

Wenn die Grippe aufs Herz schlägt

# Fulminante Myokarditis bei Influenza

Dr. med. Eleonora Lupi<sup>a</sup>, Dr. med. Mattia Arrigo<sup>a</sup>, Dr. med. Matthias P. Hilty<sup>b</sup>, Dr. med. Nina Eppinger<sup>c</sup>, Prof. Dr. med. Frank Ruschitzka<sup>a</sup>, Prof. Dr. med. Hans Rickli<sup>c</sup>, PD Dr. med. Andreas J. Flammer<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universitäres Herzzentrum, UniversitätsSpital, Zürich

<sup>b</sup> Medizinische Intensivstation, UniversitätsSpital, Zürich

<sup>c</sup> Kardiologie, Kantonsspital, St. Gallen



## Fallbericht

Ein 40-jähriger, bisher gesunder Mann stellte sich aufgrund zunehmender Müdigkeit und Leistungsminde- rung fünf Tage nach febrilem Infekt ohne Husten oder Halsschmerzen in einer Notfallpraxis vor. Bei klini- schem Verdacht auf einen viralen Infekt wurde eine symptomatische Therapie eingeleitet. In der Folge kam es jedoch zu einer allmählichen Zustandsverschlech- terung, mit neu aufgetretenen, lageabhängigen Thorax- schmerzen sowie einmaliger Synkope, so dass am Folge- tag eine notfallmässige Einlieferung ins Kantonsspital St. Gallen erfolgte.

Zu diesem Zeitpunkt präsentierte sich der Patient in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand, afebril und hämodynamisch stabil (Blutdruck 98/65 mm Hg, Puls 87/min) mit suffizienter Sauerstoffsättigung unter Raumluft. Die Laboruntersuchung zeigte ein CRP von 11 mg/l, normale Leukozyten, eine normale Nieren- funktion und bis auf ein leicht erhöhtes ASAT von 116 U/l eine normale Leberfunktion. Das aufgrund von Thoraxschmerzen und Synkope durchgeführte EKG zeigte diffuse ST-Hebungen und eine periphere Nieder- voltage (Abb. 1), die kardialen Biomarker waren erhöht (Troponin I 15700 ng/l, CK 846 U/l). Zur weiteren Ab-



