



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ -  
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

**(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**

---

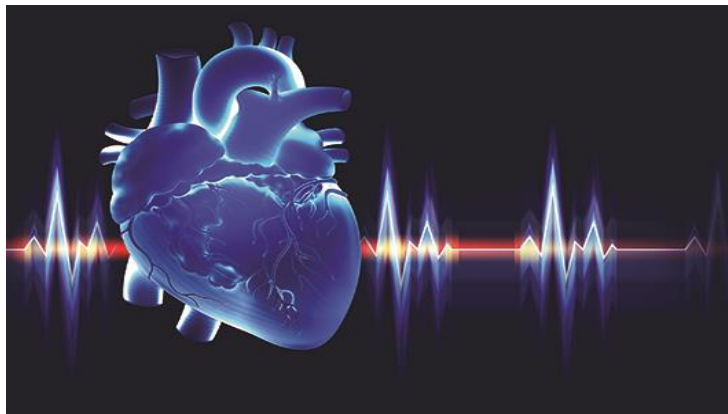
*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**«ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ ΚΑΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ»**

υπό

ΚΑΤΣΑΝΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ /ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Α΄



Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

**«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»**

**ΛΑΡΙΣΑ 2024**



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



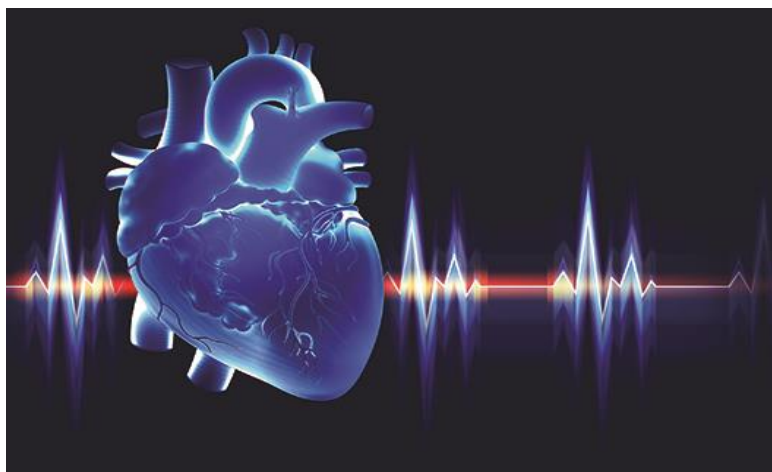
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ -  
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

**(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**

---

**VACCINATIONS AND MYOCARDITIS**



«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή: ΚΑΤΣΑΝΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ

**ΚΑΤΣΑΝΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

**Επιβλέπων:**

Τρυποσκιάδης Φίλιππος, Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Τρυποσκιάδης Φ., Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων)
2. Παπαγιάννης Δ., Αναπληρωτής Καθηγητής Δημόσιας Υγείας, Τμήμα  
Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Παπαμιχάλης Μ. Επιμελητής Α' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο  
Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος :

Οικονόμου Δ. Διευθυντής ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο  
Λάρισας

**«Vaccinations and Myocarditis»**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο εμβολιασμός είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για την πρόληψη μολυσματικών ασθενειών. Αποτελεί σημαντική πρόοδο της επιστημονικής κοινότητας και σώζει εκατομμύρια ζωές κάθε χρόνο. Υπάρχουν διάφορα είδη εμβολίων, τα οποία έχουν όμως έναν κοινό στόχο, την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος και τη δημιουργία ανοσίας σε μια συγκεκριμένη ασθένεια. Όλα τα εμβόλια όμως μπορούν να παρουσιάσουν παρενέργειες. Οι παρενέργειες αυτές είναι συνήθως ήπιες. Υπάρχει όμως μια παρενέργεια που αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα η οποία είναι αρκετά σοβαρή, η μυοκαρδίτιδα.

Η μυοκαρδίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος του μυοκαρδίου, της οποίας η κλινική εικόνα ποικίλλει από ασυμπτωματική έως πολύ σοβαρή και κάποιες φορές θανατηφόρα. Τα συμπτώματα είναι συνήθως προκάρδιο άλγος, δύσπνοια, αίσθημα παλμών, εύκολη κόπωση. Τα εργαστηριακά ευρήματα είναι συνήθως αύξηση του καρδιακού ενζύμου, τροπονίνη, διαταραχές στο ΗΚΓ, οι οποίες ποικίλλουν από φλεβοκομβική ταχυκαρδία με παρουσία έκτακτων συστολών μέχρι παρουσία υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας αλλά και διαταραχές του S-T διαστήματος, από διαταραχές επαναπόλωσης μέχρι ανάσπαση του S-T διαστήματος, ισοδύναμη εμφράγματος. Από το υπερηχογράφημα καρδιάς μπορεί να υπάρχει σημαντική έκπτωση της συνολικής συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (εικόνα καρδιακής ανεπάρκειας, χαμηλό κλάσμα εξώθησης) ή και απόλυτα φυσιολογική συσπαστικότητα της αριστεράς κοιλίας. Η εξέταση εκλογής για την επιβεβαίωση της μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό είναι η λήψη ιστού από το μυοκάρδιο και η βιοψία αυτού.

Η μυοκαρδίτιδα αναφέρεται πρώτη φορά ως παρενέργεια μετά από εμβολιασμό ,στο εμβόλιο κατά της ευλογιάς. Εμφανίζεται ξανά στην εποχή της πανδημίας COVID - 19.Υπάρχουν στη βιβλιογραφία περιστατικά μυοκαρδίτιδας και από άλλους εμβολιασμούς ,αλλά είναι ελάχιστα σε σχέση με αυτά που παρουσιάστηκαν μετά από εμβολιασμό κατά της ευλογιάς και κατά της COVID -19.Τα περισσότερα παρουσιάζονται σαν σπάνια,μεμονωμένα περιστατικά.

Μπορεί αναμφισβήτητα η μυοκαρδίτιδα να αποτελεί μια επικίνδυνη παρενέργεια των εμβολιασμών ,σε καμία όμως περίπτωση δεν πρέπει να αποτελεί κώλυμα για τον εμβολιασμό του γενικού πληθυσμού, εφόσον πρόκειται για μια σπάνια σχετικά παρενέργεια , και να εμποδίσει τον πληθυσμό να λάβει τα τόσα ευεργετικά οφέλη της ανοσίας που προσφέρει ο εμβολιασμός. Θα πρέπει βέβαια η επιστημονική κοινότητα να είναι ευαισθητοποιημένη και να λαμβάνει υπόψιν τα τυχόν συμπτώματα που θέτουν υποψία μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό.

Λέξεις-κλειδιά:λοιμώξεις, εμβολιασμός,παρενέργειες,μυοκαρδίτιδα,συμπτώματα ,ενδομυοκαρδιακή βιοψία.

## ABSTRACT

Vaccination is the most effective way to prevent infectious diseases. It is a significant advance of the scientific community and saves millions of lives every year. There are different types of vaccines, but they have a common goal, the injection of the immune system and the creating immunity to a specific disease. However, all vaccines can have side effects. These side effects are usually mild. However, there is an oddity concerning the cardiovascular system which is quite serious, myocarditis. Myocarditis is an inflammatory disease of the heart, whose clinical picture varies from asymptomatic to very severe and sometimes fatal. Symptoms are usually precordial pain, dyspnea, palpitations, easy fatigue. Laboratory findings are usually an increase in cardiac enzyme, troponin, disturbances in the ECG which vary from sinus tachycardia with the presence of spontaneous contractions to the presence of supraventricular tachycardia but also disorders of the S-T interval, from repolarization disorders to S-T interval elevation, equivalent to a heart attack. From the echocardiography, there may be significant reduction of the total systolic function of the left ventricle (heart failure, low ejection fraction) or even normal left ventricular function. The test of choice to confirm myocarditis after vaccination is the collection of tissue from the myocardium and the biopsy of it.

Myocarditis is reported for the first time as a side effect after vaccination, in the smallpox vaccine. It appears again in the era of the COVID-19 pandemic. There are cases of myocarditis in the literature from other vaccinations as well, but they are few compared to those that occurred after vaccination against smallpox and against COVID-19. Most are presented as cases report.

Myocarditis may undoubtedly be a dangerous side effect of vaccinations, but in no case should it be an obstacle to vaccinating the general population, as long as it is a relatively rare side effect and prevent the population from receiving all these benefits that vaccination offers. The scientific community should of course be sensitized and take into account any symptoms that raise the suspicion of myocarditis after vaccination.

Key-words:vaccination,infections,side effects,myocarditis,symptoms,endomyocardial biopsy.

## Περιεχόμενα

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΜΒΟΛΙΟΥ .....                                                                  | 1  |
| 2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΕΜΒΟΛΙΩΝ .....                                                                   | 1  |
| 3.ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΕΜΒΟΛΙΩΝ .....                                                                           | 2  |
| 3.1.Θεραπευτικά εμβόλια.....                                                                          | 3  |
| 3.2.Θεραπευτικά εμβόλια κατά του καρκίνου .....                                                       | 4  |
| 3.3.ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΑ ΕΜΒΟΛΙΑ.....                                                                        | 4  |
| 4.ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΕΜΒΟΛΙΩΝ .....                                                               | 6  |
| 5.ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ.....                                                                                   | 8  |
| 5.1.Ορισμός .....                                                                                     | 8  |
| 5.2.Παθοφυσιολογία μυοκαρδίτιδας.....                                                                 | 8  |
| 5.3.Ταξινόμηση μυοκαρδίτιδας.....                                                                     | 9  |
| 5.4.Διερεύνηση και διάγνωση μυοκαρδίτιδας.....                                                        | 11 |
| 5.5. Θεραπεία μυοκαρδίτιδας.....                                                                      | 14 |
| 5.6. Παρακολούθηση , πρόγνωση και επιπλοκές μυοκαρδίτιδας.....                                        | 15 |
| 6.ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ ΚΑΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ .....                                                                  | 17 |
| 6.1.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ .....                                                        | 17 |
| 6.2. ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΑ ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ.....                                                      | 18 |
| 6.2.1.Εμβόλιο κατά της ευλογιάς και μυοκαρδίτιδα .....                                                | 18 |
| 6.2.2.Καρδιακές επιπλοκές εμβολιασμού κατά της ευλογιάς.....                                          | 19 |
| 6.3.COVID-19 ΚΑΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ .....                                                                   | 21 |
| 6.3.1.Πιθανοί μοριακοί μηχανισμοί μυοκαρδίτιδας που προκαλείται από το εμβόλιο κατά του COVID-19..... | 22 |
| 6.3.2.Γενετικός συσχετισμός μυοκαρδίτιδας και συσχετισμός με ηλικία και φύλο .....                    | 23 |
| 6.3.3.Εμβόλια κατά του COVID -19 με βάση τον φορέα ανασυνδιασμένου αδενοϊού..                         | 25 |
| 6.3.4. Αδρανοποιημένα εμβόλια και εμβόλια υπομονάδων κατά του κοροναϊού-2.....                        | 25 |

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.4. Άλλα εμβόλια για τα οποία έχουν καταγραφεί περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας ..... | 26 |
| 6.5. Εμβόλιο κατά της γρίπης και μυοκαρδίτιδα.....                              | 27 |
| 7.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....                                                             | 27 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....                                                              | 29 |

## 1.ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΜΒΟΛΙΟΥ

Για αιώνες οι άνθρωποι αναζητούσαν τρόπους για να προστατευτούν από τις διάφορες θανατηφόρες ασθένειες. Από τα πειράματα και τις πιθανότητες μέχρι την παγκόσμια κυκλοφορία εμβολίου εν μέσω μιας άνευ προηγουμένου πανδημίας, ο εμβολιασμός έχει μακρά ιστορία.

Η έρευνα για τα εμβόλια μπορεί να εγείρει προκλητικά ηθικά ερωτήματα και ορισμένα από τα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν για την ανάπτυξη εμβολίων στο παρελθόν δε θα ήταν ηθικά αποδεχτά σήμερα. Τα εμβόλια έχουν σώσει περισσότερες ανθρώπινες ζωές από οποιαδήποτε άλλη ιατρική εφεύρεση στην ιστορία. Τουλάχιστον από τον 15<sup>ο</sup> αιώνα, άνθρωποι σε διάφορα μέρη του κόσμου προσπάθησαν να αποτρέψουν τις ασθένειες εκθέτοντας σκόπιμα υγιείς ανθρώπους στην ευλογιά. Μερικές πηγές προτείνουν ότι αυτές οι πρακτικές πραγματοποιούνταν ήδη από το 200 π.Χ.

Το 1774, ο Benjamin Jesty κάνει μία σημαντική ανακάλυψη, δοκιμάζοντας την υπόθεσή του ότι η μόλυνση με την ευλογιά των αγελάδων –έναν ιό των βοοειδών που μπορεί να εξαπλωθεί στους ανθρώπους-θα μπορούσε να προστατεύσει ένα άτομο από την ευλογιά.

Το Μάιο του 1796 ,ο Άγγλος ιατρός Edward Jenner επεκτείνεται σε αυτήν την ανακάλυψη. Ο όρος «εμβόλιο» επινοήθηκε αργότερα προερχόμενος από τη λατινική λέξη για την αγελάδα, VACCA (VACCINE=ΕΜΒΟΛΙΟ).Έτσι ο E.Jenner είναι ο πρώτος που ξεκίνησε την ανάπτυξη των εμβολίων. Το 1872 ο Louis Pasteur δημιουργεί το πρώτο εμβόλιο που παρασκευάζεται στο εργαστήριο, το εμβόλιο κατά της χολέρας των πτηνών . Έκτοτε έχουν παρασκευαστεί εκατομμύρια εμβόλια.

Για πάνω από δυο αιώνες, οι άνθρωποι έχουν εμβολιαστεί κατά των θανατηφόρων ασθενειών, από τότε που επινοήθηκε το πρώτο εμβόλιο κατά της ευλογιάς. Η ιστορία μας έχει διδάξει ότι μία πλήρης και αποτελεσματική παγκόσμια απάντηση σε ασθένειες που μπορούν να προληφθούν με εμβόλια απαιτεί χρόνο, οικονομική υποστήριξη ,συνεργασία και συνεχή επαγρύπνηση.(1,2,3)

## 2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΕΜΒΟΛΙΩΝ

Η ανοσοποίηση αποτελεί μια σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί στην παγκόσμια υγεία και ανάπτυξη σώζοντας εκατομμύρια ζωές κάθε χρόνο.

Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι μια φυσική άμυνα του οργανισμού εναντίον παθογόνων μικροοργανισμών ,όπως για παράδειγμα ένας ιός ή ένα βακτήριο. Όταν λοιπόν ένας παθογόνος μικροοργανισμός εισέρχεται στον οργανισμό ,το ανοσοποιητικό σύστημα πραγματοποιεί τις ακόλουθες ενέργειες :

1)Αντιλαμβάνεται το παθογόνο μικροοργανισμό ως ξένο

2)Παράγει πρωτεΐνες (αντισώματα)που καταστρέφουν το παθογόνο μικροοργανισμό. Δε μπορεί σε όλες τις περιπτώσεις να εμποδίσει τη νόσηση αλλά μπορεί να ελαττώσει τις συνέπειες μιας ασθένειας και

3)Ίσως και σημαντικότερο, το «συγκρατεί» στη μνήμη του. Έτσι σε μια πιθανή επόμενη επαφή με τον ίδιο μικροοργανισμό ξενιστή ,το ανοσοποιητικό σύστημα το καταστρέφει άμεσα και εμποδίζει την πρόκληση της ασθένειας.

