

**І.В.Грицина**

Львівський національний  
медичний університет  
імені Данила Галицького

**Ключові слова:** гранульоматозний міокардит, гігантоклітинний міокардит, замісний склероз, кардіогенний шок.

Надійшла: 16.01.2014

Прийнята: 26.02.2014

УДК 616.127-002.182-036.111

## ГРАНУЛЬОМАТОЗНИЙ МІОКАРДИТ ІЗ ФУЛЬМІНАНТНИМ ДЕБЮТОМ

*Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Вивчення патоморфологічних, етіологічних та патогенетичних особливостей захворювань цитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики».*

**Реферат.** Метою роботи є демонстрація рідкісного захворювання – гранульоматозного міокардиту. В статті описано випадок ідіопатичного міокардиту у 54-річного чоловіка з блискавичною презентацією і фатальним закінченням. Раптовий розвиток кардіогенного шоку, помилково розцінений як дебют інфаркту міокарда, призвів до швидкої смерті, незважаючи на інтенсивну терапію. Посмертно діагностовано гранульоматозний міокардит із замісним склерозом міокарду, що свідчить про хронічний перебіг за відсутності прижиттєвих клінічних ознак захворювання.

**Morphologia.** – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 35-39.

© І.В.Грицина, 2014

✉ hritsyna@gmail.com

### **Hritsyna I.V. The case of fulminant granulomatous myocarditis.**

**ABSTRACT. Background.** Granulomatous myocarditis is one of the mysterious diseases: it occurs extremely rare, clinical signs and symptoms are often absent, it manifested suddenly, unexpectedly by symptoms of acute heart failure, cardiogenic shock or ventricular arrhythmia, usually finished fatally for a short period of time. The etiology and pathogenesis of this disease are unknown. **Objective.** The purpose of the investigation is to show the clinical course and pathological features of granulomatous myocarditis and its clinical-morphological correlations. **Methods.** The clinical course and anamnesis of the case were retrospectively analyzed. The data of the postmortem examination was examined in details. **Results.** We presented a case of idiopathic granulomatous myocarditis with fulminant onset and fatal outcome in 54-year-old man. The disease began suddenly with signs of cardiogenic shock, which was regarded as the debut of myocardial infarction. Despite the intensive care, open chest cardiac massage and artificial circulation patient died soon. Autopsy revealed extensive granulomatous myocarditis with involvement of all parts of the heart, interstitial sclerosis and left ventricle hypertrophy. Antemortal clinical signs of the disease were not observed. **Conclusion.** Sudden unexpected debut with hyperacute progression and rapid death in previously completely health middle-aged man are typical characteristics of this disease. Multiple foci of substitutive myocardial sclerosis are results of healed granulomas and evidences of chronic course of the disease. It remains unclear why preexisting granulomas had never manifested in the past. Extension and degree of myocardium injury does not coincide with fulminant course of the disease. The cause of the myocarditis as well as the factor which provoked exacerbation of the disease remained uncertain.

**Key words:** granulomatous myocarditis, giant cell myocarditis, substitutive myocardial sclerosis, cardiogenic shock.

### **Citation:**

Hritsyna IV. [The case of fulminant granulomatous myocarditis]. *Morphologia*. 2014;8(1):35-9. Ukrainian.

### **Вступ**

Гранульоматозний міокардит (ГМ) – одне із загадкових захворювань серця, що привертає увагу лікарів та науковців своєю рідкістю, раптовим несподіваним початком та фульмінантним перебігом часто з фатальним закінченням. Саме тому кожен випадок ГМ заслуговує на дослідження та опис, тим самим створюючи можливості до узагальнення знань цієї патології.

