



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

HELLENIC REPUBLIC
UNIVERSITY OF CRETE
SCHOOL OF MEDICINE



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΩΝ ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μυοκαρδίτιδες στην παιδική και νεανική ηλικία - επιδημιολογικά δεδομένα και προγνωστικοί δείκτες

Θεονύμφη Μαγούλιου

Ειδικευόμενη Α' Παθολογικής Κλινικής ΒΓΝΗ

ΑΜ: 1130040

Ηράκλειο, Ιούνιος 2020



UNIVERSITY OF CRETE - SCHOOL OF MEDICINE

POSTGRADUATE STUDY PROGRAMME – Master of Science
Emergencies and Intensive Care in Children Adolescents and Young
Adults

DIPLOMA THESIS

Myocarditis in childhood and young age - epidemiological data and prognostic markers

Theonymfi Magouliou

Resident, A' Clinic of Internal Medicine, Venizeleio General Hospital of Heraklion,
Crete

ID number: 1130040

Heraklion, June 2020

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας
Παίδων, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας
Παίδων, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων,
Πανεπιστήμιο Κρήτης
Παρθενάκης Φραγκίσκος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο
Κρήτης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας
Παίδων, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων,
Πανεπιστήμιο Κρήτης
Παρθενάκης Φραγκίσκος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο
Κρήτης

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία με θέμα τις «Μυοκαρδίτιδες στην Παιδική και Νεανική Ηλικία - Επιδημιολογικά Δεδομένα και Προγνωστικοί Δείκτες » εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο «Επείγουσα και Εντατική Θεραπεία Παιδων, Εφήβων και Νέων» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Στο Γενικό Μέρος, στην εισαγωγή αναπτύσσονται, η θεωρητική προσέγγιση του θέματος, με τη σχετική επιστημονική βιβλιογραφία. Ειδικότερα στην εισαγωγή αναλύονται θέματα, όπως ορισμός, αίτια μυοκαρδίτιδας, παθοφυσιολογία ιογενούς μυοκαρδίτιδας, επιδημιολογικά δεδομένα, διατατική μυοκαρδιοπάθεια, συννοσηρότητες, κλινική εικόνα μυοκαρδίτιδας, διαγνωστικές μέθοδοι, άλλα εργαστηριακά ευρήματα, κριτήρια Dallas, άλλες τεχνικές, μαγνητική καρδιάς, διαφοροδιάγνωση, κριτήρια εισαγωγής σε ΜΕΘ, θεραπεία, πρόγνωση κ.λπ.

Στο Ειδικό Μέρος της Διπλωματικής Εργασίας καταγράφονται και αναλύονται: Ο σκοπός της μελέτης, ο οποίος είναι να καταγράψει σχετικούς επιδημιολογικούς δείκτες της μυοκαρδίτιδας στην περιοχή της Κρήτης, να συσχετίσει δημογραφικά και κλινικοεργαστηριακά δεδομένα με την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών, καθώς και με την έκβαση της νόσου. Τα ερευνητικά ερωτήματα. Η μεθοδολογία και το είδος μελέτης, η οποία είναι αναδρομική μονοκεντρική μελέτη, της οποίας το δείγμα περιλαμβάνει παιδιά, εφήβους και ενήλικες έως και 32 ετών που νοσηλεύτηκαν στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδων (ΜΕΘΠ) και στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου(ΠΑΓΝΗ) από το 2008 έως και το 2020, με την τελική διάγνωση της μυοκαρδίτιδας και οι μεταβλητές που μελετήθηκαν για κάθε ασθενή. Τα αποτελέσματα της έρευνας, από τις στατιστικές αναλύσεις όλων των μελετώμενων μεταβλητών, η συζήτηση, οι περιορισμοί, το μέλλον, και η προοπτική εξέλιξης της μελέτης.

Τέλος παρατίθεται η βιβλιογραφία και σε παράρτημα το έντυπο καταγραφής περιστατικών μυοκαρδίτιδας.

Στη συγγραφή της Διπλωματικής Εργασίας τηρήθηκαν οι κανόνες δεοντολογίας για την έρευνα και τα πνευματικά δικαιώματα, ήτοι δεν χρησιμοποίησα μέρος έργου άλλου συγγραφέα, χωρίς να γίνεται αναφορά στην πηγή προέλευσης.

Θερμές ευχαριστίες στα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, τον κ. *Μπριασούλη Γεώργιο*, Ομότιμο Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας Παιδών, Πανεπιστημίου Κρήτης, την κα *Ηλία Σταυρούλα*, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παιδών, Πανεπιστημίου Κρήτης και τον κ. *Παρθενάκη Φραγκίσκο*, Καθηγητή Καρδιολογίας-Πανεπιστημίου Κρήτης, για την υποστήριξή τους σε όλα τα στάδια εκπόνησης της Διπλωματικής Εργασίας.

Ειδικότερα ευχαριστώ θερμά τον Επιβλέποντα κ. *Μπριασούλη Γεώργιο*, Ομότιμο Καθηγητή, για την αμέριστη φροντίδα και τη σημαντική επιστημονική συμβολή του κατά τη στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων της έρευνάς μου.

Ευχαριστίες, επίσης, οφείλω στα στελέχη και το προσωπικό της ΜΕΘΠ και της Καρδιολογικής Κλινικής του ΠΑΓΝΗ, που στις εξαιρετικά δύσκολες εργασιακές συνθήκες κατά την περίοδο της υγειονομικής κρίσης, διευκόλυναν την πρόσβασή μου στο αρχειακό υλικό της κλινικής.

Αφιερώνεται στην Οικογένειά μου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	7
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	9
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	13
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	15
ABSTRACT	19
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	25
1.1. Ορισμός μυοκαρδίτιδας	25
1.2. Αίτια μυοκαρδίτιδας	25
1.2.1. Λοιμώδη αίτια μυοκαρδίτιδας.....	25
1.2.2. Άλλα αίτια μυοκαρδίτιδας	26
1.3. Παθοφυσιολογία ιογενούς μυοκαρδίτιδας.....	26
1.4. Επιδημιολογικά δεδομένα	28
1.4.1. Συχνότητα εμφάνισης μυοκαρδίτιδας	28
1.4.2. Ανάλογα με το φύλο και την ηλικία	29
1.4.3. Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια	31
1.4.4. Συννοσηρότητες	31
1.4.5. Θνησιμότητα	31
1.5. Κλινική εικόνα μυοκαρδίτιδας.....	32
1.5.1. Γενικά.....	32
1.5.2. Σημεία και συμπτώματα	32
1.5.3. Ανάλογα με την ηλικία	33
1.5.4. Infarct-like pattern	33
1.5.5. Επιπλοκές –Οξεία κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα	34
1.6. Διαγνωστικές μέθοδοι.....	34
1.6.1. Καρδιακοί βιοδείκτες	34
1.6.2. Άλλα εργαστηριακά ευρήματα	36
1.6.3. Ηλεκτροκαρδιογράφημα.....	36
1.6.4. Υπερηχοκαρδιογράφημα	37
1.6.5 Ενδομυοκαρδιακή βιοψία.....	38
1.6.6 Μαγνητική καρδιάς.....	41
1.7. Διαφοροδιάγνωση	43

1.8. Κριτήρια εισαγωγής σε ΜΕΘ.....	45
1.9. Θεραπεία.....	45
1.10. Πρόγνωση.....	49
1.10.1. Γενικά.....	49
1.10.2 Κακοί προγνωστικοί δείκτες.....	50
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	55
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	57
3.1. Είδος μελέτης.....	57
3.2. Μεταβλητές.....	57
3.3. Στατιστική Μεθοδολογία.....	58
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	59
4.1. Ασθενείς.....	59
4.2. Βιοχημικοί και αιματολογικοί δείκτες.....	61
4.3. Troponin-I high sensitive.....	62
4.4. Εξειδικευμένος καρδιολογικός έλεγχος.....	66
4.5. Ηλεκτροκαρδιογράφημα.....	67
4.6. Υπερηχοκαρδιογράφημα.....	68
4.7. Μαγνητική καρδιάς.....	69
4.8. Ιολογικός – μικροβιολογικός έλεγχος.....	70
4.9. Θεραπευτική αγωγή.....	70
4.10. Έκβαση.....	71
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	73
5.1. ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	73
5.1.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά.....	73
5.1.2. Συννοσηρότητες.....	74
5.1.3. Κλινική εικόνα.....	74
5.1.4. Εργαστηριακοί δείκτες.....	74
5.1.5. Ηλεκτροκαρδιογράφημα.....	75
5.1.6. Υπερηχοκαρδιογράφημα.....	76
5.1.7. MRI-EMB.....	77
5.1.8. Ιολογικός έλεγχος.....	77
5.1.9. Θεραπεία.....	77
5.1.10. Έκβαση – Πρόγνωση.....	78
5.2. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	79

5.3. ΜΕΛΛΟΝ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	81
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	83
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	85
8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	91

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΜΕΘΠ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδων
ΠΑΓΝΗ	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου
MRI	Magnetic Resonance Imaging
EMB	Endomyocardial Biopsy
ΗΚΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
ANOVA	Analysis of Variance
WBC	White Blood Cells
ΣΕΛ	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
TNF-a	Tumor Necrosis Factor A
DCM	Dilated Cardiomyopathy
AFM	Acute Fulminant Myocarditis
hs-cTnT	high sensitive-cardiac Troponin T
hs-Trop I	high sensitive Troponin I
hs-TnI	high sensitive Troponin I
cTnI	cardiac Troponin I
CK-MB	Creatine-Kinase-MB
BNP	Beta Natriuretic Peptide
NT-proBNP	N-Terminal-pro-Beta Natriuretic Peptide
AST (SGOT)	Aspartate Aminotransferase
PLTS	Platelets
CRP	C-reactive Protein
ECG	Electrocardiogram
PCR	Polymerase Chain Reaction
DNA	Deoxyribonucleic Acid

anti-CD3	anti-Cluster of Differentiation 3
anti-CD68	anti-Cluster of Differentiation 68
CMR	Cardiovascular Magnetic Resonance
T2W	T2-weighted
T1-EGE	T1-Early Gadolinium Enhancement
T1-LGE	T1-Late Gadolinium Enhancement
U/S	Ultrasound
AMEA	Αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτενσίνης
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
VAD	Ventricular Assist Device
IVIG	Intravenous immune-globulin
IQR	Interquartile Range
SD	Standard Deviation
P-value	Probability Value
HSV-1	Herpes Simplex Virus -1
EBV	Epstein -Barr Virus
ADV	Aleutian Disease Virus
ASTO	Antistreptolysin O
LDH	Lactate Dehydrogenase
Hgb	Hemoglobin
Hct	Hematocrit
CPK	Creatine phosphokinase
EF	Expiratory Fracture
r	Συντελεστής Pearson
ROC	Receiver operating characteristic curve
KY	Κέντρο Υγείας
ΜΣΑΦ	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
OEM	Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η μυοκαρδίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος του μυοκαρδίου, κυρίως ιογενούς αιτιολογίας, με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε άρρενες βρεφικής και εφηβικής ηλικίας. Τα σημεία και τα συμπτώματα της μυοκαρδίτιδας ποικίλλουν από ήπια έως απειλητικά για τη ζωή. Χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα τροπονίνης και από συγκεκριμένα ευρήματα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπερηχοκαρδιογράφημα. Η μαγνητική καρδιάς και η ενδομυοκαρδιακή βιοψία θεωρούνται διαγνωστικές μέθοδοι εκλογής. Η πρόγνωση της μυοκαρδίτιδας είναι συνήθως καλή με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών σε νεογνά και βρέφη στα πρώιμα στάδια της νόσου. Το μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και τα υψηλά επίπεδα τροπονίνης θεωρούνται οι κυριότεροι κακοί προγνωστικοί παράγοντες.

Σκοπός

Σκοπός της μελέτης είναι να καταγράψει σχετικούς επιδημιολογικούς δείκτες της μυοκαρδίτιδας στην περιοχή της Κρήτης και να συσχετίσει δημογραφικά και κλινικοεργαστηριακά δεδομένα με επιπλοκές και δείκτες έκβασης της νόσου. Επίσης, ένας δεύτερος σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση των σύγχρονων διαγνωστικών μεθόδων της παιδιατρικής και νεανικής μυοκαρδίτιδας και της συμβολής τους στη διάγνωση και πρόγνωση της νόσου.

Μεθοδολογία

Πρόκειται για αναδρομική μονοκεντρική μελέτη, της οποίας το δείγμα περιελάμβανε παιδιά, εφήβους και ενήλικες ως 32 ετών που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων (ΜΕΘΠ) και στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου από το 2008 ως και το 2020 με την τελική διάγνωση της μυοκαρδίτιδας. Η συλλογή των δεδομένων έγινε από ηλεκτρονικά και έντυπα αρχεία ασθενών και περιελάμβανε ποικιλία μεταβλητών για κάθε ασθενή. Η στατιστική μεθοδολογία περιελάμβανε καταγραφή συχνοτήτων

και περιγραφικών στατιστικών χαρακτηριστικών, έλεγχο συσχέτισης κατά Pearson, έλεγχο χ^2 , ανάλυση διακύμανσης, παλινδρομήσεις και η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα SPSS 25.

Αποτελέσματα

Το 87% των 76 ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη ήταν άρρενες με μέση ηλικία τα 19 έτη και κύριο σύμπτωμα το θωρακικό άλγος με συνοδά συμπτώματα από το αναπνευστικό και γαστρεντερικό σύστημα. Καταγράφηκαν υψηλά επίπεδα τροπονίνης, ιδίως στους ασθενείς της ΜΕΘΠ και συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά ($p < 0.001$) με τις AST, LDH, CK-MB όχι όμως με τοBNP και με τη διάρκεια νοσηλείας. Ανεξάρτητα σχετίζονταν με τα επίπεδα Tn-I της ημέρας εισαγωγής τα επίπεδα AST ($p = 0.002$) και CK-MB ($p = 0.038$). Το 82% του συνόλου των ασθενών είχε κάποιο παθολογικό εύρημα στο ΗΚΓ, με συχνότερες τις ανασπάσεις ST και τα αρνητικά T. Ανάσπαση ST (65%) και αρνητικά T (59%) παρουσίαζαν συχνότερα ασθενείς της ΜΕΘΠ σε σύγκριση με ασθενείς της καρδιολογικής κλινικής ($p = 0.015$ και $p = 0.025$, αντίστοιχα). Το 35% των ασθενών εμφάνισε διαταραχή συσταλτικότητας αριστερής κοιλίας στο υπερηχοκαρδιογράφημα και το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) $<40\%$ σχετίστηκε με αύξηση λευκών ($p < 0.001$), μειωμένη κινητικότητα του τοιχώματός της αριστερής κοιλίας ($p = 0.001$) και αρνητική έκβαση νόσου. Στο 75% των ασθενών που έκαναν MRI καρδιάς, η εξέταση ήταν θετική για μυοκαρδίτιδα. Ο ιολογικός έλεγχος ανέδειξε ως συχνότερα αίτια μυοκαρδίτιδας τον ρινοϊό και τον εντεροϊό. Ασθενείς μικρότερης ηλικίας που νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΘΠ είχαν συχνότερα EF $<40\%$ σε σύγκριση με ενήλικες της καρδιολογικής κλινικής ($p = 0.01$). Μια αρνητική έκβαση (επιδείνωση ή θάνατο) καλύτερα προέβλεπαν ένα EF $<40\%$ ($p = 0.001$) και αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ($p = 0.002$) την ημέρα της εισαγωγής. Βελτίωση παρουσίασαν περισσότεροι ασθενείς της Καρδιολογικής κλινικής συγκριτικά με τους ασθενείς της ΜΕΘΠ (98% vs. 79%, $p = 0.012$) όπως και μικρότερο ποσοστό επιπλοκών (3.6% vs. 21.1%, $p = 0.015$).

Συμπεράσματα

Οι παιδιατρικοί ασθενείς της ΜΕΘ παρουσιάζουν βαρύτερη μορφή μυοκαρδίτιδας από τους νέους ενήλικες ασθενείς της Καρδιολογικής, με υψηλότερες τιμές τροπονίνης και υψηλότερα ποσοστά μειωμένης συσταλτικότητας και διαταραχής της κινητικότητας τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, ανασπάσεων ST και αρνητικών T. Ο ρινοϊός και εντεροϊός αποτελούν τα συχνότερα ιογενή αίτια της μυοκαρδίτιδας ενώ υψηλής διαγνωστικής αξίας αποδεικνύεται η MRI καρδιάς. Αν και αρνητικά επηρεάζουν την έκβαση της οξείας μυοκαρδίτιδας η μικρή ηλικία, ο αρχικά αυξημένος αριθμός λευκών και ποσοστό LVEF<40%, η πρόγνωση της παραμένει καλή στο μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών.

ABSTRACT

Background

Myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium, mainly of viral etiology, with a higher incidence in male infants and adolescents. Signs and symptoms of myocarditis vary from mild to life-threatening. It is characterized by high levels of troponin and by specific findings on the electrocardiogram and echocardiogram. Cardiovascular magnetic resonance imaging and endomyocardial biopsy are considered diagnostic methods of choice. The prognosis of myocarditis is usually good with a higher probability of complications in newborns and infants in the early stages of the disease. Decreased left ventricular ejection fraction and high troponin levels are considered to be the main poor prognostic factors.

Objective

The aim of this study is to record relevant epidemiological indicators of myocarditis in the region of Crete and to associate demographic and clinical -laboratory data with complications and disease outcome indicators. Also, a second purpose of the study is to investigate the contemporary diagnostic methods of pediatric and juvenile myocarditis and their contribution to the diagnosis and prognosis of the disease.

Methods

This is a retrospective monocentric study, in which the sample included children, adolescents and adults up to 32 years of age who were treated in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) and the Cardiology Clinic of the University General Hospital of Heraklion from 2008 to 2020 with the final diagnosis of myocarditis. Data collection was done from electronic and printed patient files and included a variety of variables for each patient. The statistical method included frequencies, descriptive statistics, Pearson correlation, Chi-squared test, analysis of variance (ANOVA), regressions and statistical analysis was performed with the SPSS program.

Results

Eighty-seven percent of 76 patients were male with a mean age of 19 years and the main symptom was chest pain with concomitant symptoms from the respiratory and gastrointestinal systems. High levels of troponin were recorded, especially in PICU patients and were statistically significant correlated with ($p < 0.001$) AST, LDH, CK-MB, but not with BNP and duration of hospitalization. The AST ($p = 0.002$) and CK-MB ($p = 0.038$) levels were independently related to the Tn-I levels of the day of admission. Eighty-two percent of all patients had a pathological finding on the electrocardiogram, with the most common being ST segment elevations and negative T waves. ST segment elevation (65%) and negative T waves (59%) were more common in PICU patients compared with patients in Cardiology Clinic ($p = 0.015$ and $p = 0.025$, respectively). Thirty-five percent of patients showed left ventricular contractility disorder on ultrasound and the left ventricular ejection fraction (LVEF) $<40\%$ was associated with increased white blood cells (WBC) ($p < 0.001$), decreased left ventricular wall mobility ($p = 0.001$) and negative disease outcome. In seventy-five percent of patients who had a CMR, the test was positive for myocarditis. Viral control showed that rhinovirus and enterovirus were the most common causes of myocarditis. Younger patients hospitalized in PICU, were more likely to have EF $<40\%$ compared with adults in the cardiology clinic ($p = 0.01$). A negative outcome (deterioration or death) was better predicted by an EF $<40\%$ ($p = 0.001$) and an increased number of white blood cells ($p = 0.002$) on the day of admission. More patients from the Cardiology Clinic improved compared to PICU patients (98% vs. 79%, $p = 0.012$) and they showed a lower complication rate (3.6% vs. 21.1%, $p = 0.015$).

Conclusion

Pediatric ICU patients have a more severe form of myocarditis than young adult patients of Cardiology Clinic, with higher troponin values and higher rates of reduced contractility and left ventricular wall mobility disorder, ST segment elevations and negative T waves. Rhinovirus and enterovirus are the most common viral causes of myocarditis, and CMR is proved to be of high diagnostic value. Although acute

myocarditis outcome is negatively affected by young age, initially increased number of white blood cells and LVEF < 40%, its prognosis remains good in the majority of patients.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Ορισμός μυοκαρδίτιδας

Η μυοκαρδίτιδα είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από διήθηση του μυοκαρδίου με φλεγμονώδη κύτταρα και νέκρωση μυοκυττάρων μη ισχαιμικής αρχής (1). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology), η μυοκαρδίτιδα ορίζεται ως “φλεγμονώδης νόσος του μυοκαρδίου που διαγιγνώσκεται με καθιερωμένα ιστολογικά, ανοσολογικά και ανοσοϊστολογικά κριτήρια” (2). Μπορεί να είναι οξεία, υποξεία ή χρόνια και μπορεί να συμμετέχει τμήμα του μυοκαρδίου ή όλο το μυοκάρδιο (3).

1.2. Αίτια μυοκαρδίτιδας

1.2.1. Λοιμώδη αίτια μυοκαρδίτιδας

Η μυοκαρδίτιδα προκαλείται συνήθως από λοιμώδεις παράγοντες. Στη Βόρεια Αμερική και στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι κατά βάση ιογενούς αιτιολογίας. Οι συχνότεροι ιοί, υπεύθυνοι για μυοκαρδίτιδα είναι οι εντεροϊοί (π.χ. Coxsackie A, Coxsackie B, echovirus), αδενοϊοί, ερπητοϊοί (π.χ. Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6, cytomegalovirus-CMV), παρβοϊός B19 (Parvovirus B19), ιός της ηπατίτιδας C (Hepatitis C Virus-HCV), ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus-HIV), ιός της γρίπης A (Influenza virus A). Η λοίμωξη από H1N1 influenza A ,μπορεί να προκαλέσει κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα. Παλαιότερα, συνηθέστερα αίτια μυοκαρδίτιδας, ειδικά στον παιδιατρικό πληθυσμό, θεωρούνταν οι εντεροϊοί. Νεότερες έρευνες αναδεικνύουν τους αδενοϊούς, ως ένα επίσης σημαντικό παθογόνο, που φαίνεται να σχετίζεται με μικρότερο βαθμό φλεγμονής στο μυοκάρδιο, συγκριτικά με τους εντεροϊούς. Πρόσφατη ανασκόπηση που αφορούσε μυοκαρδίτιδες τεκμηριωμένες με ενδομυοκαρδιακή βιοψία, ανέδειξε συχνότερο αίτιο τον Parvovirus B19, να ακολουθείται κατά σειρά από τον εντεροϊό, τον ανθρώπινο ερπητοϊό 6 (HHV6) και τον αδενοϊό (4). Η μυοκαρδίτιδα

που προκαλείται από Parvovirus B19 έχει συσχετιστεί με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα (5,6). Στην Κεντρική και Νότια Αμερική, η νόσος Chagas, που προκαλείται από το *Trypanosoma Cruzi*, είναι συχνή αιτία μυοκαρδίτιδας (Chagas heart disease: Acute myocarditis). Στα λοιμώδη αίτια της μυοκαρδίτιδας, αν και σπανιότερα, ανήκουν επίσης τα βακτήρια, οι μύκητες, τα πρωτόζωα, οι έλμινθες και οι ρικέτσιες (2).

1.2.2. Άλλα αίτια μυοκαρδίτιδας

Εκτός από τους λοιμώδεις παράγοντες, άλλα αίτια της μυοκαρδίτιδας είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα όπως κοκκιωμάτωση Wegener, κοιλιοκάκη, σύνδρομο Churg-Strauss, νόσος Crohn, νόσος Kawasaki, Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ), Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα. Μεταξύ των ατόμων με ΣΕΛ, η μυοκαρδίτιδα έχει ανιχνευθεί κλινικά στο 9% αυτών. Μελέτες μετά θάνατον έχουν αναδείξει πως η πλειοψηφία των ασθενών με ΣΕΛ που καταλήγουν, έχουν προσβολή του μυοκαρδίου. Μυοκαρδίτιδα μπορεί να προκληθεί και από αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Hypersensitivity Myocarditis-HSM), οι οποίες συχνότερα σχετίζονται με φάρμακα όπως πενικιλίνη, αμπικιλίνη, τετρακυκλίνη, αζιθρομυκίνη, μεθυλντόπα, υδροχλωροθειαζίδη, φουροσεμίδη, αμινοφυλλίνη, φαινυτοίνη. Στα αίτια της μυοκαρδίτιδας ανήκουν και οι τοξικές αντιδράσεις σε ουσίες όπως αμφεταμίνες, κατεχολαμίνες, κοκαΐνη, αιθανόλη (3,7).

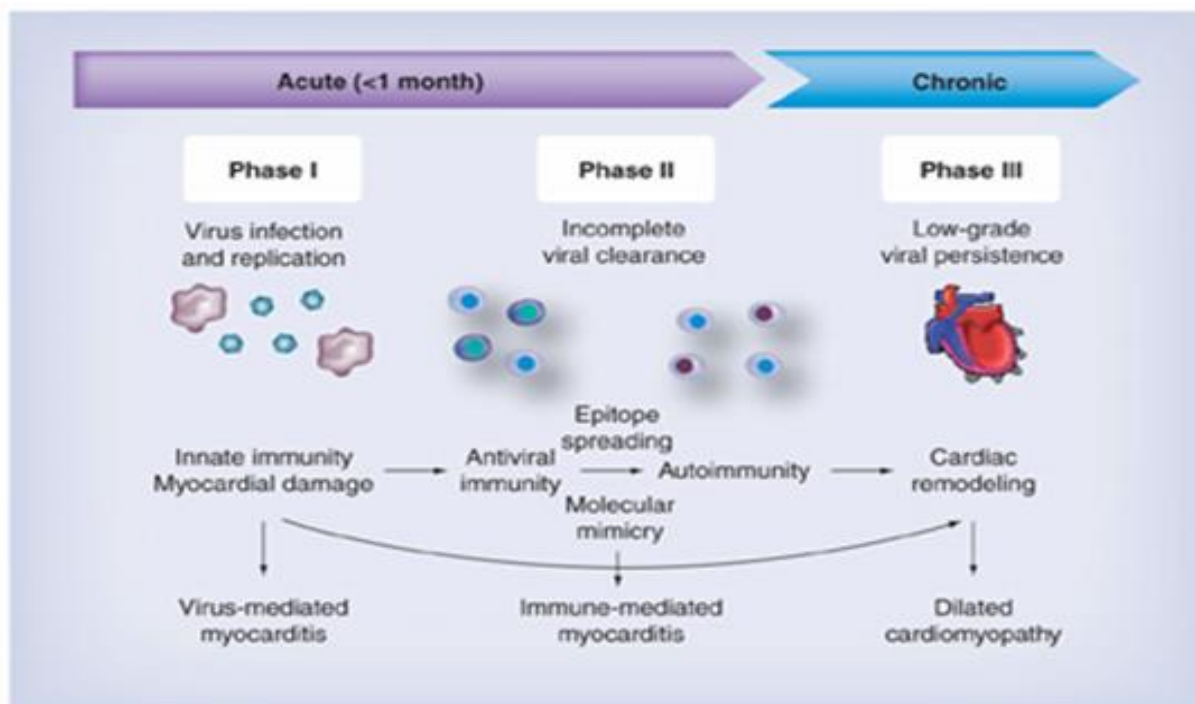
1.3. Παθοφυσιολογία ιογενούς μυοκαρδίτιδας

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της μυοκαρδιακής βλάβης στην ιογενή μυοκαρδίτιδα, που είναι και η συχνότερη, εξελίσσεται σε τρεις φάσεις. Όλη η διαδικασία πυροδοτείται από την ιογενή λοίμωξη και μπορεί να καταλήξει δυνητικά σε μη αναστρέψιμη βλάβη του μυοκαρδίου και σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Η φάση 1 χαρακτηρίζεται από την ιογενή λοίμωξη όπου ο ιός εισέρχεται στα μυοκύτταρα, ασκεί άμεση τοξική δράση και διασπά μέσω της πρωτεάσης 2A, τις ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τη σύσπαση του μυοκαρδίου. Οι κατεστραμμένες πρωτεΐνες με τη σειρά τους ενεργοποιούν τους Toll-like receptors 3,4 (TLR3, TLR 4), που διεγείρουν τη φυσική ανοσία και την έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών (8). Με την ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας, κύτταρα φυσικοί-

φονείς (Natural-Killer cells) και μακροφάγα, διηθούν το μυοκάρδιο και παράγουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ιντερλευκίνη-1(IL-1), ιντερλευκίνη-2(IL-2), ιντερφερόνη-γ και TNF-α (Tumor-Necrosis Factor-α). Οι κυτταροκίνες συμβάλλουν στην περαιτέρω στρατολόγηση φλεγμονωδών κυττάρων, στην έκκριση άλλων κυττοκινών και στη διέγερση της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου.

Στη φάση 2 συμμετέχει η επίκτητη ειδική ανοσία. Αρχίζει την τέταρτη ημέρα μετά την ιογενή λοίμωξη και καταλήγει στην απομάκρυνση του ιού από το μυοκάρδιο και τον τερματισμό της φλεγμονώδους διαδικασίας. Σε αυτή τη φάση, το γονιδίωμα του ιού υπάρχει στα μυοκύτταρα, αλλά δεν πολλαπλασιάζεται. Τα αντιγόνα του ιού παρουσιάζονται στην επιφάνεια των μυοκυττάρων και των δενδριτικών κυττάρων και ενεργοποιούν T και B-λεμφοκύτταρα της ειδικής ανοσίας. Τα διεγερμένα B λεμφοκύτταρα παράγουν αντισώματα ενάντια του ιού. Σε ορισμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου, τα ίδια αυτά λεμφοκύτταρα λειτουργούν ως αυτοαντισώματα, μη διακρίνοντας τη διαφορά μεταξύ των ιικών αντιγόνων και των πρωτεϊνών των μυοκυττάρων. Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε λύση των μυοκυττάρων μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος.

Η φάση 3 λαμβάνει χώρα στο 10-20% των περιπτώσεων, όπου το κατεστραμμένο μυοκάρδιο αντικαθίσταται από ινώδη ιστό. Συμβαίνει αναδιαμόρφωση (remodeling) του μυοκαρδίου και των καρδιακών κοιλοτήτων και εξελίσσεται σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Το γονιδίωμα του ιού και οι φλεγμονώδεις διαδικασίες μπορεί να παραμείνουν στο μυοκάρδιο σε αυτή την όψιμη φάση της νόσου και να επιδεινώσουν τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου (4,9). (Εικόνα 1)



Εικόνα 1: Οι τρεις φάσεις της ιογενούς μυοκαρδίτιδας (9)

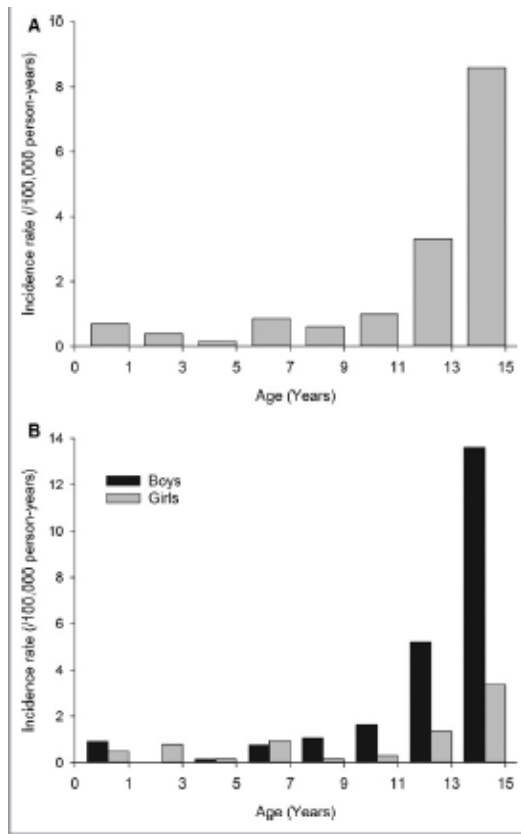
1.4. Επιδημιολογικά δεδομένα

1.4.1. Συχνότητα εμφάνισης μυοκαρδίτιδας

Η μυοκαρδίτιδα είναι σπάνια νόσος, με υπολογιζόμενη ετήσια επίπτωση 1-2 περιπτώσεις/100.000 παιδιά. Σε μελέτη που έγινε στο Texas Children's Hospital και διήρκεσε 23 έτη, η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας αφορούσε το 0,3% των περιπτώσεων μεταξύ 14.322 παιδιών που μελετήθηκαν (10). Η πραγματική επίπτωση της μυοκαρδίτιδας είναι δύσκολο να υπολογισθεί. Σε αυτό συμβάλλουν οι ποικίλες μορφές εκδήλωσης της νόσου, τα μη ειδικά σημεία και συμπτώματα ή και η απουσία συμπτωμάτων σε σημαντικό αριθμό ασθενών, η έλλειψη διαγνωστικών πρωτοκόλλων, αλλά και το γεγονός ότι η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί απευθείας με επιπλοκές, όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οι κοιλιακές αρρυθμίες και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (11). Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη κατέγραψε τον επιπολασμό της παιδιατρικής μυοκαρδίτιδας ως 0,5 περιπτώσεις/10.000 επισκέψεις στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (4).

1.4.2. Ανάλογα με το φύλο και την ηλικία

Η μυοκαρδίτιδα μπορεί να εμφανιστεί σε άτομα όλων των ηλικιών, αλλά πάνω από τις μισές των περιπτώσεων της μυοκαρδίτιδας συμβαίνουν σε ηλικίες κάτω των 40 ετών. Πιο συγκεκριμένα, οι πληθυσμοί όπου έχουμε τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι τα βρέφη και οι έφηβοι, ιδίως ηλικίας 16 ετών. Σύμφωνα με έρευνα των Towbin et al., η ετήσια επίπτωση της μυοκαρδίτιδας ήταν μεγαλύτερη στα αγόρια, συγκριτικά με τα κορίτσια ($p = 0.001$). Το 0,05% των εισαγωγών σε παιδιατρικά νοσοκομεία οφείλεται στη μυοκαρδίτιδα (4). Σύμφωνα με αναδρομική πολυκεντρική μελέτη στα Παιδιατρικά Τμήματα όλων των νοσοκομείων της Φινλανδίας (Anita Arola et al, 2017), προκύπτουν δεδομένα για την κατανομή της μυοκαρδίτιδας σε παιδιά και εφήβους, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Ειδικότερα, μόνο το 4,2% των ασθενών ήταν βρέφη. Μετά τη βρεφική ηλικία, η επίπτωση της μυοκαρδίτιδας παρέμεινε σταθερή μέχρι τα πρώτα εφηβικά χρόνια, με μια αξιοσημείωτη αύξηση στα 14 με 15 έτη. Το 77% ήταν αγόρια. Δεν διέφερε η επίπτωση της μυοκαρδίτιδας στα πρώτα έξι έτη, αλλά τα αγόρια είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο από τα κορίτσια στις ηλικίες 6-15 ετών, με τη διαφορά κινδύνου να αυξάνει με την ηλικία (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Επίπτωση της μυοκαρδίτιδας στον παιδιατρικό πληθυσμό. Στο ραβδόγραμμα A απεικονίζεται η συνολική επίπτωση (/100.000 ανθρωποέτη) ανάλογα με την ηλικία. Στο ραβδόγραμμα B απεικονίζεται η επίπτωση (/100.000 ανθρωποέτη) ανάλογα με το φύλο και την ηλικία (11).

Συνεπώς, το αρσενικό φύλο θεωρείται παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση μυοκαρδίτιδας. Η αιτία για τη διαφορά επίπτωσης μεταξύ των δύο φύλων δεν είναι ξεκάθαρη, αλλά φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο οι ορμονικοί παράγοντες. Η αύξηση της επίπτωσης στα αγόρια εφηβικής ηλικίας συμβαδίζει με αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης, ενώ αντίθετα τα οιστρογόνα φαίνεται να ασκούν προστατευτικό ρόλο στη μυοκαρδίτιδα. Ο προστατευτικός ρόλος των οιστρογόνων φάνηκε και από το γεγονός ότι παρατηρήθηκε αύξηση περιστατικών μυοκαρδίτιδας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 55-60 ετών, στις οποίες τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι μειωμένα. Εκτός των ορμονών, υπάρχουν και γονιδιακοί παράγοντες που εξηγούν την αυξημένη επίπτωση της νόσου στα αγόρια (11, 12).

1.4.3. Διατατική μυοκαρδιοπάθεια

Παρόλο που είναι σπάνια, η μυοκαρδίτιδα αποτελεί συχνή αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε παιδιά και ενήλικες. Σε μεγάλο ποσοστό ασθενών, εμφανίζεται συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και απαιτείται νοσηλεία, εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας, χρήση μηχανικού αερισμού, ειδική φαρμακευτική αγωγή, υποστήριξη με ινóτροπα ή ακόμα και εξωσωματική υποστήριξη της κυκλοφορίας. Η διαταραχή συσταλτικότητας ή η διάταση της αριστερής κοιλίας, που εμφανίζεται στη μυοκαρδίτιδα κατά την οξεία φάση, μπορεί να μην αποκατασταθεί πλήρως, οδηγώντας σε χρόνια νοσήματα, όπως η διατατική μυοκαρδιοπάθεια (Dilated Cardiomyopathy-DCM). Η μυοκαρδίτιδα ευθύνεται για το 30-35% των περιπτώσεων διατατικής μυοκαρδιοπάθειας στην Αυστραλία και στη Βόρεια Αμερική και για το 22% της πρωτοεμφανιζόμενης διαταραχής συσταλτικότητας αριστερής κοιλίας στο Ηνωμένο Βασίλειο (2). Συνεπώς, η μυοκαρδίτιδα είναι μια από τις βασικές αιτίες εμφάνισης διατατικής μυοκαρδιοπάθειας (27%) και ανάγκης πραγματοποίησης μεταμόσχευσης καρδιάς (80%), σε παιδιά χωρίς συγγενή καρδιακή νόσο (13). Σύμφωνα με την έρευνα των Towbin et al., η επίπτωση της διατατικής μυοκαρδιοπάθειας στα παιδιά ήταν συνολικά 0,57 περιπτώσεις/100.000/έτος, 46 % των οποίων είχαν προκληθεί από μυοκαρδίτιδα (14).

1.4.4. Συννοσηρότητες

Διεθνής μελέτη στη Φινλανδία, που συγκέντρωσε όλες τις εισαγωγές σε νοσοκομεία με τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας σε ηλικίες έως και 15 ετών από το 2004-2014, κατέγραψε δεδομένα σχετικά με τις συννοσηρότητες των ασθενών με μυοκαρδίτιδα. Οι συννοσηρότητες ήταν σπάνιες, με συχνότερες: τις συνοδές λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, κατώτερου αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος, την καρδιακή ανεπάρκεια, τη μυοκαρδιοπάθεια, τη νεφρική νόσο και την μεταμόσχευση καρδιάς. Οι συννοσηρότητες από το καρδιαγγειακό σύστημα ήταν συχνότερες στα κορίτσια, ενώ στις υπόλοιπες δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάμεσα στα δυο φύλα (11).

1.4.5. Θνησιμότητα

Η μυοκαρδίτιδα, είναι μια απειλητική για τη ζωή νόσος, που μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Ευθύνεται για το 5-10% των αιφνίδιων καρδιακών

θανάτων σε παιδιά και εφήβους. Το συνολικό ποσοστό θνητότητας της μυοκαρδίτιδας, στην οξεία φάση, υπολογίζεται στο 7-15%, με μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου πρώιμα στην πορεία της νόσου. Η επίπτωση της θανατηφόρου μυοκαρδίτιδας που έχει καταγραφεί κυμαίνεται στο 1,59/100.000 ανθρωποέτη για βρέφη κάτω του 1 έτους, 0,24/100.000 ανθρωποέτη για παιδιά ηλικίας 1-4 ετών και 0,12/100.000 ανθρωποέτη για παιδιά ηλικίας 5 έως 14 ετών. Οι Weber et al., κατέγραψαν την επίπτωση της οξείας μυοκαρδίτιδας σε 1.516 αυτοψίες παιδιών 0-18 ετών και απέδειξαν ιστολογικά τεκμηριωμένη διάγνωση στο 1,8% όλων των ηλικιών (από 10 ημερών έως 16 ετών). Στο 57% αυτών των περιπτώσεων καταγράφηκε αιφνίδιος καρδιακός θάνατος. Το 54% αφορούσε βρέφη κάτω του ενός έτους, συγκριτικά με το 5% που αφορούσε παιδιά άνω των 5 ετών (8).

1.5. Κλινική εικόνα μυοκαρδίτιδας

1.5.1. Γενικά

Τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας μυοκαρδίτιδας ποικίλλουν από εκείνα μιας γριπώδους νόσου (flu-like illness) με ήπια συμπτώματα από το καρδιαγγειακό σύστημα έως και μιας θανατηφόρου καρδιογενούς καταπληξίας ή αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (4, 15). Δεδομένου του γεγονότος ότι οι ιογενείς λοιμώξεις είναι η συχνότερη αιτία της μυοκαρδίτιδας, οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν αρχικά συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης αναπνευστικού ή γαστρεντερικού με συνοδό αδυναμία, μυαλγίες ή και εμπύρετο. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται συνήθως εντός δυο εβδομάδων πριν την έναρξη των συμπτωμάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα (10).

1.5.2. Σημεία και συμπτώματα

Σύμφωνα με αναδρομική μονοκεντρική μελέτη στο Παιδιατρικό Τμήμα Τριτοβάθμιου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Ισπανίας (Moises Rodriguez-Gonzalez et al, 2019) που περιελάμβανε παιδιά έως και 18 ετών, το θωρακικό άλγος ήταν το πιο κοινό ειδικό σύμπτωμα από το καρδιαγγειακό (40%). Τα πιο κοινά μη ειδικά συμπτώματα εκδήλωσης της μυοκαρδίτιδας ήταν από το αναπνευστικό σύστημα (38%-δύσπνοια, βήχας, άπνοια, ρινόρροια), από το γαστρεντερικό σύστημα (33%-διάρροια, έμετοι, κοιλιακό άλγος) και το εμπύρετο (31%). Στην

αρχική κλινική εξέταση τα συχνότερα σημεία ήταν η ταχυκαρδία (57%) και η ταχύπνοια (52%), ακολουθούμενα από σημεία λοίμωξης αναπνευστικού (44%) και αναπνευστική δυσχέρεια (35%). Λιγότερο συχνά ήταν σημεία ενδεικτικά καρδιακής ανεπάρκειας, όπως καρδιακό φύσημα (26%), υπόταση (24%), καλπαστικός ρυθμός (20%) και ηπατομεγαλία (20%) (13). Αναδρομική μονοκεντρική μελέτη στο Παιδιατρικό Τμήμα του Chang Gung Memorial Hospital στην Ταϊβάν (Yi-Jung Chang et al, 2019), της οποίας το δείγμα περιελάμβανε παιδιά ως και 18 ετών, ανέδειξε τα συμπτώματα από το καρδιαγγειακό σύστημα ως τα πιο συχνά κατά την εμφάνιση της μυοκαρδίτιδας (38,2%), ακολουθούμενα από το εμπύρετο (27,6%) και τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό (23,4%). Σύμφωνα με την εν λόγω μελέτη, η εμφάνισή της συνδέεται με υψηλά ποσοστά θνητότητας, ιδιαίτερα τις πρώτες 72 ώρες από την εισαγωγή. Είναι η πρώτη μελέτη που διαπίστωσε πως η περίοδος κινδύνου για εμφάνιση κυκλοφορικής καταπληξίας είναι η πρώτη εβδομάδα των συμπτωμάτων (15).

1.5.3. Ανάλογα με την ηλικία

Ειδικά σε βρέφη και παιδιά, τα συμπτώματα εκδήλωσης της μυοκαρδίτιδας είναι μη ειδικά και προσομοιάζουν συχνά με λοιμώξεις γαστρεντερικού ή αναπνευστικού, δυσκολεύοντας τη διάγνωση. Ειδικότερα, ανά ηλικιακή ομάδα: οι έφηβοι συνήθως εμφανίζουν θωρακικό άλγος, αίσθημα παλμών και διαταραχές ρυθμού, τα μικρότερα παιδιά συχνά εκδηλώνουν τη νόσο με συμπτώματα από το αναπνευστικό ή το γαστρεντερικό και τα βρέφη με αδυναμία σίτισης και ανησυχία (11).

1.5.4. Infarct-like pattern

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών εμφανίζουν ως πρώτο σύμπτωμα το προκάρδιο άλγος, που πολλές φορές είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Επιπρόσθετα του προκάρδιο άλγους, συχνά οι ασθενείς εμφανίζουν ανόσπαση του ST διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, μειωμένη συσταλτικότητα της καρδιάς και αύξηση τιμής τροπονίνης (μυοκαρδιακό ένζυμο). Αυτή η μορφή εκδήλωσης της μυοκαρδίτιδας ονομάζεται στη βιβλιογραφία “infarct-like pattern”, λόγω της ομοιότητας των σημείων και συμπτωμάτων με αυτά του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Συνήθως αυτή η εικόνα εμφανίζεται σε εφήβους

και νέους ενήλικες και έχει καλή πρόγνωση. Ο Parvovirus B19, αποτελεί τη συχνότερη αιτία οξείας μυοκαρδίτιδας σε αυτήν την υποομάδα ασθενών (16).

1.5.5. Επιπλοκές –Οξεία κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα

Οι επιπλοκές (“τα καρδιαγγειακά σύνδρομα”) της μυοκαρδίτιδας είναι: οι αρρυθμίες, η στηθάγχη, η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (DCM), το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η καρδιακή ανεπάρκεια και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (2). Μια σοβαρή μορφή της νόσου θεωρείται η οξεία κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα (Acute Fulminant Myocarditis-AFM), η οποία χαρακτηρίζεται από εμφάνιση οξείας καρδιακής ανεπάρκειας με συνοδό σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια, που απαιτεί χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ή μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας και τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω κριτήρια: εμπύρετο, έναρξη συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας εντός 1 έως 2 ημερών και ένα ιστορικό ιογενούς συνδρομής μέσα σε ένα διάστημα δυο εβδομάδων που προηγήθηκαν της νοσηλείας. Τα συχνότερα συμπτώματα εμφανίζονται από το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα (2). Αυτή η μορφή μυοκαρδίτιδας έχει ταχεία έναρξη και εξελίσσεται πολύ γρήγορα. Συνδέεται με υψηλά ποσοστά καρδιαγγειακής κατάρρευσης που απαιτεί μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας και με υψηλά ποσοστά θνητότητας (17). Επίσης, η οξεία κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα μπορεί να καταλήξει σε χρόνια δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στους επιζώντες (18). Πρόσφατη έρευνα στην Ιαπωνία ανέδειξε επιβίωση μόνο στο 48.6% των παιδιών με οξεία κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα (19).

1.6. Διαγνωστικές μέθοδοι

1.6.1. Καρδιακοί βιοδείκτες

Η τροπονίνη (cardiac troponin T and I) είναι ένα ένζυμο του μυοκαρδίου, που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος σε περίπτωση μυοκαρδιακής βλάβης (όπως είναι η φλεγμονή του μυοκαρδίου που λαμβάνει χώρα στη μυοκαρδίτιδα) ή μυοκαρδιακής νέκρωσης. Συνεπώς, στην πλειοψηφία των παιδιών και ενηλίκων με μυοκαρδίτιδα, παρατηρείται αύξηση της τροπονίνης. Η απουσία τροπονιναϊμίας όμως, δεν αποκλείει τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας (10). Η αύξηση της τροπονίνης είναι μη ειδικός δείκτης και θα πρέπει να αξιολογείται παράλληλα

με άλλα κλινικά και υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα. Κάποιες από τις υψηλότερες τιμές τροπονίνης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα (2). Σε αναδρομική μονοκεντρική μελέτη στο Παιδιατρικό Τμήμα Τριτοβάθμιου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Ισπανίας (Moises Rodriguez-Gonzalez et al, 2019), τα επίπεδα της τροπονίνης T στο πλάσμα αξιολογήθηκαν στο 90% των ασθενών και βρέθηκαν αυξημένα στο 62% αυτών (13). Μελέτη που έλαβε χώρα στο Τμήμα Παιδιατρικής Καρδιολογίας σε Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Κίνας, αφορούσε 20 περιπτώσεις παιδιών 3-16 ετών με οξεία κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα. Σε όλα τα περιστατικά υπήρχε σημαντική αύξηση της hs-cTnT (high sensitive – cardiac Troponin T), η οποία έφτασε στη μέγιστη τιμή εντός 3-7 ημερών και μετά σταδιακά μειώθηκε, ώσπου εντός 14-30 ημερών είχε φτάσει σε φυσιολογικά επίπεδα (19). Σε αναδρομική μελέτη 652 ασθενών με ηλικία έως και 21 ετών, στους οποίους τέθηκε η υποψία της μυοκαρδίτιδας, φάνηκε ότι η τιμή της cTnT<0,01ng/ml μπορεί να αποκλείσει τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας με υψηλή ευαισθησία (sensitivity 100%) και υψηλή ειδικότητα (specificity 85%) (20). Εκτός από την τροπονίνη, ένας άλλος βιοδείκτης μυοκαρδιακής βλάβης είναι η κρεατινική κινάση (Creatine Kinase) και ειδικότερα η CK-MB, που υπάρχει στον καρδιακό μυ. Στη μυοκαρδίτιδα μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη τιμή της CK-MB, αν και δεν είναι ειδικός δείκτης. Συμπερασματικά, η τροπονίνη έχει μεγαλύτερη ευαισθησία, συγκριτικά με την κρεατινική κινάση, στην ανίχνευση της μικρονέκρωσης που συμβαίνει στη μυοκαρδίτιδα, λόγω της υψηλότερης και μεγαλύτερης διάρκειας αύξησής της στον ορό του αίματος (4).

Εκτός από την τροπονίνη και την κρεατινική κινάση, ένας άλλος καρδιακός βιοδείκτης, που έχει βρεθεί αυξημένος σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με μυοκαρδίτιδα, είναι το νατριουρητικό πεπτίδιο Β-τύπου (BNP-B-type natriuretic peptide) και το NT-proBNP (N-Terminal-proB-natriuretic peptide). Τα νατριουρητικά πεπτίδια είναι ουσιαστικά ορμόνες που εκκρίνονται από τα μυοκύτταρα της κοιλίας, σε περίπτωση αύξησης του όγκου ή της πίεσης, προκειμένου να αντιρροπήσουν τη δράση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού συστήματος. Συνεπώς, μπορεί να αυξηθούν σε περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και στην καρδιακή

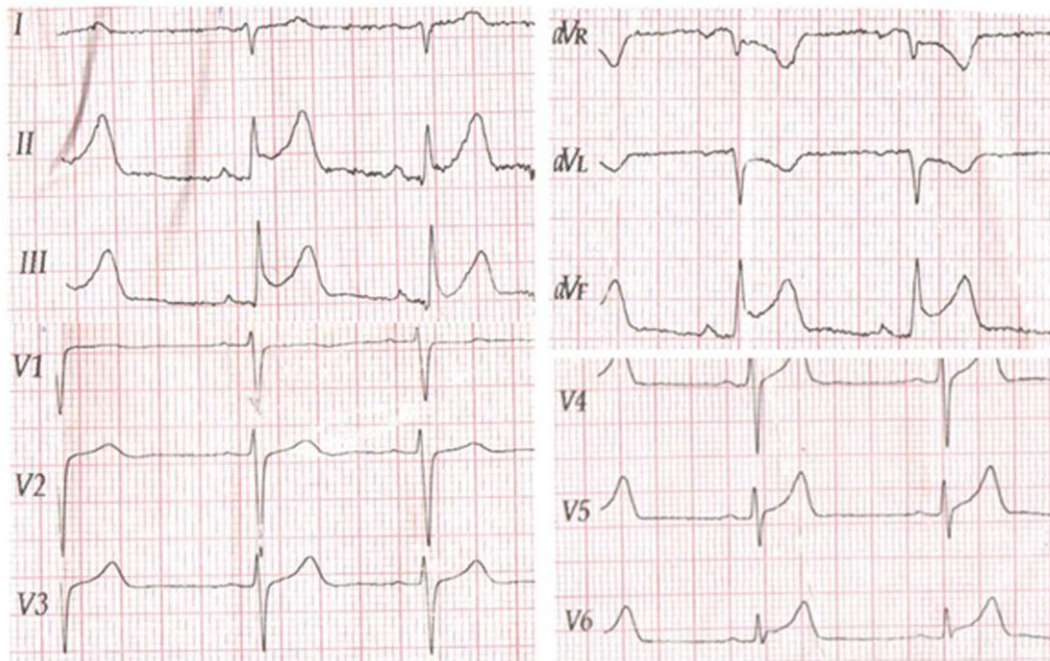
ανεπάρκεια (13). Έχει βρεθεί ότι σε περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας, φυσιολογικές τιμές του BNP, σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά ίασης των ασθενών (4). Επίσης, η αύξησή του βοηθάει στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ καρδιακής ή μη καρδιακής αιτιολογίας εμφάνισης αναπνευστικών συμπτωμάτων στα παιδιά (2). Σε μελέτη 19 παιδιών με μυοκαρδίτιδα από parvovirus B19, τα επίπεδα του BNP ήταν αυξημένα σε όλα τα παιδιά με εύρος από 348 έως >8.000 pg/ml (10).

1.6.2. Άλλα εργαστηριακά ευρήματα

Εκτός από τους καρδιακούς βιοδείκτες, ένα άλλο ηπατικό ένζυμο που η τιμή του ανευρίσκεται αυξημένη συχνά σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα είναι η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (Aspartate Aminotransferase-AST) (21). Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein-CRP), ως δείκτης συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, αυξάνεται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με μυοκαρδίτιδα, αλλά είναι μη ειδικός δείκτης (13). Από τον λοιπό εργαστηριακό έλεγχο, μπορεί επίσης να υπάρχουν στοιχεία λοίμωξης, όπως λευκοκυττάρωση, αλλά αυτό είναι επίσης ένα μη ειδικό εύρημα (10, 22).

1.6.3. Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Σημαντικό εργαλείο στη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας είναι το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG). Διαταραχές στο ECG ανευρίσκονται σε >90% των ασθενών με μυοκαρδίτιδα, αλλά ένα φυσιολογικό ECG δεν αποκλείει τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλαγών που συναντάται σε παιδιά με μυοκαρδίτιδα, χωρίς να υπάρχει κάποια ειδική διαταραχή που να είναι ενδεικτική της νόσου. Σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία, τα πιο κοινά ευρήματα σε μυοκαρδίτιδα είναι η φλεβοκομβική ταχυκαρδία, η ανάσπαση του ST-διαστήματος και οι διαταραχές του κύματος T (πχ. αρνητικά T) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Ηλεκτροκαρδιογράφημα 22χρονου ασθενούς με οξεία ιογενή μυοκαρδίτιδα, που μιμείται εικόνα εμφράγματος του μυοκαρδίου: ανάσπαση διαστήματος ST σε II, III, aVF και αρνητικά T στην aVL (25).

Πιο σοβαρά ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα, όπως κοιλιακή μαρμαρυγή, υπερκοιλιακή ή κοιλιακή ταχυκαρδία και κολποκοιλιακός αποκλεισμός, παρατηρούνται σπανιότερα (4). Παράταση του διαστήματος QT, αλλαγές στο κύμα Q, κατασπάσεις του ST-διαστήματος και παθολογικός άξονας έχουν επίσης περιγραφεί (23). Η σταδιακή αύξηση του εύρους του QRS σε επαναλαμβανόμενα ΗΚΓ, συχνά προμηνύει επιδείνωση της νόσου (24). Σύμφωνα με αναδρομική μονοκεντρική μελέτη στο Παιδιατρικό Τμήμα Τριτοβάθμιου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Ισπανίας (Moises Rodriguez-Gonzalez et al., 2019), ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές παρατηρήθηκαν στο 93% των παιδιών με μυοκαρδίτιδα, εκ των οποίων το 61% είχαν φλεβοκομβική ταχυκαρδία και το 57% είχαν σημεία που μιμούνται ισχαιμία του μυοκαρδίου: ανάσπαση ST-διαστήματος, αρνητικά T. Απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες παρατηρήθηκαν στο 9,5% των παιδιών (13, 25).

1.6.4. Υπερηχοκαρδιογράφημα

Το υπερηχοκαρδιογράφημα (echocardiography) είναι το πιο χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο σε περιπτώσεις κλινικής υποψίας μυοκαρδίτιδας. Τα κύρια

υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα που συναντώνται σε περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας είναι: διαταραχή συσταλτικότητας αριστερής κοιλίας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (LVEF), διάταση αριστερής κοιλίας, διαταραχή συσταλτικότητας δεξιάς κοιλίας, δυσλειτουργία βαλβίδων, περικαρδιακή συλλογή υγρού και διαταραχή κινητικότητας τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας, που μιμείται την ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (26). Το πιο κοινό εκ των παραπάνω ευρημάτων είναι η διάταση της αριστερής κοιλίας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, δηλαδή ο φαινότυπος της διατατικής μυοκαρδιοπάθειας (DCM) (4). Σύμφωνα με αναδρομική μονοκεντρική μελέτη στο Παιδιατρικό Τμήμα Τριτοβάθμιου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Ισπανίας (Moises Rodriguez-Gonzalez et al, 2019), το υπερηχοκαρδιογράφημα ήταν παθολογικό στο 88% των παιδιών. Διαταραχή συσταλτικότητας αριστερής κοιλίας παρατηρήθηκε στο 50% των ασθενών, εκ των οποίων το 14% υπέστη σοβαρή διαταραχή. Το 10% αυτών είχαν διαταραχή συσταλτικότητας και της δεξιάς κοιλίας. Διαταραχή κινητικότητας τοιχώματος αριστερής κοιλίας παρατηρήθηκε στο 38% των ασθενών (13). Στην οξεία κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα (AFM), υπάρχει ένας χαρακτηριστικός φαινότυπος στο υπερηχοκαρδιογράφημα τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες που περιλαμβάνει: μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF), με φυσιολογικές διαστάσεις αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων και πάχυνση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (27). Το υπερηχοκαρδιογράφημα έχει σημαντικό ρόλο στον αποκλεισμό άλλων αιτιών καρδιακής ανεπάρκειας, όπως οι διαταραχές στα στεφανιαία αγγεία. Η χρησιμότητα του στη διαφοροδιάγνωση ισχαιμικής και μη ισχαιμικής αρχής καρδιακής ανεπάρκειας, καθιστά τη διενέργεια του υπερηχοκαρδιογραφήματος απαραίτητη σε κάθε ασθενή με μυοκαρδίτιδα. Η καλύτερη παρακολούθηση της πορείας της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα, επιτυγχάνεται με μια σειρά υπερηχοκαρδιογραφημάτων και όχι με ένα μεμονωμένο υπέρηχο καρδιάς κατά τη νοσηλεία του ασθενούς (15).

1.6.5 Ενδομυοκαρδιακή βιοψία

1.6.5.1. Γενικά

Η καταλληλότερη μέθοδος (Gold-standard) για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας θεωρείται η ενδομυοκαρδιακή βιοψία (endomyocardial biopsy-EMB). Αποτελεί μια τεχνική με χαμηλή ευαισθησία που φέρει κινδύνους, ειδικά για

βρέφη, μικρά παιδιά και ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, καθώς απαιτεί επεμβατικό καθετηριασμό της καρδιάς, που μπορεί να οδηγήσει σε διάτρηση του μυοκαρδίου, πρόκληση απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών και πνευμοθώρακα. Γι' αυτούς τους λόγους η χρήση της είναι περιορισμένη. Η πιθανότητα επιπλοκών από την ενδομυοκαρδιακή βιοψία υπολογίζεται στο 1-16%, με τη θνητότητα να κυμαίνεται στο 0-0,4%. Τα ποσοστά αυξάνονται για τα βρέφη με πιθανότητα επιπλοκών ως το 30-40%. Όταν η βιοψία γίνεται από έμπειρους επεμβατικούς καρδιολόγους, το ποσοστό επιπλοκών περιορίζεται γύρω στο 1% (2,28).

1.6.5.2. Ενδείξεις

Σύμφωνα με τις συστάσεις (class 1, level B) των American College of Cardiology, American Heart Association and European Society of Cardiology, η ενδομυοκαρδιακή βιοψία τόσο σε περιπτώσεις ενηλίκων όσο και σε παιδιών, θα πρέπει να διενεργείται σε περίπτωση: 1) αιφνίδιας έναρξης καρδιακής ανεπάρκειας (εντός 2 μηνών), με φυσιολογική ή διατεταμένη αριστερή κοιλία και αιμοδυναμική αστάθεια, 2) αιφνίδιας έναρξης καρδιακής ανεπάρκειας διάρκειας δυο εβδομάδων έως τριών μηνών με διατεταμένη αριστερή κοιλία, κοιλιακή αρρυθμία ή υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό και 3) αποτυχίας ανταπόκρισης στη θεραπεία μετά από 1-2 εβδομάδες (8). Χρήσιμη θα ήταν και η διενέργεια της βιοψίας σε περιπτώσεις όπου υπάρχει υποψία ότι η μυοκαρδίτιδα προκλήθηκε από αντίδραση υπερευαισθησίας σε έναν εξωγενή παράγοντα. Σε αυτή την περίπτωση η βιοψία θα αναδείξει διήθηση του μυοκαρδίου από ηωσινόφιλα και έτσι θα επιβεβαιωθεί το αίτιο της μυοκαρδίτιδας και με την άρση του θα έχουμε κλινική βελτίωση του ασθενούς (4).

1.6.5.3. Κριτήρια Dallas

Η ιστοπαθολογική διάγνωση της μυοκαρδίτιδας γίνεται με εξέταση του δείγματος της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας στο φωτεινό μικροσκόπιο, σύμφωνα με τα κριτήρια Dallas (10). Στην οξεία μυοκαρδίτιδα (acute myocarditis), σύμφωνα με τα κριτήρια Dallas, παρατηρείται φλεγμονώδης λεμφοκυτταρική διήθηση του μυοκαρδίου με συνοδό νέκρωση μυοκυττάρων. Όταν υπάρχει λεμφοκυτταρικό διήθημα στο μυοκάρδιο χωρίς νέκρωση μυοκυττάρων, πρόκειται για "οριακή ή συνεχιζόμενη μυοκαρδίτιδα" ("borderline or ongoing myocarditis"). Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία

θεωρείται αρνητική όταν δεν υπάρχει ούτε λεμφοκυτταρική διήθηση ούτε νέκρωση μυοκυττάρων (2).

Η ευαισθησία των κριτηρίων Dallas με τη χρήση του φωτεινού μικροσκοπίου είναι μικρή, καθώς επιβεβαιώνουν τη διάγνωση σε λιγότερο από 20-50% των παιδιατρικών ασθενών με κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας. Η χαμηλή ευαισθησία οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι η φλεγμονώδης διήθηση του μυοκαρδίου είναι συχνά ανομοιόμορφη (patchy), με αποτέλεσμα να έχουμε αρνητική βιοψία εάν η περιοχή του μυοκαρδίου από όπου λήφθηκε το δείγμα, δεν φλεγμαίνει. Επίσης, το αποτέλεσμα της βιοψίας επηρεάζεται και από τον χρόνο διενέργειάς της, καθώς η πιθανότητα θετικής βιοψίας είναι μεγαλύτερη όταν αυτή γίνεται σύντομα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, όπου η φλεγμονή είναι μεγαλύτερη. Συνεπώς, στις περιπτώσεις που πραγματοποιείται ενδομυοκαρδιακή βιοψία, χρήσιμο είναι να γίνεται το νωρίτερο δυνατό στην πορεία της νόσου και να λαμβάνονται πολλαπλά δείγματα για να αυξάνεται η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου και να μειώνονται τα σφάλματα (8).

1.6.5.4. Άλλες τεχνικές

Προκειμένου λοιπόν να αυξηθεί η ευαισθησία και η ειδικότητα της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας, χρησιμοποιούνται επιπρόσθετες τεχνικές (29). Οι μοριακές τεχνικές όπως in situ υβριδισμός (in situ hybridization) και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction-PCR) για ενίσχυση του ιικού DNA, είναι πιθανά οι πιο βοηθητικές. Μελέτη ανέδειξε πως ιικό γονιδίωμα ανιχνεύθηκε στο 38% των δειγμάτων ασθενών με πιθανή μυοκαρδίτιδα, με συχνότερους ιούς τους αδενοϊούς και εντεροϊούς. Η μέθοδος της ανοσοιστοχημείας μπορεί να ανιχνεύσει τη φλεγμονή του μυοκαρδίου χρησιμοποιώντας μονοκλωνικά και πολυκλωνικά αντισώματα έναντι ειδικών υποομάδων λευκοκυττάρων, όπως τα anti-CD3 για τα T-λεμφοκύτταρα και τα anti-CD68 για τα μακροφάγα. Τέλος, η ιική καλλιέργεια του δείγματος (viral culture), θα μπορούσε να αναδείξει την αιτιολογία της μυοκαρδίτιδας. Παρόλα αυτά οι καλλιέργειες είναι σπάνια θετικές, ειδικότερα όταν λαμβάνονται μετέπειτα στην πορεία της νόσου (10).

1.6.6 Μαγνητική καρδιάς

1.6.6.1. Γενικά

Η μαγνητική καρδιάς (Cardiac or Cardiovascular Magnetic Resonance - CMR) είναι μια καθιερωμένη μέθοδος για τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας σε ενήλικες και θεωρείται η μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδος εκλογής για την αξιολόγηση της νόσου. Μπορεί να αξιολογήσει τη λειτουργία και τη μορφολογία του μυοκαρδίου, αλλά και να οπτικοποιήσει ιστικούς δείκτες μυοκαρδίτιδας, ενισχύοντας τη κατανόηση της νόσου. Γενικά, ευρήματα της CMR που σχετίζονται με μυοκαρδίτιδα είναι οι περιοχές με φλεγμονώδη υπεραίμια και οίδημα, νέκρωση μυοκυττάρων και ίνωση (4). Η χρήση της μαγνητικής καρδιάς είναι περιορισμένη, καθώς δεν είναι ευρέως διαθέσιμη σε όλα τα κέντρα και επίσης είναι δύσκολο να διεξαχθεί σε ασταθείς ασθενείς και σε βρέφη, αφού σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός για να πραγματοποιηθεί η εξέταση (13).

1.6.6.2. Ενδείξεις

Η μαγνητική καρδιάς ενδείκνυται στις παρακάτω περιπτώσεις: 1) τρέχοντα ή επίμονα συμπτώματα που να δηλώνουν μυοκαρδίτιδα, 2) ενδείξεις σημαντικής πρόσφατης ή συνεχιζόμενης μυοκαρδιακής βλάβης, 3) υποψία ιογενούς αιτιολογίας (Πίνακας 1). Η ευαισθησία της CMR φαίνεται να μειώνεται σε ασθενείς με μικρότερο βαθμό φλεγμονής και παρατεταμένη διάρκεια συμπτωμάτων. Γι' αυτό τον λόγο, θα πρέπει να διενεργείται εντός 14 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων (30).

1.6.6.3. Τεχνικές-Lake Louise Criteria

Οι τεχνικές της CMR που κυρίως χρησιμοποιούνται είναι: 1) T2W (T2-weighted) για την ανίχνευση του ενδοκυττάρου και διάμεσου οιδήματος, 2) T1-EGE (Early-Gadolinium Enhancement) για την ανίχνευση της τριχοειδικής επαναπλήρωσης (capillary leakage) και της υπεραίμιας, 3) T1- LGE (Late Gadolinium Enhancement) για την ανίχνευση της κυτταρικής νέκρωσης και επακόλουθης ίνωσης. Συνεπώς, πιο συγκεκριμένα ευρήματα της CMR, που είναι συμβατά με μυοκαρδίτιδα, περιλαμβάνουν αύξηση του σήματος σε T2 –ακολουθίες (T2W) που υποδεικνύει οίδημα της περιοχής, αύξηση σήματος σε EGE- T1 ακολουθίες που υποδεικνύει

Πίνακας 1. Ενδείξεις μαγνητικής καρδιάς σε ασθενείς με υποψία μυοκαρδίτιδας (30)

Τρέχοντα ή επίμονα συμπτώματα που να δηλώνουν μυοκαρδίτιδα	Ενδείξεις σημαντικής μυοκαρδιακής βλάβης	Υποψία ιογενούς αιτιολογίας
Δύσπνοια	Κοιλιακή δυσλειτουργία	Ιστορικό πρόσφατης συστηματικής ιογενούς λοίμωξης ή προηγούμενης μυοκαρδίτιδας
Ορθόπνοια	Νέες ή επίμονες ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές	Απουσία παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο ή ηλικία <35 ετών
Αίσθημα παλμών	Αυξημένη τροπονίνη	Συμπτώματα που δεν εξηγούνται από στένωση στεφανιαίων αγγείων στη στεφανιογραφία
Δυσφορία		Πρόσφατο αρνητικό τεστ κοπώσεως
Θωρακικό άλγος		

υπεραιμία και αύξηση σήματος υποεπικαρδιακά σε LGE- T1 ακολουθίες που υποδηλώνει νέκρωση ή ίνωση (26). Τα παραπάνω κριτήρια, ονομάζονται Lake-Louise Criteria και βασίζονται σε μελέτες ενηλίκων με μυοκαρδίτιδα. Όταν ισχύουν τουλάχιστον 2 από τα 3 κριτήρια, τότε τίθεται η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας με διαγνωστική ακρίβεια περίπου στο 80%, με ευαισθησία στο 75% και ειδικότητα στο 95% (8). Στις περιπτώσεις που έχει γίνει πρώτη μαγνητική καρδιάς, θα πρέπει να επαναληφθεί εντός 1-2 εβδομάδων, εάν συντρέχει κάποια από τις παρακάτω περιπτώσεις: 1) δεν ισχύει κανένα από τα κριτήρια, αλλά η έναρξη των

συμπτωμάτων είναι πολύ πρόσφατη και υπάρχει ισχυρή κλινική ένδειξη για φλεγμονή του μυοκαρδίου, 2) ισχύει ένα εκ των τριών κριτηρίων, 3) υπάρχει δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ή περικαρδιακή συλλογή (2).

1.6.6.4. Ρόλος στη διαφοροδιάγνωση

Η CMR έχει σημαντικό ρόλο στη διαφοροδιάγνωση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου από την “Infarct –like” οξεία μυοκαρδίτιδα. Έχει αναφερθεί παραπάνω ότι αυτή η μορφή μυοκαρδίτιδας, χαρακτηρίζεται από προκάρδιο άλγος, ανάσπαση του διαστήματος ST στο ΗΚΓ, δυσλειτουργία του μυοκαρδίου στον υπέρηχο καρδιάς και αύξηση μυοκαρδιακών ενζύμων (τροπονίνη). Αυτή η εικόνα προσομοιάζει αρκετά την εικόνα της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Η CMR μπορεί να βοηθήσει διαγνωστικά καθώς στις LGE-T1 ακολουθίες, όταν πρόκειται για οξεία μυοκαρδίτιδα, η νέκρωση εντοπίζεται υποεπικαρδιακά και η εντόπισή της δεν σχετίζεται με την πορεία κάποιου στεφανιαίου αγγείου. Αντίθετα, όταν πρόκειται για ισχαιμία του μυοκαρδίου, η νέκρωση εντοπίζεται υποενδοκαρδιακά (25, 31, 32).

1.6.6.5. Υπάρχουσες μελέτες

Στον παιδιατρικό πληθυσμό, οι μελέτες για τη χρησιμότητα της CMR στη διάγνωση της οξείας μυοκαρδίτιδας, είναι λίγες. Ενδεικτικά αναφέρεται πολυκεντρική αναδρομική μελέτη που αφορούσε παιδιά και εφήβους με μυοκαρδίτιδα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μαγνητική καρδιάς. Τα πιο κοινά ευρήματα ήταν διαταραχές στις LGE-T1 ακολουθίες (81%) και αύξηση σήματος στις T2 ακολουθίες (74%). Η μαγνητική καρδιάς ήταν θετική για μυοκαρδίτιδα στο 82% των ασθενών, αρνητική στο 13% και αμφιλεγόμενη στο 5% (4, 13, 30).

1.7. Διαφοροδιάγνωση

Η αρχική διάγνωση της μυοκαρδίτιδας βασίζεται κυρίως στην κλινική υποψία, η οποία είναι συχνά δύσκολο να τεθεί, λόγω του μεγάλου εύρους μη ειδικών σημείων και συμπτωμάτων εκδήλωσης της νόσου (21). Είναι σημαντικό να γίνει διαφοροδιάγνωση από άλλες νόσους, που μπορεί επίσης να εκδηλωθούν με σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτές περιλαμβάνουν: 1) Διαταραχή της δομής της καρδιάς (δομική καρδιακή νόσος) που ανιχνεύεται στο υπερηχοκαρδιογράφημα. 2) Μυοκαρδιοπάθεια άλλης αιτιολογίας (πχ υπερτροφική,

περιοριστική, αρρυθμογόνος δεξιά κοιλία). Είναι δύσκολη η διαφοροδιάγνωση μεταξύ ιδιοπαθούς διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας και διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας λόγω οξείας μυοκαρδίτιδας. Γενικά, η οξεία έναρξη των συμπτωμάτων (εντός 2 εβδομάδων), η πρόσφατη ιογενής συνδρομή και η απουσία σημαντικής διάτασης της αριστερής κοιλίας είναι υπέρ της οξείας μυοκαρδίτιδας. Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία (Endomyocardial Biopsy-EMB) και η μαγνητική καρδιάς (Cardiovascular Magnetic Resonance-CMR) βοηθούν στη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας, αλλά ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη νόσο. Πολλές φορές η διαφοροδιάγνωση γίνεται μετά την πλήρη αποκατάσταση φυσιολογικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, που είναι πιο πιθανή στη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια που προκαλείται από οξεία μυοκαρδίτιδα. 3) Σηπτικό σοκ, θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από την οξεία κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα (AFM). 4) Νόσος Kawasaki που μπορεί να εμφανιστεί με προσβολή του μυοκαρδίου. Ειδικότερα κατά την οξεία φάση της νόσου, μπορεί να φανεί στο υπερηχοκαρδιογράφημα ήπια δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Η διαφοροδιάγνωση γίνεται κυρίως με βάση το επίμονο υψηλό εμπύρετο και άλλα χαρακτηριστικά ευρήματα της νόσου Kawasaki. 5) Αρρυθμίες που εκδηλώνονται με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία. Είναι δύσκολο να διακριθεί εάν το πρωτογενές πρόβλημα είναι η ίδια η αρρυθμία ή εάν η αρρυθμία είναι συνέπεια της καρδιακής δυσλειτουργίας και της φλεγμονής του μυοκαρδίου που συμβαίνουν στην μυοκαρδίτιδα (10).

Η διαφοροδιάγνωση στην οξεία μυοκαρδίτιδα, που εκδηλώνεται κατά βάση με σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας, θα πρέπει να περιλαμβάνει νόσους του αναπνευστικού, όπως άσθμα, βρογχολίτιδα και πνευμονία. Σημεία υπέρ της μυοκαρδίτιδας είναι η ταχυκαρδία (σε μεγαλύτερη αναλογία σε σχέση με τα άλλα κλινικά σημεία), ο καλπαστικός ρυθμός, η ηπατομεγαλία και οι ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές (Πίνακας 2) (10) .

Πίνακας 2. Μέθοδοι διαφοροδιάγνωσης οξείας μυοκαρδίτιδας από άλλες νόσους (10)

Νόσος	Μέθοδοι διαφοροδιάγνωσης
Δομική καρδιακή νόσος	U/S καρδιάς
Ιδιοπαθής διατακτική μυοκαρδιοπάθεια	Κλινική εικόνα, U /S καρδιάς
Σηπτικό σοκ	U/S καρδιάς, CMR
Νόσος Kawasaki	Κλινική εικόνα
Αρρυθμίες	Ιστορικό, U/S καρδιάς
Νοσήματα αναπνευστικού	Κλινική εικόνα, ΗΚΓ

1.8. Κριτήρια εισαγωγής σε ΜΕΘ

Τα παιδιά με μυοκαρδίτιδα που παρουσιάζουν σοβαρά επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας ή διαταραχές ρυθμού, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, λόγω του υψηλού κινδύνου αιμοδυναμικής αστάθειας ή εμφάνισης απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών. Θεωρητικά, όλοι οι ασθενείς με μυοκαρδίτιδα χρειάζονται συνεχές καρδιοαναπνευστικό monitoring, γιατί ακόμα και αν αρχικά η καρδιακή λειτουργία δεν έχει επηρεαστεί, η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς μπορεί ανά πάσα στιγμή να επιδεινωθεί (33).

1.9. Θεραπεία

Η θεραπεία της μυοκαρδίτιδας, κατά την οξεία φάση της νόσου, περιλαμβάνει:

- 1) Υποστηρικτική θεραπεία για αιμοδυναμική σταθεροποίηση και επαρκή ιστική αιμάτωση.

Το είδος της υποστηρικτικής θεραπείας, εξαρτάται από τον βαθμό των συμπτωμάτων και σημείων της καρδιακής ανεπάρκειας. Ειδικότερα, η αρχική αντιμετώπιση περιλαμβάνει χορήγηση οξυγόνου και προσεκτική χορήγηση υγρών. Σε παιδιά ασυμπτωματικά ή με ήπια συμπτώματα, μπορούν να χορηγηθούν από του στόματος διουρητικά και παράγοντες μείωσης μεταφορτίου όπως αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA). Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας (όπως η οξεία κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα-AFM, η σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή το καρδιογενές shock), μπορεί να χρειαστεί ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών (όπως милρινόνη, δοβουταμίνη, ντοπαμίνη), επεμβατικός ή μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός, μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας (Extracorporeal Membrane Oxygenation-ECMO or Ventricular Assist Device-VAD) ή ακόμα και μεταμόσχευση καρδιάς (33–35).

2) Αναγνώριση και αντιμετώπιση των αρρυθμιών

Οι αρρυθμίες έχουν συσχετιστεί με σοβαρά επηρεασμένη συσταλτικότητα αριστερής κοιλίας και κακή έκβαση. Τα περισσότερα αντιαρρυθμικά φάρμακα έχουν αρνητική ινότροπη δράση με κίνδυνο να προκαλέσουν οξεία αιμοδυναμική αστάθεια. Αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο όταν το αναμενόμενο όφελος ξεπερνάει τον προαναφερόμενο κίνδυνο. Σε αυτό το σημείο θα ήταν χρήσιμη η συμβολή ενός παιδοκαρδιολόγου ή κλινικού ιατρού με εμπειρία στη διαχείριση αρρυθμιών σε παιδιά (33).

Για τους ενήλικες, οι συστάσεις σχετικά με τη χορήγηση αντιαρρυθμικής αγωγής περιλαμβάνουν τα παρακάτω:

- Δεν θα πρέπει να δίνεται αντιαρρυθμική αγωγή για ασυμπτωματικές κοιλιακές και υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές ή για ασυμπτωματικές μη εμμένουσες αρρυθμίες.
- Όταν η χορήγηση αντιαρρυθμικών είναι απαραίτητη, οι επιλογές περιλαμβάνουν την αμιοδαρόνη, τη δοφετιλίδη (κατηγορία III αντιαρρυθμικών) και σε ασθενείς που δεν έχουν καρδιακή ανεπάρκεια τάξης 4, μπορούν να χρησιμοποιηθούν β-αποκλειστές (b-blockers, κατηγορία II αντιαρρυθμικών) ή αναστολείς διαύλων

ασβεστίου (κατηγορία IV αντιαρρυθμικών). Λόγω της αρνητικής ινότροπης δράσης, άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης I και III, θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα.

- Για εμμένουσες συμπτωματικές υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες, η συνιστώμενη αρχική προσέγγιση περιλαμβάνει την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

- Για συμπτωματικές μη εμμένουσες κοιλιακές ταχυκαρδίες, θα πρέπει να χορηγούνται αντιαρρυθμικά φάρμακα.

- Οι εμμένουσες κοιλιακές αρρυθμίες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με επείγουσα καρδιομετατροπή και οι επαναλαμβανόμενες αρρυθμίες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αντιαρρυθμικά φάρμακα.

- Ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός ή/και η συμπτωματική βραδυκαρδία είναι ενδείξεις τοποθέτησης βηματοδότη κατά την οξεία φάση της μυοκαρδίτιδας. Αυτή η διαταραχή αγωγιμότητας είναι συνήθως παροδική, οπότε ο προσωρινός βηματοδότης αποτελεί συχνά το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση (36).

3) Αντιπηκτική αγωγή

Οι ενδείξεις για χορήγηση αντιπηκτικών σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα περιλαμβάνουν τις γενικότερες ενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή, όπως είναι η παρουσία συστηματικής εμβολής ή οξέος θρόμβου στην αριστερή κοιλία. Θα πρέπει επίσης, να εφαρμόζονται και τα κριτήρια χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής σε περίπτωση κολπικής μαρμαρυγής: οι περισσότεροι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια πληρούν τα κριτήρια για μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή, λόγω του σημαντικά αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση εμβολικών φαινομένων (36).

4) Ανοσοτροποποιητική θεραπεία (immunomodulatory therapy) - Ανοσοκατασταλτική θεραπεία (immunosuppressive therapy)

Υπάρχουν μελέτες σε ενήλικες που υποστηρίζουν πως η χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μπορεί να είναι ωφέλιμη σε επιλεγμένους ασθενείς με χρόνια φλεγμονή του μυοκαρδίου, αλλά δεν έχει αποδειχθεί να είναι αποτελεσματική στην οξεία

μυοκαρδίτιδα μη καθορισμένης αιτιολογίας (1). Έχει επίσης προταθεί πιθανή συσχέτιση μεταξύ της ανταπόκρισης στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία και της παρουσίας αυτοαντισωμάτων, δηλαδή πιθανή αποτελεσματικότητα των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στις περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας που σχετίζονται με αυτοάνοσα νοσήματα, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες ώστε να διεξαχθούν τεκμηριωμένα συμπεράσματα (36). Η χρήση της ανοσοτροποποιητικής θεραπείας στην αντιμετώπιση της παιδιατρικής μυοκαρδίτιδας παραμένει αμφιλεγόμενη, καθώς τα δεδομένα που υπάρχουν είναι περιορισμένα και αμφιλεγόμενα σχετικά με τη χρήση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης (IVIg-intravenous immune-globulin) ή γλυκοκορτικοειδών. Παρόλα αυτά, η ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη συνήθως χρησιμοποιείται αφού ο κίνδυνος πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση της είναι μικρότερος συγκριτικά με τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας της παιδιατρικής μυοκαρδίτιδας. Με βάση τα δεδομένα που υπάρχουν, συστήνεται υψηλή δόση IVIG (2 gr/kg σε ένα 24ωρο) σε παιδιά με οξεία μυοκαρδίτιδα. Η ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη (IVIg) πιθανά να είναι ωφέλιμη για τη βελτίωση της επιβίωσης και του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) σε παιδιά με μυοκαρδίτιδα (14). Γενικά, προτιμάται ως ανοσοτροποποιητική θεραπεία σε σχέση με τα γλυκοκορτικοειδή που δεν βελτιώνουν τη θνητότητα και σχετίζονται με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα γλυκοκορτικοειδή παραμένουν σαν θεραπευτική επιλογή κυρίως στις περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας που σχετίζονται με αυτοάνοσα νοσήματα. Συμπερασματικά, χρειάζονται περισσότερες κλινικές μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα, προκειμένου να καθοριστεί το κλινικό όφελος από τη χρήση τόσο της ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης, όσο και των κορτικοστεροειδών στη θεραπεία της παιδιατρικής μυοκαρδίτιδας (14, 37).

5) Αντιικά φάρμακα

Παρόλο που η συχνότερη αιτία της μυοκαρδίτιδας είναι οι ιογενείς λοιμώξεις, η αποτελεσματικότητα των αντιικών φαρμάκων στη μυοκαρδίτιδα δεν είναι τεκμηριωμένη. Συνεπώς, τα αντιικά φάρμακα δεν χρησιμοποιούνται στη θεραπεία ρουτίνας της μυοκαρδίτιδας (33, 38). Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν πως η θεραπεία με ιντερφερόνη-β ίσως να είναι ωφέλιμη σε ασθενείς με χρόνια διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και παρουσία ιικού γονιδιώματος στην ανάλυση των δειγμάτων

της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας με PCR (Polymerase Chain Reaction) (36). Περεταίρω μελέτες χρειάζονται προκειμένου να καθοριστεί ο ρόλος των αντιικών φαρμάκων στη θεραπεία της μυοκαρδίτιδας (39).

Στα πλαίσια της αποκατάστασης της λειτουργίας του μυοκαρδίου, συστήνεται η αποχή από αθλητικές δραστηριότητες τόσο κατά την οξεία φάση της μυοκαρδίτιδας, αλλά και για χρονικό διάστημα τριών έως έξι μηνών μετά την πάροδο αυτής. Η κατανάλωση αλκοόλ και η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων θα πρέπει επίσης να αποφεύγονται (36, 40).

1.10. Πρόγνωση

1.10.1. Γενικά

Η πρόγνωση της παιδιατρικής μυοκαρδίτιδας ποικίλλει από την πλήρη ίαση ως και τον θάνατο ή τη μεταμόσχευση καρδιάς. Τα ποσοστά θνητότητας που έχουν καταγραφεί για την παιδιατρική μυοκαρδίτιδα και αφορούν την οξεία φάση της νόσου (πρώτες 72 ώρες), κυμαίνονται από 6% έως 14%. Θάνατοι σε μεταγενέστερη φάση της νόσου έχουν καταγραφεί σε <5% των περιπτώσεων παιδιατρικής μυοκαρδίτιδας και σχετίζονται κυρίως με εμμένουσα κοιλιακή δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια ή επιπλοκές που συμβαίνουν λόγω μεταμόσχευσης καρδιάς. Βιβλιογραφικά, 1-8% των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα θα χρειαστούν τελικά μεταμόσχευση καρδιάς. Μεγάλη αναδρομική μελέτη, που περιλάμβανε περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας σε νεογνά, βρέφη και παιδιά έως και 18 ετών, ανέδειξε σημαντική θνητότητα στα νεογνά και στα βρέφη (επιβίωσε το 33-45% των ασθενών) και καλύτερη πρόγνωση σε παιδιά από 1 έως και 18 ετών (επιβίωσε το 78-80% των ασθενών). Οι περισσότεροι ασθενείς με μυοκαρδίτιδα που επιβιώνουν, αποκαθιστούν σταδιακά (εντός μηνών ή και ετών) την καρδιακή λειτουργία και δεν εμφανίζουν κάποια χρόνια δυσλειτουργία. Μια υποομάδα ασθενών, που δεν αποκαθιστά πλήρως την καρδιακή λειτουργία, αναπτύσσει διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (DCM). Το 27-40% των περιπτώσεων διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας σε παιδιά, οφείλεται σε μυοκαρδίτιδα (33, 41).

1.10.2 Κακοί προγνωστικοί δείκτες

Παράγοντες που συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου είναι: 1) Κεραυνοβόλος εμφάνιση της νόσου. 2) Σοβαρά επηρεασμένη συσταλτικότητα αριστερής κοιλίας (LVEF <30%). 3) Ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας (Extracorporeal Membrane Oxygenation-ECMO, Ventricular Assist Device-VAD). 4) Ανάγκη για ενδοφλέβια χορήγηση ινóτροπων (μιλρινόνη, δοβουταμίνη, ντοπαμίνη). 5) Ταχυαρρυθμίες. 6) Εισαγωγή στη ΜΕΘ. 7) Εμφάνιση οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. 8) Μέγιστη τιμή BNP >10.000pg/ml (15, 33, 42).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες κακής πρόγνωσης είναι το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας κάτω του 30% (LVEF <30%), η διάταση της αριστερής κοιλίας και η μετρίου με σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Επίσης, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας κάτω του 42% (LVEF <42%) σχετίζεται με εικοσαπλάσια πιθανότητα εμφάνισης υπότασης (4). Αναφορικά με την προγνωστική αξία της τροπονίνης I (cardiac-TnI), σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η τιμή ήταν πολύ υψηλότερη στους ασθενείς που κατέληξαν συγκριτικά με αυτούς που επιβίωσαν. Επίπεδα cTnI >45 ng/ml, σχετίστηκαν με οκταπλάσια πιθανότητα εμφάνισης αρρυθμιών με αιμοδυναμική αστάθεια (15).

Παράγοντες κατά την εισαγωγή που υποδεικνύουν ασθενείς υψηλού κινδύνου για κακή πρόγνωση είναι η ηλικία <2 ετών, η χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση, η διάρκεια των συμπτωμάτων >7 ημέρες και επίπεδα του NT-proBNP > 5000 pg/mL. Ειδικότερα, τα επίπεδα του NT-proBNP κατά την εισαγωγή αντικατοπτρίζουν με υψηλή διαγνωστική ακρίβεια την ύπαρξη ή όχι σοβαρής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας στο υπερηχοκαρδιογράφημα. Ασθενείς με NT-proBNP <2000 pg/ml δεν είχαν σοβαρή μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) και συνεπώς είχαν καλύτερη πρόγνωση (13, 43).

Η εμφάνιση αρρυθμιών σε παιδιά με μυοκαρδίτιδα θεωρείται επίσης ένας κακός προγνωστικός δείκτης. Σε μελέτη 85 παιδιών με μυοκαρδίτιδα, 38 από αυτά (45%), είχαν κλινικά σημαντικές αρρυθμίες, εκ των οποίων οι συχνότερες ήταν οι κοιλιακές αρρυθμίες και ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός. Η παρουσία των αρρυθμιών αύξησε κατά οκτώ φορές τον κίνδυνο για ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της

κυκλοφορίας, μεταμόσχευση καρδιάς ή αιφνίδιο θάνατο. Σε μια μελέτη που χρησιμοποίησε δεδομένα από τη βάση δεδομένων RHIS σε 2014 παιδιά με μυοκαρδίτιδα, οι ασθενείς με ταχυαρρυθμίες είχαν 2-3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου και αύξηση κατά 58% στη διάρκεια νοσηλείας σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν ταχυαρρυθμίες (33).

Από τα κλινικά σημεία και συμπτώματα εμφάνισης της μυοκαρδίτιδας, αυτά που έχουν συσχετιστεί βιβλιογραφικά με κακή πρόγνωση είναι τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό, η υπόταση και η ηπατομεγαλία (21, 44).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης είναι να καταγράψει σχετικούς επιδημιολογικούς δείκτες της μυοκαρδίτιδας στην περιοχή της Κρήτης, να συσχετίσει δημογραφικά και κλινικοεργαστηριακά δεδομένα με την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών, καθώς και με την έκβαση της νόσου. Ειδικότερα, η παρούσα έρευνα μελετά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά απαντώντας ερωτήματα, όπως το φύλο και την ηλικία που ευνοούν την εμφάνιση της νόσου. Επικεντρώνεται στην αξιολόγηση εργαστηριακών δεικτών όπως η τροπονίνη, της οποίας βιβλιογραφικά οι υψηλές τιμές έχουν συσχετιστεί με χειρότερη έκβαση νόσου. Επίσης, διερευνά τις διαγνωστικές μεθόδους της παιδικής και νεανικής μυοκαρδίτιδας οι οποίες έχουν υψηλή διαγνωστική αξία, αλλά και αυτές που συμβάλλουν στον καθορισμό της πρόγνωσης της νόσου. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτό, μελετά υπερηχογραφικούς δείκτες, όπως το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF), οι οποίοι σε χαμηλές τιμές, έχουν συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση και καταγράφει διαγνωστικές εξετάσεις όπως η μαγνητική καρδιάς (MRI), αλλά και η ενδομυοκαρδιακή βιοψία (EMB), οι οποίες παρόλο που πραγματοποιούνται σπάνια, έχουν υψηλή διαγνωστική αξία, συμβάλλοντας σημαντικά στη διάγνωση της νόσου. Επιπλέον, η παρούσα έρευνα παραθέτει τα ευρήματα της συγκριτικά μεταξύ ασθενών της ΜΕΘΠ και της Καρδιολογικής Κλινικής και καταλήγει σε συμπεράσματα. Τέλος, εκτός από το να συγκρίνει τα ευρήματά της με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα που σχετίζονται με την πρόγνωση της νόσου, προτείνει νέες προσεγγίσεις στους προγνωστικούς δείκτες.

Όλα τα παραπάνω συνοψίζονται στα εξής ερευνητικά ερωτήματα:

- 1) Σε ποιο φύλο εμφανίζεται συχνότερα η μυοκαρδίτιδα; Ποια είναι η συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε σχέση με την ηλικία;
- 2) Ποιοι εργαστηριακοί δείκτες χρησιμεύουν στη διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου και ποιες είναι οι πιθανές συσχετίσεις μεταξύ τους;

3) Ποια είναι τα συχνότερα ηλεκτροκαρδιογραφικά και υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα της μυοκαρδίτιδας; Ποιες παράμετροι του υπερηχοκαρδιογραφήματος φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη προγνωστική αξία και ποια η συσχέτιση με άλλα εργαστηριακά ευρήματα;

4) Ποια είναι η έκβαση και οι πιθανές επιπλοκές της μυοκαρδίτιδας και ποιοι δείκτες φαίνεται να επηρεάζουν την πρόγνωση;

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1. Είδος μελέτης

Πρόκειται για αναδρομική μονοκεντρική μελέτη, της οποίας το δείγμα περιελάμβανε παιδιά, εφήβους και ενήλικες έως και 32 ετών που νοσηλεύτηκαν στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών (ΜΕΘΠ) και στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ) από το 2008 έως και το 2020, με την τελική διάγνωση της μυοκαρδίτιδας. Το μέγεθος του δείγματος ήταν 76 ασθενείς. Η καταγραφή των δεδομένων διήρκησε επτά μήνες και χρειάστηκαν περίπου 30 επισκέψεις συνολικά στη ΜΕΘΠ και στην Καρδιολογική Κλινική του ΠΑΓΝΗ. Συγκεκριμένα, τα δεδομένα συλλέχθηκαν από ηλεκτρονικά και έντυπα αρχεία των δυο κλινικών, καθώς και από αναζήτηση φακέλων ασθενών στο αρχείο Ιδρύματος Σταύρος Νιάρχος του ΠΑΓΝΗ. Η συλλογή των δεδομένων ήταν ανώνυμη, ωστόσο καταγράφηκε ο μοναδικός για κάθε ασθενή κωδικός περιστατικού για λόγους αντιστοίχισης και διαχωρισμού των ασθενών. Το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένα έντυπο καταγραφής περιστατικών που περιελάμβανε όλες τις μεταβλητές που μελετήθηκαν και αναφέρονται σε επόμενη ενότητα (Παράρτημα).

3.2. Μεταβλητές

Οι μεταβλητές που αναλύθηκαν για κάθε ασθενή ήταν: 1) τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία), 2) η συνολική διάρκεια νοσηλείας στην ΜΕΘΠ ή στην Καρδιολογική Κλινική (ημερομηνία εισόδου-ημερομηνία εξόδου), 3) το οικογενειακό ιστορικό (καρδιολογική πάθηση πατέρα ή μητέρας), 4) το ατομικό ιστορικό (συννοσηρότητες ασθενούς), 5) τα πρόσφατα συμβάματα και τα συμπτώματα εκδήλωσης της νόσου, 6) οι διαταραχές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, 7) τα ευρήματα από το υπερηχοκαρδιογράφημα την χειρότερη ημέρα νοσηλείας, 8) τα εργαστηριακά ευρήματα την πρώτη ημέρα νοσηλείας και την χειρότερη ημέρα. Ως χειρότερη ημέρα καθορίστηκε η ημέρα νοσηλείας με την υψηλότερη τιμή τροπονίνης, 9) τα ευρήματα από τη μαγνητική καρδιάς (CMR) και από την ενδομυοκαρδιακή βιοψία (EMB), στις περιπτώσεις που ήταν διαθέσιμες, καθώς πρόκειται για ειδικές διαγνωστικές μεθόδους με πολύ περιορισμένη χρήση, 10) τα

αποτελέσματα του μικροβιολογικού (καλλιέργειες αίματος, ούρων, κοπράνων, ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος), ιολογικού και ορολογικού ελέγχου (όπου αυτοί οι έλεγχοι είχαν πραγματοποιηθεί), 11) η θεραπεία που έλαβε ο ασθενής κατά τη νοσηλεία του, 12) οι επιπλοκές που υπήρχαν στην πορεία της νόσου, 13) εάν χρειάστηκε διακομιδή του ασθενούς για περαιτέρω πιο εξειδικευμένη αντιμετώπιση και 14) η τελική έκβαση του ασθενούς.

3.3. Στατιστική Μεθοδολογία

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 25. Οι ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή περιγράφηκαν με τη μέση τιμή (mean \pm Standard Error) και οι μη κανονικής κατανομής με τη διάμεση τιμή (median, IQR 25-75%). Οι απόλυτες (n) και σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν δοκιμασίες ANOVA (παραμετρικές) (49), Mann-Whitney και Kruskal-Wallis (μη παραμετρικές), ενώ για ποιοτικές μεταβλητές (categorical) η δοκιμασία χ^2 διορθωμένη κατά Fisher (47, 48). Η Pearson correlation χρησιμοποιήθηκε για την ανάδειξη συσχετίσεων μεταξύ δυο μεταβλητών (45, 46). Η γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης (regression) χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο ανεξάρτητων συσχετίσεων με τα επίπεδα Tn-I εισόδου και η ανάλυση ROC για την ανάδειξη δεικτών πρόβλεψης κακής έκβασης της νόσου (50,51). Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας σε όλες τις περιπτώσεις ορίστηκε σε τιμή κριτηρίου p μικρότερη του 0.05.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Ασθενείς

Από τους 76 ασθενείς (66 άρρενες, 86.8%, 10 θήλεις, 13.2%) με μυοκαρδίτιδα, των οποίων τα δεδομένα των φακέλων θεωρήθηκαν πλήρη και τελικά συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, 19 (25%) νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ Παίδων και 57 (75%) στην Καρδιολογική Κλινική.

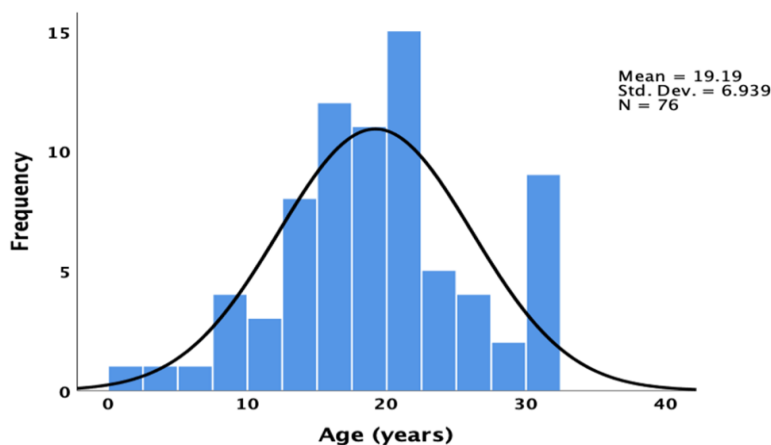
Πίνακας 3. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών με μυοκαρδίτιδα που νοσηλεύτηκαν στις δύο Κλινικές

	Σύνολο	ΜΕΘ Παίδων	Καρδιολογική Κλινική	P- value
Αριθμός ασθενών (n)	76	19	57	
Ηλικία (έτη), mean±SD	19±7	11±4	22±5	0.248
Φύλο (αγόρια), n (%)	66 (86.8%)	16 (84.2%)	50 (87.7%)	0.695
Νοσηλεία (ημέρες), mean±SD	8±4	7±4	9±4	0.570
Αιτία εισαγωγής <ul style="list-style-type: none"> • Οξεία μυοκαρδίτιδα, n (%) • Πιθανή μυοκαρδίτιδα, n (%) • Υποτροπιάζουσα μυοκαρδίτιδα, n (%) 	66(86.8%) 6 (7.9%) 4 (5.3%)	14 (73.7%) 5 (26.3%) 0 (0%)	52 (91.2%) 1 (1.8%) 4 (7%)	0.002
Παραπομπή από άλλο Νοσοκομείο ή ΚΥ, n (%)	15 (19.7%)	13 (68.4%)	2 (3.5%)	0.000
Συννοσηρότητα, n (%)	26 (34.2%)	8 (42.1%)	18 (31.6%)	0.402
Θωρακικό άλγος μόνο, n (%)	9 (11.8%)	3 (15.8%)	6 (10.5%)	0.185
Θωρακικό άλγος και άλλα συμπτώματα, n (%)	59 (77.6%)	14 (73.7%)	45 (78.9%)	
Επιπλοκές <ul style="list-style-type: none"> • Καρδιογενές Shock, n (%) • Καρδιακή ανεπάρκεια, n (%) Αρρυθμίες, n (%)	2 (2.6%) 3 (3.9%) 1 (1.3%)	1 (5.3%) 3 (15.8%) 0 (0%)	1 (1.8%) 0 (0%) 1 (1.8%)	0.015
Έκβαση <ul style="list-style-type: none"> • Βελτίωση, n (%) • Επιδείνωση, n (%) • Θάνατος, n (%) 	71 (93.4%) 6 (7.9%) 1 (1.3%)	15 (78.9%) 3 (15.8%) 1 (5.3%)	56 (98.2%) 1 (1.8%) 0 (0%)	0.012
Διακομιδή σε ειδικό κέντρο, n (%)	6 (7.9%)	3 (15.8%)	3 (5.3%)	0.141

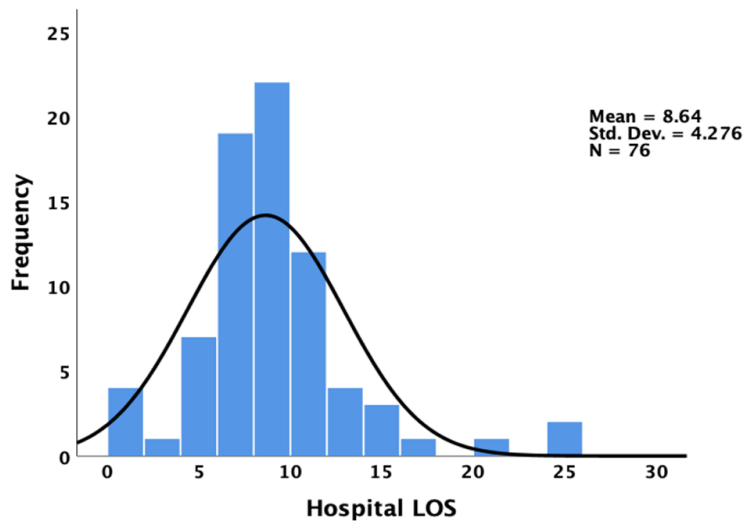
ΜΕΘ=Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, SD=Standard Deviation, ΚΥ=Κέντρο υγείας

Η πλειοψηφία των ασθενών (n=59, 77.6%) προσήλθε στο Νοσοκομείο με κύριο σύμπτωμα το θωρακικό άλγος, σε συνδυασμό με ποικίλες εκδηλώσεις από άλλα συστήματα (αναπνευστικό, γαστρεντερικό). Εννέα ασθενείς (11.8%) εμφάνιζαν μόνο θωρακικό άλγος, 5 ασθενείς (6.6%) είχαν συμπτώματα ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού και 3 (3.9%) εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό. Είκοσι έξι ασθενείς (34.2%) είχαν κάποια συννοσηρότητα [(καρδιολογικό 8 (10.5%), αναπνευστικό 4 (5.3%)]. Πέντε ασθενείς ανέφεραν ιστορικό καρδιολογικής πάθησης από την οικογένεια του πατέρα και κανένας δεν είχε ιστορικό καρδιολογικής πάθησης της μητρικής οικογένειας. Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανά κλινική προέλευσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Η ηλικιακή κατανομή των ασθενών ήταν κανονική, με τους περισσότερους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για μυοκαρδίτιδα (IQR) να έχουν ηλικία 15-23 ετών με μέση τιμή 19 ± 7 έτη (Εικόνα 4α) και διάρκεια νοσηλείας (IQR) 6-10 ημέρες με μέση τιμή 8 ± 4 ημέρες (Εικόνα 4β).



Εικόνα 4α. Συχνότητα ηλικιακής κατανομής ασθενών με μυοκαρδίτιδα στο νοσοκομείο



Εικόνα 4β. Συχνότητα συνολικής διάρκειας νοσηλείας ασθενών με μυοκαρδίτιδα στο Νοσοκομείο

4.2. Βιοχημικοί και αιματολογικοί δείκτες

Τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών παρουσιάζονται συγκριτικά ανά κλινική στον Πίνακα 4.

Σχετικά με τον καρδιακό βιοδείκτη CK-MB, παρατηρήθηκε μια μέση τιμή 49.9 U/l, με την πλειοψηφία των ασθενών να κυμαίνεται μεταξύ 35.4 U/l και 64.5 U/l, δηλαδή σε τιμές ανώτερες του φυσιολογικού (normal values <24 U/l). Η CRP ήταν αυξημένη σχεδόν σε όλους τους ασθενείς (φυσιολογική τιμή μόνο σε 4 εκ των 53 ασθενών όπου μετρήθηκε η CRP), με μέση τιμή 6.9 mg/dl την χειρότερη ημέρα νοσηλείας των ασθενών.

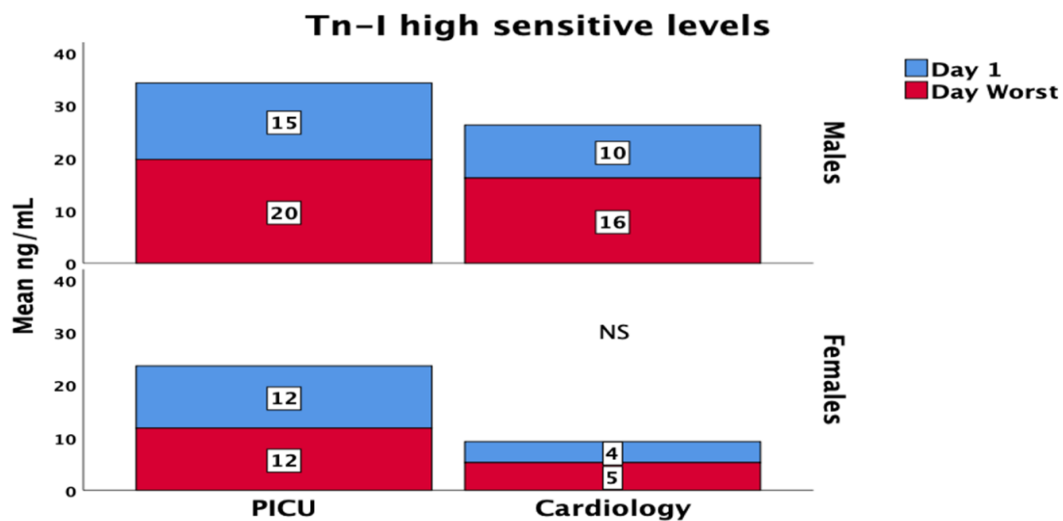
Πίνακας 4. Κύρια εργαστηριακά ευρήματα ασθενών με μυοκαρδίτιδα ανά κλινική

	Σύνολο	ΜΕΘ Παίδων	Καρδιολογική	P-value
Ημέρα Νοσηλείας 1^η	Mean±SD			
Trop-I hs (ng/ml)	10.5±12.9	14.1±13.0	9.3±12.8	0.174
AST (U/l)	56.6±33.0	64.3±37.2	54.0±31.5	0.254
CPK (U/l)	607.1±1,317.5	1,058.0±2,443.9	451.4±509.4	0.084
LDH (U/l)	290.7±121.1	374.9±179.3	267.7±88.8	0.002
CK-MB (U/l)	49.9 ± 44.2	94.8±65.2	39.8±31.4	0.008
BNP (pg/ml)	152.5±343.4	26.7±0	173.5±371.2	0.729
CRP (mg/dl)	6.3±5.3	6.6±5.4	6.2±5.3	0.853
WBC (Κ/μl)	10.2±4.1	10.1±4.2	10.3±4.0	0.894
PLTs (Κ/μl)	225.8±70.8	273.0±91.7	210.8±56.0	0.001
Ημέρα Επιδείνωσης νόσου				
Trop-I hs (ng/ml)	15.7±17.7	18.4±17.4	14.9±17.9	0.462
AST (U/l)	69.8±54.4	73.3±45.6	68.7±57.2	0.760
CPK (U/l)	667.1±1,120.5	1,015.3±1,993.1	544.6±545.8	0.116
LDH (U/l)	299.9±125.8	366.6±143.4	280.2±114.2	0.015
CK-MB (U/l)	49.9 ± 44.2	94.8 ± 65.2	39.8 ± 31.4	0.005
BNP (pg/ml)	68.9±67.3	209.0	56.1±53.3	0.021
CRP (mg/dl)	6.9 ± 6.3	6.7 ± 6.6	6.9± 6.4	0.882
WBC (Κ/μl)	9.3±3.6	10.0±3.8	9.1±3.5	0.382
PLTs (Κ/μl)	223.1±72.8	267.1±93.4	208.9±59.2	0.003

CK-MB, Creatine-Kinase MB, CRP, C-Reactive Protein, Trop-I hs, Troponin-I high sensitive, AST, Aspartate Aminotransferase, CPK, Creatine Phosphokinase, LDH, Lactate Dehydrogenase, BNP, Beta-Natriuretic Peptide, WBC, White Blood Cells, PLTs, Platelets, ΜΕΘ, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

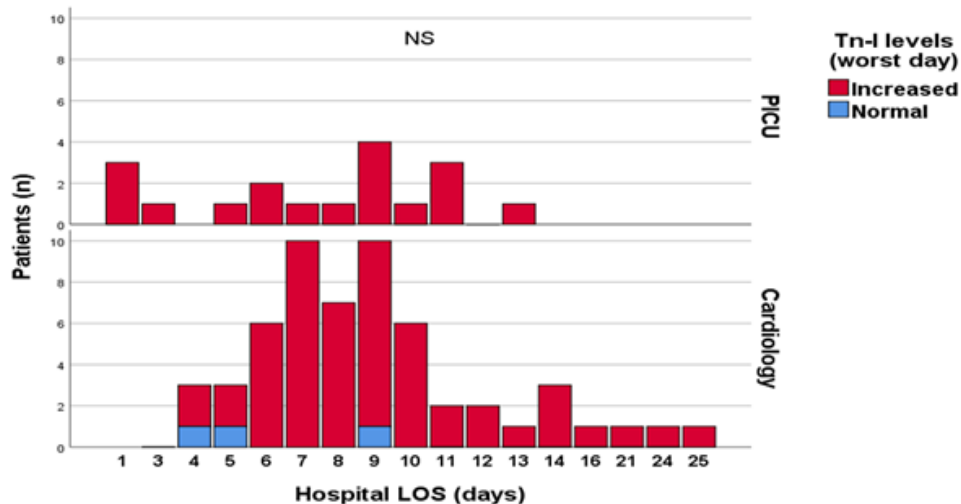
4.3. Troponin-I high sensitive

Χωρίς να φθάσουν σε στατιστικά σημαντική διαφορά, τα επίπεδα Tn-I ήταν σταθερά υψηλότερα στους ασθενείς της ΜΕΘ Παίδων, συγκρινόμενα με εκείνα των ασθενών της Καρδιολογικής ανεξαρτήτως φύλου (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Επίπεδα Tn-I high sensitive σε ΜΕΘ Παιδών και Καρδιολογική Κλινική

Η κατανομή των ασθενών με υψηλά επίπεδα Tn-I κυριάρχησε σε όλη τη διάρκεια νοσηλείας και δεν σχετίστηκε με τη διάρκεια νοσηλείας σε καμία από τις δύο ομάδες (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Κατανομή επιπέδων Tn-I την ημέρα επιδείνωσης νόσου σε ΜΕΘΠ και Καρδιολογική Κλινική

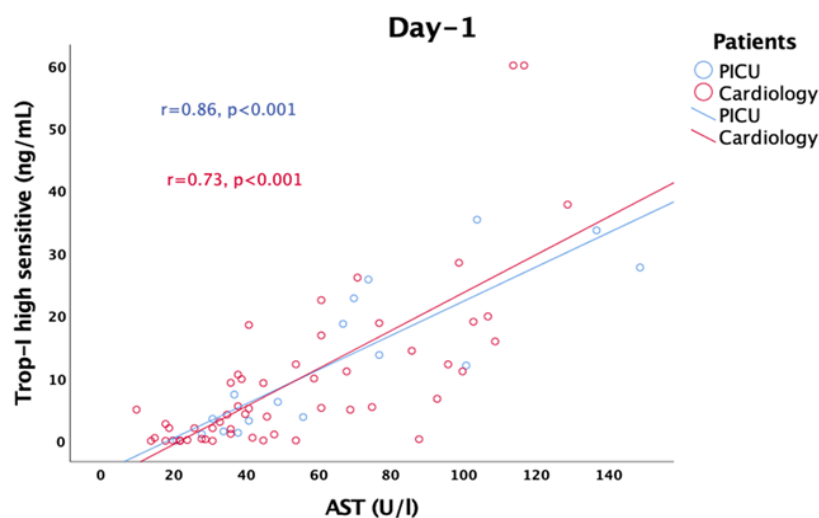
Τα επίπεδα Tn-I high sensitive της 1ης ημέρας και της ημέρας επιδείνωσης σχετίζονταν σημαντικά με διάφορους βιοχημικούς δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης στους ασθενείς με μυοκαρδίτιδα (Πίνακας 5α).

Πίνακας 5α. Συσχετίσεις επιπέδων βιοχημικών δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα

Trop-I hs (ng/ml)	1 ^η ημέρας	Ημέρας επιδείνωσης
1^η ημέρας	Pearson's Correlation Coefficient	
Trop-I hs (ng/ml)	r = 1 -	r = 0.77 p < 0.001
AST (U/l)	r = 0.76 p < 0.001	r = 0.66 p < 0.001
LDH (U/l)	r = 0.42 p < 0.001	r = 0.29 p = 0.015
CK-MB (U/l)	r = 0.62 p < 0.001	r = 0.39 p = 0.037
BNP (pg/ml)	r = 0.20 p = 0.664	r = 0.01 p = 0.984
Ημέρας επιδείνωσης		
Trop-I hs (ng/ml)	r = 0.49 p < 0.001	r = 1 -
AST (U/l)	r = 0.54 p < 0.001	r = 0.57 p < 0.001
LDH (U/l)	r = 0.45 p < 0.001	r = 0.38 p = 0.001
CK-MB (U/l)	r = 0.49 p = 0.002	r = 0.52 p = 0.001
BNP (pg/ml)	r = 0.58 p < 0.05	r = 0.39 p = 0.211

Trop-I hs, Troponin-I high sensitive, AST, Aspartate Aminotransferase, LDH, Lactate Dehydrogenase, CK-MB, Creatine-Kinase MB, BNP, B-Natriuretic Peptide

Ιδιαίτερα, η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων Tn-I και AST της 1ης ημέρας ήταν το ίδιο σημαντική ($p < 0.001$) και στις δυο ομάδες ασθενών με μυοκαρδίτιδα (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Συσχέτιση Tn-I και AST πρώτης ημέρας σε ΜΕΘ Παιδων και Καρδιολογική

Σε ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης, ανεξάρτητα σχετίζονταν με τα επίπεδα Tn-I της ημέρας εισαγωγής τα επίπεδα AST –day 1 ($p=0.002$) και CK-MB-day 1 ($p=0.038$) (Πίνακας 5β).

Πίνακας 5β. Ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης επιπέδων Tn-I της ημέρας εισαγωγής

Linear regression analysis (stepwise method): Dependent Variable: **Troponin-I high-sensitive (day-1)**

Entered Variable	St. Coefficients Beta	p-value
AST (SGOT) Day-1	0.24	0.002
CK-MB Day-1	0.36	0.038

Excluded Variables: Age, LOS, WBC, CRP, LDH, CPK, EEG ST changes, US myocardial contractility, outcome

Αντίθετα, αυξημένα επίπεδα των δυο μετρήσεων δεν σχετίσθηκαν σημαντικά με παθολογικά ΗΚΓ ή υπερηχογραφικά ευρήματα, άλλους βιοχημικούς ή αιματολογικούς δείκτες και την έκβαση. Θετικές καλλιέργειες αίματος, ούρων, ρινοφαρυγγικού, θετικές PCR ιολογικού ελέγχου (influenza-A, HSV-1, coxsackie, rhinovirus, coronavirus, parainfluenza, adenovirus, ADV, EBV), ή ορολογικός έλεγχος για ASTO, mycoplasma pneumoniae, ή bartonella δεν διέφεραν μεταξύ ασθενών με αυξημένα ή μειωμένα επίπεδα Tn-I.

4.4. Εξειδικευμένος καρδιολογικός έλεγχος

Τα κύρια ευρήματα του εξειδικευμένου καρδιολογικού ελέγχου παρουσιάζονται συγκριτικά ανά κλινική στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Κύρια ευρήματα εξειδικευμένου καρδιολογικού ελέγχου ανά κλινική

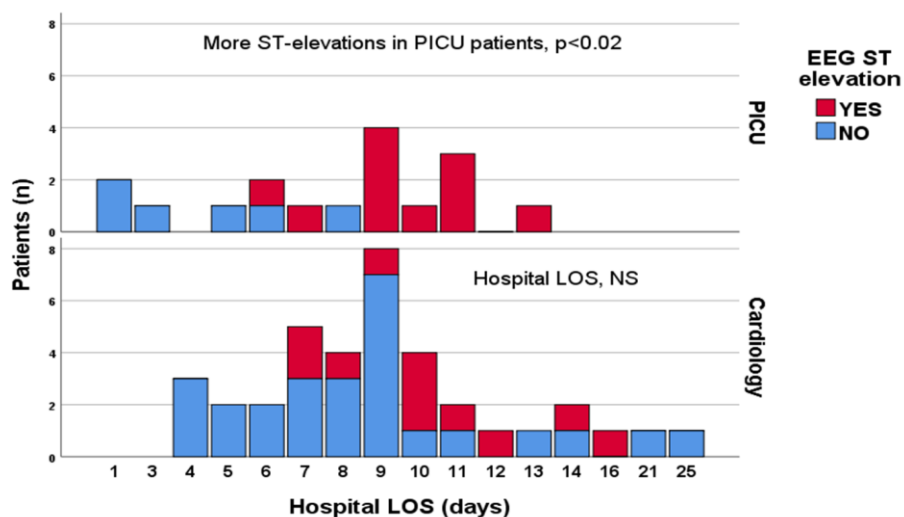
	Σύνολο	ΜΕΘ Παίδων	Καρδιολογική	P-value
Αριθμός ασθενών (n)	76	19	57	
	n (%)			
ΗΚΓ Ανασπάσεις ST	22 (40.7)	11 (64.7)	11 (29.7)	0.015
ΗΚΓ Αρνητικά T	20 (37)	10 (58.8)	10 (27.0)	0.025
U/S EF AP κοιλίας				
• >60%	47 (62.7)	11 (61.1)	36 (63.2)	0.437
• 40-60%	21 (28)	4 (22)	17 (29.8)	
• <40%	7 (9.3)	3 (16.7)	4 (7)	
U/S Δυσλειτουργία βαλβίδας	14 (18.7)	6 (33.3)	8 (14)	0.067
MRI	12 (15.8)	1 (5.3)	11 (19.3)	0.146
Ενδομυοκαρδιακή βιοψία	2 (2.6)	0 (0)	2 (3.5)	0.560

ΜΕΘ, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ΗΚΓ, Ηλεκτροκαρδιογράφημα, AP κοιλία, Αριστερή κοιλία, U/S, Ultrasound, EF, Expiratory Fracture, MRI, Magnetic Resonance Imaging, ST, ST-segment

Το 81.5% του συνόλου των ασθενών είχε κάποιο παθολογικό εύρημα στο ΗΚΓ. Δεξιός άξονας, παράταση QT, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κοιλιακές και υπερκοιλιακές αρρυθμίες, εμφανίστηκαν σε πολύ μικρό ποσοστό ασθενών. Το 65.3% των ασθενών είχε φυσιολογική συσταλτικότητα αριστερής κοιλίας, ενώ το 34.7% είχε κάποιου βαθμού διαταραχή συσταλτικότητας, με σοβαρή διαταραχή στο 5.3% των ασθενών. Από τα 76 περιστατικά που μελετήθηκαν, μόνο το ένα είχε επηρεασμένη συσταλτικότητα της δεξιάς κοιλίας. Δυσλειτουργία βαλβίδας παρουσίασε μόνο το 18.7% των νοσηλευόμενων, με συχνότερη βαλβιδοπάθεια την ήπια ανεπάρκεια μιτροειδούς (42.9%). Στην παρούσα μελέτη δεν επικράτησε ο φαινότυπος της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας, που περιλαμβάνει μειωμένο κλάσμα εξώθησης με διάταση αριστερής κοιλίας. Σε ενδομυοκαρδιακή βιοψία υποβλήθηκαν μόνο 2 εκ των 76 ασθενών.

4.5. Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Ανάσπαση ST παρουσίαζαν συχνότερα ασθενείς της ΜΕΘΠ σε σύγκριση με ασθενείς της καρδιολογικής κλινικής ($p=0.015$), καθώς και μια μη στατιστικά σημαντική τάση μικρότερης διάρκειας νοσηλείας (Εικόνα 8).

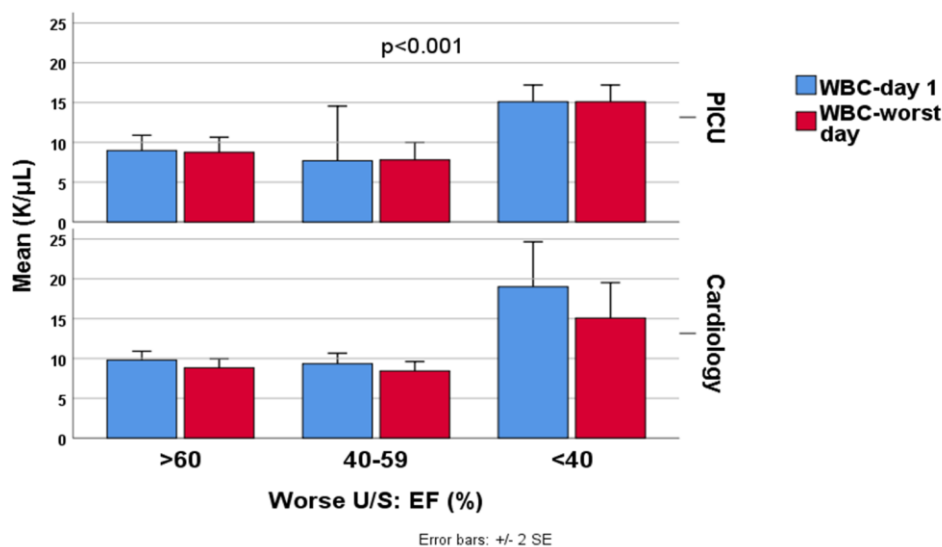


Εικόνα 8. Ανάσπαση ST διαστήματος σε ΜΕΘ Παίδων και Καρδιολογική Κλινική

Με την ανάσπαση ST, επίσης σχετιζόνταν αυξημένα επίπεδα AST ($p=0.02$) και LDH ($p<0.05$) 1ης ημέρας και AST ($p<0.01$), CPK ($p=0.05$), CK-MB ($p<0.01$) ημέρας μέγιστης επιδείνωσης, όχι όμως τα επίπεδα Tn-I ή BNP. Ανάλογα με τις ανασπάσεις ST είναι και τα ευρήματα για τα αρνητικά T (Πίνακας 6). Ειδικότερα, στη ΜΕΘΠ παρατηρήθηκαν αρνητικά T στο 58.8% των ασθενών, ενώ στη Καρδιολογική μόνο στο 27.0% ($p=0.025$).

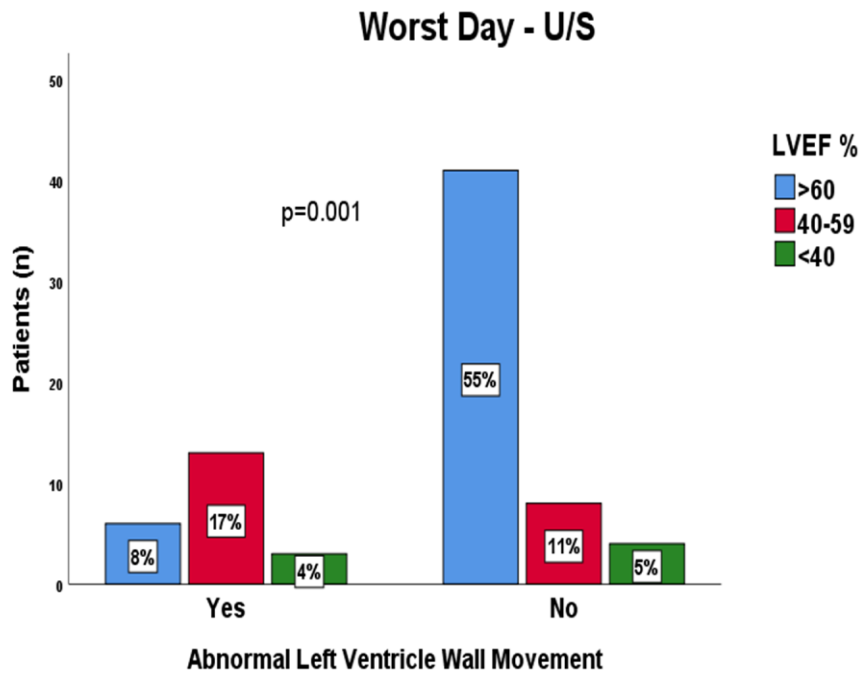
4.6. Υπερηχοκαρδιογράφημα

Ασθενείς μικρότερης ηλικίας που νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΘΠ είχαν συχνότερα $EF<40\%$ σε σύγκριση με ενήλικες της καρδιολογικής κλινικής ($p=0.01$). Με μειωμένο EF, επίσης, σχετιζόνταν οι ημέρες νοσηλείας στο Νοσοκομείο ($p<0.05$) και τα αυξημένα επίπεδα CRP ($p<0.001$) και BNP ($p<0.03$) ημέρας μέγιστης επιδείνωσης, όπως και τα αυξημένα λευκά ($p<0.001$) και αιμοπετάλια ($p<0.001$) 1ης ημέρας και ημέρας μέγιστης επιδείνωσης (Εικόνα 9).



Εικόνα 9. Συσχέτιση WBC με EF (%) σε ασθενείς ΜΕΘ Παιδών και Καρδιολογικής Κλινικής

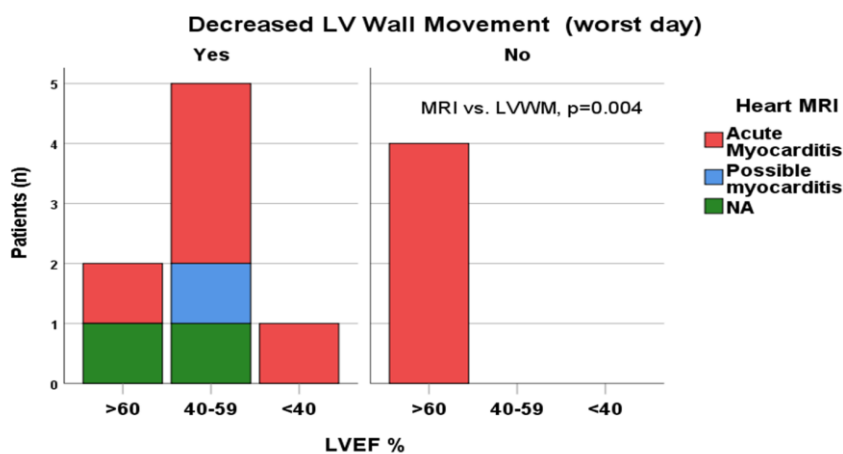
Η συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας, εκφραζόμενη ως EF, συνδεόταν με διαταραχή της κινητικότητας του τοιχώματός της (Εικόνα 10) και ήταν σημαντικά κατεσταλμένη μεταξύ των ασθενών με μειωμένη κινητικότητα του τοιχώματος ($p=0.001$).



Εικόνα 10. Συσχέτιση EF (%) με διαταραχή κινητικότητας τοιχώματος αριστερής κοιλίας στο υπερηχοκαρδιογράφημα ασθενών με μυοκαρδίτιδα

4.7. Μαγνητική καρδιάς

Μόλις 12 από τους 76 ασθενείς της μελέτης υποβλήθηκαν σε μαγνητική καρδιάς, εκ των οποίων οι 11 νοσηλεύτηκαν στην Καρδιολογική κλινική. Στο 75% των ασθενών που έκαναν MRI καρδιάς, η εξέταση ήταν θετική για μυοκαρδίτιδα. Η MRI καρδιάς επιβεβαίωσε τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας, ακόμη και αν το κριτήριο δεν ήταν μειωμένη κινητικότητα ή συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας (Εικόνα 11).



Εικόνα 11. Αποτελέσματα MRI καρδιάς σε σχέση με την κινητικότητα τοιχώματος αριστερής κοιλίας και το EF (%) σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα

4.8. Ιολογικός – μικροβιολογικός έλεγχος

Σχετικά με τα αποτελέσματα του ιολογικού ελέγχου, βρέθηκε πως στο 85.7% των ασθενών ο στοχευμένος ιολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός για οξεία λοίμωξη, ενώ στο 14.3% των περιπτώσεων αναγνωρίστηκε ιογενής λοίμωξη, με κυρίαρχους ανευρισκόμενους ιούς τον ρινοϊό και τον εντεροϊό. Σε μικρότερα ποσοστά ανευρέθηκαν και οι παρακάτω ιοί: coxsackie, coronavirus, influenza A, parainfluenza, EBV, HSV-1, ADV. Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με αρνητικό ιολογικό έλεγχο (83.3%) ήταν νοσηλευόμενοι στην Καρδιολογική, ενώ όλοι οι ασθενείς θετικοί για ρινοϊό/εντεροϊό ήταν στη ΜΕΘ Παιδών. Ο μικροβιολογικός έλεγχος (καλλιέργειες αίματος-ούρων-κοπράνων-ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος) δεν απέδωσε ιδιαίτερα αποτελέσματα.

4.9. Θεραπευτική αγωγή

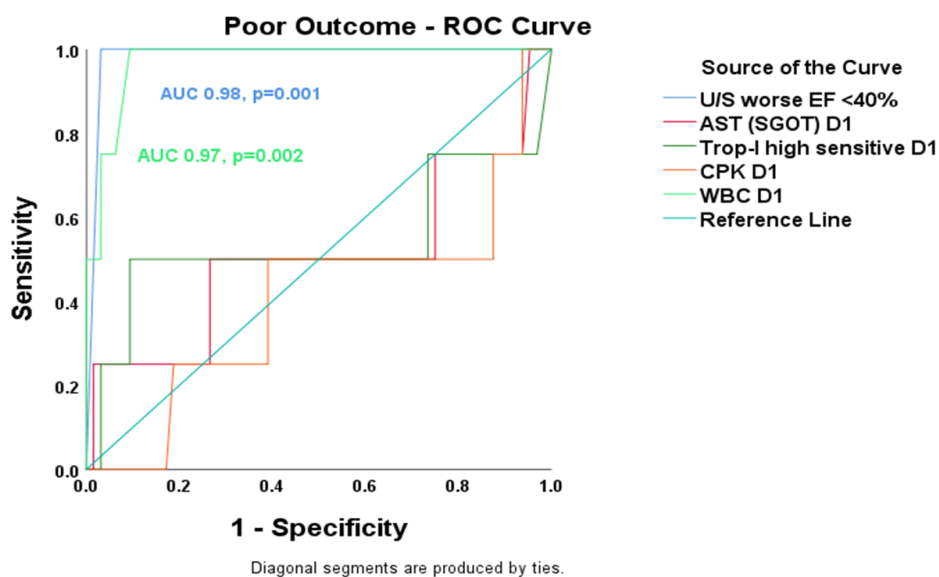
Από τις ελάχιστες επιπλοκές, συχνότερα καταγραφήκαν η καρδιακή ανεπάρκεια στη ΜΕΘΠ και οι αρρυθμίες στην καρδιολογική κλινική. Οι κατηγορίες θεραπευτικών παρεμβάσεων διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων ($p < 0.05$), καλύπτοντας ένα

ευρύτατο φάσμα, με συχνότερα καταγεγραμμένη, την αντιβίωση (44, 78%), αντικά ή οξυγόνο (15, 27%), αντιυπερτασικά (13, 23%), αντιαρρυθμικά (10, 18%), διουρητικά (8, 14.3%) και αντιπηκτικά/αντιαιμοπεταλιακά (7, 12.5%) και σπάνια τα στεροειδή (3), ΜΣΑΦ (4) ή ινότροπα (1).

4.10. Έκβαση

Βελτίωση παρουσίασαν περισσότεροι ασθενείς της Καρδιολογικής κλινικής συγκριτικά με τους ασθενείς της ΜΕΘΠ (98% vs. 79%, $p=0.012$) όπως και μικρότερο ποσοστό επιπλοκών (3.6% vs. 21.1%, $p=0.015$) (Πίνακας 1).

Διακομιδή σε εξειδικευμένο κέντρο απαιτήθηκε σε 3 ασθενείς από την κάθε ομάδα. Μια αρνητική έκβαση (επιδείνωση ή θάνατο) καλύτερα προέβλεπαν ένα $EF < 40\%$ ($p=0.001$) και αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ($p=0.002$) την ημέρα της εισαγωγής (Εικόνα 12).



Εικόνα 12. Καμπύλη ROC: δείκτες που σχετίζονται με κακή έκβαση νόσου

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1. ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε όλο το φάσμα της παιδιατρικής και νεανικής μυοκαρδίτιδας, με έμφαση στα επιδημιολογικά στοιχεία και τους προγνωστικούς δείκτες της νόσου. Είναι η πρώτη μελέτη για τη παιδιατρική μυοκαρδίτιδα που διεξάγεται σε Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο της Ελλάδας και ιδιαίτερα της Κρήτης, καθώς δεν υπάρχει προηγούμενη βιβλιογραφία με παρόμοιο αντικείμενο στην Ελλάδα. Από τα ευρήματά της προκύπτει ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς της ΜΕΘ παρουσιάζουν βαρύτερη μορφή μυοκαρδίτιδας από τους νέους ενήλικες ασθενείς που νοσηλεύονται σε Καρδιολογική κλινική, με υψηλότερες τιμές τροπονίνης και υψηλότερα ποσοστά μειωμένης συσταλτικότητας και διαταραχής της κινητικότητας τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, ανασπάσεων ST και αρνητικών T. Ο εντεροϊός εξακολουθεί να αποτελεί το συχνότερο ιογενές αίτιο της μυοκαρδίτιδας ενώ υψηλής διαγνωστικής αξίας αποδεικνύεται η MRI καρδιάς. Αν και αρνητικά επηρεάζουν την έκβαση της οξείας μυοκαρδίτιδας η μικρή ηλικία, ο αρχικά αυξημένος αριθμός λευκών και ένα LVEF<40%, η πρόγνωση της παραμένει καλή στο μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών.

5.1.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε συχνότερη εμφάνιση της μυοκαρδίτιδας σε άρρενες (86.8%) συγκριτικά με θήλεις (13.2%), σε αναλογία περίπου 6:1, εύρημα που έρχεται σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία, όπου το αρσενικό φύλο θεωρείται παράγοντας κινδύνου για τη μυοκαρδίτιδα και στις υπάρχουσες μελέτες έχουν καταγραφεί υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης νόσου στους άρρενες (4). Εν συνεχεία με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, η μέση ηλικία εμφάνισης της μυοκαρδίτιδας στην εν λόγω μελέτη ήταν τα 19 έτη, με τους περισσότερους ασθενείς να έχουν ηλικία μεταξύ 15-23 ετών. Στη βιβλιογραφία, καταγράφεται συχνότερη εμφάνιση μυοκαρδίτιδας στη βρεφική και την εφηβική ηλικία, κυρίως στα 16 έτη (11). Στη παρούσα μελέτη, συμπεριλήφθηκε μόνο ένα βρέφος στο δείγμα. Συνεπώς δεν ήταν δυνατό να διεξαχθούν συμπεράσματα για τη βρεφική ηλικία. Όμως, φάνηκε αυξημένη επίπτωση στην εφηβική και νεανική ηλικία, όπως ήδη υποστηρίζουν οι προϋπάρχουσες μελέτες.

5.1.2. Συννοσηρότητες

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι συννοσηρότητες σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα δεν είναι συχνές και αυτό επιβεβαιώνεται και στην παρούσα μελέτη, όπου η πλειοψηφία των ασθενών (65.8%) δεν είχε κάποια συννοσηρότητα. Παρόλα αυτά φάνηκε πως μεταξύ των ασθενών με συννοσηρότητες, κυριάρχησαν τα καρδιολογικά νοσήματα. Συσχετίζοντας τις καρδιολογικές συννοσηρότητες με το φύλο, έχει αναφερθεί βιβλιογραφικά πως οι θήλεις με μυοκαρδίτιδα έχουν συχνότερα καρδιολογικά νοσήματα στο ατομικό αναμνηστικό συγκριτικά με τους άρρενες (11). Στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς με καρδιολογικές συννοσηρότητες ήταν αποκλειστικά άρρενες. Η παρατηρούμενη διαφορά με τα βιβλιογραφικά δεδομένα μπορεί να οφείλεται στο μικρό μέγεθος του δείγματος.

5.1.3. Κλινική εικόνα

Αναφορικά με τα συμπτώματα εκδήλωσης νόσου, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών εμφάνισε θωρακικό άλγος, μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν τα ήδη υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα που αναφέρουν τα συμπτώματα από το καρδιαγγειακό ως τα συχνότερα με κυριαρχία του θωρακικού άλγους. Όπως και στην παρούσα μελέτη, με μειούμενη συχνότητα ακολουθούν τα συμπτώματα από το αναπνευστικό και τέλος από το γαστρεντερικό (13, 15).

5.1.4. Εργαστηριακοί δείκτες

Η Tn-I high sensitive είναι ένας ευαίσθητος καρδιακός βιοδείκτης χωρίς υψηλή ειδικότητα για τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας, καθώς αυξάνεται σε κάθε περίπτωση μυοκαρδιακής βλάβης ή μυοκαρδιακής νέκρωσης. Βιβλιογραφικά, ανευρίσκεται τροπονιναιμία στην πλειοψηφία των ασθενών με μυοκαρδίτιδα (10). Ενδεικτικά, σε αναδρομική μονοκεντρική μελέτη στο Παιδιατρικό Τμήμα Τριτοβάθμιου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Ισπανίας (Moises Rodriguez-Gonzalez et al, 2019), τα επίπεδα της Tn-I στο πλάσμα αξιολογήθηκαν στο 90% των ασθενών και βρέθηκαν αυξημένα στο 62% αυτών (13). Στην παρούσα μελέτη, η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών σε ποσοστό 94% είχε αυξημένα επίπεδα τροπονίνης στο αίμα, με μέση τιμή 15.7 ng/ml. Συγκρίνοντας τις τιμές Tn-I μεταξύ ασθενών της Καρδιολογικής και της ΜΕΘΠ, παρατηρούμε ότι η μέση τιμή της

τροπονίνης στους ασθενείς της ΜΕΘΠ είναι υψηλότερη από των ασθενών της Καρδιολογικής. Όπως έχει ήδη αναφερθεί οι υψηλότερες τιμές τροπονίνης σχετίζονται βιβλιογραφικά με χειρότερη πρόγνωση (15). Συνεπώς, το παραπάνω συμπέρασμα μπορεί να σχετίζεται τόσο με το γεγονός ότι οι ασθενείς της ΜΕΘΠ έχουν βαρύτερη νόσο, όσο και με το ότι μικρότερες ηλικίες βιβλιογραφικά έχουν χειρότερη πρόγνωση (μέση ηλικία ασθενών ΜΕΘΠ τα 11 έτη, ενώ μέση ηλικία ασθενών Καρδιολογικής τα 22 έτη). Επίσης, η παρούσα μελέτη ανέδειξε υψηλή τιμή CK-MB στην πλειοψηφία των ασθενών με μυοκαρδίτιδα, εύρημα που έρχεται σε συμφωνία με τα βιβλιογραφικά δεδομένα (4). Σχετικά με τον καρδιακό βιοδείκτη BNP, έχει αναφερθεί ήδη πως αυξάνεται σε περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και έχει σημαντική προγνωστική αξία με τα υψηλά επίπεδα BNP να αποτελούν κακό προγνωστικό δείκτη (4, 13). Δυστυχώς, στην παρούσα μελέτη δεν μπόρεσαν να διεξαχθούν συμπεράσματα για το BNP, καθώς είναι ένας δείκτης που δεν περιλαμβάνεται στον εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας, με αποτέλεσμα να καταγραφεί μόνο σε 12 εκ των 76 ασθενών. Η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST/SGOT) έχει βρεθεί να αυξάνεται σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα (21), εύρημα που επιβεβαιώνεται από την εν λόγω μελέτη όπου καταγράφει αυξητική τάση την χειρότερη ημέρα νοσηλείας. Η μελέτη, επίσης, αποδεικνύει μια σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στην Tn-I high sensitive τόσο της πρώτης ημέρας όσο και της χειρότερης ημέρας με την AST της πρώτης ημέρας νοσηλείας. Τέλος, η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει την ήδη καταγεγραμμένη βιβλιογραφικά αύξηση των επιπέδων της CRP σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με μυοκαρδίτιδα, καθώς είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που αυξάνεται σε φλεγμονώδεις διεργασίες όπως η μυοκαρδίτιδα (13).

5.1.5. Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Το 81.5% των ασθενών στη μελέτη είχαν κάποια ηλεκτροκαρδιογραφική διαταραχή, με συχνότερα εμφανιζόμενες τις ανασπάσεις ST και τα αρνητικά T και πολύ μικρότερα ποσοστά εμφάνισης στα λοιπά παθολογικά ευρήματα, όπως κοιλιακές και υπερκοιλιακές αρρυθμίες, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, παράταση QT και δεξιός άξονας. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με ήδη υπάρχουσες μελέτες όπου > 90% των ασθενών έχει ποικίλα παθολογικά ευρήματα στο ΗΚΓ, με πιο κοινά τις

ανασπάσεις ST και τα αρνητικά T (4). Συγκρίνοντας τις δυο κλινικές που μελετήθηκαν, παρατηρήθηκε ότι στη ΜΕΘΠ περισσότεροι ασθενείς από ότι στην Καρδιολογική είχαν ανασπάσεις ST και αρνητικά T. Συνεπώς, στη ΜΕΘΠ παρατηρείται μεγαλύτερο ποσοστό των πιο κοινών παθολογικών ευρημάτων στο ΗΚΓ, συγκριτικά με την Καρδιολογική Κλινική και συνδυάζοντας αυτό το συμπέρασμα με τη μεγαλύτερη μέση τιμή τροπονίνης που παρατηρήθηκε στη ΜΕΘΠ, επιβεβαιώνεται μια βαρύτερη μορφή νόσου.

5.1.6. Υπερηχοκαρδιογράφημα

Στην παρούσα μελέτη, το 34.7% είχε κάποιου βαθμού διαταραχή συσταλτικότητας (LVEF<55%), με σοβαρή διαταραχή (LVEF<30%) στο 5.3% των ασθενών, ποσοστά μικρότερα από αναφερόμενα σε άλλες χώρες. Σύμφωνα με αναδρομική μονοκεντρική μελέτη στο Παιδιατρικό Τμήμα Τριτοβάθμιου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Ισπανίας (Moises Rodriguez-Gonzalez et al, 2019), διαταραχή συσταλτικότητας αριστερής κοιλίας παρατηρήθηκε στο 50% των ασθενών, εκ των οποίων το 14% υπέστη σοβαρή διαταραχή (13). Οι ασθενείς της ΜΕΘΠ εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά LVEF <40%, συγκριτικά με τους ασθενείς της Καρδιολογικής, εύρημα που επιβεβαιώνει ακόμα μια φορά μια πιθανά βαρύτερη μορφή νόσου στη ΜΕΘΠ. Επίσης, στην παρούσα μελέτη φάνηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του μειωμένου κλάσματος εξώθησης και της διαταραχής κινητικότητας τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Διαταραχή κινητικότητας τοιχώματος διαπιστώθηκε υπερηχοκαρδιογραφικά στο 29.3% των ασθενών, ποσοστό που συμβαδίζει με το 38% που αναφέρεται στη μελέτη των Moises Rodriguez Gonzalez et al (2019) (13). Αντίθετα με τις βιβλιογραφικές αναφορές, δεν αναδεικνύεται στην εν λόγω μελέτη ο φαινότυπος της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας στο U/S καρδιάς, ο οποίος χαρακτηρίζεται από μειωμένο κλάσμα εξώθησης με διάταση αριστερής κοιλίας. Σε ορισμένες μελέτες αποτελεί το πιο κοινό εύρημα στο U/S καρδιάς (4), ενώ δεν φαίνεται να επικρατεί στην παρούσα μελέτη, όπου μόνο ένας ασθενής παρουσίασε διάταση της αριστερής κοιλίας στο υπερηχοκαρδιογράφημα. Η διαφορά αυτή ίσως οφείλεται σε διαφορετικά ποσοστά αιτιολογίας της μυοκαρδίτιδας στις διάφορες μελέτες.

5.1.7. MRI-EMB

Συνεχίζοντας με τη μαγνητική καρδιάς, έχει ήδη αναφερθεί ότι είναι μια εξέταση που πραγματοποιείται σπάνια σε ειδικά κέντρα και έχει συγκεκριμένες ενδείξεις διενέργειάς της (4, 13, 30). Συνεπώς, μόνο 12 από τους 76 ασθενείς της μελέτης υποβλήθηκαν σε μαγνητική καρδιάς. Στην πλειοψηφία των ασθενών που έκαναν MRI καρδιάς, η εξέταση ήταν θετική για μυοκαρδίτιδα. Αυτό το εύρημα έρχεται σε συμφωνία με πολυκεντρική αναδρομική μελέτη που αφορούσε παιδιά και εφήβους με μυοκαρδίτιδα και ανέδειξε θετική μαγνητική για μυοκαρδίτιδα στο 82% των ασθενών (10). Επιβεβαιώνεται λοιπόν και στην παρούσα μελέτη η υψηλή διαγνωστική αξία της MRI με υψηλή ευαισθησία (75%) και ειδικότητα (95%). Περιορισμένα είναι και τα αποτελέσματα της έρευνας που αφορούν την ενδομυοκαρδιακή βιοψία (EMB), καθώς αποτελεί επίσης μια εξέταση που γίνεται σπάνια σε ειδικά κέντρα υπό συγκεκριμένες ενδείξεις και συνθήκες (8,28). Μόνο 2 εκ των 76 ασθενών υποβλήθηκαν σε EMB, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να διεξαχθούν συμπεράσματα.

5.1.8. Ιολογικός έλεγχος

Στην παρούσα μελέτη, αναδείχθηκε θετικός ιολογικός έλεγχος στο 14.3% των ασθενών, με συχνότερους ιούς τον ρινοϊό και τον εντεροϊό. Παλαιότερα συχνότερο αίτιο της μυοκαρδίτιδας θεωρούνταν οι εντεροϊοί, αλλά σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία συχνότερα εμφανίζεται ο Παρνονίγους B-19, που ακολουθείται από τον εντεροϊό (4). Δεν υπήρχαν περιστατικά στη μελέτη θετικά για Παρνονίγους B19. Συνεπώς, ο εντεροϊός φαίνεται να επικρατεί σαν ιογενές αίτιο της μυοκαρδίτιδας στην παρούσα, αλλά και σε άλλες μελέτες. Να σημειωθεί ότι στις περιπτώσεις που ο ιολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός, δεν σημαίνει πως απαραίτητα δεν υπάρχει κάποιος ιός που προκάλεσε τη μυοκαρδίτιδα, απλά μπορεί να μην ανιχνεύθηκε, καθώς ο στοχευμένος έλεγχος που πραγματοποιήθηκε περιελάμβανε συγκεκριμένους μόνο ιούς.

5.1.9. Θεραπεία

Οι κατηγορίες θεραπευτικής αγωγής που χρησιμοποιήθηκαν περισσότερο στους ασθενείς της μελέτης ήταν τα αντιβιοτικά (78%) και τα αντιικά (27%). Αντιθέτως, στη βιβλιογραφία που μελετήθηκε δεν υπάρχουν αναφορές στα αντιβιοτικά ως

θεραπεία πρώτης επιλογής στη μυοκαρδίτιδα και σχετικά με τα αντιικά αναγράφεται πως το όφελός τους δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμα και συνεπώς δεν συμπεριλαμβάνονται στη θεραπεία ρουτίνας της μυοκαρδίτιδας (33,38). Επίσης στην παρούσα μελέτη, καταγράφηκαν μικρά ποσοστά θεραπειών, όπως διουρητικά, αντιυπερτασικά και αντιαιμοπεταλιακά/αντιπηκτικά, τα οποία βιβλιογραφικά φαίνεται να έχουν σημαντικότερο ρόλο στη θεραπεία της μυοκαρδίτιδας (33, 34). Η παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ της παρούσας και άλλων μελετών πιθανά να οφείλεται στο μεγάλο αριθμό ελλιπών δεδομένων στα έντυπα και ηλεκτρονικά αρχεία των ασθενών αναφορικά με τη θεραπευτική τους αγωγή, με αποτέλεσμα να μην έχουν εξαχθεί ακριβή συμπεράσματα. Τέλος, ανοσοτροποποιητική-ανοσοκατασταλτική θεραπεία εφαρμόστηκε μόνο σε 4 εκ των 76 ασθενών, εύρημα που δικαιολογείται, καθώς βιβλιογραφικά η χρήση αυτού του είδους θεραπείας είναι αμφιλεγόμενη και χρήζει περαιτέρω έρευνας σε μελλοντικές μελέτες (1, 14, 36, 37).

5.1.10. Έκβαση – Πρόγνωση

Στην εν λόγω μελέτη καταγράφηκε καλή πρόγνωση της μυοκαρδίτιδας με ποσοστό επιπλοκών 7.9% και έναν μόνο θάνατο σε βρέφος 2 μηνών στη ΜΕΘΠ. Λόγω μικρού μεγέθους δείγματος δεν μπορούν να διεξαχθούν ιδιαίτερα συμπεράσματα ως προς τις επιπλοκές και τη θνητότητα της νόσου. Παρόλα αυτά, τα συμπεράσματα της μελέτης συνάδουν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, που αναφέρουν μικρό ποσοστό θνητότητας 6-14% με τα βρέφη και τα νεογνά να είναι ομάδα υψηλού κινδύνου (33, 41). Αναφορικά με τους δείκτες κακής πρόγνωσης, η παρούσα μελέτη ανέδειξε πως LVEF<40% ($p=0.001$) προβλέπει αρνητική έκβαση νόσου. Αυτό το εύρημα βρίσκεται σε συμφωνία με τα ήδη υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα που ορίζουν LVEF <30% ως κακό προγνωστικό δείκτη και LVEF <42% να σχετίζεται με οκταπλάσια πιθανότητα εμφάνισης υπότασης (4). Ένα πολύ σημαντικό καινοτόμο εύρημα που δεν αναγράφεται στη βιβλιογραφία που μελετήθηκε είναι πως τα αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια την ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο ($p=0.002$) θεωρούνται κακός προγνωστικός δείκτης, καθώς σχετίστηκαν με αρνητική έκβαση της νόσου.

5.2. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης είναι αρχικά ο αναδρομικός της χαρακτήρας, το μικρό χρονικό διάστημα διεξαγωγής της και το μικρό μέγεθος δείγματος (76 περιστατικά), καθώς είναι μια μονοκεντρική μελέτη που διεξήχθη σε δύο κλινικές (Καρδιολογική Κλινική και Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών) ενός μόνο νοσοκομείου της Κρήτης (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου). Το γεγονός ότι η μυοκαρδίτιδα είναι μια σπάνια νόσος, συνδυαστικά με τους παραπάνω περιορισμούς, δεν επιτρέπουν ένα μεγάλο αριθμό ασθενών προς μελέτη. Συνεπώς, δεν μπόρεσαν να γίνουν στατιστικά σημαντικές αναλύσεις κάποιων μεταβλητών, όπως η θεραπεία, οι επιπλοκές της νόσου, η έκβαση και τα αποτελέσματα της μαγνητικής καρδιάς και της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας, καθώς υπήρχαν λίγα δεδομένα σχετικά με αυτές τις μεταβλητές. Επίσης, ο μικρός αριθμός ασθενών δεν επέτρεψε να διεξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη θνητότητα της νόσου, καθώς υπήρχε μόνο ένας θάνατος μεταξύ των περιστατικών που μελετήθηκαν. Ένας ακόμα σημαντικός περιορισμός της μελέτης, ο οποίος δυσχέρανε τη διεξαγωγή συμπερασμάτων ή και οδήγησε σε συμπεράσματα που δεν συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία, ήταν τα ελλιπή δεδομένα που υπήρχαν στα ηλεκτρονικά και έγγραφα αρχεία πολλών ασθενών. Ειδικότερα, μεταβλητές με ιδιαίτερα ελλιπή δεδομένα ήταν κάποιοι εργαστηριακοί δείκτες όπως BNP, CK-MB και η θεραπεία. Για παράδειγμα, η έλλειψη δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία που έλαβαν οι ασθενείς κατά τη νοσηλεία τους οδήγησε στην κυριαρχία των αντιβιοτικών ως βασική θεραπευτική προσέγγιση, γεγονός που δεν συμβαδίζει με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα, καθώς και σε ελάχιστες πληροφορίες για νεότερες υποσχόμενες θεραπείες, όπως οι ανοσοκατασταλτικοί και οι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες. Τέλος, να σημειωθεί ότι το δείγμα της μελέτης δεν είναι απαραίτητα αντιπροσωπευτικό του γενικότερου πληθυσμού και λόγω του ηλικιακού εύρους των περιστατικών (ασθενείς έως και 32 ετών) και λόγω του γεγονότος ότι περιπτώσεις ασυμπτωματικής μυοκαρδίτιδας ή περιπτώσεις με αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, δεν οδηγήθηκαν ποτέ στο νοσοκομείο με αποτέλεσμα να μην γίνει καταγραφή αυτών των περιστατικών.

5.3. ΜΕΛΛΟΝ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Από τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης, προκύπτουν κάποια δεδομένα που δημιουργούν πρόσφορο έδαφος για περαιτέρω έρευνα σε μελλοντικές μελέτες. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, παρατηρήθηκε βαρύτερη νόσος στους ασθενείς της ΜΕΘΠ συγκριτικά με τους ασθενείς της Καρδιολογικής. Πιο συγκεκριμένα, στη ΜΕΘΠ υπήρξαν υψηλότερα επίπεδα τροπονίνης, περισσότεροι ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, διαταραχή της κινητικότητας του τοιχώματός της, ανασπάσεις ST και αρνητικά T στο ΗΚΓ. Αυτή η διαφορά μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι εκ των πραγμάτων στη ΜΕΘΠ νοσηλεύονται βαρύτερα περιστατικά, αλλά και στο γεγονός ότι ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών στη ΜΕΘΠ είναι μικρότερος (mean =11 έτη) σε σχέση με την Καρδιολογική Κλινική (mean=22 έτη). Από τη βιβλιογραφία υπάρχουν ήδη δεδομένα που συνηγορούν σε χειρότερη πρόγνωση της μυοκαρδίτιδας κυρίως σε νεογνική και βρεφική ηλικία όπου υπάρχει υψηλότερη θνητότητα. Δεν έχει όμως επίσημα καταγραφεί η μικρότερη ηλικία εκδήλωσης νόσου ως κακός προγνωστικός δείκτης. Στην παρούσα μελέτη φαίνεται πως η μικρή ηλικία στους ασθενείς της ΜΕΘΠ επηρεάζει αρνητικά την έκβαση της μυοκαρδίτιδας. Σε μελλοντικές έρευνες θα μπορούσε να μελετηθεί περαιτέρω η ηλικία του ασθενούς ως πιθανός προγνωστικός παράγοντας και κατά πόσο μια μικρότερη ηλικία προμηνύει βαρύτερη εκδήλωση μυοκαρδίτιδας.

Η MRI καρδιάς είναι μια ειδική και ευαίσθητη μέθοδος (sensitivity=75%, specificity=95%) διάγνωσης της μυοκαρδίτιδας, η οποία όμως πραγματοποιείται σπάνια και σε ειδικά κέντρα. Λόγω της περιορισμένης διαθεσιμότητας της εν λόγω εξέτασης, η παρούσα μελέτη κατέγραψε λίγα περιστατικά όπου διενεργήθηκε MRI καρδιάς, στα οποία όμως φάνηκε η διαγνωστική της αξία. Δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να αφορούν στο ρόλο της MRI στη διάγνωση και στην πρόγνωση της μυοκαρδίτιδας, ειδικά σε παιδιά. Μια μελλοντική έρευνα σε εξειδικευμένο κέντρο όπου πραγματοποιούνται περισσότερες μαγνητικές καρδιάς, θα μπορούσε να προσφέρει πολλές χρήσιμες πληροφορίες για τη συγκεκριμένη εξέταση που δεν είναι ακόμα γνωστές και να καθιερώσει συγκεκριμένα πρωτόκολλα ή νέα

διαγνωστικά κριτήρια που θα ενισχύσουν περαιτέρω την ευαισθησία και την ειδικότητα της μαγνητικής στη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας.

Τέλος, μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι προγνωστικοί δείκτες και ιδίως αυτοί που συνδέονται με κακή έκβαση νόσου και μπορούν να ανιχνευτούν κατά την εισαγωγή του ασθενούς στη κλινική νοσηλείας. Έχουν ήδη προταθεί από τη βιβλιογραφία δεδομένα κατά την εισαγωγή που υποδεικνύουν ασθενείς υψηλού κινδύνου για χειρότερη πρόγνωση νόσου: ηλικία <2 ετών, χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση, διάρκεια των συμπτωμάτων >7 ημέρες και επίπεδα του NT-proBNP > 5000 pg/mL. Η παρούσα μελέτη ανέδειξε επίσης ότι, πέρα των προαναφερόμενων ευρημάτων, τα αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια κατά την εισαγωγή ($p=0.002$), πιθανά προβλέπουν κακή έκβαση νόσου. Περαιτέρω έρευνα που θα επικεντρωθεί στην ανεύρεση και άλλων δεικτών κατά την εισαγωγή του ασθενούς που προμηνύουν χειρότερη πορεία νόσου, θα αποβεί ιδιαίτερα χρήσιμη, καθώς με αυτόν τον τρόπο θα μπορούν να αναγνωρίζονται εγκαίρως οι ασθενείς υψηλού κινδύνου και να αντιμετωπίζονται άμεσα με απώτερο σκοπό τη μείωση των επιπλοκών και της θνητότητας της νόσου.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπεραίνοντας, η μυοκαρδίτιδα θα μπορούσε να θεωρηθεί μια νεανική νόσος με κυριαρχία στο αρσενικό φύλο, που εκδηλώνεται κυρίως με θωρακικό άλγος και συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης αναπνευστικού και γαστρεντερικού. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, ιδιαίτερη αξία έχει η Tropon-I high sensitive, η οποία εμφανίζει ως επί το πλείστον υψηλές τιμές και φαίνεται να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με άλλους εργαστηριακούς δείκτες και κυρίως την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST). Τα συχνότερα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα είναι οι ανασπάσεις ST και τα αρνητικά T. Οι ανασπάσεις ST έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με αυξημένα επίπεδα εργαστηριακών δεικτών. Από τις παραμέτρους που μελετώνται στο υπερηχοκαρδιογράφημα, ιδιαίτερα σημαντική είναι η συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας εκφρασμένη ως κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF%). Μεγάλο ποσοστό ασθενών με μυοκαρδίτιδα παρουσιάζει μειωμένο LVEF, το οποίο συσχετίζεται με μειωμένη κινητικότητα του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Ένα LVEF<40% αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη. Οι παιδιατρικοί ασθενείς της MEΘ παρουσιάζουν βαρύτερη μορφή μυοκαρδίτιδας από τους νέους ενήλικες ασθενείς της Καρδιολογικής, με υψηλότερες τιμές τροπονίνης και υψηλότερα ποσοστά μειωμένης συσταλτικότητας και διαταραχής της κινητικότητας τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, ανασπάσεων ST και αρνητικών T.

Η MRI πραγματοποιείται σε πολύ μικρό ποσοστό ασθενών αλλά είχε υψηλή διαγνωστική αξία. Ο ιολογικός έλεγχος αναγνωρίζει το αίτιο της μυοκαρδίτιδας σε μικρό αριθμό ασθενών, με συχνότερα εμφανιζόμενο στην παρούσα μελέτη τον ρινοϊό και τον εντεροϊό. Η θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει πολλούς διαφορετικούς συνδυασμούς φαρμάκων, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αλλά είναι ένα αντικείμενο που χρήζει περαιτέρω έρευνας, καθώς ο ρόλος πολλών θεραπειών είναι ακόμη αμφιλεγόμενος. Τέλος, σύμφωνα με τη παρούσα μελέτη, η μυοκαρδίτιδα είναι μια νόσος με καλή πρόγνωση, μικρή θνητότητα και μικρή πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών. Αν και αρνητικά επηρεάζουν την έκβαση της οξείας μυοκαρδίτιδας η μικρή ηλικία, ο αρχικά αυξημένος αριθμός λευκών και

ποσοστό LVEF<40%, η πρόγνωση της παραμένει καλή στο μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moonen M, Lancellotti P. [Update on myocarditis]. *Rev Med Liege*. 2018 May; 73 (5–6): 269–76.
2. Canter Charles E., Simpson Kathleen E. Diagnosis and Treatment of Myocarditis in Children in the Current Era. *Circulation*. 2014 Jan 7; 129 (1): 115–28.
3. Etiology and pathogenesis of myocarditis - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Apr 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-myocarditis?search=etiology%20and%20pathogenesis%20of%20myocarditis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Bejiqi R, Retkoceri R, Maloku A, Mustafa A, Bejiqi H, Bejiqi R. The Diagnostic and Clinical Approach to Pediatric Myocarditis: A Review of the Current Literature. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Jan 4;7 (1): 162–73.
5. Izquierdo-Blasco J, Salcedo Allende MT, Codina Grau MG, Gran F, Martínez Sáez E, Balcells J. Parvovirus B19 Myocarditis: Looking Beyond the Heart. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2020 Apr; 23 (2): 158–62.
6. Molina KM, Garcia X, Denfield SW, Fan Y, Morrow WR, Towbin JA, et al. Parvovirus B19 Myocarditis Causes Significant Morbidity and Mortality in Children. *Pediatr Cardiol*. 2013 Feb; 34 (2): 390–7.
7. Schultheiss H-P, Kuhl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J*. 2011 Nov 1; 32 (21): 2616–25.
8. Di Filippo S. Improving outcomes of acute myocarditis in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016 Jan 2; 14 (1): 117–25.
9. Esfandiarei M, McManus BM. Molecular Biology and Pathogenesis of Viral Myocarditis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2008 Feb; 3 (1): 127–55.
10. Clinical manifestations and diagnosis of myocarditis in children - UpToDate [Internet]. [cited 2020 May 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-myocarditis-in->

children?search=clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20myocarditis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

11. Arola A, Pikkarainen E, Sipil JO, Pykäri J, Rautava P, Kytö V. Occurrence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationwide Study in Finland. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Apr 25];6(11). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.005306>
12. Fairweather D, Cooper LT, Blauwet LA. Sex and Gender Differences in Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol*. 2013 Jan; 38 (1): 7–46.
13. Rodriguez-Gonzalez M, