

## Άρθρο Ανασκόπησης

# Η Μυοκαρδίτιδα Σήμερα

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΦΑΡΜΑΚΗΣ

Α' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Μυοκαρδίτιδα, φλεγμονώδης μυοκαρδιοπάθεια, ενδομυοκαρδιακή βιοψία, μαγνητικός συντονισμός, καρδιακή ανεπάρκεια, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.**

Ημερ. παραλαβής  
 εργασίας:  
 2 Ιανουαρίου 2013·  
 Ημερ. αποδοχής:  
 20 Ιανουαρίου 2013

Διεύθυνση  
 Επικοινωνίας:  
 Δημήτριος Φαρμάκης

Α' Παθολογική  
 Κλινική, Ιατρική Σχολή  
 Πανεπιστημίου Αθηνών,  
 Λαϊκό Νοσοκομείο, 17  
 Αγίου Θωμά, Γουδή,  
 115 27 Αθήνα  
 e-mail:  
[dimitrios\\_farmakis@yahoo.com](mailto:dimitrios_farmakis@yahoo.com)

**Η** μυοκαρδίτιδα είναι η φλεγμονώδης αντίδραση του μυοκαρδίου που κινητοποιείται από ποικίλα λοιμώδη ή μη αίτια (Πίνακας 1) και διαγιγνώσκεται με ιστολογικά, ανοσολογικά και ανοσοϊστοχημικά κριτήρια.<sup>1,2</sup> Η μυοκαρδίτιδα αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες αιφνίδιου θανάτου και διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας. Τα τελευταία χρόνια έχει εισαχθεί ο όρος «φλεγμονώδης μυοκαρδιοπάθεια» ακριβώς για να περιγράψει τη στενή συσχέτιση μεταξύ μυοκαρδίτιδας και επακόλουθης μυοκαρδιοπάθειας. Το τρέχον άρθρο δεν αποτελεί μια λεπτομερή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αλλά έχει ως στόχο να συνοψίσει την τρέχουσα γνώση τονίζοντας κυρίως τα νεότερα δεδομένα που αφορούν στην επιδημιολογία, την παθοφυσιολογία, τη διάγνωση και τη θεραπεία της νόσου καθώς και να επισημάνει μερικά σημαντικά κλινικά ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα.

### Επιδημιολογία

Η συμμετοχή της ιογενούς προσβολής του μυοκαρδίου και γενικότερα της φλεγμονώδους μυοκαρδιοπάθειας στην ανάπτυξη διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας φαίνεται ότι είναι πολύ συχνότερη απ' ό,τι πιστεύαμε κατά το παρελθόν. Η διενέργεια ενδομυοκαρδιακής βιοψίας σε 245 ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια που είχε χαρακτηριστεί

ως «ιδιοπαθής» ανέδειξε την παρουσία γενετικού υλικού ιών σε ποσοστό 67% των ασθενών, εύρημα που υποδηλώνει τη στενή συσχέτιση της νόσου με τη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.<sup>3</sup> Έτσι, το 20% περίπου των ασθενών αναπτύσσει διατακτική μυοκαρδιοπάθεια στα 3 έτη.<sup>4</sup> Νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα σε 222 ασθενείς με επιβεβαιωμένη ιογενή μυοκαρδίτιδα έδειξαν ότι θνητότητα της νόσου στα 5 έτη φτάνει το 20%, συμπεριλαμβανομένου και 10% αιφνίδιου θανάτου,<sup>5</sup> ενώ, σύμφωνα με νεκροτομικά ευρήματα σε 453 περιπτώσεις, η μυοκαρδίτιδα ευθύνεται για το 9% των αιφνίδιων θανάτων σε άτομα ηλικίας 15 ετών και άνω.<sup>6</sup>

Παράγοντες όπως η κλινική εκδήλωση με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, η λειτουργική κλάση κατά New York Heart Association, οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές, όπως η παράταση και η μεταβολή του άξονα του QRS, η παράταση του QT και οι κοιλιακές εκτακτοσυστολές και το επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, αποτελούν σημεία δυσμενούς πρόγνωσης.<sup>4,7,8</sup> Επιπλέον, σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, η παρουσία όψιμης ενίσχυσης με γαδολίνιο στο μαγνητικό συντονισμό καθώς και ανοσοϊστοχημικά επιβεβαιωμένων φλεγμονωδών κυττάρων στην ενδομυοκαρδιακή βιοψία αποτελούν ανεξάρτητους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες.<sup>5,8</sup>