Відомості про ГМ (також відомий як міокардит Фідлера, Абрамова-Фідлера, гігантоклітинний, гіперсенситивний та інтерстиційний) в основному, представлені у літературі як описи окремих випадків. Вперше захворювання описав

Фідлер у 1900 році, а у 1905 – С.Салтиков, застосувавши термін «дифузний міокардит» [1]. Пізніше інформація про цю патологію з'явилися у 1924 році у публікації Henri Vaque, де був використаний термін «первинний підгострий міокардит» [2]. Найґрунтовніший аналіз проблеми наведений у статті Леслі Купера «Ідіопатичний гігантоклітинний міокардит – перебіг та лікування» [3]. На підставі аналізу 63 випадків, описаних у літературі, та власних спостережень автором відзначено, що хвороба уражає молодих, первинно здорових осіб, захворювання розпочинається раптово ознаками серцевої недостатності

або шлуночкової аримії та часто закінчується фатально. Деякі пацієнти мали прижиттєво діагностовані автоімунні хвороби. Смертність або ургентна кардіотрансплантація склали 89%, а середня тривалість життя після початку симптомів становить 5,5 місяців. Стероїдна і цитостатична терапія дозволили продовжити тривалість життя до 12,3 місяця.

З 1905 по 1987 роки у літературі описувалися випадки ГМ, діагностованого лише посмертно; більше чи менше виражені ознаки серцевої патології виникали за три місяці до смерті або були взагалі відсутні. Початок трансплантаційної кардіохірургії та ендоміокардіальних біопсій зробив можливим прижиттєву діагностику цієї хвороби [4].

Назва захворювання часто починається з терміну «ідіопатичний», оскільки у жодному з описаних випадків етіологія не була встановлена. Проте, зустрічаються відомості про документально підтверджений зв'язок ГМ із Коксакі-вірусною інфекцією [5]. В одному з випадків простежений зв'язок міокардиту із прийомом нестероїдних протизапальних препаратів [6]. Описані численні випадки ГМ, асоційованого із тимоною, хворобою Крона, неспецифічним виразковим колітом, лімфогрануломатозом та іншими автоімунними і системними захворюваннями [7, 8].

Патогенез хвороби деякі автори пов'язують із автоімунізацією та реакціями гіперчутливості [8]. Наприклад, було експериментально продемонстровано патогенетичний зв'язок ГМ із реакцією гіперчутливості IV типу та медіаторною активністю Т-лімфоцитів, що синтезують  $\gamma$ -інтерферон та макрофагів, які продукують тумор-некротизуючий фактор- $\alpha$  [9; 10]. Гістологічна діагностика ГМ не є складною, оскільки морфологічні прояви є достатньо типовими і проявляються грануломатозним та інтерстиційним запаленням у міокарді. Гранульоми утворені в основному багатоядерними гігантськими клітинами з домішкою лімфоцитів. Походження багатоядерних клітин невідоме, проте, в одній з робіт вказується на міогенне походження цих клітин [11]. Подібні гранульоми можуть також зустрічатися і у інших органах, наприклад, легенях [12]. Макроскопичний опис серця, ураженого ГМ, наведений лише у поодиноких літературних джерелах. Ці зміни представлені видимими ділянками некрозів та крововиливів у міокарді [2, 11].

Оскільки грануломатозне запалення зустрічається при багатьох захворюваннях, ГМ потребує диференціювання із іншими станами, що морфологічно проявляються грануломатозом, а

саме: саркоїдозом, грануломатозом Вегенера, гіперсенситивним та ревматичним міокардитом, лімфоною з ураженням серця та інфекційними міокардитами грибкового, вірусного (кір), сифілітичного і туберкульозного походження [9; 13].

