



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

«ΚΕΡΑΥΝΟΒΟΛΟΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ»

ΥΠΟ

Μαρία Γ. Μουτάφη

Ειδικευόμενη Ιατρός Καρδιολογίας Γ.Ν. Χίου «Σκυλίτσειο»

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, Φεβρουάριος 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)



«FULMINANT MYOCARDITIS»

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δίκης μου δουλείας 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».

ΜΑΡΙΑ ΜΟΥΤΑΦΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστήμων Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Τρυποσκιάδης Φίλιππος, Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Τρυποσκιάδης Φίλιππος, *Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)*
2. Τσαρούχας Κωνσταντίνος, *Επιμελητής Α' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Λάρισας*
3. Ιακωβής Νικόλαος, *Επικουρικός Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Λάρισας*

Αναπληρωματικό μέλος:

Ξανθόπουλος Ανδρέας, *Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Λάρισας*

FULMINANT MYOCARDITIS

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Καρδιακή Ανεπάρκεια- Καρδιοογκολογία- Καρδιαγγειακή Αποκατάσταση» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου και επιβλέποντα την παρούσα διπλωματική εργασία, κύριο Φίλιππο Τρυποσκιάδη, με τις εποικοδομητικές συμβουλές και παρατηρήσεις του οποίου η διπλωματική εργασία απέκτησε ολοκληρωμένη μορφή.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Κωνσταντίνο Τσαρούχα, σύμβουλο γι' αυτήν την εργασία, για την συνεργασία και τις παρατηρήσεις του, χάρη στις οποίες μπήκαν οι βάσεις για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα επιπλέον να εκφράσω σε όλο το διδακτικό και βοηθητικό προσωπικό του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών για τις γνώσεις και τη βοήθεια που μας πρόσφεραν σε όλη την διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά την οικογένειά μου, για τη καθημερινή, αμέριστη συμπαράσταση και υπομονή τους.

Μαρία Μουτάφη

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: Μουτάφη Μαρία

Πατρώνυμο: ***

Ημερομηνία και Τόπος Γέννησης: ***

Αριθμός Ταυτότητας: *** **Αφαίρεση προσωπικών δεδομένων**
(Υπηρεσία Βιβλιοθήκης &

Διεύθυνση: *** Πληροφόρησης Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας)

Κινητό: ***

Email: maromoutafi@gmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

ΠΜΣ «ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ- ΚΑΡΔΙΟΟΓΚΟΛΟΓΙΑ-
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Ιατρική Σχολή

2022-σε εξέλιξη

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

2011-2017

Βαθμός Πτυχίου: 8.72 (ΑΡΙΣΤΑ)

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ ΓΝ ΧΙΟΥ
“ΣΚΥΛΙΤΣΕΙΟ” (ΙΟΥΝΙΟΣ 2020- τώρα)

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΓΝ ΧΙΟΥ
“ΣΚΥΛΙΤΣΕΙΟ” (ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2019- ΙΟΥΝΙΟΣ 2020)

ΙΑΤΡΟΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΥΠΑΙΘΡΟΥ Π.Ι. ΚΑΛΛΙΜΑΣΙΑΣ ΧΙΟΥ
(ΜΑΙΟΣ 2018- ΜΑΙΟΣ 2019)

ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ ΙΑΤΡΟΣ ΤΟΥ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ (ΚΑΟ) ΤΟΥ Δ.Θ.Κ.Α

“ΥΓΕΙΑ” Κ. ΚΩΝ/ΝΟΥ ΔΑΡΔΟΥΦΑ (ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2018- ΜΑΙΟΣ 2018)

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΟ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΙΑΤΡΩΝ “ΑΝΔΡΕΑΣ ΒΓΕΝΟΠΟΥΛΟΣ” ΤΟΥ Δ.Θ.Κ.Α “ΥΓΕΙΑ” (ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2017- ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2018)

**ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ**

ΣΕ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ EX9536-4388 (SELECT) (01/2020- 11/2023)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ NN9535-4533 (STRIDE) (ΑΠΟ 08/2021- σε εξέλιξη)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ NN6435-4697 (PCSK9) (10/2021- 11/2022)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ EX6018-4758 (ZEUS) (ΑΠΟ 11/2021- σε εξέλιξη)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ EX6018-4915 (HERMES (ΑΠΟ 08/2023- σε εξέλιξη)

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ
ΔΡΑΣΗ**

FULL INSTRUCTOR ΣΤΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ADVANCED LIFE SUPPORT (ALS)

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΥΡΩΠΑΪΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΜΕ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ POSTERS ΚΑΙ ΠΡΟΦΟΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

ΓΛΩΣΣΕΣ

ΑΓΓΛΙΚΑ

PROFICIENCY OF MICHIGAN- PROFICIENCY OF CAMBRIDGE

ΓΑΛΛΙΚΑ

ΚΡΑΤΙΚΟ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΓΛΩΣΣΟΜΑΘΕΙΑΣ ΕΠΙΠΕΔΟ Γ1

ΠΕΡΙΛΗΨΗ (Ελληνικά)

Κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα ορίζεται η κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από αιφνίδια και ταχέως εξελισσόμενη φλεγμονή του μυοκαρδίου και οδηγεί οξέως σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενή καταπληξία, πολυοργανική ανεπάρκεια και θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες, καθιστώντας επιτακτική την φαρμακευτική ή μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας. Εκδηλώνεται συνήθως με ένα φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που ξεκινάει από γενικά συμπτώματα αδυναμίας και καταβολής και φτάνει έως και την καταπληξία. Τα αίτια της νόσου συνοψίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: μικροβιακά αίτια με κύριο εκπρόσωπο τους ιούς, αυτοάνοσα νοσήματα και φάρμακα-τοξίνες με κύριο εκπρόσωπο τους αναστολείς σημείων ελέγχου (Immune checkpoints inhibitors). Επιπλέον περιστατικά κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας σημειώθηκαν και στα πλαίσια λοίμωξης COVID-19. Ανεξάρτητα από το αίτιο, ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της φλεγμονώδους διαδικασίας έχει ως επίκεντρο την υπέρμετρη ενεργοποίηση των ανοσολογικών συστημάτων και του καταρράκτη κυτταροκινών. Εξαιρετικά σημαντική για την πρόγνωση θεωρείται η έγκαιρη διάγνωση και έναρξη θεραπείας. Στο διαγνωστικό αλγόριθμο χρησιμοποιούνται όλα τα εργαστηριακά και απεικονιστικά μέσα στο βαθμό που το επιτρέπει η βαρύτητα της κλινικής κατάστασης του εκάστοτε ασθενούς. Ωστόσο, διαγνωστικές μέθοδοι εκλογής θεωρούνται η μαγνητική τομογραφία καρδιάς και η ενδομυοκαρδιακή βιοψία όπου διακρίνονται τρεις παθολογοανατομικές μορφές (λεμφοκυτταρική, ηωσινοφιλική και γιγαντοκυτταρική), καθεμία από τις οποίες χαρακτηρίζεται από διαφορετική πρόγνωση και απαιτεί διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση. Ο θεραπευτικός αλγόριθμος κινείται γύρω από 2 βασικούς άξονες: την μείωση της φλεγμονώδους διαδικασίας και την υποστήριξη της κυκλοφορίας. Μεγάλη πρόοδο έχει σημειωθεί κυρίως στον τομέα της μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας με την ευρεία πλέον χρήση της τεχνικής ECMO σε συνδυασμό με τις συσκευές αποσυμφόρησης των κοιλιών (π.χ. IMPELLA), μειώνοντας έτσι την άλλοτε υψηλή θνητότητα της νόσου. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν ακόμα πεδία, όπως η αναζήτηση πρώιμων προγνωστικών δεικτών και η στοχευμένη ανοσοτροποποιητική αγωγή με στόχο την μείωση της επαγόμενης φλεγμονής, όπου απαιτείται περαιτέρω έρευνα έχοντας ως κύριο στόχο την ακόμα μεγαλύτερη μείωση της θνητότητας και την καλύτερη αποκατάσταση των ασθενών με κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα.

Λέξεις- κλειδιά: κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα, λεμφοκυτταρική μυοκαρδίτιδα, γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα, μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας, ECMO

ΠΕΡΙΛΗΨΗ (Αγγλικά)

Fulminant myocarditis is the type of myocarditis which is characterized by acute and rapidly progressive inflammation of myocardium leading to acute heart failure, cardiogenic shock, multiple organ dysfunction and malignant, potentially fatal ventricular arrhythmias and requiring either pharmacologic or mechanical support of circulation. Clinical manifestations usually include a broad spectrum of symptoms ranging from weakness to shock. The causes of disease can be separated in three categories: infectious agents (mainly viruses), autoimmune disorders and drugs or toxins (mainly immune checkpoints inhibitors). Moreover increase of myocarditis cases was noted during the COVID-19 pandemic. Regardless of the cause, the excessive activation of immune response mechanisms and of cytokine cascades are considered the hallmarks of pathophysiology of fulminant myocarditis. The prompt diagnosis and initiation of treatment are extremely significant for better prognosis. As far as the diagnostic algorithm is concerned, all the appropriate imaging and laboratory techniques should be used to the extent permitted by the severity of the patient's clinical status. Cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy are considered the gold standard methods for the diagnosis. Three histological types are distinguished: lymphocytic, eosinophil and giant cell myocarditis. Each type is characterized by different prognosis and requires different treatment options. Therapeutic approach has two components: downregulation of inflammation - immunosuppression and support of circulation. Advances have been achieved in the treatment area, especially due to the use of mechanical circulatory support with the implementation of ECMO either alone or in combination with ventricular unloading devices, such as IMPELLA. In this way, decrease of mortality rates can be achieved. Nevertheless, further research is required in fields such as new early prognostic indices and targeted immunomodulatory treatment in order to achieve further reduction of mortality rate and improvement of patients' rehabilitation.

Keywords: fulminant myocarditis, lymphocytic myocarditis, giant cell myocarditis, mechanical support of circulation, ECMO

Πίνακας περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	
ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	
ΠΕΡΙΛΗΨΗ (Ελληνικά)	
ΠΕΡΙΛΗΨΗ (Αγγλικά)	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΜΕΘΟΔΟΙ.....	2
ΟΡΙΣΜΟΣ.....	3
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	5
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ- ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	6
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	11
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	13
I. ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ.....	13
II. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	14
III. ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ	15
IV. MRI ΚΑΙ CT ΚΑΡΔΙΑΣ	16
V. ΠΥΡΗΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ.....	17
VI. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	17
ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΚΕΡΑΥΝΟΒΟΛΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ.....	19
I. ΔΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ	19
II. ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ.....	21
III. ΝΕΚΡΩΤΙΚΗ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ	22
IV. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ	24
ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ.....	26
I. ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΗΜΕΙΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ (IMMUNE CHECKPOINTS INHIBITORS -ICI).....	26
II. ΓΡΙΠΗ	32
III. COVID	33
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	37
I. ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	40
II. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ	42
III. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ	42
ΠΡΟΓΝΩΣΗ	48
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	49
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΣΥΖΗΤΗΣΗ	49
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	51

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το θέμα της διπλωματικής εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας.

Ως μυοκαρδίτιδα ορίζεται η νόσος που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του μυοκαρδίου. Οι κλινικές της εκδηλώσεις περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, από γενικευμένη αδυναμία μέχρι και συμπτώματα και σημεία καταπληξίας. Την ακραία μορφή του φάσματος αυτού αποτελεί η κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα.

Το συγκεκριμένο θέμα επιλέχθηκε καθώς περιστατικά κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας, αν και σπάνια, σημειώνονται με ολοένα και μεγαλύτερη συχνότητα, ιδιαίτερα μετά την εξάπλωση της πανδημίας COVID-19, καθώς και μετά την σταδιακά αυξανόμενη εφαρμογή νεότερων ανοσοθεραπευτικών σχημάτων, όπως των αναστολέων σημείων ελέγχου. Αν και κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου φαίνεται να κατέχει η υπέρμετρη διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω του καταρράκτη κυτταροκινών, συνεχώς νέα παθοφυσιολογικά δεδομένα γίνονται γνωστά, θέτοντας τα θεμέλια για νέες μελλοντικές, εξατομικευμένες θεραπείες. Ωστόσο, παρά την βελτίωση των φαρμακευτικών και μηχανικών θεραπευτικών μέσων, η θνητότητα παραμένει αρκετά υψηλή.

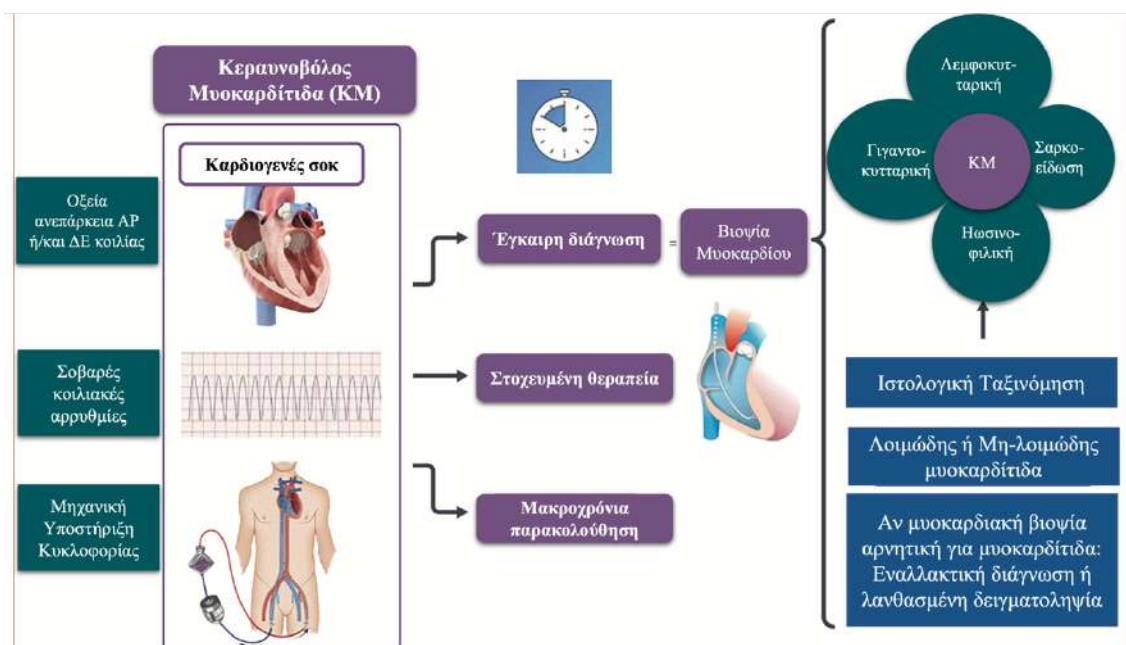
Η δομή της εργασίας καθορίστηκε ως εξής: εισαγωγή, μέθοδοι, ορισμός, επιδημιολογία, αιτιοπαθογένεια- παθοφυσιολογία, διαγνωστική προσέγγιση, παθολογοανατομικοί τύποι, ειδικές περιπτώσεις όπως μυοκαρδίτιδα συσχετιζόμενη με τους αναστολείς σημείων ελέγχου, γρίπη, COVID-19, θεραπεία, πρόγνωση, αποκατάσταση και τέλος συμπεράσματα.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Για την βιβλιογραφική ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν επιστημονικά άρθρα τύπου συστηματικών ανασκοπήσεων, case reports, αναδρομικών μελετών και expert consensus papers. Οι μηχανές αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το Pubmed και το Google Scholar. Οι λέξεις- κλειδιά της αναζήτησης ήταν οι εξής: myocarditis, fulminant myocarditis, lymphocytic myocarditis, eosinophilic myocarditis, giant cell myocarditis, endomyocardial biopsy και οι συνδυασμοί immune checkpoint inhibitors AND fulminant myocarditis, COVID-19 AND fulminant myocarditis, mechanical circulatory support AND fulminant myocarditis. Για τις βιβλιογραφικές αναφορές εφαρμόστηκε το πρόγραμμα Endnote.

ΟΡΙΣΜΟΣ

Μυοκαρδίτιδα είναι η φλεγμονώδης νόσος του μυοκαρδίου με ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που ποικίλλουν από ήπια συμπτώματα όπως πυρετός, μειωμένη αντοχή στην κόπωση, αδυναμία, αίσθημα παλμών μέχρι σοβαρότερα, όπως αιμοδυναμική κατάρριψη ή αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Η ακραία μορφή αυτού του φάσματος περιλαμβάνει την κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα (1-5). Πρόκειται για σπάνια κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από αιφνίδια, ταχέως εξελισσόμενη, διάχυτη φλεγμονή του μυοκαρδίου που οδηγεί οξέως (συνήθως μέσα σε διάστημα λιγότερο του 1 μήνα- στην πλειοψηφία των περιπτώσεων μέσα σε 2 εβδομάδες- από την έναρξη των συμπτωμάτων) σε μυοκαρδιακή νέκρωση και οίδημα και κατά συνέπεια σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενή καταπληξία, πολυοργανική ανεπάρκεια, θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες (ταχυκαρδίες και βραδυαρρυθμίες), δηλαδή σε καταστάσεις που απαιτούν υποστήριξη της κυκλοφορίας φαρμακευτική ή μηχανική, χωρίς την παρουσία ισχαιμικής ή άλλου τύπου μυοκαρδιοπάθειας (2, 3) (εικόνα 1). Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί αυτοπεριορισμό της νόσου (6, 7).



Εικόνα 1- Συνοπτική αναπαράσταση όλων των κύριων χαρακτηριστικών της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας (Πηγή: Giordani AS, Baritussio A, Vicenzetto C, Peloso-Cattini MG, Pontara E, Bison E, et al. Fulminant Myocarditis: When One Size Does Not Fit All - A Critical Review of the Literature. Eur Cardiol. 2023;18:e15.)

Πρώτη αναφορά της νόσου έγινε το 1991 από το Lieberman και τους συνεργάτες οι οποίοι περιέγραψαν την κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα, χρησιμοποιώντας κλινικοπαθολογοανατομικούς όρους, ως νόσο με σοβαρή αιμοδυναμική επιβάρυνση, διαταραχή της λειτουργικότητας των καρδιακών κοιλιών και φλεγμονώδη διήθηση του μυοκαρδίου από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα σε διάστημα 2 εβδομάδων μετά την έναρξη ιογενούς συνδρομής (8, 9). Ο ίδιος ορισμός υιοθετήθηκε λίγα χρόνια αργότερα, το 2000, από τους McCarthy και τους συνεργάτες του. Ωστόσο το κύριο μειονέκτημα του συγκεκριμένου ορισμού έγκειται στην αδυναμία του να περιλάβει τους τύπους της ηωσινοφιλικής και γιγαντοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας. Το 2013 ο Ginsberg και οι συνεργάτες του αλλάζουν τα δεδομένα χρησιμοποιώντας αποκλειστικά κλινικούς όρους και ορίζοντας την κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα ως την κατάσταση σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, υπότασης, καρδιογενούς καταπληξίας διάρκειας τουλάχιστον 2 εβδομάδων που χρήζει χορήγησης ινотρόπων, αγγειοσυσπαστικών ή και μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας (2, 8). Το 2016 ο Bozkurt και οι συνεργάτες περιέγραψαν την κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα ως την οξεία μυοκαρδιοπάθεια άγνωστης αιτιολογίας επιπλεγμένη με υποκινητικές και υπερκινητικές κοιλιακές αρρυθμίες, ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή διάρκειας 1-2 εβδομάδων για την οποία συστήνεται η ενδομυοκαρδιακή βιοψία με ένδειξη τάξης I (9, 10). Το 2017 ο Ammirati και οι συνεργάτες όρισαν την κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα ως την οξεία κατάσταση διάρκειας 2-4 εβδομάδων που χαρακτηρίζεται από αιμοδυναμική αστάθεια λόγω καρδιογενούς καταπληξίας ή κακοηθών αρρυθμιών (συμπεριλαμβανομένου του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου) που χρήζει είτε φαρμακευτικής είτε μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας και που στην παθολογοανατομική εξέταση των ληφθέντων ιστοτεμαχίων παρατηρείται ενεργός φλεγμονή, ανεξάρτητα του τύπου των κυττάρων (γιγαντοκύτταρα, κοκκιοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα) (8). Τον ίδιο ορισμό υιοθέτησαν μετέπειτα το 2020 ο Kociol και οι συνεργάτες του, συνοψίζοντας τις θέσεις τους στο statement της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας και το 2021 ο Seferovic και οι συνεργάτες στο statement της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας σε συνεργασία με την Αμερικανική και την Ιαπωνική Εταιρεία Καρδιακής Ανεπάρκειας, τονίζοντας επίσης ότι η ενδομυοκαρδιακή βιοψία είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις που η ιστολογική διάγνωση επηρεάζει την θεραπευτική προσέγγιση της νόσου (9).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η μυοκαρδίτιδα αποτελεί ένα σπάνιο αίτιο καρδιογενούς καταπληξίας. Συνολικά από τις περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας η κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα αποτελεί το 5-10% (2). Σύμφωνα με την μελέτη CardShock Trial Registry (NCT01374867), αποτελεί το 2% όλων των περιπτώσεων καρδιογενούς σοκ και το 15% των περιπτώσεων μη ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιογενούς σοκ (9). Επιπλέον περίπου στο 33% των ασθενών στους οποίους αρχικά είχε τεθεί η διάγνωση του εμφράγματος μυοκαρδίου χωρίς απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων (περιπτώσεις MINOCA-myocardial infarction with non-obstructed coronary arteries), εν τέλει τίθεται η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας (2).