**Πίνακας 1.** Αίτια μυοκαρδίτιδας (κατηγορίες αιτιών και αντίστοιχα παραδείγματα).

Λοιμώδη αίτια	Ιοί	Εντεροϊοί (Coxsackie, Echo), αδενοϊοί, παρβοϊός B19, ερπητοϊοί (Epstein-Barr, ανθρώπινος ερπητοϊός τύπου 6, κυτταρομεγαλοϊός), HIV
	Βακτήρια	Διφθερίτιδα ( <i>Corynebacterium diphtheria</i> ), γλαμύδια, λεγιονέλλα, φυματίωση, μυκόπλασμα, χρυσίζων σταφυλόκοκκος
	Μύκητες	Ασπέργιλλος, κάντιντα
	Πρωτόζωα	Νόσος του Chagas ( <i>Trypanosoma cruzi</i> ), τοξόπλασμα
	Ρικέτιες	Πυρετός Q ( <i>Coxiella burnetii</i> )
	Σπειροχαιτές	Νόσος του Lyme ( <i>Borrelia burgdorferi</i> )
Μη λοιμώδη αίτια	Έλμυνθες	Εχινόκοκκος
	Αυτοάνοσες παθήσεις	Γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα, σαρκείδωση, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο Churg-Strauss, νόσος Crohn, νόσος Kawasaki
	Τοξικοί παράγοντες	Αντινεοπλασματικά φάρμακα, κοκαΐνη, οινόπνευμα, σίδηρος, ακτινοθεραπεία, θυρεοτοξίκωση
	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας	Αντιβιοτικά (πενικιλίνες, σουλφοναμίδες, τετρακυκλίνες κλπ), διουρητικά, βενζοδιαζεπίνες, αντικαταθληπτικά, εμβόλια (ανεμυολογιά)

## Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της ιογενούς μυοκαρδίτιδας προϋποθέτει τη «σύμπραξη» δυο παραγόντων: της ιογενούς προσβολής του μυοκαρδίου και της επακόλουθης ανοσολογικής απάντησης. Έτσι, η αρχική προσβολή των μυοκαρδιακών κυττάρων από τον ιό (οξεία φάση) οδηγεί σε κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, με τελική κατάληξη την παραγωγή αντισωμάτων κατά του ιού που έχουν, όμως, διασταυρούμενη αντίδραση και με αντιγόνα των μυοκαρδιακών κυττάρων και προκαλούν έτσι την τελική μυοκαρδιακή βλάβη (υποξεία φάση), η οποία οδηγεί είτε σε πλήρη ίαση είτε σε ανάπτυξη διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας (χρόνια φάση). Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η προσβολή του μυοκαρδιακού κυττάρου από ορισμένους τουλάχιστον ιούς προϋποθέτει την παρουσία ειδικών υποδοχέων στο μυοκαρδιακό κύτταρο, όπως ο υποδοχέας CAR (Coxsackie and Adenovirus Receptor), η απουσία του οποίου φαίνεται να δρα προστατευτικά κατά της προσβολής από ιούς όπως ο Coxsackie τύπου B.<sup>9,10</sup> Παρόμοια, η υπερέκφραση του γονιδίου του παράγοντα MDA5 (Melanoma Differentiation Associated 5), ενός υποδοχέα ανίχνευσης του RNA των ιών, δρα επίσης προστατευτικά.<sup>11</sup> Κατά συνέπεια, η κατάλληλη γενετική προδιάθεση πιθανόν αποτελεί προϋπόθεση για την προσβολή του μυοκαρδιακού κυττάρου από

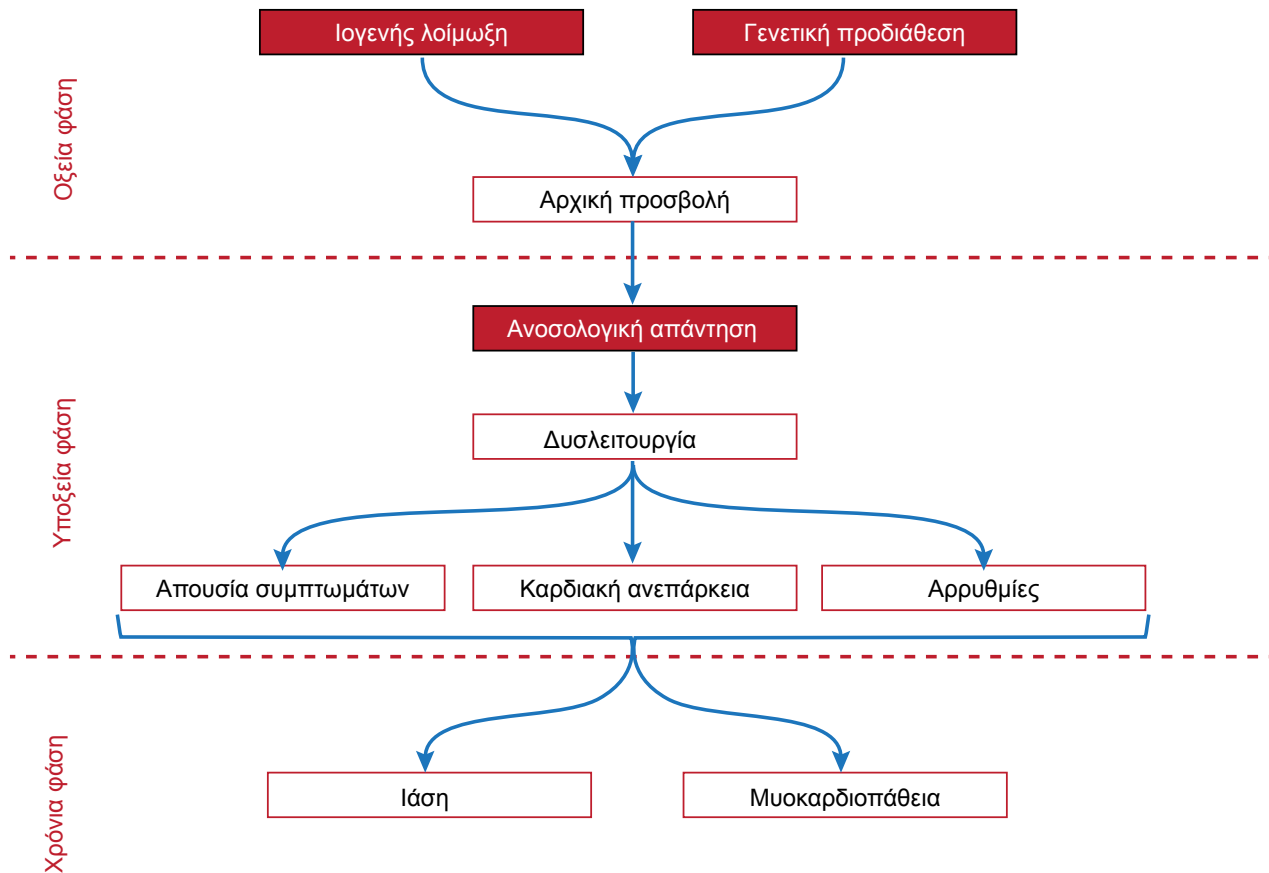
ιούς. Επομένως, η παθοφυσιολογία της ιογενούς μυοκαρδίτιδας περιλαμβάνει πιθανόν την αλληλεπίδραση τριών παραγόντων, της ιογενούς λοίμωξης, της γενετικής προδιάθεσης και της ανοσολογικής απάντησης (Εικόνα 1).

