

Zapalenie mięśnia sercowego

Myocarditis

STRESZCZENIE

Zapalenie mięśnia sercowego (ZMS) powstaje w wyniku zakażeń, działania leków, toksycznych substancji lub jest związane z chorobami autoimmunologicznymi. Etiologia wirusowa jest najczęstszą przyczyną ZMS. Obecnie parwovirus B19, *human herpesvirus 6* (HHV-6) i cytomegalowirus są najczęściej wykrywanymi wirusami w miokardium objętym procesem zapalnym. Ze względu na niespecyficzne objawy, rozpoznanie ZMS może być problematyczne. Ponadto nieinwazyjne metody obrazowania, takie jak echokardiografia i rezonans magnetyczny serca nie pozwalają na postawienie ostatecznej diagnozy. Złotym standardem w rozpoznaniu ZMS pozostaje biopsja endomiokardialna. Pozwala ona na ocenę histologiczną, immunohistochemiczną i molekularną. Identyfikacja czynnika etiologicznego jest istotna, ponieważ umożliwi włączenie specyficznego leczenia przeciwwirusowego, które poprawia rokowanie.

Słowa kluczowe: zapalenie mięśnia sercowego
Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (3), 47–58

ABSTRACT

Myocarditis is an inflammatory disease of the heart resulting from infections, drugs, toxic substances or associated with autoimmune conditions. Viral etiology is the most common cause of myocarditis. Currently Parvovirus B19, Human Herpes Virus 6 and Cytomegalovirus are most often detected in inflamed myocardium. Diagnosis is still challenging as symptoms are nonspecific. Moreover, noninvasive imaging modalities, such as echocardiography and cardiac magnetic resonance are often misleading. Endomyocardial biopsy remains the gold standard in making diagnosis. It allows for histologic, immunohistochemical and molecular biological assessment. Identification of etiology is important because specific antiviral treatment, which improves prognosis, is available when enteroviral or adenoviral etiology of myocarditis is confirmed by detecting viral genome with the use of PCR.

Key words: myocarditis
Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (3), 47–58

Wstęp

Zapalenie mięśnia sercowego (ZMS) jest istotną przyczyną (50%) kardiomiopatii rozstrzeniowej (DCM, *dilated cardiomyopathy*) [1–3]. W związku ze znaczną różnorodnością objawów rozpoznanie ZMS może stwarzać wiele problemów [4]. Zwykle podejrzenie wysuwa się na podstawie objawów klinicznych i nieinwazyjnych metod diagnostyki obrazowej, między innymi rezonansu magnetycznego (CMR, *cardiac magnetic resonance*) [1]. Biopsja mięśnia sercowego (EMB, *endomyocardial biopsy*), która może jednoznacznie potwierdzić ZMS, mimo że uznawana za złoty standard w rozpoznaniu, nie jest często wykonywana ze względu na wciąż małą dostępność i inwazyjność metody, jednak zainteresowanie tą metodą diagnostyczną wzrasta w ostatnim czasie [4]. Mimo że coraz więcej wiadomo na temat patofizjologii tego schorzenia, wciąż nie ma

Natalia Wiligórska¹, Diana Wiligórska¹,
Agnieszka Pawlak^{1, 2}

¹Klinika Kardiologii Inwazyjnej CSK MSW, Warszawa

²Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, PAN

Tabela 1. Czynniki etiologiczne zapalenia mięśnia sercowego. Zmodyfikowano na podstawie [4]

Infekcyjne	
Wirusy	Wirusy RNA: <i>Coxsackie</i> A i B, echowirusy, poliovirusy, wirusy grypy A i B, RSV , wirus świnki, wirus odry, wirus różyczki, HCV, wirus dengi, wirus żółtej gorączki, wirus Chikungunya, wirus Junin, wirus gorączki Lassa, wirus wścieklizny, HIV-1 Wirusy DNA: parwowirus B19, adenowirusy, cytomegalowirus, ludzki herpeswirus 6, wirus Epstein-Barr, wirus ospy wietrznej i półpaśca, wirus opryszczki zwykłej, wirus ospy, wirus krowianki
Bakterie	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Pneumococcus</i> , <i>Meningococcus</i> , <i>Gonococcus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Brucella</i>
Krętki	<i>Borrelia</i> , <i>Leptospira</i>
Grzyby	<i>Aspergillus</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Candida</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Mucormyces</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Sporothrix</i>
Pierwotniaki	<i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Entamoeba</i> , <i>Leishmania</i>
Pasożyty	<i>Trichella spiralis</i> , <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Taenia solium</i>
Riketsje	<i>Coxiella burnetti</i> , <i>Rickettsia rickettsii</i> , <i>Rickettsia tsutsugamushi</i>
Immunologiczne	
Alergeny	Toksyna tężcowa, szczepionki, choroba posurowicza Leki: penicyliny, cefaklor, kolchicina, furosemid, izoniazyd, lidokaina, Tetracykliny, sulfonamidy, fenytoina, fenylbutazon, metyldopa, diuretyki tiazydowe, amitrypylina
Alloantigeny	Odrzucenie przeszczepu serca
Autoantigeny	Toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Churga-Strauss, choroba Kawasaki, choroby zapalne jelit, twardzina, <i>polymyositis</i> , nadczynność tarczycy, miastenia, cukrzyca typu 1, sarkoidoza, ziarniniak Wegenera, gorączka reumatyczna
Toksyczne	
Leki	Amfetaminy, antracykliny, kokaina, etanol, fluorouracyl, lit, katecholaminy, hemetyna, IL-2, trastuzumab, klozapina
Metale ciężkie	Miedź, żelazo, ołów
Hormony	Pheochromocytoma, witaminy: niedobór witaminy B1 (choroba beri-beri)
Czynniki fizyczne	Promieniowanie, szok elektryczny
Inne	Jad skorpiona, węża, ugryzienie pająka, użądlenie przez pszczołę, osę, tlenek węgla, substancje wziewne, fosfor, arsen, azydek sodowy

RSV — *respiratory syncytial virus*

jednoznacznych kryteriów rozpoznania i leczenia, a leczenie zwykle ogranicza się do standardowego leczenia niewydolności serca [1].

Etiologia

Znanych jest wiele czynników etiologicznych wywołujących ZMS, takich jak wirusy, bakterie, riketsje, grzyby, pierwotniaki i pasożyty. Zaliczyć do nich należy także czynniki nieinfekcyjne, takie jak czynniki alergiczne, reakcje autoimmunologiczne, toksyny oraz leki [5]. Czynniki mogące wywoływać ZMS przedstawiono w tabeli 1.

Wirusowe zapalenie mięśnia sercowego

Infekcje wirusowe są uważane za główną przyczynę ZMS w Europie i Stanach Zjednoczonych [6]. Przy użyciu technik molekularnych i biopsji mięśnia ser-

cowego wykrycie wirusów jest możliwe w aż 67% idiopatycznej dysfunkcji lewej komory [7]. W przeszłości największą rolę przypisywano enterowirusom (szczególnie wirusom *Coxsackie* B3 i B4) i adenowirusom, obecnie za najczęstsze wirusowe czynniki etiologiczne uważa się parwowirusa B19 (PVB19), ludzki herpeswirus 6 (HHV-6) i cytomegalowirusa (CMV) [5, 8]. Wciąż nie jest jasne, w jakim stopniu obecność genomu PVB19 i HHV-6 wykrytego w miokardium wpływa na rozwój zapalenia.