Με τον ίδιο ακριβώς τρόπο λειτουργεί και το εμβόλιο. Πρόκειται για ένα βιολογικό παρασκεύασμα που αποσκοπεί στο να ευαισθητοποιήσει το αμυντικό σύστημα του οργανισμού εναντίον παθογόνων μικροοργανισμών και έτσι ο οργανισμός να αποκτήσει ανοσία .Το εμβόλιο περιέχει συνήθως κάποιον νεκρό ή αδρανοποιημένο παράγοντα. Με αυτόν τον παράγοντα διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα, ώστε να τον αναγνωρίσει ως ξένο και να παράγει αντισώματα που θα τον καταστρέψουν και να αποκτήσει μνήμη για αυτόν ,ώστε το ανοσοποιητικό σύστημα να μπορεί σε μία πιθανή επαφή στο μέλλον με κάποιον παθογόνο μικροοργανισμό που περιέχει αυτόν τον παράγοντα να τον αναγνωρίσει πιο εύκολα και να τον εξουδετερώσει.(4)

### **3.ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΕΜΒΟΛΙΩΝ**

Τα εμβόλια αρχικά κατατάσσονται σε δυο κατηγορίες :

1)προληπτικά

2)θεραπευτικά

Τα προληπτικά εμβόλια έχουν σκοπό να προετοιμάσουν το ανοσοποιητικό σύστημα να καταπολεμήσει έναν παθογόνο μικροοργανισμό και δημιουργεί έτσι ανοσία στο

συγκεκριμένο μικροοργανισμό και κατά επέκταση στην ασθένεια που προκαλείται από αυτόν.

Τα θεραπευτικά εμβόλια κάνουν αυτό ακριβώς που δηλώνει η ίδια η λέξη, προσπαθούν να θεραπεύσουν μία χρόνια ασθένεια.

### **3.1.Θεραπευτικά εμβόλια**

Τα θεραπευτικά εμβόλια συνήθως διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα να επιβραδύνει ή να σταματήσει την εξέλιξη της χρόνιας νόσου ή να στοχεύσει καρκινικά κύτταρα.

Σε αντίθεση με τα προληπτικά εμβόλια, τα θεραπευτικά μπορούν να προσαρμοστούν για να ανταποκρίνονται σε συγκεκριμένες μεταλλάξεις. Υπάρχουν μυριάδες θεραπευτικά εμβόλια σε εξέλιξη ,που στοχεύουν σε μια σειρά από μολυσματικές ασθένειες , χρόνιες παθήσεις και καρκίνους.

Τα θεραπευτικά εμβόλια χωρίζονται σε δύο κατηγορίες :

1)Αυτόλογα, πρόκειται για εξατομικευμένα εμβόλια που παρασκευάζονται από κύτταρα του ίδιου του ατόμου που θα μπορούσαν να είναι είτε καρκινικά κύτταρα ,είτε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.

2)Αλλογενή.Πρόκειται ως επί το πλείστον για εμβόλια ενάντια του καρκίνου , που παρασκευάζονται από καρκινικά κύτταρα ενός άλλου ατόμου και αναπτύσσονται στο εργαστήριο.(5,6,7)

Τα θεραπευτικά εμβόλια μπορεί να είναι : (8)

1)μοριακά εμβόλια

2)εμβόλια που βασίζονται σε φορείς

3)εμβόλια με βάση τα κύτταρα

Τα μοριακά εμβόλια μπορεί να είναι από πεπτίδια/πρωτείνες ,αλλά και DNA και mRNA εμβόλια .(9)

Τα εμβόλια που βασίζονται σε φορείς χρησιμοποιούν φυσικά ή γενετικά τροποποιημένα βακτήρια ,ιούς ή ζυμομύκητες ως αποτελεσματικούς φορείς για την έκφραση διαγονιδίων αντιγόνου.(10,11)

Τα εμβόλια με βάση τα κύτταρα είναι εμβόλια δένδριτικών κυττάρων και γενετικά διαμορφωμένων κυττάρων που μπορούν να εκφράζουν ή να μεταφέρουν αντιγόνα.(12,13)

Τα θεραπευτικά εμβόλια συνήθως περιλαμβάνουν ενδογενή ή εξωγενή μεταφορά του αντιγόνου ,στις περισσότερες περιπτώσεις, με ένα ανοσοενισχυτικό για την ενεργοποίηση των δένδριτικών κυττάρων (DC5).

Ο σκοπός των θεραπευτικών εμβολίων είναι να προκαλούν τα ήδη υπάρχοντα αντιγόνα να μεγιστοποιούν την πρόκληση των Τ-λεμφοκυττάρων (epitope-specific T cells) στην περιοχή που έχει πληγεί ή φλεγμαίνει, να αποβάλλουν τη φλεγμονή, ή την πρόκληση των Β-κυττάρων να παράγουν ειδικά αντισώματα που μπορούν να εξουδετερώσουν τους ιούς. Η ανοσοποίηση είναι περίπλοκη και εμφανίζεται σε πολλαπλές θέσεις .Τα θεραπευτικά εμβόλια, είναι εμβόλια πολλά υποσχόμενα στη θεραπεία του καρκίνου ,της Ν.Αlzheimer και πολλών άλλων νόσων.(7)

### **3.2.Θεραπευτικά εμβόλια κατά του καρκίνου**

Υπάρχουν τρία θεραπευτικά εμβόλια ενάντια στον καρκίνο, τα οποία έχουν εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων στις Η.Π.Α:(8)

- 1)Το PROVENGE, εμβόλιο το οποίο βασίζεται σε δένδριτικά κύτταρα για τον καρκίνο του προστάτη.
- 2)Το BACILLUS CALMETTE, ένα ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο που χρησιμοποιεί το στέλεχος Mycobacterium bovis για το διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης.
- 3)Το TALIMOGENE LAHERPAREPVEC, εμβόλιο για προχωρημένο ογκολυτικό μελάνωμα.

### **3.3.Προστατευτικά εμβόλια**

Στα προστατευτικά εμβόλια διακρίνονται έξι(6) τύποι :

- 1)αδρανοποιημένα εμβόλια
- 2)εξασθενημένα εμβόλια

3)mRNA εμβόλια

4)εμβόλια υπομονάδων ,ανασυνδιασμένου πολυσακχαρίτη και σύζευξης

5)τοξικογένη εμβόλια

6)εμβόλια ιικών φορέων

Τα αδρανοποιημένα εμβόλια ,χρησιμοποιούν τον παθογόνο μικροοργανισμό ο οποίος έχει αδρανοποιηθεί στο εργαστήριο. Τα συγκεκριμένα εμβόλια δεν προσφέρουν τόσο ισχυρή προστασία όσο τα ενεργά εμβόλια . Για το λόγο αυτό μπορεί να χρειαστούν περισσότερες από μία δόσεις κατά την πάροδο του χρόνου για να μπορέσουν να προσφέρουν ανοσία . Τα αδρανοποιημένα εμβόλια χρησιμοποιούνται για προστασία εναντίον της Ηπατίτιδας Α , της γρίπης ,της πολιομυελίτιδας και της λύσσας.(15)

Τα ζωντανά εμβόλια χρησιμοποιούν μια εξασθενημένη μορφή του παθογόνου μικροοργανισμού που προκαλεί μια ασθένεια .Επειδή αυτά τα εμβόλια είναι παρόμοια με τη φυσική μόλυνση της οποίας βοηθούν την πρόληψη ,δημιουργούν μια ισχυρή και μακροχρόνια ανοσολογική απόκριση. Μόνο μία ή δύο δόσεις των περισσότερων ζωντανών εμβολίων μπορούν να προσφέρουν ανοσία εφ' όρου ζωής. Τα ζωντανά όμως εμβόλια έχουν και περιορισμούς. Επειδή ,για παράδειγμα, αποτελούνται από χαμηλή περιεκτικότητα εξασθενημένου ζωντανού ιού, όσοι έχουν χαμηλό ανοσοποιητικό σύστημα ,ή χρόνια νόσο ή έχουν κάνει μεταμόσχευση κάποιου οργάνου θα πρέπει πρώτα να συμβουλευτούν τον ιατρό τους. Άλλος ένας περιορισμός είναι ότι πρέπει να διατηρούνται σε κρύο περιβάλλον ,δεν μπορούν δηλαδή να χρησιμοποιηθούν σε χώρες που δεν έχουν πρόσβαση σε ψυγείο. Τα ζωντανά εμβόλια χρησιμοποιούνται για την προστασία από Ιλαρά, Παρωτίτιδα ,Ερυθρά (συνδυασμένο εμβόλιο MMR), Ροταϊός , Ευλογιά, Ανεμοβλογιά, Κίτρινος Πυρετός.(16)

Εμβόλια m-RNA .Ερευνητές μελετούν αυτό το είδος εμβολίου για δεκαετίες και αυτή η τεχνολογία χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή μερικών από τα εμβόλια κατά του ιού COVID-19.Τα m-RNA εμβόλια έχουν πολλά οφέλη σε σύγκριση με άλλους τύπους εμβολίων , συμπεριλαμβανομένου του μικρότερου χρόνου παρασκευής , και επειδή δεν περιέχουν ζωντανό ιό , δεν υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης ασθένειας στο άτομο που εμβολιάζεται.(15)

Εμβόλια υπομονάδων , ανασυνδυασμένων πολυσακχαριτών και συζευγμάτων , χρησιμοποιούν συγκεκριμένα τμήματα του μικροοργανισμού, όπως η πρωτεΐνη, ή το καψίδιό του. Για αυτό το λόγο προσφέρουν ισχυρή ανοσολογική απόκριση που στοχεύει σε βασικά μέρη του παθογόνου μικροοργανισμού . Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε σχεδόν όλους όσους τα χρειάζονται ,συμπεριλαμβανομένων

ατόμων με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και μακροχρόνια προβλήματα υγείας. Ένας περιορισμός αυτών των εμβολίων είναι ότι μπορεί να χρειαστεί επαναληπτική δόση για να παρέχουν συνεχή προστασία στον ασθενή. Αυτά τα εμβόλια χρησιμοποιούνται για την προστασία από τον ιό της γρίπης τύπου B (Haemophilus Influenzae τύπου B) , από τον ιό της Ηπατίτιδας B (HBV), από τον ιό ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) , από τον κοκκύτη (μέρος ανασυνδυασμένου εμβολίου DTAP) από πνευμονιοκοκκική και μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο και από τον Έρπη.(15)

Τα τοξικογενή εμβόλια χρησιμοποιούν μία τοξίνη (επιβλαβές προϊόν) που παράγεται από το μικρόβιο που προκαλεί μία ασθένεια. Δημιουργούν ανοσία ως προς τα μέρη του μικροβίου που προκαλούν μία ασθένεια αντί για το ίδιο το μικρόβιο. Αυτό σημαίνει ότι η ανοσολογική απόκριση στοχεύει στην τοξίνη αντί για ολόκληρο το μικρόβιο. Όπως ορισμένοι άλλοι τύποι εμβολίων μπορεί να χρειαστεί αναμνηστική δόση για συνεχή προστασία από την ασθένεια. Τα τοξικογενή εμβόλια χρησιμοποιούνται για την προστασία από τη διφθερίτιδα και τον τέτανο.(15)

Εμβόλια ιικών φορέων.Για δεκαετίες οι επιστήμονες μελέτησαν αυτά τα εμβόλια. Ορισμένα εμβόλια που χρησιμοποιήθηκαν πρόσφατα για την Έμπολα, έχουν χρησιμοποιήσει τεχνολογία ιικών φορέων και μια σειρά από μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε εμβόλια ιικών φορέων κατά μολυσματικών ασθενειών, όπως ο ΖΙΚΑ,η γρίπη και ο ιός ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) . Οι επιστήμονες χρησιμοποίησαν αυτή τη τεχνολογία για να φτιάξουν και εμβόλια για τον κοροναϊό (COVID-19).Τα εμβόλια ιικών φορέων χρησιμοποιούν μία τροποποιημένη έκδοση ενός διαφορετικού ιού ως φορέα για την παροχή προστασίας . Αρκετοί ιοί έχουν χρησιμοποιηθεί ως φορείς, συμπεριλαμβανομένης της γρίπης ,του ιού της φουσαλιδώδους στοματίτιδας (VSV) , του ιού της ιλαράς και του αδενοϊού που προκαλεί το κοινό κρυολόγημα. Ο αδενοϊός είναι ένας από τους ιικούς φορείς που χρησιμοποιούνται σε ορισμένα εμβόλια COVID-19 που μελετώνται σε κλινικές μελέτες.(10)

#### **4.ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΕΜΒΟΛΙΩΝ**

Τα εμβόλια είναι μία από τις πιο επιτυχημένες ιατρικές εξελίξεις στη σύγχρονη εποχή. Οι κοινές τοπικές αντιδράσεις στα εμβόλια περιλαμβάνουν πόνο ,οίδημα και ερύθημα στο σημείο της έγχυσης . Μπορεί επίσης να εμφανιστούν συστηματικές αντιδράσεις ,όπως πυρετός ,ευερεθιστότητα, υπνηλία και εξάνθημα.

Συγκοπή , μπορεί να εμφανιστεί –ιδιαίτερα στους εφήβους –μετά το εμβόλιο ενάντια στον HPV,του συζευγμένου εμβολίου κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου (MCV4) ή μετά από το τοξικογενές εμβόλιο κατά του τετάνου και του εξαδύναμου εμβολίου κατά διφθερίτιδας - τετάνου – ακυτταρικού κοκκύτου – πολιομυελίτιδας - αιμόφιλου ινφλουέντζας τύπου B και ηπατίτιδας B (TDAP). Για το λόγο αυτό ,οι έφηβοι πρέπει να παρακολουθούνται για 15 λεπτά μετά τη χορήγηση αυτών των εμβολίων. Η χρήση ακεταμινοφαίνης κατά τη στιγμή του εμβολιασμού ή λίγο μετά, μπορεί να ανακουφίσει από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά ενδέχεται να μειωθεί η απόκριση των αντισωμάτων σε ορισμένα αντιγόνα σε παιδιά που λαμβάνουν αντιπυρετικά.(14)

Στα εμβόλια μπορεί να υπάρχουν δυνητικά αλλεργιογόνα. Ίχνη αντιβιοτικών ,όπως η νεομυκίνη , υπάρχουν στα εμβόλια της ιλαράς, της παρωτίτιδας, της ανεμοβλογιάς και της ερυθράς , καθώς επίσης και στο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά του ιού της πολιομυελίτιδας. Επομένως αυτά τα εμβόλια αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ιστορικό αναφυλακτικής αντίδρασης σε αυτά τα αντιβιοτικά. Η ζελατίνη , χρησιμοποιείται σε ορισμένα εμβόλια ζωντανών ιών ,όπως της ανεμοβλογιάς και στο τριδύναμο εμβόλιο κατά της ιλαράς-παρωτίτιδας-ερυθράς(MMR). Αυτά τα εμβόλια δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ιστορικό αναφυλαξίας στη ζελατίνη.