**Метою** роботи є демонстрація рідкісного захворювання – грануломатозного міокардиту.

#### **Результати та їх обговорення**

Представляємо випадок ГМ з фульмінантним перебігом і раптовою несподіваною смертю 54-річного чоловіка. До початку захворювання пацієнт вважав себе здоровим, вів здоровий спосіб життя і його захворювання та смерть стали цілковитою несподіванкою для родини та колег. Чоловік протягом тривалого часу працював кардіохірургом і займався імплантацією кардіостимуляторів, що потребує рентгенівського контролю. Хвороба розпочалася раптово, з ознак серцевої недостатності, що було розцінено як ускладнення гострого інфаркту міокарду. Пацієнт був негайно госпіталізований у відділення кардіохірургії. Протягом транспортування хворий був без свідомості, на штучній вентиляції легень та непрямому масажі серця. У кардіохірургічному відділенні були розпочата інтенсивна терапія та підготовка до аорто-коронарного шунтування, протягом якого була зроблена резекція великої підшкірної вени ноги. Проте, раптова зупинка серця зумовила ургентну зміну тактики – виконана стернотомія та розпочато прямий масаж серця. Зовнішній вигляд серця не викликав у лікарів сумнівів щодо масивного циркулярного інфаркту міокарду. Було підключено апарат штучного кровообігу і розпочата паралельна перфузія, що тривала шість годин, доки не було констатовано смерть і прийнято рішення про зупинку систем життєзабезпечення. На патологоанатомічному розтині померлий був скерований із діагнозом гострий трансмуральний інфаркт міокарду, ускладнений кардіогенним шоком.

Макроскопичні зміни серця, виявлені під час автопсії, були класичними для трьохденного інфаркту: міокард обох шлуночків на всьому протязі трансмурально мав восково-білий колір із геморагічною строкатістю по периферії. Крім цього, були діагностовані виражені зміни перикарду та субепікардіальних шарів міокарду внаслідок тривалого непрямого та прямого масажу серця: вісцеральний перикард, жирова клітковина та субепікардіальні зони міокарду були масивно імбібовані кров'ю та вкриті «свіжими» депозитами фібрину. На підставі клінічних даних та макроскопичних ознак причиною смерті був визначений гострий трансмуральний циркулярний інфаркт міокарду. Слід зазначити, що безсумнівні патоморфологічні ознаки інфаркту міокарду та його поширеність не зовсім корелювали із ураженням коронарних артерій, оскільки ступінь атеросклеротичної оклюзії не перевищував 20%, а тромбоз був відсутній.



Також, автопсійно було встановлено ерозивну гастропатію із значною шлунковою кровотечею (у шлунку і тонкій кишці - до 700 мл незміненої крові) та малокрів'ям внутрішніх органів, що було розцінено як ускладнення основного захворювання. У респіраторному відділі легень містилася аспірована кров. Стінка лівого шлуночка були гіпертрофована.

Несподівані зміни виявилися при мікроскоповому дослідженні міокарду. Перш за все, гістологічні прояви інфаркту були відсутні, натомість спостерігалися дрібні дисеміновані вогнища гострої альтерації кардіоміоцитів (рис. 1).

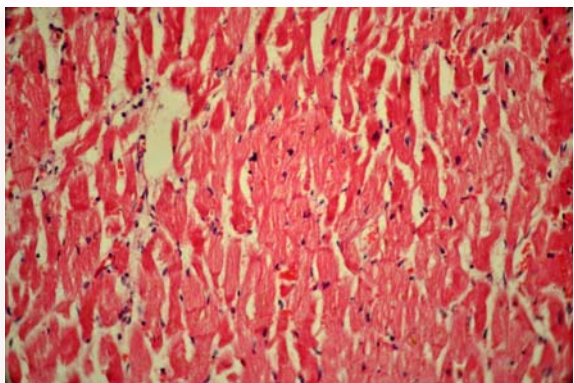


Рис. 1. Вогнищева гостра альтерація кардіоміоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×200.

У міокарді та епікарді обох шлуночків були виявлені множинно дисеміновані гранульоми, утворені епітеліоїдними та гігантськими багатоядерними клітинами, оточені валом лімфоцитів (рис. 2, 3, 4, 5). Крім цього, в інтерстичії міокарду спостерігалася дрібно вогнищева лімфоцитарна інфільтрація. Деякі гранульоми розташовувалися периваскулярно, проте, явних ознак васкуліту не було знайдено.