Parwowirus B19 (PVB19)

Parwowirus B19 jest najczęściej spotykanym wirusem w kardiomiopatii o etiologii wirusowej. Tego wirusa spotyka się jednak częściej w tkance mięśnia sercowego u pacjentów bez cech ZMS niż u chorych z cechami ZMS. Obecność PVB19 była stwierdzana istotnie częściej wśród pacjentów z frakcją wyrzuto-

wą (EF, *ejection fraction*) poniżej 45% w porównaniu z tymi z EF powyżej 45% [9]. Częstość występowania DNA PVB19 wśród pacjentów z ZMS waha się od 11% do 56% według różnych źródeł [10, 11]. Obecność PVB19 jest związana ze stopniowym pogarszaniem się EF, a jego eliminacja z miokardium skutkuje znaczną poprawą funkcji lewej komory [12].

Ludzki herpeswirus 6 (HHV-6)

Genom HHV-6, obok PVB19, jest obecnie jednym z częściej wykrywanych patogenów podczas biopsji mięśnia sercowego [8]. Jego obecność stwierdzono w biopsjowanych sercach od 11% do 18% [7, 11]. Istotny wydaje się fakt, że może on aktywować infekcje wywołane przez inne wirusy, takie jak wirus Epsteina-Barr (EBV, *Epsteina-Barr virus*) i PVB19 [13]. Należy jednak pamiętać, że zarówno HHV-6, jak i PVB19 mogą pozostawać w zakażonych komórkach do końca życia. W związku z tym, tak wysoki odsetek genomu wirusów wśród pacjentów z ZMS może być efektem dawno przebytej infekcji [12, 14].

Enterowirusy

U pacjentów z ZMS coraz rzadziej stwierdza się obecnie etiologię enterowirusową. Według różnych źródeł RNA (kwas rybonukleinowy) enterowirusów jest wykrywany u 3–53% pacjentów z ZMS. Najwięcej danych dotyczy wirusa *Coxsackie B3* [12]. Ważne jest, że w przeciwieństwie do PVB19 i HHV-6, aż u 50% pacjentów z ZMS obserwowano spontaniczną eliminację genomu enterowirusów, z jednoczesną poprawą EF [8].

Adenowirusy

Obecnie genom adenowirusów jest coraz rzadziej wykrywany podczas wykonywanych biopsji serca, stwierdza się jego obecność w mniej niż 2% biopsjowanych [15]. Pacjenci z ZMS powodowanym przez adenowirusy prezentują często tylko łagodne objawy kliniczne, a wyniki biopsji analizowane zgodnie z kryteriami Dallas wskazują na łagodne ZMS lub są na granicy spełnienia tych kryteriów. Z tego powodu udział adenowirusów w ZMS mógł być przez lata niedoceniany [16].

Cytomegalowirus (CMV)

Obecnie DNA CMV jest rzadko wykrywany podczas EMB u pacjentów z dysfunkcją mięśnia sercowego, częstość ta wynosi mniej niż 3%. Według niektórych źródeł jest ona nawet mniejsza niż 1% [7, 15]. Istnieją jednak doniesienia, że obecność CMV u pacjentów immunokompetentnych jest związana z wystąpieniem ZMS o ciężkim przebiegu [17].

Wirus grypy

Wirus grypy może być także odpowiedzialny za rozwój ZMS [16, 18, 19], a jego genom jest wykrywany u mniej niż 1% pacjentów z ZMS [12]. Na

skutek ZMS wywołanego przez wirus grypy może rozwinąć się niewydolność serca prowadząca do zgonu pacjenta lub włóknienie mięśnia sercowego skutkujące zaburzeniami przewodzenia [20]. Najwięcej uwagi poświęca się związkowi pandemii wirusa grypy H1N1 z ZMS. Istnieją przypadki ostrego ZMS, obserwowane głównie wśród osób młodych, mające związek właśnie z tą pandemią [21].

Inne wirusy

Uważa się, że także wirus HIV (*human immunodeficiency virus*) oraz wirus HCV (*hepatitis C virus*) mogą powodować ZMS [22, 23]. Nie jest jednak pewne, czy u pacjentów zakażonych wirusem HIV to sam wirus, stosowane leczenie, czy też koinfekcje są odpowiedzialne za rozwój ZMS [24]. Wiadomo zaś, że ZMS związane z zarażeniem wirusem HIV charakteryzuje się znacznie gorszym rokowaniem niż inne limfocytowe ZMS [25].

Swoiste zapalenie mięśnia sercowego

Bakterie

Zapalenie mięśnia sercowego bez współistniejącego infekcyjnego zapalenia wsierdzia spotyka się niezwykle rzadko. Zwykle rozwija się na skutek masywnej bakteriemii. *Staphylococcus aureus* jest najczęstszym bakteryjnym czynnikiem etiologicznym ZMS [26].

Prątek gruźlicy

W przebiegu gruźlicy w mięśniu sercowym może dojść do wytworzenia gruzełków gruźliczych lub rozsianego procesu zapalnego. Do zajęcia miokardium może dojść w wyniku rozsiewu prątków gruźlicy drogą krwionośną, drogą limfatyczną z węzłów chłonnych śródpiersia lub bezpośrednio z osierdzia. Zastosowanie specyficznej terapii przeciwgruźliczej jest zazwyczaj skuteczne [27].

Tropheryma whipplei

Choroba Whipple'a jest rzadką chorobą infekcyjną, której główną manifestacją są objawy ze strony przewodu pokarmowego. Rzadziej dochodzi do zajęcia innych narządów i układów. W przypadku zajęcia serca może dojść do rozwoju zapalenia wsierdzia (najczęściej), zapalenia osierdzia, włóknienia oraz limfocytarnego zapalenia mięśnia sercowego [28].

Borrelia burgdorferi

W przypadku zajęcia serca w przebiegu boreliozy najczęściej dochodzi do rozwoju zaburzeń rytmu i przewodzenia, bloków przedsionkowo-komorowych. Ponadto może rozwinąć się ZMS lub DCM, zwłaszcza w regionach endemicznych [29].

Tabela 2. Typy zajęcia mięśnia sercowego na podstawie wyników badań histopatologicznych, genetycznych i badania echokardiograficznego. Zmodyfikowano na podstawie [31]

Typ zajęcia mięśnia sercowego	Biopsja mięśnia sercowego — histopatologia, immunohistochemia	Badanie genetyczne (PCR) — genom wirusa	Badanie echokardiograficzne — kardiomiopatia rozstrzeniowa	Autoprzeciwiactwa
Wirusowe zapalenie mięśnia sercowego	+	+	–	–
Wirusowa kardiomiopatia zapalna	+	+	+	–
Autoreaktywne zapalenie mięśnia sercowego	+	–	–/+	+
Autoreaktywna kardiomiopatia zapalna	+	–	–/+	+
Swoiste zapalenie mięśnia sercowego	+	–	–/+	–

***Trypanosoma cruzi* (świdrowiec amerykański)**

Choroba Chagasa, należąca do chorób tropikalnych, jest wywoływana przez świdrowca *Trypanosoma cruzi*. W ostrej fazie choroby pacjenci są bezobjawowi lub prezentują niespecyficzne dolegliwości. Ponadto może dojść do rozwoju ZMS, wysięku w osierdziu oraz zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Przewlekła obecność pasożyta w miokardium może być przyczyną rozwoju pełnoobjawowej kardiomiopatii [30].

Definicja

Zapalenie mięśnia sercowego jest chorobą zapalną zajmującą kardiomiocyty, tkankę śródmiąższową, naczynia, a czasem również osierdzie, rozpoznawaną na podstawie kryteriów histologicznych, immunologicznych, immunohistochemicznych.

W oparciu o kryteria histopatologiczne wyróżnia się następujące typy ZMS: limfocytarne, eozynofilowe, polimorficzne, olbrzymiokomórkowe i ziarniniakowe. Podział ten nie uwzględnia etiologii ZMS. Limfocytarne ZMS jest najczęściej spotykanym typem w krajach zachodnich i w większości przypadków ma etiologię wirusową.

Limfocytarne ZMS

1. Kryteria histopatologiczne — kryteria Dallas. Obecność rozlanego lub wielogniskowego nacieku zapalnego oraz obecność zwyrodnienia lub martwicy przylegających komórek mięśniowych.
2. Kryteria immunohistochemiczne. Naciek zapalny definiowany jako: ≥ 14 leukocytów/mm², w tym do czterech monocytów/mm² z obecnością ≥ 7 komórek/mm² limfocytów T CD3+ [4].

Obecnie niezwykle przydatnymi i jednocześnie nieodzownymi badaniami pozwalającymi na sprecyzowanie rozpoznania znacznej części ZMS są ocena obecności autoprzeciwiactw oraz materiału genetycznego wirusów.

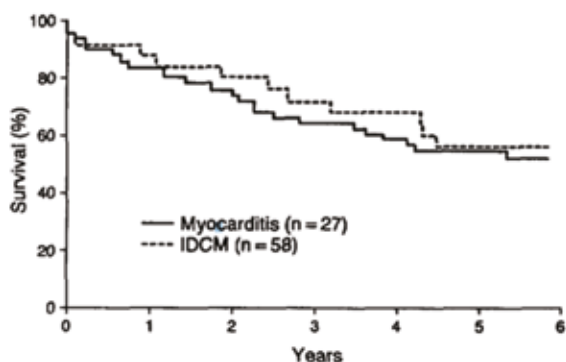
1. Autoprzeciwiactwa przeciwsercowe są najczęściej skierowane przeciwko miozynie sercowej, receptorowi β -adrenergicznemu, białkom szoku cieplnego, antygenom mitochondrialnym i antygenom macierzy zewnątrzkomórkowej oraz receptorom M2-muskarynowym.
2. Badania genetyczne — ocena obecności genomu wirusa za pomocą PCR (*polymerase chain reaction*; reakcja łańcuchowa polimerazy). Metoda PCR pozwala na wykrycie obecności wirusa w miokardium z wyższą czułością niż standardowe metody immunohistochemiczne.

Na podstawie wyników badań histopatologicznych, immunohistologicznych, oceny autoprzeciwiactw, genetycznych i badania echokardiograficznego można wyróżnić następujące stany zajęcia mięśnia sercowego (tab. 2):

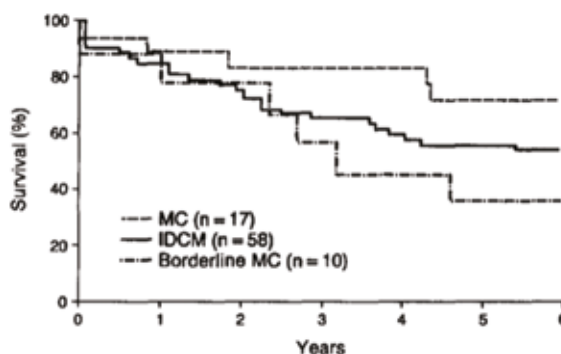
- wirusowe zapalenie mięśnia sercowego — obecność procesu zapalnego w EMB oraz obecność wirusowego genomu w miokardium;
- wirusowa kardiomiopatia zapalna — stwierdzenie rozstrzeni serca w badaniu echokardiograficznym, której towarzyszy obecność procesu zapalnego w EMB, oraz obecność wirusowego genomu w miokardium;
- autoreaktywne zapalenie mięśnia sercowego — obecność zapalenia w EMB i autoprzeciwiactw sercowych w surowicy bez obecności wirusowego materiału genetycznego w tkance mięśnia sercowego;
- autoreaktywna kardiomiopatia zapalna — kardiomiopatia rozstrzeniowa oraz obecność zapalenia w EMB i autoprzeciwiactw sercowych w surowicy bez obecności wirusowego materiału genetycznego [31].

Rokowanie

Rokowanie pacjentów z potwierdzonym w EMB ZMS nie różni się istotnie od rokowania pacjentów z idiopatyczną DCM. Jednak, po wyodrębnieniu grupy pacjentów z granicznym ZMS, obserwowano



Rycina 1. Przeżycie pacjentów z ZMS potwierdzonym w EMB (spełniającym kryteria Dallas i borderline ZMS) w porównaniu z idiopatyczną DCM. Z publikacji [32]



Rycina 2. Przeżycie pacjentów z ZMS potwierdzonym w EMB, w porównaniu z granicznym ZMS i idiopatyczną DCM. Z publikacji [32]

trend w kierunku gorszego przeżycia tej grupy pacjentów, w porównaniu do pacjentów z ZMS spełniającym kryteria Dallas i pacjentów z idiopatyczną DCM (ryc. 1 i 2) [32].

Określenie rokowania pacjentów z ZMS potwierdzonym w EMB pozostaje problematyczne. Zidentyfikowano jednak pewne czynniki, które mogą mieć znaczenie rokownicze (tab. 3).

Obraz kliniczny

Zapalenie mięśnia sercowego może przebiegać zupełnie bezobjawowo [33, 34]. Najczęściej obserwowanymi objawami u pacjentów z ZMS są duszność, ból w klatce piersiowej i kołatanie serca [35]. Często zanim wystąpią jakiegokolwiek objawy kardiologiczne, ZMS zaczyna się dolegliwościami grypopodobnymi, ze strony górnych dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego. Zmęczenie, duszność, kołatanie serca, nietypowy ból w klatce piersiowej mogą pojawić się kilka dni lub tygodni później [36]. Zapalenie mięśnia sercowego może być przyczyną piorunującej niewydolności serca powstałej w wyniku rozwoju kardiomiopatii [24]. Jako że niektóre spośród objawów mogą przypominać ostry zespół wieńcowy (OZW) należy zawsze wykluczyć chorobę wieńcową (ChW) i inne choroby układu sercowo-naczyniowego [4]. W niektórych przypadkach jedyną nieprawidłowością mogą być odchylenia w badaniu EKG, które są jednak niespecyficzne i mało

swoiste [23]. U niektórych pacjentów z ZMS można zaobserwować odchylenia w badaniach laboratoryjnych wskazujące na uszkodzenie kardiomiocytów, takie jak wzrost troponiny I, troponiny T oraz CK-MB (kinaza kreatynowa, izoenzym MB) [37]. Wskazuje się cztery główne manifestacje kliniczne ZMS (tab. 4):

- przypominające ostry zespół wieńcowy,
- niewydolność serca świeżo rozpoznana lub pogorszenie niewydolności serca przy braku ChW i braku znanych przyczyn niewydolności serca,
- przewlekła niewydolność serca przy braku ChW i braku innych znanych przyczyn niewydolności serca,
- stan zagrożenia życia przy braku ChW i braku innych potencjalnych przyczyn niewydolności serca.