Η αλλεργία στο αυγό δεν αποτελεί αντένδειξη για το εμβόλιο MMR , παρόλο που προέρχεται από ιστοκαλλιέργεια ινοβλαστών εμβρύου κοτόπουλου. Ασθενείς με αναφυλαξία σε πρωτεΐνες αυγού δεν πρέπει να λάβουν αδρανοποιημένο εμβόλιο γρίπης και θα πρέπει να λάβουν το τρίδυναμο εμβόλιο γρίπης το οποίο δεν περιέχει πρωτεΐνη αυγού.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις στα εμβόλια συμβαίνουν σε περίπου 1000000 δόσεις. Ένας ασθενής που παρουσιάζει αναφυλακτική αντίδραση σε ένα εμβόλιο θα πρέπει να υποβληθεί σε δερματική δοκιμασία άμεσου τύπου αλλεργίας για να επιβεβαιωθεί ότι η αντίδραση προκλήθηκε από ανοσοσφαιρίνη E και να προσδιοριστεί ποιο συστατικό του εμβολίου ήταν υπεύθυνο. Εάν η δερματική δοκιμασία είναι αρνητική, το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί ξανά υπό στενή παρακολούθηση.(14)

Μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια των εμβολίων είναι η μυοκαρδίτιδα. Η μυοκαρδίτιδα ως παρενέργεια εμβολίου περιγράφεται πρώτη φορά στο εμβόλιο κατά

της ευλογιάς. Στα νεότερα χρόνια παρατηρούμε ότι γίνεται έντονη η παρουσία της κατά την πανδημία του COVID -19 και από τον εμβολιασμό κατά του COVID-19.

## **5.ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ**

### **5.1.Ορισμός**

Η μυοκαρδίτιδα είναι μία φλεγμονώδης κατάσταση του μυοκαρδίου. Τα τυπικά παθολογικά κριτήρια του Dallas για τον ορισμό της μυοκαρδίτιδας απαιτούν την ύπαρξη ενός φλεγμονώδους κυτταρικού διηθήματος με ή χωρίς σχετική νέκρωση μυοκυττάρων με συμβατικά χρωματισμένες τομές καρδιακού ιστού. Αυτά τα κριτήρια περιορίζονται από τη μεταβλητότητα στην ερμηνεία, την έλλειψη της προγνωστικής αξίας και τη χαμηλή ευαισθησία εν μέρει λόγω του δειγματοληπτικού σφάλματος.

Αυτοί οι περιορισμοί έχουν οδηγήσει σε εναλλακτικές παθολογικές ταξινομήσεις που βασίζονται σε ειδικές κυτταρικές κηλίδες ανοσοϋπεροξειδάσης για επιφανειακά αντιγόνα, όπως αντι-CDE, αντι-CD4, αντι-CD20, αντι-CD68 και αντιγόνο αντι-ανθρώπινων λευκοκυττάρων. Τα κριτήρια που βασίζονται στη χρώση με ανοσοϋπεροξειδάση έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία και μπορεί να έχουν προγνωστική αξία.(18)

Τα συμπτώματα ποικίλουν από δύσπνοια ή/και οπισθοστερνικό άλγος μέχρι καρδιογενή καταπληξία και θάνατο. Η αιτία είναι συνήθως κάποιος ιός, μπορεί όμως να προκληθεί, πιο σπάνια βέβαια, από βακτήρια, ρικέτσιες και άλλα, ή από την έκθεση σε τοξικά φάρμακα ή από αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος ή από αυτοάνοσες διαταραχές. Η πρόγνωση αλλά και η θεραπεία εξαρτώνται τόσο από την αιτία όσο και από την κλινική κατάσταση των ασθενών.(17,18)

### **5.2.Παθοφυσιολογία μυοκαρδίτιδας**

Η παθοφυσιολογία της μυοκαρδίτιδας στον άνθρωπο δεν είναι πλήρως κατανοητή. Μοντέλα ποντικού με εντεροϊκή μυοκαρδίτιδα υποδηλώνουν ότι η πορεία της ιογενούς μυοκαρδίτιδας χαρακτηρίζεται από τρεις φάσεις.

Αρχικά, από την είσοδο του ιού στα μυοκύτταρα που γίνεται μέσω ενός συγκεκριμένου υποδοχέα. Οι ιοί Coxsackie της ομάδας Β και ορισμένοι αδενοϊοί χρησιμοποιούν έναν κοινό διαμεμβρανικό υποδοχέα για την εσωτερίκευση του ιικού γονιδιώματος στο μυοκύτταρο. Οι ιοί Coxsackie χρησιμοποιούν τον παράγοντα επιτάχυνσης της αποσύνθεσης και ειδικές ιντεγκρίνες ως συνυποδοχείς. Μετά την είσοδο του ιού, ο οξύς τραυματισμός των μυοκυττάρων που προκαλείται από την αντιγραφή του ιού, οδηγεί σε νέκρωση των μυοκυττάρων, έκθεση ενδοκυτταρικών αντιγόνων και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή, η οποία χαρακτηρίζεται από την εισβολή φονικών κυττάρων και μακροφάγων και έπειτα ακολουθούν τα Τ-λεμφοκύτταρα.

Η οξεία φάση της μυοκαρδίτιδας διαρκεί μόνο μερικές ημέρες. Μετά την οξεία φάση του τραυματισμού που προκαλείται από τον ιό, η δεύτερη φάση χαρακτηρίζεται από αυτοάνοσες αντιδράσεις.

Αυτή η υποξεία φάση, η οποία καλύπτει μερικές εβδομάδες έως αρκετούς μήνες, ορίζεται από ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα ειδικά για τον ιό, τα οποία μπορεί να στοχεύουν τα όργανα του ξενιστή με μοριακή μίμηση. Η ενεργοποίηση της κυτοκίνης και των αντισωμάτων σε ιικές και καρδιακές πρωτεΐνες, μπορεί να επιδεινώσουν την καρδιακή βλάβη και να προκαλέσουν έκπτωση της συσταλτικής λειτουργίας. Στους περισσότερους ασθενείς με μυοκαρδίτιδα, η ανοσολογική απόκριση μειώνεται με την αποβολή του ιού και η λειτουργία της αριστεράς κοιλίας ανακάμπτει χωρίς συνέπειες.

Ωστόσο, σε ορισμένα μοντέλα ποντικών και πιθανώς και σε ασθενείς, οι αυτοάνοσες διεργασίες επιμένουν ανεξάρτητα από την ανίχνευση του γονιδιώματος του ιού στο μυοκάρδιο και οδηγούν στη χρόνια φάση, η οποία χαρακτηρίζεται από αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου και ανάπτυξη διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας. (18)

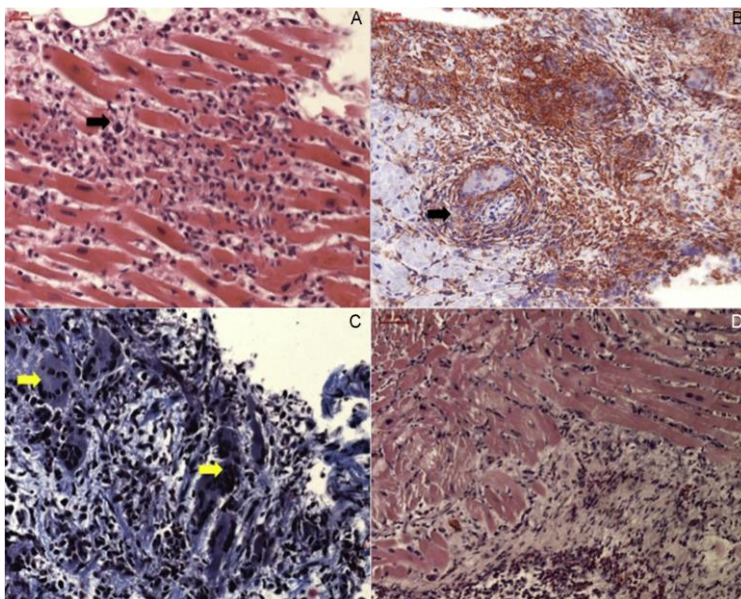
### **5.3. Ταξινόμηση μυοκαρδίτιδας**

Η μυοκαρδίτιδα διακρίνεται σε οξεία, υποξεία, χρόνια και κεραυνοβόλο. Οξεία χαρακτηρίζεται η μυοκαρδίτιδα όταν μεταξύ αρχικής εμφάνισης των συμπτωμάτων και διάγνωσης μεσολαβεί χρονικό διάστημα μικρότερο του ενός μήνα. Η

υποξεία, χαρακτηρίζεται από συνεχιζόμενη μυοκαρδιακή βλάβη λόγω υποτροπής της μυοκαρδιακής φλεγμονής, μπορεί όμως να οριστεί και ως επολυωτική μυοκαρδίτιδα εάν υπάρχουν ενδείξεις προηγούμενης μυοκαρδίτιδας. Επίσης ο χρόνος μεταξύ έναρξης των συμπτωμάτων και διάγνωσης είναι μεγαλύτερος από ένα μήνα και μικρότερος από τρεις μήνες. Χρόνια, ορίζεται η μυοκαρδίτιδα όταν το συγκεκριμένο διάστημα είναι μεγαλύτερο από τρεις μήνες. Και τέλος η κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα είναι η μορφή με τη χειρότερη έκβαση, με ραγδαία εξέλιξη που μπορεί να συνδέεται με καρδιογενή καταπληξία και να χρειαστεί μηχανική υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος και χορήγηση ενδοφλέβιων ινóτροπων φαρμάκων.

Ιστοπαθολογικά, η μυοκαρδίτιδα μπορεί να χαρακτηριστεί από μια φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση. (εικόνα 1) Ο τύπος της κυτταρικής διήθησης κατατάσσει τη μυοκαρδίτιδα στις ακόλουθες κατηγορίες:

- 1) Λεμφοκυτταρική, η οποία προκαλείται από διάφορα παθογόνα (ως επί το πλείστον ιούς), φάρμακα, ακτινοβολία και αυτοάνοσες διαταραχές.
- 2) Ηωσινοφιλική, πιο σπάνια, σχετιζόμενη με παράσιτα, ηωσινοφιλικές φλεγμονώδεις διαταραχές και πιο σπάνια με νεοπλαστική διαδικασία.
- 3) Γίγαντοκυτταρική, η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ιδιοπαθής, μπορεί όμως να συνδιαστεί με διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα όπως του θυρεοειδούς ή του εντέρου.
- 4) Κοκκιωματώδης, σχετιζόμενη με σαρκοείδωση. (19)



F. Dominguez et al. / Rev Esp Cardiol. 2016;69(2):178–187

Εικόνα(1). Τύποι οξείας μυοκαρδίτιδας:

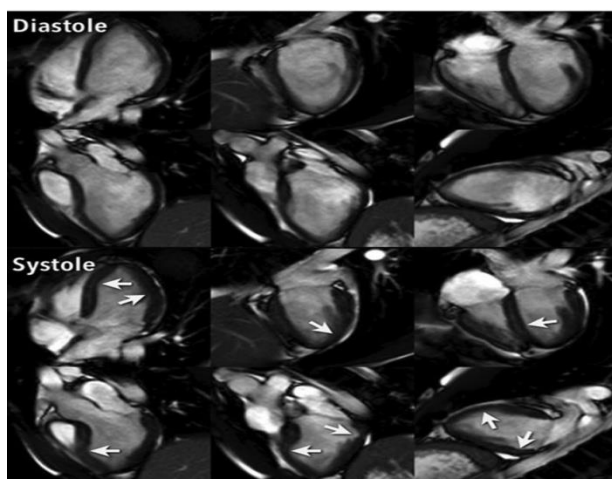
#### 5.4.Διερεύνηση και διάγνωση μυοκαρδίτιδας

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα δεν είναι πάντα διαγνωστικό .Μπορεί να είναι φυσιολογικό ,μπορεί όμως και να παρουσιάζει ανάσπαση του S-T διαστήματος . Μπορεί να παρουσιάζει εξεσημασμένη βραδυκαρδία ή ταχυκαρδία,κοιλιακή αρρυθμία.

Στον αιματολογικό έλεγχο, μπορεί να υπάρχει αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι αυξημένη σε ποσοστό μεγαλύτερο από 80% των ασθενών ,ενώ η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών και αυτή συνήθως είναι αυξημένη.Οι καρδιακοί βιοδείκτες μπορεί να είναι αυξημένοι αλλά μια φυσιολογική τροπονίνη δεν αποκλείει τη μυοκαρδίτιδα. Πολύ υψηλές τιμές των καρδιακών βιοδεικτών μπορεί να επισπεύσουν σε επείγουσα βάση περαιτέρω διερεύνηση με μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) και ενδομυοκαρδιακή βιοψία.

Συχνά τα σημεία και τα συμπτώματα της μυοκαρδίτιδας επικαλύπτονται από αυτά της περικαρδίτιδας, μολονότι μπορεί να συνυπάρχουν ταυτόχρονα ως μυοπερικαρδίτιδα. Εξέταση ρουτίνας αποτελεί ο διαθωρακικός υπέρηχος.Μπορεί να αναδείξει χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας , διαστολική δυσλειτουργία, τμηματικές υποκινησίες ή/και περικαρδιακή συλλογή (εάν εμπλέκεται συγχρόνως και το περικάρδιο). Όλα τα παραπάνω ευρήματα δεν είναι ενδεικτικά μυοκαρδίτιδας και μπορούν να παρατηρηθούν και σε άλλες παθήσεις.(20)

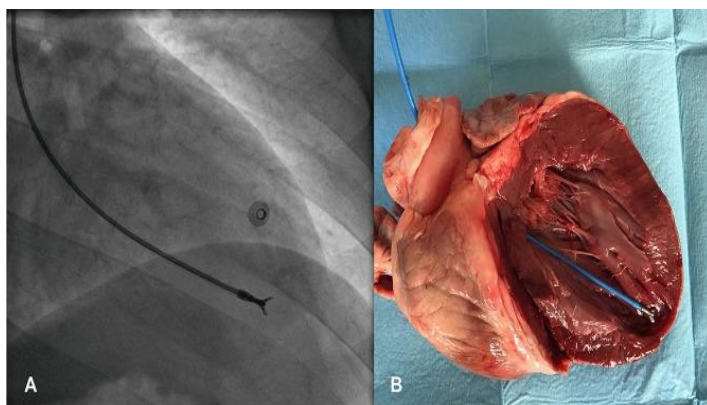
Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) με χορήγηση γαδολινίου συνιστάται σε υποψία οξείας μυοκαρδίτιδας και θα πρέπει να διενεργείται σε σοβαρές μορφές ,εφόσον βέβαια αυτό επιτρέπεται από την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς . Η CMR είναι η gold-standard μη επεμβατική μέθοδος για να επιβεβαιώσει την παρουσία ή όχι φλεγμονής στο μυοκάρδιο.(20)(εικ.2) Μπορεί να μειώνεται η ακρίβειά της τις πρώτες μέρες της νόσησης αλλά θα πρέπει να διενεργείται μέσα σε δύο με τρεις εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Σημαντική θεωρείται επίσης και στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου.(22)



Circulation: Cardiovascular Imaging. 2013;6:833–839.

Εικόνα 2.μαγνητική καρδιάς σε υποψία οξείας μυοκαρδίτιδας στη διαστολή (πάνω) και στη συστολή (κάτω).Τα βέλη υποδεικνύουν περιοχές υποκινησίας .