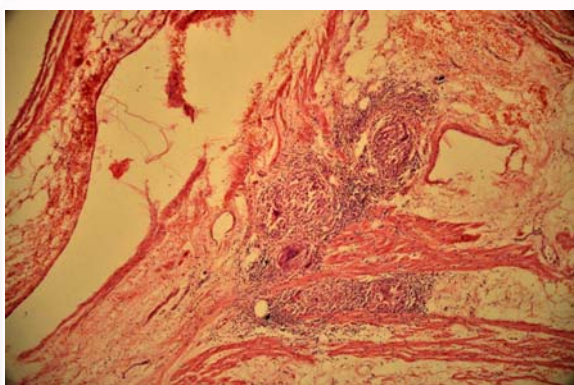


Рис. 2. Гранульоми у субендокардіальних шарах правого шлуночка. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×100.

Навколо деяких гранульом виявлені поля грануляційної тканини різного ступеня зрілості

(рис. 3, 4) або вогнища замісного фіброзу. Поруч із зазначеними змінами, у міокарді спостерігався «ніжний» сітчастий або зірчастий склероз (рис. 6). Слід відзначити, що в інших органах гранульоматозне запалення було відсутнє. Інтраопераційне пошкодження тканин серця проявлялося велико вогнищевими геморагіями у інтерстичії.

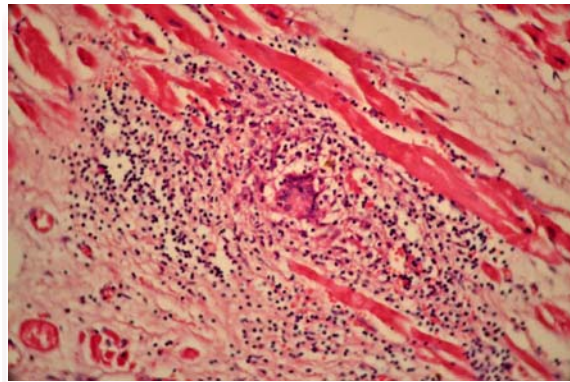


Рис. 3. Гранульома у міокарді лівого шлуночка, перифокально – «молода» грануляційна тканина. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×200.

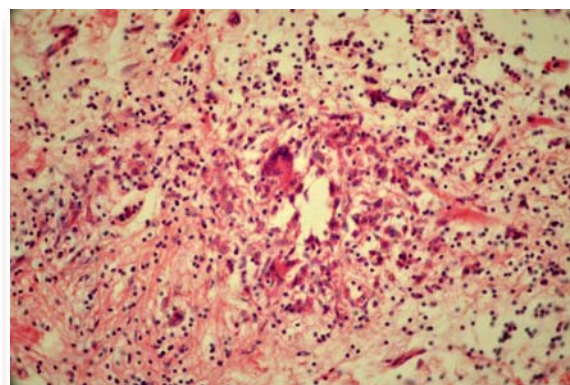


Рис. 4. Гранульома у міокарді лівого шлуночка. Навколо – проліферація грануляційної тканини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×200.

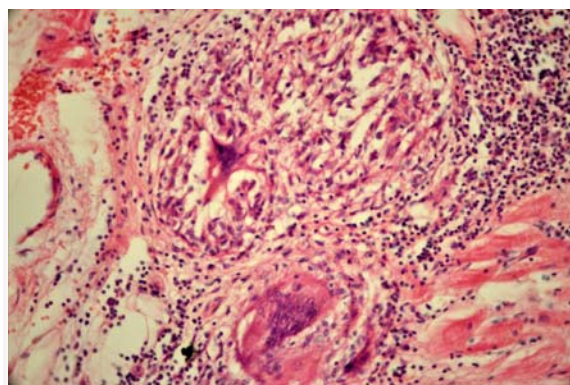


Рис. 5. Гранульома у міокарді лівого шлуночка. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×400.