Η κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα μπορεί να προσβάλλει άτομα οποιασδήποτε ηλικίας, αν και περισσότερο επιρρεπείς θεωρούνται τα παιδιά και οι νέοι (9, 11). Παρατηρείται ελαφρά υπεροχή στο άρρεν φύλο (6.1 ανά 100000 περιπτώσεις έναντι 4.4 ανά 100000 στις γυναίκες) (2). Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι 12% των συνολικών περιπτώσεων έχουν παρατηρηθεί σε άτομα ηλικίας <40 ετών (8).

Παρά τις εξελίξεις στη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της νόσου, η ολική θνητότητα σημειώνεται υψηλή αγγίζοντας ακόμα και το 35%, ποσοστό το οποίο ωστόσο τείνει να μειωθεί σημαντικά με την εφαρμογή των μεθόδων μηχανικής υποστήριξης της καρδιακής λειτουργίας (12). Πιο συγκεκριμένα, η πρόιμη θνητότητα σημειώνεται στο 28% και η όσιμη θνητότητα σε διάστημα 7ετούς follow-up αγγίζει ακόμα και το 47% ποσοστά αρκετά υψηλότερα από τα αντίστοιχα της μη κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας (1.8% και 10.4% με $p<0.0001$) (13). Σύμφωνα με μελέτες από νεκροτομικά παρασκευάσματα, η κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα ευθύνεται για τις περιπτώσεις αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ποσοστό 3-12% (14). Επιπρόσθετα, σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας και την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, αποτελεί την τρίτη αιτία αιφνίδιου θανάτου σε αθλητές ανταγωνιστικών αθλημάτων (6).

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ- ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Παρόλο που η ακριβής αιτιολογία της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας σ' ένα μεγάλο ποσοστό δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς, οι μέχρι τώρα μελέτες αναδεικνύουν τρεις κύριους αιτιολογικούς παράγοντες: ιοί, αυτοάνοσα νοσήματα και φάρμακα- τοξίνες. Όσον αφορά τους λοιμώδεις παράγοντες, στο 38% των περιπτώσεων κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας έχει ανιχνευτεί γονιδίωμα κάποιου ιού. Η επίπτωση της ιογενούς μυοκαρδίτιδας υπολογίζεται περίπου στις 10-20 περιπτώσεις ανά 100000 ανά έτος (15). Οι ιοί που εντοπίζονται συχνότερα είναι ο παρβοϊός B19, ο ιός coxsackie B3 και ο κυτταρομεγαλοϊός, ενώ πιο σπάνια έχουν εντοπιστεί ο ιός HIV καθώς και χλαμύδια, μυκοβακτηρίδια και παράσιτα (16).

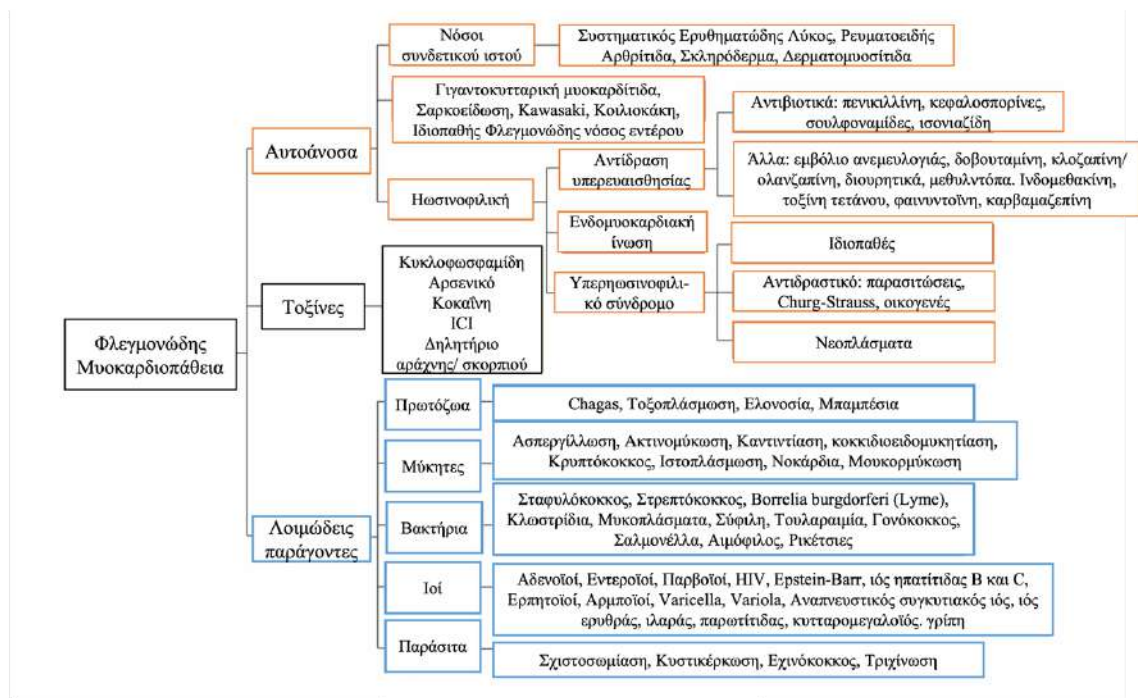
Από τα αυτοάνοσα νοσήματα, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, το σκληρόδερμα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και το σύνδρομο Sjogren έχουν αναφερθεί ότι επάγουν πιο συχνά κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα. Στις περιπτώσεις αυτές, ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός έγκειται στην επαγωγή κυτταροτοξικών CD3 και CD8 T- λεμφοκυττάρων και μακροφάγων έναντι καρδιακών πρωτεϊνών όπως των βαριών αλυσων της α- μυοσίνης (17).

Τέλος, όσον αφορά τα φαρμακευτικά αίτια, οι ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες με κύριο εκπρόσωπο τους αναστολείς σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors), μπορούν να προκαλέσουν καρδιακή δυσλειτουργία σε ποσοστό 25% με μηχανισμό παρόμοιο μ' αυτόν των αυτοάνοσων νοσημάτων καταλήγοντας σε κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα με υψηλό ποσοστό θνητότητας το οποίο αγγίζει ακόμα και το 70% (17). Συνολικά τα αίτια της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1) και εικόνα (εικόνα 2).

Πίνακας 1

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΑΙΤΙΑ
Λοιμώδη	• Ιοί: Coxsackie, Parvovirus B19, κυτταρομεγαλοϊός, αδενοϊοί, ερπητοϊός HHV-6, HIV, γρίπη, SARS-COV2, RSV, ιοί echo, ηπατοϊός HCV, ιός ερυθράς, ιλαράς • Βακτήρια: Chlamydia pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, Neisseria meningitidis, Borrelia burgdorferi • Μύκητες: κρυπτόκοκκος, ιστόπλασμα, ασπέργιλλος, ακτινομύκητας, βλαστομύκητας, candida, κοκκιδιοειδομυκητίαση • Παράσιτα: Plasmodium falciparum, Toxoplasma gondii, Giardia lamblia, Echinococcus granulosus, Trichinella spiralis, Taenia solium • Ρισκέτιες: Coxiella burnetti • Πρωτόζωα: Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmania
Αυτοάνοσα νοσήματα	• ΣΕΛ • Ρευματοειδής αρθρίτιδα • Συστηματικό Σκληρόδερμα • Σύνδρομο Sjogren • Νόσος Churg-Strauss • Σαρκοείδωση • Φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου
Φάρμακα- Τοξίνες	• Χημειοθεραπευτικά (ανθρακυκλίνες, trastuzumab) • Αναστολείς σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitor) • Κεφαλοσπορίνες • Διγοξίνη • Κλοζαπίνη • Φυτικά παράγωγα (ακονίτης, Garcinia Cambogia) • Κοκαΐνη, αμφεταμίνες • Κυκλοφωσφαμίδη

(Πηγή: Venkataraman S, Bhardwaj A, Belford PM, Morris BN, Zhao DX, Vallabhajosyula S. Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients with Fulminant Myocarditis: A Review of Contemporary Literature. Medicina (Kaunas). 2022;58(2))



Εικόνα 2- Αίτια κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας ανά κατηγορία

(Πηγή: Robb D. Kociol LTC, James C. Fang, Javid J. Moslehi, Peter S. Pang, Marwa A. Sabe, Ravi V. Shah, Daniel B. Sims, Gaetano Thiene, Orly Vardeny and On behalf of the American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis, A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;141:e69–e92.)

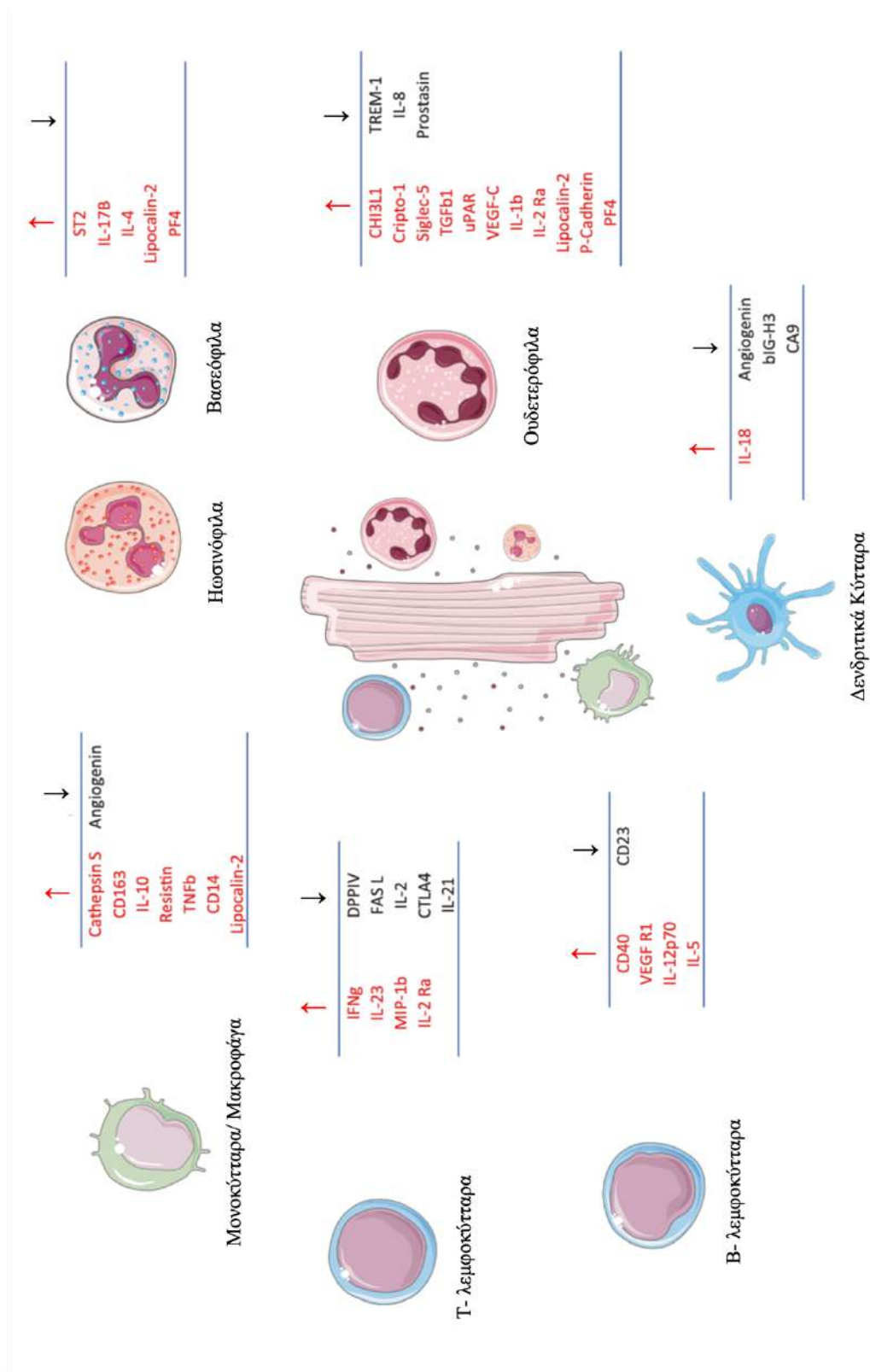
Όσον αφορά την παθοφυσιολογία, η οξεία μυοκαρδίτιδα διακρίνεται από 3 παθοφυσιολογικές φάσεις: την ιογενή, την ανοσολογική και την φάση της μυοκαρδιοπάθειας.(2)

Ιογενή φάση (οξεία): η μυοκαρδίτιδα μπορεί να προκληθεί είτε με την είσοδο ενός νέου καρδιοτρόπου ιού στον οργανισμό του ασθενούς (συνήθως εντεροϊοί τύπου coxsackievirus) είτε από την ενεργοποίηση ενός ήδη υπάρχοντος ιού (συνήθως αναπνευστικοί ιοί τύπου γρίπης, κορωνοϊοί). Μερικοί ιοί, όπως parvovirus B19 και ερπητοϊός 6, μπορούν να εμφανίσουν και τους 2 παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Αυτή η φάση διαρκεί μόνο μερικές ημέρες και μπορεί να διαλάθει της διάγνωσης γιατί συχνά στερείται συμπτωμάτων. Πολλοί ιοί του αναπνευστικού συστήματος, όπως ιός της γρίπης, ρινοϊοί, κορωνοϊοί, έχουν καταγραφεί ως υπεύθυνοι για μυοκαρδίτιδα. (2)

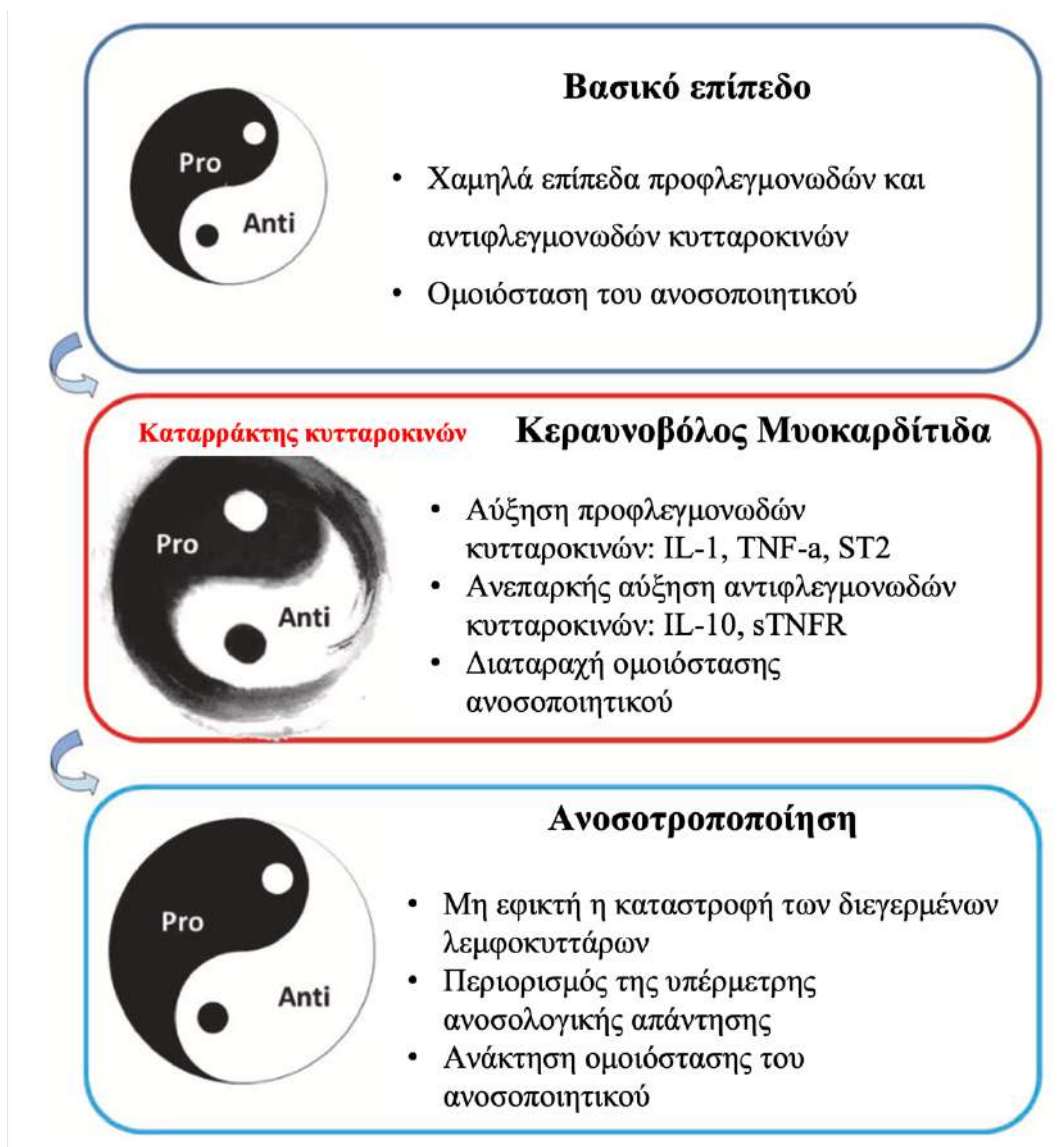
Ανοσολογική φάση (υποξεία): αν και οι ίδιοι οι ιοί μπορεί να είναι επιβλαβείς για το μυοκάρδιο, συνήθως η ιστική βλάβη προκαλείται από απρόσφορη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τη διαδικασία περιορισμού του υπεύθυνου αντιγόνου

(18). Τις περισσότερες φορές το αντιγόνο είναι ο ίδιος ο ιός, αλλά έχει παρατηρηθεί ότι ρόλο αντιγόνου μπορεί να έχουν και μυοκαρδιακές πρωτεΐνες. Συνήθως μεσολαβεί η ενεργοποίηση των T και B λεμφοκυττάρων που έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενός καταρράκτη κυτταροκινών (κυρίως ιντερλευκινών-6, 4, 1b, 17b, 23, 10, 18), καθώς και άλλων παραγόντων όπως του διαλυτού ST2 και της ιντερφερόνης-γ (εικόνα 3). Άλλος ένας πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός γι' αυτήν την φάση είναι το φαινόμενο της μοριακής μίμησης μεταξύ ιικών και των μυοκαρδιακών πρωτεϊνών, στο οποίο τα ενεργοποιημένα από τον ιό T-λεμφοκύτταρα στρέφονται κατά των καρδιακών πρωτεϊνών που φέρουν παρόμοια χαρακτηριστικά με τις ιικές. (2) Ωστόσο, ακόμα και στο ίδιο αντιγόνο μπορεί να παρατηρηθεί διαφορετική ανοσολογική απόκριση σε κάθε ασθενή λόγω διαφορετικών φαινοτυπικών εκφράσεων των HLA αντιγόνων, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι πέρα από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθοριστικό ρόλο παίζει και το γενετικό υπόβαθρο κάθε ασθενή (17).

Φάση της μυοκαρδιοπάθειας (χρόνια): Στις περισσότερες περιπτώσεις απλών μυοκαρδίτιδων η ανοσολογική απόκριση επιτυγχάνει τον περιορισμό του υπεύθυνου ιού και την επούλωση του προσβληθέντος μυοκαρδίου. Ωστόσο αν η φλεγμονή είναι εκτεταμένη και δεν υφεθεί πλήρως μπορεί να οδηγήσει σε συνεχή παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και παραγόντων (π.χ. IL-1, TNF-α, TGF-β) και έτσι σε μυοκαρδιακή νέκρωση, αναδιαμόρφωση του κοιλιακού μυοκαρδίου και εν τέλει σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Η συνεχόμενη φάση της φλεγμονής οδηγεί σε ακόμα μεγαλύτερη παραγωγή κυτταροκινών οι οποίες με τη σειρά τους παράγουν μεταλλοπρωτεϊνάσες, δημιουργώντας έτσι έναν φαύλο κύκλο που καταλήγει σε μυοκαρδιακή ίνωση. (2, 17) (εικόνα 4).



Εικόνα 3- Καταρράκτης κυτταροκινών με αύξηση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και μείωση άλλων
(Πηγή: Hang W, Chen C, Seubert JM, Wang DW. Fulminant myocarditis: a comprehensive review from etiology to treatments and outcomes. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):287.)



