

Problemy kliniczne w neonatologii

Kelly W. West,
Stanford T. Shulman,
Sandra B. Cadichon

Doktorzy West, Shulman i Cadichon deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejsze opisy przypadków. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Opis przypadku

Jedenastodniowy noworodek, płci żeńskiej, został przyjęty przez lekarza pierwszego kontaktu z powodu trwającego od doby pogorszenia ogólnego stanu, zmniejszonego laktowania, zwiększonego wysiłku oddechowego, obniżenia aktywności. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obniżoną ciepłotę ciała, dlatego lekarz skierował dziewczynkę na oddział ratunkowy, gdzie temperatura zmierzona per rectum wynosiła 35°C. Na podstawie wywiadu uzyskanego od rodziców wykluczono kontakt dziecka z innymi chorymi, a w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono objawów zakażenia górnych dróg oddechowych (kataru, kaszlu), wymiotów oraz biegunki.

Na oddziale ratunkowym zlecono badanie morfologii, posiew krwi i moczu oraz zlecono wykonanie nakłucia lędźwiowego. W trakcie nakłucia lędźwiowego u noworodka wystąpił epizod bezdechu i bradykardii. Wykonano masaż serca, intubację dotchawiczą, podano atropinę. Krótco potem wystąpił epizod „przewracania oczami”, który wydawał się „drgawkopodobny”. Wynik tomografii komputerowej (TK) głowy był prawidłowy. W czasie powrotu z pracowni TK u dziecka wystąpiła sinica, słabo wyczuwalne tętno obwodowe, ciśnienie tętnicze krwi było nieoznaczalne. Włączono do leczenia dopaminę, ampicylinę i gentamycynę, dziecko zostało przeniesione do ośrodka III stopnia referencyjności.

Wywiad ciążowy i okołoporodowy: noworodek urodzony w 38 tygodniu ciąży przez cięcie cesarskie (poprzednia ciąża zakończona cięciem cesarskim), matka 36-letnia, o grupie krwi 0 Rh+, ujemnej serologicznie. Matka pozostawała pod stałą opieką lekarską w okresie ciąży. W czasie ciąży u matki wystąpiły objawy niedoczynności tarczycy, leczone lewotyroksyną. W okresie ciąży i porodu matka nie przeżyła żadnej ostrej choroby zakaźnej, nie występowały u niej objawy zakażenia wirusowego. Po urodzeniu noworodek został oceniony na 9 punktów w skali Apgar oraz na 9 punktów zarówno po 1, jak i po 5 minucie życia. Dziecko przez krótki okres otrzymywało tlen. Dziewczynka została wypisana z oddziału noworodkowego do domu w 4 dobie życia.

W szpitalu III stopnia referencyjności w badaniu przedmiotowym noworodka stwierdzono: masa ciała 2800 g (masa urodzeniowa 2900 g), długość ciała 49,5 cm, obwód głowy 35 cm, ciepłota ciała 36,8°C, czynność serca 180/min, częstość oddechów 63/min, ciśnienie tętnicze krwi 70/49 mm Hg, średnie ciśnienie 55 mm Hg, obniżona perfuzja obwodowa, powrót kapilarny 6 sekund, chłodne kończyny, sucha i łuszcząca się skóra, słabo wyczuwalne tętno na tętnicach udowych, wątroba wyczuwalna palpacyjnie około 6 cm poniżej prawego łuku żebrowego, nie stwierdzono powiększenia śledziony. W badaniu neurologicznym stwierdzono obniżone napięcie mięśniowe, opóźnione postreganie.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono: krwinki białe $12,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($12,7 \times 10^9/\text{l}$), 43% granulocytów obojętnochłonnych, 3% niedojrzałych komórek, 40% limfocytów i 12% monocytów. Zmierzone po przyjęciu do ośrodka III stopnia referencyjności stężenie gazów w krwi żyłnej podczas oddychania 30% tlenem: pH 7,34, PCO_2 35,2 mm Hg, PO_2 40,8 mm Hg, niedobór zasad 6 mmol/l. W wykonanych badaniach laboratoryjnych zwracały uwagę podwyższone wartości parametrów czynności wątroby (wysokie wartości transaminazy alaninowej i asparaginianowej oraz bilirubiny) oraz nerek (podwyższona wartość kreatyniny). Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1.

W badaniu radiograficznym klatki piersiowej stwierdzono obustronne nacieki przywnękowe oraz zaciemnienie górnego prawego pola płucnego, które zostało potwierdzone badaniem USG klatki piersiowej i rozpoznane jako płyn w prawej jamie opłucnej.

Badanie echokardiograficzne serca (wykonane jako element standardowej diagnostyki hepatomegalii) wykazało upośledzenie kurczliwości obu komór serca (frakcja skracania 28%) oraz cechy nadciśnienia płucnego. Posiewy krwi, moczu i płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) w kierunku bakterii były jałowe. Dodatkowo pobrano wymazy z nosogardła i odbytu w kierunku wirusów, a próbki krwi i PMR badano metodą PCR w kierunku wirusów występujących powszechnie w tym okresie. Osiem dni po wystąpieniu pierwszych objawów choroby badania diagnostyczne pozwoliły na ustalenie rozpoznania.

Omówienie przypadku

Podczas przyjęcia dziecka na oddział ratunkowy podejrzewano posocznicę (prawdopodobnie bakteryjną) jako przyczynę choroby. Brak w wywiadzie kontaktu dziecka z osobami chorymi oraz brak objawów zakażenia grypopodobnego u matki w czasie ciąży i porodu czynią to rozpoznanie niejasne. Dodatni wynik badania PMR metodą PCR w kierunku enterowirusów pozwolił na rozpoznanie u noworodka zakażenia o etiologii enterowirusowej z objawami zapalenia mózgu, zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia wątroby.