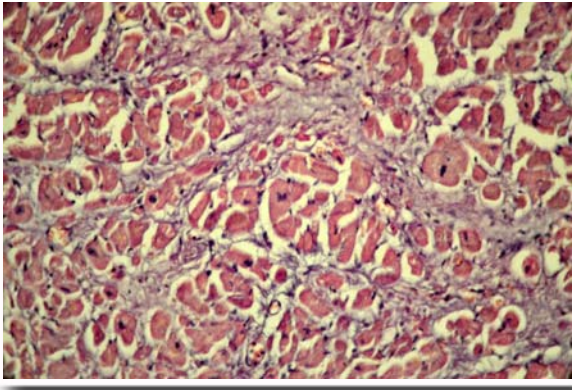


Рис. 6. Замісний стромогенний склероз міокарду лівого шлуночка. Забарвлення гематоксиліном і еозинном. ×200.

Отже, остаточний діагноз – грануломатозний гігантоклітинний міокардит – став можливим лише посмертно. Будь-які симптоми і скарги, що могли привернути увагу пацієнта, за професією лікаря-кардіохірурга, прижиттєво були відсутні. Представлений випадок за своїми анамнестично-клінічними та морфологічними характеристиками подібний до інших випадків, презентованих літературно. Ретельний клінічний і анамнестичний аналіз випадку, а також наявність достатнього обсягу матеріалу для морфологічного дослідження не дали змогу прояснити як етіопатогенетичні моменти захворювання так і фактор, що спровокував загострення. Морфологічно знайдені вогнища замісного склерозу міокарду розглядаються як наслідок загоєння гранулом і є свідченнями хронічного перебігу хвороби. Тому залишається незрозумілим, чому передіснуюче грануломатозне запалення жодним чином не проявило себе у минулому. Крім цього, ступінь поширеності та обсяг запальних і альтернативних

змін міокарду на гістологічному рівні не відповідають його надгострому і фатальному розвитку. Також, незрозумілим залишився генез гострої альтерації кардіоміоцитів, з якою можна пов'язати розвиток кардіогенного шоку. Крім цього, викликають здивування макроскопічні зміни серця, типові для морфологічної картини інфаркту міокарда і не характерні для будь-якого виду хронічного міокардиту. Відзначено відсутність кореляції між макро- та мікроскоповими змінами міокарду. Таким чином, дослідження одного випадку дозволяє лише його діагностувати, проте викликає велику кількість запитань, які слід вирішувати великим комплексним дослідженням багатьох випадків, використавши для цього навіть презентовані у літературних джерелах.

#### Підсумок

При діагностиці гострих станів у кардіологічній практиці лікарю слід пам'ятати про можливість діагнозу ГМ. Для цього слід брати до уваги такі діагностичні критерії як: молодий вік хворого, чоловіча стать, безсимптомний перебіг до моменту дебюту, раптове виникнення гострої серцевої недостатності і/або шлуночкової аритмії з прогресуючим перебігом. Проте, враховуючи притаманний цьому захворюванню блискавичний перебіг, у хворого практично відсутній шанс на успішне лікування і видужання. Менш злоякісний перебіг захворювання дає можливість прижиттєвої діагностики гігантоклітинного міокардиту та, принаймні, спробу лікування. При симптомах серцевої недостатності та аритміях невідомого генезу доцільним є проведення ендоміокардіальної біопсії як одного з методів диференційної діагностики захворювань серця.