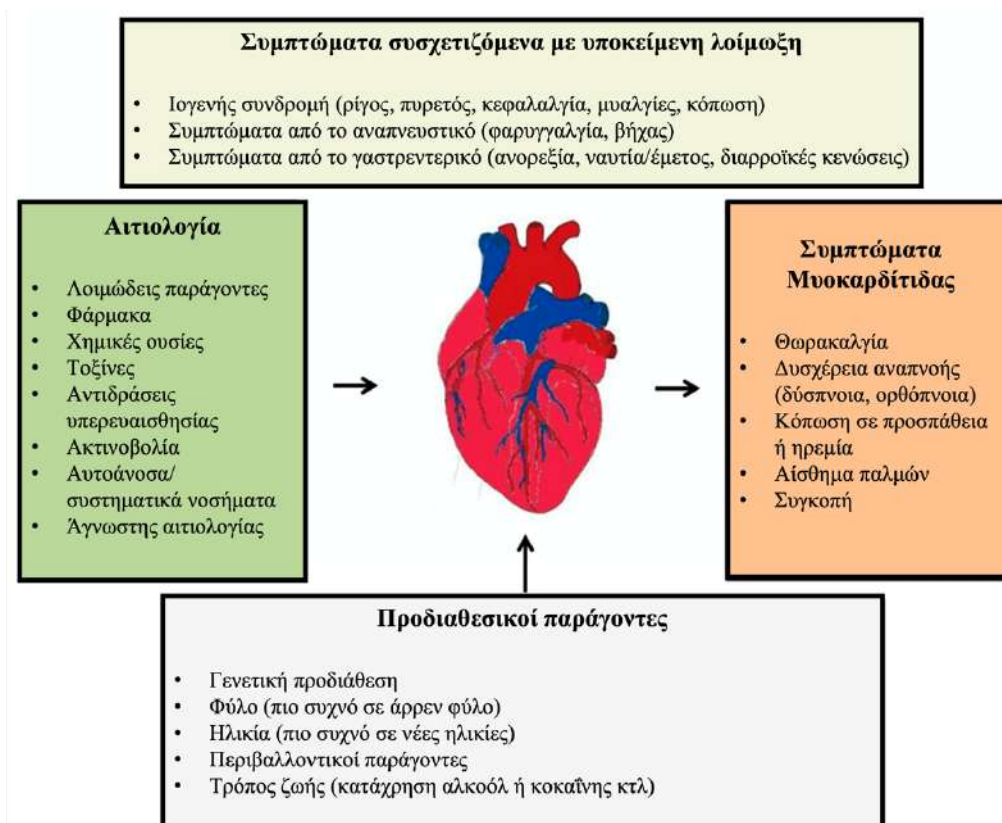
Εικόνα 4- Διαταραχή ανοσολογικής απόκρισης και ομοιόστασης προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών στην κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα
(Πηγή: Hang W, Chen C, Seubert JM, Wang DW. Fulminant myocarditis: a comprehensive review from etiology to treatments and outcomes. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):287.)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα μπορεί αρχικά να περιλαμβάνει πρόδρομα γενικά συμπτώματα όπως μυαλγίες, κόπωση, γαστρεντερικές διαταραχές, δύσπνοια, βήχα που στη συνέχεια εξελίσσονται ταχέως σε διάστημα από 2 ημέρες έως 2 εβδομάδες καταλήγοντας σε αιμοδυναμική επιβάρυνση (17). Σ' αυτήν τη φάση γίνονται περισσότερο έκδηλες τόσο εκδηλώσεις καρδιακής ανεπάρκειας όπως δύσπνοια στην ελάχιστη προσπάθεια,

προκάριο άλγος, περιφερικά οιδήματα, όσο και εκδηλώσεις αρρυθμιών όπως αίσθημα παλμών ή συγκοπή εξαιτίας προκαλούμενης κολπικής μαρμαρυγής, κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κολποκοιλιακού αποκλεισμού, ή ακόμα και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (6, 8). Δεδομένα από μελέτες στην Ευρώπη αποκαλύπτουν ότι δύσπνοια παρουσιάζει το 72% των ασθενών, θωρακικό άλγος το 32%, ενώ αρρυθμίες το 18% (11). Συνήθως οι ασθενείς προσδιορίζουν την έναρξη των συμπτωμάτων εντός 2-4 εβδομάδων πριν την αναζήτηση ιατρικής βοήθειας και συχνά αναφέρουν προηγούμενη ιογενή συνδρομή (8). Κατά την κλινική εξέταση των ασθενών, σημεία όπως μειωμένη αρτηριακή πίεση, ταχυσφυγμία, ταχύπνοια, μειωμένοι καρδιακοί τόνοι, καλπαστικός ρυθμός με παρουσία S3 τόνου, δερματικές αλλαγές όπως ωχρότητα ή κυάνωση, διαταραχές επιπέδου συνείδησης ή ακόμα και κώμα, εγείρουν κλινική υποψία για επιβάρυνση καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας κάνοντας επιτακτική την γρήγορη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση (11, 17).

Στην παρακάτω εικόνα (εικόνα 5) παρατίθενται συνοπτικά στοιχεία για την κλινική εικόνα, τα αίτια και τους προδιαθεσικούς παράγοντες της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας.



Εικόνα 5 – Συνοπτικό σχήμα κύριων χαρακτηριστικών της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας (κλινικής εικόνας, αιτιών, προδιαθεσικών παραγόντων)

(Πηγή: Lasica R, Djukanovic L, Savic L, Krljanac G, Zdravkovic M, Ristic M, et al. Update on Myocarditis: From Etiology and Clinical Picture to Modern Diagnostics and Methods of Treatment. *Diagnostics* (Basel). 2023;13(19).)

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η διαγνωστική προσέγγιση αποτελείται από τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού που περιλαμβάνει ιστορικό ιογενών λοιμώξεων, λήψη φαρμακευτικής αγωγής, αυτοάνοσα νοσήματα, καθώς και διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων, ηλεκτροκαρδιογραφήματος, υπερηχογραφήματος, στεφανιογραφίας, μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς και βιοψίας μυοκαρδίου (6).

I. ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα παρουσιάζει παθολογικά ευρήματα στο 85% των περιπτώσεων (2), τα οποία μεταβάλλονται δυναμικά με την πρόοδο της νόσου (19). Περιλαμβάνει συνήθως χαμηλά δυναμικά των QRS κυμάτων εξαιτίας του μυοκαρδιακού οιδήματος, ενώ σπάνια ενδέχεται να παρατηρηθούν ακόμα και δυναμικά υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Ανάσπαση του ST διαστήματος με ή χωρίς εικόνα κατανομής στεφανιαίας αρτηρίας, μη ειδικές μεταβολές του ST διαστήματος, εκτακτοσυστολική αρρυθμία, κοιλιακές αρρυθμίες, διαταραχές αγωγής μέχρι και πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, αποκλεισμός αριστερού σκέλους, παράταση των διαστημάτων QTc και QRS αποτελούν άλλες πιθανές ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας (17, 19). Η φλεβοκομβική ταχυκαρδία είναι ο πιο συχνά παρατηρούμενος ρυθμός (11, 19). Επιπλέον σε περίπτωση συμμετοχής του περικαρδίου, παρατηρούνται τα χαρακτηριστικά ηλεκτροκαρδιογραφικά στοιχεία της περικαρδίτιδας με την κατάσπαση του PR διαστήματος, την ανάσπαση του ST διαστήματος με το κοίλο προς τα άνω και τις μεταβολές του κύματος T (6). Μάλιστα ορισμένα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα, όπως η φλεβοκομβική ταχυκαρδία, τα χαμηλά δυναμικά, η διεύρυνση του QRS και η αυξημένη καρδιακή συχνότητα έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με το κλάσμα εξώθησης και την καρδιακή λειτουργία σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, ενώ άλλα, όπως η καρδιακή συχνότητα $> 86\text{bpm}$, η παράταση του QTc $> 431.50\text{msec}$ και το άθροισμα

του κύματος R στην V5 απαγωγή με το κύμα S στην V1 < 1.715mV, αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την νόσο (19).

II. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Αύξηση των καρδιακών ενζύμων, συγκεκριμένα της τροπονίνης (cTn) παρατηρείται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Παρόλα αυτά φυσιολογικές τιμές τροπονίνης δεν αποκλείουν την ύπαρξη μυοκαρδίτιδας.

Ένας ακόμα δείκτης που συνήθως αυξάνεται στις περιπτώσεις κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας λόγω του αυξημένου μυοκαρδιακού τοιχωματικού στρες και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον καθορισμό της πρόγνωσης της νόσου είναι τα νατριουρητικά πεπτίδια (2).

Το position paper της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας σχετικά με την αντιμετώπιση της οξείας μυοκαρδίτιδας προτείνει την χρήση της τροπονίνης, της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ) και της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) για την καθορισμό της διάγνωσης της μυοκαρδίτιδας. Ωστόσο, και σ' αυτήν την περίπτωση φυσιολογικές τιμές ΤΚΕ και CRP δεν αποκλείουν την διάγνωση μυοκαρδίτιδας.

Επιπλέον κατά την αρχική προσέγγιση των ασθενών με κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα είναι απαραίτητη η λήψη αερίων αίματος με καθορισμό γαλακτικού οξέος, γενικής αίματος, καθώς και εξετάσεων ηπατικής βιοχημείας (τρανσαμινάσες και χολερυθρίνη) και νεφρικής λειτουργίας προκειμένου να εκτιμηθεί η αιμοδυναμική κατάσταση, η άρδευση των οργάνων των ασθενών και έμμεσα η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας (2, 6).

Όσον αφορά την γενική αίματος, αρχικά μπορεί να εμφανιστεί ουδετεροφιλία λόγω της φλεγμονής. Ωστόσο ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου μπορεί να παρατηρηθεί ουδετεροπενία ή ακόμα και θρομβοπενία, ευρήματα τα οποία σχετίζονται με κακή πρόγνωση λόγω καταστολής του μυελού (11).

Πέρα από τους μη ειδικούς φλεγμονώδεις και καρδιακούς δείκτες, σημαντική θεωρείται και η χρήση πιο ειδικών δεικτών και αντισωμάτων έναντι των μυοκαρδιακών κυττάρων, όπως των αντισωμάτων έναντι των β1 και β2 αδρενεργικών υποδοχέων και έναντι των υποδοχέων 2 της ακετυλοχολίνης, για την διάγνωση της μυοκαρδίτιδας κυρίως αυτοάνοσης αιτιολογίας (20).

Επιπλέον τα τελευταία χρόνια διερευνάται και ο ρόλος του υποδοχέα ST2 (soluble of tumorigenicity) στην πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Ο ST2 είναι ο υποδοχέας για την ιντερλευκίνη-33 (παρόμοια με την ιντερλευκίνη-1) και διακρίνεται σε 2 μορφές: την διαμεμβρανική (ST2L) και την διαλυτή (sST2). Η σύνδεση της IL-33 με τον ST2L δρα προστατευτικά στο μυοκάρδιο αναστέλλοντας την διαδικασία της φλεγμονής και της ίνωσης. Αντίθετα, η σύνδεση IL-33 με τον sST2 μειώνει τις θετικές επιδράσεις του ST2L δρώντας τελικά επιβλαβώς για το μυοκάρδιο, καθώς προάγει την φλεγμονώδη διαδικασία, το στρες των μυοκυττάρων, τη μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση και την ίνωση. Τα επίπεδα sST2 φαίνονται να συσχετίζονται με τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων και ανευρίσκονται αυξημένα τόσο στην καρδιακή ανεπάρκεια όσο και στην κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα. Μάλιστα για την τελευταία, η μέτρηση του sST2 χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, καθιστώντας τον έναν πολλά υποσχόμενο δείκτη τόσο για την διάγνωση όσο και για την πρόγνωση της νόσου (21). Όσον αφορά τον ιολογικό έλεγχο, προτείνεται ως πιο αξιόπιστη μέθοδος η εξέταση PCR σε δείγματα ενδομυοκαρδιακής βιοψίας για ανίχνευση γονιδιώματος ιών, καθώς οι αντίστοιχες ορολογικές εξετάσεις στερούνται ικανοποιητικών ποσοστών ευαισθησίας και ειδικότητας (16). Ωστόσο σύμφωνα με μελέτες σειρών, η ανίχνευση του ιογενούς γονιδιώματος τελικά είναι εφικτή μόνο στο 38% των δειγμάτων των ενδομυοκαρδιακών βιοψιών (22, 23). Καθώς η ολοκλήρωση του ιολογικού ελέγχου ενδέχεται να απαιτεί 36-72 ώρες, η έναρξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής δεν πρέπει να καθυστερεί μέχρι τα αποτελέσματα του ιολογικού ελέγχου. Στη συνέχεια με βάση τα αποτελέσματα αυτά, την κρίση του θεράποντος ιατρού και την ανταπόκριση του εκάστοτε ασθενούς, η αγωγή μπορεί να τροποποιηθεί (9).

III. ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ

Το υπερηχογράφημα, λόγω της προσβασιμότητας και της εύκολης χρήσης του, αποτελεί την πρώτη εξέταση τόσο για τη διαφορική διάγνωση της μυοκαρδίτιδας από άλλες καρδιακές νόσους (π.χ. περικαρδιακή συλλογή και επιπωματισμό), όσο και για την εκτίμηση της μορφολογίας και της λειτουργικότητας των καρδιακών κοιλοτήτων. Ο Skouri και οι συνεργάτες του πρώτοι επισήμαναν την φυσιολογική διαστολική διάμετρο

της αριστερής κοιλίας και το αυξημένο πάχος τοιχωμάτων της εξαιτίας του μυοκαρδιακού οιδήματος, καθώς και την περικαρδιακή συλλογή κατά την αρχική φάση της νόσου (24). Ωστόσο η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι ένα δυναμικό φαινόμενο το οποίο ενδέχεται σταδιακά να υποχωρήσει με την πρόοδο της νόσου, ενώ η αύξηση των εσωτερικών διαστάσεων των κοιλιών είναι ενδεικτική χρόνιας φάσης της νόσου. Άλλα υπερηχογραφικά ευρήματα που έχουν παρατηρηθεί είναι οι τμηματικές ή διάχυτες υποκινησίες, η αμφικοιλιακή συστολική και διαστολική δυσλειτουργία, όπως αναδεικνύονται και από την μελέτη του ιστικού Doppler και των strain, και η ύπαρξη ενδοκοιλοτικού θρόμβου.

Όπως και στις άλλες μορφές μυοκαρδιοπαθειών, έτσι και στην κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα, η ύπαρξη δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και η εμμένουσα διαστολική δυσλειτουργία αποτελούν κακούς προγνωστικούς δείκτες για την εξέλιξη της νόσου και την αποκατάσταση της μυοκαρδιακής συσπαστικότητας και λειτουργίας.(6, 25)

IV. MRI ΚΑΙ CT ΚΑΡΔΙΑΣ

Αν και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς αποτελεί την εξέταση εκλογής για την διάγνωση της μυοκαρδίτιδας καθώς παρέχει στοιχεία για την εντόπιση και έκταση της φλεγμονής, του οιδήματος και της ίνωσης, η βαρύτητα νόσησης των ασθενών με κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα, καθώς και η πιθανή ύπαρξη μεταλλικών αντικειμένων στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς (π.χ. συσκευές υποβοήθησης αριστερής κοιλίας, βηματοδότες) καθιστούν δύσκολη την διενέργεια της συγκεκριμένης εξέτασης, η οποία πρέπει να γίνεται εφόσον εξασφαλιστεί η σταθεροποίηση των ασθενών (2, 5).

Η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας τίθεται απεικονιστικά εφαρμόζοντας τα κριτήρια Lake Louise με διαγνωστική ακρίβεια 79%. Για τη διάγνωση απαραίτητη θεωρείται η ύπαρξη 2 εκ των 3 κριτηρίων τα οποία συνοψίζονται στα εξής: 1) οίδημα σφαιρικό ή τμηματικό όπως αναδεικνύεται από την ακολουθία T2, 2) ενεργός φλεγμονή ή ίνωση με την εικόνα σφαιρικής ή τμηματικής υποεπικαρδιακής ενίσχυσης γαδολινίου (LGE) και 3) μυοκαρδιακή υπεραιμία ως πρόωπη ενίσχυση γαδολινίου (26) .

Η ευαισθησία της μεθόδου αυξάνεται με την πρόοδο της νόσου, με την μεγαλύτερη να παρατηρείται στις πιο σοβαρές μορφές με εκδηλώσεις αρρυθμιών ή καρδιακής

ανεπάρκειας. Σε μικρότερες μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι η διαφορετική κατανομή της όψιμης ενίσχυσης γαδολινίου (LGE) είναι ενδεικτική προσβολής από διαφορετικό ιό ως παθογόνου. Για παράδειγμα η ενίσχυση του πλαγίου τοιχώματος με γαδολίνιο συνηγορεί υπέρ νόσησης με παρβοϊό B19, ενώ του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με ερπητοϊό hhn-6. (6). Ωστόσο στις περιπτώσεις της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας πιο συχνά υπερέχει η διάχυτη όψιμη ενίσχυση του γαδολινίου (LGE), σε αντίθεση με τις περιπτώσεις μη κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας όπου παρατηρείται συνήθως εστιακή ενίσχυση στο πάσχον μυοκαρδιακό τμήμα (ποσοστό 80% έναντι 20% αντίστοιχα) (8, 27).

Αντίστοιχα ευρήματα μπορούν να παρατηρηθούν και στην αξονική τομογραφία καρδιάς με χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού. Ωστόσο η ιοντίζουσα ακτινοβολία καθώς και η ενδεχόμενη προηγούμενη χορήγηση σκιαγραφικού για διενέργεια στεφανιογραφίας είναι δύο παράγοντες που επηρεάζουν σημαντικά την χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου (6).

V. ΠΥΡΗΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

Πολλά πυρηνικά μοντέλα έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας. Μερικά από αυτά είναι τα εξής: γάλλιο-67, τεχνήτιο-99m-MIBI, θάλλιο- 201, ίνδιο-111 για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι μυοσίνης και 18-FDG για την διενέργεια ποζιτρονικής υπολογιστικής τομογραφίας, με το τεχνήτιο και το θάλλιο να χαρακτηρίζονται ως λιγότερα ειδικά στην διάγνωση της μυοκαρδίτιδας. Ωστόσο οι μέθοδοι αυτοί έχουν περιοριστεί λόγω της ευρείας χρήσης της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς. (6)

VI. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ο δεξιός καρδιακός καθετηριασμός καθώς και η στεφανιογραφία θεωρούνται απαραίτητα βήματα στην αρχική διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με καρδιογενή καταπληξία τόσο για την αρχική αιμοδυναμική εκτίμηση των ασθενών όσο και για τον

αποκλεισμό στεφανιαίας νόσου. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην ποσότητα της χορηγούμενης σκιαγραφικής ουσίας, η οποία πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή προκειμένου να περιορίζεται η ανασταλτική δράση του σκιαγραφικού στην συστολή του μυοκαρδίου (11).

Η ταυτόχρονη διενέργεια ενδομυοκαρδιακής βιοψίας εξαρτάται από την κλινική υποψία του θεράποντος ιατρού καθώς και από την εμπειρία του και τις δυνατότητες του εκάστοτε ιατρικού κέντρου. Παρόλο που η απόλυτη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας τίθεται παθολογοανατομικά με την ενδομυοκαρδιακή βιοψία, η οποία θεωρείται η εξέταση εκλογής, οι ενδείξεις διενέργειας της μεταβάλλονται συχνά στις κατευθυντήριες οδηγίες (5). Το 2007 το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας πρότεινε την διενέργεια ενδομυοκαρδιακής βιοψίας με ένδειξη τάξης I στις ακόλουθες δύο περιπτώσεις: 1) νεοδιαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια άγνωστης αιτιολογίας διάρκειας <2 εβδομάδων που προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια και ανάγκη χρήσης ινóτροπων ή μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας και 2) νεοδιαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια άγνωστης αιτιολογίας διάρκειας 2 εβδομάδων- 3 μηνών που προκαλεί διάταση αριστερής κοιλίας, βραδυαρρυθμία (Mobitz II ή πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό), νεοδιαγνωσθείσες κοιλιακές αρρυθμίες και που δεν παρουσιάζει ανταπόκριση στην βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή σε διάστημα έως και 2 εβδομάδες από την έναρξη της. Το 2013 η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία πρότεινε την διενέργεια στεφανιογραφίας και ενδομυοκαρδιακής βιοψίας σε όλους της ασθενείς με κλινική υποψία κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας (6, 9). Το 2016 η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία επέκτεινε την σύσταση του 2007 και πρότεινε την διενέργεια ενδομυοκαρδιακής βιοψίας σε κάθε περίπτωση ταχέως εξελισσόμενης καρδιακής ανεπάρκειας για την οποία η αιτιολογία είναι απαραίτητη να τεθεί ιστοπαθολογοανατομικά. (6)

Μάλιστα η τελευταία σύσταση ενσωματώθηκε επίσης στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2021 της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την Καρδιακή Ανεπάρκεια, οπού κρίνεται σκόπιμη η διενέργεια ενδομυοκαρδιακής βιοψίας σε περιπτώσεις ταχέως εξελισσόμενης καρδιακής ανεπάρκειας, μη ανταποκρινόμενης στη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και επί υποψίας αιτίου που μπορεί να τεθεί μόνο με παθολογοανατομική εξέταση, με ένδειξη ΙΙΑ. (9).

Ωστόσο, η ενδομυοκαρδιακή βιοψία είναι μια επεμβατική μέθοδος με πιθανότητα επιπλοκών το ποσοστό των οποίων εξαρτάται από την εμπειρία του εκάστοτε κέντρου και την εκπαίδευση του εξεταστή. Σε κέντρα αναφοράς το ποσοστό επιπλοκών είναι

ασήμαντο και κυμαίνεται μεταξύ 0-0.8% έναντι 9% σε μικρότερα, μη ειδικά κέντρα (2, 8, 9). Ο καρδιακός επιπωματισμός λόγω διάτρησης του μυοκαρδίου θεωρείται η πιο σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή σε περιπτώσεις βιοψίας μυοκαρδίου των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, ενώ οι βιοψίες στις αριστερές κοιλότητες μπορούν να επιπλακούν από συστηματικά εμβολικά επεισόδια και εγκεφαλικά επεισόδια. Επιπλέον η ενδομυοκαρδιακή βιοψία χαρακτηρίζεται από κίνδυνο δειγματοληπτικού σφάλματος, κυρίως σε περιπτώσεις τμηματικής προσβολής του μυοκαρδίου, γεγονός το οποίο μπορεί να βελτιωθεί είτε αν προηγηθεί απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία προκειμένου να εντοπιστεί η ακριβής θέση οιδήματος και φλεγμονώδους διήθησης είτε με την λήψη πολλαπλών ιστοτεμαχιδίων από πολλαπλές εντοπίσεις του μυοκαρδίου (6, 8, 27).

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΚΕΡΑΥΝΟΒΟΛΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ

Ο όρος κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα συνήθως περιλαμβάνει τέσσερις τύπους μυοκαρδίτιδας: λεμφοκυτταρική, ηωσινοφιλική, γιγαντοκυτταρική και καρδιακή σαρκοείδωση (6, 28).

I. ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ

Πρόκειται για τον πιο συχνό τύπο, εκπροσωπώντας το 71% των περιπτώσεων κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας και 72% των περιπτώσεων μη κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας (2). Από κλινικοπαθολογοανατομική σκοπιά, χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και διήθηση του μυοκαρδίου από T- λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ουδετερόφιλα, μακροφάγα, νέκρωση μυοκυττάρων και ενδεχομένως ίνωση, χωρίς το τελευταίο να είναι απαραίτητο. Αυτός ο συνδυασμός παρουσίας μορφολογικών χαρακτηριστικών μυοκαρδιοπαθειών και χρόνιων φλεγμονωδών στοιχείων δημιουργεί τον όρο της «*διατατικής φλεγμονώδους μυοκαρδιοπάθειας*» με τον οποίο μπορεί να οριστεί η λεμφοκυτταρική μυοκαρδίτιδα (9).

Από τις τρεις μορφές θεωρείται η πιο ήπια, συχνά αυτοπεριοριζόμενη και μπορεί να εκδηλωθεί ως υποκλινική, υποξεία, οξεία ή κεραυνοβόλο μορφή. Σύμφωνα με την παγκόσμια ταξινόμηση των νόσων (International Classification of Diseases) η ετήσια επίπτωση της παγκοσμίως ανέρχεται σε 22 περιπτώσεις ανά 100000 ασθενείς, ενώ 5% των ασθενών που πάσχουν από κάποια ιογενή λοίμωξη θα εκδηλώσουν κάποιο τύπο μυοκαρδίτιδας (6). Οι ιοί θεωρούνται το κύριο αίτιο λεμφοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας και ανευρίσκονται στο 30-40% των περιπτώσεων με κύριους εκπροσώπους τους ιούς coxsackie B και τον κυτταρομεγαλοϊό, ενώ στα αίτια περιλαμβάνονται ακόμα άλλα λοιμώδη αίτια (βακτήρια, μύκητες, παράσιτα), φάρμακα, τοξίνες, αυτοάνοσα νοσήματα (αρτηρίτιδα Takayasu, κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα- νέος όρος για κοκκιωμάτωση Wegener) (1). Ο αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός περιλαμβάνει είτε την άμεση προσβολή του μυοκαρδίου από τους ιούς είτε διασταυρούμενη ανοσολογική απόκριση και μηχανισμό μοριακής μίμησης.

Στις περισσότερες περιπτώσεις λεμφοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας παρατηρείται αυτοπεριορισμός της νόσου και αποκατάσταση της καρδιακής λειτουργίας. Το γεγονός αυτό αποτελεί το βασικό λόγο του περιορισμένου αριθμού κλινικών μελετών σχετικών με την θεραπευτική προσέγγιση της νόσου. Παρόλο που ο ρόλος του καταρράκτη κυτταροκινών έχει μελετηθεί εκτενώς, ο ρόλος των αντιφλεγμονωδών παραγόντων (κυρίως έναντι των ιντερλευκινών 1 και 17 και έναντι του παράγοντα νέκρωσης των όγκων- TNF) στην θεραπεία είναι ακόμα υπό μελέτη. Παρά τις περιορισμένες κλινικές μελέτες, η χρήση των κορτικοστεροειδών, είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με άλλους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες (π.χ. αζαθειοπρίνη) εφαρμόζεται συχνά. Συστηματικές μελέτες έχουν δείξει την βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως με την χρήση των κορτικοστεροειδών, χωρίς ωστόσο να παρατηρείται μείωση της συνολικής θνητότητας. Άγνωστη παραμένει η αποτελεσματικότητα των αντιικών θεραπειών, της ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης και της πλασμαφαίρεσης στον ενήλικο πληθυσμό (1). Όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό έχει επίσης δοκιμαστεί ο συνδυασμός ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μαζί με ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών σε δόση 0.5g/kg σωματικού βάρους οδηγώντας σε βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (6).

II. ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ

Αποτελεί ασυνήθη, δυνητικά θανατηφόρα μορφή της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας που επηρεάζει κυρίως νέους και μεσήλικες ασθενείς. Η επίπτωση της κυμαίνεται από 0.007% έως 0.051% και αποτελεί το 10% των περιπτώσεων κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας (13). Η παθολογοανατομική ανάλυση της πλειοψηφίας των ληφθέντων δειγμάτων από την ενδομυοκαρδιακή βιοψία αναδεικνύει διάχυτη, πολυεστιακή διήθηση από T-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, αποκοκκιωμένα ηωσινόφιλα, και κυρίως πολυλοβωτά γιγαντοκύτταρα περίξ των περιοχών μυοκαρδιακής νέκρωσης χωρίς ωστόσο πλήρως σχηματισμένα κοκκιώματα, γεγονός που θέτει θέμα διαφορικής διάγνωσης από την καρδιακή σαρκοείδωση. Κυρίως εκδηλώνεται ως οξεία καρδιακή ανεπάρκεια με κοιλιακές αρρυθμίες και ταχέως εξελισσόμενη αιμοδυναμική επιβάρυνση που μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε θάνατο σε ποσοστό 39%, καθιστώντας την μορφή μυοκαρδίτιδας με το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας (6, 29). Μάλιστα σε δημοσίευση των Cooper και των συνεργατών του βασισμένη σε πολυκεντρική μελέτη για την γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα, ο υπολογιζόμενος μέσος χρόνος επιβίωσης ανήλθε στους 12.3 μήνες παρά την λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής (30). Η φτωχή πρόγνωση της νόσου αποδεικνύεται τόσο από το ποσοστό θανάτων ή μεταμοσχεύσεων στην πενταετία από την εκδήλωση της νόσου αγγίζοντας σχεδόν το 50% (48%), όσο και από την εξέλιξη της σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια σε αρκετούς ασθενείς που επιβιώνουν από την οξεία φάση της νόσου (9), ενώ ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν αρρυθμίες κατά την αρχική φάση της νόσου εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επικίνδυνων αρρυθμιολογικών συμβάντων στο μέλλον (50% στην πενταετία) (2). Επιπλέον έχει παρατηρηθεί υποτροπή της νόσου σε καρδιακά μοσχεύματα σε ποσοστό 20-25% (6). Σε μεμονωμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί μεμονωμένη γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα των κόλπων προκαλώντας κολπικές αρρυθμίες και έχοντας καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με τις περιπτώσεις προσβολής του κοιλιακού μυοκαρδίου. Στο 25% των ασθενών έχει αναφερθεί ιστορικό αυτοάνοσων νοσημάτων, δεδομένο το οποίο επιβεβαιώνεται και από την ικανοποιητική ανταπόκριση της νόσου στην χορήγηση κυκλοσπορίνης. Η γρήγορη διάγνωση με ενδομυοκαρδιακή βιοψία και έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής, κυρίως τις πρώτες δώδεκα εβδομάδες από τις πρώτες κλινικές εκδηλώσεις, είναι καθοριστική για την επιβίωση και την πρόγνωση των ασθενών καθώς συχνά οδηγεί είτε σε θάνατο είτε σε ανάγκη μεταμόσχευσης εντός του πρώτου έτους από τη διάγνωση. Όμως κατά την

αρχική φάση της νόσου η ευαισθησία της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας φτάνει μόνο το 60%. Έτσι σε περιπτώσεις ισχυρής κλινικής υποψίας για γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα με αρνητική βιοψία συνιστάται η επανάληψη της τελευταίας (2) χωρίς ωστόσο να καθυστερεί η έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής με συνδυασμό κορτικοστεροειδών με άλλα ανοσοτροποποιητικά, όπως κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, αντίσωμα μουρομονάμπη έναντι CD3, μυκοφαινολική μοφετίλη. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τα κορτικοστεροειδή το δοσολογικό σχήμα είναι ως εξής: 1g μεθυλπρεδνιζολόνης ημερησίως για 3 ημέρες ακολουθούμενη από αγωγή από του στόματος με 60mg πρεδνιζολόνης ημερησίως με σταδιακό tapering ανά 10mg εβδομαδιαίως μέχρι δόση συντήρησης 5-7.5mg ημερησίως και διακοπή μετά από 6-12 μήνες αν έχει επιτευχθεί κλινική, εργαστηριακή και απεικονιστική σταθερότητα του ασθενούς (1, 6). Ωστόσο το πρόγραμμα αποκλιμάκωσης ενδέχεται να τροποποιείται ανάλογα με το θεραπευτικό κέντρο και τα χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενούς. Πέρα από την ανοσοκατασταλτική αγωγή, που έχει ως στόχο την καταστολή της λειτουργίας των T-λεμφοκυττάρων, καθοριστική σημασία για την πρόγνωση έχει και η έγκαιρη εφαρμογή της μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας, ακόμα και με αμφικοιλιακές συσκευές υποστήριξης, η εφαρμογή των οποίων ενδείκνυται απόλυτα και στην περίπτωση εμμενουσών κακοηθών κοιλιακών αρρυθμιών και κολποκοιλιακού αποκλεισμού υψηλού βαθμού.(6, 29)

III. ΝΕΚΡΩΤΙΚΗ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ

Αποτελεί σπάνια μορφή κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας που εκδηλώνεται κυρίως σε ενήλικες, αλλά και εφήβους στην ηλικία των 16 ετών. Όπως και στις άλλες μορφές κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας, εκδηλώνεται ως οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ή αιφνίδιο καρδιακό θάνατο με ποσοστό θανάτου ή μεταμόσχευσης καρδιάς που αγγίζει ακόμα και το 50% των περιπτώσεων, ενώ σε λίγες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί και εξάνθημα σχετιζόμενο με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε φάρμακα. Συχνά παρατηρείται η ύπαρξη ενδοκοιλιακού θρόμβου και κατά συνέπεια αρτηριακά εμβολικά επεισόδια. Κατά την χρόνια φάση της νόσου, η δημιουργία ίνωσης μετά την υποχώρηση της οξείας φλεγμονής ευθύνεται για τις εκδηλώσεις περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας

λόγω ύπαρξης αυξημένων ενδοκοιλοτικών πιέσεων πλήρωσης. Τα κύρια αίτια ηωσινοφιλικής μυοκαρδίτιδας περιλαμβάνουν τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε φάρμακα, υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο και συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα όπως οι αγγειίτιδες. Τα φάρμακα που σχετίζονται με ηωσινοφιλική μυοκαρδίτιδα είναι τα εξής: ανταλιμουμάμπη, αμοξικιλίνη, μινοκυκλίνη, καρβαμαζεπίνη, αλλοπουρινόλη, κλοζαπίνη, αζαθειοπρίνη, ibrutinib, ισονιαζίδη, υδροχλωροθειαζίδη, σπιρονολακτόνη, ακεταζολαμίδα, τετρακυκλίνες, σουλφοναμίδες, σουλφονυλουρίες, ινδομεθακίνη, αμφοτερικίνη Β. Η παθολογοανατομική εξέταση των ληφθέντων μυοκαρδιακών ιστοτεμαχιδίων προς βιοψία αναδεικνύει την ύπαρξη περιαγγειακής φλεγμονής του διάμεσου χώρου με αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων, τα κοκκία των οποίων περιέχουν πρωτεΐνες που εναποτίθενται στο μυοκάρδιο προκαλώντας φλεγμονή, νέκρωση και μικροαγγειακές θρομβώσεις. Πιο συχνά προσβάλλονται τα μικρά αγγεία, ενώ οι υποεπικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες δεν εμφανίζουν παθολογία (6). Διακρίνονται τρεις ιστολογικές φάσης στην ηωσινοφιλική μυοκαρδίτιδα: 1) οξεία φάση με φλεγμονή και νέκρωση, 2) θρομβωτική φάση με σχηματισμό θρόμβων στα υπενδοκάρδια αγγεία και 3) η φάση της ίνωσης με την εξέλιξη της νόσου σε περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια-ενδοκαρδίτιδα Loeffler (9). Συνήθως παρατηρείται επίσης ηωσινοφιλία στην εξέταση περιφερικού αίματος σε ποσοστό 75% των επιβεβαιωμένων περιπτώσεων, χωρίς ωστόσο αυτό να είναι προαπαιτούμενο (1). Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα αναδεικνύει στοιχεία περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας με υπερτροφικά οιδηματώδη τοιχώματα, επηρεασμένη συστολική και διαστολική δυσλειτουργία, τοιχωματικό θρόμβο σε πολλές περιπτώσεις (6), ενώ η μαγνητική τομογραφία αναδεικνύει ενίσχυση του γαδολίνιου υπενδοκάρδια και όχι επικαρδιακά, όπως στις περισσότερες περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας (2). Η ηωσινοφιλική μυοκαρδίτιδα μπορεί να εμφανίσει μηχανικές επιπλοκές με ρήξη θηλοειδούς μυός, καθώς και ρήξη ελεύθερου τοιχώματος. Όσον αφορά την θεραπευτική προσέγγιση, σημαντικό πρώτο βήμα είναι η απομάκρυνση όλων των πιθανών εκλυτικών παραγόντων, ενώ συνήθως παρατηρείται ικανοποιητική ανταπόκριση στην χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις, αναλόγως του υποκείμενου νοσήματος, είναι απαραίτητη η προσθήκη δεύτερου ανοσοτροποποιητικού παράγοντα όπως η αζαθειοπρίνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η μυκοφαινολική μοφετίλη και η ιματινίμπη. Σε περίπτωση υποτροπής της νόσου, κρίνεται σκόπιμη η χορήγηση μεπολιζουμάμπης (αντίσωμα έναντι ιντερλευκίνης 5) ή αλεμτουζουμάμπης (αντίσωμα έναντι CD52) (6).

IV. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Η σαρκοείδωση είναι μια συστηματική νόσο που προσβάλλει κυρίως πνεύμονες και ενδοθωρακικούς λεμφαδένες. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από διήθηση του μυοκαρδίου από μακροφάγα με δημιουργία κοκκιωμάτων που οδηγεί σε χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις και αντικατάσταση του μυοκαρδιακού ιστού από ίνωση. Νέκρωση και ηωσινόφιλα παρατηρούνται πολύ σπάνια. Ο ουλώδης ιστός που δημιουργείται στη φάση της επούλωσης και στη χρόνια φάση της νόσου αποτελεί υπόβαθρο για κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει άλλες κοκκιωματώδεις μυοκαρδιοπάθειες, με κύριο εκπρόσωπο της μυοκαρδίτιδα από μυκοβακτηρίδιο. Η σαρκοείδωση προσβάλλει το μυοκάρδιο κυρίως με τμηματικό μοτίβο, με προτίμηση στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα και στο βασικό τμήμα του ελεύθερου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Αυτός είναι ο βασικός λόγος της χαμηλής ευαισθησίας της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας σε αυτήν την νόσο (25% ευαισθησία). Η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου μπορεί να αυξηθεί αν της βιοψίας προηγηθεί μαγνητική τομογραφία. (9)

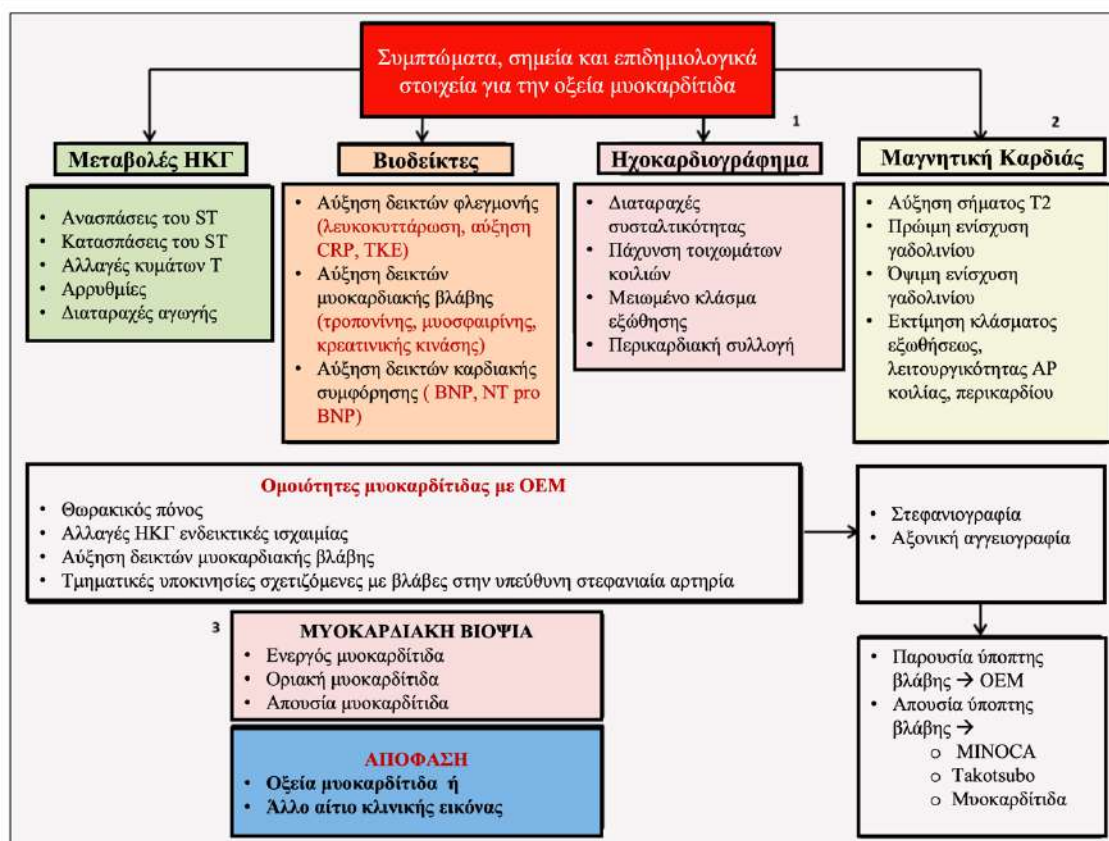
Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2) παρατίθενται συνοπτικά οι τρεις βασικοί ιστολογικοί τύποι της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας (λεμφοκυτταρική, γιγαντοκυτταρική, ηωσινοφιλική) και τα ξεχωριστά χαρακτηριστικά τους.

Πίνακας 2

	Συχνότητα	Αίτια	Παθολογοανατομικά στοιχεία	Θεραπεία	Πρόγνωση
Λεμφοκυτταρική	Η πιο συχνή	• Ιοί • Φάρμακα/τοξίνες • Αυτοάνοσα νοσήματα	CD3 (+) T λεμφοκύτταρα	• Συχνά αυτοπεριοριζόμενη. • Άγνωστη ή επίδραση των ανοσοκατασταλτικών	Καλή
Ηωσινοφιλική	Σπάνια	• Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (σε φάρμακα κυρίως) • Παράσιτα • Αγγειίτιδες (π.χ. Churg-Strauss) • Υπερηωσινοφιλικό σ.	Ηωσινόφιλα	• Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, κυκλοφωσφαμίδης, αλμπενταζόλη, imatinib, αζαθειοπρίμη, μεθοτρεξάτη • MCS	Φτωχή
Γιγαντοκυτταρική	Όχι συχνή	• Αυτοάνοσα νοσήματα συσχετιζόμενα μέχρι 25% • Πολλές φορές άγνωστα	• Μεγάλα πολυπύρρηνα κύτταρα • Απουσία σχηματισμένων κοκκιωμάτων • Αποκοκκιωμένα ηωσινόφιλα	• Επιθετική ανοσοκατασταλτική αγωγή (κυκλοσπορίνη, αντιθυμοκυτταρική ανοσοσφαιρίνη, μουρομουνάμπη, αζαθειοπρίμη • Συχνά MCS	Φτωχή

(Πηγή: Montero S, Abrams D, Ammirati E, Huang F, Donker DW, Hekimian G, et al. Fulminant myocarditis in adults: a narrative review. *J Geriatr Cardiol.* 2022;19(2):137-51. / Emily Seif LC, Bruce Goldman. Fulminant Myocarditis: A Review of the Current Literature. *US CARDIOLOGY REVIEW.* 2018.)

Στην παρακάτω εικόνα (εικόνα 6) παρατίθεται ο διαγνωστικός αλγόριθμος προσέγγισης της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας, συμπεριλαμβάνοντας τα πιθανά ευρήματα σε κάθε κατηγορία διαγνωστικού βήματος (ηλεκτροκαρδιογράφημα, εργαστηριακός έλεγχος, υπερηχογράφημα, μαγνητική τομογραφία, επεμβατικές μέθοδοι).



Εικόνα 6- Διαγνωστικός αλγόριθμος κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας – πιθανά ευρήματα ηλεκτροκαρδιογραφήματος, εργαστηριακού ελέγχου, υπερηχογραφήματος, μαγνητικής τομογραφίας, επεμβατικών μεθόδων (Πηγή: Lasica R, Djukanovic L, Savic L, Krljanac G, Zdravkovic M, Ristic M, et al. Update on Myocarditis: From Etiology and Clinical Picture to Modern Diagnostics and Methods of Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(19).)

ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

I. ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΗΜΕΙΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ (IMMUNE CHECKPOINTS INHIBITORS -ICI)

Οι αναστολείς σημείων ελέγχου (ICI) αποτελούν πλέον την καινοτομία στην θεραπευτική φαρέτρα των ογκολογικών ασθενών. Ολοένα και περισσότεροι τύποι αναστολέων σημείων ελέγχου αναγνωρίζονται και χρησιμοποιούνται πλέον με στόχο την εξατομικευμένη θεραπεία. Ως κύριος μηχανισμός δράσης τους αναγνωρίζεται η

ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων έναντι των καρκινικών κυττάρων μέσω πρόσδεσης σε υποδοχείς των Τ- λεμφοκυττάρων όπως οι υποδοχείς cytotoxic lymphocyte – associated antigen-4 (CTLA-4), : programmed cell death protein -1 (PD-1), programmed cell death protein ligand -1 (PD-L1) προκαλώντας έτσι μεταβολές στην ισορροπία της φλεγμονώδους και της αντιφλεγμονώδους απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος(31). Στον πίνακα 3 παρατίθενται μερικοί αναγνωρισμένοι από τον FDA τύποι αναστολέων σημείων ελέγχου, ενώ στην εικόνα 7 τα σημεία δράσης εκάστου παράγοντα (32).