Diagnostyka

Biomarkery

U pacjentów z ZMS, mimo rozwoju procesu zapalnego, markery zapalenia, takie jak OB (odczyn Biernackiego) i CRP (*C-reactive protein*), zwykle nie są podwyższone. Poziom markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, troponin może być w granicach normy lub podwyższony w przebiegu ZMS. Nie pozwala on na różnicowanie ZMS i innych chorób serca, na przykład tych o etiologii niedokrwiennej [38]. Poziomy peptydów natriuretycznych (NT-pro-BNP

Tabela 3. Czynniki prognostyczne korzystnego i niekorzystnego rokowania w potwierdzonym histopatologicznie zapaleniu mięśnia sercowego. Na podstawie [33]

Czynniki prognostyczne niekorzystnego rokowania	Czynniki prognostyczne korzystnego rokowania
<ul style="list-style-type: none"> Olbryziokomórkowe ZMS Obecność genomu wirusa w ponownej EMB Podwyższony poziom krążących rozpuszczalnego Fas i ligandów Fas Powiększenie lewej komory Frakcja wyrzutowa lewej komory < 45% Nadciśnienie płucne Blok odnogi pęczka Hisa w EKG 	<ul style="list-style-type: none"> Piorunujący przebieg Krótki czas trwania objawów Prezentacja kliniczna naśladująca zawał serca Frakcja wyrzutowa lewej komory > 45% Ustąpienie ZMS w ponownej EMB

Tabela 4. Manifestacja kliniczna zapalenia mięśnia sercowego. Zmodyfikowano na podstawie [4]**1. Przypominające ostry zespół wieńcowy (OZW)**

- nagły ból w klatce piersiowej:
 - często zaczynający się w przeciągu 1–4 tygodni po infekcji dróg oddechowych lub infekcji przewodu pokarmowego
 - często ostry lub nawracający
 - brak angiograficznych dowodów ChW
- zmiany odcinka ST/T w EKG:
 - uniesienie/obniżenie odcinka ST
 - odwrócenie załamka T
- obecność lub brak globalnej/regionalnej dysfunkcji lewej i/lub prawej komory w badaniu echokardiograficznym/CMR
- obecność lub brak wzrostu troponin TnT/TnI o dynamice podobnej do obserwowanej w zawale serca lub długotrwałego i przedłużonego uwalniania w ciągu tygodni lub miesięcy

2. Niewydolność serca świeżo rozpoznana lub pogorszenie niewydolności serca przy braku ChW i braku znanych przyczyn niewydolności serca

- niewydolność serca o nowym początku lub niewydolność serca postępująca w przeciągu dwóch tygodni/trzech miesięcy:
 - duszność
 - obrzęki obwodowe
 - dyskomfort w klatce piersiowej
 - zmęczenie
- upośledzona funkcja skurczowa lewej/prawej komory w badaniu echokardiograficznym/CMR
- początek objawów po infekcji dróg oddechowych lub infekcji przewodu pokarmowego lub w okresie okołoporodowym
- niespecyficzne zmiany w EKG, bloki odnóg, blok przedsionkowo-komorowy i/lub arytmie komorowe

3. Przewlekła niewydolność serca przy braku choroby wieńcowej i braku innych znanych przyczyn niewydolności serca (patrz pkt. 2)

- objawy niewydolności serca (z nawracającymi zastrzeżeniami) trwające trzy miesiące
- zmęczenie, palpacje, duszność, nietypowy ból w klatce piersiowej, arytmie u pacjenta ambulatoryjnego
- upośledzona funkcja lewej/prawej komory w badaniu echokardiograficznym/CMR sugerujące DCM lub kardiomiopatię niedokrwienną
- niespecyficzne zmiany w EKG, czasami bloki odnóg i/lub arytmie komorowe i/lub blok przedsionkowo-komorowy

4. Stan zagrożenia życia przy braku choroby wieńcowej i braku innych potencjalnych przyczyn niewydolności serca, w tym:

- arytmie zagrażające życiu i nagły zgon sercowy
- wstrząs kardiogeny
- znaczne uszkodzenie funkcji lewej komory

i BNP) powinny być oznaczane przy podejrzeniu niewydolności serca, jednak ich prawidłowy poziom nie wyklucza ZMS. Nowe biomarkery sercowe, takie jak kopeptyna i proadrenomedullina, również nie

dostarczają istotnych diagnostycznych ani prognostycznych informacji [39].

Przydatność badań serologicznych jest ograniczona, zwłaszcza w przypadku przewlekłego ZMS i kardiomiopatii zapalnej, ponieważ przeciwciała IgG przeciwko wirusom kardiotropowym mogą być obecne w surowicy osób, u których nie stwierdza się zajęcia mięśnia sercowego. Podobnie wykrycie we krwi obwodowej wirusowego materiału genetycznego przy użyciu PCR nie potwierdza ZMS. Jednak, w przypadku stwierdzenia wirusowego genomu w EMB, badanie wirusowego genomu w surowicy może potwierdzić lub wykluczyć infekcję uogólnioną [39].

Autoprzeciwciała sercowe

U pacjentów z ZMS lub DCM, a także u ich bezobjawowych krewnych, obserwowano podwyższone poziomy autoprzeciwciał sercowych. Sugeruje się, że przynajmniej niektóre z nich odgrywają rolę w patogenezie ZMS, ponieważ ich usunięcie dzięki immunoabsorpcji powodowało poprawę funkcji lewej komory i zmniejszenie nasilenia objawów. Ponadto autoprzeciwciała przeciwsercowe mogą mieć znaczenie prognostyczne [40]. Identyfikowane przeciwciała mogą być skierowane wyłącznie przeciwko antygenom sercowym lub przeciwko antygenom występującym zarówno w sercu, jak i mięśniach szkieletowych [38]. Autoprzeciwciała przeciwsercowe są najczęściej skierowane przeciwko miozynie sercowej oraz receptorowi β -adrenergicznemu, ale opisywane są również autoprzeciwciała skierowane przeciwko białkom szoku cieplnego, antygenom mitochondrialnym i antygenom macierzy zewnątrzkomórkowej, receptorom M2-muskarynowym [40]. Przeciwciała przeciwmiozynowe są związane z dysfunkcją skurczową lewej komory i małą podatnością rozkurczową u pacjentów z przewlekłym ZMS. Z kolei obecność przeciwciał przeciwko receptorowi β_1 -adrenergicznemu może wiązać się z większym ryzykiem zgonu lub przeszczepu serca [41]. Przeciwciała sercowe klasy IgG specyficzne dla ZMS/DCM mogą pomóc zidentyfikować grupę chorych, która odniesie korzyści z leczenia immunosupresyjnego lub immunomodulującego [38].

Elektrokardiografia

Zapaleniu mięśnia sercowego często towarzyszą niespecyficzne nieprawidłowości w zapisie EKG (tab. 5). Spektrum zmian obejmuje uniesienia odcinka ST w wielu odprawieniach, zazwyczaj wklęsłe, rzadziej innego kształtu. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego wraz z łagodnym poszerzeniem lewej komory może sugerować między innymi ZMS na tle boreliozy, sarkoidozy lub wielokomórkowe ZMS [4]. Zapalenie mięśnia sercowego może również skutkować wystąpieniem „idiopatycznych”

Tabela 5. Kryteria diagnostyczne klinicznego podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego. Zmodyfikowano na podstawie [4]

Objawy
<ul style="list-style-type: none"> ostry ból w klatce piersiowej o charakterze osierdziowym lub pseudoniedokrwiennym świeża (do trzech miesięcy) lub narastająca duszność spoczynkowa/wysiłkowa i/lub zmęczenia, z/bez objawów lewo-/prawokomorowej niewydolności serca podostre/przewlekłe (utrzymujące się > 3 miesiące) lub pogorszenie: duszności spoczynkowej/wysiłkowej, i/lub zmęczenia, z/bez objawów lewo-/prawokomorowej niewydolności serca kołatania serca i/lub objawy arytmii o nieznannej przyczynie, i/lub omdlenie, i/lub nagłe zatrzymanie krążenia wstrząs kardiogeny o nieznannej przyczynie
Wyniki badań pomocniczych:
<p>1. EKG/Holter/próba wysiłkowa</p> <ul style="list-style-type: none"> nowe zmiany w 12-odprowadzeniowym EKG i/lub Holterze i/lub próbie wysiłkowej: <ul style="list-style-type: none"> blok przedsionkowo-komorowy III stopnia lub blok odnogi zmiany odcinka ST/T (uniesienie odcinka ST, odwrócenie załamka T) zahamowanie zatokowe częstoskurcz komorowy lub migotanie komór lub asystolia migotanie przedsionków zmniejszenie amplitudy załamka R zwolnienia przewodzenia śródkomorowego (poszerzenie zespołu QRS) patologiczny załamek Q niski woltaż załamek Q częste pobudzenia dodatkowe częstoskurcz nadkomorowy <p>2. Markery zawału serca</p> <ul style="list-style-type: none"> zwiększenie stężenia TnT/Tnl <p>3. Nieprawidłowości czynnościowe lub strukturalne w badaniach obrazowych (echokardiografii, angiografii lub CMR)</p> <ul style="list-style-type: none"> nowe, niewyjaśnione w inny sposób, zaburzenia czynności i budowy lewej i/lub prawej komory (w tym przypadkowo stwierdzone u osób bez objawów podmiotowych): <ul style="list-style-type: none"> zaburzenia czynności skurczowej globalnej i regionalnej oraz czynności rozkurczowej z/bez rozstrzeni komorowej, z/bez pogrubienia ścian, z/bez wysięku osierdziowego, z/bez zakrzepów wewnątrz jam serca <p>4. Charakterystyka tkanki w CMR</p> <ul style="list-style-type: none"> obrzęk i/lub charakterystyczne dla ZMS zmiany LGE