Płyn w prawej jamie opłucnej, rozpoznany w badaniu radiologicznym i USG klatki piersiowej, został usunięty przez nakłucie klatki piersiowej, uzyskano około 6 ml płynu mlecznego (chłonki). Zgodnie z doniesieniami w piśmiennictwie sugerującymi, że chylothorax i chłonkotok mogą być wynikiem niewydolności serca, wysunięto podejrzenie, że chłonkotok u opisywanego noworodka był wynikiem dysfunkcji skurczowej mięśnia sercowego.¹ Po wykonanym zabiegu nakłucia klatki piersiowej chłonkotok ustąpił, bez tendencji do nawracania i rozpoczęto karmienie dziecka mieszankami mlecznymi zawierającymi humanizowane mleko, z dobrą jego tolerancją. Badania genetyczne wykazały prawidłowy genotyp żeński XX, a badania w kierunku zespołu Noonan były ujemne, sugerując, że przyczyna choroby nie jest związana z zaburzeniami genetycznymi.

Przetrwale nadciśnienie płucne było najprawdopodobniej spowodowane współistnieniem zakażenia wirusowego i zaburzeniem czynności skurczowej mięśnia sercowego. Podobnie upośledzona czynność skurczowa lewej komory może tłumaczyć objawy niewydolności nerek stwierdzone podczas przyjęcia do szpitala. Wyniki ostatnich badań klinicznych sugerują związek między niewydolnością serca i pogorszeniem czynności nerek u dzieci.² Parametry czynności nerek powróciły do normy po poprawie stanu klinicznego noworodka i ustąpieniu dysfunkcji mięśnia sercowego.

Rozpoznanie różnicowe ostrego zapalenia mięśnia sercowego obejmuje zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze. Ponadto zapalenie mięśnia sercowego może wystąpić w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, być wywołane przez leki i toksyny.³ W opisywanym przypadku u dziecka nie stwierdzono wysypki ani objawów wrodzonego bloku przedsionkowo-komorowego serca, co mogło sugerować rozpoznanie toczenia rumieniowatego noworodków, a u jego matki wykluczono układową chorobę tkanki łącznej. Jedynym lekiem, jaki przyjmowała podczas ciąży, była lewotyroksyna i witaminy. W piśmiennictwie istnieją doniesienia o zapaleniu mięśnia sercowego wywołanym lewotyroksyną, jednak dotyczyły pacjentów przyjmujących długotrwale duże dawki tego leku. Matka dziecka chorowała na przewlekłą niedoczynność tarczycy i była pod staranną opieką medyczną w czasie ciąży.

TABELA. Wyniki badań elektrolitów i czynności wątroby w surowicy

Elektrolity

Sód	134 mEq/l (134 mmol/l)
Potas	6,6 mEq/l (6,6 mmol/l)
Chlor	105 mEq/l (105 mmol/l)
Azot mocznikowy	26 mg/dl (9,3 mmol/l)
Kreatynina	1,1 mg/dl (97,2 μmol/l)
Wapń	7,8 mg/dl (2,0 mmol/l)
Glukoza	149 mg/dl (8,3 mmol/l)

Parametry czynności wątroby

Aminotransferaza alaninowa	254 j./l
Aminotransferaza asparaginianowa	209 j./l
Fosfataza zasadowa	74 j./l
Bilirubina całkowita	5,0 mg/dl (85,5 μmol/l)
Bilirubina bezpośrednia	0,4 mg/dl (68,4 μmol/l)
Gammaglutamylotransferaza	65 j./l
Amoniak w surowicy	53 μmol/l

Wirusy Coxsackie B mogą powodować zapalenie mięśnia sercowego u noworodków, jednak tylko wirus Coxsackie B1 został w ostatnim czasie opisany jako przyczyna zapalenia mózgu i mięśnia sercowego u noworodków.⁴ Dalsze badania u opisywanego noworodka wykazały zakażenie wirusem Coxsackie B1. Podczas hospitalizacji dziecko otrzymało dożylny wlew immunoglobulin (IVIG), kortykosteroidy, kontynuowano też leczenie objawowe niewydolności serca oraz przez 2,5 tygodnia stosowano mechaniczną wentylację. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono cechy kardiomiopatii rozstrzeniowej, najprawdopodobniej pozapalnej w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego. Po miesiącu hospitalizacji niemowlę zostało wypisane do domu z zaleceniem przyjmowania furosemidu, kaptoprylu i digoksyny. Parametry czynności wątroby oraz nerek wróciły do wartości prawidłowych. W pierwszym roku życia dziewczynka była często kontrolowana przez kardiologa na oddziale kardiologii dziecięcej. W wieku 12 miesięcy, w kontrolnym badaniu echokardiograficznym, stwierdzono ustąpienie cech kardiomiopatii rozstrzeniowej, dziewczynka została wypisana z zaleceniem kontrolnej wizyty kardiologicznej w wieku 2 lat.

W tym samym roku, co opisywany przypadek, w naszym szpitalu był hospitalizowany również noworodek, u którego kilka godzin po porodzie wystąpiła gorączka i aktywność „drgawkopodobna”. Matka gorączkowała podczas porodu oraz w ciągu ostatniego tygodnia ciąży, występowały u niej objawy zakażenia wirusowego. W domu starsze dziecko również miało objawy zakaże-

nia wirusowego. Noworodek został przeniesiony do naszej kliniki 2 dni po urodzeniu w celu diagnostyki drgawek i utrzymującej się gorączki, mimo stosowania antybiotyku. Posiewy krwi, moczu i PMR, podobnie jak badanie metodą PCR w kierunku enterowirusów, początkowo były ujemne. Sześć dni po urodzeniu u noworodka wystąpiła tachykardia w czasie snu (bez gorączki). W badaniu elektrokardiograficznym stwierdzono zmiany odcinka ST a w badaniu echokardiograficznym upośledzoną czynność skurczową obu komór serca. Rozpoznano wirusowe zapalenie mięśnia sercowego, co zostało potwierdzone w 9 dobie życia dodatnim wynikiem wymazu z odbytu w kierunku enterowirusów. Późniejsza identyfikacja wirusa wykazała zakażenie wirusem Cocksackie B1. Przebieg kliniczny był powikłany nawracającą gorączką, objawami stwierdzanego nadciśnienia płucnego oraz pogarszającą się czynnością skurczową serca. W 2 miesiącu życia u niemowlęcia wykonano pomyślnie przeszczepienie serca.

Przebieg choroby

Enterowirusy są wirusami RNA z rodziny pikornawirusów obejmującej wirusy polio, echowirusy i wirusy Cocksackie. Zakażenia enterowirusowe są bardzo powszechne, występują sezonowo, osiągając szczyt w lecie i okresie wczesnojesiennym. Objawy kliniczne zakażenia enterowirusowego mają szeroki zakres od niecharakterystycznych cech choroby przebiegającej z gorączką do zakażenia wirusowego z objawami skórnymi, niezłym przewodem pokarmowym i zaburzeniami neurologicznymi. Chociaż wirusy Cocksackie, jako czynnik etiologiczny, wiążą się głównie z występowaniem opryszczkowego zapalenia gardła oraz chorobą rąk, stóp i ust i ich najczęstszą przyczyną są wirusy Cocksackie A, wirusy Cocksackie grupy B są też głównymi wirusami kardiotropowymi mogącymi wywołać zapalenie mięśnia sercowego i osierdza. Chociaż nigdy wcześniej wirus Cocksackie B1 nie był opisany jako przyczyna epidemii zapalenia mięśnia sercowego.

Enterowirusy, szczególnie Cocksackie B (B2 do B5), podobnie jak adenowirusy, są najczęstszą przyczyną wirusowego zapalenia mięśnia sercowego u dzieci. Wirusy Cocksackie B najczęściej związane są z zespołem zapalenia mózgu i serca, objawiającego się ostrym zapaleniem mięśnia sercowego, niewydolnością serca oraz zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.

Objawy kliniczne wirusowego zapalenia mięśnia sercowego często poprzedzone są objawami prodromalnymi, takimi jak gorączka, bóle mięśniowe i osłabienie, które pojawiają się na kilka dni przed wystąpieniem niewydolności serca. U noworodków i niemowląt z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego mogą występować objawy niewydolności serca, zaburzenia oddychania i kwasica metaboliczna.

Leczenie

Chociaż nie istnieje leczenie *per se* zapalenia mięśnia sercowego, początkowe postępowanie u chorego z podejrzeniem piorunującego wirusowego zapalenia mięśnia sercowego obejmuje leczenie objawowe i farmakologiczne niewydolności serca. W ostrej fazie choroby stosuje się leki działające inotropowo dodatnio, często konieczne jest zastosowanie sedacji, intubacji oraz wentylacji mechanicznej, aby zmniejszyć obciążenie metaboliczne serca. Mechaniczne wspomaganie krążenia, czy przez pozaustrojowe utlenianie błonowe, czy przez mechaniczne wspomaganie pracy komór, pozwala na poprawę czynności serca lub też umożliwia oczekiwanie na jego przeszczep.⁵

Dotychczas nie ma potwierdzonej skutecznej terapii chorób wywołanych przez enterowirusy w okresie noworodkowym. Niemniej plekonaryl, IVIG i kortykosteroidy mogą przynosić pewne korzyści. Plekonaril jest lekiem przeciw pikornawirusom, który hamuje replikację wirusa przez wniknięcie do wirusowego białka otoczkowego, zapobiegając opłaszczaniu wirusa, uwalnianiu wirusowego RNA oraz jego replikacji. Chociaż plekonaril zapobiega dalszej replikacji wirusa, nie odwraca uszkodzenia tkanek, dlatego ma niewielkie działanie korzystne u noworodków, u których rozwinęła się niewydolność wielonarządowa, a zwłaszcza zapalenie mięśnia sercowego.⁶ Plekonaril nie został zarejestrowany do stosowania w Stanach Zjednoczonych.

Chociaż badania z zastosowaniem IVIG w leczeniu wirusowego zapalenia mięśnia sercowego były nierandomizowane, pewne dowody sugerują korzystny wynik takiego leczenia. Badania retrospektywne prowadzone w dwóch szpitalach pediatrycznych wykazały, że dzieci z zapaleniem mięśnia sercowego leczone dużymi dawkami IVIG (2 g/kg przez 24 h) miały wyższą wartość frakcji skracania lewej komory w badaniu echokardiograficznym w ciągu 3-6 miesięcy oraz 6-12 miesięcy po leczeniu w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej leczonymi tylko objawowo.⁷

Zastosowanie steroidów w leczeniu wirusowego zapalenia mięśnia sercowego pozostaje kontrowersyjne. Wyniki jednego z badań wskazują, że prednizon u dzieci z zapaleniem mięśnia sercowego może poprawić przebieg kliniczny choroby oraz czynność skurczową serca, nie wykazując działań niepożądanych.⁸ Taka poprawa może być jednak tylko przejściowa. Inni autorzy nie wykazali korzystnego wpływu leczenia prednizonem lub stwierdzili ustąpienie poprawy czynności lewej komory po 6 miesiącach obserwacji.

Wskazówki dla klinicysty

Mimo że enterowirusy w większości przypadków powodują choroby o lekkim przebiegu u dzieci i dorosłych, to niedojrzałość układu immunologicznego u noworodków powoduje, że są one bardziej podatne i bardziej narażone na ryzyko ciężkiego przebiegu

choroby. Enterowirusy przenoszą się z człowieka na człowieka drogą fekalno-oralną, kropelkową oraz przez kontakt z zakażonymi przedmiotami. Dlatego niezbędne jest przestrzeganie higieny i dokładnego mycia rąk przez cały personel medyczny. Brak objawów u członków rodziny nie wyklucza możliwości, że opisany noworodek został zakażony. W związku z tym, szczególnie od lipca do października, lekarze powinni rozważyć całkowitą izolację i przeprowadzenie badań w kierunku zakażenia enterowirusami u noworodków i niemowląt z gorączką lub niestabilną ciepłotą ciała współistniejącą z niewydolnością wielonarządową o nieustalonej etiologii.

(Kelly W. West, MD, Stanford T. Shulman, MD, Sandra B. Cadichon, MD, Children's Memorial Hospital, Chicago, Ill.)

Artykuł ukazał się oryginalnie w NeoReview, Vol. 10, No. 5, May 2009, p. e247: Index of Suspicion in the Nursery, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Villena V, de Pablo A, Martin-Escribano P. Chylothorax and chylous ascites due to heart failure. *Eur Respir J.* 1995;8: 1235–1236
2. Price JF, Mott AR, Dickerson HA, et al. Worsening renal function in children hospitalized with decompensated heart failure: evidence for a pediatric cardiorenal syndrome? *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9: 279–284
3. Ellis CR, Di Salvo T. Myocarditis: basic and clinical aspects. *Cardiol Rev.* 2007;15:170–177
4. Increased detections and severe neonatal disease associated with coxsackievirus B1 infection—United States, 2007. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2008; 57:553–556
5. Duncan BW, Bohn DJ, Atz AM, French JW, Laussen PC, Wessel DL. Mechanical circulatory support for the treatment of children with acute fulminant myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122: 440–448
6. Bryant PA, Tingay D, Dargaville PA, Starr M, Curtis N. Neonatal coxsackie B virus infection—a treatable disease? *Eur J Pediatr.* 2004;163:223–228
7. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation.* 1994;89:252–257
8. Chan KY, Iwahara M, Benson LN, Wilson GJ, Freedom RM. Immunosuppressive therapy in the management of acute myocarditis in children: a clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17:458–460

Komentarz

Dr n. med. Lidia Ziółkowska, Klinika Kardiologii,
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
w Warszawie



Autorzy artykułu pt. „Problemy kliniczne w neonatologii” przedstawiali rzadko występujący, ale obciążony poważnym rokowaniem, problem wirusowego zapalenia mięśnia sercowego u noworodków. Zakażenie enterowirusowe w okresie noworodkowym rzadko występuje, ale przebiega piorunująco z zajęciem wielu narządów, z objawami zapalenia mięśnia sercowego (ZMS), zapalenia wątroby, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu czy też zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Wirusowe zapalenie mięśnia sercowego u noworodków, wywołane głównie przez wirusy Coxsackie B, jest chorobą o często złym rokowaniu i poważnych następstwach kardiologicznych (rozwój kardiomiopatii rozstrzeniowej) obciążoną wysoką śmiertelnością.¹

Zmiany zapalne w mięśniu sercowym charakteryzują się występowaniem nacieków zapalnych złożonych głównie z limfocytów T oraz martwicą i uszkodzeniem kardiomiocytów nietypowym dla zawału. Najczęstszą przyczyną zapalenia mięśnia sercowego u dzieci są: enterowirusy (głównie wirusy kardiotropowe Coxsackie B1, B2, B3, B5), adenowirusy (głównie typ 2, typ 5), parowirus B19, rzadziej wirus cytomegalii, grypy A i B, ludzki wirus Herpes 6, HIV, wirus zapalenia wątroby typu C oraz wirusy paragrypy typ 1-3. Znacznie rzadziej przyczyną zapalenia mięśnia sercowego u dzieci są zakażenia bakteryjne, grzybicze oraz pierwotniakiem *Trypanosoma Cruzi* (w krajach Ameryki Południowej). Zapalenie mięśnia sercowego może również rozwinąć się w przebiegu zapalnych układowych chorób tkanki łącznej oraz być odpowiedzią na działanie czynników toksycznych i reakcją nadwrażliwości na leki. Autorzy komentowanego artykułu w diagnostyce różnicowej zapalenia mięśnia sercowego u przedstawianego noworodka uwzględnili wszystkie wymienione powyżej przyczyny. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że dodatni wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego i krwi w kierunku enterowirusów oraz identyfikacja serotypu wirusa Coxsackie B1 były możliwe dzięki zastosowaniu technik molekularnych (polimerazowa reakcja łańcuchowa, PCR), które są metodą z wyboru przy identyfikacji materiału genetycznego wirusa i znacznie zwiększają czułość badania w porównaniu z metodami hodowli.