Πίνακας 3

Στόχος	Θεραπευτικός Παράγοντας	Εφαρμογή
CTLA-4	Ipilimumab	Μεταστατικό ή ανεγχείρητο μελάνωμα Επικουρική θεραπεία για δερματικό μελάνωμα
	Tremelimumab*	
PD-1	Nivolumab	Μεταστατικό ή ανεγχείρητο μελάνωμα με μετάλλαξη B7H1 Μεταστατικό NSCLC Προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα Λέμφωμα Hodgkin Υποτροπιάζον ή μεταστατικό καρκίνωμα κεφαλής-μ τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων
	Pembrolizumab/lambrolizumab	Μεταστατικό ή ανεγχείρητο μελάνωμα Μεταστατικό NSCLC Υποτροπιάζον ή μεταστατικό καρκίνωμα κεφαλής-μ τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων
	Pidilizumab (CT-011)*	Λέμφωμα non- Hodgkin Μελάνωμα

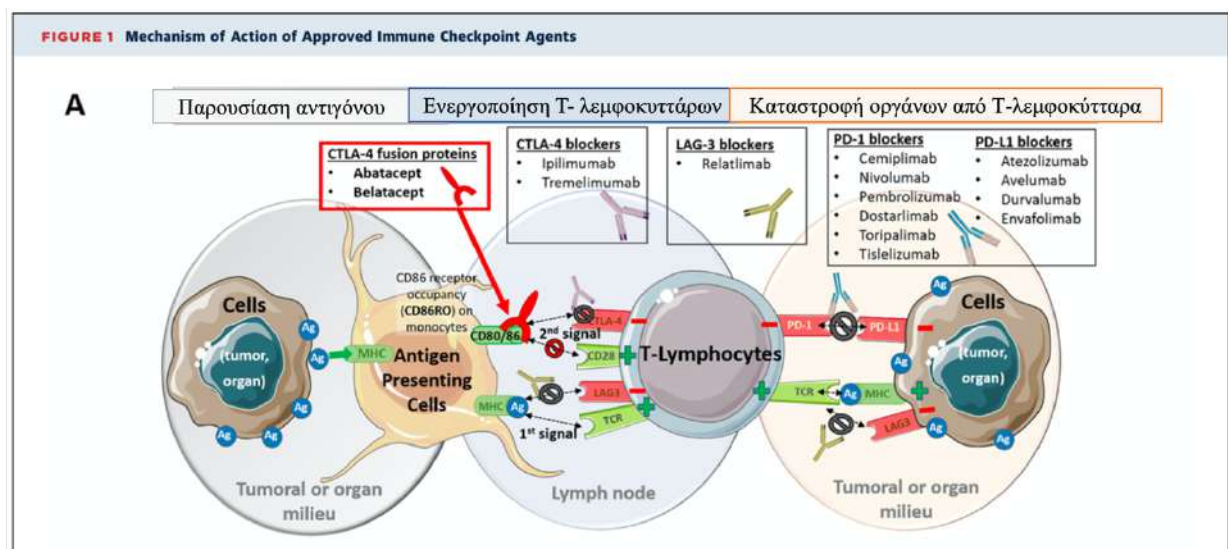
		Νεφροκυττατικό καρκίνωμα
PD-L 1	Atezolizumab	Τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό Ουροθηλιακό καρκίνωμα Μεταστατικό NSCLC
	Avelumab	Καρκίνωμα κυττάρων Merkel Ουροθηλιακό καρκίνωμα
	Durvalumab	Ουροθηλιακό καρκίνωμα
	BMS-946569*	
	MPDL3280A*	NSCLC, μελάνωμα, νεφροκυττατικό καρκίνωμα
	MEDI4738*	NSCLC, άλλοι συμπαγείς όγκοι
TIM-3	Anti-TIM-3 Ab†	
LAG-3	Dual anti-LAG-3/anti-PD-1 Ab†	
TIGIT	Anti-TIGIT Ab†	
BTLA	Anti- BTLA Ab†	
VISTA	Anti-VISTA Ab†	

(Πηγή: Robb D. Kociol LTC, James C. Fang, Javid J. Moslehi, Peter S. Pang, Marwa A. Sabe, Ravi V. Shah, Daniel B. Sims, Gaetano Thiene, Orly Vardeny and On behalf of the American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis, A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;141:e69–e92.)

BTLA: συσχετιζόμενο με τα B και T λεμφοκύτταρα, BVAf: b- raf πρωτογονογόνιο, CTLA-4: cytotoxic lymphocyte – associated antigen-4, LAG-3: lymphocyte-activation gene 3, NSCLC: non- small cell lung carcinoma, PD-L1: programmed cell death protein ligand -1, PD-1: programmed cell death protein -1, TIGIT: T cell immunoreceptor with Ig & ITIM domains, TIM-3: T- cell immunoglobulin and mucin- domain containing -3, VISTA: V-domain Ig suppressor of T- cell activation

*: υπό έλεγχο

†: υπό ανάπτυξη



Εικόνα 7- Σημεία δράσης ICIs

(Πηγή: Moslehi J, Salem JE. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis Treatment Strategies and Future Directions. JACC CardioOncol. 2022;4(5):704-7.)

Προκαλώντας μεταβολές της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού με κύρια την υπερδραστηριότητα των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων, ενδέχεται να έχουν ως ανεπιθύμητη ενέργεια ανοσολογικά επαγόμενες αντιδράσεις έναντι οργάνων του ασθενούς, όπως καρδιαγγειακά συμβάντα, πνευμονίτιδα, ενδοκρινοπάθειες, κολίτιδα. Όσον αφορά τις επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό αυτές παρατηρούνται σε ποσοστό 3.1-9.7% και περιλαμβάνουν μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo, οξεία στεφανιαία συμβάντα, αρρυθμίες και διαταραχές αγωγής, με την μυοκαρδίτιδα να αποτελεί την πιο σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρα ανεπιθύμητη ενέργεια (28). Το 2016 ο Johnson και οι συνεργάτες του είχαν περιγράψει 2 περιπτώσεις κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας μετά από θεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου (33). Σήμερα η εκτιμώμενη επίπτωση της προκαλούμενης μυοκαρδίτιδας κυμαίνεται από 0.3% έως και 1.9% αναλόγως του είδους της ανοσοθεραπείας που χρησιμοποιείται (6, 13), με τον κίνδυνο αυτό να αυξάνεται ακόμα και στο πενταπλάσιο στην περίπτωση συνδυαστικής θεραπείας με παραπάνω τύπους ICI πέραν του ενός (31). Σύμφωνα με μελέτες μεγαλύτερη επίπτωση έχει παρατηρηθεί στο άρρεν φύλο, σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχει αρτηριακή υπέρταση ως συννοσηρότητα, στις περιπτώσεις μελανώματος ως κύρια κακοήθεια και με την χρήση του nivolumab (34).

Τρεις θεωρούνται οι επικρατέστεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της προκαλούμενης μυοκαρδίτιδας: πρώτον η αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι των μυοκυττάρων, δεύτερον η διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ των αντιγόνων των

κυττάρων των όγκων και των μυοκαρδιακών κυττάρων και τρίτον η αύξηση των επιπέδων των φλεγμονωδών ιντερλευκινών, όπως ιντερλευκίνη-17 (εικόνα 8).



Εικόνα 8- Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της επαγόμενης από ICIs μυοκαρδίτιδας

(Πηγή: Moradi A, Kodali A, Okoye C, Klein DH, Mohamoud I, Olanisa OO, et al. A Systematic Review of Myocarditis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: How Concerning Is the Most Common Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors? *Cureus*. 2023;15(7))

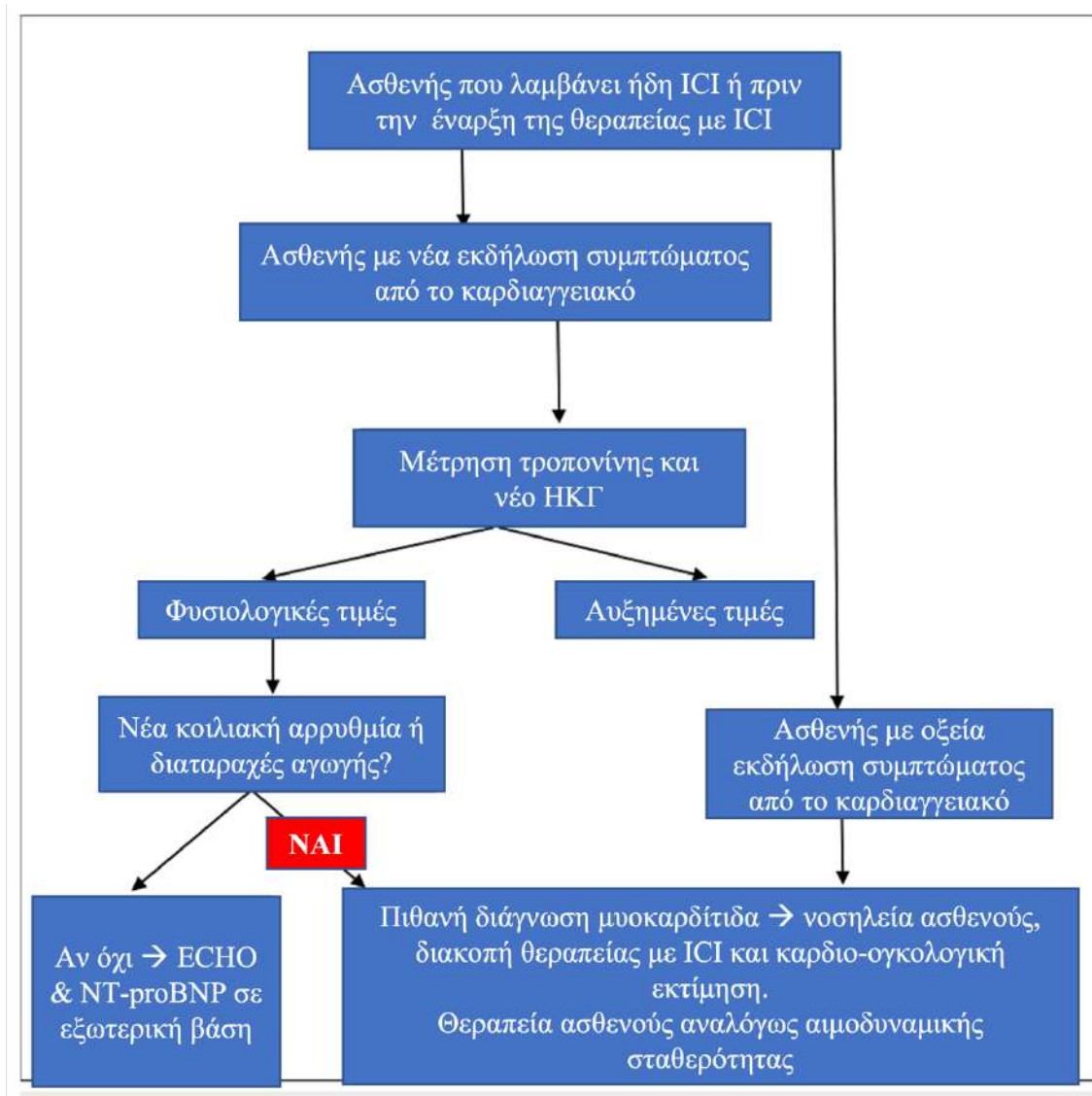
Η κλινική εικόνα της μυοκαρδίτιδας εκδηλώνεται συνήθως πρώιμα μετά την έναρξη της αγωγής. Πιο συγκεκριμένα σύμφωνα με τις τρέχουσες μελέτες, στο 62% των ασθενών παρατηρήθηκε μετά το πρώτο ή δεύτερο σχήμα της ανοσοθεραπείας και στο 76% τις πρώτες 6 εβδομάδες (πιο συγκεκριμένα 34 ημέρες) από την έναρξη του υπεύθυνου παράγοντα (35). Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων από εντελώς ασυμπτωματικούς ασθενείς έως εκδηλώσεις καρδιακής ανεπάρκειας και αρρυθμίες απειλητικές για τη ζωή (κυρίως πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός και εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία) που ενδέχεται να καταλήξουν σε πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο με την θνητότητα να αγγίζει το 50% (2). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην περίπτωση της μυοσίτιδας από ICI καθώς συχνά συνυπάρχει με μυοκαρδίτιδα (στο 29% των περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας συνυπάρχει μυοσίτιδα) και προηγείται αυτής κρούοντας τον κώδωνα κινδύνου για τους ασθενείς που λαμβάνουν αυτού του τύπου ανοσοθεραπεία (31).

Για να τεθεί η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας από ICIs χρησιμοποιούνται τόσο εργαστηριακές εξετάσεις (τροπονίνη I, T, νατριουρητικά πεπτίδια) όσο και απεικονιστικές δοκιμασίες όπως διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς για ανεύρεση διαταραχών κινητικότητας καρδιακών τοιχωμάτων και μαγνητική τομογραφία καρδιάς για ανεύρεση οιδήματος- φλεγμονής στο μυοκάρδιο και πιο συγκεκριμένα τμηματικής κατανομής της καθυστερημένης ενίσχυσης του γαδολινίου στο μυοκάρδιο (33). Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι το τελευταίο εύρημα, απουσιάζει στο 20-30% των περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας από ICI, κάνοντας ακόμα πιο επιτακτική την ανάγκη διενέργειας

ενδομυοκαρδιακής βιοψίας για την οριστική διάγνωση (31). Όσον αφορά την πρόληψη, συνιστάται η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος, υπερηχογραφήματος και μέτρηση καρδιακών βιοδεικτών και συγκεκριμένα τροπονίνης πριν την έναρξη της ανοσοθεραπείας με παράγοντες ICI και πριν από καθένα από τα τρία πρώτα σχήματα, προκειμένου να ανευρεθούν οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιοτοξικότητα από ICIs (31).

Σε κάθε περίπτωση υποψίας μυοκαρδίτιδας και διάγνωσης της με χρήση εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων και βιοψίας μυοκαρδίου, η αντιμετώπιση συνοψίζεται σε τρεις θεραπευτικούς πυλώνες: διακοπή χορήγησης των αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού, ανοσοκατασταλτική αγωγή και περαιτέρω έλεγχο και παρακολούθηση για εμφάνιση άλλων καρδιαγγειακών συμβάντων. Όσον αφορά την ανοσοκατασταλτική αγωγή, πρώτης γραμμής θεραπείας θεωρείται η πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη σε δόση 1-2mg/kg ημερησίως. Σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στα κορτικοστεροειδή εντός 48 ωρών (εμφάνιση νέων συμπτωμάτων, περαιτέρω αύξηση τιμών τροπονίνης, ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές), μπορεί να εφαρμοστεί δεύτερης γραμμής θεραπεία με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες, τακρόλιμους, μυκοφαινολική μοφετίλη ή ακόμα και πλασμαφαίρεση. Επιπλέον, επί αποτυχίας θεραπευτικής ανταπόκρισης και στη δεύτερης γραμμής θεραπεία, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει πιθανή θετική επίδραση της αβατασέπτης (αγωνιστής των υποδοχέων CTLA-A) και της αλεμουζουμάμπης, η οποία μέσω της σύνδεσης της με το CD52 προκαλεί καταστροφή των περιφερικών λεμφοκυττάρων μέσω του συμπληρώματος (6, 35).

Στην παρακάτω εικόνα (εικόνα 9) απεικονίζεται ένας συνοπτικός διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος διαχείρισης μυοκαρδίτιδας προκαλούμενης από τους ICIs.



Εικόνα 9- Συνοπτικός αλγόριθμος προσέγγισης περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας προκαλούμενης από τους ICIs (Πηγή: Moradi A, Kodali A, Okoye C, Klein DH, Mohamoud I, Olanisa OO, et al. A Systematic Review of Myocarditis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: How Concerning Is the Most Common Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors? *Cureus*. 2023;15(7))

II. ΓΡΙΠΗ

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, η συμμετοχή του μυοκαρδίου στις περιπτώσεις λοιμώξεων από ιούς γρίπης παρατηρείται σε ποσοστό 0-11%. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει γενικευμένα συμπτώματα ιογενούς συνδρομής και σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας όσο επιπλέκεται η νόσος με συμμετοχή του μυοκαρδίου. Τα

κλασσικά υπερηχογραφικά ευρήματα που συχνά παρατηρούνται είναι η σφαιρική, γενικευμένη υποκινησία με ή χωρίς περικαρδιακή συλλογή , άλλοτε άλλου βαθμού διάταση καρδιακών κοιλοτήτων και ανεπάρκεια των κολποκοιλιακών βαλβίδων. Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει από την μία αιμοδυναμική υποστήριξη με ινότροπα ή με μηχανική υποβοήθηση της κυκλοφορίας με μέθοδο ECMO επί αποτυχίας των πρώτων και από την άλλη αναπνευστική υποστήριξη ακόμα και με επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Ωστόσο ο ρόλος της αντιϊκής και ανοσοκατασταλτικής αγωγής στην περίπτωση της μυοκαρδίτιδας από ιό γρίπης δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί. Η θνητότητα της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας από ιό H1N1 αγγίζει το 39%, ενώ εκτοξεύεται στο 83% στους ασθενείς χωρίς ικανοποιητική ανταπόκριση στην αρχική αγωγή . Ευτυχώς το υψηλό ποσοστό θνητότητας μπορεί να μειωθεί σημαντικά σε <20% με την χρήση των μεθόδων μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας. Παρά την σημαντική θνητότητα, οι ασθενείς που θα επιβιώσουν της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας, προβλέπεται να έχουν μια άριστη μακροχρόνια πρόγνωση με ανάκαμψη της καρδιακής λειτουργίας, γεγονός το οποίο επισημαίνει την αξία της έγκαιρης διάγνωσης και αιμοδυναμικής σταθεροποίησης κατά την οξεία φάση της νόσου. (36)

III. COVID

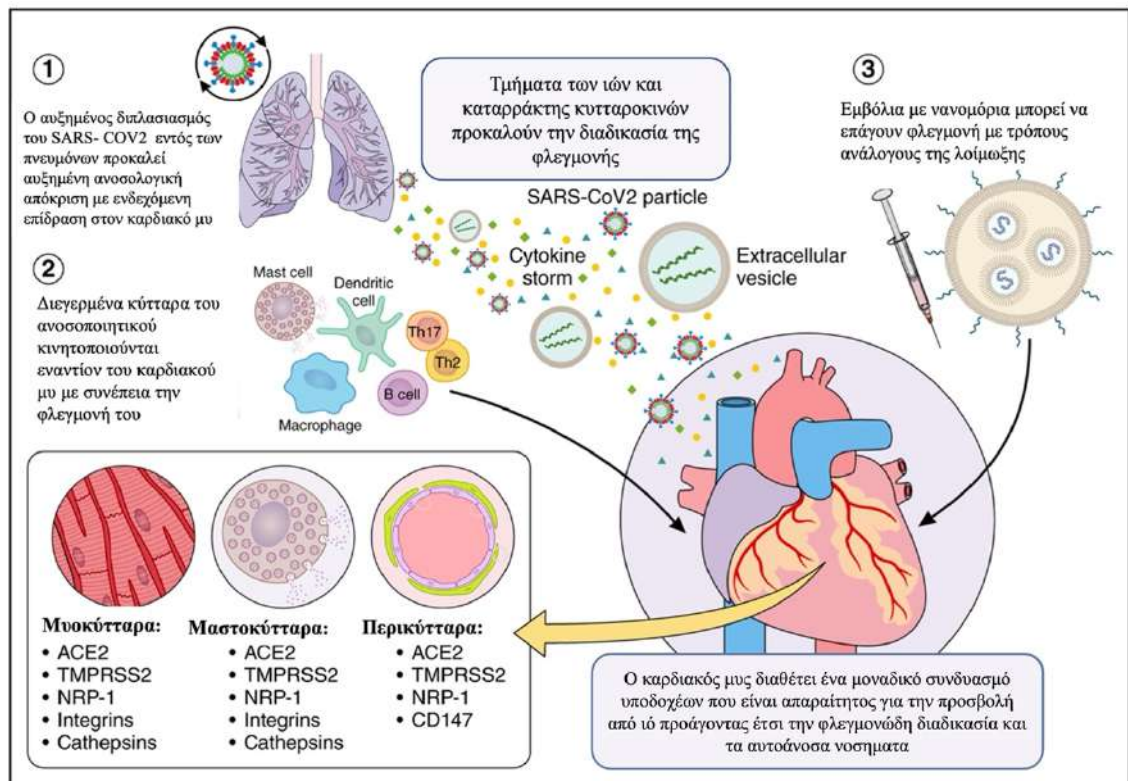
Από το 2019, οπότε και έγινε γνώστη η ύπαρξη του ιού SARS-COV2, και με την εξάπλωση τόσο της πανδημίας COVID-19 όσο και της εφαρμογής του εμβολιασμού έναντι αυτής, ολοένα και περισσότερα στοιχεία έχουν δημοσιευτεί στην διεθνή βιβλιογραφία για τα χαρακτηριστικά της νόσου και τις απώτερες επιπλοκές της. Σ' αυτές περιλαμβάνονται σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), καταπληξία, διαταραχές πήξης τόσο με θρομβωτικά όσο και με αιμορραγικά συμβάντα, εγκεφαλικά επεισόδια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και οξεία μυοκαρδιακή βλάβη. Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές ανευρίσκονται σε ποσοστό 7.2% των περιστατικών νόσησης από COVID-19 (37-39). Τόσο η ίδια η νόσηση COVID όσο και τα mRNA εμβόλια έναντι του ιού έχουν συσχετιστεί με περιστατικά μυοκαρδίτιδας (40).