Η βιοψία του μυοκαρδίου είναι η εξέταση εκλογής για τη μυοκαρδίτιδα (το υλικό αποστέλλεται για ιστολογικό, ανοσοϊστοχημικό έλεγχο και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) για πιθανούς λοιμωξιογόνους παράγοντες.(22) Η βιοψία, θα πρέπει να διενεργείται σε κέντρα με μεγάλο όγκο ασθενών και με μεγάλη εμπειρία στη διαχείριση της μυοκαρδίτιδας, επειδή είναι μια επεμβατική μέθοδος με 9% κίνδυνο καρδιακών και άλλων επιπλοκών,όπως π.χ. πνευμοθώρακας και αρρυθμίες.(23) (εικ. 3) Κάποιοι ασθενείς θεωρούνται ακατάλληλοι. Σε κάποιες περιπτώσεις, επειδή η μυοκαρδίτιδα είναι εντοπισμένη ,μπορεί η βιοψία να προκύψει ψευδώς αρνητική εάν το υλικό δεν έχει ληφθεί από την προσβεβλημένη περιοχή του μυοκαρδίου.



Curr Cardiol Rep. 2022; 24(5): 597-609

Εικ 3.Ενδομυοκαρδιακή βιοψία σε ασθενή με οξεία μυοκαρδίτιδα. Α.ενδομυοκαρδιακή βιοψία καθοδηγούμενη με ακτινοσκόπηση.Β. Απεικόνιση ανοιχτού βιοπτομίου(ή ειδικού καθετήρα μυοκαρδιακής βιοψίας ) στην αριστερά κοιλία καρδιάς χοίρου

Οι ενδείξεις για μυοκαρδιακή βιοψία σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές και τις Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες είναι οι ακόλουθες :

1)Πρωτοδιαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια (<15 ημέρες) με φυσιολογικών ή αυξημένων διαστάσεων αριστερή κοιλία με αιμοδυναμική κατάρριψη, από δύο εβδομάδες έως τρεις μήνες ,εάν συνοδεύεται από κοιλιακές ταχυκαρδίες ή υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια παρά τη χορήγηση αγωγής σε διάστημα δύο εβδομάδων.

2)Οξεία μυοκαρδίτιδα ή υποψία χρόνιας φλεγμονώδους νόσου που συνδέεται με ηωσινοφιλία .

3)Οξεία μυοκαρδίτιδα ή χρόνια φλεγμονώδης μυοκαρδιοπάθεια , όπου παρουσιάζεται εκ νέου αύξηση των βιοδεικτών μυοκαρδιακής βλάβης ή εμμένουσα παρουσία αυξημένων βιοδεικτών μυοκαρδιακής βλάβης, ειδικά εάν σχετίζεται με αυτοάνοσες διαταραχές ή διαταραχές του ρυθμού.

4)Μυοκαρδίτιδα στα πλαίσια θεραπείας με αναστολείς σημείων ελέγχου όπου η κατάλληλη διάγνωση έχει επιπτώσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν πρόσθετη θεραπεία καρκίνου.(18)

Η Ποζιτρονική Υπολογιστική Τομογραφία με τη χορήγηση ραδιοφαρμάκου (FDG-PET) επίσης μπορεί να δώσει πληροφορίες για τη μυοκαρδίτιδα,ενόψει της αυξημένης πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου από το μυοκάρδιο στα πλαίσια της φλεγμονής.(27)

Τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς είναι ασαφή όταν υπάρχει υποψία εξωκαρδιακής φλεγμονής ,όπως είναι η σαρκοείδωση.

Τα ιστορικό μπορεί να παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την πιθανή αιτιολογία και να βοηθήσει στην καθοδήγηση περαιτέρω ερευνών.Η πιο συχνή αιτία είναι οι ιογενείς λοιμώξεις, κυρίως ο ιός Coxsackie, οι αδενοϊοί και ο παρβοϊός B12.(28) Τα τελευταία χρόνια έρχεται να προστεθεί και ο κοροναϊός 2 (SARS-COV-2), ο οποίος φαίνεται να ενοχοποιείται για οξεία κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα. Η λήψη ιστορικού σχετιζόμενου με ταξίδι είναι πολύ σημαντική , καθώς οι λοιμώξεις που σχετίζονται με ταξίδια ,όπως ο Δάγγειος πυρετός και ο ιός ZIKA ,φαίνονται να σχετίζονται με μυοκαρδίτιδα.(30,31)

Ένα λεπτομερές ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής και πρόσφατου εμβολιασμού είναι ζωτικής σημασίας.Η πιθανή παρουσία μιας αυτοάνοσης φλεγμονώδους κατάστασης, (για παράδειγμα Ερυθματώδης Λύκος και κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα ), είναι σημαντική, δεδομένου ότι το 7% των ασθενών με μυοκαρδίτιδα έχουν μια σχετική αυτοάνοση διαταραχή και αυτές οι περιπτώσεις μπορεί να επιδέχονται πρόσθετες θεραπευτικές παρεμβάσεις.(32)

Χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν πιθανή αυτοάνοση φλεγμονώδη κατάσταση περιλαμβάνουν ιστορικό πυρετών, κόπωση, μυοσκελετικά συμπτώματα

,λεμφοαδενοπάθεια , εξανθήματα, τριχόπτωση ,έλκος βλεννογόνου, νευροπαθητικό άλγος, οφθαλμικές εκδηλώσεις , εντερικές διαταραχές ,μειωμένη νεφρική λειτουργία, ιωσινοφιλία, καθώς επίσης και ένα οικογενειακό ιστορικό θετικό για αυτοάνοση φλεγμονώδη νόσο. Η σαρκοείδωση μπορεί να εμφανιστεί με αρκετά από αυτά τα χαρακτηριστικά ,μπορεί όμως να είναι και ασυμπτωματική. Όταν εξετάζεται η σαρκοείδωση ,τα εξωκαρδιακά χαρακτηριστικά για την αξιολόγηση της παρουσίας της,περιλαμβάνουν οζώδες ερύθημα, βήχα, δύσπνοια και αμφοτερόπλευρη αδενοπάθεια (αν και αυτά τα χαρακτηριστικά δεν είναι ειδικά της σαρκοείδωσης). Ωστόσο, η σαρκοείδωση μπορεί επίσης να εμφανιστεί με καρδιακή εκδήλωση .Το 5% των ασθενών με πνευμονική/συστηματική σαρκοείδωση εμφανίζει καρδιακές επιπλοκές.(33)

Ταυτόχρονα όταν υπάρχει υποψία οξείας μυοκαρδίτιδας θα πρέπει να αποκλειστεί και το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, είτε με μαγνητική τομογραφία καρδιάς, είτε με αξονική στεφανιογραφία ή αιματηρή στεφανιογραφία.

## **5.5. Θεραπεία μυοκαρδίτιδας**

Όσον αφορά τη θεραπεία της μυοκαρδίτιδας ,θα πρέπει να εντοπιστεί η αιτία και τότε να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία (εφόσον υπάρχει),όπως για παράδειγμα η χορήγηση αντιλοιμωξιακών παραγόντων σε περίπτωση λοίμωξης ή κορτικοστεροειδών και άλλων ανοσοκατασταλτικών σε περίπτωση που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα.(34) Η ισχυρότερη ένδειξη χορήγησης ανοσοκατασταλτικών είναι η καρδιακή σαρκοείδωση ,η γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα και η αυτοάνοση ρευματοπάθεια. Ωστόσο,δεν μπορεί πάντα να προσδιοριστεί η αιτία ή δεν απαιτείται ειδική θεραπεία όπως όταν πρόκειται για ιογενή μυοκαρδίτιδα.Σε αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία εστιάζει ως επί το πλείστον στην πρόληψη και αντιμετώπιση πιθανών επιπλοκών όπως είναι οι αρρυθμίες ή η καρδιακή ανεπάρκεια.Οι σοβαρές κλινικές περιπτώσεις χρήζουν εισαγωγής σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.Σε σπάνιες περιπτώσεις η εμπειρική ανοσοκαταστολή μπορεί να εφαρμοστεί σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς για να υποβληθούν σε ενδομυοκαρδιακή βιοψία, ιδιαίτερα όταν υπάρχει υποψία γιγαντοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) τα οποία είναι θεραπεία εκλογής για την περικαρδίτιδα, δεν ενδείκνυνται για τη μυοκαρδίτιδα και λόγω μη αποτελεσματικότητας και πιθανής επιδείνωσης της μυοκαρδίτιδας σε ζώα(36), αλλά και λόγω του γεγονότος ότι τα ΜΣΑΦ πρέπει γενικά να αποφεύγονται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια γιατί υπάρχει κίνδυνος επιδείνωσης της ίδιας της καρδιακής ανεπάρκειας.(37)

Ασθενείς με σημαντική αιμοδυναμική επιβάρυνση, μπορεί να χρήζουν χορήγησης ινóτροπων και σε μερικές περιπτώσεις προσωρινή μηχανική υποστήριξη με συσκευές όπως η VA-ECMO. Αντιαρρυθμική αγωγή ή μηχανική υποστήριξη μπορεί να κριθεί απαραίτητη σε κάποιες περιπτώσεις. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα παραπάνω μπορεί να εξεταστούν σαν πιθανοί υποψήφιοι για μεταμόσχευση καρδιάς ή εμφύτευση βοηθητικής συσκευής της αριστερής κοιλίας.

## **5.6. Παρακολούθηση , πρόγνωση και επιπλοκές μυοκαρδίτιδας**

Οι περισσότεροι ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα αναρρώνουν πλήρως και η φλεγμονή του μυοκαρδίου υποχωρεί αυτόματα χωρίς ειδική αγωγή. Η πτώση των δεικτών φλεγμονής και βιοδεικτών μυοκαρδιακής βλάβης, η βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας και η απουσία αρρυθμιών, είναι δείκτες κλινικής βελτίωσης και χρησιμεύουν για την παρακολούθηση των ασθενών .

Μετά τη διάγνωση τη μυοκαρδίτιδας, συνιστάται η αποχή από ανταγωνιστικά αθλήματα/έντονη άσκηση για 3-6 μήνες (για μείωση του κινδύνου καρδιακής αναδιαμόρφωσης και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου).(37)

Στην πρώτη CMR που πραγματοποιείται για τη διάγνωση τη μυοκαρδίτιδας, παρουσία ενισχυμένου όψιμου γαδολινίου (42) στο μέσο τοίχωμα και το χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην οξεία μυοκαρδίτιδα. Η επανάληψη της CMR είναι κρίσιμη για την παρακολούθηση του ασθενούς και πρέπει να επαναλαμβάνεται στους έξι (6) και στους δώδεκα (12) μήνες από την έναρξη των συμπτωμάτων ή και νωρίτερα εάν έχουμε υποψία ότι η νόσος συνεχίζεται. Στην τελευταία περίπτωση μπορεί να πραγματοποιηθεί μετά τη CMR, ενδομυοκαρδιακή βιοψία με σκοπό την περαιτέρω ειδική θεραπεία.(20)

Η υποτροπή της μυοκαρδίτιδας είναι σπάνια. Μόλις το 11% των ασθενών αναφέρουν προηγούμενο επεισόδιο.(31)

Ωστόσο, ένα περίπου 30% των περιπτώσεων με επιβεβαιωμένη, μέσω ενδομυοκαρδιακής βιοψίας, μυοκαρδίτιδα, εξελίσσονται σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια(19),ειδικά σε ασθενείς με σημαντική έκπτωση της συνολικής συστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας.(40)

Το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο θεωρείται σημαντικός προγνωστικός παράγοντας.(44)

Η πρόγνωση της μυοκαρδίτιδας ποικίλει ανάλογα με την αιτιολογία, με τη γιγαντοκυτταρική μορφή να έχει την χειρότερη πρόγνωση. Αυτή η μορφή σχετίζεται με ένα ποσοστό 90% των θανάτων ή των μεταμοσχεύσεων καρδιάς και με μία μέση επιβίωση 5,5 μηνών από την εγκατάσταση της νόσου.(45) Παρόλα αυτά ,τα τελευταία χρόνια τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, με τη χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και πλέον υπάρχει μειωμένη ανάγκη για μηχανική υποστήριξη ή/και για μεταμόσχευση καρδιάς σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα.(45) Αυτές οι παρεμβάσεις εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται σε ορισμένες περιπτώσεις και η επιβίωση μετά από μεταμόσχευση καρδιάς λόγω γιγαντοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας είναι 94% σε ένα έτος, 82% σε πέντε έτη και 68% στη δεκαετία.(παρόμοια με άλλες μορφές μυοκαρδίτιδας).(45) Ωστόσο το 20-25% των ασθενών με γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα παρουσιάζει υποτροπή της νόσου,ακόμα και μετά από μεταμόσχευση καρδιάς που απαιτεί περαιτέρω ανοσοκαταστολή.(45,46)

Ο όγκος των περιστατικών οξείας μυοκαρδίτιδας αυξάνεται συνεχώς. Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα αιτιών και σε αρκετές περιπτώσεις η υποκείμενη αιτία παραμένει άγνωστη. Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία είναι παραδοσιακά η τυπική διαγνωστική εξέταση αναφοράς και η CMR παραμένει μια σημαντική μη επεμβατική διαγνωστική μέθοδος.

Η θεραπεία είναι υποστηρικτική και αποβλέπει περισσότερο στη διαχείριση των επιπλοκών. Κάποιες περιπτώσεις χρήζουν ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Η πρόγνωση είναι ως επί το πλείστον καλή και οι περισσότεροι άρρωστοι αναρρώνουν πλήρως. Υπάρχει όμως και ένα μικρό ποσοστό ασθενών που αναπτύσσει μακροχρόνιες επιπλοκές, συχνά με τη μορφή διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας η οποία επιπλέκεται περαιτέρω με καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες.(18)

## **6.ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ ΚΑΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ**

Μολονότι τα εμβόλια έχουν σώσει εκατοντάδες εάν όχι εκατομμύρια ζωές σε όλη την ανθρωπότητα, ο σκεπτικισμός που τα περιβάλλει, ειδικά στο γενικό πληθυσμό, είναι αναμφισβήτητος.(48,49) Είτε πρόκειται για φυσιολογική, αναμενόμενη παρενέργεια που επηρεάζει προσωρινά τους εμβολιασμένους, είτε πρόκειται για σοβαρή επιπλοκή που θεωρείται ότι προκύπτει από τον εμβολιασμό, οι αντιεμβολιαστές εξαλείφουν την εξαιρετική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εμβολίων προβάλλοντας στο έπακρο κάποια πιθανή επιπλοκή.(48)

Κάποιες από τις πιο αμφιλεγόμενες επιπλοκές είναι αυτές που αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα. Η μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα και ένα μεγάλο εύρος μυοκαρδιοπαθειών αποτελούν τις πιο διαδεδομένες καρδιαγγειακές παρενέργειες μετά τον εμβολιασμό. Γενικά η βιβλιογραφία είναι «φτωχή» σε ότι αφορά περιστατικά μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό. Το πρώτο περιστατικό μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό αναφέρεται στη δεκαετία του 50, από το εμβόλιο κατά τις ευλογιάς. Πλέον, πάνω από 200 περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας έχουν αναφερθεί συνολικά. Ωστόσο το εμβόλιο κατά της ευλογιάς ήταν το μόνο εμβόλιο που σχετίζεται ισχυρά με τα ευρήματα.(50,51) Μετά από αυτό το εμβόλιο έχουν αναφερθεί παρόμοια περιστατικά μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό κατά του HBV, της γρίπης και του μηνιγγιτιδόκοκκου και τα τελευταία χρόνια κατά του κοροναϊού 2.

