

Zapalenie mięśnia sercowego

Leslie T. Cooper, Jr, MD

Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Stany Zjednoczone.

Prośby o przedruki: dr Cooper, Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, 200 First St. SW, Rochester, MN 55905, USA; lub e-mail: cooper.leslie@mayo.edu

N Engl J Med 2009; 360:1526-1538

Zapalenie mięśnia sercowego może manifestować się bardzo różnymi objawami, od niewielkiej duszności lub bólu w klatce piersiowej, które ustępują bez swoistego leczenia, do wstrząsu kardiogenego i zgonu. Głównym odległym następstwem zapalenia mięśnia sercowego jest kardiomiopatia rozstrzeniowa z objawami przewlekłej niewydolności serca. Zapalenie mięśnia sercowego jest najczęściej spowodowane pospolitym zakażeniem wirusowym. Rzadziej występują swoiste postaci zapalenia mięśnia sercowego wywołane przez inne patogeny, spowodowane działaniem czynników toksycznych lub nadwrażliwością na leki, a także olbrzymiomórkowe zapalenie mięśnia sercowego oraz zapalenie mięśnia sercowego w przebiegu sarkoidozy. Rokowanie w zapaleniu mięśnia sercowego i jego leczenie różnią się w zależności od przyczyny, a dane kliniczne i hemodynamiczne dostarczają zwykle wskazówek pozwalających podjąć decyzję, kiedy skierować pacjenta do specjalisty w celu wykonania biopsji endomiokardialnej. Celem tego przeglądu jest przedstawienie praktycznego i aktualnego podejścia do oceny i leczenia pacjentów z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego.

Definicja

Standardowe kryteria patologiczne z Dallas definiujące zapalenie mięśnia sercowego wymagają stwierdzenia w konwencjonalnie barwionych skrawkach tkanki serca nacieku z komórek zapalnych, któremu może, ale nie musi towarzyszyć martwica miocytów (ryc. 1A) [1]. Kryteria te mają jednak pewne ograniczenia, takie jak zmienność interpretacji, brak wartości prognostycznej oraz mała czułość, częściowo wynikająca z nieprawidłowego pobrania materiału [2,3]. Te ograniczenia dopro-

wadziły do opracowania alternatywnych klasyfikacji patologicznych, z kryteriami opartymi na swoistym komórkowo barwieniu metodą immunoperoksydazową na obecność antygenów powierzchniowych, na przykład za pomocą przeciwciał przeciwko CD3, przeciwko CD4, przeciwko CD20 i przeciwko CD68, a także przeciwciał przeciwko antygenom układu HLA (ryc. 1B) [4,5]. Kryteria oparte na barwieniu metodą immunoperoksydazową charakteryzują się większą czułością i mogą mieć wartość prognostyczną [6].

Wstępne badania wskazują na to, że nieinwazyjne obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego (MR) może być alternatywną metodą diagnostyczną, która jest pozbawiona ryzyka związanego z biopsją. Stwierdzono na przykład, że obszary zapalenia mięśnia sercowego korelują ściśle z obszarami nieprawidłowego sygnału w MR serca [7,8]. Ze względu na brak zgodności poglądów na temat wartości badań inwazyjnych, takich jak biopsja endomiokardialna, a także ogólnie dobre rokowanie u pacjentów z ostrą kardiomiopatią rozstrzeniową o niewielkim nasileniu, u których podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego, ostatnio zaleca się, aby biopsję endomiokardialną rozważać tylko wtedy, gdy prawdopodobne jest stwierdzenie swoistych chorób poddających się leczeniu [9].

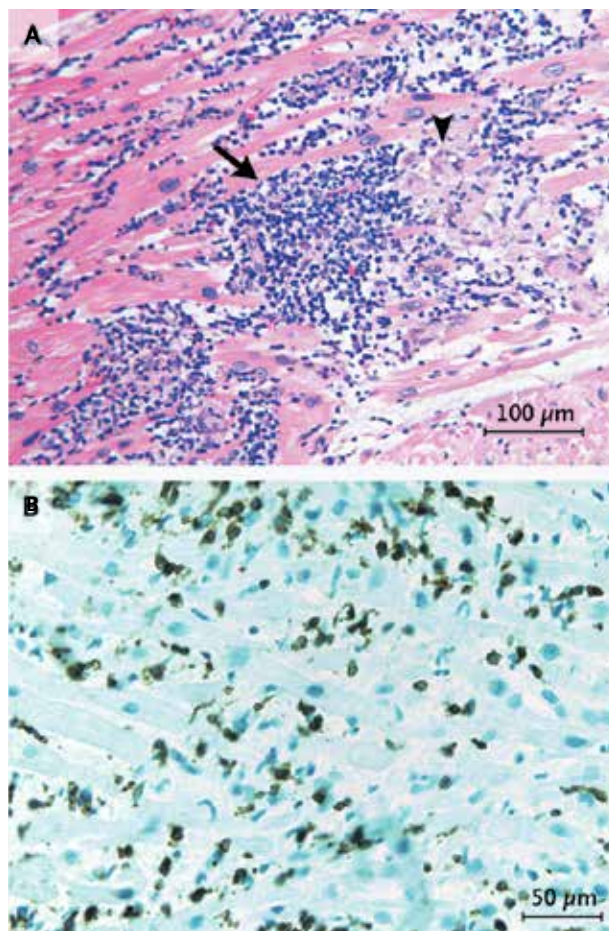
Kryteria kliniczno-patologiczne mogą pozwalać na różnicowanie między piorunującym limfocytarnym zapaleniem mięśnia sercowego a ostrym limfocytarnym zapaleniem mięśnia sercowego i dostarczają prognostycznie użytecznych informacji, które mają większą wartość w porównaniu z czysto patologicznymi klasyfikacjami [10]. Na podstawie kryteriów kliniczno-patologicznych można odróżnić piorunujące limfocytarne zapalenie mięśnia sercowego, które ma wyraźny początek, jest poprzedzone prodromalnymi objawami zakażenia wirusowego w ciągu 2 tygodni przed wystąpieniem objawów zapalenia mięśnia

sercowego oraz przebiega z zaburzeniami hemodynamicznymi, ale generalnie wiąże się z dobrym rokowaniem, od ostrego limfocytarnego zapalenia mięśnia sercowego, w którym często nie stwierdza się wyraźnego początku ani zaburzeń hemodynamicznych, ale częściej prowadzi do śmierci chorego lub wymaga przeszczepienia serca (tabela) [11,12]. Posługując się takimi kryteriami kliniczno-patologicznymi, trzeba jednak pamiętać o dwóch zastrzeżeniach. Po pierwsze, mimo iż pacjenci z piorunującym limfocytarnym zapaleniem mięśnia sercowego często powracają do zdrowia, w ostrym okresie choroby są w dość ciężkim stanie i wymagają dożylnego podawania leków inotropowych lub mechanicznego wspomaganie krążenia. Ponadto ponieważ obie te postaci zapalenia mięśnia sercowego są rzadkie, dane prognostyczne na temat potrzeby przeszczepienia serca i przeżywalności odnoszą się do stosunkowo niewielu pacjentów.

Objawy kliniczne i częstość występowania

Ostre zapalenie mięśnia sercowego często rozpoznaje się dopiero po stwierdzeniu kardiomiopatii rozstrzeniowej o etiologii innej niż niedokrwienna u pacjenta z objawami utrzymującymi się przez różnie długi czas, od paru tygodni do kilku lub kilkunastu miesięcy. Początkowy obraz kliniczny może być jednak bardzo różny, od subklinicznej choroby do nagłego zgonu, nowo rozpoznanych przedsionkowych lub komorowych zaburzeń rytmu, całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego lub zespołu przypominającego świeży zawał mięśnia sercowego. Objawy ze strony serca są zmienne i mogą obejmować: zmęczenie, zmniejszenie tolerancji wysiłków fizycznych, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej umiejscowiony w okolicy przedsercowej oraz omdlenia. Ból w klatce piersiowej w przebiegu ostrego zapalenia mięśnia sercowego może być spowodowany współistniejącym zapaleniem osierdzia lub niekiedy skurczem tętnicy wieńcowej [13].

Mimo iż z zapaleniem mięśnia sercowego klasycznie wiąże się zespół prodromalnych objawów zakażenia wirusowego, obejmujący gorączkę, bóle mięśniowe oraz objawy ze strony układu oddechowego lub przewodu pokarmowego, zgłaszane objawy są bardzo zmienne [14]. Wśród 3055 pacjentów z podejrzeniem ostrego lub przewlekłego zapalenia mięśnia sercowego, których objęto przesiewową oceną w ramach badania European Study of the Epidemiology and Treatment of Inflammatory Heart Disease [15], u 72% chorych występowała duszność, u 32% ból w klatce piersiowej, a u 18% zaburzenia rytmu serca. W większości badań dotyczących ostrego zapalenia mięśnia sercowego stwierdzano nieco większą skłonność do występowania tej choroby wśród mężczyzn [16-18], co może wynikać z ochronnego wpływu naturalnej zmienności hormonów na odpowiedź immunologiczną u kobiet [19]. Obraz kliniczny zapalenia mięśnia sercowego u dzieci jest inny niż u dorosłych; u dzieci częściej choroba ma piorunujący przebieg [20]. Ze względu na tę dużą różno-



RYCINA 1 Nacieki z limfocytów i histiocytów oraz barwienie na obecność limfocytów T w skrawkach tkanki serca uzyskanych od pacjenta z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego.

Na rycinie A przedstawiono ostre zapalenie mięśnia sercowego z rozlanym naciekiem z limfocytów i histiocytów (strzałka) oraz towarzyszącym mu uszkodzeniem miocytów (grot strzałki). Barwienie hematoksyliną i eozyną. Na rycinie B przedstawiono barwienie metodą immunologiczną na obecność CD3, wykrywające limfocyty T. Obrazy udostępnił dr Dylan Miller.

rodność obrazu klinicznego klinicyści muszą uwzględnić zapalenie mięśnia sercowego w rozpoznaniu różnicowym wielu zespołów kardiologicznych.

U większości osób z zapaleniem mięśnia sercowego, u których początkowo stwierdza się ostrą kardiomiopatię rozstrzeniową, przebieg choroby jest stosunkowo łagodny. Objawy ustępują, pozostawiając jedynie niewiele krótkoterminowych następstw, ale pewne wskazówki kliniczne pozwalają zidentyfikować pacjentów, u których istnieje duże ryzyko poważniejszych problemów (tabela). Wysypka, gorączka, eozynofilia we krwi obwodowej lub związek czasowy z niedawnym rozpoczęciem podawania leku bądź stosowaniem wielu leków wskazują na możliwe zapalenie mięśnia sercowego z nadwrażliwości. Olbrzymiokomórkowe zapalenie mięśnia sercowego należy rozważać u pacjentów z ostrą kardiomiopatią rozstrzeniową związaną z grasiczakiem, chorobami autoimmunologicznymi, częstoskurczem komorowym lub zaawansowanym blokiem przedsionkowo-komorowym. Nietypową przyczynę zapalenia mięśnia sercowego, taką jak sarkoidoza serca, należy