Eleonora Lupi

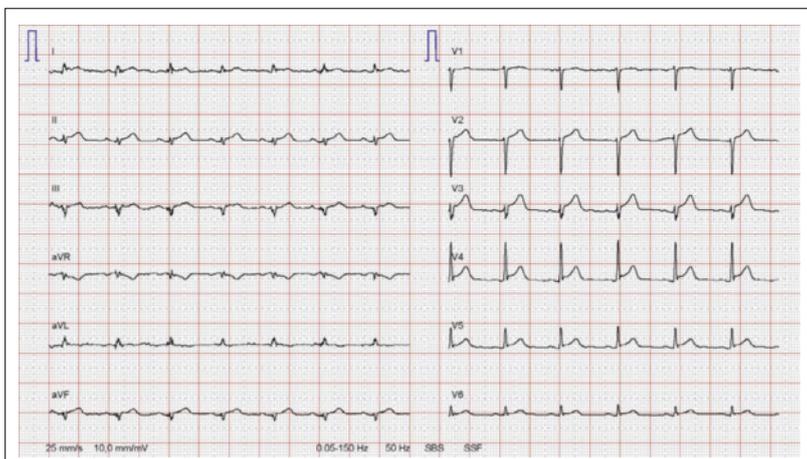


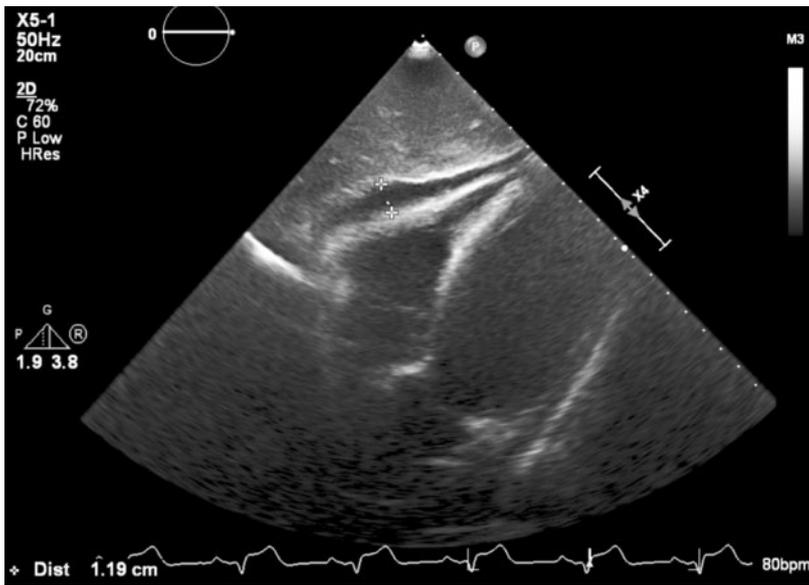
Abbildung 1: Initiales EKG mit diffusen ST-Hebungen und peripherer Niedervoltage.

klärung erfolgte eine notfallmässige Echokardiogra- phie, welche eine schwer eingeschränkte linksventri- kuläre Funktion (Auswurffraktion um 10% bei diffuser Hypo- bis Akinesie) und eine mittelschwer einge- schränkte rechtsventrikuläre Funktion bei nicht dila- tierten Ventrikeln sowie einen zirkulären, hämodyna- misch nicht relevanten Perikarderguss zeigte (Abb. 2). Hinweise für eine relevante koronare Herzerkrankung fanden sich im Herz-CT nicht. Bei hochgradigem Ver- dacht auf eine fulminante Myokarditis wurde der Pa- tient aufgrund der Wahrscheinlichkeit einer weiteren Verschlechterung mit Notwendigkeit einer Kreislauf- unterstützung in noch hämodynamisch stabilem Zu- stand ans Universitätsspital Zürich verlegt.

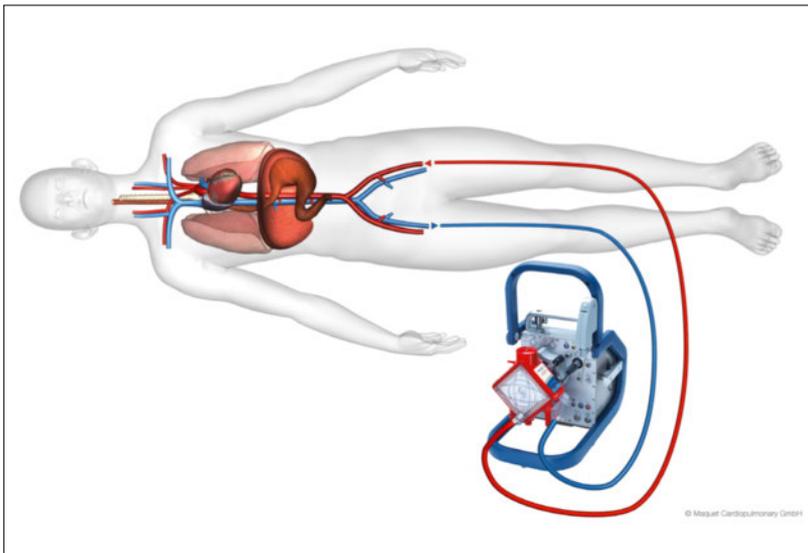
Dort manifestierten sich zunehmend Zeichen der peripheren Minderperfusion (Hypotonie, Somnolenz, kühle Extremitäten, Laktatanstieg auf 2,3 mmol/l). Trotz medikamentöser Kreislaufunterstützung (Dobu- tamin) konnte keine hämodynamische Stabilisierung erreicht werden, weshalb am Folgetag die Anlage eines bifemorale veno-arteriellen extrakorporalen Lebens- erhaltungssystems (va-ECLS, Abb. 3) erfolgte. Zudem musste der zunehmend hämodynamisch relevante Pe- rikarderguss durch eine Perikardpunktion entlastet werden.