Η εφαρμογή νεότερων τεχνικών ανάλυσης της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας για την ανίχνευση του γενετικού υλικού των ιών έχει παράσχει νέα δεδομένα για την επιδημιολογία της ιογενούς μυοκαρδίτιδας. Έτσι, το φάσμα των ιών που εμπλέκονται στην πρόκληση μυοκαρδίτιδας μετακινείται από τους «παραδοσιακά» αναμενόμενους ιούς, δηλαδή τους εντεροϊούς και κυρίως τον ιό Coxsackie τύπου B και τους αδενοϊούς σε άλλους ιούς και κυρίως τον παρβοϊό B19 αλλά και τον ανθρώπινο ερπητοϊό τύπου 6.<sup>3,12</sup> Η συχνότητα του παρβοϊού B19 φαίνεται να είναι ιδιαίτερα υψηλή καθώς αποτελούσε το 51% των ιών που ανευρέθηκαν σε ενομυοκαρδιακές βιοψίες από 245 ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.<sup>3</sup>

## Διάγνωση

Η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας στηρίζεται στο συνδυασμό 4 κατηγοριών κριτηρίων:<sup>13</sup>

1. συμπτώματα (πυρετός, γριππώδης συνδρομή, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, συγκοπή, αίσθημα παλμών),
2. αντικειμενικά ευρήματα δομικής ή λειτουργι-



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση της παθοφυσιολογίας και φυσικής ιστορίας της ιογενούς μυοκαρδίτιδας.

κής καρδιακής βλάβης στο βασικό παρακλινικό έλεγχο (ηχοκαρδιογράφημα, τροπονίνη) σε απουσία ισχαιμίας (φυσιολογική στεφανιογραφία ή σπινθηρογράφημα),

3. ευρήματα από τον καρδιαγγειακό μαγνητικό συντονισμό (αύξηση σήματος T2, όψιμη ενίσχυση με γαδολίνιο) και
4. ευρήματα από την ενδομυοκαρδιακή βιοψία (κριτήρια Dallas, παρουσία γενετικού υλικού).

Με βάση τα παραπάνω, το περιστατικό θεωρείται:

- *ύποπτο* για μυοκαρδίτιδα όταν πληρούνται 2 κατηγορίες κριτηρίων,
- *συμβατό* με μυοκαρδίτιδα όταν πληρούνται 3 κατηγορίες κριτηρίων και
- *υψηλής πιθανότητας* για μυοκαρδίτιδα όταν πληρούνται και οι 4 κατηγορίες κριτηρίων.

Η αρχική διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών με κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας περιλαμβάνει

κατά βάση τα συμβατικά μέσα, κλινική αξιολόγηση, ηλεκτροκαρδιογράφημα, βιοδείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης (τροπονίνη) και δυσλειτουργίας (νατριουρητικά πεπτίδια) και ηχοκαρδιογραφία. Οι μέθοδοι αυτοί δε παρέχουν ειδικά ευρήματα, αλλά κατευθύνουν τη διάγνωση και τη διαφορική διάγνωση από άλλες οντότητες όπως τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα και παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες.

Ο καρδιαγγειακός μαγνητικός συντονισμός θεωρείται σήμερα αναπόσπαστο μάλλον στοιχείο της αξιολόγησης των ασθενών με πιθανή μυοκαρδίτιδα, λόγω της μεγάλης ευαισθησίας του στην ανίχνευση μεταβολών της ιστικής σύστασης του μυοκαρδίου.<sup>14</sup> Έτσι, η αύξηση του T2 σήματος επιτρέπει την αναγνώριση του μυοκαρδιακού οιδήματος, ενώ η παρουσία όψιμης ενίσχυσης με γαδολίνιο, αναδεικνύει περιοχές νέκρωσης/ίνωσης χαρακτηριστικά με διατοιχωματική ή υποεπικαρδιακή κατανομή και παράλληλα παρέχει σημαντικές προγνωστικές πληροφο-

ρίες. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η παρουσία όψιμης ενίσχυσης με γαδολίνιο σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη με βιοψία ιογενή μυοκαρδίτιδα συνοδευόταν από σημαντική αύξηση της συνολικής και καρδιακής θνητότητας στα 5 έτη (hazard ratios, 8,4 και 12,8, αντίστοιχα), προγνωστική αξία που υπερετρούσε έναντι αυτής άλλων κλασικών παραμέτρων όπως η λειτουργική κλάση κατά New York Heart Association, το κλάσμα εξώθησης ή ο τελοδοιασολικός όγκος της αριστερής κοιλίας.<sup>5</sup>