Όσον αφορά την λοίμωξη COVID, αυτή συνήθως παρουσιάζεται με πιο σοβαρή κλινική εικόνα με αιμοδυναμική επιβάρυνση (ταχυκαρδία με εκσεσημασμένη υπόταση στις

περισσότερες περιπτώσεις) παράλληλα με αναπνευστική προσβολή κ χαρακτηρίζεται από κακή πρόγνωση. Η επίπτωση της μυοκαρδιακής προσβολής ανέρχεται σε 0.004-0.04% των περιστατικών COVID-19 συνολικά με το ποσοστό αυτό να αυξάνεται στο 0.1-1% στους νοσηλευόμενους ασθενείς, πιθανώς λόγω της βαρύτητας της νόσησής τους (41). Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει συμπτώματα όπως θωρακικό άλγος, ναυτία- έμετος, πυρετός, αίσθημα παλμών, δύσπνοια ή ακόμα και νεομφανιζόμενη, ταχεία έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας που αντικατοπτρίζεται σε πτώση του κλάσματος εξωθήσεως και σε σημαντική αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων, περικαρδιακή συλλογή που μπορεί να φτάσει ακόμα και σε επιπωματισμό σ' ένα ποσοστό 12%, μέχρι και καρδιογενή καταπληξία με τα ποσοστά θνητότητας να κυμαίνονται μεταξύ 13-19% (41), αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις να αγγίζουν ακόμα και το 27%. Ωστόσο ο βαθμός της μυοκαρδιακής προσβολής δεν αποδεικνύεται να είναι ανάλογος της αναπνευστικής νόσου. Έτσι περιστατικά μυοκαρδίτιδας έχουν παρατηρηθεί ακόμα και σε περιπτώσεις ήπιας αναπνευστικής λοίμωξης, γεγονός που κάνει επιτακτική την επαγρύπνηση και την ετοιμότητα των υγειονομικών που διαχειρίζονται περιστατικά νόσησης από COVID-19 (42). Δεν παρατηρούνται διαφορές στον επιπολασμό και την επιβίωση μεταξύ των δύο φύλων (43).

Όσον αφορά τον πιθανό παθοφυσιολογικό μηχανισμό της μυοκαρδιακής προσβολής, έχει προταθεί τόσο η άμεση προσβολή του μυοκαρδίου από τον ιό μέσω των υποδοχέων του μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγιοτενσίνης (ACE2), οι οποίοι εντοπίζονται σε μεγάλο ποσοστό στις μεμβράνες των μυοκαρδιακών κυττάρων (σύμφωνα με μελέτες στο 7.5% των μυοκαρδιακών κυττάρων), όσο και ανοσολογικοί μηχανισμοί, όπως η υπέρμετρη ανοσολογική απόκριση μέσω του καταρράκτη κυτταροκινών IL-2, 6, 10 και του TNF-α και η μοριακή μίμηση μεταξύ των πρωτεϊνών της κάψας του ιού και των πρωτεϊνών των μυοκαρδιακών κυττάρων (20, 44, 45). Αναφορικά με τους υποδοχείς ACE2, αυτοί εκφράζονται σε διάφορους ιστούς του ανθρώπινου σώματος, πέραν του μυοκαρδίου, όπως στα κύτταρα των κυψελίδων και των βρόγχων του πνευμονικού παρεγχύματος, στον εγκέφαλο, στους νεφρούς και στο λεπτό και παχύ έντερο. Η σύνδεση της πρωτεΐνης-ακίδας του ιού SARS-COV 2 στους υποδοχείς ACE2 και στη συνέχεια η αποκοπή του συμπλέγματος πρωτεΐνης- υποδοχέα από το ένζυμο μεμβράνης TMPRSS 2 (transmembrane serine protease-2) διευκολύνει την είσοδο του ιού στα προσβεβλημένα κύτταρα με τη βοήθεια και άλλων επικουρικών πρωτεϊνών, όπως NRP 1 (neuropilin 1 receptor), CD147, integrin α5β1, cathepsin B/L, αρχίζοντας έτσι τον καταρράκτη της φλεγμονώδους διεργασίας της μυοκαρδίτιδας. Τόσο οι υποδοχείς ACE2 όσο και οι

επικουρικές πρωτεΐνες ανευρίσκονται τόσο στα μυοκαρδιακά κύτταρα όσο και στα περικύτταρα γύρω από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα μακροφάγα και στα mastοκύτταρα, πυροδοτώντας έτσι μια συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση μέσω του καταρράκτη κυτταροκινών και κατ' επέκταση σε ιστικό remodeling και ίνωση (45). Συνοπτικά η παραπάνω διαδικασία απεικονίζεται στην εικόνα 10.



Εικόνα 10 – Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μυοκαρδιακής προσβολής από τον ιό SARS-COV 2

(Πηγή: Fairweather D, Beetler DJ, Di Florio DN, Musigk N, Heidecker B, Cooper LT, Jr. COVID-19, Myocarditis and Pericarditis. *Circ Res.* 2023;132(10):1302-19.)

Άλλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που θεωρούνται υπεύθυνοι για τη μυοκαρδιακή προσβολή είναι διαταραχές στην στεφανιαία κυκλοφορία (π.χ. ρήξη αθηρωματικής πλάκας ή δημιουργία ενδοαυλικών θρόμβων), ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιικών φαρμάκων και ηλεκτρολυτικές διαταραχές που ενδέχεται να προκύψουν και να μην αντιμετωπιστούν έγκαιρα κατά την νόσηση (37). Σύμφωνα με τις υπάρχουσες μελέτες, η πιθανότητα μυοκαρδίτιδας επαγόμενης από το COVID είναι 7 φορές μεγαλύτερη στους μη εμβολιασμένους συγκριτικά με τους εμβολιασμένους (13).

Όσον αφορά την διάγνωση, όπως και στις άλλες περιπτώσεις κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας, gold standard μέθοδος θεωρείται η ενδομυοκαρδιακή βιοψία όπου

παρατηρείται κυρίως διήθηση από μακροφάγα CD68+, λιγότερο από T-λεμφοκύτταρα και πιο σπάνια από ηωσινόφιλα ή μεικτή (45, 46). Ωστόσο λόγω των κινδύνων και των τεχνικών δυσκολιών της μεθόδου ως επεμβατικής διαδικασίας, προτιμάται συχνότερα η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς για τον ορισμό της διάγνωσης τα ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας της οποίας αγγίζουν το 88% και το 96%, αντίστοιχα (41). Για να τεθεί η διάγνωση απαιτούνται 2 παράμετροι: αύξηση του χρόνου T2 ως ενδεικτική οιδήματος και αύξηση του χρόνου χαλάρωσης T1 ή αύξηση του εξωκυττάριου όγκου ή αυξημένη καθυστερημένη ενίσχυση γαδολινίου ως ενδεικτική φλεγμονής/ νέκρωσης. Πέρα από τον καθορισμό της διάγνωσης, στοιχεία από την μαγνητική τομογραφία έχουν καθοριστικό ρόλο στην πρόγνωση της νόσου. Έτσι, η καθυστερημένη ενίσχυση του γαδολινίου στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, καθώς και η παρατεταμένη παραμονή της όψιμης ενίσχυσης του γαδολινίου μετά το πέρας της οξείας φάσης της νόσου που είναι ενδεικτική μυοκαρδιακής νέκρωσης/ ίνωσης αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την θνητότητα, την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας, τον αρρυθμιολογικό κίνδυνο και την ανάγκη για μεταμόσχευση (15, 26, 41, 46). Γι' αυτό και προτείνεται η παρακολούθηση αυτών των ευρημάτων με επαναληπτική μαγνητική τομογραφία σε διάστημα 4 έως 8 μηνών από την ύφεση της οξείας φάσης (41).

Οι ασθενείς με κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα στα πλαίσια νόσησης εμφανίζουν συχνότερα αναπνευστική ανεπάρκεια και έτσι επωφελούνται περισσότερο από την εφαρμογή τεχνικής εξωσωματικής οξυγόνωσης με μεμβράνη με φλεβοαρτηριακή αναστόμωση (venoarterial extracorporeal membrane oxygenator va-ECMO), η οποία υποστηρίζει την καρδιοαναπνευστική λειτουργία των ασθενών μέχρι την υποχώρηση της φλεγμονής και την άρση του αναστρέψιμου αιτίου του καρδιογενούς σοκ. Επιπλέον στη θεραπεία παράλληλα με την αντιϊκή αγωγή έναντι του SARS- COV, σημαντική θέση κατέχουν τα κορτικοστεροειδή και η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, έχοντας ως κύριο μηχανισμό δράσης τον περιορισμό της φλεγμονώδους διαδικασίας και κατ' επέκταση της μυοκαρδιακής καταστροφής (42).

Από την άλλη, η μυοκαρδίτιδα μετά από εμβολιασμό έναντι του ιού SARS-COV2 με mRNA εμβόλια συνήθως παρουσιάζει πιο ήπια και βραχυχρόνια κλινική εικόνα με περιορισμό της συμπτωματολογίας μόνο στο καρδιαγγειακό σε αντίθεση με την μυοκαρδίτιδα στα πλαίσια λοίμωξης COVID οπού παρατηρείται και σημαντική αναπνευστική επιβάρυνση (40, 47). Ο Diaz και οι συνεργάτες του σε άρθρο τους ανέφεραν ότι η επίπτωση της νόσου ήταν 1 σε 100000 εμβολιασμούς (20, 48). Από την βιβλιογραφία και τα καταγεγραμμένα περιστατικά, πιο επιρρεπείς φαίνεται να είναι οι

άνδρες νεαρής ηλικίας με τον σχετικό κίνδυνο να αυξάνεται περίπου κατά 4.4 φορές στους άρρενες (43). Η έναρξη των συμπτωμάτων κυρίως προσδιορίζεται κατά μέσο όρο 3-11 ημέρες μετά την δεύτερη δόση του εμβολιαστικού σχήματος (45). Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της μυοκαρδίτιδας επικεντρώνεται στην υπέρμετρη ανοσολογική απόκριση που προκαλείται από διεγερμένα λεμφοκύτταρα σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα δημιουργώντας συμπλέγματα πρωτεϊνών- ακίδας με IgG αντισώματα τα οποία στη συνέχεια συνδέονται με υποδοχείς ACE2 ξεκινώντας έτσι μια φλεγμονώδη διεργασία αντίστοιχη αυτής στην νόσηση από COVID-19 που περιγράφηκε προηγουμένως (45, 46). Τα παθολογοανατομικά ευρήματα είναι ανάλογα της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας από λοίμωξη COVID με διήθηση του ιστού από μακροφάγα και λεμφοκύτταρα (45). Η κλινική εικόνα συνήθως περιλαμβάνει γενικότερα συμπτώματα όπως αδυναμία και κόπωση, καθώς και θωρακικό άλγος με αύξηση των μυοκαρδιακών ενζύμων (κυρίως της τροπονίνης) (46, 47), ενώ σε καρδιογενή καταπληξία ενδέχεται να καταλήξει σ' ένα ποσοστό 11% (43). Παρόλα αυτά, η θνητότητα είναι σχεδόν η ίδια με την μυοκαρδίτιδα από λοίμωξη COVID αγγίζοντας σχεδόν το 27%.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι θεραπευτικοί άξονες για την αντιμετώπιση της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας είναι από την μία η υποστήριξη της κυκλοφορίας και από την άλλη η ανοσοκατασταλτική αγωγή.

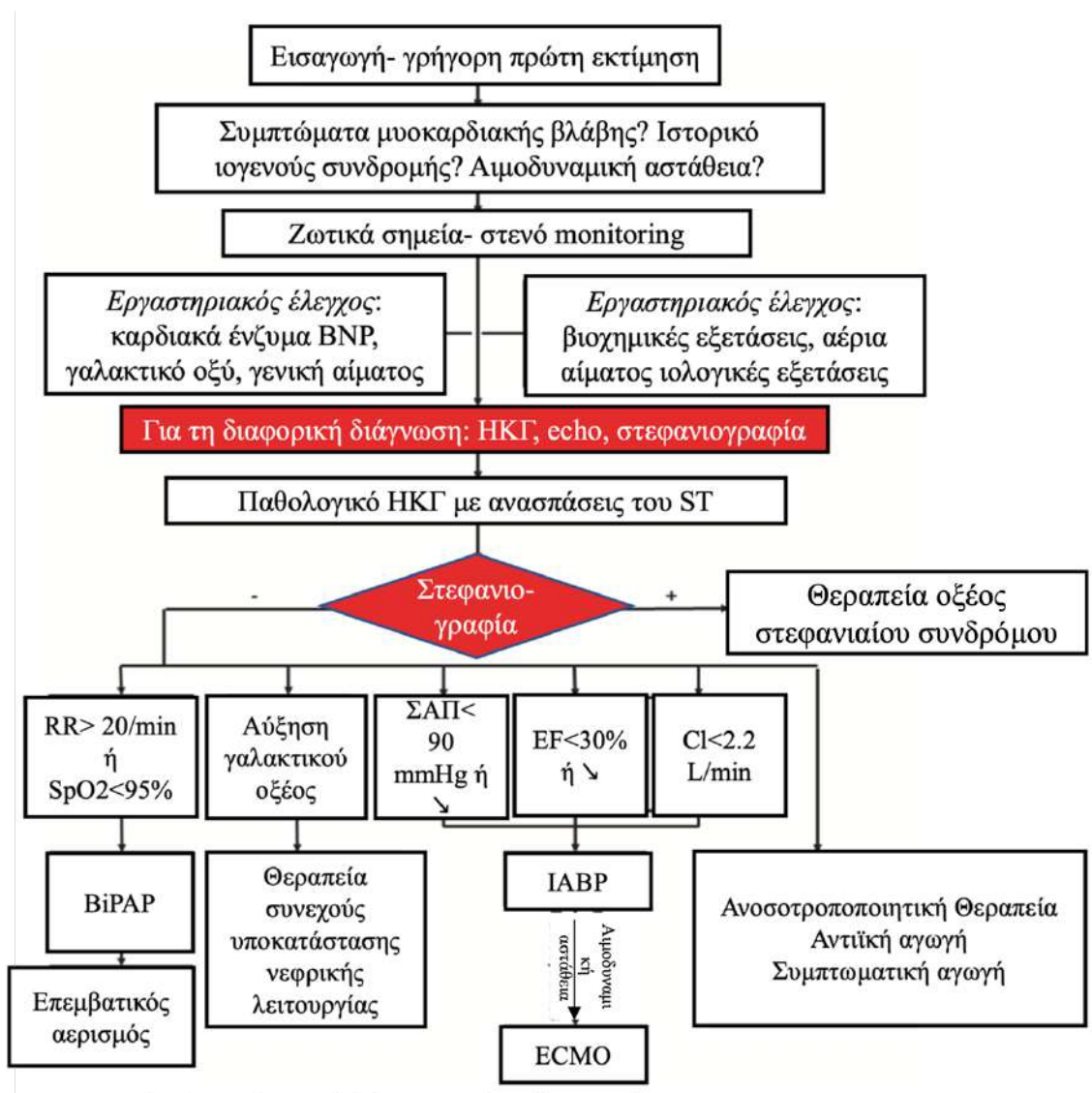
Η υψηλή κλινική υποψία και η έγκαιρη διάγνωση θεωρούνται απαραίτητα για την ορθότερη και αποτελεσματικότερη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών, καθώς και για την βέλτιστη πρόγνωση τους (49). Η βελτίωση των εφαρμοζόμενων θεραπειών τα τελευταία χρόνια έχει οδηγήσει σε μείωση της θνητότητας από 50% που είχε καταγραφεί παλαιότερα σε λιγότερο από 5% (17).

Η πιο συχνή πρώτη κλινική εκδήλωση της νόσου είναι η καρδιογενής καταπληξία, η οποία πρέπει έγκαιρα να αντιμετωπιστεί με επιθετική χορήγηση ινοτρόπων και μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας όπου κρίνεται αυτό απαραίτητο. Το καρδιογενές σοκ συχνά συνοδεύεται και από αρρυθμίες. Σύμφωνα με Ευρωπαϊκή Μελέτη για την επιδημιολογία

και την θεραπεία φλεγμονωδών μυοκαρδιοπαθειών, 80% των ασθενών με πιθανή μυοκαρδίτιδα εμφανίζουν αρρυθμία. Πιο συχνή είναι η εκδήλωση ταχυαρρυθμιών, κολπικών και κοιλιακών, ενώ βραδυαρρυθμίες παρατηρούνται πιο σπάνια και κυρίως σε περιπτώσεις σαρκοείδωσης, νόσου Chagas και αυτοάνοσων νοσημάτων. Η αρρυθμιογένεση έγκειται στις περισσότερες περιπτώσεις στην ύπαρξη οιδήματος και ίνωσης στο μυοκάρδιο. Γι' αυτό και ασθενείς με όψιμη ενίσχυση γαδολονίου στην μαγνητική καρδιάς έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εκδηλώσουν κοιλιακές αρρυθμίες.

Ανεξάρτητα από το αίτιο της μυοκαρδίτιδας, πρώτο καθοριστικό βήμα της θεραπείας είναι η υποστήριξη της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας είτε με χορήγηση ινοτρόπων είτε με συσκευές μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας μέχρι την αποκατάσταση της λειτουργίας της καρδιάς και των υπόλοιπων οργάνων (bridge-to-recovery) ή την μόνιμη λύση της μεταμόσχευσης καρδιάς (bridge-to-transplantation). Για τον καθορισμό της καταλληλότερης φαρμακευτικής ή μηχανικής υποστήριξης της αιμοδυναμικής κατάστασης των ασθενών και τη διαρκή παρακολούθησή τους σημαντικό θεωρείται το συνεχές αιμοδυναμικό monitoring, ακόμα και με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό και καθορισμό πνευμονικών αντιστάσεων και πιέσεων πλήρωσης, καθώς και η συνεχής εκτίμηση της λειτουργίας των οργάνων μέσω βιοχημικών εξετάσεων (20). 2-20% των ασθενών με κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα, ανεξαρτήτου τύπου, αναμένεται να χρειαστούν μηχανική υποστήριξη, με τον ιδιοπαθή τύπο και τον τύπο που σχετίζεται με υπερευαισθησία να παρουσιάζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά (19.7% και 15.6% αντίστοιχα) (2). Η προσωρινή φαρμακευτική ή μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας σκοπό επίσης έχει την βελτιστοποίηση της πλήρους φαρμακευτικής αγωγής για την καρδιακή ανεπάρκεια (ανταγωνιστές αλδοστερόνης, αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης, β- αποκλειστές, ανταγωνιστές υποδοχέων SGLT2, διουρητικά) από την οποία θα επωφεληθεί ο ασθενής (6, 20). Οι μακροχρόνιες συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVADs) δεν έχουν θέση στην αρχική αντιμετώπιση της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας παρά μόνο επί μη ανταπόκρισης με τις βραχυχρόνιες συσκευές και ως γέφυρα για την μεταμόσχευση. Τα ποσοστά επιτυχίας της μεταμόσχευσης είναι τα ίδια όπως στα υπόλοιπα αίτια προχωρημένης καρδιακής ανεπάρκειας, με εξαίρεση την περίπτωση της γιγαντοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας όπου παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά υποτροπών (20-25% των καρδιακών μοσχευμάτων) (8). Πέρα από την υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος, συχνά κρίνεται απαραίτητη τόσο η αναπνευστική υποστήριξη είτε με μη επεμβατικό αερικό μηχανισμό

είτε με επεμβατικό και διασωλήνωση, αναλόγως της κατάστασης του ασθενούς, όσο και η νεφρική υποκατάσταση είτε με αιμοκάθαρση είτε με αιμοδιήθηση σε περίπτωση νεφρικής βλάβης και διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας (11). Στην εικόνα 11 απεικονίζεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος υποστήριξης της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας για την κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα.



Εικόνα 11 - Θεραπευτικός αλγόριθμος διαχείρισης κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας

(Πηγή: Hang W, Chen C, Seubert JM, Wang DW. Fulminant myocarditis: a comprehensive review from etiology to treatments and outcomes. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):287.)

I. ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η ανοσοκατασταλτική αγωγή θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας και κυρίως της ηωσινοφιλικής, της γιγαντοκυτταρικής, της καρδιακής σαρκοείδωσης και της σχετιζόμενης με αυτοάνοσα νοσήματα.

Πρώτης γραμμής ανοσοτροποποιητική θεραπεία, ανεξαρτήτως από το αίτιο και τον τύπο της μυοκαρδίτιδας, θεωρούνται τα κορτικοστεροειδή με δόσεις εφόδου (συνήθως 1g μεθυλπρεδνιζολόνης ημερησίως για 3 ημέρες) που ακολουθείται με σταδιακά μειωμένη δόση πρεδνιζολόνης. Αναλόγως του τύπου της μυοκαρδίτιδας και της κλινικής ανταπόκρισης ενδέχεται να προστεθεί στην αγωγή επιπρόσθετος ανοσοτροποποιητικός παράγοντας όπως ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη, αζαθειοπρίμη, κυκλοσπορίνη, μυκοφαινολική μοφετίλη, θυμοσφαιρίνη ή να γίνει πλασμαφαίρεση (π.χ. σε περίπτωση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου). Επιπλέον υπό μελέτη είναι στοχευμένοι παράγοντες όπως έναντι ιντερλευκίνης 1 (Anakinra) και έναντι ιντερλευκίνης 17 (secukinumab) (2, 16).

Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 4) παρατίθενται προτεινόμενα σχήματα ανοσοκατασταλτικής αγωγής για κάθε ιστολογικό τύπο κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα της τρέχουσας βιβλιογραφίας.

Πίνακας 4

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΣΧΟΛΙΑ
Λεμφοκυτταρική	• Πρεδνιζολόνη 1 mg/kg/day για 1 μήνα με σταδιακό tapering σε διάστημα 5 μηνών + Αζαθειοπρίμη 2 mg/kg/day για 6 μήνες • Μεθυλπρεδνιζολόνη iv 1g bolus για ≥ 1 ημέρες $\rightarrow$ 1mg/kg/day με σταδιακό tapering • MMF αρχικά 1g/day $\rightarrow$ 2g/day σε 4 εβδ. $\rightarrow$ 3g/day αν κρίνεται απαραίτητα, σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη	MMF: off label
Γιγαντοκυτταρική	• Μεθυλπρεδνιζολόνη 10 mg/kg IV bolus + antiCD3 Ab 5mg/day για 10 ημέρες $\downarrow$ • Πρεδνιζολόνη 1 mg/kg/day + Κυκλοσπορίνη 1 (στόχος: 150-300ng/ml) + Αζαθειοπρίμη 2 mg/kg/day	
Ηωσινοφιλική	• Μεθυλπρεδνιζολόνη iv 1g bolus για ≥ 1 ημέρες $\rightarrow$ 1mg/kg/day με σταδιακό tapering • Πρεδνιζολόνη 1 mg/kg/day με σταδιακό tapering + Μεθοτρεξάτη 7.5-20mg εβδομαδιαίως (ή Αζαθειοπρίμη 1-2 mg/kg/day) • MMF 1-3g/day • Θεραπεία υποκείμενου νοσήματος (π.χ. αυτοάνοσα, παρασιτώσεις)	MMF: off label
Καρδιακή Σαρκοείδωση	• Πρεδνιζολόνη 1 mg/kg/day με σταδιακό tapering + Μεθοτρεξάτη 7.5-20mg εβδομαδιαίως (ή Αζαθειοπρίμη 1-2 mg/kg/day) • MMF 1-3g/day • Σε μη απόκριση μεθοτρεξάτη 15-20mg εβδομαδιαίως σε συνδυασμό με iv infliximab 5mg/kg στις εβδομάδες 0-2-4 και στην συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες	MMF: off label
MMF: mycophenolate mofetil		

(Πηγή: Giordani AS, Baritussio A, Vicenzetto C, Peloso-Cattini MG, Pontara E, Bison E, et al. Fulminant Myocarditis: When One Size Does Not Fit All - A Critical Review of the Literature. Eur Cardiol. 2023;18:e15.)

Ακόμα και στην περίπτωση της ιογενούς κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας, έχει βρεθεί ότι ο καταρράκτης κυτταροκινών θεωρείται περισσότερο καταστροφικός και επιβλαβής συγκριτικά με το ίδιο το ιολογικό φορτίο, αναδεικνύοντας έτσι το πολύ σημαντικό ρόλο της ανοσοτροποποιητικής αγωγής στη θεραπευτική αντιμετώπιση (16-18). Στην τελευταία περίπτωση, εφόσον έχει ανιχνευθεί κάποιος ιός ως αιτιολογικός παράγοντας, μπορεί να χορηγηθεί στοχευμένη αντιϊκή αγωγή και συγκεκριμένα αναστολείς νευραμινιδάσης (οσελταμιβίρη, περαμιβίρη) για την γρίπη Α και Β, ανάλογα γουανοσίνης ως αναστολείς σύνθεσης του ιικού DNA (π.χ. ακυκλοβίρη έναντι του ιού Epstein-Barr, γκανσικλοβίρη έναντι κυτταρομεγαλοϊού) και ιντερφερόνη ειδικά στην περίπτωση υποψίας λοίμωξης από εντεροϊό (11).

II. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Η φαρμακευτική υποστήριξη της κυκλοφορίας επιτυγχάνεται με την χορήγηση ινοτρόπων. Από τις αγγειοσπαστικές ουσίες αυτή η οποία προτιμάται είναι η νορεπινεφρίνη συγκριτικά με την ντοπαμίνη λόγω μικρότερης πιθανότητας επαγόμενων αρρυθμιών.(6)

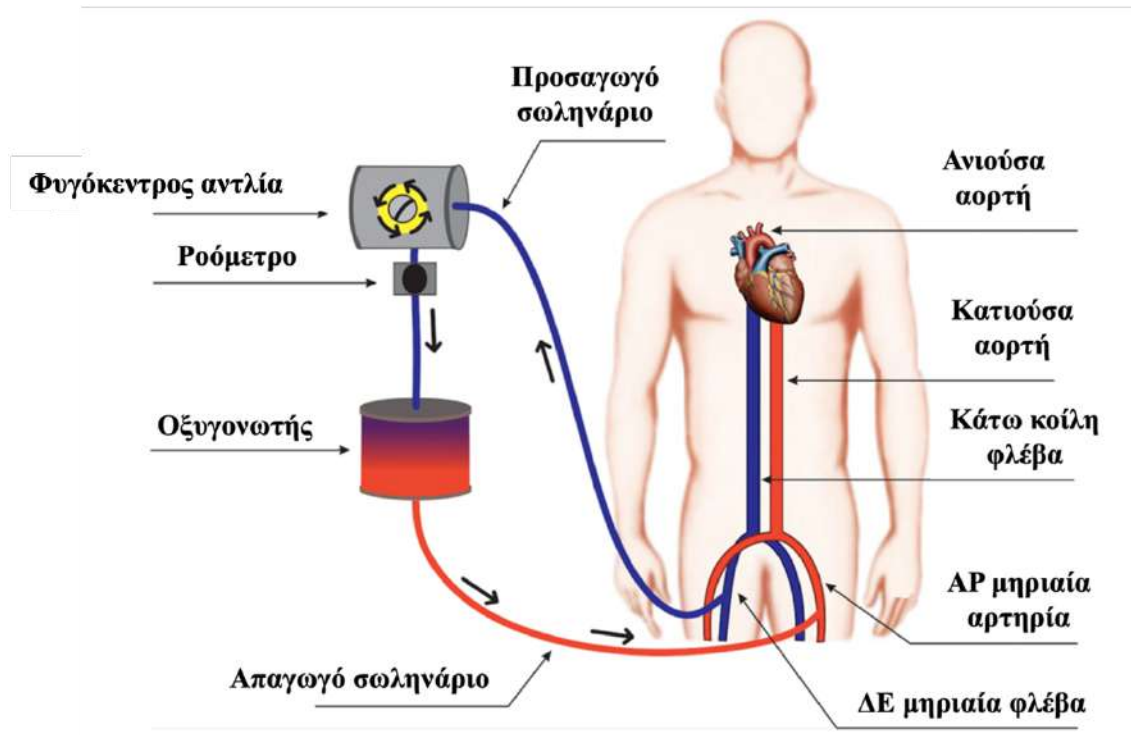
III. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Σε ασθενείς με χαμηλή καρδιακή παροχή που δεν παρουσιάζουν ανταπόκριση στην βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, κρίνεται σκόπιμη η εφαρμογή μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας (MCS) (18, 50). Μάλιστα πρόσφατες μελέτες δείχνουν θετική επίδραση της μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας σε κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στην μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση, την αντιμετώπιση της φλεγμονής και ίνωσης, στο μεταβολισμό του ασβεστίου αυξάνοντας έτσι στην αποκατάσταση της καρδιακής λειτουργίας, ειδικά όταν η μηχανική υποστήριξη εφαρμοστεί στα πρώιμα στάδια της νόσου πριν την έναρξη πολυοργανικής ανεπάρκειας (7, 20).

Η πιο διαδεδομένη μέθοδος η οποία χρησιμοποιήθηκε αρχικά ήταν η ενδοαορτική αντλία με στόχο την μείωση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας και την ελαχιστοποίηση της κατανάλωσης οξυγόνου από τον μυοκαρδιακό ιστό, χωρίς ωστόσο να επαρκεί από μόνη της για την εξασφάλιση ικανοποιητικής καρδιακής παροχής και οξυγόνωσης. Έτσι πλέον η ευρέως εφαρμοσμένη μέθοδος είναι η εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη με φλεβοαρτηριακή αναστόμωση (venoarterial extracorporeal membrane oxygenator va-ECMO) για την υποστήριξη τόσο της καρδιακής όσο και της αναπνευστικής λειτουργίας με ποσοστό επιβίωσης 50-70% (5, 8, 51, 52). Το 2005 ο Asaumi και οι συνεργάτες ανέλυσαν μια από τις πρώτες σειρές ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εφαρμογή va-ECMO με ποσοστά επιβίωσης και εξόδου από το νοσοκομείο 56-87%(53). Στη σειρά που μελέτησαν ο Veronese και οι συνεργάτες τα ποσοστά επιβίωσης άγγιζαν το 74% (8). Οι ακριβείς ενδείξεις εφαρμογής του ECMO είναι οι εξής:

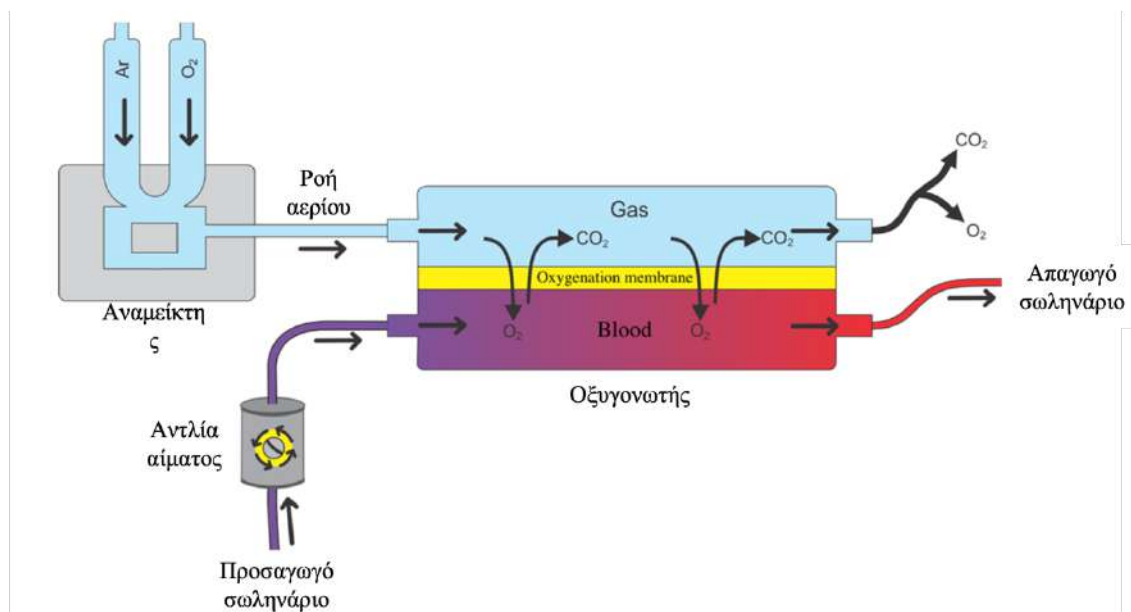
- καρδιακός δείκτης (CI cardiac index) $< 2\text{L}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$
- πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών αγγείων (PAWP) $> 20\text{mmHg}$
- υψηλές δόσεις ινóτροπων [ντοπαμίνη $> 15\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, επινεφρίνη $> 0.15\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ή νορεπινεφρίνη $> 0.15\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$]
- εμμένουσα μέση αρτηριακή πίεση $< 60\text{mmHg}$
- σταδιακά επιδεινούμενη μεταβολική οξέωση ($\text{PH}<7.3$ με γαλακτικό οξύ $>3.0\text{ mmol/L}$)
- ολιγουρία με όγκο ούρων $< 0.5\text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$
- ασταθής και ανεπαρκής κυκλοφορία μετά από επιτυχή ανάνηψη από καρδιακή ανακοπή
- δυνητικά θανατηφόρες αρρυθμίες (κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή) μη ελεγχόμενες φαρμακευτικά που προκαλούν αιμοδυναμική κατάρριψη (54, 55).

Συνοπτικά, τρόπος δράσης της va- ECMO βασίζεται στην άντληση αίματος από το δεξιό κόλπο και τη μεταφορά του στην αορτή ή κλάδους της (εικόνα 12) (56, 57). Η εφαρμογή του διακρίνεται σε κεντρική και περιφερική, με την τελευταία να κρίνεται πιο εύκολη, γρήγορη χωρίς να απαιτείται η παρουσία καρδιοχειρουργού. Το κύκλωμα ECMO αποτελείται από μια φυγοκεντρική αντλία, έναν οξυγονωτή μεμβράνης και από την κεντρική κονσόλα, για την λειτουργία της οποίας είναι απαραίτητη η χρήση αντιπηκτικών και κυρίως ηπαρίνης (εικόνα 13) (57).



Εικόνα 12 – Πορεία της ροής του αίματος εντός της συσκευής ECMO

(Πηγή: Chaves RCF, Rabello Filho R, Timenetsky KT, Moreira FT, Vilanova L, Bravim BA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. Rev Bras Ter Intensiva. 2019;31(3):410-24)



Εικόνα 13- Κύκλωμα ECMO

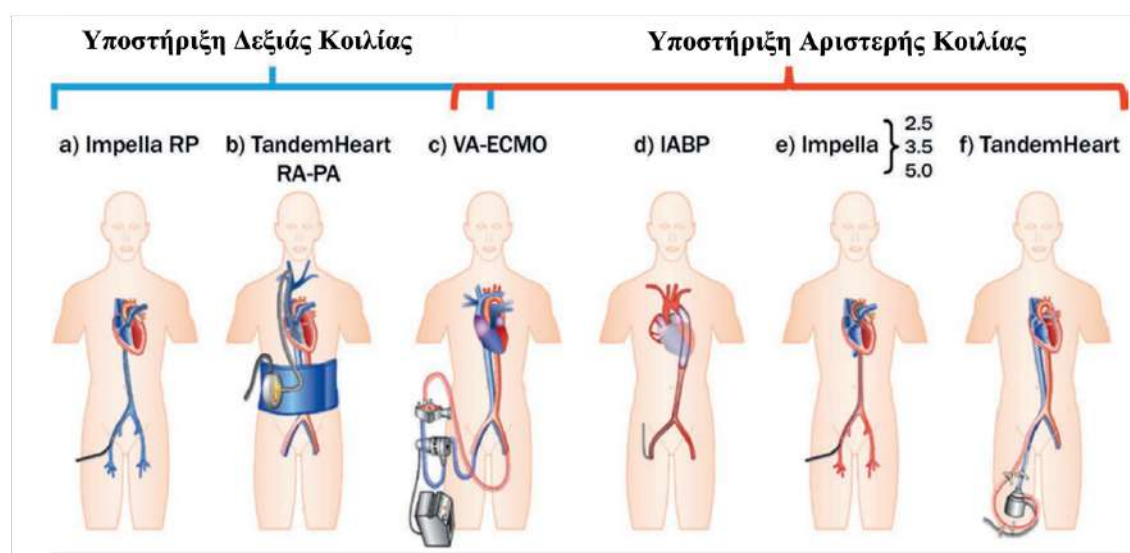
(Πηγή: Chaves RCF, Rabello Filho R, Timenetsky KT, Moreira FT, Vilanova L, Bravim BA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. Rev Bras Ter Intensiva. 2019;31(3):410-24)

Η αρχική ροή αίματος συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 3-3.5L/min και στη συνέχεια αυτή ρυθμίζεται βάσει των ενδείξεων λειτουργίας των περιφερικών οργάνων (π.χ. με χρήση αερίων αρτηριακού αίματος για την εκτίμηση του PH, κορεσμού μεικτού φλεβικού

αίματος, γαλακτικού οξέος και ρυθμού διούρησης, νεφρικής λειτουργίας, ηπατικής βιοχημείας και κυρίως τα επίπεδα χολερυθρίνης). Όταν η ροή μειωθεί περίπου σε 1L/min βάσει των ενδείξεων που προαναφέρθηκαν και επί ικανοποιητικής αιμοδυναμικής κατάστασης, μπορεί να ξεκινήσει ο σταδιακός απογαλακτισμός του ασθενούς από το κύκλωμα, ενώ σε αντίθετη περίπτωση, και κυρίως επί αυξημένων επιπέδων χολερυθρίνης ως επί πρώτης ένδειξης πολυοργανικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να αξιολογηθεί το ενδεχόμενο μετατροπής της βραχυχρόνιας καρδιακής υποστήριξης με ECMO σε μακροχρόνια υποστήριξη με χρήση συσκευών υποβοήθησης κοιλίας (VAD) (51).

Παρόλο που η συγκεκριμένη μέθοδος ωφελεί το μυοκαρδιακό έργο μειώνοντας το προφορτίο κατά 40-60% (17), μειονεκτεί στην προκαλούμενη αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας, αυξάνοντας έτσι και το μηχανικό έργο, την τοιχωματική τάση και τις διαστάσεις της αριστερής κοιλίας, τις πιέσεις στα πνευμονικά τριχοειδή, επηρεάζοντας την αιμάτωση των στεφανιαίων αγγείων, σταδιακά την αναδιαμόρφωση και την απόδοση της αριστερής κοιλίας και κατ' επέκταση την άρδευση των οργάνων (7, 58). Επιπλέον με την αύξηση του μηχανικού έργου της αριστερής κοιλίας δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος θετικής ανατροφοδότησης της φλεγμονώδους διαδικασίας με περαιτέρω αρνητική επίδραση στην λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (59) (εικόνα 15). Το μειονέκτημα αυτό μπορεί να αντιμετωπιστεί με συνδυασμό της μεθόδου va-ECMO με μέθοδο αποφόρτισης της αριστερής κοιλίας, όπως την ενδοαορτική αντλία, την TandemHeart και πιο συχνά την IMPELLA CP (12, 20, 58, 60). Η τελευταία εμφυτεύεται διαδερμικά και διαμέσου των αρτηριών και της αορτικής βαλβίδας στην αριστερή κοιλία απ' όπου αντλεί αίμα το οποίο προωθείται στην ανιούσα αορτή με ροή μέχρι και 4L/min, αποσυμφορώντας με αυτό τον τρόπο το έργο της αριστερής κοιλίας και μειώνοντας την τελοδιαστολική πίεση και όγκο. Ο συνδυασμός της IMPELLA και της va-ECMO δημιουργεί μία νέα μέθοδο, την ECMELLA, με μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας ανάρρωσης (68% έναντι 28% στην περίπτωση εφαρμογής μόνο του ECMO) και σημαντικότερη μείωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας (θνητότητα 47% έναντι 80% στην περίπτωση εφαρμογής μόνο του ECMO) (7, 20, 59). Αντίστοιχα, σε περίπτωση επιβάρυνσης και ανάγκης αποφόρτισης της δεξιάς κοιλίας, μπορεί να εμφυτευτεί το σύστημα IMPELLA RP, παράλληλα με το ECMO (20), ή ακόμα και στις δύο κοιλίες ταυτόχρονα για αμφικοιλιακή υποστήριξη δημιουργώντας το σύστημα BI-PELLA. Πέρα από την σύντομη αποφόρτιση των κοιλιών και την αιμοδυναμική υποστήριξη που παρέχει, το σύστημα IMPELLA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, με την ονομασία PROPELLA, ως γέφυρα μέχρι την ανάρρωση των ασθενών

από την κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα, έχοντας τα πλεονεκτήματα της αντιϊνωτικής και αντιφλεγμονώδους δράσης που υπάρχουν και στις LVADs (59). Στην εικόνα 14 απεικονίζονται οι συσκευές βραχυχρόνιας υποβοήθησης των κοιλιών και στον πίνακα 5 τα βασικά χαρακτηριστικά τους (61).