Die Ursache der fulminanten Perimyokarditis inter- pretierten wir bei entsprechender Anamnese und posi- tivem Influenza A-Test (real-time-PCR und konven- tionelle PCR) als am ehesten viral bedingt. In der Myokardbiopsie des rechtsventrikulären Septums zeigten sich dazu passend lymphozytäre T-Zell-Infil- trate (Abb. 4), allerdings konnte der Virus im Myokard- gewebe nicht nachgewiesen werden. Eine antivirale Therapie wurde mit Oseltamivir über 5 Tagen durchge- führt.

Nach Gabe von Levosimendan (Tag 5) konnte am Tag 9, unter gebesserter linksventrikulärer Funktion, das ECLS entfernt und die vasoaktive Therapie ausgeschli- chen werden. Eine Herzinsuffizienztherapie mit ACE- Hemmer und Betablocker wurde schrittweise begon- nen. Das high-sensitive Troponin T stieg von initial



**Abbildung 2:** Echokardiographie mit Nachweis eines hämodynamisch nicht-signifikanten Perikardergusses. Die entsprechenden Echo-Loops finden Sie im Online-Magazin unter <https://medicalforum.ch/online-magazine/list/> in der Kategorie «Multimedia».



**Abbildung 3:** Bifemorales venoarterielles extrakorporales Lebenserhaltungssystem (va-ECLS): Sauerstoffarmes Blut (blau) aus V. femoralis, sauerstoffreiches Blut (rot) zurück in A. femoralis. (Quelle: MAQUET Cardiopulmonary AG, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.)

673 ng/l über die ersten Tage an, erreichte den Peak am Tag 5 (2961 ng/l) und war im Verlauf langsam regredient. Das am Tag 13 durchgeführte Herz-MRI zeigte erfreulicherweise eine vollständige Normalisierung der biventrikulären systolischen Funktion mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von 57%, regionale Fibrose oder Narben wurden nicht nachgewiesen (kein «late gadolinium enhancement»). Der Patient trat nach insgesamt zwei Wochen Spitalaufenthalt in einem guten Zustand in die Rehabilitation aus.

## Diskussion

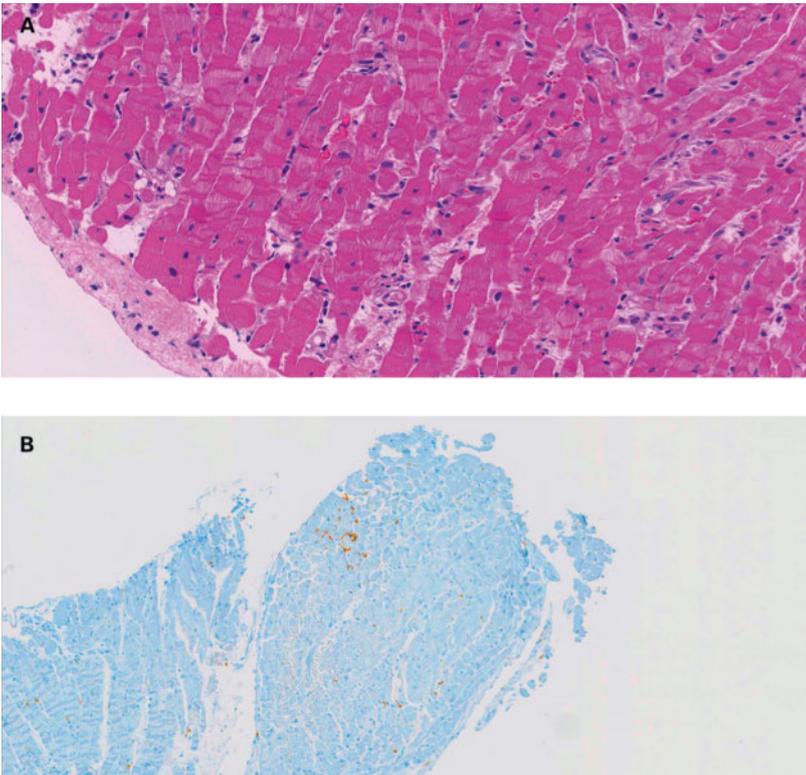
In den Wintermonaten treten virale Erkrankungen der oberen und unteren Luftwege gehäuft auf und verursachen in den meisten Fällen milde, selbstlimitierende Infektionen. Typische Symptome der saisonalen Grippe, verursacht durch Influenza A- und Influenza B-Viren, sind Fieber, Schüttelfrost, Gliederschmerzen und Husten aber auch Hals- und Schluckschmerzen sowie Schnupfen. Subklinische Verläufe sind ebenfalls möglich. Die Grippe wird meist als milde, selbstlimitierende Infektion wahrgenommen, verursacht jedoch in der Schweiz gemäss Bundesamt für Gesundheit jährlich 112 000 bis 275 000 Arztkonsultationen, mehrere tausende Hospitalisationen und mehrere hundert Todesfälle aufgrund von Komplikationen. Als typische Komplikationen zeigen sich Pneumonien, Perimyokarditiden, Sinusitiden, Otitiden und neurologische Komplikationen sowie bakterielle Superinfektionen. Schwere Verläufe, auch bei ansonsten gesunden Patienten, sind beschrieben [1].