Η αξία της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας με βάση τα κριτήρια Dallas (λεμφοκυτταρική διήθηση μυοκαρδίου και νέκρωση μυοκαρδιακών κυττάρων) έχει αμφισβητηθεί, ίσως όχι άδικα, λόγω της χαμηλής ευαισθησίας που κυμαίνεται μεταξύ 35% και 50%,<sup>13</sup> της απουσίας προγνωστικής αξίας<sup>8</sup> καθώς και της αδυναμίας καθορισμού της αιτίας της μυοκαρδίτιδας (ιογενής ή όχι), κάτι που δεν επιτρέπει την εφαρμογή καθοδηγούμενης από τη βιοψία ειδικής θεραπείας. Σήμερα, όμως, η αξία της έχει σημαντικά ενισχυθεί με την εφαρμογή επιπρόσθετων ανοσοϊστοχημικών και μοριακών τεχνικών. Η ανοσοϊστοχημεία επιτρέπει τον εντοπισμό φλεγμονωδών κυττάρων στο μυοκάρδιο με τη χρήση αντισωμάτων κατά αντιγόνων όπως το CD3 (T λεμφοκύτταρα) και το CD68 (μακροφάγα και κύτταρα NK) καθώς και το HLA-DR-α (HLA κλάσης II, αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα). Σύμφωνα με πρόσφατη προοπτική κλινική μελέτη, ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας.<sup>8</sup> Συγκεκριμένα, η παρουσία θετικής ανοσοϊστοχημείας για CD3 και/ή CD68 κύτταρα σε συνδυασμό με την αυξημένη έκφραση του HLA κλάσης II συσχετιζόταν με μεγαλύτερη καρδιακή θνητότητα και ανάγκη για μεταμόσχευση καρδιάς.<sup>8</sup> Παράλληλα, ο μοριακός έλεγχος με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR) ή in situ υβριδισμό επιτρέπει την αναζήτηση στο μυοκάρδιο του γενετικού υλικού γνωστών ιών που εμπλέκονται στην πρόκληση μυοκαρδίτιδας, όπως οι εντεροϊοί (coxsackie και echo), οι αδενοϊοί, ο παρβοϊός B19, ο ιός Epstein-Barr και ο ανθρώπινος ερπητοϊός τύπου 6. Η πρόσφατη μελέτη TIMIC που έκανε χρήση μοριακών τεχνικών για τον αποκλεισμό της ιογενούς μυοκαρδίτιδας, κατέδειξε σημαντική βελτίωση του κλάσματος εξώθησης και των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας από το συνδυασμό πρεδνιζόνης και αζαθειοπρίνης.<sup>15</sup> Αντίθετα, η παλιότερη μελέτη Myocarditis Treatment Trial που

στηρίχθηκε μόνο στα κριτήρια Dallas, δεν κατέδειξε όφελος στην επιβίωση ή τη βελτίωση του κλάσματος εξώθησης από τη χορήγηση ανοσοκαταστολής με πρεδνιζόνη και αζαθειοπρίνη ή κυκλοσπορίνη, γεγονός που μπορεί εν μέρει να οφείλεται στο ότι χορηγήθηκε ανοσοκαταστολή σε ασθενείς με ενεργό ιογενή λοίμωξη του μυοκαρδίου.<sup>16</sup>

Με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η ενδομυοκαρδιακή βιοψία διενεργείται με κλάσης I ένδειξη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρόσφατης έναρξης (μέχρι 2 εβδομάδων) και συνοδό αιμοδυναμική επιβάρυνση (ένδειξη IB) ή σε ασθενείς με πρόσφατης έναρξης καρδιακή ανεπάρκεια (μέχρι 3 μηνών) με διάταση της αριστερής κοιλίας και νέες αρρυθμίες ή συμπτώματα ανθεκτικά στη φαρμακευτική αγωγή (ένδειξη IB).<sup>17</sup>

Θα πρέπει να τονιστεί στο σημείο αυτό ότι ο ορολογικός έλεγχος του ορού έχει πολύ χαμηλή διαγνωστική αξία για την ιογενή μυοκαρδίτιδα (μόνο 4% συμφωνία με τα ευρήματα του μοριακού ελέγχου της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας) και κατά συνέπεια δεν θα πρέπει να διενεργείται για το σκοπό αυτό.<sup>18</sup> Η οριστική διάγνωση της ιογενούς μυοκαρδίτιδας τίθεται μόνο με την ανίχνευση ιϊκού γενετικού υλικού με μοριακές τεχνικές στην ενδομυοκαρδιακή βιοψία.