arytmii przedsionkowych lub komorowych oraz obniżeniem odcinka PQ [42, 43]. Czułość badania EKG jest określana na poziomie 47%, ale swoistość pozostaje nieznaną [44]. U pacjentów z podejrzeniem

ZMS zaleca się wykonanie standardowego 12-odprowadzeniowego EKG [4].

Echokardiografia

Nieprawidłowości stwierdzone w badaniu echokardiograficznym nie są specyficzne dla ZMS. Jednak zastosowanie tej nieinwazyjnej metody pozwala ocenić wielkość jam serca oraz funkcję skurczową i rozkurczową serca u pacjentów z ZMS. Jest to również metoda przydatna do wykluczenia innych przyczyn niewydolności serca, takich jak choroba zastawkowa serca czy inne rodzaje kardiomiopatii (przerostowa lub restrykcyjna). Wykonanie badania echokardiograficznego pełni szczególnie ważną rolę w ocenie serca przed biopsją — służy do wykluczenia wysięku osierdziowego i zakrzepów w jamach serca, które są obecne u 25% pacjentów [45]. Ocena parametrów echokardiograficznych ma także znaczenie prognostyczne. Pacjenci z piorunującym ZMS często mają prawidłowe wymiary jam serca, ale zwiększoną grubość przegrody międzykomorowej w związku z ostrym obrzękiem mięśnia sercowego, podczas gdy u pacjentów z ostrym ZMS można zaobserwować poszerzenie lewej komory i normalną grubość ścian [1, 46].

Rezonans magnetyczny

Zastosowanie CMR wraz z oceną wczesnego (EGE, *early gadolinium enhancement*) oraz późnego wzmocnienia pokontrastowego (LGE, *late gadolinium enhancement*) jest przydatne podczas diagnozowania ZMS. W obrazowaniu T1-zależnym z oceną EGE obszary hiperintensywne odzwierciedlają przekrwione fragmenty mięśnia sercowego. Natomiast obrazowanie T1-zależne z oceną LGE daje możliwość wizualizacji trwałego uszkodzenia miokardium będącego następstwem zastąpienia komórek mięśnia sercowego przez tkankę włóknistą. Błizny i włóknienia obrazowane przy użyciu LGE są hiperechogeniczne, w przeciwieństwie do komórek prawidłowego miokardium. Zmiany pod postacią blizn występujące w ZMS zlokalizowane są śródmięśniowo (typowo w przewlekłym ZMS) bądź podnasierdziowo (typowo w ostrym ZMS) [47, 48]. Lokalizacja zmian pozwala na odróżnienie blizn pozawałowych, które występują podwsierdziowo lub obejmują całą grubość mięśnia od blizn powstałych w przebiegu ZMS. Obrazowanie T2-zależne uwidocznia obrzęk miokardium, który widoczny jest jako obszar hiperechogeniczny. Obrzęk występujący w ZMS może być zarówno globalny, jak i regionalny. Odzwierciedla on odwracalne uszkodzenie mięśnia sercowego i może być obecny nawet przy braku hiperintensywnych obszarów w LGE [49–51]. Wykonanie CMR powinno się wykonywać przed biopsją u pacjentów stabilnych hemodynamicznie, jednak w sytuacjach zagrożenia życia, w których niezbędne jest pilne wykonanie biopsji, nie zaleca się rutynowego wykonywania CMR [4, 52, 53].

Biopsja mięśnia sercowego

Biopsja mięśnia sercowego ma istotne znaczenie w diagnostyce ZMS. W wielu klinikach wykonuje się ją jedynie w nielicznych przypadkach podejrzenia ZMS lub w ogóle nie jest wykonywana ze względu na możliwości techniczne i umiejętności kadrowe. Jednak należy pamiętać, że pacjent z podejrzeniem ZMS powinien mieć wykonaną biopsję, ponieważ obecnie jest to złoty standard w rozpoznaniu ZMS [1, 4]. W przypadku, kiedy ośrodek nie dysponuje tego typu możliwościami diagnostycznymi, chorego należy przesać do ośrodka referencyjnego [54]. Schultheiss twierdzi, że biopsja mięśnia sercowego powinna być wykonana w każdym przypadku podejrzenia ZMS [14, 55]. Metoda ta wskazuje etiologię i rodzaj nacieku zapalnego, co może mieć znaczenie terapeutyczne. Zgodnie z kryteriami Dallas rozpoznanie ostrego ZMS jest możliwe na podstawie stwierdzenia obecności nacieków limfocytarnych i martwicy kardiomiocytów, podczas gdy graniczne ZMS definiuje się w obecności nacieków limfocytarnych przy braku martwicy kardiomiocytów [54]. Wraz z badaniem molekularnym, histologicznym i immunohistochemicznym pozwala ona bezpiecznie włączyć leczenie przeciwwirusowe lub immunosupresyjne. Istnieje najwyższa klasa zaleceń do wykonania EMB w przypadkach ZMS zagrażających życiu [52]. Biopsja powinna być wykonana na wczesnym etapie choroby, zaleca się pobranie przynajmniej 8–10 próbek materiału, każdej o wielkości 1–2 mm. Uzyskaną tkankę należy badać histologicznie, immunohistochemicznie i poddać badaniu PCR w kierunku wykrycia wirusowego materiału genetycznego (jednocześnie należy wykonać badanie PCR w krwi obwodowej by wykluczyć zakażenie układowe). Jeśli jest to konieczne, można powtórzyć EMB, by monitorować skuteczność leczenia lub gdy istnieje podejrzenie błędu podczas pobierania próbki [4].

Kliniczne podejrzenie ZMS

Tabela 4. przedstawia kryteria klinicznego podejrzenia ZMS. Podejrzenie jest tym silniejsze, im jest więcej spełnionych kryteriów. U chorych spełniających następujące z podanych kryteriów: ≥ 1 objaw i ≥ 1 nieprawidłowość w badaniach pomocniczych, zaleca się wykonanie koronarografii i EMB. U chorych bezobjawowych muszą być spełnione ≥ 2 nieprawidłowości w badaniach pomocniczych [4].

Podejrzenie ZMS występuje kiedy: ≥ 1 objawy i ≥ 1 nieprawidłowość w badaniach pomocniczych, przy nieobecności:

- choroby wieńcowej widocznej w badaniu angiograficznym (zwiększenie tt. wieńcowych $\geq 50\%$);
- istniejących chorób układu sercowo-naczyniowego lub pozasercowych przyczyn mogących wyjaśnić te objawy (np. choroby zastawek serca, wady wrodzone serca, nadczynność tarczycy).