TABELA Sytuacje kliniczne w diagnostyce zapalenia mięśnia sercowego

Sytuacja kliniczna	Czas trwania choroby	Obraz histopatologiczny	Rokowanie	Leczenie
Zespół przypominający świeży zawal mięśnia sercowego, ale z prawidłowymi tętnicami wieńcowymi	Kilka godzin lub dni	Aktywne limfocytarne zapalenie mięśnia sercowego lub rzadko martwicze eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego bądź olbrzymiokomórkowe zapalenie mięśnia sercowego	Dobre, jeżeli w biopsji stwierdza się limfocytarne zapalenie mięśnia sercowego	Objawowe
Niewydolność serca z lewą komorą prawidłowej wielkości lub powiększoną oraz z zaburzeniami hemodynamicznymi	Mniej niż 2 tygodnie	Aktywne limfocytarne zapalenie mięśnia sercowego lub rzadko martwicze eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego bądź olbrzymiokomórkowe zapalenie mięśnia sercowego	Dobre w pionującym limfocytarnym zapaleniu mięśnia sercowego, ale w ostrej fazie leczenia często konieczne podawanie leków inotropowych lub mechaniczne wspomaganie krążenia	Objawowe; możliwa przydatność glikokortykosteroidów lub IVIG*
Niewydolność serca z rozstrzenią lewej komory oraz nowymi komorowymi zaburzeniami rytmu, zaawansowanym blokiem przedsionkowo-komorowym lub brakiem odpowiedzi na standardowe leczenie w ciągu 1-2 tygodni	Kilka tygodni lub miesięcy	Olbrzymiokomórkowe, eozynofilowe lub limfocytarne zapalenie mięśnia sercowego	Złe; duże prawdopodobieństwo zgonu lub potrzeby przeszczepienia serca, jeżeli w biopsji stwierdzi się olbrzymiokomórkowe zapalenie mięśnia sercowego	Różne w zależności od wyników oceny histopatologicznej
Niewydolność serca z rozstrzenią lewej komory bez nowych komorowych zaburzeń rytmu ani zaawansowanego bloku przedsionkowo-komorowego	Kilka tygodni lub miesięcy	Najbardziej prawdopodobne są nieswoiste zmiany; u 25-35% pacjentów stwierdza się obecność genu wirusa, a u 10% pacjentów limfocytarne zapalenie mięśnia sercowego (według kryteriów z Dallas)	Dobre w ciągu pierwszych kilku lat, ale istnieje ryzyko późnej progresji choroby z cechami kardiomiopatii i niewydolności serca	Objawowe; trwają badania mające na celu zdefiniowanie czynników genomowych pozwalających przewidywać ryzyko
Niewydolność serca z eozynofilią	Dowolny	Eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie mięśnia sercowego z nadwrażliwości, eozynofilowe zapalenie wsierdzia i mięśnia sercowego	Złe	Objawowe, w tym także identyfikacja i leczenie przyczyny; możliwa przydatność glikokortykosteroidów w zapaleniu mięśnia sercowego z nadwrażliwości
Niewydolność serca z rozstrzenią lewej komory oraz nowymi komorowymi zaburzeniami rytmu, zaawansowanym blokiem przedsionkowo-komorowym lub brakiem odpowiedzi na standardowe leczenie w ciągu 1-2 tygodni	Więcej niż kilka miesięcy	Sarkoidoza serca (idiopatyczne ziarniniakowe zapalenie mięśnia sercowego) lub swoiste zakażenie (np. <i>Trypanosoma cruzi</i> lub <i>Borrelia burgdorferi</i>); najbardziej prawdopodobne są zmiany nieswoiste	Zwiększone ryzyko konieczności wszczepienia stymulatora lub kardiowertera-defibrylatora, jeżeli biopsja potwierdzi sarkoidozę	Objawowe; kortykosteroidy w przypadku sarkoidozy serca potwierdzonej w biopsji
Niewydolność serca z rozstrzenią lewej komory bez nowych komorowych zaburzeń rytmu ani zaawansowanego bloku przedsionkowo-komorowego	Więcej niż kilka miesięcy	Najbardziej prawdopodobne są nieswoiste zmiany; barwienie czułymi metodami immunologicznymi wykazuje zwiększoną liczbę komórek zapalnych nawet u 40% pacjentów, a u 25-35% pacjentów stwierdza się obecność genu wirusa	Zależy od klasy czynnościowej, frakcji wyrzutowej oraz stwierdzenia bądź niestwierdzenia zapalenia i obecności genu wirusa w biopsji	Objawowe; trwają badania dotyczące leczenia przeciwwirusowego i immunosupresji

*IVIG – immunoglobuliny podawane dożylnie.

podejrzewać u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, kardiomiopatią rozstrzeniową i nowymi zaburzeniami rytmu serca lub blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego bądź trzeciego stopnia, a także u pacjentów nieodpowiadających na standardowe leczenie [21].

Rzeczywista częstość występowania zapalenia mięśnia sercowego w populacji ogólnej jest nieznana. Biopsję endomiokardialną wykonuje się rzadko ze względu na postrzegane ryzyko oraz brak powszechnie akceptowanego i odpowiednio czułego standardu oceny histologicznej. Dane seroepidemiologiczne są trudne do interpretacji ze względu na heterotopowe działanie enterowirusów, które może być przyczyną amnestycznej odpowiedzi przeciwciał na inne szczepy wirusów Cocksackie grupy B [22]. Obserwacja, iż genomy wirusów wykrywa się częściej w tkance serca u pacjentów z przewlekłą kardiomiopatią rozstrzeniową niż u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną lub spowodowaną wadą zastawkową, przemawia za słuszością koncepcji, iż wirusowe zapalenie mięśnia sercowego jest przyczyną znacznej chorobowości w populacji ogólnej. Zapalenie mięśnia sercowego jest też ważną przyczyną nagłych zgonów [23], a także kardiomiopatii u dzieci [24]. W niedawnym długoterminowym badaniu dotyczącym zapalenia mięśnia sercowego u dzieci wykazano, że największe obciążenie związane z tą chorobą może ujawniać się dopiero po 6-12 latach od rozpoznania, kiedy te dzieci umierają lub wymagają przeszczepienia serca z powodu przewlekłej kardiomiopatii rozstrzeniowej [25].

Przyczyny

Wirusowe i powirusowe zapalenie mięśnia sercowego pozostaje główną przyczyną ostrej oraz przewlekłej kardiomiopatii rozstrzeniowej. W badaniach seroepidemiologicznych i molekularnych powiązано wirusy Cocksackie grupy B z epidemiami zachorowań na zapalenie mięśnia sercowego, które występowały od lat 50. do 90. XX wieku. Pod koniec lat 90. nastąpiła zmiana spektrum wirusów wykrywanych w biopsji endomiokardialnej: jak wynika z doniesień ze Stanów Zjednoczonych i Niemiec [6,26], zamiast wirusów Cocksackie grupy B zaczęto wykrywać adenowirusy, a w ciągu ostatnich 5 lat parwowirusa B19 oraz inne wirusy. W Japonii, a także w badaniu serologicznym dotyczącym zapalenia mięśnia sercowego w Stanach Zjednoczonych stwierdzono również związek między wirusem zapalenia wątroby typu C a zapaleniem mięśnia sercowego i kardiomiopatią rozstrzeniową [27,28]. Rzadziej z zapaleniem mięśnia sercowego wiązanych jest wiele innych wirusów, w tym wirus Epsteina-Barr, cytomegalowirus oraz ludzki wirus opryszczki typu 6. Duża liczba obserwacji, które wiążą wirusy z zapaleniem mięśnia sercowego, zaowocowała trwającymi próbami klinicznymi dotyczącymi leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z kardiomiopatią związaną z obecnością wirusa.

U pacjentów z ostrą lub przewlekłą kardiomiopatią oprócz wirusów należy brać pod uwagę również niektóre inne infekcyjne przyczyny zapalenia mięśnia sercowego. Zapalenie mięśnia sercowego może być następstwem

zakażenia *Borrelia burgdorferi* (czynnik wywołujący chorobę z Lyme), a u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego spowodowanym chorobą z Lyme stwierdza się niekiedy towarzyszące zakażenie *Ehrlichia* lub *Babesia* [29]. Zapalenie mięśnia sercowego w przebiegu choroby z Lyme należy podejrzewać u osób, które podróżowały do obszarów endemicznego występowania tej choroby lub zostały ugryzione przez kleszcza, zwłaszcza jeżeli stwierdza się u nich również zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego [30]. W większych obszarach Ameryki Środkowej i Południowej zakażenie *Trypanosoma cruzi* może przybierać postać ostrego zapalenia mięśnia sercowego lub przewlekłej kardiomiopatii, czasami z blokiem prawej odnogi pęczka Hisa lub blokiem przedniej wiązki lewej odnogi [31]. W tej chorobie echokardiografia lub wentrykulografia kontrastowa może ujawnić tętniak koniuszka lewej komory, odcinkowe zaburzenia kurczliwości lub rozlaną kardiomiopatię. Odcinkowe zaburzenia kurczliwości lub ubytki perfuzji, które nie odpowiadają obszarom zaopatrywanym przez poszczególne tętnice wieńcowe, można również stwierdzić w chorobach niezakaźnych, takich jak sarkoidoza serca oraz arytmogenna kardiomiopatia (dysplazja) prawej komory.

Zapalenie mięśnia sercowego jest najczęstszą nieprawidłowością stwierdzaną w badaniach autopsyjnych serca u pacjentów zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV): częstość występowania zapalenia mięśnia sercowego wśród tych chorych wynosi 50% lub więcej. Kardiomiopatia u zakażonych HIV może być spowodowana upośledzeniem kurczliwości serca przez glikoproteinę 120 HIV typu 1, nakładającą się zakażenie lub stosowane leki przeciwwirusowe [32].

Polekowe reakcje nadwrażliwości i układowe zespoły hipereozynofilii mogą być przyczyną swoistego zapalenia mięśnia sercowego, które często odpowiada na wyeliminowanie czynnika przyczynowego lub leczenie choroby podstawowej, chociaż nierzadko wymagane jest również adiuwantowe leczenie glikokortykosteroidami [33]. Z zapaleniem mięśnia sercowego z nadwrażliwości wiązano wiele leków, w tym niektóre leki przeciwdrgawkowe, antybiotyki i leki przeciwpsychotyczne. Eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego charakteryzuje się naciekami w mięśniu sercowym składającymi się głównie z granulocytów kwasochłonnych i może występować w połączeniu z chorobami układowymi, takimi jak zespół hipereozynofilowy, zespół Churga-Straussa, włóknienie endomiokardialne Löfflera, nowotwory oraz różne zakażenia pasożytnicze, w tym robakami jelitowymi lub pierwotniakami [34-36]. Eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego opisywano po szczepieniach przeciwko różnym chorobom, w tym ospie wietrznej [37,38]. Do przejawów klinicznych eozynofilowego zapalenia mięśnia sercowego należą zastoinowa niewydolność serca, włóknienie wsierdzia i zastawek oraz skrzepliny powstające na powierzchni wsierdzia. Rzadka choroba zwana ostrym martwiczym eozynofilowym zapaleniem mięśnia sercowego jest agresywną postacią eozynofilowego zapalenia mięśnia sercowego, która charakteryzuje się ostrym początkiem i dużą śmiertelnością [39].

Rzadkimi, ale ważnymi przyczynami kardiomiopatii są dwie idiopatyczne choroby o podobnej charakterystyce histologicznej – olbrzymiokomórkowe zapalenie mięśnia sercowego oraz sarkoidoza serca. Olbrzymiokomórkowe zapalenie mięśnia sercowego, ostrą chorobę związaną z dużym ryzykiem zgonu lub potrzebą przeszczepienia serca, uważa się za mającą głównie autoimmunologiczny charakter ze względu na jej związek z różnymi chorobami autoimmunologicznymi [40], grasiczakiem [41] oraz nadwrażliwością na leki [42]. Olbrzymiokomórkowe zapalenie mięśnia sercowego można czasami odróżnić od znacznie częstszego powirusowego zapalenia mięśnia sercowego na podstawie występowania częstoskurczu komorowego, bloku przedsionkowo-komorowego lub pogarszającego się przebiegu klinicznego pomimo optymalnego leczenia. U pacjentów, u których stwierdza się z pozoru przewlekłą kardiomiopatię rozstrzeniową, ale z nowo rozpoznanymi komorowymi zaburzeniami rytmu albo blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia, bądź też nie obserwuje się odpowiedzi na optymalne leczenie, bardziej prawdopodobna jest sarkoidoza serca, czyli ziarniniakowe zapalenie mięśnia sercowego [21].

Zapalenie mięśnia sercowego może występować jednocześnie z innymi kardiomiopatiami i może wywierać niekorzystny wpływ na przebieg kliniczny tych innych stanów. Na przykład rokowanie w amyloidozie serca jest o wiele gorsze, jeżeli stwierdza się histologiczne cechy zapalenia mięśnia sercowego [43]. Zapalenie mięśnia sercowego może wiązać się z pogorszeniem stanu klinicznego w przebiegu kardiomiopatii przerostowej, a w takich przypadkach w mięśniu sercowym można zidentyfikować przetrwały genom wirusa [44]. U dużego odsetka pacjentów z arytmogenną kardiomiopatią (dysplazją) prawej komory współistnieje zapalenie mięśnia sercowego; niektóre z tych przypadków wiążą się z zakażeniem wirusowym [45-47], którego znaczenie prognostyczne nie jest znane. Ostatnio doniesiono o aktywnym zakażeniu wirusem Cocksackie grupy B nawet u 40% pacjentów, którzy zmarli z powodu świeżego zawału mięśnia sercowego. U tych osób w kardiomiocytach objętych zapaleniem stwierdzono zaburzenia cytoszkieletu [48].