## Θεραπεία

Παρά τις σημαντικές εξελίξεις στην κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας της νόσου και στη διαγνωστική προσέλασή της με το μαγνητικό συντονισμό και τις ανοσοϊστοχημικές και μοριακές τεχνικές ανάλυσης της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας, η θεραπεία της μυοκαρδίτιδας παραμένει μέχρι σήμερα μη ειδική και κατά βάση η θεραπεία της γενικής οξείας και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Εξαιρέση αποτελούν ειδικού τύπου μυοκαρδίτιδες όπως η γιγαντοκυτταρική και η μυοκαρδίτιδα στα πλαίσια της σαρκοείδωσης ή αυτοανώσων νοσημάτων όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, όπου η εφαρμογή ανοσοκατασταλτικής θεραπείας βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών. Η προσέγγιση στις υπόλοιπες μορφές μυοκαρδίτιδας ακολουθεί τη γενική θεραπεία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

## Γενική θεραπεία

Τα συμπτώματα οξείας καρδιακής ανεπάρκειας αντιμετωπίζονται με διουρητικά, αγγειοδιασταλτι-

κά και σε πιο σοβαρές μορφές ινότροπα ή και μηχανική υποστήριξη με ενδοαορτική αντλία, συσκευές υποβοήθησης των κοιλιών (ventricular assist devices, VAD) ή συστήματα παρατεταμένης εξωσωματικής κυκλοφορίας και οξυγόνωσης (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO). Η μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας εφαρμόζεται είτε ως γέφυρα για την ανάνηψη του ασθενούς είτε ως γέφυρα για μεταμόσχευση καρδιάς σε περίπτωση εγκατάστασης εμμένουσας καρδιακής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, ανθιστάμενης στη λοιπή αγωγή (επίμονα συμπτώματα λειτουργικής κλάσης IV, εξάρτηση από ινότροπα και/ή μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας).

Μετά την κλινική σταθεροποίηση του ασθενούς και την ύφεση των οξέων συμπτωμάτων, γίνεται έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και συγκεκριμένα αναστολέων των νευροορμονικών συστημάτων, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.<sup>19</sup> Έτσι, αρχικά χορηγείται ένας αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA) ή εναλλακτικά και επί μη ανοχής του πρώτου, ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AYA) καθώς και ένας β-αναστολέας και επί εμμονής συμπτωμάτων κλάσης II-IV παρά την αγωγή αυτή, προστίθεται ανταγωνιστής της αλδοστερόνης (σπειρονολακτόνη ή επλερενόνη).<sup>19</sup> Η περαιτέρω αγωγή περιλαμβάνει την ιβαμπραδίνη καθώς και την εμφύτευση αμφικοιλιακού βηματοδότη και/ή απινιδωτή, πάντα με βάση τις τρέχουσες οδηγίες για τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ σε ασθενείς με ανθεκτική καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου οι επιλογές είναι οι συσκευές υποβοήθησης των κοιλιών και η μεταμόσχευση.<sup>19</sup>

Να σημειωθεί ότι τα ερευνητικά δεδομένα για τη θεραπεία με αναστολείς των νευροορμονικών συστημάτων στους ασθενείς με μυοκαρδίτιδα προέρχονται κυρίως από μελέτες σε πειραματικά μοντέλα μυοκαρδίτιδας σε ζώα κι όχι από κλινικές μελέτες. Περιληπτικά, η θεραπεία με AMEA ή AYA και πιο συγκεκριμένα με καπτοπρίλη, λισαρτάνη, ολμεσαρτάνη και τελμισαρτάνη σε ποντίκια ή αρουραίους με πειραματική μυοκαρδίτιδα οδήγησε σε ελάττωση της φλεγμονής και της νέκρωσης του μυοκαρδίου με συνακόλουθο περιορισμό της ίνωσης και της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας.<sup>20-22</sup> Η επλερενόνη μείωσε τη μυοκαρδιακή φλεγμονή και ίνωση, ελαττώνοντας μάλιστα την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ίνωση όπως αυτό του προκολλαγόνου τύπου I και βελτίωσε την επιβίωση σε αρουραίους με

μυοκαρδίτιδα.<sup>23</sup> Αναφορικά με τους β-αναστολείς, προοπτική κλινική μελέτη σε 181 ασθενείς με κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας έδειξε ότι η απουσία αγωγής με β-αναστολείς ήταν ανεξάρτητος δυσμενής προγνωστικός παράγοντας.<sup>8</sup> Παράλληλα, πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση της καρβεδιλόλης έναντι άλλων β-αναστολέων όπως της μετοπρολόλης. Πιο συγκεκριμένα, η καρβεδιλόλη είχε αντιφλεγμονώδη και καρδιοπροστατευτική δράση σε αρουραίους με μυοκαρδίτιδα, ενώ αντίθετα η μετοπρολόλη αύξησε τη φλεγμονή και τη νέκρωση του μυοκαρδίου και οδήγησε σε υψηλότερη θνητότητα σε ποντίκια με μυοκαρδίτιδα.<sup>24</sup>

Παράλληλα με την αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας, σε όλους τους ασθενείς συστήνεται ανάπαυση, ιδίως κατά την οξεία και υποξεία φάση της νόσου. Τονίζεται ιδιαίτερα η ανάγκη αποχής από αθλήματα τουλάχιστον για 6 μήνες και η επιστροφή σε αυτά μετά την αποκατάσταση των διαστάσεων και της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας στα φυσιολογικά όρια και εφόσον δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές αρρυθμίες.<sup>25</sup>