Εικόνα 14 – Συσκευές βραχυχρόνιας υποστήριξης δεξιάς και αριστερής κοιλίας

(Πηγή: Telukuntla KS, Estep JD. Acute Mechanical Circulatory Support for Cardiogenic Shock. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2020;16(1):27-35)

Πίνακας 5

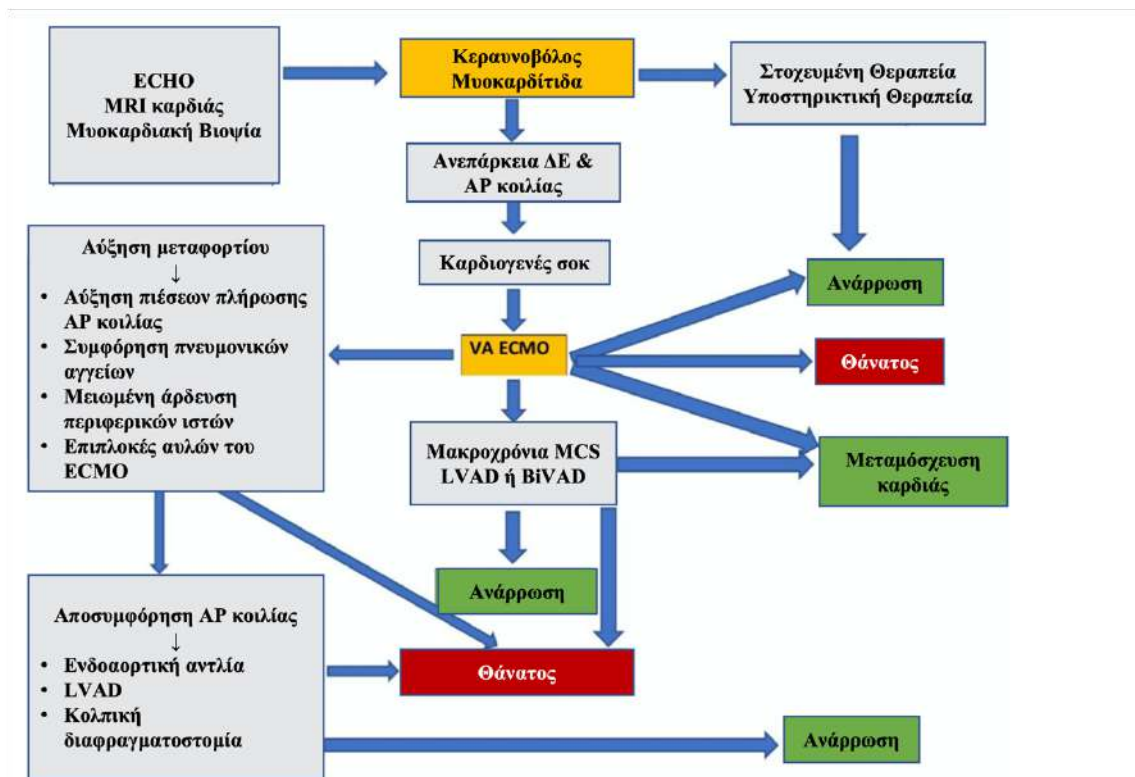
	IABP	IMPELLA	TANDEMHEART	ECMO
ΡΟΗ (L/MIN)	0.5-1	2.5-5	4-6	4-6
ΜΕΓΕΘΟΣ ΑΥΛΟΥ (F)	7-8	12-23	<u>ΠΡΟΣΑΓΩΓΟ</u> : 21 <u>ΑΠΑΓΩΓΟ</u> : 15-19	<u>ΠΡΟΣΑΓΩΓΟ</u> : 18-23 <u>ΑΠΑΓΩΓΟ</u> : 15-29
ΘΕΣΗ- ΠΡΟΣΒΑΣΗ	Κατιούσα αορτή μέσω της μηριαίας αρτηρίας	Άντληση αίματος από LV ή RV μέσω των μηριαίων αγγείων	<u>ΠΡΟΣΑΓΩΓΟ</u> : μηριαία φλέβα → αρ. κόλπος μέσω του μεσοκοιλιακού διαφράγματος	<u>ΠΡΟΣΑΓΩΓΟ</u> : μηριαία φλέβα → δεξιός κόλπος <u>ΑΠΑΓΩΓΟ</u> : μηριαία αρτηρία

			<u>ΑΠΑΓΩΓΟ:</u> μηριαία αρτηρία	
ΠΛΕΟΝΕ- ΚΤΗΜΑΤΑ	Εύκολη τοποθέτηση	Υποστήριξη RV και LV ανάλογα με τον τύπο συσκευής	- Μεγαλύτερη καρδιακή παροχή χωρίς επιβάρυνση της LV - Υποστήριξη RV και LV ανάλογα με τον τύπο συσκευής - Χρήση ακόμα και σε παθολογία αορτικής βαλβίδας ή σε θρόμβο LV	Καλύτερη καρδιοαναπνευστική υποστήριξη
ΜΕΙΟΝΕ- ΚΤΗΜΑΤΑ	- Περιορισμένη αιμοδυναμική υποστήριξη - Κίνδυνος τραυματισμός αορτής - Αντένδειξη σε σοβαρή ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας	- Επιπλοκές από αγγεία-ισχαιμία άκρων - Απαραίτητη η παρουσία καρδιοχειρουργού - Κίνδυνος αιμορραγίας ή αιμόλυσης	- Επεμβατική μέθοδος - Μεσοκοιλιακή επικοινωνία - Επιπλοκές από αγγεία-ισχαιμία άκρων	- Αύξηση μεταφορτίου LV - Αγγειακές επιπλοκές - Επιπλοκές ECMO (όπως αιμορραγίες, θρομβοπενία)
LV: left ventricle (αριστερή κοιλία), RV: right ventricle (δεξιά κοιλία)				

Πηγή: Telukuntla KS, Estep JD. Acute Mechanical Circulatory Support for Cardiogenic Shock. Methodist DeBakey Cardiovasc J. 2020;16(1):27-35)

Οι επιπλοκές που έχουν καταγραφεί από την εφαρμογή του ECMO είναι αιμορραγία- είναι η πιο συχνή και παρατηρείται σε ποσοστό 30-50% των ασθενών (20)- διαταραχές πήξης, θρομβώσεις, ισχαιμία άκρων, λοιμώξεις, νευρολογικά συμβάντα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια που συχνά χρειάζεται αιμοκάθαρση μέχρι και πολυοργανική ανεπάρκεια.

Παρόλα αυτά, τα αναμενόμενα οφέλη των μεθόδων μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας μπορούν να υπερκεράσουν τις πιθανότητες επιπλοκών (15).



Εικόνα 15- Θεραπευτική προσέγγιση κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας και ο ρόλος του ECMO

(Πηγή: Venkataraman S, Bhardwaj A, Belford PM, Morris BN, Zhao DX, Vallabhajosyula S. Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients with Fulminant Myocarditis: A Review of Contemporary Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2))

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Σημαντικοί παράγοντες που έχουν βρεθεί να παίζουν επιβαρυντικό ρόλο στην βραχυχρόνια και μακροχρόνια πρόγνωση των ασθενών είναι το χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως, η κεραυνοβόλος κλινική εικόνα κατά την αρχική φάση της νόσου, τα συγκοπτικά επεισόδια, η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας με ύπαρξη πνευμονικής υπέρτασης, ο παθολογοανατομικός τύπος της γιγαντοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας, η παράταση του QRS>120 ms, το θήλυ φύλο, η προχωρημένη ηλικία, η έκταση και η κατανομή της ενίσχυσης του γαδολινίου στην μαγνητική τομογραφία, οι επιπλοκές από την χρήση του ECMO (κυρίως η ισχαιμία άκρων, η αιμορραγία και η πολυοργανική

ανεπάρκεια), καθώς και οι υψηλοί τίτλοι ιντερλευκινών (κυρίως IL10), αντιπυρηνικών αντισωμάτων και αντισωμάτων έναντι των καρδιακών κυττάρων, υποδηλώνοντας ότι η κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα αυτοάνοσης αιτιολογίας χαρακτηρίζεται από χειρότερη πρόγνωση. Έτσι ασθενείς με τα παραπάνω χαρακτηριστικά πρέπει να παρακολουθούνται στενά και μακροχρόνια μετά την ανάρρωση τους για την πιθανότητα εμφάνισης απώτερων καρδιαγγειακών επιπλοκών (13, 17, 51). Αξιοσημείωτη επίσης είναι η παρατήρηση που έχει αναδειχθεί από διάφορες σειρές ασθενών σχετικά με την καλύτερη πρόγνωση με πλήρη ανάρρωση στις περιπτώσεις κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας συγκριτικά με την οξεία μυοκαρδίτιδα, γεγονός το οποίο πιθανώς οφείλεται στο μικρότερο ηλικιακό φάσμα των ασθενών με κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα (11, 20).

ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, ασθενείς μετά την αποδρομή κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας θα πρέπει να απέχουν από ανταγωνιστικά αθλήματα για διάστημα 3-6 μηνών λόγω του κινδύνου αρρυθμογένεσης σε έδαφος αποδράμουςας μυοκαρδιακής φλεγμονής (15) . Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία συνιστά την αποχή για 6 μήνες και στην συνέχεια εκτίμηση των ασθενών, ενώ η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συνιστά αποχή 3-6 μηνών και στην συνέχεια εκτίμηση με Holter ρυθμού, υπερηχογράφημα και δοκιμασία κοπώσεως (6).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα αποτελεί την ακραία μορφή του φάσματος της κλινικής οντότητας της μυοκαρδίτιδας. Η παθογένεια της έγκειται σε ποικίλα αίτια με κυριότερα τους ιούς, τα αυτοάνοσα νοσήματα και φαρμακευτικές ουσίες ή τοξίνες. Αν και ο ρόλος των φλεγμονωδών κυτταροκινών έχει διερευνηθεί σε άλλοτε άλλο βαθμό, συνεχώς νέα δεδομένα σχετικά με την αλληλεπίδραση των φλεγμονωδών παραγόντων και τον ρόλο του φλεγμονοσώματος έρχονται στο προσκήνιο, κάνοντας επιτακτική την ανάγκη εξατομικευμένης θεραπείας. Δυστυχώς παρά τις εξελίξεις στις θεραπευτικές

προσεγγίσεις της νόσου, και κυρίως στον τομέα των συσκευών μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας, όπως τα ECMO, η θνητότητα παραμένει αρκετά υψηλή και η πρόγνωση των ασθενών δεν δύναται να καθοριστεί ασφαλώς. Έμμεσα στοιχεία για τον καθορισμό της πρόγνωσης αποτελούν ηλεκτροκαρδιογραφικά και υπερηχογραφικά στοιχεία, ευρήματα από την μαγνητική τομογραφία καρδιάς, η βαρύτητα της κλινικής εικόνας, η παθολογοανατομική διάγνωση, καθώς και η ύπαρξη διαφόρων επιπλοκών κατά την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών, χωρίς ωστόσο να έχει καθοριστεί ένας σαφής αλγόριθμος για την ασφαλή πρόβλεψη της πρόγνωσης.

Δεδομένου των παραπάνω, πεδία για περαιτέρω έρευνα αποτελούν από τη μία η ανίχνευση πρώιμων προγνωστικών δεικτών και η δημιουργία ενός αλγορίθμου καθορισμού της πρόγνωσης των ασθενών που παρουσιάζουν εικόνα κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας, και από την άλλη η κατανόηση του ακριβούς ρόλου κάθε φλεγμονώδους παράγοντα στο παθοφυσιολογικό μονοπάτι της κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας με στόχο την εφαρμογή στοχευμένης ανοσοτροποποιητικής θεραπείας. Η κατανόηση του πυρήνα της παθογένειας της νόσου θα οδηγήσει λοιπόν στην τροποποίηση των παραγόντων που επιδρούν δυσμενώς στην πρόγνωση των ασθενών και στην μείωση του υψηλού ποσοστού θνητότητας της νόσου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Emily Seif LC, Bruce Goldman. Fulminant Myocarditis: A Review of the Current Literature. *US CARDIOLOGY REVIEW*. 2018.
2. Montero S, Abrams D, Ammirati E, Huang F, Donker DW, Hekimian G, et al. Fulminant myocarditis in adults: a narrative review. *J Geriatr Cardiol*. 2022;19(2):137-51.
3. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020;13(11):e007405.
4. Wang Z WY, Lin H, Wang S, Cai X, Gao D. Early characteristics of fulminant myocarditis vs non-fulminant myocarditis: a meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(14697).
5. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 48a-48d.
6. Robb D, Kociol LTC, James C. Fang, Javid J. Moslehi, Peter S. Pang, Marwa A. Sabe, Ravi V. Shah, Daniel B. Sims, Gaetano Thiene, Orly Vardeny and On behalf of the American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis, A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e69–e92.
7. Plonka J, Gawda R, Sacha J, Bugajski J, Brzostowicz T, Molsa M, et al. Fulminant myocarditis and acute heart failure in the light of new American Heart Association 2020 guidelines. Mechanical cardiac support and endomyocardial biopsy. What should be first? *Cardiol J*. 2022;29(4):714-7.
8. Giacomo Veronese EA, Manlio Cipriani, Maria Frigerio. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes. *Anatol J Cardiol*. 2018;19(4):279-86.
9. Giordani AS, Baritussio A, Vicenzetto C, Peloso-Cattini MG, Pontara E, Bison E, et al. Fulminant Myocarditis: When One Size Does Not Fit All - A Critical Review of the Literature. *Eur Cardiol*. 2023;18:e15.
10. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e579-e646.
11. Wang D, Li S, Jiang J, Yan J, Zhao C, Wang Y, et al. Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis. *Sci China Life Sci*. 2019;62(2):187-202.
12. Vishram-Nielsen JKK, Foroutan F, Rizwan S, Peck SS, Bodack J, Orchanian-Cheff A, et al. Patients with fulminant myocarditis supported with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis of short-term mortality and impact of risk factors. *Heart Fail Rev*. 2023;28(2):347-57.
13. Lasica R, Djukanovic L, Savic L, Krljanac G, Zdravkovic M, Ristic M, et al. Update on Myocarditis: From Etiology and Clinical Picture to Modern Diagnostics and Methods of Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(19).
14. Mistrulli R, Micolonghi C, Follesa F, Fabiani M, Pagannone E, D'Amati G, et al. The role of genetic testing in suspected fulminant myocarditis: A case report. *Mol Genet Metab Rep*. 2023;37:101000.
15. Rajpal S KR, Tong MS, Paschke K, Satoskar AA, Foreman B, Allen LA, Bhavane NM, Gluckman TJ, Fuster V. Fulminant Myocarditis Following SARS-CoV-2 Infection. *JACC Patient Care Pathways J Am Coll Cardiol*. 2022;79(21):2144-52.
16. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis--diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(11):670-80.

17. Hang W, Chen C, Seubert JM, Wang DW. Fulminant myocarditis: a comprehensive review from etiology to treatments and outcomes. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):287.
18. Turgeon PY, Massot M, Beaupre F, Belzile D, Beaudoin J, Bernier M, et al. Effect of Acute Immunosuppression on Left Ventricular Recovery and Mortality in Fulminant Viral Myocarditis: A Case Series and Review of Literature. *CJC Open*. 2021;3(3):292-302.
19. Dai MY, Yan YC, Wang LY, Zhao CX, Wang DW, Jiang JG. Characteristics of Electrocardiogram Findings in Fulminant Myocarditis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(7).
20. Venkataraman S, Bhardwaj A, Belford PM, Morris BN, Zhao DX, Vallabhajosyula S. Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients with Fulminant Myocarditis: A Review of Contemporary Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2).
21. Hou W, Shi T, Li Y, Li W, Xu M, Peng F. Soluble suppression of tumorigenicity 2 associated with fulminant myocarditis in children: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(34):e34784.
22. Zhou C. Successful rescue of fulminant myocarditis with mechanical circulatory support and immunosuppression therapy: A case report. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1144630.
23. Bowles NE NJ, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(3):466-72.
24. Skouri HN, Dec GW, Friedrich MG, Cooper LT. Noninvasive imaging in myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):2085-93.
25. Bobbio E, Amundsen J, Oldfors A, Bollano E, Bergh N, Bjorkenstam M, et al. Echocardiography in inflammatory heart disease: A comparison of giant cell myocarditis, cardiac sarcoidosis, and acute non-fulminant myocarditis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2023;46:101202.
26. Jiang L, Zuo H, Liu J, Wang J, Zhang K, Zhang C, et al. The pattern of late gadolinium enhancement by cardiac MRI in fulminant myocarditis and its prognostic implication: a two-year follow-up study. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1144469.
27. Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, Sormani P, Varrenti M, Raineri C, et al. Survival and Left Ventricular Function Changes in Fulminant Versus Nonfulminant Acute Myocarditis. *Circulation*. 2017;136(6):529-45.
28. Ammirati E, Veronese G, Cipriani M, Moroni F, Garascia A, Brambatti M, et al. Acute and Fulminant Myocarditis: a Pragmatic Clinical Approach to Diagnosis and Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(11):114.
29. Montero S, Aissaoui N, Tadie JM, Bizouarn P, Scherrer V, Persichini R, et al. Fulminant giant-cell myocarditis on mechanical circulatory support: Management and outcomes of a French multicentre cohort. *Int J Cardiol*. 2018;253:105-12.
30. Cooper LT, Jr., Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis--natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1997;336(26):1860-6.
31. Itzhaki Ben Zadok O, Ben-Avraham B, Nohria A, Orvin K, Nassar M, Iakobishvili Z, et al. Immune-Checkpoint Inhibitor-Induced Fulminant Myocarditis and Cardiogenic Shock. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):141-4.
32. Moslehi J, Salem JE. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis Treatment Strategies and Future Directions. *JACC CardioOncol*. 2022;4(5):704-7.
33. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749-55.
34. Moradi A, Kodali A, Okoye C, Klein DH, Mohamoud I, Olanisa OO, et al. A Systematic Review of Myocarditis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: How Concerning Is the Most Common Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors? *Cureus*. 2023;15(7):e42071.
35. Osinga TE, Oosting SF, van der Meer P, de Boer RA, Kuenen BC, Rutgers A, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis : Case reports and a review of the literature. *Neth Heart J*. 2022;30(6):295-301.
36. Lobo ML, Taguchi A, Gaspar HA, Ferranti JF, de Carvalho WB, Delgado AF. Fulminant myocarditis associated with the H1N1 influenza virus: case report and literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(3):321-6.

37. Ishikura H, Maruyama J, Hoshino K, Matsuoka Y, Yano M, Arimura T, et al. Coronavirus disease (COVID-19) associated delayed-onset fulminant myocarditis in patient with a history of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *J Infect Chemother.* 2021;27(12):1760-4.
38. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
39. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-71.
40. Heymans S, Cooper LT. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: clinical observations and potential mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):75-7.
41. Samimisedeh P, Sehati F, Jafari Afshar E. COVID-19 Associated Fulminant Myocarditis in a Fully-Vaccinated Female: A Case Report with Clinical Follow-up. *Clin Med Insights Case Rep.* 2023;16:11795476221147238.
42. Shahrami B, Davoudi-Monfared E, Rezaie Z, Gheibi S, Vakili-Ardabili A, Arabzadeh AA, et al. Management of a critically ill patient with COVID-19-related fulminant myocarditis: A case report. *Respir Med Case Rep.* 2022;36:101611.
43. Guglin ME, Etuk A, Shah C, Ilonze OJ. Fulminant Myocarditis and Cardiogenic Shock Following COVID-19 Infection Versus COVID-19 Vaccination: A Systematic Literature Review. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;12(5):1849.
44. Ghafoor K, Ahmed A, Abbas M. Fulminant Myocarditis With ST Elevation and Cardiogenic Shock in a SARS-CoV-2 Patient. *Cureus.* 2021;13(7):e16149.
45. Fairweather D, Beetler DJ, Di Florio DN, Musigk N, Heidecker B, Cooper LT, Jr. COVID-19, Myocarditis and Pericarditis. *Circ Res.* 2023;132(10):1302-19.
46. Saputra PBT, Kurniawan RB, Trilistyoati D, Farabi MJA, Susilo H, Alsagaff MY, et al. Myocarditis and coronavirus disease 2019 vaccination: A systematic review and meta-summary of cases. *Biomol Biomed.* 2023;23(4):546-67.
47. Holland DJ, Blazak PL, Martin J, Broom J, Poulter RS, Stanton T. Myocarditis and Cardiac Complications Associated With COVID-19 and mRNA Vaccination: A Pragmatic Narrative Review to Guide Clinical Practice. *Heart Lung Circ.* 2022;31(7):924-33.
48. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA.* 2021;326(12):1210-2.
49. Huang F, Ammirati E, Ponnaiah M, Montero S, Raimbault V, Abrams D, et al. Fulminant myocarditis proven by early biopsy and outcomes. *Eur Heart J.* 2023.
50. Lazaros G, Oikonomou E, Tousoulis D. Established and novel treatment options in acute myocarditis, with or without heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017;15(1):25-34.
51. Nakamura T, Ishida K, Taniguchi Y, Nakagawa T, Seguchi M, Wada H, et al. Prognosis of patients with fulminant myocarditis managed by peripheral venoarterial extracorporeal membranous oxygenation support: a retrospective single-center study. *Journal of Intensive Care.* 2015;3(1):5.
52. Li H LL. Successful treatment of fulminant myocarditis with intra-aortic balloon pump counterpulsation combined with immunoglobulin and glucocorticoid in a young male adult. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9.
53. Asaumi Y YS, Morii I, Kakuchi H, Otsuka Y, Kawamura A, et al. . Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J* 2005;26:2185-92.
54. Liu X, Song Y. Application of extracorporeal membrane oxygenation for acute fulminant myocarditis. *Asian J Surg.* 2023.
55. Vishram-Nielsen JKK FF, Rizwan S, Peck SS, Bodack J, Orchanian- Cheff A, et al. Patients with fulminant myocarditis supported with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis of short-term mortality and impact of risk factors. *Heart Fail Rev.* 2023;28(2):347-57.

56. Zhang X, Wang S, Jia J, Li W, Li J. The use of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of fulminant myocarditis: Current progress and clinical outcomes. *Microvasc Res.* 2021;137:104190.
57. Chaves RCF, Rabello Filho R, Timenetsky KT, Moreira FT, Vilanova L, Bravim BA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019;31(3):410-24.
58. Takura T, Ono M, Ako J, Ikari Y, Toda K, Sawa Y, Investigators ES. Clinical and Economic Evaluation of Impella Treatment for Fulminant Myocarditis - A Preliminary Retrospective Cohort Study in Japan. *Circ J.* 2023;87(5):610-8.
59. Tschope C, Van Linthout S, Klein O, Mairinger T, Krackhardt F, Potapov EV, et al. Mechanical Unloading by Fulminant Myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA, and PROPELLA Concepts. *J Cardiovasc Transl Res.* 2019;12(2):116-23.
60. Kawamura T, Toda K, Yoshioka D, Kawamura M, Saito T, Kawamura A, et al. Less Invasive Left Ventricular Unloading With Impella May Improve the Clinical Outcomes of Fulminant Myocarditis. *ASAIO J.* 2023;69(6):561-8.
61. Telukuntla KS, Estep JD. Acute Mechanical Circulatory Support for Cardiogenic Shock. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2020;16(1):27-35.

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>