Autorzy artykułu w omówieniu przebiegu choroby u opisywanych dwóch noworodków hospitalizowanych w tym samym roku podkreślają, że nigdy wcześniej wirus Coxsackie B1 nie był opisany jako przyczyna epidemii za-

każenia Coxsackie B1 i zapalenia mięśnia sercowego. Fakt ten wymaga sprostowania. Verma i wsp. opisali sezonową (lipiec-październik 2007 r.) zwiększoną częstość występowania enterowirusowego zapalenia mięśnia sercowego u noworodków. U ośmiu noworodków hospitalizowanych w tym okresie rozpoznano zakażenie wirusem Coxsackie B1 i objawy ciężkiego zapalenia mięśnia sercowego – u jednego noworodka wykonano przeszczep serca, jeden noworodek zmarł z powodu postępującej dysfunkcji skurczowej lewej komory serca, a u pozostałych sześciorga dzieci utrzymują się objawy kardiomiopatii rozstrzeniowej pozapalnej.² W ostatnim okresie zidentyfikowano nowe serotypy enterowirusów powodujących zapalenie mięśnia sercowego u noworodków (wirus EV 86 i wirus EV 97), a także opisano ciężki przebieg ZMS u noworodka, u którego metodą PCR we krwi oraz w posiewie z nosogardła wykryto rekombinowanego ludzkiego enterowirusa B (rekombinowany materiał genetyczny wirusa Coxsackie B i enterowirusa EV 86).³

Częstość występowania zapalenia mięśnia sercowego u dzieci, w tym u noworodków, jest trudna do ustalenia z uwagi na często bezobjawowy przebieg i różny zakres objawów klinicznych. Według różnych autorów częstość ZMS u dzieci waha się od 4,2 do 16,7%, jest największa w okresie niemowlęcym, w wieku dojrzewania oraz u młodych dorosłych.

W patogenezie wirusowego zapalenia mięśnia sercowego u dzieci uwzględniane są następujące mechanizmy: 1) bezpośrednie działanie uszkodzające wirusa na komórki mięśnia sercowego (rozerwanie białka strukturalnego kardiocyta – dystrofiny przez proteazę 2A enterowirusów oraz nasiloną ekspresję wspólnego dla wirusów Coxsackie B i adenowirusów receptora w kardiomiocytach (Coxsackie-adenowirus receptor, CAR), 2) uruchomienie procesów autoimmunizacyjnych (wytwarzanie pod wpływem wirusa narządowo swoistych autoprzeciwciał powodujących zniszczenie zakażonego kardiomiocyta), 3) aktywacja cząsteczek adhezyjnych, antygenów głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC klasy I i II oraz prozapalnych cytokin (TNF- α , IL-1, IL-6). Doniesienia z piśmiennictwa wskazują, że w mięśniu sercowym u dzieci w porównaniu z dorosłymi następuje większe bezpośrednie działanie uszkodzające enterowirusów. Fakt ten niewątpliwie tłumaczą wyniki badań, w których stwierdzono, że w mięśniu sercowym u noworodków, niemowląt i małych dzieci występuje większa liczba receptorów

CAR oraz fakt, że liczba receptorów CAR zmniejsza się z wiekiem. Swoiste dla wirusów Coxsackie B i adenowirusów receptory CAR zlokalizowane na błonie komórkowej kardiomiocyta ułatwiają wnikanie wirusa do wnętrza komórki, pełniąc funkcję cząsteczki adhezyjnej. Działanie receptorów CAR umożliwiają swoiste koreceptory. Koreceptorem wirusów Coxsackie B, który odgrywa rolę we wnikaniu wirusów serotypów B1, B2 i B5, jest czynnik DAF (czynnik przyspieszający rozpad konwertaz C3 i C5 dopełniacza, decay accelerating factor). Wydaje się, że różnice wiązania z tym koreceptorem wpływają na stopień wirulencji wirusów.⁴

Zapalenie mięśnia sercowego jest chorobą o różnym przebiegu klinicznym – piorunującym, ostrym lub przewlekłym. ZMS może przebiegać całkowicie bez objawów klinicznych lub z łagodnymi objawami (osłabienie, złe samopoczucie, niewielka duszność), które ustępują samoistnie, lub też może być przyczyną ciężkiej niewydolności serca, wstrząsu kardiogennego i zgonu. U części dzieci ZMS przebiega w postaci arytmii komorowej, nadkomorowej oraz bloku przewodzenia przedsionkowo-komorowego, a u starszych dzieci z bólem w klatce piersiowej. Obraz kliniczny zapalenia mięśnia sercowego u dzieci, a szczególnie u noworodków i niemowląt, jest inny niż u dorosłych. U najmłodszych dzieci (noworodków i niemowląt) choroba ma częściej przebieg piorunujący.