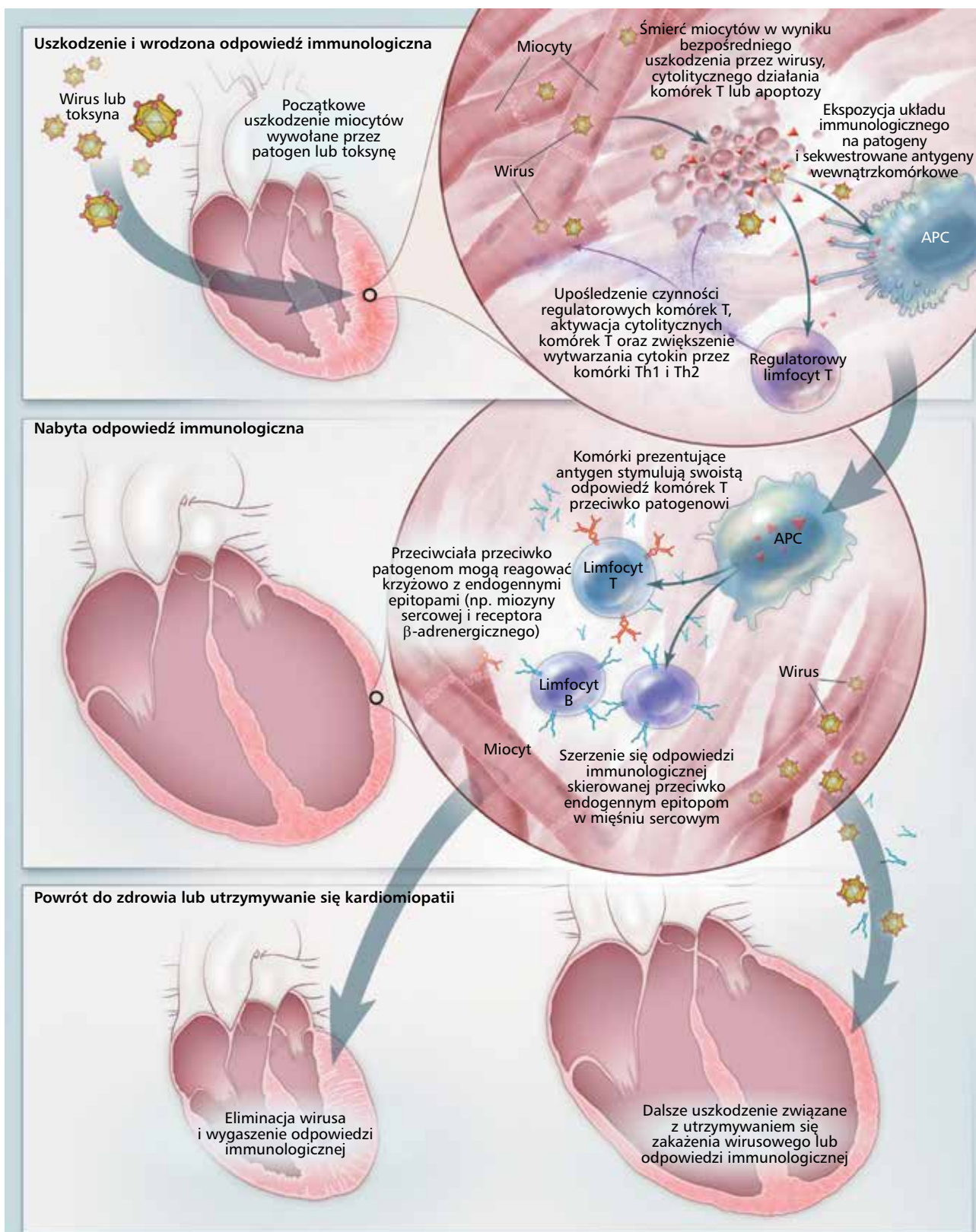
Cechy patogenetyczne

Większość informacji na temat molekularnej patogenetyki wirusowego i autoimmunologicznego zapalenia mięśnia sercowego uzyskano w modelach u gryzoni i izolowanych układach komórkowych, a nie w badaniach dotyczących tkanek człowieka [49]. Stwierdzono, że w tych modelach wirusy wnikają do miocytów serca lub makrofagów za pośrednictwem swoistych receptorów i koreceptorów. Na przykład receptorem wirusów Cocksackie grupy B oraz adenowirusów typu 2 i 5 jest ludzki receptor wirusów Cocksackie i adenowirusów [50,51]. Koreceptorem wirusów Cocksackie grupy B, który odgrywa rolę we wnikaniu wirusów serotypów B1, B2 i B5, jest czynnik DAF (decay accelerating factor, czynnik przyspieszający rozpad konwertaz C3 i C5 dopełniacza). Wydaje się, że różnice wią-

zania z tym koreceptorem wpływają na zjadliwość (wirulencję) wirusów [52]. Wirulencja wirusów Cocksackie grupy B jest również modyfikowana przez zmienność ich genomu [53], a także czynniki zależne od gospodarza, takie jak niedobór selenu [54] i ekspozycja na rtęć [55,56]. Lepsze poznanie tych genetycznych i środowiskowych czynników wpływających na wirulencję wirusów jest potrzebne w celu zrozumienia, dlaczego ogromna większość zakażeń wirusami „kardiotropowymi”, takimi jak enterowirusy, adenowirusy i parwowirus B19, nie prowadzi do wystąpienia kardiomiopatii [22,57,58].

Zasadnicze znaczenie w obronie organizmu gospodarza we wczesnej fazie zakażenia mają mechanizmy wrodzonej odpowiedzi immunologicznej (ryc. 2). Wirusy, białko M paciorkowców oraz niektóre białka gospodarza mogą inicjować wrodzoną odpowiedź immunologiczną za pośrednictwem kilku mechanizmów, które obejmują receptory TLR (toll-like receptors) oraz receptory PRR (pattern-recognition receptors, receptory rozpoznające swoiste struktury molekularne związane z patogenami) u pacjentów z uszkodzeniem tkanek [59]. Rozwój zapalenia mięśnia sercowego wymaga udziału MyD88, białka odgrywającego zasadniczą rolę w mechanizmach sygnałowych receptorów TLR komórek dendrytycznych [60]. Zakażenie wirusem Cocksackie grupy B prowadzi do zwiększenia ekspresji receptora TLR 4 na powierzchni makrofagów, stymuluje dojrzewanie komórek prezentujących antygen, prowadzi do uwalniania cytokin o działaniu prozapalnym [61] oraz upośledza regulacyjną czynność komórek T [62]. Z rozwojem kardiomiopatii wiąże się wytwarzanie zwiększonych ilości cytokin limfocytów T pomocniczych typu 1 (Th1) i typu 2 (Th2), które następuje po 6-12 godzinach od aktywacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [63]. Charakter wrodzonej odpowiedzi immunologicznej może więc determinować późniejsze nabyte odpowiedzi zależne od komórek T i B. Nie wiadomo, czy autoreaktywna odpowiedź immunologiczna prowadzi do eliminacji wirusa i przywrócenia prawidłowej czynności serca, czy też u poszczególnych osób dochodzi ostatecznie do progresji do stadium przewlekłej kardiomiopatii zależnej od mechanizmów immunologicznych.

Głównymi mediatorami uszkodzenia serca w eksperymentalnym autoimmunologicznym zapaleniu mięśnia sercowego są limfocyty T CD4⁺ [64,65]. Na przykład krążące komórki T, które charakteryzują się małą awidnością w stosunku do własnych antygenów, są w prawidłowych warunkach nieszkodliwe, ale mogą wywoływać chorobę serca zależną od mechanizmów immunologicznych, jeżeli będą stymulowane przez duże ilości własnych antygenów [66]. Wskazywano na udział odpowiedzi komórek T związanych z wytwarzaniem cytokin komórek Th1 i Th2 w patogenecie zapalenia mięśnia sercowego po zakażeniu wirusowym [67]. Ostatnio stwierdzono, że w zapaleniu mięśnia sercowego może również odgrywać rolę trzecia podgrupa limfocytów T pomocniczych, komórki Th17, które wytwarzają interleukinę 17 [68,69]. Zarówno komórki T CD4⁺, jak i komórki T CD8⁺ są istotnym czynnikiem w mysim modelu zapalenia mięśnia sercowego wywołanego przez wirusy Cocksackie grupy B [70].



RYCINA 2 Patogeneza zapalenia mięśnia sercowego.

Obecne poglądy na temat komórkowej i molekularnej patogenezy powirusowego i autoimmunologicznego zapalenia mięśnia sercowego opierają się wyłącznie na modelach zwierzęcych. W tych modelach progresję od ostrego uszkodzenia do przewlekłej kardiomiopatii rozstrzeniowej można w uproszczeniu przedstawić jako trój etapowy proces. Ostry czynnik uszkodzający powoduje uszkodzenie serca, odsłonięcie antygenów wewnątrzkomórkowych, takich jak miozyna sercowa, oraz aktywację wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. W ciągu tygodni rozwija się nasilone zapalenie wywołane przez swoiste mechanizmy immunologiczne zależne od limfocytów T oraz przeciwciał przeciwko patogenom i podobnym do nich endogennym epitopom w sercu. U większości pacjentów patogeny zostają wyeliminowane, a odpowiedź immunologiczna wygaszona bez poważniejszych następstw. U innych pacjentów wirus nie zostaje jednak wyeliminowany i wywołuje stałe uszkodzenie miocytów, a zapalenie w sercu może utrzymywać się ze względu na błędne rozpoznawanie endogennych antygenów sercowych jako czynników patogennych. APC – komórka prezentująca antygen.

Ta ważna rola limfocytów T w wielu eksperymentalnych modelach zapalenia mięśnia sercowego jest uzasadnieniem stosowania leczenia skierowanego przeciwko komórkom T u ludzi w przypadku ciężkiej kardiomiopatii z wyraźnymi cechami procesu autoimmunologicznego [71].

Krążące komórki T CD4⁺ pozostają zasadniczo pod kontrolą co najmniej jednej podgrupy regulatorowych komórek T [72]. Ono i wsp. [73] wykazali, że podgrupa regulatorowych komórek T, które charakteryzują się ekspresją CD4, czynnika transkrypcyjnego FOXP3 (forkhead box p3), a także dużą ilością receptora GITR (glukocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, receptor czynnika martwicy nowotworów indukowany przez glikokortykosteroidy), wpływa na przebieg autoimmunologicznego zapalenia mięśnia sercowego. Komórki T CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ są również ważnymi ujemnymi regulatorami procesu zapalnego w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego wywołanego przez wirusy Coxsackie grupy B [74]. Podgrupy regulatorowych komórek T nie były dotychczas przedmiotem badań w zapaleniu mięśnia sercowego u ludzi.

W przypadkach podejrzanego lub histologicznie potwierzonego limfocytarnego zapalenia mięśnia sercowego i kardiomiopatii rozstrzeniowej często stwierdza się autoprzeciwiacła przeciwko różnym antygenom serca [75,76]. Białko M paciorkowców oraz wirusy Coxsackie grupy B mają wspólne epitopy z miozyną sercową, która jest antygenem wewnątrzkomórkowym, a to podobieństwo antygenowe może być przyczyną reakcji krzyżowej przeciwciał i wytwarzania autoprzeciwciał [77]. Po wyeliminowaniu wirusa miozyna sercowa może stanowić endogenne źródło antygeny w przewlekłym zapaleniu mięśnia sercowego oraz stymulować przewlekłe zapalenie za pośrednictwem mechanizmów autoimmunologicznych. W serii badań przeprowadzonych w ciągu ubiegłej dekady opisano krzyżowe reakcje między miozyną sercową a endogennym białkiem występującym na powierzchni ludzkich komórek, lamininą. Laminina mogłaby więc być stale działającym bodźcem w przewlekłym zapaleniu mięśnia sercowego [78,79]. Ostatnio opisano przeciwciała przeciwko miozynie sercowej, które reagują krzyżowo z receptorem β_1 -adrenergicznym [77] i mogą przyczyniać się do apoptozy kardiomiocytów [80]. Odróżnienie autoreaktywności przeciwciał, która występuje powszechnie w przebiegu prawidłowych reakcji immunologicznych, od choroby autoimmunologicznej, w której przeciwciała przeciwko strukturom serca przyczyniają się do trwającej kardiomiopatii, sprawia jednak trudności badaczom.