### **6.1.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ**

Αντισώματα που στοχεύουν τον άξονα του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου PD1, PD-L1 και CTLA-4, έχουν χρησιμοποιηθεί σε πολλές μορφές καρκίνου. Επιτυγχάνουν αντικαρκινική δράση μέσω της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος του ίδιου του ασθενούς, για να στοχεύσουν στην ανοσοαπόκριση που αποφεύγει τα καρκινικά κύτταρα. Ωστόσο, αυτός ο μοναδικός μηχανισμός δράσης μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Μία από αυτές είναι η μυοκαρδίτιδα που σχετίζεται με ένα ανησυχτικό ποσοστό θνησιμότητας. Μυοκαρδίτιδα παρατηρήθηκε σε < 1 % των ασθενών που έλαβαν ανοσοθεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου.

## 6.2. ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΑ ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

### 6.2.1.Εμβόλιο κατά της ευλογιάς και μυοκαρδίτιδα

Η ευλογιά ήταν μία ιογενής λοίμωξη εξαιρετικά μεταδοτική, η οποία μεταδιδόταν με τα αναπνευστικά σταγονίδια, ενδημική σε όλες τις χώρες του κόσμου, που κατά καιρούς αποδεκάτισε και παραμόρφωσε εκατομμύρια ανθρώπους. Περιγράφηκε στην Ασία ήδη από τα μέσα του 1<sup>ου</sup> αιώνα και έκτοτε έχει περιγραφεί σε Ευρώπη, Αφρική και Αμερική. Κάποια στιγμή αφορούσε το 10% όλων των θανάτων παγκοσμίως.(50) Προκαλείται από τον ιό της ευλογιάς ο οποίος εισέρχεται στον οργανισμό μέσω της αναπνευστικής οδού. Προκαλεί γενικευμένο φλυκταινώδες εξάνθημα και πυρετό μετά από επώαση του ιού από 7 έως 17 ημέρες.(51) Έχουν περιγραφεί πέντε τύποι ευλογιάς ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου.(52) Ο πιο κοινός τύπος, που αφορά το 90% των περιπτώσεων, προκαλεί θνησιμότητα στο 30% των ενηλίκων που νοσούν και ακόμα περισσότερο σε βρέφη και παιδιά.

Μία πιο ήπια μορφή, σπάνια εμφανίστηκε σε ανεμβολίαστους αλλά αποτελεί το 25% των περιπτώσεων που προσβλήθηκαν από ευλογιά και είχαν εμβολιαστεί και ήταν συνήθως καλά ανεκτή. Οι χειρότεροι τύποι, οι αιμορραγικοί, αφορούσαν το 10% των μολύνσεων και ήταν σχεδόν πάντα θανατηφόροι. Άτομα που είχαν μολυνθεί ή εμβολιαστεί μπορούσαν επίσης να νοσήσουν από μία ήπια μορφή, η οποία ήταν θανατηφόρα σε ποσοστό <1% και σχεδόν ποτέ μεταδοτική. Οι πρώτες προσπάθειες για εμβολιασμό κατά της ευλογιάς, χρησιμοποίησαν τον ίδιο τον ιό.(51) Ωστόσο, αυτό οδήγησε σε περίπου 1% των περιπτώσεων στην προσβολή των εμβολιασμένων από σοβαρές συστηματικές νόσους.(52,53)

Τα τρέχοντα εμβόλια χρησιμοποιούν έναν άλλο ιό ευλογιάς, τον ιό της δαμαλίτιδας. Η δαμαλίτιδα, η ευλογιά των αγελάδων και ο ιός της ευλογιάς, είναι της ίδιας οικογένειας Chodopoxvirinae, το γένος Orthopoxvirus.(52) Η προέλευση του ιού της δαμαλίτιδας είναι ασαφής, αλλά λόγω της ευκολίας με την οποία καλλιεργείται σε διαφορετικά ζώα, έγινε το εμβόλιο εκλογής ενάντια στην ευλογιά.(51) Το 1959, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, ξεκίνησε να εξαλείφει την ευλογιά παγκοσμίως.

Εκμεταλλεύτηκαν τη διαθεσιμότητα ενός αποτελεσματικού εμβολίου, της απουσίας ασυμπτωματικών φορέων και το μεγάλο χρόνο επώασης, βοηθώντας τον εμβολιασμό να τροποποιήσει την πορεία της νόσου.(52)

Διαμέσου ενός επιθετικού προγράμματος εντοπισμού κρουσμάτων ,καραντίνας των μολυσμένων και εμβολιασμού των επαφών, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, πέτυχε το στόχο της. Η εξάλειψη της ευλογιάς, ανακηρύχθηκε το 1980.(54)Οι εμβολιασμοί ρουτίνας στην παιδική ηλικία στις ΗΠΑ σταμάτησαν το 1972 ,και παγκοσμίως μέχρι το 1982.Ο εμβολιασμός του στρατιωτικού προσωπικού ξεκίνησε ξανά στις ΗΠΑ τον Δεκέμβριο του 2002 σε πολλά κέντρα .Εκτοτε πάνω από 468.000 στρατιωτικοί και 38.000 πολίτες έχουν εμβολιαστεί κατά της ευλογιάς.(55) Το δίκτυο κέντρων υγειονομικής περίθαλψης εμβολίων σε συνεργασία με τα κέντρα ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων (CDC),έχει διευκολύνει την επιτήρηση και διάχειριση συμβαμάτων που σχετίζονται με το εμβόλιο (Σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών εμβολίου) . Η δέσμευση για στενή επιτήρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει εντοπίσει αυξημένο ποσοστό περικαρδίτιδας και μυοκαρδίτιδας που σχετίζεται με το εμβόλιο κατά της ευλογιάς.(51)

### **6.2.2.Καρδιακές επιπλοκές εμβολιασμού κατά της ευλογιάς**

Καρδιακές επιπλοκές αναφέρθηκαν στην Ευρώπη κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> κύματος εμβολιασμού τη δεκαετία του 50 και του 60. Μία ανασκόπηση της παγκόσμιας βιβλιογραφίας αποκαλύπτει τουλάχιστον 7 θανατηφόρες και 59 μη θανατηφόρες περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας μεταξύ ενηλίκων . (57) Οι περιπτώσεις αυτές διεγνώσθηκαν είτε με αυτοψία ,είτε με τα συμπτώματα ,ή και με ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις.Οι εκτιμήσεις της επίπτωσης κυμαίνονται από 2% έως 3% βασιζόμενες στον αριθμό Σουηδών στρατιωτικών ασυμπτωματικών που παρουσίασαν αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας του κύματος T μετά τον εμβολιασμό (58),μέχρι 1 στις 10000,αριθμός που υπολογίστηκε το 1983 από Φινλανδική μελέτη βασιζόμενη σε 12 αναφερόμενα περιστατικά εμβολιασμένων στρατιωτών στο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.Η ανάρρωση ήταν πιο συχνή στις τρεις εβδομάδες στα περιστατικά που έλαβαν παρακολούθηση.(59)

Αρχικά θεωρήθηκε ότι η μυοκαρδίτιδα μετά το εμβόλιο κατά της ευλογιάς είναι σπάνια ,στη συνέχεια όμως,μελέτες έδειξαν μεγαλύτερη επίπτωση.(60,61)Αναδρομικές μελέτες επιβεβαιωμένες με προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι >10% ασθενών που εμβολιάζονται κατά του ιού της ευλογιάς παρουσιάζει νεοεμφανιζόμενη δύσπνοια,πόνο στο στήθος ή αίσθημα παλμών.

Η μυοκαρδίτιδα μπορεί να εμφανιστεί σαν ασθένεια που μοιάζει με γρίπη και ο ασθενής παρουσιάζει μη ειδικού τύπου διαταραχές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα μέχρι εικόνα οξείας μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας και θάνατο. Είναι απαραίτητο όχι μόνο η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή της αλλά και η σωστή ενημέρωση των ασθενών για τις πιθανές παρενέργειες του εμβολιασμού.(60)Η μυοκαρδίτιδα προκαλούμενη από το εμβόλιο κατά της ευλογιάς ,αλλά και η μυοκαρδίτιδα γενικά είναι μία αυτοπεριοριζόμενη νόσος που απαιτεί υποστηρικτική φροντίδα (δηλαδή αντιαρρυθμική αγωγή και αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας).

Μόνιμες βλάβες στο μυοκάρδιο ή θάνατος είναι εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις.(62)Υπάρχουν μόνο λίγες αναφορές στις οποίες χορηγήθηκαν στους ασθενείς θεραπείες που στοχεύουν στην υποκείμενη αιτία για τον περιορισμό της έκτασης της νόσου. Μία από τις θεραπευτικές επιλογές είναι η χορήγηση πρεδνιζόνης , είτε με κυκλοσπορίνη ,είτε με αζαθειοπρίνη.(63)Από μία τυχαιοποιημένη μελέτη 111 περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας, προέκυψε ότι η ανασοκαταστολή (πρεδνιζόνη με κυκλοσπορίνη/αζαθειοπρίνη) δεν είχε κλινικό όφελος. Αντιθέτως, κάποιοι ασθενείς παρουσίαζαν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας.

Η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης έχει επίσης προταθεί ως πιθανή μέθοδος θεραπείας για την ιογενή μυοκαρδίτιδα με σχετική επιτυχία.(64)Αυτή η μέθοδο δεν έχει ακόμα διερευνηθεί σε μυοκαρδίτιδα που σχετίζεται με την ευλογιά.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χρήση εναλλακτικών θεραπειών για τη μυοκαρδίτιδα , πόσο μάλλον για μυοκαρδίτιδα που σχετίζεται με εμβολιασμό, πέρα από τη συνιστώμενη υποστηρικτική θεραπεία.(60)

Η ευλογιά στο παρελθόν ήταν η αιτία για το 10% των θανάτων παγκοσμίως.Το εμβόλιο κατά της ευλογιάς επιβεβαιώνει την εξέλιξη της ιατρικής,εξαλείφοντας μία από τις πιο θανατηφόρες ασθένειες.Οι κίνδυνοι του εμβολίου είναι κατά πολύ μικρότεροι από τους κινδύνους της λοίμωξης , καθώς η λοίμωξη έχει ποσοστό θνησιμότητας έως και 50 % στους ανεμβολίαστους.(64)Από το 2002 έχουν εμβολιαστεί πάνω από 2.000.000 μέλη των ενόπλων δυνάμεων των ΗΠΑ.(61)Η συχνότητα επιβεβαιωμένης μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό είναι 16,1 ανά 100.000 εμβολιασμένων.(63)Η παθοφυσιολογία

της μυοκαρδίτιδας μετά το εμβόλιο, φαίνεται να είναι ένα αυτοάνοσο φαινόμενο παρά μία επιμόλυνση, εφόσον έχει περιγραφεί μονάχα ένα περιστατικό μυοκαρδίτιδας μετά από το εμβόλιο κατά της ευλογιάς, όπου ο ασθενής παρουσίασε ιαμία. Φαίνεται ότι το αντιγόνο μοιάζει με κάποιες πρωτεΐνες που βρίσκονται στο μυοκάρδιο και το ανοσοποιητικό σύστημα δεν μπορεί να τις ξεχωρίσει μεταξύ τους. Αυτή η «μοριακή μίμηση» είναι μια ανοσολογική θεωρία και φαίνεται να εξηγεί τη μυοκαρδίτιδα μετά το εμβόλιο κατά της ευλογιάς. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ μυοκαρδίτιδας και εμβολίου κατά της ευλογιάς. (65,66)

### **6.3.COVID-19 ΚΑΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ**

Στη βιβλιογραφία περιγράφεται ένας μεγάλος αριθμός διεγνωσμένων περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας μετά το εμβόλιο κατά του COVID-19 ο οποίος επηρεάζεται από τη διαγνωστική ανακρίβεια και υπερδιάγνωση και οφείλει να διαφοροποιείται από επιβεβαιωμένες περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας με ενδομυοκαρδιακή βιοψία. (68,69)

Από την αρχή της πανδημίας του COVID-19 υπήρχε υποψία ότι μπορεί να προσβληθεί το μυοκάρδιο. Η αιτιολογία δεν είναι πλήρως κατανοητή αλλά δυο οδηγοί –υποθέσεις υποδηλώνουν ότι ο υποδοχέας ACE-2 είναι άμεσα εμπλεκόμενος στη νόσο και ότι μία υπεράνοση απάντηση μπορεί να προκαλέσει τη μυοκαρδίτιδα. (68) Δεν είναι γνωστό πόσο συχνά μπορεί να εμφανιστεί και πόσο επηρεάζει την πρόγνωση. (69)

Τα υψηλά επίπεδα τροπονίνης σχετίζονται με υψηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς με COVID-19, σύμφωνα με τις ως τώρα έρευνες. Ασυνήθιστα επίπεδα τροπονίνης ωστόσο δεν υποδεικνύουν σε όλες τις περιπτώσεις κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας με οξεία εκδήλωση και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για να τεθεί η διάγνωση. (70,71,72)

Ωστόσο μπορεί να είναι δύσκολη η διαφοροδιάγνωση μεταξύ μυοκαρδίτιδας και μυοκαρδιακής βλάβης. (70,71,72) Μολονότι σε 5 από τους 104 ασθενείς με COVID-19 που υπεβλήθησαν σε ενδομυοκαρδιακή βιοψία βρέθηκαν ειδικές γονιδιακές αλληλουχίες, οι ακριβείς αιτίες της μυοκαρδιακής βλάβης μετά τη λοίμωξη από COVID-19 παραμένουν ασαφείς σε μεγάλο βαθμό και παρά τα κριτήρια που έχουν διαμορφωθεί από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία είναι συνήθως υπερδιάγνωση της μυοκαρδίτιδας. (73,74)

Ωστόσο η δημιουργία διαφόρων τύπων εμβολίων κατά τον COVID-19 οδηγεί στη μείωση της νοσηρότητας και του θανάτου σχετιζόμενου με τον COVID-19 παγκοσμίως και όλα τα εγκεκριμένα εμβόλια κατά του ιού έχουν πλεονεκτήματα που υπερτερούν των πιθανών παρενεργειών τους μεταξύ των διαφόρων ηλικιακών ομάδων.(68) Κατά τη διάρκεια της πανδημίας ο επιπολασμός της μυοκαρδίτιδας ήταν 2,4-4,1 στους 1000 νοσηλευόμενους ασθενείς.(76-79) Αν και οι επιπλοκές παγκοσμίως είναι σπάνιες (20 περιπτώσεις /100.000 ετησίως) συνδέονται περισσότερο με τη λοίμωξη παρά με τον εμβολιασμό κατά του COVID -19.(68)

Μια συστηματική μελέτη έδειξε ότι η ανοσοποίηση κατά του COVID-19 σχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας. Επίσης άτομα που εμβολιάστηκαν και με τη 2<sup>η</sup> δόση παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο μυοκαρδίτιδας ή περικαρδίτιδας σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μόνο την 1<sup>η</sup> δόση. (79)

### **6.3.1.Πιθανοί μοριακοί μηχανισμοί μυοκαρδίτιδας που προκαλείται από το εμβόλιο κατά του COVID-19**

Τα αυτοαντισώματα και οι μεταβλητές που σχετίζονται με τις ορμόνες παίζουν ρόλο στις διαφορές φύλου που αναφέρονται τόσο στη μυοκαρδίτιδα που σχετίζεται με το εμβόλιο COVID-19 όσο και στη μη ιογενή COVID-19 μυοκαρδίτιδα.Τα IgG αντισώματα της πρωτεΐνης ακίδας (S) που προκαλούνται από το εμβόλιο εμποδίζουν την προσκόλληση του SARS-COV-2 στα κύτταρα ξενιστές μέσω της πρωτεΐνης (S) που δεσμεύεται στους ACE-2 και έτσι σκοτώνει τον ιό.