Dieses Fallbeispiel zeigt eindrücklich einen fulminanten Verlauf einer mutmasslichen Influenza-Perimyokarditis, mit einer akuten schweren Herzinsuffizienz, die dank invasiver, intensivmedizinischer Therapie erfolgreich behandelt werden konnte.

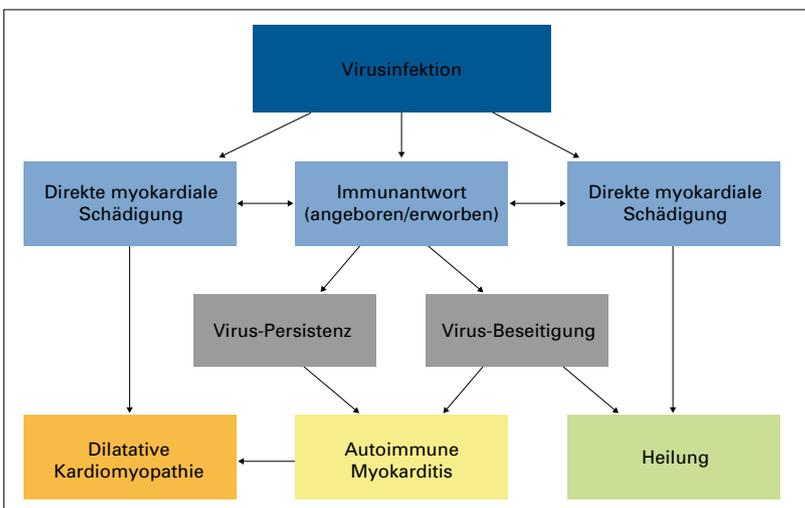
Die Perimyokarditis als Komplikation der Influenza-Infektion tritt meist akut oder fulminant auf und zeigt eine Inzidenz von bis zu 10%, obwohl eine asymptomatische kardiale Muskelbeteiligung häufiger scheint. Als schwerwiegende, potentiell letale Folge kann die Influenza-Myokarditis zu einer relevanten Einschränkung der Auswurfraction und zum kardiogenen Schock führen [2].

Die initiale klinische Präsentation bei unserem Patienten war unspezifisch. Fieber und Atemwegssymptome gehen häufig den kardialen Symptomen voraus und in der ersten Phase ist es besonders schwierig, zwischen milden und schweren Verläufen zu unterscheiden. Aber das Auftreten einer zunehmenden Leistungsminde- rung, lageabhängiger Thoraxschmerzen und der Synkope deutete auf eine kardiale Mitbeteiligung hin. Die typischen, diffusen Repolarisationsstörungen im EKG sowie die erhöhten kardialen Biomarker führten zur Verdachtsdiagnose einer Perimyokarditis. Eine koronare Herzerkrankung wurde bei tiefer Vortestwahrscheinlichkeit bei diesem jungen Patienten mittels Koronarangiographie-CT ausgeschlossen.