Podejrzenie jest tym silniejsze, im jest więcej spełnionych kryteriów.

U chorych bezobjawowych muszą być spełnione ≥ 2 nieprawidłowości w badaniach pomocniczych.

Leczenie

W przebiegu ZMS kardiomiocyty mogą być uszkodzone w wyniku bezpośredniego działania wirusa, przeciwwirusowej odpowiedzi układu immunologicznego lub odpowiedzi autoimmunologicznej. W związku z tym, że kardiomiocyty nie mają zdolności do regeneracji, poprawa funkcji mięśnia sercowego zależy głównie od tkanki nieobjętej procesem zapalnym. Odpowiedź na leczenie ZMS jest zależna od przyczyny choroby i od stopnia zaawansowania nieodwracalnych zmian w momencie włączenia leczenia [56].

Niezależnie od przyczyny, podstawą postępowania w ZMS jest optymalne leczenie niewydolności serca, opierające się na stosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I)/ antagonistów receptora dla angiotensyny i/lub antagonistów receptorów β -adrenergicznych [56–58]. Znane są badania potwierdzające skuteczność stosowania kaptoprilu i kandesartanu w ZMS [59, 60]. Zaleca się także ograniczenie aktywności fizycznej podczas ostrej fazy ZMS oraz przez następne sześć miesięcy [4].

Leczenie przeciwwirusowe

Wyeliminowanie obecności wirusów z kardiomiocytów skutkuje spadkiem dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów. Wpływa także na zmniejszenie się wymiarów komór serca, poprawę EF lewej komory oraz redukcję śmiertelności w długoterminowej obserwacji [61]. Celowane leczenie przeciwwirusowe może spowodować całkowitą eliminację genomu wirusa lub — nawet jeśli całkowita eliminacja nie jest możliwa — zmniejszenie dolegliwości pacjenta. Włączenie leczenia przeciwwirusowego ma jednak sens tylko na wczesnym etapie choroby, gdy nieobecne są jeszcze trwałe, nieodwracalne zmiany w mięśniu sercowym [14]. W przypadku ZMS o etiologii herpeswirusowej można zastosować acyklowir, gancyklowir i walacyklowir [4, 13]. Stosowanie interferonu β (IFN- β) pozwala wyeliminować genom adenowirusów i enterowirusów z kardiomiocytów, poprawiając jednocześnie wydolność serca. Po leczeniu przy użyciu IFN- β zaobserwowano wzrost frakcji wyrzutowej, zmniejszenie wymiaru lewej komory, zmniejszenie objawów niewydolności serca oraz mniejszy naciek zapalny [61]. Interferon β może być też zastosowany w ZMS spowodowanym przez PVB19, chociaż wpływa tylko w niewielkim stopniu na eliminację wirusa to może zredukować objawy kliniczne oraz dysfunkcję nabłonka [14]. Mechanizm, w jakim IFN- β prowadzi do uzyskania tych korzystnych efektów klinicznych, nie jest znany, jednak wiadomo, że IFN- β hamuje

reaktywację PVB19 i poprawia żywotność komórek śródbłonna [62]. Podobnie dzieje się w przypadku wirusa HHV-6, zastosowanie IFN- β lub gancyklowiru nie wpływa na eliminację wirusa z tkanki mięśnia sercowego, prawdopodobnie na skutek integracji genomu wirusa z genomem pacjenta. Jednak zastosowanie gancyklowiru u pacjentów z ZMS o etiologii HHV-6 zmniejsza nasilenie objawów klinicznych [63].

Leczenie immunosupresyjne

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania w ZMS zostało do tej pory określone dla następujących grup leków immunosupresyjnych: steroidów, kombinacji steroidów i azatiopryny lub azatiopryny, cyklosporyny A i steroidów. Dotychczas nie ma wystarczających informacji na temat stosowania w tej jednostce chorobowej pozostałych leków immunosupresyjnych [4]. Istotne jest, by przed włączeniem immunosupresji wykonać EMB w celu wykluczenia ZMS o etiologii wirusowej [56], gdyż tylko pacjenci z autoimmunologicznym ZMS odnoszą korzyści z leczenia immunosupresyjnego [64–66]. W związku z tym włączenie leków immunosupresyjnych należy rozważyć u pacjentów z autoimmunologicznym ZMS, w tym olbrzymiokomórkowym ZMS, sarkoidozie, ZMS w „pozasercowych” chorobach autoimmunologicznych, którzy nie mają przeciwwskazań do leczenia immunosupresyjnego. Stosowanie steroidów zaleca się w sarkoidozie, jeśli obecna jest dysfunkcja komorowa i/lub arytmia, a także w niektórych przypadkach nieinfekcyjnego eozynofilowego ZMS lub toksycznego ZMS przy współistnieniu niewydolności serca i/lub arytmii. Można także rozważyć leczenie immunosupresyjne w nieinfekcyjnym limfocytowym ZMS opornym na standardowe leczenie przy braku przeciwwskazań do leczenia immunosupresyjnego [4].

Wysokie dawki immunoglobulin

Istnieją sprzeczne informacje na temat korzyści ze stosowania wysokich dawek immunoglobulin dożylnie (IVIG, *intravenous immunoglobulin*) w ZMS. Chociaż są doniesienia potwierdzające poprawę funkcji lewej komory i wzrost rocznej przeżywalności po zastosowaniu IVIG w ZMS [67], ostatecznie wydaje się, że takie leczenie nie ma pozytywnego wpływu na postęp ZMS [68, 69].

Immunoadsorpcja

Celem immunoadsorpcji (IA) jest eliminacja z krążenia przeciwciał skierowanych przeciwko białkom kardiomiocytów [70]. Istnieją badania potwierdzające skuteczność IA w kardiomiopatii rozstrzeniowej. Potrzebne są jednak wieloośrodkowe randomizowane badania, by zalecać wykorzystanie IA jako

część standardowego postępowania w ZMS czy kardiomiopatii rozstrzeniowej [71].

Podsumowanie

Zarówno działanie czynnika zakaźnego, jak i rozwijająca się na zakażenie reakcja zapalna, mogą prowadzić do nieodwracalnych uszkodzeń mięśnia sercowego, które wpływają na wynik ostrej i długoterminowej prognozy. W przypadku szybkiej eliminacji czynnika zakaźnego i szybkim wstrzymaniu rozwoju procesu zapalnego, zmiany w mięśniu sercowym są niewielkie. W przypadku, kiedy odpowiedź immunologiczna nie prowadzi do całkowitego wyeliminowania czynnika zakaźnego lub proces zapalny rozwija się, mimo usunięcia wirusa, dochodzi do przewlekłego uszkodzenia mięśnia sercowego. Przetrawanie wirusa w tkankach, poinfekcyjna reakcja immunologiczna, reakcje autoimmunologiczne, jak i pierwotne uszkodzenie kardiomiocytów, mogą skutkować w rozwoju progresywnego zaburzenia czynności komór, rozwoju arytmii oraz nasilenia kardiologicznych dolegliwości [14]. Z powodu zagrażających odległych konsekwencji ważne jest szybkie rozpoznanie ZMS i włączenie odpowiedniego leczenia. Jednak zapalenie mięśnia sercowego stanowi złożony problem diagnostyczny. Szerokie spektrum czynników wywołujących ZMS — infekcyjnych, toksycznych, immunologicznych — i różnorodna manifestacja kliniczna powodują, że jest ono często nie w pełni zdiagnozowane [1]. Procesy odpowiedzialne za ZMS przebiegają na poziomie komórkowym, dlatego jest istotne, aby rozpoznanie nie opierało się wyłącznie na objawach klinicznych i badaniach obrazowych, ale by zostało potwierdzone przy użyciu badań histologicznych, immunohistochemicznych i molekularnych [14]. Postępy w diagnostyce i zrozumieniu patomechanizmów odpowiedzialnych za rozwój ZMS przyczyniły się do zastosowania nowych opcji terapeutycznych. Leczenie immunosupresyjne i immunomodulujące mają ciągle ograniczone zastosowanie [1]. Jednak w określonych przypadkach ZMS o etiologii wirusowej do standardowego leczenia niewydolności serca można obecnie włączyć także celowane leczenie przeciwwirusowe, które może poprawić rokowanie [14].