**Перспективи подальших досліджень** передбачають демонстрацію патоморфології інших рідкісних захворювань.

#### Літературні джерела References

1. Saltykow S. Ueber diffuse Myokarditis. Virchows Arch Pathol Anat Berl. 1905;182:1-39.
2. Miller J. Granulomatous myocarditis. Can Med Assoc J. Aug 1933;29(2): 134–137. Cited in: PubMed; PMID: PMC402959.
3. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis – natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. N Engl J Med. 1997; Jun 26;336(26):1860-6. Cited in: PubMed; PMID: 9197214.
4. Shields RC, Tazelaar HD, Berry GJ, Cooper LT Jr. The role of right ventricular endomyocardial biopsy for idiopathic giant cell myocarditis. J Card Fail. 2002; Apr;8(2):74-8. Cited in: PubMed; PMID: 12016630.
5. Meyer T, Grumbach IM, Kreuzer H, Morguet AJ. Giant cell myocarditis due to coxsackie B2 virus infection. Cardiology. 1997; May-Jun;88(3):296-9. Cited in: PubMed; PMID: 9129853.
6. Adachi Y, Yasumizu R, Hashimoto F, Otsuka Y, Okamura A, Kato Y, Oyaizu H, Ikebukuro K, Fukuhara S, Nakai Y, Ikehara S. An autopsy case of giant cell myocarditis probably due to a non-steroidal anti-inflammatory drug. Pathol Int. 2001 Feb;51(2):113-7. Cited in: PubMed; PMID: 11169150.



7. de Jongste MJ, Oosterhuis HJ, Lie KI. Intractable ventricular tachycardia in a patient with giant cell myocarditis, thymoma and myasthenia gravis. *Int J Cardiol.* 1986; Dec;13(3):374-8. Cited in: PubMed; PMID: 3793292.

8. Koul D, Kanwar M, Jelic D, Kolluru A, Singh T, Dhar S, Kumar P, Cohen G. Fulminant giant cell myocarditis and cardiogenic shock: an unusual presentation of malignant thymoma. *Cardiol Res Pract.* 2010; 2010:185896. doi: 10.4061/2010/185896. Epub 2010 May 4. Cited in: PubMed; PMID: 20454573; PMCID: PMC2864446

9. Cooper LT Jr. Giant cell myocarditis: diagnosis and treatment. *Herz.* 2000 May;25(3):291-8. Cited in: PubMed; PMID: 10904855.

10. Kodama M, Matsumoto Y, Fujiwara M, Masani F, Izumi T, Shibata A. A novel experimental model of giant cell myocarditis induced in rats by

immunization with cardiac myosin fraction. *Clin Immunol Immunopathol.* 1990; Nov;57(2):250-62. Cited in: PubMed; PMID: 2208806.

11. Parrish JA. Fiedler's myocarditis. *Br Heart J.* 1965 May;27:458-61. Cited in: PubMed; PMID: 14284367; PMCID: PMC503332.

12. Long WH. Granulomatous (Fiedler's) myocarditis with extracardiac involvement. A case report with sudden death. 1961 *Jul* 22;177:184-6. Cited in: PubMed; PMID: 13763345.

13. Bogabathina H, Olson P, Rathi VK, Biederma RW. Cardiac sarcoidosis or giant cell myocarditis? On treatment improvement of fulminant myocarditis as demonstrated by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Case Reports in Cardiology.* 2012 Jan;2012: 5 pages. doi 10.1155/2012/647041.

#### **Грицина И.В. Гранулематозный миокардит с фульминантным дебютом.**

**Реферат.** Целью работы является демонстрация редкого заболевания – гранулематозного миокардита. Представляется случай идиопатического миокардита у 54-летнего мужчины с молниеносной презентацией и фатальным финалом. Внезапное развитие кардиогенного шока, ошибочно расцененного как дебют инфаркта миокарда, привел к скорой смерти, несмотря на интенсивную терапию. Посмертно диагностирован гранулематозный миокардит с заместительным склерозом миокарда, что свидетельствует о хроническом течении при отсутствии прижизненной клинической симптоматики болезни.

**Ключевые слова:** гранулематозный миокардит, гигантоклеточный миокардит, заместительный склероз, кардиогенный шок.