Bemerkenswert war, dass Blutdruck und Laktat, trotz schwer eingeschränktem Herzminutenvolumen, lange im Normbereich blieben. Dies kann jedoch bei jungen, gesunden Patienten dank funktionierenden Kompensationsmechanismen (z.B. Vasokonstriktion) häufig



**Abbildung 4:** A: Hämatoxylin-Eosin-Färbung des Myokardgewebes mit Infiltration von mononukleären Zellen (Vergrößerung:  $\times 40$ ). B: Immunfärbung für CD3+ mit Darstellung von T-Zell-Infiltraten im Myokardgewebe (Vergrößerung  $\times 10$ ).



**Abbildung 5:** Pathogenese der viralen Myokarditis (modifiziert nach [4]).

beobachtet werden. Die kühlen Extremitäten und zunehmende Somnolenz waren aber Zeichen, dass die Organperfusion bereits zu diesem Zeitpunkt deutlich reduziert war. Auch bei noch normwertigen Vitalparametern darf deshalb der Schweregrad der Erkrankung in diesem Stadium nicht unterschätzt werden. Die frühzeitige Echokardiographie war entscheidend für die Diagnose und Quantifizierung des Schwere-

grads der myokardialen Dysfunktion (Triage). Eine Echokardiographie sollte bei Verdacht auf eine kardi-ale Ursache zügig durchgeführt werden [3]. Typisch für eine Perimyokarditis zeigten sich diffuse Kinetikstö-rungen, beide Ventrikel betreffend, und ein Perikar-derguss [4]. Eine myokardiale Wandverdickung bei Ödem kann ebenfalls beobachtet werden.

Pathophysiologisch führt das Influenza-Virus zu ei-nem direkten Befall der Kardiomyozyten. Für die Initi-ation und Progression der entzündlichen Kardiomyo-pathie spielen jedoch Immunmodulatoren (Zytokine, TNF-Faktoren, Interleukine) eine wichtige Rolle (Abb. 5) [2]. Dies scheint auch die Erklärung für die unter-schiedlichen klinischen Verläufe bei den einzelnen Pa-tienten zu sein. Es wird angenommen, dass die Virus-persistenz zu einer Aufrechterhaltung der Entzündung und Auftreten der Erkrankung führt, dagegen wird durch Beseitigung des Virus die Immunantwort unter-drückt [4]. Eine antivirale Therapie mit Neuraminidase-Hemmer wird trotz fehlender Evidenz bei nachgewie-sener Influenza empfohlen, und um Komplikationen bei kritisch kranken Patienten zu vermeiden kann diese unabhängig vom Zeitpunkt des Symptombeginnes je-derzeit erfolgen [1].

Der diagnostische Wert einer routinemässigen Endo-myokardbiopsie bei allen Myokarditis-Patienten ist aufgrund der möglichen Komplikationen, Sampling-Errors und häufig fehlenden therapeutischen Konse-sequenzen umstritten. Bei fulminanten Verläufen dient die Endomyokardbiopsie jedoch zur Unterscheidung einer Riesenzellmyokarditis von anderen Formen. Diese Unterscheidung hat wichtige therapeutische Konsequenzen. Die Riesenzellmyokarditis muss, im Gegensatz zu lymphozytären Myokarditiden, mit Im-munsuppressiva behandelt werden [4]. Deshalb wurde auch bei unserem Patienten aufgrund des fulminan-ten Verlaufes die Indikation zur Endomyokardbiopsie gestellt, wobei sich keine Hinweise für eine Riesenzell-myokarditis zeigten und passend zu einer viralen Myo-karditis konnten lymphozytäre Infiltrate nachgewie-sen werden. Einschränkend muss erwähnt werden, dass kein Virus-PCR im Myokardgewebe nachgewie-sen werden konnte und somit die Ursache nicht gänz-lich bewiesen ist. In Frage käme auch eine durch den In-fluenza-Virus getriggerte Autoimmunmyokarditis. Auf-grund des zeitlichen Ablaufes bei entsprechender Ana-mnese und nachgewiesener Influenza-Infektion ist man von einer Influenza-Myokarditis ausgegangen. Eine zunehmende Rolle in der Diagnostik bei Myokardi-tiden spielt das Herz-MRI durch Nachweis von funk-tionellen und morphologischen Myokardveränderungen (Entzündung, Nekrose, Fibrose) sowie deren Ausmass, obwohl diese Untersuchung eine niedrige Sensitivität

Korrespondenz:  
 PD Dr. med. Andreas Flammer  
 Leiter Herzinsuffizienz und  
 Transplantation  
 Universitäres Herzzentrum  
 UniversitätsSpital Zürich  
 Rämistrasse 100  
 CH-8091 Zürich  
 andreas.flammer[at]usz.ch

und Spezifität aufweist [4]. Bei unserem Patienten konnte in der Akutphase aufgrund des ECLS kein Herz-MRI durchgeführt werden.