Piśmiennictwo

1. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(9): 779–792, doi: [10.1016/j.jacc.2011.09.074](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.074), indexed in Pubmed: 22361396.
2. Felker G, Hu W, Hare J, et al. The Spectrum of Dilated Cardiomyopathy: The Johns Hopkins Experience with 1,278 Patients. *Medicine.* 1999; 78(4): 270–283, doi: [10.1097/00005792-199907000-00005](https://doi.org/10.1097/00005792-199907000-00005).
3. Gil KE, Pawlak A, Gil RJ, et al. The role of invasive diagnostics and its impact on the treatment of dilated cardiomyopathy: A systematic review. *Adv Med Sci.* 2016; 61(2):

- 331–343, doi: [10.1016/j.advms.2016.07.001](https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.07.001), indexed in Pubmed: [27589574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27589574/).
4. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013; 34(33): 2636–48, 2648a, doi: [10.1093/eurheartj/eh210](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh210), indexed in Pubmed: [23824828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824828/).
 5. Maisch B, Pankuweit S. Standard and etiology-directed evidence-based therapies in myocarditis: state of the art and future perspectives. *Heart Fail Rev*. 2013; 18(6): 761–795, doi: [10.1007/s10741-012-9362-7](https://doi.org/10.1007/s10741-012-9362-7), indexed in Pubmed: [23225133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23225133/).
 6. Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, et al. Viral causes of human myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009; 102(6-7): 559–568, doi: [10.1016/j.acvd.2009.04.010](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2009.04.010), indexed in Pubmed: [19664576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19664576/).
 7. 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(7): 887–893, doi: [10.1161/01.CIR.0000155616.07901.35](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000155616.07901.35), indexed in Pubmed: [15699250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15699250/).
 8. Kühl U, Pauschinger M, Seeborg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005; 112(13): 1965–1970, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548156](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548156), indexed in Pubmed: [16172268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16172268/).
 9. Maisch B, Pankuweit S. Current treatment options in (peri) myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Herz*. 2012; 37(6): 644–656, doi: [10.1007/s00059-012-3679-9](https://doi.org/10.1007/s00059-012-3679-9), indexed in Pubmed: [22996288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22996288/).
 10. Klein RM, Jiang H, Niederacher D, et al. Frequency and quantity of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsies from patients with suspected myocarditis or idiopathic left ventricular dysfunction. *Z Kardiol*. 2004; 93(4): 300–309, doi: [10.1007/s00392-004-0079-z](https://doi.org/10.1007/s00392-004-0079-z), indexed in Pubmed: [15085375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15085375/).
 11. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006; 114(15): 1581–1590, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509), indexed in Pubmed: [17015795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17015795/).
 12. Pankuweit S, Klingel K. Viral myocarditis: from experimental models to molecular diagnosis in patients. *Heart Fail Rev*. 2013; 18(6): 683–702, doi: [10.1007/s10741-012-9357-4](https://doi.org/10.1007/s10741-012-9357-4), indexed in Pubmed: [23070541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23070541/).
 13. Krueger GRF, Ablashi DV. Human herpesvirus-6: a short review of its biological behavior. *Intervirol*. 2003; 46(5): 257–269, doi: [10.1007/s1007-003-0005-6](https://doi.org/10.1007/s1007-003-0005-6), indexed in Pubmed: [14555846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14555846/).
 14. Kühl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis. *Swiss Med Wkly*. 2014; 144: w14010, doi: [10.4414/smww.2014.14010](https://doi.org/10.4414/smww.2014.14010), indexed in Pubmed: [25275335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25275335/).
 15. Kandolf R, Bültmann B, Klingel K, et al. [Molecular mechanisms and consequences of cardiac viral infections]. *Pathologe*. 2008; 29 Suppl 2: 112–117, doi: [10.1007/s00292-008-1027-x](https://doi.org/10.1007/s00292-008-1027-x), indexed in Pubmed: [18820926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18820926/).
 16. Bowles N, Ni J, Kearney D, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(3): 466–472, doi: [10.1016/s0735-1097\(03\)00648-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00648-x).
 17. Kytö 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, doi: [10.1086/427804](https://doi.org/10.1086/427804), indexed in Pubmed: [15714413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15714413/).
 18. Calabrese F, Carturan E, Chimenti C, et al. Overexpression of tumor necrosis factor (TNF)alpha and TNFalpha receptor I in human viral myocarditis: clinicopathologic correlations. *Mod Pathol*. 2004; 17(9): 1108–1118, doi: [10.1038/modpathol.3800158](https://doi.org/10.1038/modpathol.3800158), indexed in Pubmed: [15218506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15218506/).
 19. Mamas MA, Fraser D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol*. 2008; 130(3): 304–309, doi: [10.1016/j.ijcard.2008.04.044](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.04.044), indexed in Pubmed: [18625525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18625525/).
 20. Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human influenza revisited. *Vaccine*. 2008; 26 Suppl 4: D59–D66, indexed in Pubmed: [19230162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19230162/).
 21. Gdynia G, Schnitzler P, Brunner E, et al. Sudden death of an immunocompetent young adult caused by novel (swine origin) influenza A/H1N1-associated myocarditis. *Virchows Arch*. 2011; 458(3): 371–376, doi: [10.1007/s00428-010-1035-0](https://doi.org/10.1007/s00428-010-1035-0), indexed in Pubmed: [21234762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21234762/).
 22. Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, et al. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. *J Card Fail*. 2006; 12(4): 293–298, doi: [10.1016/j.cardfail.2005.11.004](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2005.11.004), indexed in Pubmed: [16679263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16679263/).
 23. Sudano I, Spieker LE, Noll G, et al. Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J*. 2006; 151(6): 1147–1155, doi: [10.1016/j.ahj.2005.07.030](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.07.030), indexed in Pubmed: [16781213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16781213/).
 24. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006; 113(6): 876–890, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584532](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584532), indexed in Pubmed: [16476862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16476862/).
 25. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, et al. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti da AIDS. *N Engl J Med*. 1998; 339(16): 1093–1099, doi: [10.1056/NEJM199810153391601](https://doi.org/10.1056/NEJM199810153391601), indexed in Pubmed: [9770555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9770555/).
 26. Wasi F, Shuter J. Primary bacterial infection of the myocardium. *Front Biosci*. 2003; 8: s228–s231, indexed in Pubmed: [12700039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12700039/).
 27. Michira BN, Alkizim FO, Matheka DM. Patterns and clinical manifestations of tuberculous myocarditis: a systematic review of cases. *Pan Afr Med J*. 2015; 21: 118, doi: [10.11604/pamj.2015.21.118.4282](https://doi.org/10.11604/pamj.2015.21.118.4282), indexed in Pubmed: [26327955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26327955/).
 28. Dutly F, Altwegg M. Whipple’s disease and “Tropheryma whippelii”. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14(3): 561–583, doi: [10.1128/CMR.14.3.561-583.2001](https://doi.org/10.1128/CMR.14.3.561-583.2001), indexed in Pubmed: [11432814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11432814/).
 29. Palecek T, Kuchynka P, Hulinska D, et al. Presence of *Borrelia burgdorferi* in endomyocardial biopsies in patients with new-onset unexplained dilated cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol*. 2010; 199(2): 139–143, doi: [10.1007/s00430-009-0141-6](https://doi.org/10.1007/s00430-009-0141-6), indexed in Pubmed: [20052487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20052487/).
 30. Aiello VD, de Campos FP. Chronic Chagas cardiomyopathy. *Autops Case Rep*. 2015; 5(3): 7–9, doi: [10.4322/acr.2015.012](https://doi.org/10.4322/acr.2015.012), indexed in Pubmed: [26558241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558241/).
 31. Maisch B, Ruppert V, Pankuweit S. Management of fulminant myocarditis: a diagnosis in search of its etiology but with therapeutic options. *Curr Heart Fail Rep*. 2014; 11(2): 166–177, doi: [10.1007/s11897-014-0196-6](https://doi.org/10.1007/s11897-014-0196-6), indexed in Pubmed: [24723087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24723087/).
 32. Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: com-