U noworodków zapalenie mięśnia sercowego wywołane przez wirusy Coxsackie B może być bardzo groźną chorobą, w przebiegu której może rozwinąć się istotna dysfunkcja skurczowa lewej komory, ciężka niewydolność serca, niewydolność wątroby i nerek, a u części dzieci również komorowe oraz nadkomorowe zaburzenia rytmu serca.⁵ U noworodka przedstawianego przez autorów artykułu wtórnie do istotnej dysfunkcji skurczowej mięśnia sercowego rozwinęły się objawy niewydolności serca, nerek i wątroby, które ustąpiły wraz z poprawą czynności lewej komory. W innym doniesieniu z piśmiennictwa opisano przebieg kliniczny choroby u dwóch noworodków, które zostały przyjęte na oddział intensywnej terapii z gorączką, brakiem łaknienia, bladeścią powłok skórnych, tachykardią, powiększeniem wątroby. W ciągu kilku godzin rozwinęły się u nich objawy niewydolności krążeniowo-oddechowej, ze znacznie obniżoną czynnością skurczową obu komór serca stwierdzaną w badaniu echokardiograficznym. Rozpoznano wirusowe zapalenie mięśnia sercowego (we krwi oraz w kale tych dzieci wykryto obecność wirusa Coxsackie B3). Po roku obserwacji u jednego dziecka utrzymuje się znaczna dysfunkcja skurczowa serca, drugie zmarło z objawami ogólnoustrojowego zakażenia oraz kardiomiopatii rozstrzeniowej.⁶ U noworodków gorączka powyżej 38°C (podobnie jak w przypadku opisanym w artykule Kelly W. West i wsp.) może być spowo-

dowana inwazyjnym zakażeniem związanym z dużą śmiertelnością. W piśmiennictwie opisano dane kliniczne 72 noworodków hospitalizowanych z powodu gorączki >38°C. U 62 noworodków rozpoznano zakażenie bakteryjne (zakażenie układu moczowego u 57, zakażenie uogólnione u 3, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u 2). U 10 spośród 72 noworodków, na podstawie badań molekularnych, rozpoznano zakażenie wirusami Coxsackie B objawiające się jako zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie wątroby i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Spośród 10 noworodków z zakażeniem wirusem Coxsackie B troje wymagało leczenia na oddziale intensywnej terapii, dwoje z nich (2/3) zmarło, co wskazuje na dużą śmiertelność (20%) w analizowanej grupie noworodków z wirusowym ZMS.⁷ Dysfunkcja skurczowa lewej komory serca u noworodków może być spowodowana niedotlenieniem okołoporodowym, chorobami metabolicznymi, wadami wrodzonymi serca oraz ogólnoustrojowym zakażeniem bakteryjnym lub wirusowym. Zakażenie wirusem Coxsackie B, jako przyczyna zapalenia mięśnia sercowego i wstrząsu kardiogennego, powinno być brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej u noworodków z objawami niewydolności serca, wątroby, zapaleniem opon mózgowych oraz niewydolnością wielonarządową.⁸

Wariantami przebiegu zapalenia mięśnia sercowego u dzieci są całkowite wyzdrowienie, rozwój kardiomiopatii rozstrzeniowej, arytmogennej kardiomiopatii prawej komory, nagły zgon lub utrzymujące się cechy przetrwałego procesu zapalnego stwierdzone w biopsji endomiokardialnej z lub bez objawów klinicznych. Duża różnorodność klinicznej prezentacji zapalenia mięśnia sercowego u dzieci (piorunujące ZMS, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, niewydolność wielonarządowa, w tym objawy niewydolności wątroby, nerek oraz ból w klatce piersiowej) wpływa na rokowanie i naturalną historię choroby. Progresja zapalenia mięśnia sercowego do kardiomiopatii rozstrzeniowej i zgonu lub przeszczepienia serca jest najczęstsza u dzieci z piorunującym ZMS i objawami niewydolności serca w momencie rozpoznania choroby. Nagły zgon u dzieci z zapaleniem mięśnia sercowego może być związany z ciężką niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia, w tym całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym, złośliwymi tachyarytmiami komorowymi i bradyarytmiami. Czynniki odpowiedzialne za ich występowanie to: zmiany strukturalne, parametry hemodynamiki pracy komór serca oraz zmiany w naczyniach wieńcowych. Proces zapalny w kardiomiocytach i tkance śródmiąższowej może bezpośrednio prowadzić do zmian i wahań potencjału błonowego. Włóknienie i blizny tkanki mięśnia sercowego

oraz wtórny przerost i zanik kardiomiocytów umożliwiają powstawanie ognisk ektopicznego pobudzenia, późnych potencjałów komorowych oraz ognisk nawrotnego pobudzenia jako rezultat nieprawidłowego przewodzenia impulsów.^{9,10}