Uszkodzenie mięśnia sercowego w czasie zakażenia enterowirusowego może również następować niezależnie od reakcji immunologicznych. Na przykład białkowe produkty genomu enterowirusów, takie jak wirusowa proteaza typu 2A, mogą trawić białka gospodarza, między innymi dystrofinę, a to może prowadzić do kardiomiopatii [81]. Wywołany w ten sposób niedobór dystrofiny nasila kardiomiopatię, która towarzyszy obecności enterowirusa [82]. Dane uzyskane w modelach eksperymentalnych wskazują na to, że wirusy Coxsackie grupy B mogą utrzy-

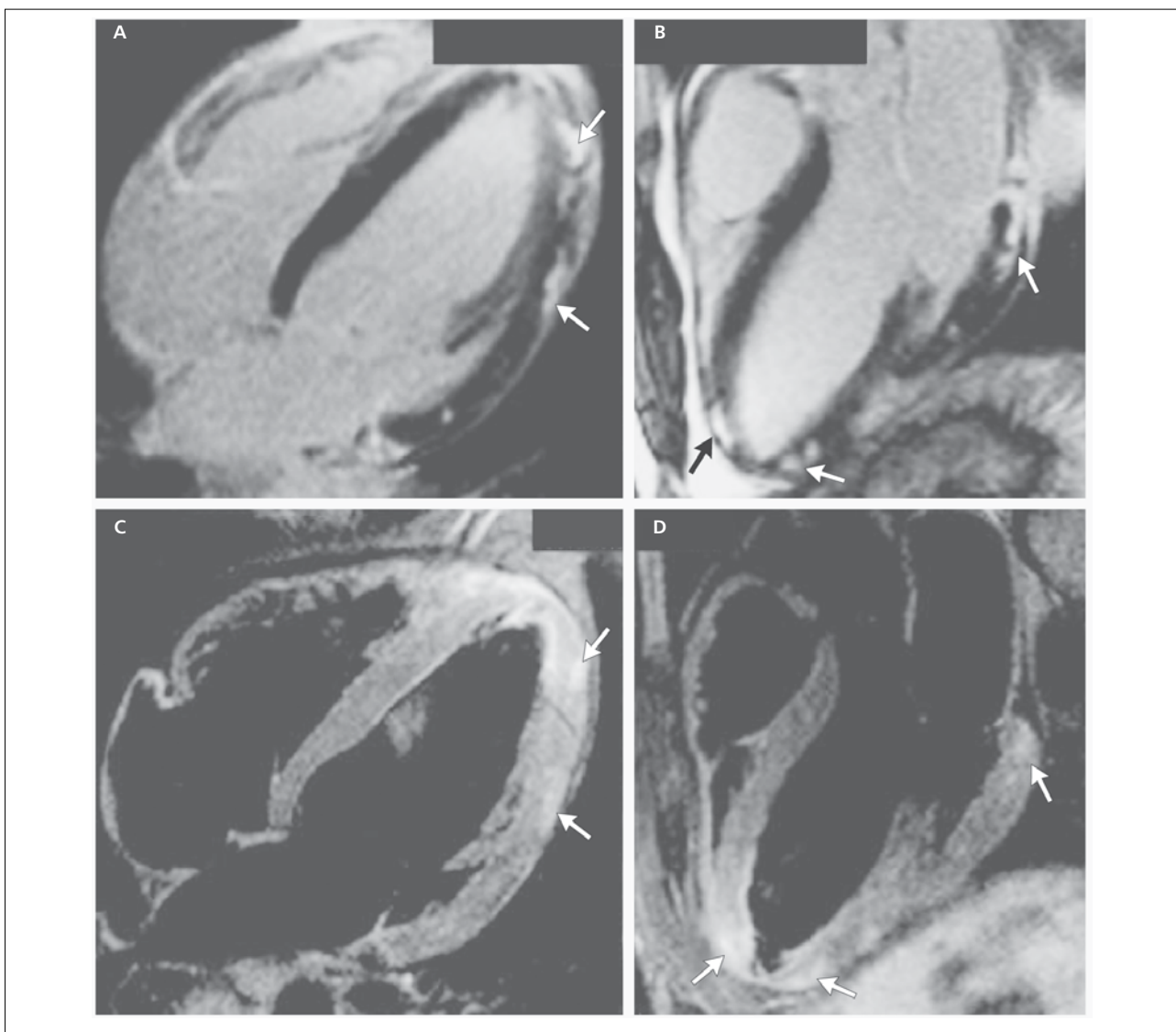
mywać się w mięśni sercowym w postaci genomu, który uległ częściowej delecji, co prowadzi do tlącego się, niecytolicznego, przewlekłego zakażenia serca [83]. Takie obserwacje, jeżeli zostaną potwierdzone u ludzi z kardiomiopatią rozstrzeniową, mogłyby ułatwić wyjaśnienie, w jaki sposób zakażenie enterowirusem może wywoływać przewlekłą kardiomiopatię rozstrzeniową przy braku cech zapalenia mięśnia sercowego [84].

Rozpoznanie

Stężenie biomarkerów uszkodzenia serca jest zwiększone u niewielu osób z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego, ale może ułatwiać potwierdzenie rozpoznania. Troponina I charakteryzuje się dużą swoistością (89%), ale ograniczoną czułością (34%) w rozpoznawaniu zapalenia mięśnia sercowego [85]. Dane kliniczne i eksperymentalne wskazują na to, że w ostrym zapaleniu mięśnia sercowego stężenie sercowej troponiny I jest zwiększone częściej niż aktywność frakcji MB kinazy kreatynowej [86]. Stwierdzono również związek pojedynczych biomarkerów serologicznych i obrazowych z niekorzystnymi klinicznymi wynikami leczenia. Na przykład, stosunkowo duże stężenie liganda Fas i interleukiny 10 w surowicy pozwala przewidywać zwiększone ryzyko zgonu [87,88], ale oznaczenia tych biomarkerów nie są powszechnie dostępne.

W ostrym zapaleniu mięśnia sercowego elektrokardiogram może wykazywać tachykardię zatokową oraz nieswoiste zmiany odcinka ST i załamka T. Niekiedy występują zmiany elektrokardiograficzne pozwalające podejrzewać świeży zawał mięśnia sercowego, w tym uniesienie odcinka ST, obniżenie odcinka ST oraz patologiczne załamki Q. Klinicznie zapaleniu mięśnia sercowego nierazko towarzyszy zapalenie osierdzia, które często manifestuje się typowymi dla tego stanu zmianami w elektrokardiogramie. Czułość elektrokardiografii w wykrywaniu zapalenia mięśnia sercowego jest mała (47%) [89]. Obecność załamków Q lub bloku lewej odnogi pęczka Hisa wiąże się z większą częstością zgonów lub potrzebą transplantacji serca [18,90].

Echokardiografia jest przydatna głównie w celu wykluczenia innych przyczyn niewydolności serca, ponieważ nie ma swoistych echokardiograficznych cech ostrego zapalenia mięśnia sercowego. W histologicznie potwierdzonym zapaleniu mięśnia sercowego opisywano obraz echokardiograficzny kardiomiopatii rozstrzeniowej, przerostowej, restrykcyjnej, a także niedokrwiennej. Segmentalne lub globalne zaburzenia kurczliwości w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego mogą imitować zawał serca [91]. W badaniu Myocarditis Treatment Trial w ostrym aktywnym zapaleniu mięśnia sercowego opisywano zwiększenie sferyczności i objętości lewej komory [92]. Piorunujące zapalenie mięśnia sercowego można odróżnić od ostrego zapalenia mięśnia sercowego na podstawie mniejszych rozmiarów jamy lewej komory oraz większej grubości jej ścian [93]. Zaburzenia czynności prawej komory były najsilniejszym wskaźnikiem predyk-



RYCINA 3 Rezonans magnetyczny serca ze wzmocnieniem kontrastowym u 24-letniego mężczyzny z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego.

Rezonans magnetyczny serca jest coraz częściej wykorzystywany do oceny w przypadkach podejrzenia ostrego zapalenia mięśnia sercowego oraz określania najwłaściwszych miejsc biopsji endomiokardialnej. Dodatkowych szczegółowych informacji dostarczają obrazy z opóźnionym wzmocnieniem za pomocą gadolinu (rycina A, strzałki), obrazy w projekcji czterojamowej (rycina B, strzałki), a także obrazy T2 zależne w projekcji trójjamowej (ryciny C i D, strzałki). Obrazy udostępniła dr Jeannette Schultz-Menger.

cyjnym zgonu lub konieczności transplantacji serca w grupie 23 osób z zapaleniem mięśnia sercowego potwierdzonym w biopsji [94].

Jako metodę diagnostyczną w przypadkach podejrzenia ostrego zapalenia mięśnia sercowego wykorzystuje się coraz częściej MR serca [95,96], który można również wykorzystywać do określania najwłaściwszych miejsc biopsji endomiokardialnej (ryc. 3). W badaniu, które przeprowadzili Mahrholdt i wsp., histopatologiczna ocena próbek pobranych podczas biopsji celowanej za pomocą MR serca z opóźnionym wzmocnieniem kontrastowym wykazała aktywne zapalenie mięśnia sercowego u 19 z 21 osób, natomiast taka ocena bez użycia opóźnionego wzmocnienia kontrastowego wykazała aktywne zapalenie mięśnia sercowego tylko u jednego z 7 osób [7]. Najlepszą kombinację czułości i swoistości stwierdzono dla połączonej oceny obrazów T1 i T2 zależnych [97].

Rola biopsji endomiokardialnej w ocenie chorób układu sercowo-naczyniowego była ostatnio tematem stanowiska naukowego opublikowanego przez American Heart Association we współpracy z American College of Cardiology i European Society of Cardiology [9]. Rangę zalecenia klasy I otrzymały dwie sytuacje kliniczne, które odpowiadają najczęstszym obrazom klinicznym piorunującego zapalenia mięśnia sercowego oraz olbrzymio-komórkowego zapalenia mięśnia sercowego. Biopsję endomiokardialną należy wykonywać u osób z niewyjaśnioną nową niewydolnością serca występującą od mniej niż 2 tygodni, która wiąże się z prawidłową wielkością lub rozstrzenią lewej komory oraz zaburzeniami hemodynamicznymi, ponieważ w takiej sytuacji należy podejrzewać piorunujące zapalenie mięśnia sercowego. Biopsja endomiokardialna jest również wskazana u pacjentów z niewyjaśnioną nową niewydolnością serca trwającą przez

2 tygodnie do 3 miesięcy, która wiąże się z rozstrzenią lewej komory oraz nowymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca lub blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia bądź drugiego stopnia typu Mobitza, a także u osób, u których w ciągu 1-2 tygodni nie obserwuje się odpowiedzi na standardowe leczenie, ponieważ taki obraz kliniczny pozwala podejrzewać olbrzymiokomorowe zapalenie mięśnia sercowego. Rola biopsji endomiokardialnej u pacjentów, u których nie stwierdza się żadnej z powyższych sytuacji klinicznych, nie została równie dobrze ustalona. Chorych ze wskazaniami do biopsji endomiokardialnej, którzy trafili do ośrodka bez odpowiedniego doświadczenia w tej dziedzinie, należy zasadniczo kierować do takich ośrodków, w których możliwe jest wykonanie biopsji.

Leczenie

Chorych z zapaleniem mięśnia sercowego, u których stwierdza się ostrą kardiomiopatię rozstrzeniową, należy leczyć zgodnie z obecnymi zaleceniami American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology i Heart Failure Society of America [98-100]. Podstawą postępowania terapeutycznego w ostrym zapaleniu mięśnia sercowego jest objawowe leczenie dysfunkcji lewej komory. U większości osób obserwuje się poprawę po zastosowaniu standardowego leczenia niewydolności serca, które obejmuje podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensynowego, beta-adrenolityków, takich jak metoprolol lub karwedilol, a w razie potrzeby również diuretyków. Jeżeli pomimo optymalnego leczenia zachowawczego stan chorego się pogarsza, publikowane opisy przypadków wskazują na rolę mechanicznego wspomaganie krążenia, na przykład za pomocą urządzeń do wspomaganie czynności komory oraz pozaustrojowej oksygenacji błonowej, jako leczenia pomostowego przed transplantacją serca lub poprawą stanu chorego [101-103]. Łączna przeżywalność po transplantacji serca z powodu zapalenia mięśnia sercowego jest podobna jak w przypadku innych przyczyn niewydolności serca [104].

Ponieważ nie ma żadnych prób klinicznych dotyczących leczenia niewydolności serca, które zostałyby przeprowadzone swoiście u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego, jedynymi badaniami odnoszącymi się do tego zagadnienia są te, w których opisano modele zwierzęce. Jak wynika z badań przeprowadzonych na gryzoniach z zapaleniem mięśnia sercowego, u których wysiłki fizyczne wiązały się ze zwiększeniem częstości zgonów [105], osoby w fazie rekonwalescencji po ostrym zapaleniu mięśnia sercowego powinny powstrzymywać się od aerobowych wysiłków fizycznych przez kilka miesięcy od wystąpienia klinicznych objawów choroby. Ponowne podejmowanie aktywności aerobowej zależy w pewnym stopniu od nasilenia dysfunkcji lewej komory oraz stopnia poprawy czynności serca [106]. Stosowanie kandesartanu zwiększało przeżywalność w mysim modelu wirusowego zapalenia mięśnia sercowego

(60% vs 18% w grupie, w której nie stosowano kandesartanu) [107]. Podawanie karteololu, nieselektywnego beta-adrenolityku, wiązało się z poprawą obrazu histopatologicznego i zmniejszeniem grubości ścian serca w zapaleniu mięśnia sercowego wywołanym przez wirusa Cocksackie grupy B [108]. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych było związane ze zwiększeniem śmiertelności [109-111]. W sumie dane te wskazują na zasadność odnoszenia obecnych wytycznych dotyczących leczenia niewydolności serca do osób z niewydolnością serca spowodowaną zapaleniem mięśnia sercowego.