- parison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26(1): 80–84, indexed in Pubmed: [7797779](#).
33. Schultheiss H-P, Noutsias M. *Inflammatory Cardiomyopathy (DCMI) — Pathogenesis and Therapy*. Ed. 1. Progress in Inflammation Research. Birkhäuser, Basel 2010.
 34. Maze SS, Adolph RJ. Myocarditis: unresolved issues in diagnosis and treatment. *Clin Cardiol.* 1990; 13(2): 69–79, indexed in Pubmed: [2407397](#).
 35. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz.* 2000; 25(3): 279–285, indexed in Pubmed: [10904853](#).
 36. Dec GW Jr, Palacios IF, Fallon JT, et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med.* 1985; 312(14): 885–890, doi: [10.1056/NEJM198504043121404](#), indexed in Pubmed: [3974674](#).
 37. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT, et al. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(11): 1001–1009, doi: [10.1016/S0025-6196\(11\)60670-8](#), indexed in Pubmed: [19880690](#).
 38. Caforio ALP, Marcolongo R, Basso C, et al. Clinical presentation and diagnosis of myocarditis. *Heart.* 2015; 101(16): 1332–1344, doi: [10.1136/heartjnl-2014-306363](#), indexed in Pubmed: [26109587](#).
 39. Dominguez F, Kühl U, Pieske B, et al. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016; 69(2): 178–187, doi: [10.1016/j.rec.2015.10.015](#), indexed in Pubmed: [26795929](#).
 40. Caforio ALP, Tona F, Bottaro S, et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity.* 2008; 41(1): 35–45, doi: [10.1080/08916930701619235](#), indexed in Pubmed: [18176863](#).
 41. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart.* 2012; 98(11): 835–840, doi: [10.1136/heartjnl-2012-301686](#), indexed in Pubmed: [22442199](#).
 42. Wang K, Asinger RW, Marriott HJL. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 349(22): 2128–2135, doi: [10.1056/NEJMra022580](#), indexed in Pubmed: [14645641](#).
 43. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J.* 2008; 29(17): 2073–2082, doi: [10.1093/eurheartj/ehn296](#), indexed in Pubmed: [18617482](#).
 44. Liu PP, Yan AT. Cardiovascular magnetic resonance for the diagnosis of acute myocarditis: prospects for detecting myocardial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(11): 1823–1825, doi: [10.1016/j.jacc.2005.03.002](#), indexed in Pubmed: [15936613](#).
 45. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010; 52(4): 274–288, doi: [10.1016/j.pcad.2009.11.006](#), indexed in Pubmed: [20109598](#).
 46. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(1): 227–232, indexed in Pubmed: [10898439](#).
 47. Petryka J, Miśko J, Małek LA, et al. [Cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of myocarditis]. *Kardiol Pol.* 2010; 68(7): 824–829, indexed in Pubmed: [20648447](#).
 48. Hunold P, Schlosser T, Vogt FM, et al. Myocardial late enhancement in contrast-enhanced cardiac MRI: distinction between infarction scar and non-infarction-related disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 184(5): 1420–1426, doi: [10.2214/ajr.184.5.01841420](#), indexed in Pubmed: [15855089](#).
 49. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(17): 1475–1487, doi: [10.1016/j.jacc.2009.02.007](#), indexed in Pubmed: [19389557](#).
 50. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, et al. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation.* 2004; 109(20): 2411–2416, doi: [10.1161/01.CIR.0000127428.10985.C6](#), indexed in Pubmed: [15123531](#).
 51. Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A, et al. Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation.* 2006; 113(15): 1865–1870, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576025](#), indexed in Pubmed: [16606793](#).
 52. 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, doi: [10.1016/j.jacc.2007.09.008](#), indexed in Pubmed: [17980265](#).
 53. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation.* 2010; 122(9): 900–909, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924167](#), indexed in Pubmed: [20713901](#).
 54. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol.* 1987; 18(6): 619–624, indexed in Pubmed: [3297992](#).
 55. Kühl U, Lassner D, von Schlippenbach J, et al. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(14): 1295–1296, doi: [10.1016/j.jacc.2012.06.026](#), indexed in Pubmed: [23017536](#).
 56. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J.* 2011; 32(21): 2616–2625, doi: [10.1093/eurheartj/ehr165](#), indexed in Pubmed: [21705357](#).
 57. 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 Heart J.* 2008; 29(19): 2388–2442, doi: [10.1093/eurheartj/ehn309](#), indexed in Pubmed: [18799522](#).
 58. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(15): e1–e90, doi: [10.1016/j.jacc.2008.11.013](#), indexed in Pubmed: [19358937](#).

59. Rezkalla SH, Raikar S, Kloner RA. Treatment of viral myocarditis with focus on captopril. *Am J Cardiol.* 1996; 77(8): 634–637, indexed in Pubmed: [8610616](#).
60. Saegusa S, Fei Yu, 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(3): 155–160, doi: [10.1007/s10557-007-6024-4](#), indexed in Pubmed: [17484035](#).
61. 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(22): 2793–2798, doi: [10.1161/01.CIR.0000072766.67150.51](#), indexed in Pubmed: [12771005](#).
62. Schmidt-Lucke C, Spillmann F, Bock T, et al. Interferon beta modulates endothelial damage in patients with cardiac persistence of human parvovirus b19 infection. *J Infect Dis.* 2010; 201(6): 936–945, doi: [10.1086/650700](#), indexed in Pubmed: [20158391](#).
63. Kühl U, Lassner D, Wallaschek N, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(1): 9–19, doi: [10.1002/ejhf.194](#), indexed in Pubmed: [25388833](#).
64. Jühl U, Strauer BE, Schultheiss HP. Methylprednisolone in chronic myocarditis. *Postgrad Med J.* 1994; 70 Suppl 1: S35–S42, indexed in Pubmed: [7971647](#).
65. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation.* 2003; 107(6): 857–863, indexed in Pubmed: [12591756](#).
66. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009; 30(16): 1995–2002, doi: [10.1093/eurheartj/ehp249](#), indexed in Pubmed: [19556262](#).
67. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation.* 1994; 89(1): 252–257, indexed in Pubmed: [8281654](#).
68. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2001; 103(18): 2254–2259, indexed in Pubmed: [11342473](#).
69. Klugman D, Berger JT, Sable CA, et al. Pediatric patients hospitalized with myocarditis: a multi-institutional analysis. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31(2): 222–228, doi: [10.1007/s00246-009-9589-9](#), indexed in Pubmed: [19936586](#).
70. Felix SB, Staudt A, Landsberger M, et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(4): 646–652, indexed in Pubmed: [11849864](#).

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Pawlak
Klinika Kardiologii Inwazyjnej CSK MSWiA
ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa
tel.: (022) 508–11–00
e-mail: a.pawlak1@wp.pl