Obwohl die meisten akuten Myokarditiden mit nur einer leichten Einschränkung der systolischen Funktion einhergehen, sollen Patienten mit schwerer Einschränkung der Herzfunktion ohne Zeitverlust in ein Tertiärzentrum verlegt werden. Bei schwerer myokardialer Dysfunktion mit klinischen und/oder laboranalytischen Zeichen der Minderperfusion (z.B. kalte Extremitäten, Oligurie, Vigilanzminderung, Laktaterhöhung) sollte eine medikamentöse Therapie mit Inotropika zur Wiederherstellung der Organperfusion eingeleitet werden. Bei unzureichendem Ansprechen auf inotrope Therapie ist eine rasche Einleitung einer mechanischen Kreislaufunterstützung entscheidend für die Prognose [5]. Die mechanische Kreislaufunterstützung kann als Überbrückung bis zur kardialen Erholung («bridge to recovery») oder als Überbrückung

bis zur langfristigen Lösung («bridge to transplant») bei Herztransplantation oder «bridge to bridge» bei Implantation eines «ventricular assist device») erfolgen [4].

Die Mortalität bleibt trotz intensivierter Therapie hoch [1] und Patienten mit fulminanter Myokarditis haben während der akuten Phase ein hohes Risiko für Herztod oder schwere refraktäre Herzinsuffizienz mit Bedarf eines Kunstherzes bzw. Herztransplantation. Patienten, die jedoch eine Erholung der Auswurfraction zeigen, haben nach der akuten Phase meist eine gute Langzeitprognose und eine stabile linksventrikuläre Funktion [6].

#### Informed consent

Die Publikation erfolgt im Einverständnis des Patienten.

#### Verdankung

Herzlichen Dank an PD Dr. med. M. Choschzick, Oberarzt des pathologischen Instituts des USZ, für die Bereitstellung der histologischen Bilder.

#### Disclosure statement

AF hat deklariert, Travel support von Orion Pharma Schweiz erhalten zu haben. Die anderen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

- 1 Ukimura A, Satomi H, Ooi Y, Kanzaki Y. Myocarditis Associated with Influenza A H1N1pdm2009. *Influenza Res Treat.* 2012;2012:351979.
- 2 Mamas MAI, Fraser D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol.* 2008;130(3):304–9.
- 3 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–200.
- 4 Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(4):274–88.
- 5 Papadopoulos N, Marinos S, El-Sayed Ahmad A, Keller H, Meybohm P, Zacharowski K, et al. Risk factors associated with adverse outcome following extracorporeal life support: analysis from 360 consecutive patients. *Perfusion.* 2015;30(4):284–90.
- 6 Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, Sormani P, Varrenti M, Raineri C, et al. Survival and left ventricular function changes in fulminant versus nonfulminant acute myocarditis. *Circulation.* 2017;136(6):529–45.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die Grippe verläuft meistens mild, schwere Verläufe treten jedoch gelegentlich auf. Eine schwere Perimyokarditis ist eine seltene, aber ernsthafte Komplikation einer Influenza-Infektion.
- Alarmsymptome wie Thoraxschmerzen, relevante Leistungsminderung und Präsynkopen trotz Besserung der grippalen Beschwerden können auf eine kardiale Mitbeteiligung hindeuten und gehören abgeklärt.
- Das EKG und die Bestimmung der kardialen Biomarker sind für die Diagnosestellung wegweisend.
- Entscheidend ist eine frühzeitige Echokardiographie zur Diagnosestellung und Quantifizierung des Schweregrads der myokardialen Dysfunktion (Triage).
- Die Früherkennung und frühzeitige Verlegung der schweren Fälle ins Tertiärspital mit Möglichkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung sind für die Prognose entscheidend.