U osób z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego leczenie zaburzeń rytmu serca również ma charakter objawowy, ponieważ takie zaburzenia rytmu zwykle ustępują po ostrej fazie choroby, która może trwać kilka tygodni. W wytycznych American Heart Association, American College of Cardiology i European Society of Cardiology z 2006 roku zalecono, aby zaburzenia rytmu serca u chorych z zapaleniem mięśnia sercowego leczyć konwencjonalnie [112]. Osoby z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego i objawową bradykardią lub całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym mogą jednak wymagać czasowej stymulacji. Chorzy z objawowymi lub utrwalonymi komorowymi zaburzeniami rytmu mogą wymagać podawania amiodaronu, a niekiedy wszczepienia kardiowertera-defibrylatora, nawet jeżeli wciąż występuje aktywne zapalenie. Znaczenie prognostyczne oraz leczenie nieutrwalonej arytmii komorowej w ostrym zapaleniu mięśnia sercowego nie były przedmiotem systematycznej oceny.

Stwierdzenie obecności genomu wirusa w biopsji endomiokardialnej jest wykorzystywane jako wskazówka terapeutyczna w ostrej i przewlekłej kardiomiopatii. W niektórych, ale nie wszystkich badaniach obecność genomu wirusa wiązała się z późniejszym pogorszeniem się czynności serca, potrzebą przeszczepienia serca lub zgonem [6,113]. Dane dotyczące stosowania leków przeciwwirusowych są obecnie ograniczone do modeli zwierzęcych i małych grup przypadków. W mysim modelu wirusowego zapalenia mięśnia sercowego leczenie przeciwwirusowe rybawiryną i interferonem alfa zmniejszało ciężkość uszkodzenia mięśnia sercowego oraz śmiertelność [114,115]. Leczenie przeciwwirusowe zastosowano tylko w jednej serii przypadków piorunującego zapalenia mięśnia sercowego [116]. Ponieważ u większości pacjentów z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego rozpoznanie stawia się dopiero po upływie tygodni od zakażenia wirusowego, jest mało prawdopodobne, aby leczenie przeciwwirusowe mogło zostać zastosowane na tyle wcześnie, aby mogło przynieść korzyść w ostrym wirusowym zapaleniu mięśnia sercowego. Stosowano natomiast z powodzeniem interferon u osób z przewlekłą stabilną kardiomiopatią rozstrzeniową, u których stwierdzono utrzymywanie się wirusa [117]. Po leczeniu przeciwwirusowym u wszystkich osób uzyskano eliminację wirusa, a w grupie leczonej stwierdzono również istotną poprawę czynności lewej komory. Skuteczne leczenie przeciwwirusowe lub szczepienia powinny być dopasowane do obecnie występujących wirusów, ponieważ wirusy wykrywane w sercu

zmieniają się: w latach 80. XX wieku wykrywano enterowirusy, w latach 90. adenowirusy, a obecnie parwowirusa B19 i ludzkiego wirusa opryszczki typu 6. Często są również współzakażenia [113,118].

Działanie przeciwwirusowe i immunomodulacyjne, które wykazano w modelach eksperymentalnych i niekontrolowanych grupach przypadków, pozwala sądzić, że dożylnie podawane immunoglobuliny (IVIG) mogłyby znaleźć zastosowanie terapeutyczne w zapaleniu mięśnia sercowego. W badaniu Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy wyniki leczenia u osób z ostrą kardiomiopatią rozstrzeniową, u których zastosowano IVIG, nie były jednak lepsze niż w grupie otrzymującej placebo [119]. Nie zaleca się zatem rutynowego stosowania IVIG w leczeniu ostrego zapalenia mięśnia sercowego u dorosłych. Stosowanie IVIG nie zostało poddane rygorystycznej ocenie w leczeniu przewlekłej kardiomiopatii rozstrzeniowej z cechami zapalenia lub utrzymywania się wirusa. IVIG mogą odgrywać rolę w leczeniu ostrego zapalenia mięśnia sercowego u dzieci [20,120].

Wyniki kilku randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych, w których stosowano leczenie immunosupresyjne w ostrym zapaleniu mięśnia sercowego, były negatywne lub jedynie granicznie korzystne [16,121]. Z badań tych wynika, że immunosupresja nie przynosi korzyści jako rutynowe leczenie ostrego limfocytarnego zapalenia mięśnia sercowego. W przyszłości próby kliniczne u osób z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego prawdopodobnie nie będą możliwe, ponieważ choroba ta jest rzadka, charakteryzuje się bardzo zmiennym rokowaniem klinicznym oraz wiąże się ze znaczną poprawą czynności lewej komory po zastosowaniu zwykłego leczenia [122]. W przeciwieństwie do limfocytarnego zapalenia mięśnia sercowego przeżywalność bez transplantacji u osób z olbrzymiokomórkowym zapaleniem mięśnia sercowego można zwiększyć, stosując połączenie cyklosporyny i glikokortykosteroidów [40]. Leczenie immunosupresyjne może odgrywać większą rolę u osób z przewlekłą kardiomiopatią o umiarkowanym lub znacznym nasileniu, u których po 6-12 miesiącach optymalnego leczenia mało prawdopodobna jest dalsza poprawa. W próbie klinicznej z udziałem 84 chorych z przewlekłą kardiomiopatią rozstrzeniową i ekspresją antygenów układu HLA na powierzchni kardiomiocytów stosowanie azatiopryny i prednizonu wiązało się z poprawą czynności serca oraz klasy czynnościowej według NYHA [123]. Do innych metod modyfikacji aktywacji immunologicznej, które ocenia się obecnie w tej populacji, należą immunoadsorpcja i immunomodulacja [124,125]

Podsumowanie i kierunki na przyszłość

W tym przeglądzie omówiono podejście do diagnostyki w przypadkach podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego w zależności od prawdopodobieństwa wykrycia choroby poddającej się swoistemu leczeniu. Głównym problemem wymagającym rozstrzygnięcia w przyszłości jest to, czy

rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego będzie nadal wymagało potwierdzenia histologicznego. MR serca jest obiecującym narzędziem, ale wymaga dodatkowej weryfikacji możliwości wykorzystywania tej metody do nieinwazyjnego rozpoznawania ostrego i przewlekłego zapalenia mięśnia sercowego, a także oceny rokowania w tych stanach. Na horyzoncie pojawiła się również analiza mRNA i markerów białkowych pochodzących ze składników krwi obwodowej, która być może pozwoli na wykrywanie istotnego klinicznie zapalenia w populacjach dużego ryzyka bez konieczności narażania chorych na zagrożenia związane z biopsją endomiokardialną [126]. Przedmiotem aktywnych badań jest leczenie subpopulacji z przewlekłym wirusowym lub niewirusowym zapaleniem mięśnia sercowego prowadzone w zależności od wyniku biopsji. Rozumienie immunologicznej regulacji wirusowego zakażenia serca opiera się głównie na badaniach prowadzonych w modelach zwierzęcych. Hipotezy sformułowane na podstawie analiz tych modeli będzie można w ciągu następnej dekady ocenić w badaniach u ludzi, mających na celu opracowanie nowych narzędzi diagnostycznych, a być może również metod leczenia swoistych dla poszczególnych szlaków.

Dr Cooper otrzymywał honoraria za konsultacje od firm Acambis, Asahi Kasei Kuraray Medical i Crucell, a także jest członkiem zarządu i prezesem Myocarditis Foundation. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

From The New England Journal of Medicine 2009; 360: 1526-1538. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

1. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1: 3-14.
2. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 915-920.
3. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006; 113: 593-595.
4. Herskowitz A, Ahmed-Ansari A, Neumann DA, et al. Induction of major histocompatibility complex antigens within the myocardium of patients with active myocarditis: a nonhistologic marker of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 624-632.
5. Maisch B, Portig I, Ristic A, Hufnagel G, Pankuweit S. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus: a status report. *Herz* 2000; 25: 200-209.
6. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008; 118: 639-648. [Erratum, *Circulation* 2008; 118 (12): e493.]
7. 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: 1250-1258.
8. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology* 2008; 246: 401-409.
9. Cooper LT, Baughman KL, 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.
10. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1617-1626.
 11. Hare JM, Baughman KL. Fulminant and acute lymphocytic myocarditis: the prognostic value of clinicopathological classification. *Eur Heart J* 2001; 22: 269-270.
 12. McCarthy RE III, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342: 690-695.
 13. McCully RB, Cooper LT, Schreiter S. Coronary artery spasm in lymphocytic myocarditis: a rare cause of acute myocardial infarction. *Heart* 2005; 91: 202-202.
 14. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006; 113: 876-890.
 15. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schönian U, Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID): first epidemiological results. *Herz* 2000; 25: 279-285.
 16. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995; 333: 269-275.
 17. Caforio A, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1326-1333.
 18. Magnani JW, Danik HJ, Dec GW Jr, DiSalvo TG. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J* 2006; 151: 463-470.
 19. Schwartz J, Sartini D, Huber S. Myocarditis susceptibility in female mice depends upon ovarian cycle phase at infection. *Virology* 2004; 330: 16-23.
 20. Amabile NF, Fraisse A, Bouvenot A, Chetaille P, Ovaert C. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart* 2006; 92: 1269-1273.
 21. Yazaki Y, Isobe M, Hiramitsu S, et al. Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 537-540.
 22. Pallansch MA. Coxsackievirus B epidemiology and public health concerns. *Curr Top Microbiol Immunol* 1997; 223: 13-30.
 23. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009; 119: 1085-1092.
 24. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1639-1646.
 25. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006; 296: 1867-1876.
 26. 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.
 27. Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, Tracy SM, Mason JW. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. *J Card Fail* 2006; 12: 293-298.
 28. Matsumori A. Hepatitis C virus infection and cardiomyopathies. *Circ Res* 2005; 96: 144-147.
 29. Jahangir A, Kolbert C, Edwards W, Mitchell P, Dumler JS, Persing DH. Fatal pancarditis associated with human granulocytic Ehrlichiosis in a 44-year-old man. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1424-1427.
 30. McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, Fisher JD, Feld M, Furman S. Lyme carditis: an important cause of reversible heart block. *Ann Intern Med* 1989; 110: 339-345.
 31. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 799-808.
 32. Chen F, Shannon K, Ding S, et al. HIV type 1 glycoprotein 120 inhibits cardiac myocyte contraction. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 777-784.
 33. Taliercio CP, Olney BA, Lie JT. Myocarditis related to drug hypersensitivity. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 463-468.
 34. Corssmit EP, Trip MD, Durrer JD. Löffler's endomyocarditis in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Cardiology* 1999; 91: 272-276.
 35. Spodick DH. Eosinophilic myocarditis. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 996-996.
 36. Corradi D, Vaglio A, Maestri R, et al. Eosinophilic myocarditis in a patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome: insights into mechanisms of myocardial cell death. *Hum Pathol* 2004; 35: 1160-1163.
 37. Barton M, Finkelstein Y, Opavsky M, et al. Eosinophilic myocarditis temporally associated with conjugate meningococcal C and hepatitis B vaccines in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 831-835.
 38. Arness MK, Eckart RE, Love SS, et al. Myopericarditis following smallpox vaccination. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 642-651.
 39. Cooper LT, Zehr KJ. Biventricular assist device placement and immunosuppression as therapy for necrotizing eosinophilic myocarditis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 544-548.
 40. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis -- natural history and treatment. *N Engl J Med* 1997; 336: 1860-1866.
 41. Kilgallen CM, Jackson E, Bankoff M, Salomon RN, Surks HK. A case of giant cell myocarditis and malignant thymoma: a postmortem diagnosis by needle biopsy. *Clin Cardiol* 1998; 21: 48-51.
 42. Daniels P, Tazelaar H, Edwards W, Cooper L. Giant cell myocarditis as a manifestation of drug hypersensitivity. *Cardiovasc Pathol* 2000; 9: 287-291.
 43. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 410-415.
 44. Frustaci A, Verardo R, Caldarulo M, Acconcia MC, Russo MA, Chimenti C. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration. *Eur Heart J* 2007; 28: 733-740.
 45. Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, Frustaci A. Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2305-2313.
 46. Basso C, Ronco F, Marcus F, et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J* 2008; 29: 2760-2771.
 47. Bowles NE, Ni J, Marcus F, Towbin JA. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 892-895.
 48. Andréoletti L, Ventéo L, Douche-Aourik F, et al. Active Coxsackievirus B infection is associated with disruption of dystrophin in endomyocardial tissue of patients who died suddenly of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2207-2214.
 49. Tam PE. Coxsackievirus myocarditis: interplay between virus and host in the pathogenesis of heart disease. *Viral Immunol* 2006; 19: 133-146.
 50. Bergelson JM, Cunningham JA, Drouguett G, et al. Isolation of a common receptor for Coxsackie B virus and adenoviruses types 2 and 5. *Science* 1997; 275: 1320-1323.
 51. Coyne CB, Bergelson JM. Virus-induced Abl and Fyn kinase signals permit coxsackievirus entry through epithelial tight junctions. *Cell* 2006; 124: 119-131.
 52. Martino TA, Petric M, Brown M, et al. Cardiovirulent coxsackieviruses and the decay-accelerating factor (CD55) receptor. *Virology* 1998; 244: 302-314.

53. Tracy S, Höfling K, Pirruccello S, Lane PH, Reyna SM, Gauntt CJ. Group B coxsackievirus myocarditis and pancreatitis: connection between viral virulence phenotypes in mice. *J Med Virol* 2000; 62: 70-81.
54. Beck MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nat Med* 1995; 1: 433-436.
55. Ilbäck NG, Wesslén L, Fohlman J, Friman G. Effects of methyl mercury on cytokines, inflammation and virus clearance in a common infection (coxsackie B3 myocarditis). *Toxicol Lett* 1996; 89: 19-28.
56. Cooper LT, Rader V, Ralston NV. The roles of selenium and mercury in the pathogenesis of viral cardiomyopathy. *Congest Heart Fail* 2007; 13: 193-199.
57. Gifford R, Dalldorf G. Morbid anatomy of experimental Coxsackie virus infection. *Am J Pathol* 1951; 27: 1047-1063.
58. Gauntt CJ, Pallansch MA. Coxsackievirus B3 clinical isolates and murine myocarditis. *Virus Res* 1996; 41: 89-99. [Erratum, *Virus Res* 1996; 45: 69.]
59. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 301-305.
60. Fuse K, Chan G, Liu Y, et al. Myeloid differentiation factor-88 plays a crucial role in the pathogenesis of Coxsackievirus B3-induced myocarditis and influences type I interferon production. *Circulation* 2005; 112: 2276-2285.
61. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Viruses as adjuvants for autoimmunity: evidence from Coxsackievirus-induced myocarditis. *Rev Med Virol* 2005; 15: 17-27.
62. Frisancho-Kiss S, Davis SE, Nyland JF, et al. Cutting edge: cross-regulation by TLR4 and T cell Ig mucin-3 determines sex differences in inflammatory heart disease. *J Immunol* 2007; 178: 6710-6714.
63. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Gatewood S, et al. Mast cells and innate cytokines are associated with susceptibility to autoimmune heart disease following coxsackievirus B3 infection. *Autoimmunity* 2004; 37: 131-145.
64. Eriksson U, Ricci R, Hunziker L, et al. Dendritic cell-induced autoimmune heart failure requires cooperation between adaptive and innate immunity. *Nat Med* 2003; 9: 1484-1490. [Erratum, *Nat Med* 2004; 10: 105.]
65. Kodama M, Hanawa H, Saeki M, et al. Rat dilated cardiomyopathy after autoimmune giant cell myocarditis. *Circ Res* 1994; 75: 278-284.
66. Zehn D, Bevan MJ. T cells with a low avidity for a tissue-restricted antigen routinely evade central and peripheral tolerance and cause autoimmunity. *Immunity* 2006; 25: 261-270.
67. Huber SA, Pfaeffle B. Differential Th1 and Th2 cell responses in male and female BALB/c mice infected with coxsackievirus group B type 3. *J Virol* 1994; 68: 5126-5132.
68. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 950-957.
69. Rangachari M, Mauermann N, Marty RR, et al. T-bet negatively regulates autoimmune myocarditis by suppressing local production of interleukin 17. *J Exp Med* 2006; 203: 2009-2019.
70. Opavsky MA, Penninger J, Aitken K, et al. Susceptibility to myocarditis is dependent on the response of alphabeta T lymphocytes to coxsackievirus infection. *Circ Res* 1999; 85: 551-558.
71. Perens G, Levi DS, Alejos JC, Wetzel GT. Muronomab-CD3 for pediatric acute myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 21-26.
72. Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell* 2000; 101: 455-458.
73. Ono M, Shimizu J, Miyachi Y, Sakaguchi S. Control of autoimmune myocarditis and multiorgan inflammation by glucocorticoid-induced TNF receptor family-related protein (high), Foxp3-expressing CD25+ and CD25- regulatory T cells. *J Immunol* 2006; 176: 4748-4756.
74. Huber SA, Feldman AM, Sartini D. Coxsackievirus B3 induces T regulatory cells, which inhibit cardiomyopathy in tumor necrosis factor-alpha transgenic mice. *Circ Res* 2006; 99: 1109-1116.
75. Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, McKenna WJ. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 411-417.
76. Schulze K, Becker BF, Schauer R, Schultheiss HP. Antibodies to ADP-ATP carrier -- an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy -- impair cardiac function. *Circulation* 1990; 81: 959-969.
77. Li Y, Heuser JS, Cunningham LC, Kosanke SD, Cunningham MW. Mimicry and antibody-mediated cell signaling in autoimmune myocarditis. *J Immunol* 2006; 177: 8234-8240.
78. Galvin JE, Hemric ME, Ward K, Cunningham MW. Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin. *J Clin Invest* 2000; 106: 217-224.
79. Antone SM, Adderson EE, Mertens NM, Cunningham MW. Molecular analysis of V gene sequences encoding cytotoxic anti-streptococcal/anti-myosin monoclonal antibody 36.2.2 that recognizes the heart cell surface protein laminin. *J Immunol* 1997; 159: 5422-5430.
80. Huber SA, Budd RC, Rossner K, Newell MK. Apoptosis in coxsackievirus B3-induced myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 887: 181-190.
81. Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med* 1999; 5: 320-326.
82. Badorff C, Knowlton KU. Dystrophin disruption in enterovirus-induced myocarditis and dilated cardiomyopathy: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol* 2004; 193: 121-126.
83. Kim KS, Tracy S, Tappich W, et al. 5'-Terminal deletions occur in coxsackievirus B3 during replication in murine hearts and cardiac myocyte cultures and correlate with encapsidation of negative-strand viral RNA. *J Virol* 2005; 79: 7024-7041.
84. Li Y, Bourlet T, Andreoletti L, et al. Enteroviral capsid protein VP1 is present in myocardial tissues from some patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 231-234.
85. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163-168.
86. Lauer B, Niederau C, Kühl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354-1359.
87. Sheppard R, Bedi M, Kubota T, et al. Myocardial expression of fas and recovery of left ventricular function in patients with recent-onset cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1036-1042.
88. Nishii M, Inomata T, Takehana H, et al. Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1292-1297.
89. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J* 1992; 124: 455-467.
90. Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, Takeno M, Honda Y, Yano K. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn Heart J* 1998; 39: 763-774.
91. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart* 2000; 84: 245-250.
92. Mendes LA, Picard MH, Dec GW, Hartz VL, Palacios IF, Davidoff R. Ventricular remodeling in active myocarditis: Myocarditis Treatment Trial. *Am Heart J* 1999; 138: 303-308.
93. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 227-232.

94. Mendes LA, Dec GW, Picard MH, Palacios IF, Newell J, Davidoff R. Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am Heart J* 1994; 128: 301-307.
95. Laissy JP, Messin B, Varenne O, et al. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest* 2002; 122: 1638-1648.
96. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998; 97: 1802-1809.
97. Abdel-Aty H, Boyé 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: 1815-1822.
98. Hunt S. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: e1-e82. [Erratum, *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1503-5.]
99. Adams K, Lindenfeld J, Arnold J, Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006; 12: 10-38.
100. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-989.
101. Farrar DJ, Holman WR, McBride LR, et al. Long-term follow-up of Thoratec ventricular assist device bridge-to-recovery patients successfully removed from support after recovery of ventricular function. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 516-521.
102. Chen YS, Yu HY. Choice of mechanical support for fulminant myocarditis: ECMO vs. VAD? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 931-932.
103. Topkara VK, Dang NC, Barili F, et al. Ventricular assist device use for the treatment of acute viral myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1190-1191.
104. Moloney ED, Egan JJ, Kelly P, Wood AE, Cooper LT Jr. Transplantation for myocarditis: a controversy revisited. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1103-1110.
105. Cabinian AE, Kiel RJ, Smith F, Ho KL, Khatib R, Reyes MP. Modification of exercise-aggravated coxsackievirus B3 murine myocarditis by T lymphocyte suppression in an inbred model. *J Lab Clin Med* 1990; 115: 454-462.
106. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Pyeritz RE, Towbin JA, Udelson JE. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1340-1345.
107. Saegusa S, Fei Y, Takahashi T, et al. Oral administration of candesartan improves the survival of mice with viral myocarditis through modification of cardiac adiponectin expression. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 155-160.
108. Tominaga M, Matsumori A, Okada I, Yamada T, Kawai C. Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy: beneficial effect of carteolol in mice. *Circulation* 1991; 83: 2021-2028.
109. Khatib R, Reyes MP, Smith F, Khatib G, Rezkalla S. Enhancement of coxsackievirus B4 virulence by indomethacin. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 116-120.
110. Costanzo-Nordin MR, Reap EA, O'Connell JB, Robinson JA, Scanlon PJ. A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1078-1082.
111. Rezkalla S, Khatib R, Khatib G, et al. Effect of indomethacin in the late phase of coxsackievirus myocarditis in a murine model. *J Lab Clin Med* 1988; 112: 118-121.
112. Zipes D, Camm A, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e385-e484.
113. Kuhl U, Pauschinger M, Seeborg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112: 1965-1970.
114. Matsumori A, Crumpacker CS, Abelmann WH. Prevention of viral myocarditis with recombinant human leukocyte interferon alpha A/D in a murine model. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1320-1325.
115. Okada I, Matsumori A, Matoba Y, Tominaga M, Yamada T, Kawai C. Combination treatment with ribavirin and interferon for coxsackievirus B3 replication. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 569-573.
116. Ray CG, Icenogle TB, Minnich LL, Copeland JG, Grogan TM. The use of intravenous ribavirin to treat influenza virus-associated acute myocarditis. *J Infect Dis* 1989; 159: 829-836. [Erratum, *J Infect Dis* 1989; 160: 564.]
117. 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.
118. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114: 1581-1590.
119. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 2254-2259.
120. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994; 89: 252-257.
121. Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, et al. A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1061-1068.
122. Stanton C, Mookadam F, Cha S, et al. Greater symptom duration predicts response to immunomodulatory therapy in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 128: 38-41.
123. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001; 104: 39-45.
124. Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC, et al. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 228-236.
125. Staudt A, Hummel A, Ruppert J, et al. Immunoabsorption in dilated cardiomyopathy: 6-month results from a randomized study. *Am Heart J* 2006; 152 (4): 712.e1-712.e6.
126. Oberg AL, Mahoney DW, Eckel-Passow JE, et al. Statistical analysis of relative labeled mass spectrometry data from complex samples using ANOVA. *J Proteome Res* 2008; 7: 225-233.



Komentarz

dr hab. n. med. Zofia T. Bilińska
I Klinika Choroby Wieńcowej,
Instytut Kardiologii, Warszawa-Anin

POSTĘPY W WYJAŚNIENIU PATOMECHANIZMU ZAPALENIA MIĘŚNIA SERCOWEGO

Definicja

W klasycznej definicji według kryteriów Dallas o aktywnym zapaleniu mięśnia sercowego (ZMS) mówi się wtedy, gdy stwierdza się rozsiany lub wieloogniskowy naciek zapalny z towarzyszącą martwicą lub uszkodzeniem przyległych kardiomiocytów oraz o granicznym ZMS, gdy nie ma jeszcze uszkodzenia, a rozwija się naciek zapalny. W przypadku granicznego ZMS wskazane jest wykonanie kolejnej biopsji, aby sprawdzić, czy rozwinęło się aktywne ZMS [1].

Do rozpoznania ZMS konieczne jest stwierdzenie w nacieku zapalnym obecności limfocytów T [2]. Cooper wymienia różne przeciwciała niezbędne w diagnostyce immunohistologicznej. W ZMS najważniejsze są przeciwciała przeciwko CD3 (limfocyty T), przeciwko CD4 (limfocyty T pomocnicze) i przeciwko CD8 (limfocyty T supresorowe). Często spotyka się makrofagi (CD68), odpowiedzialne za usuwanie uszkodzonych martwiczych komórek. Rzadko, zwykle w ZMS o piorunującym przebiegu, także w olbrzymiokomórkowym zapaleniu mięśnia sercowego (GCM) spotyka się komórki z markerem CD20 (limfocyty B).

Obraz kliniczny

W tabeli Cooper wymienia 7 najczęstszych scenariuszy klinicznych, w których możemy podejrzewać ZMS z uwzględnieniem czasu trwania choroby, danych patologicznych, rokowania i leczenia. Korespondują one ze scenariuszami klinicznymi przedstawionymi we wspólnym stanowisku AHA/ACC/ESC w sprawie wskazań do wykonywania biopsji endomiokardialnej [3].

Jedynie dwie sytuacje: scenariusz drugi (ZMS o piorunującym przebiegu) oraz scenariusz trzeci (postępująca niewydolność serca, brak odpowiedzi na leczenie, pojawianie się nowych bloków przedsionkowo-komorowych czy częstoskurczów komorowych), a więc podejrzenie GCM, są wskazaniami do biopsji endomiokardialnej u chorych z ZMS (poziom zaleceń I).

Korelacje patologiczne pierwszego scenariusza klinicznego (ZMS naśladujące zawał mięśnia sercowego) nieco zaskakują. U chorych z ZMS naśladującym zawał serca biopsja jest wykonywana rzadko. W pracy Kuhla i wsp. opublikowanej w *Circulation* w 2003 r. [4] autorzy stwierdzili aktywne ZMS w biopsji jedynie u 1 spośród 24 chorych, natomiast stwierdzono obecność genomu parwowirusa B19, enterowirusa i adenowirusa

u łącznie 71% chorych. Cooper cytuje pracę Angelini i wsp. [5], którzy oceniali biopsję endomiokardialną 12 chorych z ZMS naśladującym zawał mięśnia sercowego metodą histopatologiczną i immunohistologiczną; u 6 z nich (50%) stwierdzono aktywne ZMS według kryteriów Dallas, natomiast immunohistologicznie tylko jeden chory nie miał ZMS. W 1996 roku w *Heart* [6] opublikowano pracę Kuhla i wsp., którzy jako pierwsi zastosowali kryteria immunohistologiczne dla rozpoznawania przewlekłego procesu zapalnego (przewlekłe ZMS/kardiomiopatia zapalna), ale nie dla oceny ostrego stanu kardiologicznego, jakim jest ostre ZMS. Autorzy badali obecność limfocytów T w biopsji endomiokardialnej u 170 pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową (KMR) oraz u 85 osób z innymi chorobami serca. Jako kryterium rozpoznania zapalenia Kuhl i wsp. przyjęli liczbę komórek CD3⁺ (limfocytów T) >2/hpf (pole widzenia o dużym powiększeniu × 400), czyli >7,0 CD3⁺ limfocytów/mm² tkanki endomiokardialnej. Angelini i wsp. jako ilościowe kryterium immunohistologicznego rozpoznania ZMS przyjęli liczbę limfocytów >2,5 komórek CD3⁺/hpf. W 1999 r. grupa Maischa w ramach Word Heart Federation/International Society Federation of Cardiology uzupełniła kryteria Dallas o ocenę immunohistochemiczną, dołączając jako kryterium zapalenia liczbę leukocytów ≥14/mm² tkanki miokardialnej [7]. To kryterium przyjęli Frustraci i wsp. [8] w cytowanej przez Coopera pracy dotyczącej chorych, u których rozpoznano aktywne ZMS w biopsji w przebiegu dekompensacji kardiomiopatii przerostowej. Trzeba podkreślić, że nie ma zgodności wśród ekspertów odnośnie do kryteriów immunohistologicznych rozpoznania ZMS w biopsji endomiokardialnej.

Ponadto Cooper pisze także o innych odkryciach u chorych z ZMS naśladującym zawał mięśnia sercowego, takich jak GCM [9] czy też eozynofilowe ZMS [10]. W tych przypadkach przebieg choroby był piorunujący, występowała ciężka niewydolność serca. Natomiast większość chorych z ZMS naśladującym zawał serca ma łagodny przebieg choroby i bardzo dobre rokowanie.

Czynniki wywołujące

Cooper zwraca uwagę na zmianę znaczenia czynników etiologicznych ZMS w ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci. Początkowo najczęściej rozpoznawano infekcje wirusem Coxsackie (lata 70. i 80. ubiegłego wieku), w latach 90. dominowały zakażenia adenowirusami, a obecnie najwięcej mówi się o parwowirusie

B19. Niemniej pojawiają się już doniesienia o występowaniu parwowirusa B19 także w próbkach autopsyjnych u chorych bez ZMS czy też KMR [11], a także u osób bez żadnych objawów [12]. Podkreśla się również znaczenie wirusów z rodziny *Herpesviridae*, zwłaszcza w ZMS u dzieci. Współistnienie infekcji cytomegalowirusem i parwowirusem B19 lub enterowirusem może prowadzić do piorunującego ZMS u dzieci [13]. Złożone infekcje stwierdza się również u dorosłych z dysfunkcją lewej komory [14].

Ponadto autor artykułu zwraca uwagę na możliwość występowania, obok boreliozy, także innych chorób przenoszonych przez kleszcze, takich jak babeszjoza i ehrlichioza, jako współwystępujące infekcje, które mogą prowadzić do ZMS.

Współistnienie ZMS i KMR u chorych z HIV przestało być takim problemem od czasu włączenia do leczenia terapii HAART (wysokiej aktywnej terapii antyretrowirusowej) [15], mówi się o 7-krotnym spadku występowania ZMS w przebiegu AIDS [16]. Pojawiło się natomiast pojęcie zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej, w którym w przebiegu szybkiej odnowy immunologicznej może dochodzić do patologicznej odpowiedzi w obrębie serca. Opisano przypadek ostrego ZMS z groźną arytmia komorową oporną na leczenie u chorego na AIDS, u którego stwierdzono szybką wczesną odpowiedź na terapię HAART [17].

Oczywiście nie można wykluczyć rozwoju ZMS w przebiegu innych kardiomiopatii, takich jak kardiomiopatia przerostowa czy amyloidoza. Niemniej biorąc pod uwagę fakt, że w przebiegu tych chorób występują istotne zmiany w mikrokrążeniu (pogrubienie ścian naczyń, zmniejszenie światła), nie jest zatem wykluczone, że bezpośrednio [18] czy też w wyniku dołączenia się czynnika dodatkowego, jak np. infekcji wirusowej, może dojść do bardzo nasilonych zaburzeń przepływu w mikrokrążeniu i w ten sposób do gwałtownego pogorszenia hemodynamicznego. Frustraci i wsp. stwierdzili obecność genomu wirusa u 12% chorych, a u 67% chorych – obecność aktywnego ZMS według kryteriów Dallas w kardiomiopatii przerostowej w przebiegu ostrej dekomensacji [8].

Cechy patogenetyczne

Interesujące jest to, gdzie lokalizują się wirusy w mięśniu sercowym? Enterowirusy i Cocksackiewirusy, HCV i cytomegalowirus zakażają wyłącznie kardiomiocyty w sercu, adenowirus – kardiomiocyty, fibroblasty i komórki śródbłonna, z kolei wirus grypy rezyduje w makrofagach i limfocytach [19]. Badania z zastosowaniem radioaktywnej hybrydyzacji *in situ* pozwoliły na wykazanie obecności parwowirusa B19 wyłącznie w komórkach endotelialnych [20]. Z kolei metodą laserowego pozyskiwania mikroskrawków wykryto genom wirusa Epsteina-Barr w kardiomiocytach u 6% chorych z kardiomiopatią zapalną [21].

Cooper podkreśla znaczenie odkrycia wspólnego receptora dla wirusów Cocksackie i adenowirusów na kardiomiocytach. Receptor Cocksackiewirusa-adenowirusa (CAR) jest zlokalizowany w kardiomiocycie we wstawkach [19]. Bez ekspresji CAR w kardiomiocycie, nie dochodzi do zapalenia w miokardium. CAR nie jest jedynym receptorem, jaki wykorzystują wirus Cocksackie B i adenowirusy. Oprócz CAR wirusy Cocksackie B wykorzystują także czynnik przyspieszający rozkład – molekułę CD55 jako receptor ułatwiający miejscowe nagromadzenie wirusa w sąsiedztwie CAR. Z kolei adenowirusy wykorzystują integryny $\alpha_v\beta_3$ i $\alpha_v\beta_5$ jako koreceptory do zakażenia komórek. Poziom ekspresji CAR w kardiomiocycie decyduje o podatności na zakażenie wirusowe.

Kolejnym ważnym odkryciem w zrozumieniu patogenezы ZMS jest odkrycie receptora Toll u muszki owocowej *Drosophila*, który rozpoznaje wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP), tzw. wzór molekularny związany z patogenem i bierze udział w odporności wrodzonej. Poznano już 10 odmian tego Toll podobnego receptora u ludzi. Receptory Toll podobne znajdują się na powierzchni komórki, ale także w kompartmentach endosomów wewnątrz komórki [19]. W ZMS wywołanym przez RNA wirusy po wkroczeniu do komórki za pośrednictwem receptorów wirus zrzuca osłonkę białkową i nić dodatnia RNA służy jako matryca do utworzenia nici ujemnej wirusowej RNA, za pomocą wirusowej polimerazy i innych procesów w komórce. W pośrednim stadium, powstaje dwuniciowy (double-stranded) RNA (nić dodatnia RNA – nić ujemna RNA). To właśnie dsRNA jest jedynym z PAMP, które reagują z receptorami Toll. Poprzez receptory Toll aktywowane są kinazy związane z receptorem dla interleukiny 1, które z kolei poprzez cząsteczkę adaptacyjną, MyD88, aktywują czynnik jądrowy NF- κ B. NF- κ B aktywuje syntezę cytokin, takich jak TNF, IL-1 i innych czynników, które biorą udział w odporności typu natychmiastowego (np. interferon). Czynniki różnicowania mieloidu (MyD88) wydaje się odgrywać kluczową rolę w rozwoju ZMS wywołanego CVB3 u myszy [22]. Brak ekspresji tego czynnika u (MyD88^{-/-}) myszy z ZMS wywołanym CVB3 wydłuża znacząco życie w porównaniu do myszy w grupy kontrolnej, istotnie redukuje stan zapalny i stężenia wirusa w sercu.

Kolejnym ważnym osiągnięciem ostatnich lat w zrozumieniu patogenezы wirusowego ZMS, jak pisze prof. Cooper jest wykazanie bezpośredniego działania cytotoksycznego replikujących wirusów. Badorff i wsp. wykazali, że proteaza 2A enterowirusa rozszczepia dystrofina, naśladując w ten sposób znane defekty genetyczne spotykane w dystrofiach mięśniowych, a także w kardiomiopatii rozstrzeniowej związanej z chromosomem X [23]. Proteazy enterowirusowe mogą wywołać apoptozę kardiomiocytów.

Cooper podkreśla kluczowe znaczenie limfocytów T w rozwoju ZMS. Myszy pozbawione limfocytów T pomocniczych i cytotoksycznych charakteryzują się mniejszą śmiertelnością i mniejszym nasileniem zmian zapalnych w mięśniu sercowym po infekcji wirusem CVB3. Co ciekawe, mimo całkowitego braku limfocytów T nie stwierdzono istotnej różnicy w mianie wirusów po infekcji CVB3 w porównaniu do myszy z grupy kontrolnej, ocenianych w 4 i 7 dniu po inokulacji wirusem, co wskazuje, że mogą zostać uruchomione mechanizmy usuwania wirusa, niezależne od limfocyta T [19,24]. Jest to kolejny argument na korzyść stosowania terapii skierowanej przeciwko limfocytom T w leczeniu ciężkich postaci ZMS u ludzi.

Autor ciekawie przedstawia rolę autoprzeciwciał w ZMS i powstawaniu KMR. Wskazuje, że konieczne jest odróżnienie autoreaktywności przeciwciał, która występuje w czasie prawidłowej reakcji immunologicznej od choroby autoimmunologicznej, w której przeciwciała przyczyniają się do postępującego uszkodzenia narządu.

Rozpoznanie i leczenie

Chorzy z ZMS naśladującym zawał mięśnia sercowego mają bóle w klatce piersiowej. Najczęściej identyfikuje się w biopsji parwowirusa B19, który zakaża komórki endotelialne i powoduje obstrukcję mikrokrążenia. U chorych z ZMS wywołanym parwowirusem B19 udowodniono występowanie skurczu tętnic wieńcowych, jako przyczyny bólu [25], stąd korzystna odpowiedź kliniczna na małe dawki antagonistów wapnia. Cooper podkreśla rosnącą rolę MR w diagnostyce ZMS, przedstawioną niedawno w *Journal of the American College of Cardiology White Paper* [26], a także ponownie omawia wspólne stanowisko AHA/ACC/ESC w sprawie wykonywania biopsji endomiokardialnej [3].

Autor bardzo rozważnie i krytycznie ocenia te najbardziej kontrowersyjne terapie, takie jak leczenie przeciwwirusowe, immunosupresyjne, a także immunoadsorpcje/immunomodulację. Warto ten tekst dokładnie przestudiować.

Piśmiennictwo

1. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al.: Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987, 1 (1): 3-14.
2. Davies MJ, Ward DE: How can myocarditis be diagnosed and should it be treated? *Br Heart J* 1992, 68 (4): 346-347.
3. Cooper LT, Baughman KL, 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. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50 (19): 1914-1931.