Istotnym problemem w rozpoznaniu przyczyny nagłego zgonu u noworodków jest piorunujący przebieg choroby, bardzo trudna lub wręcz niemożliwa korelacja zmian morfologicznych i przyczyny zgonu. W badaniach autopsyjnych zmarłych nagle noworodków, przy użyciu metod immunohistochemicznych oceniających liczbę i rodzaj leukocytów w tkance śródmiąższowej serca oraz przy użyciu metody PCR umożliwiającej identyfikację materiału genetycznego wirusa w mięśniu sercowym stwierdzono, że u około 25% przyczyną zgonu było zapalenie mięśnia sercowego.¹¹ Wirusowe zapalenie mięśnia sercowego u większości dzieci charakteryzuje się dobrym rokowaniem, z wyjątkiem przypadków przebiegających z objawami ciężkiej, postępującej niewydolności serca oraz wirusowego zapalenia mięśnia sercowego u noworodków. Doniesienia z piśmiennictwa wskazują, że wirusowe zapalenie mięśnia sercowego u noworodków wywołane przez wirusy Coxsackie B charakteryzuje się dużą śmiertelnością i złym rokowaniem.¹² W ostatnim okresie opublikowano wyniki badania klinicznego, w którym przedstawiono dane dotyczące przebiegu choroby oraz rokowanie u 35 noworodków z ZMS wywołanym przez wirusy Coxsackie B. Analizowano przebieg choroby u siedmiu noworodków z zapaleniem mięśnia sercowego i objawami niewydolności serca, która wystąpiła w ciągu 17 dni po urodzeniu. Dzieci wymagały wsparcia oddechowego i krążeniowego. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono objawy rozstrzeni oraz istotnej dysfunkcji lewej komory i niedomykalności zastawki dwudzielnej. W zapisie EKG stwierdzono obniżenie amplitudy załamka R i załamek Q w odprowadzeniach przedsercowych znad lewej komory. Dwoje dzieci zmarło, pięcioro wymagało przedłużonego leczenia farmakologicznego niewydolności serca, spośród nich jedno dziecko zostało zakwalifikowane do przeszczepienia serca. U wszystkich siedmiu noworodków wykryto przy użyciu PCR lub hodowli wirusa Coxsackie B we krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym, w wymazie z nosogardła oraz w stolcu. Autorzy cytowanej pracy wcześniej opublikowali dane na temat przebiegu klinicznego enterowirusowego ZMS u 28 noworodków. Śmiertelność w analizowanej grupie 35 noworodków wyniosła 31% (11/35). U 66% noworodków, które przeżyły (16/24) rozwinęła się istotna dysfunkcja lewej komory i objawy kardiomiopatii rozstrzeniowej. Tylko u 23% (8/35) objawy uszkodzenia lewej komory i niewydolności serca ustąpiły całkowicie.¹³ Dane z piśmiennictwa są

zgodne, że zapalenie mięśnia sercowego wywołane przez wirusy Coxsackie B jest rzadką, ale bardzo groźną chorobą w okresie noworodkowym, która bardzo często prowadzi do śmierci lub do przewlekłego uszkodzenia mięśnia sercowego (powstanie tętniaka lewej komory, przewlekłej niewydolności serca, kardiomiopatii rozstrzeniowej, wtórnej niedomykalności zastawki dwudzielnej). W większości przypadków konieczne jest przewlekłe leczenie farmakologiczne niewydolności serca.

Dzieci z piorunującym ZMS wymagają agresywnego leczenia z zastosowaniem leków inotropowo dodatnich, sztucznej wentylacji oddechowej oraz, jeśli to konieczne, mechanicznego wspomaganie krążenia w oczekiwaniu na przeszczep serca. Wyniki badania Jones i wsp. wskazują, że zastosowanie mechanicznego wspomaganie komór (Berlin Heart EXCOR) może być u noworodków i niemowląt pomostem do przeszczepienia serca lub też do czasu poprawy czynności lewej komory. W opisanym przez autorów przypadku poprawa czynności skurczowej lewej komory nastąpiła po 120 dniach mechanicznego wspomaganie komór. Funkcja skurczowa lewej komory serca powróciła całkowicie do normy po 3 miesiącach od usunięcia sztucznych komór. U noworodków i niemowląt z zapaleniem mięśnia sercowego poprawa czynności lewej komory trwa znacznie dłużej niż poprzednio opisywano i oczekiwanie na normalizację czynności skurczowej lewej komory jest możliwe przy użyciu mechanicznego wspomaganie pracy komór serca.¹⁴ U opisywanych w publikacji Kelly W. West i wsp. dzieci czynność skurczowa lewej komory znormalizowała się u jednego noworodka dopiero po 12 miesiącach od zachorowania, natomiast u drugiego, z powodu postępującej dysfunkcji skurczowej mięśnia sercowego, konieczne było przeszczepienie serca.

Według różnych autorów u 2-25% dzieci z rozpoznaniem ZMS dochodzi do rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej, która wymaga przewlekłego leczenia farmakologicznego lub też może być przyczyną nagłego zgonu sercowego. Najczęstszym mechanizmem nagłego zgonu sercowego u dzieci z kardiomiopatią rozstrzeniową jest złośliwa arytmia komorowa (często skurcz komorowy lub migotanie komór), jakkolwiek uwzględniane są też takie przyczyny, jak bradykardia, zatorowość płucna, rozkojarzenie elektromechaniczne. Wyniki ostatnich badań wykazały, że niezależne czynniki ryzyka zgonu lub przeszczepu serca u dzieci z kardiomiopatią rozstrzeniową to: wiek, niewydolność serca, EF \leq 25%, niskie globalne odkształcanie mięśnia lewej komory, znacząca niedomykalność zastawki dwudzielnej, nadciśnienie płucne, dysfunkcja rozkurczowa, zajęcie prawej komory serca oraz etiologia kardiomiopatii rozstrzeniowej.¹⁵

W leczeniu ostrego zapalenia mięśnia sercowego przebiegającego z objawami niewydolności serca zalecane jest stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, β -adrenolityków lub karwedilolu, diuretyków, amin katecholowych, leków antyarytmicznych, antykoagulantów. U pacjentów z ZMS o piorunującym przebiegu sugerowane jest wspomniane powyżej intensywne leczenie przez zastosowanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej, wspomaganie mechaniczne lewej komory, a w przypadku ich nieskuteczności przeszczep serca. Leczenie immunomodulujące z zastosowaniem dużych dawek dożylnych preparatów gammaglobulin (2 g/kg) umożliwia jednocześnie podanie dużej ilości przeciwciał neutralizujących wirusa, zmniejszenie liczby limfocytów T w nacieku zapalnym, szybszą eliminację wirusa z mięśnia sercowego oraz zmniejszenie uwalniania prozapalnych cytokin. Leczenie immunosupresyjne (cyklosporyna, azatiopryna lub prednizon) należy uwzględnić u chorych z zapaleniem mięśnia sercowego potwierdzonym biopsją endomiokardialną oraz po eliminacji wirusa z mięśnia sercowego (autoimmunologiczne ZMS).

Leczenie immunosupresyjne jest skuteczne w rzadkich postaciach ZMS, takich jak zapalenie olbrzymiokomórkowe oraz martwicze zapalenie eozynofilowe. Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem leków immunosupresyjnych, dożylnych preparatów immunoglobulin wpłynęły na stanowisko zajęte przez Grupę Ekspertów AHA/ACC/ESC, według której rozpoznanie wirusowego ZMS nie jest obecnie wskazaniem do rutynowego leczenia immunosupresyjnego ani immunomodulującego, chociaż coraz częściej ukazują się w piśmiennictwie doniesienia na temat przydatności i skuteczności dożylnych preparatów gammaglobulin u dzieci.^{15,16} Należy podkreślić, że autorzy komentowanego artykułu zastosowali leczenie dożylnym wlewem gammaglobulin, a jednocześnie podanie kortykosteroidów wynikało zapewne z konieczności leczenia współistniejącego zapalenia mózgu. Kontrowersje budzi fakt zastosowania w farmakologicznym leczeniu niewydolności serca digoksyny, na temat której ukazało się wiele prac wskazujących na jej większą toksyczność i nasilenie objawów niepożądanych u dzieci z zapaleniem mięśnia sercowego.

Trwają badania poświęcone lekom hamującym wytwarzanie prozapalnych cytokin oraz tlenku azotu, przeciwciałom przeciw cząsteczkom adhezyjnym na limfocytach lub śródbłonku. Rozpoczęto badania eksperymentalne z zastosowaniem inhibitora proteazy 2A enterowirusów (substrat analogowy dystrofiny), z przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko limfocytom T, a także z użyciem szczepionki przeciwentrowirusowej,

co może być w przyszłości celem terapii i profilaktyki zapalenia mięśnia sercowego u dzieci.

Niedojrzałość układu immunologicznego u noworodków powoduje, że są one bardziej narażone na zakażenie enterowirusami, a szczególnie wirusami Cocksackie B oraz związane z tym ryzyko piorunującego przebiegu ZMS. Istotna jest uwaga autorów artykułu, że w okresie od lipca do października lekarze powinni rozważać przeprowadzanie badań w kierunku zakażenia enterowirusami u noworodków i niemowląt z gorączką lub niestabilną ciepłotą ciała współistniejącą z niewydolnością wielonarządową o nieustalonej etiologii.

Piśmiennictwo

1. Natan M, Walsh R, Hardin JT, et al. Enteroviral sepsis and ischemic cardiomyopathy in neonate: case report and review of literature. *ASAIOJ*. 2008;54(5):554-555.
2. Verma NA, Zheng XT, Harris MU, et al. Outbreak of life-threatening coxsackievirus B1 myocarditis in neonates. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):759-763.
3. Krogstad P, Hammon R, Halnon N, Whitton JL. Fatal neonatal myocarditis caused by recombinant human enterovirus-B variant. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(7):668-669.
4. Bergelson JM, Cunningham JA, Drouguett G, et al. Isolation of a common receptor for Cocksackie B virus and adenoviruses types 2 and 5. *Science* 1997;275:1320-1323.
5. Simpson KE, Hulse E, Carlson K. Atrial tachyarrhythmias in neonatal enterovirus myocarditis. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(6):827-830.
6. Van der Meulen M, van Doornum GJ, Corel LJ, et al. Acute myocarditis due to Cocksackie virus B3 in two infants. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153:A152.
7. Jordan I, Esteva C, Esteban E, et al. Severe enterovirus disease in febrile neonates. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(7):399-402.
8. Meyer S, Gertner L, Gotschling S, Gartner B, Abdul-Khalik H. Cardiogenic shock in a neonate with enterovirus myocarditis. *Klin Padiatr*. 2009;221(7):444-447.
9. Kawalec W, Turska-Kmieć A, Ziółkowska L, Kowalczyk M. Nagły zgon sercowy u dzieci. W: Nagła śmierć sercowa. Co lekarz praktyk wiedzieć powinien. Red. M. Dłużniewski, M. Kuch, I. Grzywnowska-Laniewska, W. Pikto-Pietkiewicz, J. Syska-Sumińska. Wyd. Czelej, Lublin 2009;2:265-286.
10. Ziółkowska L, Turska-Kmieć A, Kowalczyk M, Żuk M. Choroby mięśnia sercowego. *Kardiologia po Dypl*. 2009;2:50-54.
11. Madea B. Sudden death, especially in infancy – improvement of diagnoses by biochemistry, immunohistochemistry and molecular pathology. *Leg Med (Tokyo)*. 2009;11(Supp 1):S36-42.
12. Amabile NF, Fraisse A, Bouvenot A, Chetaille P, Ovaert C. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart*. 2006;92:1269-1273.
13. Freund MW, Kleinveld G, Krediet TG, van Loon AM, Verboon-Macielek MA. Prognosis for neonates with enterovirus myocarditis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(3):F206-212.
14. Jones CB, Cassidy JV, Kirk R, et al. Successful bridge to recovery with 120 days of mechanical support in an infant with myocarditis. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(2):202-205.
15. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360:1526-1538.
16. Cooper LT, Baughman K, 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. *Eur Heart J*. 2007;28:3076-3093.