Τέλος, τόσο κατά την οξεία και υποξεία όσο και κατά τη χρόνια φάση της νόσου μπορεί να απαιτηθεί η εμφύτευση συσκευών και συγκεκριμένα προσωρινού ή μόνιμου βηματοδότη για την αντιμετώπιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού, απινιδωτή μετά από κοιλιακή μαρμαρυγή ή συμπτωματική κοιλιακή ταχυκαρδία καθώς και θεραπεία επανασυγχρονισμού (CRT) με ή χωρίς απινιδωτή (CRT-D) για τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, με βάση τις τρέχουσες οδηγίες. Γενικά, εφόσον η κλινική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, συστήνεται η αποφυγή της πολύ πρώιμης εμφύτευσης μόνιμων συσκευών, καθώς η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά προϊόντος του χρόνου, με την εξαίρεση ειδικών μορφών μυοκαρδίτιδας με γνωστή δυσμενή πρόγνωση, όπως η γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα ή η σαρκοείδωση.<sup>1</sup>

### **Ανοσολογικές, ανοσοτροποποιητικές και λοιπές ειδικές θεραπείες**

Οι ειδικές θεραπείες περιλαμβάνουν την ανοσοκαταστολή, την ανοσοαναρρόφηση, τη χορήγηση υπεράνοσης γ σφαιρίνης καθώς και την αντιϊκή αγωγή με ιντερφερόνη Β. Υπάρχουν αρκετές σχετικές μελέτες, συχνά όμως με αντικρουόμενα αποτελέσματα, κάτι που εν μέρει οφείλεται σε μεθοδολογικές αδυναμίες, όπως η απουσία ομάδας ελέγχου ή η

χρήση βιοψίας μόνο με βάση τα κριτήρια Dallas (με αποτέλεσμα πχ. ασθενείς με ενεργό ιογενή λοίμωξη να λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή) καθώς και στο υψηλό ποσοστό αυτόματης ύφεσης.<sup>1,26</sup>

Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοειδών (πχ., πρεδνιζόνη σε αρχική δόση 1 mg/kg) μόνα τους ή σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη ή κυκλοσπορίνη. Όπως αναφέρθηκε, η αγωγή αυτή εφαρμόζεται κατά βάση σε ειδικές μορφές μυοκαρδίτιδας, όπως η γιγαντοκυτταρική ή η μυοκαρδίτιδα στα πλαίσια αυτοάνοσων νοσημάτων όπως η σαρκοείδωση και ο συστηματικός ερυθριματώδης λύκος. Πιο συγκεκριμένα, στη γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα, μια σπάνια αλλά ιδιαίτερα σοβαρή μορφή της νόσου που συνοδεύεται από σοβαρή οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και υψηλή θνητότητα, η θεραπεία με συνδυασμό κορτικοειδών και κυκλοσπορίνης με ή χωρίς αζαθειοπρίνη οδηγεί σε αύξηση της μέσης επιβίωσης των ασθενών από τους 3 στους 12 μήνες.<sup>27</sup> Το ίδιο συμβαίνει και με τη θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοειδών στη μυοκαρδίτιδα από σαρκοείδωση, όπου η 5ετής επιβίωση υπό αγωγή κυμαίνεται από 60% έως 90%.<sup>28</sup> Για τις λοιπές μορφές μυοκαρδίτιδας, οι κλινικές μελέτες χορήγησης ανοσοκατασταλτικής αγωγής έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα.<sup>1</sup> Ο αποκλεισμός της παρουσίας ιογενούς λοίμωξης με τη χρήση μοριακών τεχνικών (PCR και *in situ* υβριδισμό) στην ενδομυοκαρδιακή βιοψία επιτρέπει ενδεχομένως την ασφαλέστερη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής, όπως έδειξε και η πρόσφατη μελέτη TIMIC που αναφέρθηκε παραπάνω.<sup>15</sup>

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα δυο τρίτα των ασθενών με «ιδιοπαθή» διατακτική μυοκαρδιοπάθεια βρέθηκε να έχουν ενδομυοκαρδιακή βιοψία θετική για γενετικό υλικό κάποιου ιού. Κατά συνέπεια, η αντιϊκή θεραπεία με χορήγηση ιντερφερόνης-β (IFN-β) για 6 μήνες έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια και επιβεβαιωμένη παρουσία ιού στο μυοκάρδιο. Οι πρώτες κλινικές μελέτες σε μικρό συνολικό αριθμό ασθενών έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα με εξάλειψη ή σημαντική μείωση του ιϊκού φορτίου και βελτίωση της συμπτωματολογίας και του κλάσματος εξώθησης σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών.<sup>29,30</sup>

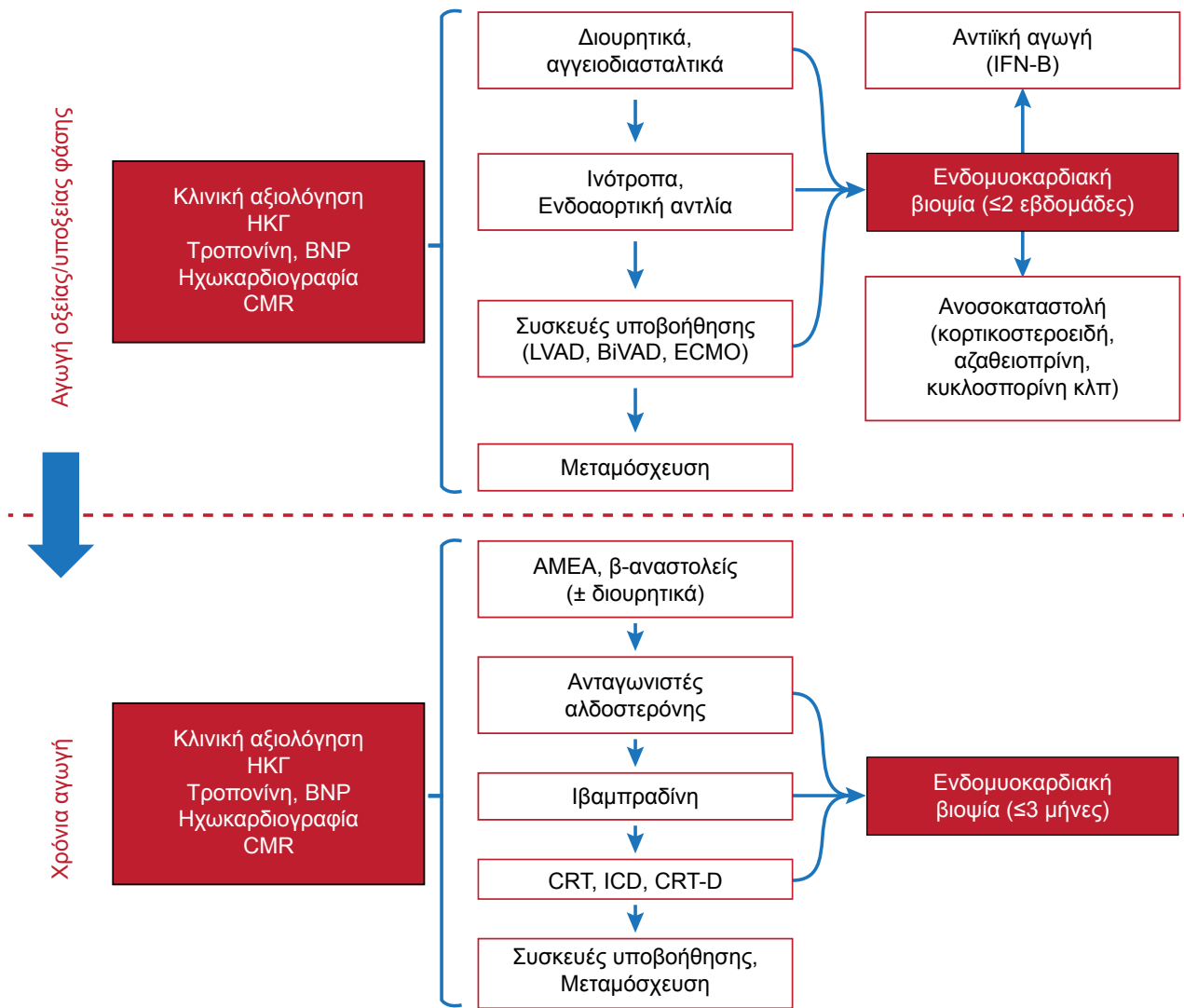
## Σύνοψη

Οι πλειοψηφία των ασθενών με κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας (ιστορικό «γριπώδους» συνδρόμου),

συμπτώματα όπως θωρακικό άλγος, δύσπνοια και πυρετό) θα αξιολογηθούν με τα συμβατικά μέσα (κλινική εικόνα, ΗΚΓ, τροπονίνη, νατριουρητικά πεπτιδικά, ηχοκαρδιογραφία) και επιπρόσθετα με καρδιαγγειακό μαγνητικό συντονισμό και θα ακολουθήσουν τη συμβατική θεραπεία της οξείας και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας ανάλογα με την κλινική εικόνα και βαρύτητα και με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες (Εικόνα 2). Οι ασταθείς αιμοδυναμικά ασθενείς με ανθιστάμενη στην αγωγή καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να υποβληθούν εντός των πρώτων 2 εβδομάδων σε ενδομυοκαρδιακή βιοψία με συνδυασμό κλασικής ιστολογίας (κριτήρια Dallas), ανοσοϊστοχημείας και μοριακού ελέγχου για την περαιτέρω καθοδήγηση της θεραπείας. Σε ενδομυοκαρδιακή βιοψία θα χρειαστεί επιπλέον να υποβληθούν εντός 3 μηνών οι ασθενείς με «ιδιοπαθή» διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια και επίμονα συμπτώματα παρά τη συμβατική αγωγή. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία με κορτικοειδή, μόνα τους ή σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη ή κυκλοσπορίνη, πέρα από τις ειδικού τύπου μυοκαρδίτιδες (γιγαντοκυτταρική, σαρκοείδωση κλπ), μπορεί να χορηγηθεί δυνητικά σε ασθενείς με σοβαρή κλινική εικόνα που δεν σταθεροποιούνται με τη συμβατική αγωγή και εφόσον αποκλειστεί η παρουσία ιού με μοριακό έλεγχο στην ενδομυοκαρδιακή βιοψία. Τέλος, η αντιϊκή θεραπεία με ιντερφερόνη-β για 6 μήνες μπορεί να αποτελέσει δυνητικά επιλογή σε ασθενείς με διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια και επίμονη παρουσία ιϊκού φορτίου στην ενδομυοκαρδιακή βιοψία.

## Αναπάντητα ερωτήματα

Παρά την πρόοδο που σημειώθηκε κατά τα τελευταία χρόνια στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας, τη διαγνωστική προσπέλαση και τη βελτίωση της έκβασης της νόσου με την εφαρμογή σύγχρονων μέσων θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας, παραμένει μια σειρά από σημαντικά αναπάντητα κλινικά ερωτήματα ή προβλήματα κατά τη διαχείριση των ασθενών με μυοκαρδίτιδα. Έτσι, πολλές φορές η διαφορική διάγνωση από τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα δεν είναι εύκολη με το βασικό κλινικοεργαστηριακό έλεγχο. Παράλληλα, η διαστρωμάτωση του αρρυθμολογικού κινδύνου είναι δυσχερής, ενώ είναι άγνωστη η αξία και οι ενδείξεις διενέργειας του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου για το σκοπό αυτό. Αναφέρθηκε παραπάνω ότι η εμφύτευση μόνιμων συσκευών (CRT, CRT-D) θα πρέπει να



Εικόνα 2. Συνοπτικός αλγόριθμος διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέλασης ασθενών με πιθανή μυοκαρδίτιδα.

μη γίνεται πολύ πρώιμα, αλλά ο χρόνος αναμονής για την αποκατάσταση του κλάσματος εξώθησης και των λοιπών δομικών και λειτουργικών μεταβολών δεν είναι γνωστός. Επίσης, δεν είναι γνωστό αν πρέπει να διακόπτεται και τότε η αγωγή χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με αναστολείς των νευροορμονικών συστημάτων (ΑΜΕΑ, β-αναστολείς) σε ασθενείς με πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων και αποκατάσταση των δομικών και λειτουργικών καρδιακών μεταβολών, με δεδομένο ότι η νόσος αφορά συχνά νεαρά άτομα. Τέλος, η αξία των ανοσολογικών/ανοσοτροποποιητικών και αντιϊκών θεραπειών δεν έχει επαρκώς τεκμηριωθεί στη μεγάλη ομάδα των ασθενών με μη ειδικού τύπου μυοκαρδίτιδα. Η

«τυφλή» χορήγηση ανοσοκαταστολής με κορτικοειδή ή συνδυασμό τους με κυκλοσπορίνη ή αζαθειοπρίνη σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ως λύση «ανάγκης» χωρίς προηγούμενο αποκλεισμό της παρουσίας ιϊκού φορτίου με μοριακό έλεγχο στην ενδομυοκαρδιακή βιοψία δεν υποστηρίζεται από τα τρέχοντα δεδομένα και μπορεί ενδεχόμενα να αποβεί επιζήμια για τον ασθενή.

### Βιβλιογραφία

1. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2012; 59: 779-792.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the

- 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93: 841-842.
3. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005; 111: 887-893.
  4. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*. 2001; 85: 499-504.
  5. Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 1604-15.
  6. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart*. 2006; 92: 316-320.
  7. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13: 398-405.
  8. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008; 118: 639-648.
  9. Shi Y, Chen C, Lisewski U, et al. Cardiac deletion of the Coxsackievirus-adenovirus receptor abolishes Coxsackievirus B3 infection and prevents myocarditis in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1219-1226.
  10. Noutsias M, Fechner H, de Jonge H, et al. Human coxsackie-adenovirus receptor is colocalized with integrins alpha(v) beta(3) and alpha(v)beta(5) on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections. *Circulation*. 2001; 104: 275-280.
  11. Philip J, Xu Z, Bowles NE, Vallejo JG. Cardiac-Specific Overexpression of Melanoma Differentiation Associated Gene-5 Protects Mice from Lethal Viral Myocarditis. *Circ Heart Fail*. 2012 Dec 27 [Epub ahead of print].
  12. Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 739-746.
  13. Liu P, Braughman KL. Myocarditis. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc. 2012; p. 1595-1610.
  14. Mavrogeni S. Myocarditis in systemic diseases and the role of cardiovascular magnetic resonance. *Hellenic J Cardiol*. 2012; 53: 142-147.
  15. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009; 30: 1995-2002.
  16. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al; for the Myocarditis Treatment Trial Investigators. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med*. 1995; 333: 269-275.
  17. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al; American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology. 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.
  18. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J*. 2011; 32: 897-903.
  19. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1787-1847.
  20. Seko Y. Effect of the angiotensin II receptor blocker olmesartan on the development of murine acute myocarditis caused by coxsackie virus B3. *Clin Sci (Lond)*. 2006; 110: 379-386.
  21. Bahk TJ, Daniels MD, Leon JS, Wang K, Engman DM. Comparison of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade for the prevention of experimental autoimmune myocarditis. *Int J Cardiol*. 2008; 125: 85-93.
  22. Sukumaran V, Veeraveedu PT, Gurusamy N, et al. Telmisartan acts through the modulation of ACE-2/ANG 1-7/mas receptor in rats with dilated cardiomyopathy induced by experimental autoimmune myocarditis. *Life Sci*. 2012; 90: 289-300.
  23. Xiao J, Shimada M, Liu W, Hu D, Matsumori A. Anti-inflammatory effects of eplerenone on viral myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11: 349-353.
  24. Yuan Z, Shioji K, Kihara Y, Takenaka H, Onozawa Y, Kishimoto C. Cardioprotective effects of carvedilol on acute autoimmune myocarditis: anti-inflammatory effects associated with antioxidant property. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 286: H83-90.
  25. Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. 26th Bethesda conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24: 880-885.
  26. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schonian U, Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz*. 2000; 25: 279-285.
  27. Cooper LT Jr., Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 1535-1539.



28. Kim JS, Judson MA, Donnino R, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J.* 2009; 157: 9-21.
29. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2003; 107: 2793-2798.
30. Schultheiss HP, Piper C, Sowade K, et al. The effect of subcutaneous treatment with interferon-beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Circulation.* 2008; 118: 3322 (abstr).