Ανοσολογική αντιδραστικότητα στο m-RNA, αντισώματα στην γλυκοπρωτεΐνη SARS-COV 2-S που αλληλοεπιδρούν με τις καρδιακές συσταλτικές πρωτεΐνες και ορμονικές παραλλαγές είναι οι τρεις κύριοι μηχανισμοί με τους οποίους τα m-RNA εμβόλια κατά του COVID-19 μπορούν να δημιουργήσουν υπερανοσία.(80)

Το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αναγνωρίσει το m-RNA ως αντιγόνο και να πυροδοτήσει προφλεγμονώδεις καταρράκτες και ανοσολογικές οδούς στην καρδιά.Αν και οι αλλαγές των νουκλεοτιδίων σε m-RNA μειώνουν την έμφυτη ανοσογονικότητά του, η ανοσολογική απόκριση στο m-RNA μπορεί ωστόσο να προκαλέσει την ενεργοποίηση μιας μη φυσιολογικής έμφυτης και επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης,

εξηγώντας το γιατί τα εμβόλια m-RNA προκαλούν υψηλότερη ανοσολογική απόκριση σε σχέση με τους άλλους τύπους εμβολίων κατά του COVID-19.

Τα αντισώματα που έχουν σχεδιαστεί κατά της γλυκοπρωτεΐνης SARS-COV-2-S μπορεί να αλληλεπιδράσουν με παρόμοιες δομικά αλληλουχίες ανθρώπινης πρωτεΐνης, όπως η βαριά αλυσίδα της καρδιακής μυοσΐνης.(80) Παρόλα αυτά με βάση μια πρόσφατη μελέτη, η αυξημένη επίπτωση της μυοκαρδίτιδας δεν προκλήθηκε από μια διασταυρούμενη προσαρμοστική ανοσοαπόκριση μετά τον εμβολιασμό κατά της COVID-19.(81)

Επιπλέον δεδομένου του υψηλότερου επιπολασμού της μυοκαρδίτιδας προκαλούμενης από το m-RNA εμβόλιο σε άνδρες ασθενείς, παραλλαγές στη σηματοδότηση μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθοφυσιολογία της μυοκαρδίτιδας που σχετίζεται με το m-RNA εμβόλιο κατά του COVID-19. Το βασικό μήνυμα είναι ότι η ανάπτυξη μυοκαρδίτιδας μετά τους εμβολιασμούς κατά του COVID-19 είναι σπάνια και σχεδόν πάντα έχει καλοήγη έκβαση.(82)

### **6.3.2. Γενετικός συσχετισμός μυοκαρδίτιδας και συσχετισμός με ηλικία και φύλο**

Παρατηρείται ότι η μυοκαρδίτιδα έχει μεγαλύτερο επιπολασμό στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες.(83) Πρόσφατες μελέτες δείχνουν, ότι η αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων (κυρίως ιών) με το γενετικό υπόβαθρο μπορεί δυνητικά να έχει αντίκτυπο στην ανάπτυξη μυοκαρδίτιδας. Έτσι μπορεί να υπάρχει μια γενετική προδιάθεση για την ανάπτυξη της νόσου(84), αν και οι ως τώρα γνώσεις μας είναι πολύ προκαταρκτικές για να βγουν συγκεκριμένα συμπεράσματα.(85) Ένα μυοκάρδιο που παρουσιάζει γενετικές παραλλαγές στις δομικές πρωτεΐνες είναι πιο ευαίσθητο στους παθογόνους μικροοργανισμούς.

Η μυοκαρδίτιδα μπορεί να συσχετιστεί με ένα ανοσοποιητικό γενετικό υπόβαθρο που αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης κλινικά ύποπτης μυοκαρδίτιδας με οξεία εκδήλωση μετά από ιογενείς λοιμώξεις, όπως γενετικές παραλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν παράγοντες HLA και σε μία μειοψηφία ασθενών, γενετικές παραλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν δεσμοσωμικές κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες του σαρκομερίου.(86) Η εξέλιξη των γεγονότων κάνει κάποιον να πιστεύει ότι μία γενετική αλλαγή στο δεσμόσωμα, παρήγαγε ιδανικές συνθήκες για ένα μολυσματικό παράγοντα.(85) Σε

σύγκριση με τους ασθενείς με μυοκαρδίτιδα με οξεία εκδήλωση χωρίς ενδείξεις παθογόνου παραλλαγής του δεσμοσωμικού γονιδίου, οι ασθενείς με παθογόνο παραλλαγή δεσμοσωμικού γονιδίου, έχουν υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.(88) Η πιο πρόσφατη έρευνα τονίζει την πιθανή προγνωστική αξία ορισμένων παθογόνων μεταλλάξεων που μπορεί να κάνουν ένα μυοκάρδιο ευαίσθητο στη φλεγμονή και την εμφάνιση χρόνιας μυοκαρδιοπάθειας.(84) Στο γενικό πληθυσμό, σε κλινικές δοκιμές για το BNT162b2 εμβόλιο, εμφάνισαν μυοκαρδίτιδα το 0,02% των εμβολιασμένων. Ομοίως, κλινικές δοκιμές για το εμβόλιο mRNA 1273, αποκάλυψαν ένα ποσοστό 0,03% που εμφάνισε μυοκαρδίτιδα. (89,90) Οι περισσότεροι από τους ασθενείς ήταν νέοι άντρες οι οποίοι παρουσίασαν πόνο στο στήθος με συνοδό αύξηση της τροπονίνης δύο με τρεις ημέρες μετά τον εμβολιασμό (2<sup>η</sup> δόση).(91) Ωστόσο υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις ότι ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών όπως μυοκαρδίτιδας αυξάνεται με τις επόμενες δόσεις του εμβολίου. Στις περισσότερες περιπτώσεις είχαμε ενδείξεις μυοκαρδίτιδας στην μαγνητική τομογραφία καρδιάς και στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Για την πλειονότητα των ασθενών η φαρμακευτική αγωγή ήταν περιττή, καθώς τα συμπτώματα εξασθενούσαν και οι διαγνωστικοί δείκτες βελτιώθηκαν.(92)

Στην Αγγλία διερευνήθηκε η εμφάνιση μυοκαρδίτιδας, περικαρδίτιδας και καρδιακών αρρυθμιών σε άτομα που έλαβαν το εμβόλιο κατά του COVID-19 (BNT162b2 ή mRNA 1273) και σε άτομα που νόσησαν από COVID-19. Αποδείχτηκε ότι ο κίνδυνος μυοκαρδίτιδας ήταν μεγαλύτερος σε αυτούς που νόσησαν και επίσης στους εμβολιασμένους με 1<sup>η</sup> δόση αυξήθηκε ο κίνδυνος μυοκαρδίτιδας.(93) Η μυοκαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό ήταν πιο συχνή σε άτομα μικρότερα από 40 ετών. (94)

Σε μια μελέτη που περιελάμβανε περισσότερους από 38.000.000 συμμετέχοντες, 3576 παρουσίασαν μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα και καρδιακές αρρυθμίες που τους οδήγησαν σε νοσηλεία ή θάνατο.(95) Η πρώτη δόση BNT162b2 προκάλεσε ένα επιπλέον σύμβαμα μυοκαρδίτιδας ανά 1.000.000 άτομα, 1 έως 28 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Αντιθέτως, 6 επιπλέον περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας ανά 1.000.000 άτομα παρατηρήθηκαν μετά τον εμβολιασμό με mRNA 1273. Πρόκειται για έναν πολύ μικρό αριθμό σε σύγκριση με τις 40 επιπλέον μυοκαρδίτιδες σε άτομα που νόσησαν από COVID-19.(68) Μία συστηματική μελέτη και μετανάλυση της συχνότητας της μυοπερικαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό κατά του COVID-19 και εμβολιασμό μη COVID-19 περιελάμβανε συνολικά 22 μελέτες και περισσότερες από 405 εκατομμύρια

δόσεις εμβολίων. (96) Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην συνολική συχνότητα της μυοπερικαρδίτιδας μεταξύ των δύο ομάδων.

Ωστόσο σε σύγκριση με τους εμβολιασμούς κατά του COVID-19 ,η συχνότητα μυοκαρδίτιδας ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με τον εμβολιασμό κατά της ευλογιάς αλλά όχι σε σχέση με τον εμβολιασμό κατά της γρίπης. Άλλοι παράγοντες που επηρέασαν την επίπτωση της μυοπερικαρδίτιδας ήταν το φύλο, όπου οι άνδρες παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τις γυναίκες και η ηλικία ,όπου άτομα μικρότερα από 30 ετών ήταν πιο ευάλωτα να αναπτύξουν μυοπερικαρδίτιδα από άτομα μεγαλύτερα από 30 ετών. Επιπλέον, ο κίνδυνος για μυοπερικαρδίτιδα ήταν αυξημένος σε εμβόλια mRNA σε σχέση με τα μη mRNA εμβόλια και η 2<sup>η</sup> δόση είχε μεγαλύτερο κίνδυνο από την 1<sup>η</sup> δόση. (96)

### **6.3.3.Εμβόλια κατά του COVID -19 με βάση τον φορέα ανασυνδιασμένου αδενοϊού**

Αν και το 2021 προτάθηκε ότι τα εμβόλια που βασίζονται σε ανασυνδιασμένο αδενοϊό φορέα ,δε σχετίζονται με μυοκαρδίτιδα (92,93),σε πιο πρόσφατες μελέτες αποδείχτηκε ότι υπάρχει συσχέτιση.

### **6.3.4. Αδρανοποιημένα εμβόλια και εμβόλια υπομονάδων κατά του κοροναϊού-2**

Τα αδρανοποιημένα εμβόλια για τον ιό COVID-19 που περιέχουν ιογενείς δομικές πρωτεΐνες και m-RNA, θα μπορούσαν να προκαλέσουν μη προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις , οδηγώντας στην παραγωγή φλεγμονώδων αποκρίσεων και την ανάπτυξη μυοκαρδίτιδας και/ή θανατηφόρου κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας.(99-102) Μοριακός μιμητισμός της πρωτεΐνης S και μερικών αγνώστων καρδιακών πρωτεϊνών έχει προταθεί ως μηχανισμός .(102,103) Ωστόσο πρόσφατα ευρήματα υποδεικνύουν ότι δεν ισχύει.

Συνοψίζοντας ,η μυοκαρδίτιδα επέστρεψε στο προσκήνιο κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVI-19 . Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με COVID-19 έχουν επιπολασμό μυοκαρδίτιδας 2,4-4,1 ανά 1000 περιπτώσεις. Η μυοκαρδίτιδα μπορεί να έχει άμεση σύνδεση με λοίμωξη από SARS-COV-2 ή/και βακτηριακές συν-λοιμώξεις με

αποτέλεσμα μυοκαρδίτιδα μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης με καρδιακούς κυτταρικούς υποδοχείς όπως το ACE-2 στην περίπτωση του SARS-COV-2. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι η ανοσοποίηση κατά του COVID-19 μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μυοκαρδίτιδας. Ωστόσο στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ενδομυοκαρδιακής βιοψίας για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της μυοκαρδίτιδας, οπότε η σωστή διάγνωση αμφισβητείται.

Τα υπάρχοντα εμβόλια κατά του COVID-19 έχουν αποδείξει σαφώς αποτελεσματικότητα και αναμφίβολα απέδειξαν ότι τα οφέλη υπερτερούν κατά πολύ των κινδύνων. Παρόλα αυτά δεν μπορούμε να παραβλέψουμε ότι υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και σε χαμηλή συχνότητα, συμπεριλαμβανομένης της μυοκαρδίτιδας. Μέσω της παγκόσμιας χορήγησης περισσότερων από 13,3 δισεκατομμυρίων εμβολίων για τον COVID-19, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναμενόμενες. (68)

#### **6.4. Άλλα εμβόλια για τα οποία έχουν καταγραφεί περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας**

Η μυοκαρδίτιδα σαν παρενέργεια μετά από εμβολιασμό παρατηρήθηκε, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, πρώτη φορά μετά τη χορήγηση του εμβολίου κατά της ευλογιάς. Ξαναέρχεται στο προσκήνιο με την πανδημία και τον εμβολιασμό κατά του ιού COVID-19.

Η μυοκαρδίτιδα είναι μία παρενέργεια η οποία μπορεί να προκληθεί από οποιοδήποτε εμβόλιο. Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία, διαπιστώνεται ότι περιγράφονται περιστατικά μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό αλλά είναι ελάχιστα. Έχει περιγραφεί ένα περιστατικό μετά από το τριδύναμο εμβόλιο κατά διφθερίτιδας, -τετάνου - κοκκύτη και συγκεκριμένα μετά τη 2<sup>η</sup> δόση, ενώ μετά την πρώτη δόση δεν είχε παρουσιάσει καμία ανεπιθύμητη ενέργεια. (97) Έχουν επίσης αναφερθεί δύο περιστατικά μυοκαρδίτιδας, ένα μετά το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β (HBV) και ένα μετά από το συζευγμένο εμβόλιο κατά του μηνιγγοειδούς (MENc-c). Και από τα δύο, αναφέρεται η ιωσινοφιλική μυοκαρδίτιδα επιβεβαιωμένη και στις δύο περιπτώσεις με ενδομυοκαρδιακή βιοψία. Η εύρεση ηωσινοφιλικής διήθησης σε βιοψία του μυοκαρδίου υποδηλώνει έντονα ένα φαινόμενο υπερευαισθησίας, σε αντίθεση με ένα λεμφοκυτταρικό διήθημα χαρακτηριστικό ιογενούς αιτιολογίας. (98) Έχουν περιγραφεί

περιστατικά από υπερευαισθησία μετά τη χορήγηση διαφόρων φαρμακευτικών παραγόντων, όπως πενικιλίνη, κεφαλοσπορίνη, σουλφοναμίδη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και μετά τη χορήγηση αρκετών εμβολίων. (99,100)

Κλινικά η μυοκαρδίτιδα από υπερευαισθησία δε διαφοροποιείται από τις άλλες αιτίες που προκαλούν μυοκαρδίτιδα. Η φύση του φλεγμονώδους διηθήματος στην ενδομυοκαρδιακή βιοψία είναι το κλειδί της διαφοροποίησης της αιτιολογίας. (99,100)

