. Angitt er antall eller gjennomsnitt ± standardavvik

MR med kontrastoppladning	Epikardial oppladning (gruppe 1)	Ingen/subendokardial oppladning (gruppe 2)
Antall	20	17
Kjønn (M/K)	16/4	9/8
Alder (år)	32 ± 11	33 ± 13
Maks TnT (µg/l)	1,51 ± 1,23 ¹	0,34 ± 0,48 ¹
Maks leukocytter (10 ⁹ /l)	10,5 ± 4,1	10,8 ± 3,7
Innkost CRP (mg/l)	49 ± 69	46 ± 66
Maks CRP (mg/l)	78 ± 104	60 ± 81
Patologisk EKG	18 (90%)	10 (59%)
Patologisk ekkokardiografi	11 (55%)	7 (41%)
Gjennomført angiografi	11	13
MR funksjonsundersøkelse:		
Ejeksjonsfraksjon (%)	49,2 ± 14	51,9 ± 12
Endediastolisk volum av venstre ventrikkel (ml)	195,2 ± 76,1	176,4 ± 41,3
Endesystolisk volum av venstre ventrikkel (ml)	103,6 ± 78,7	85,8 ± 35,4
Myokard masse (g)	121,5 ± 34,6	113 ± 41,5

¹ P < 0,001

Manuskriptet ble mottatt 19.9. 2007 og godkjent 8.2. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.