4. Kuhl U, Pauschinger M, Bock T, et al.: Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 2003, 108 (8): 945-950.
5. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, et al.: Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart* 2000, 84 (3): 245-250.
6. Kuhl U, Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP: Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1996, 75 (3): 295-300.
7. Maisch B, Bultmann BD, Factor SM, et al.: World Heart Federation consensus conferences' definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy. 1999, 4: 3-4.
8. Frustaci A, Verardo R, Caldarulo M, et al.: Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration. *Eur Heart J* 2007, 28 (6): 733-740.
9. 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, 336 (26): 1860-1866.
10. Galiuto L, Enriquez-Sarano M, Reeder GS, et al.: Eosinophilic myocarditis manifesting as myocardial infarction: early diagnosis and successful treatment. *Mayo Clin Proc* 1997, 72 (7): 603-610.
11. Schenk T, Enders M, Pollak S, et al.: High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. *J Clin Microbiol* 2009, 47 (1): 106-110.
12. Corcioli F, Zakrzewska K, Rinieri A, et al.: Tissue persistence of parvovirus B19 genotypes in asymptomatic persons. *J Med Virol* 2008, 80 (11): 2005-2011.
13. Kyto V, Vuorinen T, Saukko P, et al.: Cytomegalovirus infection of the heart is common in patients with fatal myocarditis. *Clin Infect Dis* 2005, 40 (5): 683-688.
14. Kuhl 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 (7): 887-893.
15. Sudano I, Spieker LE, Noll G, Corti R, Weber R, Luscher TF: Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J* 2006, 151 (6): 1147-1155.
16. Sani MU: Myocardial disease in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a review. *Wien Klin Wochenschr* 2008, 120 (3-4): 77-87.
17. Rogers JS, Zakaria S, Thom KA, Flammer KM, Kanno M, Mehra MR: Immune reconstitution inflammatory syndrome and human immunodeficiency virus-associated myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2008, 83 (11): 1275-1279.
18. Pasotti M, Agozzino M, Concardi M, Merlini G, Rapezzi C, Arbustini E: Obstructive intramural coronary amyloidosis: a distinct phenotype of cardiac amyloidosis that can cause acute heart failure. *Eur Heart J* 2006, 27 (15): 1810.
19. Yajima T, Knowlton KU: Viral myocarditis: from the perspective of the virus. *Circulation* 2009, 119 (19): 2615-2624.
20. Bultmann BD, Klingel K, Sotlar K, et al.: Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease. *Hum Pathol* 2003, 34 (1): 92-95.
21. Chimenti C, Russo A, Pieroni M, et al.: Intramyocyte detection of Epstein-Barr virus genome by laser capture microdissection in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 2004, 110 (23): 3534-3539.
22. Fuse K, Chan G, Liu Y, et al.: Myeloid differentiation factor-88 plays a crucial role in the pathogenesis of Coxsackievirus B3-induced myocarditis and influences type I interferon production. *Circulation* 2005, 112 (15): 2276-2285.

23. Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, et al.: Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med* 1999, 5 (3): 320-326.
24. Opavsky MA, Penninger J, Aitken K, et al.: Susceptibility to myocarditis is dependent on the response of alphabeta T lymphocytes to coxsackieviral infection. *Circ Res* 1999, 85 (6): 551-558.
25. Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, et al.: Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart* 2008, 94 (11): 1456-1463.
26. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al.: Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53 (17): 1475-1487.



Komentarz

*prof. dr hab. n. med. Wiesława Piwowarska
Klinika Choroby Wieńcowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków*

ZNACZĄCY, ALE NIEWYSTARCZAJĄCY POSTĘP W DIAGNOSTYCE ZAPALENIA MIĘŚNIA SERCOWEGO

W ostatnich latach powstało kilka prac będących przeglądem aktualnego stanu wiedzy o zapaleniu mięśnia sercowego (ZMS). Komentowany artykuł dotyczy problemu ZMS w szerokim ujęciu: symptomatologii, etiologii, diagnostyki i leczenia.

Zapalenie mięśnia sercowego pomimo bardzo dużego postępu diagnostyki i terapii kardiologicznej pozostaje bardzo trudnym problemem klinicznym i to niezależnie od etiologii. Pierwsze opisy ZMS jako schorzenia mięśnia sercowego bez nieprawidłowości zastawki serca pojawiły się w piśmiennictwie medycznym w XIX w., a termin wprowadził Corwisard [1]. Wzrost zainteresowania zapaleniem mięśnia sercowego nastąpił w drugiej połowie XIX w., kiedy w badaniu anatomopatologicznym stwierdzono dużą częstość jego występowania i obecność wirusów wyizolowanych z serc osób dorosłych i dzieci z ostrą chorobą serca. Następnie badano złożone interakcje pomiędzy uszkodzeniem serca przez wirus i odpowiedź immunologiczną [2].

W latach 80. XX w. na podstawie biopsji endomiokardialnych ustalono, że wirusy, bakterie, pierwotniaki i pasożyty są czynnikami zapalnymi. Duże znaczenie mają wirusy kardiopowe powodujące ZMS: adenowirus (ADV), enterowirus (EV), wirus Epsteina-Barr, wirus opryszczki ludzkiej HHV6, parwowirus B19 (PVB19), cytomegalowirus. Ostatnio zidentyfikowano genom enterowirusa w miokardium chorych na ZMS i u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową.

Częstość występowania ZMS nie jest dostatecznie zbadana, szczególnie jego różnych postaci. Według Dennera i wsp. obecność zapalenia mięśnia sercowego stwierdzono w 42% przypadków niewyjaśnionych zgonów osób w wieku 35 lat i młodszych [3], a Marhold i wsp. sądzą, że ZMS jest powszechną chorobą serca rozpoznawaną u 9% badanych rutynowo pośmiertnie [4].

Dostępność do metod badań zarówno wirusologicznych, jak i immunologicznych jest mała, stąd ustalenie etiologii ZPM u wielu chorych jest trudne. Tradycyjne testy serologiczne są nadal stosowane, ale niestety brak tym metodom swoistości i czułości [5]. Feldman i McNamara nazywają ZMS chorobą enigmatyczną [1]. Może to wynikać między innymi z faktu, że powszechna dostępność do nowoczesnych testów jest ograniczona, a powszechnie dostępne tradycyjne testy diagnostyczne są mało czułe. Zbyt często przyjmuje się, że zapalenie mięśnia sercowego jest prawdopodobnie wirusowe. W recenzowanym artykule pogładowym autor słusznie podkreśla, jak istotne jest zrozumienie patogenezы zapalenia mięśnia sercowego powirusowego i autoimmunologicznego. Reakcje immunologiczne u ludzi są bardzo zróżnicowane i wyrażone rozmaicie, podobnie jak związane nimi procesy zdrowienia. Naturalny przebieg ostrego ZMS zmienia się od wczesnego zgonu do niewydolności wieloukładowej i arytmii. Może dojść do całkowitego wyzdrowienia lub rozwinąć się długoterminowa kardiomiopatia rozstrzeniowa [3,6].

Lieberman i wsp. proponowali kliniczno-patologiczną klasyfikację uwzględniającą różne cechy kliniczne, a mianowicie zapalenie mięśnia sercowego piorunujące, podostre, przewlekłe aktywne, przewlekłe stałe [7,8]. Aktywne zapalenie mięśnia sercowego może czasami prowadzić do nagłego zgonu sercowego i 5-10% wszystkich przypadków może przechodzić w przewlekłą kardiomiopatię rozstrzeniową [6,9]. U tych chorych infekcja wirusowa może trwać lub wzbudzać odpowiedzi autoimmunologiczne, powodując aktywne utrzymywanie się zapalenia przez nieznaną okres. W wielu przypadkach rozpoznania są stawiane pośmiertnie lub po wystąpieniu niewydolności serca. Ciągłe są potrzebne nowe strategie diagnostyczne i terapeutyczne.

Autor w komentowanym artykule podkreśla rolę biopsji serca, badania echokardiograficznego i sercowo-naczyniowego rezonansu magnetycznego (CMR). To

w biopsji wykazano obecność enterowirusów, głównie wirusów grypy, Coxackie, parawirusów, adenowirusów, wirusów opryszczki i rzadziej hepatowirusów.

Marholdt i wsp. wykazali, że objętość późnorozkurczowa lewej komory w ostrej fazie, obecność późnego wychwytu gadolinu przez przegrodę komorową i rozległość uszkodzenia masy lewej komory są niezależnymi czynnikami ryzyka zaburzeń funkcji skurczowej i powiększenia lewej komory u chorych z ZMS [4]. Najczęściej dysfunkcja lewej komory była skojarzona ze współistniejącą infekcją PVB19 i HHV6. Patofizjologiczna rola autoprzeciwciał w uszkodzeniu serca po ostrej infekcji wirusowej jest nadal nieustalona i dyskutowana [8,10]. W ostatnich latach analizowany jest problem wpływu czynników genetycznych i odpowiedzi genetycznej u chorych z ZMS.

Przyjmuje się, że MRI jest wartościowym narzędziem w określeniu i monitorowaniu progresji lub regresji ZMS. MRI ciągle ocenia się jako metodę obiecującą, ale nie jest ona szeroko stosowana. Autor komentowanego artykułu nie przytacza wskazań do MRI zawartych w wydanych w kwietniu 2009 r. kryteriach Lake Louise [5].

Nowe techniki kontrastowe CMR stosujące odcinkową inwersję echa gradientowego (IR-GRE) dały poprawę do 500% w różnicowaniu chorych z osobami z prawidłowym miokardium w porównaniu z protokołem poprzednio stosowanym. Ta nowa technika pozwala na wizualizację małych uszkodzeń mięśnia sercowego, których nie mogły wykryć inne techniki nieinwazyjne [9]. Jest to istotne, bo badania pośmiertne wykazywały, że aktywne ZMS powoduje małe pola martwicy mięśnia serca. Wykazano zgodność badania IR_GRE CMR z wynikami badania histopatologicznego [7]. Nieinwazyjna diagnostyka ZMS może obejmować nie tylko echokardiografię, ale obrazowanie nuklearne z oznaczonymi przeciwciałami antymiozytowymi (z galem lub indem). Autor wskazuje na znaczenie MRI w wyborze miejsca biopsji. Biopsja sterowana MRI może być w przyszłości badaniem pozwalającym również na ocenę odpowiedzi na terapię.

Kryteria Dallas wprowadzone w 1986 r. dotyczą histologicznego rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego, lecz od pewnego czasu obserwuje się zmierzch ich znaczenia [11,12].

Opracowane standardowe kryteria Dallas, zalecenia terapeutyczne towarzystw naukowych (American Heart Association, European Society of Cardiology, American College of Cardiology, Heart Failure Society), wyniki kontrolowanych badań wieloośrodkowych nie

dają wystarczających rozwiązań zarówno w zakresie diagnostyki, jak i terapii zapalenia mięśnia sercowego.

Obecnie prowadzone są prace nad ponownymi definicjami ZMS jako choroby wirusowej i autoimmunologicznej z uwzględnieniem technik XXI w. Jest istotne, aby klinicyści, patolodzy, immunolodzy i kardiolodzy molekularni brali udział w określeniu nowych kryteriów zapalenia mięśnia sercowego, które powinny uwzględniać obraz kliniczny, metody histologiczne, immunochemiczne, reakcje łańcuchowe polimerazy wirusa, ocenę przeciwciał sercowych i wyników badań obrazowych.

Komentowany artykuł zawiera również krótki przegląd stosowanych współcześnie metod terapeutycznych. Autor podkreśla, że pomimo postępu w kardiologii ZMS nadal stanowi istotny problem kliniczny.

Podsumowując, jest to praca pouczająca i wartościowa ze względu na skalę problemu, którego dotyczy.

Piśmiennictwo

1. Feldman AM, McNamara D: Myocarditis. *N Eng J Med* 2000, 343: 1388-1398.
2. Mattingly TW: Changing concepts of myocardial diseases. *JAMA* 1965, 191: 127-131.
3. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S: Acute viral myocarditis. *E Heart J* 2008, 29: 2073-2082.
4. Marholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al.: Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis: A Comparison to Histology and Molecular Pathology. *Circulation* 2004, 109: 1250-1258.
5. Wozakowska-Kaplon B, Szymczyk R, et al.: Myocarditis – clinical course and 2-year outcome in 32 patients. *Kard Pol* 2009, 67: 642-648.
6. Doolan A, Langlois N, Semsarian C: Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med J Aust* 2004, 180: 110-112.
7. Magnani JW, Dec GW: Myocarditis Current Trends in Diagnosis and Treatment. *Circulation* 2006, 113: 876-890.
8. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskovitz A, et al.: Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991, 18: 1617-1626.
9. Maron BJ: Sudden death in young athletes. *N Eng J Med* 2003, 349: 1064-1075.
10. Basso C, Calabrese F, Corrado D, et al.: Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims, macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001, 50: 290-300.
11. Baughman KL: Diagnosis of Myocarditis: Death of Dallas Criteria. *Circulation* 2006, 113: 593-595.
12. Marholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al.: Presentation, Patterns of Myocardial Damage, and Clinical Course of Viral Myocarditis. *Circulation* 2006, 114: 1581-1590.