Μυοκαρδίτιδα ή περικαρδίτιδα από υπερευαισθησία εκδηλώνονται κλινικά μετά την πρώτη εβδομάδα έως και τέσσερις εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Μπορεί βέβαια να συμβεί ήδη από την 1<sup>η</sup> ημέρα αλλά έως και 4 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Οι πιθανοί μηχανισμοί μυοκαρδιακής βλάβης περιλαμβάνουν αυτοάνοση μυοκαρδιακή βλάβη και υπερευαισθησία τύπου 3, προκαλούμενη από ανοσοσύμπλεγμα. Ο τελευταίος μηχανισμός συνήθως προκαλεί μυοκαρδίτιδα μία με δύο εβδομάδες μετά την έκθεση και σχετίζεται επίσης με τα βακτηριακά εμβόλια. (98)

## **6.5. Εμβόλιο κατά της γρίπης και μυοκαρδίτιδα**

Περιστατικά μυοκαρδίτιδας μετά το εμβόλιο κατά της γρίπης έχουν αναφερθεί σποραδικά στη βιβλιογραφία. Η πιο πρόσφατη μελέτη που έχει δημοσιευθεί είναι μία μελέτη παρατήρησης με βάση τον πληθυσμό, η οποία χρησιμοποίησε έναν πληθυσμό βάση δεδομένων και ένα σχέδιο αυτοελεγχόμενης σειράς περιστατικών, για την εκτίμηση της συχνότητας εμφάνισης της μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό κατά του ιού της γρίπης. Η ηλικία του πληθυσμού ήταν μεγαλύτερη ή ίση των 65 ετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μέσα σε 180 ημέρες μετά τον εμβολιασμό, 191 άτομα νοσηλεύτηκαν με μυοκαρδίτιδα μεταξύ των 19.678.904 ατόμων που εμβολιάστηκαν. Οι αναλύσεις υποομάδων ανά φύλο, ηλικία και συνοσηρότητες δεν απέδωσαν σημαντικές διαφορές στην αναλογία συχνότητα εμφάνισης. Δεν υπήρχε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό κατά της γρίπης ανεξάρτητα από το χρόνο μετά τον εμβολιασμό και τα υποκείμενα χαρακτηριστικά. (101)

## **7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Συνοψίζοντας, ο εμβολιασμός είναι μία από τις μεγαλύτερες εξελίξεις της ιατρικής τον προηγούμενο αιώνα και έχει συμβάλλει σημαντικά στη μείωση των μολυσματικών ασθενειών. Από τον Louis Pasteur, ο οποίος ανέπτυξε το πρώτο εργαστηριακό εμβόλιο το 1879, για τη χολέρα των πτηνών μέχρι την πανδημία του COVID-19 του 21<sup>ου</sup> αιώνα, η ανείπωτη αναπηρία και ο θάνατος έχουν αποτραπεί μετά τον εμβολιασμό. Παρά την απόδειξη ασφαλείας και την έγκριση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και άλλων φορέων ότι τα εμβόλια είναι πολύ ασφαλέστερα από τα θεραπευτικά φάρμακα, τα εμβόλια δεν είναι χωρίς κίνδυνο.

Η μυοκαρδίτιδα είναι μία από τις πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολιασμού. Πρώτη αναφορά μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό έγινε στο παρελθόν με το εμβόλιο κατά της ευλογιάς. Με την πανδημία του COVID -19 βγήκε πάλι στο προσκήνιο. Η μυοκαρδίτιδα είναι μία παρενέργεια που μπορεί να προκληθεί από οποιοδήποτε εμβόλιο. Στην πλειοψηφία τους τα περιστατικά μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό, παρουσιάζουν ήπια συμπτωματολογία και δε χρήζουν ιδιαίτερης φαρμακευτικής αντιμετώπισης. Παρ'όλα αυτά ο γιατρός πρέπει πάντα να σκέφτεται τη μυοκαρδίτιδα ως πιθανή παρενέργεια όταν ο ασθενής αναφέρει συμπτώματα συμβατά με μυοκαρδίτιδα ύστερα από οποιοδήποτε εμβολιασμό. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα ποσοστά μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό υπάρχουν αλλά είναι μικρά. Σε καμία των περιπτώσεων δεν πρέπει να εμποδίσουν τον εμβολιασμό του γενικού πληθυσμού, που βοηθάει σημαντικά τόσο στη μη νόσηση, όσο και στην αποφυγή επιπλοκών και θανατηφόρων συμβάντων που μπορεί να προκαλέσει η ίδια η ασθένεια, εάν ο πληθυσμός δεν αποκτήσει ανοσία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Patrick John Pead “Benjamin Jesty, the Grandfather of Vaccination” Cambridge Scholars Publishing ISBN (10): 1-5275-4382-X ISBN (13): 978-1-5275-4382-9
2. <https://www.zephyrus.co.uk/edwardjenner.html>
3. Pasteur L (1881). "Address on the Germ Theory". *Lancet*. **118** (3024): 271–272. doi:10.1016/s0140-6736(02)35739-8.
- 4 Stewart Sell (2019): How Vaccines Work: Immune Effector Mechanisms and Designer Vaccines, Expert Review of Vaccines, DOI: 10.1080/14760584.2019.1674144
5. Sondak VK, Sabel MS, Mulé JJ. Allogeneic and autologous melanoma vaccines: where have we been and where are we going? Clin Cancer Res. 2006 Apr 1;12(7 Pt 2):2337s-2341s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2555. PMID: 16609055.
6. Hanna MG Jr. Immunotherapy with autologous tumor cell vaccines for treatment of occult disease in early stage colon cancer. Hum Vaccin Immunother. 2012 Aug;8(8):1156-60. doi: 10.4161/hv.20740. Epub 2012 Aug 1. PMID: 22854664; PMCID: PMC3551893.
7. Vermaelen K. Vaccine Strategies to Improve Anti-cancer Cellular Immune Responses. Front Immunol. 2019 Jan 22;10:8. doi: 10.3389/fimmu.2019.00008. PMID: 30723469; PMCID: PMC6349827.
8. Shahnazari M, Samadi P, Pourjafar M, Jalali A. Therapeutic vaccines for colorectal cancer: The progress and future prospect. Int Immunopharmacol. 2020 Nov;88:106944. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106944. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33182032.
9. Lazoura E, Apostolopoulos V. Rational Peptide-based vaccine design for cancer immunotherapeutic applications. Curr Med Chem. 2005;12(6):629-39. doi: 10.2174/0929867053202188. PMID: 15790302.
10. Ura T, Okuda K, Shimada M. Developments in Viral Vector-Based Vaccines. Vaccines (Basel). 2014 Jul 29;2(3):624-41. doi: 10.3390/vaccines2030624. PMID: 26344749; PMCID: PMC4494222.
11. Kumar R, Kumar P. Yeast-based vaccines: New perspective in vaccine development and application. FEMS Yeast Res. 2019 Mar 1;19(2):foz007. doi: 10.1093/femsyr/foz007. PMID: 30668686.

- 12Santos PM, Butterfield LH. Dendritic Cell-Based Cancer Vaccines. *J Immunol*. 2018 Jan 15;200(2):443-449. doi: 10.4049/jimmunol.1701024. PMID: 29311386; PMCID: PMC5880540.
13. Xue D, Liang Y, Duan S, He J, Su J, Zhu J, Hu N, Liu J, Zhao Y, Lu X. Enhanced anti-tumor immunity against breast cancer induced by whole tumor cell vaccines genetically modified expressing  $\alpha$ -Gal epitopes. *Oncol Rep*. 2016 Nov;36(5):2843-2851. doi: 10.3892/or.2016.5128. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27666541.
14. Spencer JP, Trondsen Pawlowski RH, Thomas S. Vaccine Adverse Events: Separating Myth from Reality. *Am Fam Physician*. 2017 Jun 15;95(12):786-794. PMID: 28671426.
- 15Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann Med*. 2018 Mar;50(2):110-120. doi: 10.1080/07853890.2017.1407035. Epub 2017 Nov 27. PMID: 2917278
16. Minor PD. Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges. *Virology*. 2015 May;479-480:379-92. doi: 10.1016/j.virol.2015.03.032. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25864107.
17. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 9;360(15):1526-38. doi: 10.1056/NEJMra0800028. PMID: 19357408; PMCID: PMC5814110.
18. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb 28;59(9):779-92. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.074. PMID: 22361396.
19. Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, Guttman O. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2021 Sep;21(5):e505-e510. doi: 10.7861/clinmed.2021-0121. PMID: 34507935; PMCID: PMC8439515.
20. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, Pepe A, Todiere G, Lanzillo C, Scatteia A, Di Roma M, Pontone G, Perazzolo Marra M, Barison A, Di Bella G; Cardiac Magnetic Resonance Working Group of the Italian Society of Cardiology. Cardiac MR With Late Gadolinium Enhancement in Acute Myocarditis With Preserved Systolic Function: ITAMY Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 17;70(16):1977-1987. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.044. PMID: 29025554.
21. Younis A, Matetzky S, Mulla W, Masalha E, Afel Y, Chernomordik F, Fardman A, Goitein O, Ben-Zekry S, Peled Y, Grupper A, Beigel R. Epidemiology Characteristics and Outcome of Patients With Clinically Diagnosed Acute Myocarditis. *Am J Med*.

2020 Apr;133(4):492-499. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.015. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31712098.

22. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM; 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 Sep;34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi: 10.1093/eurheartj/eh210. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23824828.

23. Ismail TF. Acute pericarditis: Update on diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jan;20(1):48-51. doi: 10.7861/clinmed.cme.20.1.4. PMID: 31941732; PMCID: PMC6964178.

24. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschöpe C, Cooper LT Jr, Camici PG. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020 Nov;13(11):e007405. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33176455; PMCID: PMC7673642.

25. Liguori C, Farina D, Vaccher F, Ferrandino G, Bellini D, Carbone I. Myocarditis: imaging up to date. *Radiol Med*. 2020 Nov;125(11):1124-1134. doi: 10.1007/s11547-020-01279-8. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025305; PMCID: PMC7538190.

26. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, Bruneval P, Burke M, Butany J, Calabrese F, d'Amati G, Edwards WD, Fallon JT, Fishbein MC, Gallagher PJ, Halushka MK, McManus B, Pucci A, Rodriguez ER, Saffitz JE, Sheppard MN, Steenbergen C, Stone JR, Tan C, Thiene G, van der Wal AC, Winters GL. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012 Jul-Aug;21(4):245-74. doi: 10.1016/j.carpath.2011.10.001. Epub 2011 Dec 3. PMID: 22137237.

27. Singh V, Mendirichaga R, Savani GT, Rodriguez A, Blumer V, Elmariah S, Inglessis-Azuaje I, Palacios I. Comparison of Utilization Trends, Indications, and

Complications of Endomyocardial Biopsy in Native Versus Donor Hearts (from the Nationwide Inpatient Sample 2002 to 2014). *Am J Cardiol*. 2018 Feb 1;121(3):356-363. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.10.021. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29197471.

28Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: *Eur Heart J*. 2016 Dec 30;; PMID: 27206819.

29. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R; American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6;50(19):1914-31. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.008. PMID: 17980265.

30. Chen W, Jeudy J. Assessment of Myocarditis: Cardiac MR, PET/CT, or PET/MR? *Curr Cardiol Rep*. 2019 Jun 26;21(8):76. doi: 10.1007/s11886-019-1158-0. PMID: 31243587. 31Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 9;360(15):1526-38. doi: 10.1056/NEJMr0800028. PMID: 19357408; PMCID: PMC5814110.

32. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, Nicklin SA, Marian AJ, Nosalski R, Murray EC, Guzik B, Berry C, Touyz RM, Kreutz R, Wang DW, Bhella D, Sagliocco O, Crea F, Thomson EC, McInnes IB. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020 Aug 1;116(10):1666-1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106. PMID: 32352535; PMCID: PMC7197627. 33Bhatt M, Soneja M, Farooqui FA, Singla P, Vikram NK,

Biswas A, Roy A, Wig N. Myocarditis in admitted patients with dengue fever. *Infection*. 2020 Dec;48(6):899-903. doi: 10.1007/s15010-020-01500-w. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32780310.

34. Aletti M, Lecoules S, Kanczuga V, Soler C, Maquart M, Simon F, Leparç-Goffart I. Transient myocarditis associated with acute Zika virus infection. *Clin Infect Dis*. 2017 Mar 1;64(5):678-679. doi: 10.1093/cid/ciw802. Epub 2016 Dec 10. PMID: 27940942.

35. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, Mantovani R, Varrenti M, Pedrotti P, Conca C, Mafrici A, Grosu A, Briguglia D, Guglielmetto S, Perego GB, Colombo S, Caico SI, Giannattasio C, Maestroni A, Carubelli V, Metra M, Lombardi C, Campodonico J, Agostoni P, Peretto G, Scelsi L, Turco A, Di Tano G, Campana C, Belloni A, Morandi F, Mortara A, Cirò A, Senni M, Gavazzi A, Frigerio M, Oliva F, Camici PG; Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation*. 2018 Sep 11;138(11):1088-1099. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319. PMID: 29764898.

36. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, Ramondo A, Carturan E, Iliceto S, Thiene G, Daliento L. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(11):1326-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehm076. Epub 2007 May 9. PMID: 17493945.

37. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(21):2616-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehr165. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21705357.

38. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, Verdonschot J, Van Empel V, Knackstedt C, Abdul Hamid M, Seiler M, Kolb J, Hoermann P, Ensinger C, Brunner-La Rocca HP, Poelzl G, Heymans S. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018 Feb;11(2):e004228. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228. PMID: 29449368.

39. Khatib R, Reyes MP, Smith F, Khatib G, Rezkalla S. Enhancement of coxsackievirus B4 virulence by indomethacin. *J Lab Clin Med*. 1990 Jul;116(1):116-20. PMID: 1695914.

40. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, Schink T, Garbe E, Herings R, Straatman H, Schade R, Villa M, Lucchi S, Valkhoff V, Romio S,

Thiessard F, Schuemie M, Pariente A, Sturkenboom M, Corrao G; Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857. PMID: 27682515.

41. Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, Van Linthout S. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circ Res*. 2019 May 24;124(11):1568-1583. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578. PMID: 31120823.

42Georgiopoulou G, Figliozzi S, Sanguineti F, Aquaro GD, di Bella G, Stamatelopoulou K, Chiribiri A, Garot J, Masci PG, Ismail TF. Prognostic Impact of Late Gadolinium Enhancement by Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;14(1):e011492. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011492. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33441003.

43. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation*. 2001 Aug 28;104(9):1076-82. doi: 10.1161/hc3401.095198. PMID: 11524405.

44) Younis A, Matetzky S, Mulla W, Masalha E, Afel Y, Chernomordik F, Fardman A, Goitein O, Ben-Zekry S, Peled Y, Grupper A, Beigel R. Epidemiology Characteristics and Outcome of Patients With Clinically Diagnosed Acute Myocarditis. *Am J Med*. 2020 Apr;133(4):492-499. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.015. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31712098.

45) Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis--natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1997 Jun 26;336(26):1860-6. doi: 10.1056/NEJM199706263362603. PMID: 9197214.

46Bang V, Ganatra S, Shah SP, Dani SS, Neilan TG, Thavendiranathan P, Resnic FS, Piemonte TC, Barac A, Patel R, Sharma A, Parikh R, Chaudhry GM, Vesely M, Hayek SS, Leja M, Venesy D, Patten R, Lenihan D, Nohria A, Cooper LT. Management of Patients With Giant Cell Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 2;77(8):1122-1134. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.074. PMID: 33632487.

47) Ghoshouni H, Bagherieh S, Parvizinia M, Askari M, Sadeghi M, Mirmosayyeb O. Unraveling the Mystery of COVID-19 Postvaccination Myocarditis: A Systematic Review of Current Cases. *Int J Clin Pract*. 2022 Jan 31;2022:2438913. doi: 10.1155/2022/2438913. PMID: 35685560; PMCID: PMC9159134.

- 48) G. A. Diaz, G. T. Parsons, S. K. Gering, A. R. Meier, I. V. Hutchinson, and A. Robicsek, "Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19," *JAMA*, vol. 326, no. 12, pp. 1210–1212, 2021
- 49) I. Kim, H. Kim, J. Kim et al., "Cardiac imaging of acute myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination," *%e Journal of Korean Medical Science*, vol. 36, pp. 1–6, 2021.
- 50) 3. Barquet N, Domingo P. Smallpox: the triumph over the most terrible of the ministers of death. *Ann Intern Med* 1997;127:635–42.
- 51) Cassimatis DC, Atwood JE, Engler RM, Linz PE, Grabenstein JD, Vernalis MN. Smallpox vaccination and myopericarditis: a clinical review. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 5;43(9):1503-10. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.053. PMID: 15120802.
- 52) Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi D. Smallpox and its Eradication. Geneva: World Health Organization, 1988:1–68.
- 53) McClain J. Smallpox. In: Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, editors. *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. Washington, DC: Office of the Surgeon General, United States, 2003:540–59.
- 54) World Health Organization. The global eradication of smallpox: Final report of the global commission for the certification of smallpox eradication. *History of International Public Health*, No. 4. Geneva: World Health Organization, 1980.
- 55) Centers for Disease Control and Prevention. Update: cardiac and other adverse events following civilian smallpox vaccination—United States, 2003. *MMWR* 2003;52:639–42.
- 56) . Dalgaard J. Fatal myocarditis following smallpox vaccination. *Am Heart J* 1957;54:156–7.
- 57) Mead J. Serum transaminase and electrocardiographic findings after smallpox vaccination: case report. *J Am Geriatr Soc* 1966;14:754–6
- 58) Ahlborg B, Linroth K, Nordgren B. ECG-changes without subjective symptoms after smallpox vaccination of military personnel. *Acta Med Scand* 1966;464 Suppl:127–34
- 59) Karjalainen J, Heikkila J, Nieminen MS, et al. Etiology of mild acute infectious myocarditis: relation to clinical features. *Acta Med Scand* 1983;213:65–73.
- 60) Case report Myocarditis secondary to smallpox vaccination Kyle Keinath,<sup>1</sup> Tyler Church,<sup>1</sup> Benjamin Kurth,<sup>1</sup> Edward Hulten<sup>2</sup>

- 61) Engler RJ, Nelson MR, Collins LC, et al. A prospective study of the incidence of myocarditis/pericarditis and new onset cardiac symptoms following smallpox and influenza vaccination. *PLoS One* 2015;10:e0118283.
- 62) Halsell JS, Riddle JR, Atwood JE, et al. Myopericarditis following smallpox vaccination among vaccinia-naïve US military personnel. *JAMA* 2003;289:3283.
- 63) Mora LF, Khan AH, Sperling LS. Cardiac complications after smallpox vaccination. *South Med J* 2009;102:615–9.
- 64) Mason, O’Connell H. Immunosuppressive Therapy for Myocarditis. *New England Journal of Medicine* 1995;333:1713–4
- 65) Fenner F, Henderson DA, Arita I, et al. Smallpox and its eradication, World Health Organization. Geneva 1988.
- 66) Myocarditis secondary to smallpox vaccination Kyle Keinath,<sup>1</sup> Tyler Church,<sup>1</sup> Benjamin Kurth,<sup>1</sup> Edward Hulten<sup>2</sup>
- 67) Barton M, Finkelstein Y, Opavsky MA, Ito S, Ho T, Ford-Jones LE, Taylor G, Benson L, Gold R. Eosinophilic myocarditis temporally associated with conjugate meningococcal C and hepatitis B vaccines in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Sep;27(9):831-5. doi: 10.1097/INF.0b013e31816ff7b2. PMID: 18664932.
- 68) Hromić-Jahjefendić A, Sezer A, Aljabali AAA, Serrano-Aroca Á, Tambuwala MM, Uversky VN, Redwan EM, Barh D, Lundstrom K. COVID-19 Vaccines and Myocarditis: An Overview of Current Evidence. *Biomedicines.* 2023 May 17;11(5):1469. doi: 10.3390/biomedicines11051469. PMID: 37239140; PMCID: PMC10216497.
- 69) Caforio, A.L.P. Receipt of mRNA Vaccine against COVID-19 and Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, 2189–2190. [CrossRef]
- 70) Santoso A, Pranata R, Wibowo A, Al-Farabi MJ, Huang I, Antariksa B. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021 Jun;44:352-357. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.052. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32331955; PMCID: PMC7166308.
- 71) Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, Wooster L, Rotter JJ, Guo X, Malhotra R. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):1875-1883. doi: 10.1002/jmv.26050. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32441789; PMCID: PMC7280666.

- 72). Peretto G, Sala S, Caforio ALP. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *Eur Heart J*. 2020 Jun 7;41(22):2124-2125. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa396. PMID: 32363406; PMCID: PMC7197551.
73. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, Bock T, Baumeier C, Elsaesser A, Wenzel P, Hamm C, Westenfeld R, Schultheiss M, Gross U, Morawietz L, Schultheiss HP. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail*. 2020 Oct;7(5):2440-2447. doi: 10.1002/ehf2.12805. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32529795; PMCID: PMC7307078.
- 74). Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM; 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 Sep;34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi: 10.1093/eurheartj/ehd210. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23824828.
- 75Annie FH, Alkhaimy H, Nanjundappa A, Elashery A. Association Between Myocarditis and Mortality in COVID-19 Patients in a Large Registry. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2022 Apr;6(2):114-119. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.12.006. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34977468; PMCID: PMC8710397.
- 76Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 2021 Aug 10;144(6):471-484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34281357; PMCID: PMC8340726.
- 77) Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. 2020 Nov;17(11):1984-1990. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32599178; PMCID: PMC7319645.
- 78). Dhakal BP, Sweitzer NK, Indik JH, Acharya D, William P. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart Lung Circ*. 2020 Jul;29(7):973-987. doi: 10.1016/j.hlc.2020.05.101. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32601020; PMCID: PMC7274628.

- 79) Gao J, Feng L, Li Y, Lowe S, Guo Z, Bentley R, Xie C, Wu B, Xie P, Xia W, Ma S, Liu H, Guo X, Uy JPN, Zhou Q, Wazir H, Sun C. A Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis or Pericarditis. *Am J Prev Med.* 2023 Feb;64(2):275-284. doi: 10.1016/j.amepre.2022.09.002. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36266115; PMCID: PMC9510095.
- 80) Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2020 Aug;217:108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480. Epub 2020 May 24. PMID: 32461193; PMCID: PMC7246018.
- 81) Marrama D, Mahita J, Sette A, Peters B. Lack of evidence of significant homology of SARS-CoV-2 spike sequences to myocarditis-associated antigens. *EBioMedicine.* 2022 Jan;75:103807. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103807. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34998242; PMCID: PMC8733122.
- 82) Heymans S, Cooper LT. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: clinical observations and potential mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2022 Feb;19(2):75-77. doi: 10.1038/s41569-021-00662-w. Erratum in: *Nat Rev Cardiol.* 2023 Aug;20(8):575. PMID: 34887571; PMCID: PMC8656440.
- 83) Golpour A, Patriki D, Hanson PJ, McManus B, Heidecker B. Epidemiological Impact of Myocarditis. *J Clin Med.* 2021 Feb 5;10(4):603. doi: 10.3390/jcm10040603. PMID: 33562759; PMCID: PMC7915005.
- 84) Baggio C, Gagno G, Porcari A, Paldino A, Artico J, Castrichini M, Dal Ferro M, Bussani R, Merlo M. Myocarditis: Which Role for Genetics? *Curr Cardiol Rep.* 2021 May 7;23(6):58. doi: 10.1007/s11886-021-01492-5. PMID: 33961130; PMCID: PMC8105238.
- 85) Campuzano O, Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Sanchez O, Cesar S, Mademont I, Allegue C, Mates J, Pérez-Serra A, Coll M, Alcalde M, Iglesias A, Tiron C, Gallego MÁ, Ferrer-Costa C, Hospital A, Escribano C, Dasí C, Borondo JC, Castellà J, Arbelo E, Medallo J, Brugada J, Brugada R. A Genetically Vulnerable Myocardium May Predispose to Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Dec 29;66(25):2913-2914. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.049. PMID: 26718681.
- 86) Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT Jr. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Nov 29;68(21):2348-2364. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.937. PMID: 27884253.

87) Ammirati E, Raimondi F, Piriou N, Sardo Infirri L, Mohiddin SA, Mazzanti A, Shenoy C, Cavallari UA, Imazio M, Aquaro GD, Olivotto I, Pedrotti P, Sekhri N, Van de Heyning CM, Broeckx G, Peretto G, Guttman O, Dellegrottaglie S, Scatteia A, Gentile P, Merlo M, Goldberg RI, Reyentovich A, Sciamanna C, Klaassen S, Poller W, Trankle CR, Abbate A, Keren A, Horowitz-Cederboim S, Cadrin-Tourigny J, Tadros R, Annoni GA, Bonoldi E, Toquet C, Marteau L, Probst V, Trochu JN, Kissopoulou A, Grosu A, Kukavica D, Trancuccio A, Gil C, Tini G, Pedrazzini M, Torchio M, Sinagra G, Gimeno JR, Bernasconi D, Valsecchi MG, Klingel K, Adler ED, Camici PG, Cooper LT Jr. Acute Myocarditis Associated With Desmosomal Gene Variants. *JACC Heart Fail.* 2022 Oct;10(10):714-727. doi: 10.1016/j.jchf.2022.06.013. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36175056.

88) Ammirati E, Raimondi F, Piriou N, Sardo Infirri L, Mohiddin SA, Mazzanti A, Shenoy C, Cavallari UA, Imazio M, Aquaro GD, Olivotto I, Pedrotti P, Sekhri N, Van de Heyning CM, Broeckx G, Peretto G, Guttman O, Dellegrottaglie S, Scatteia A, Gentile P, Merlo M, Goldberg RI, Reyentovich A, Sciamanna C, Klaassen S, Poller W, Trankle CR, Abbate A, Keren A, Horowitz-Cederboim S, Cadrin-Tourigny J, Tadros R, Annoni GA, Bonoldi E, Toquet C, Marteau L, Probst V, Trochu JN, Kissopoulou A, Grosu A, Kukavica D, Trancuccio A, Gil C, Tini G, Pedrazzini M, Torchio M, Sinagra G, Gimeno JR, Bernasconi D, Valsecchi MG, Klingel K, Adler ED, Camici PG, Cooper LT Jr. Acute Myocarditis Associated With Desmosomal Gene Variants. *JACC Heart Fail.* 2022 Oct;10(10):714-727. doi: 10.1016/j.jchf.2022.06.013. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36175056.

89) Hause AM, Shay DK, Klein NP, Abara WE, Baggs J, Cortese MM, Fireman B, Gee J, Glanz JM, Goddard K, Hanson KE, Hugueley B, Kenigsberg T, Kharbanda EO, Lewin B, Lewis N, Marquez P, Myers T, Naleway A, Nelson JC, Su JR, Thompson D, Olubajo B, Oster ME, Weintraub ES, Williams JTB, Yousaf AR, Zerbo O, Zhang B, Shimabukuro TT. Safety of COVID-19 Vaccination in United States Children Ages 5 to 11 Years. *Pediatrics.* 2022 Aug 1;150(2):e2022057313. doi: 10.1542/peds.2022-057313. PMID: 35581698; PMCID: PMC9706403.

90) Tenforde, M.W. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged  $\geq 65$  Years—United States, January–March 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2021, 70, 674–679. [C

91) Levi N, Moravsky G, Weitsman T, Amsalem I, Bar-Sheshet Itach S, Algur N, Lapidus I, Mitz O, Glikson M, Wiener-Well Y, Hasin T. A prospective study on

myocardial injury after BNT162b2 mRNA COVID-19 fourth dose vaccination in healthy persons. *Eur J Heart Fail.* 2023 Feb;25(2):313-318. doi: 10.1002/ehhf.2687. Epub 2022 Sep 28. PMID: 36097844; PMCID: PMC9538001.

92) Abdeldayem EH, Raief Mosaad BM, Yassin A, Abdelrahman AS. Cardiac MRI in patients with COVID-19 infection. *Eur Radiol.* 2023 Jun;33(6):3867-3877. doi: 10.1007/s00330-022-09325-x. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36512043; PMCID: PMC9745285.

93) Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, Watkinson P, Khunti K, Harnden A, Coupland CAC, Channon KM, Mills NL, Sheikh A, Hippisley-Cox J. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022 Feb;28(2):410-422. doi: 10.1038/s41591-021-01630-0. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34907393; PMCID: PMC8863574.

94) Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, Botton J, Drouin J, Baricault B, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M. Age and sex-specific risks of myocarditis and pericarditis following Covid-19 messenger RNA vaccines. *Nat Commun.* 2022 Jun 25;13(1):3633. doi: 10.1038/s41467-022-31401-5. PMID: 35752614; PMCID: PMC9233673.

95). Montgomery J, Ryan M, Engler R, Hoffman D, McClenathan B, Collins L, Loran D, Hrnecir D, Herring K, Platzer M, Adams N, Sanou A, Cooper LT Jr. Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol.* 2021 Oct 1;6(10):1202-1206. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2833. PMID: 34185045; PMCID: PMC8243257.

96) Li M, Wang X, Feng J, Feng Z, Li W, Ya B. Myocarditis or Pericarditis Following the COVID-19 Vaccination in Adolescents: A Systematic Review. *Vaccines (Basel).* 2022 Aug 15;10(8):1316. doi: 10.3390/vaccines10081316. PMID: 36016204; PMCID: PMC9412657.

97) Amsel SG, Hanukoglu A, Fried D, Wolyvovics M. Myocarditis after triple immunisation. *Arch Dis Child.* 1986 Apr;61(4):403-5. doi: 10.1136/adsc.61.4.403. PMID: 3486636; PMCID: PMC1777748.

98) Barton M, Finkelstein Y, Opavsky MA, Ito S, Ho T, Ford-Jones LE, Taylor G, Benson L, Gold R. Eosinophilic myocarditis temporally associated with conjugate meningococcal C and hepatitis B vaccines in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Sep;27(9):831-5. doi: 10.1097/INF.0b013e31816ff7b2. PMID: 18664932.

- 99) Burke AP, Saenger J, Mullick F, Virmani R. Hypersensitivity myocarditis. *Arch Pathol Lab Med*. 1991 Aug;115(8):764-9. PMID: 1863186.
- 100) Beghetti M, Wilson GJ, Bohn D, Benson L. Hypersensitivity myocarditis caused by an allergic reaction to cefaclor. *J Pediatr*. 1998 Jan;132(1):172-3. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70509-8. PMID: 9470025.
- 101). Wang WH, Wei KC, Huang YT, Huang KH, Tsai TH, Chang YC. The Incidence of Myocarditis Following an Influenza Vaccination: A Population-Based Observational Study. *Drugs Aging*. 2023 Feb;40(2):145-151. doi: 10.1007/s40266-022-00997-0. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36626028; PMCID: PMC9838541.

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**  
***<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>***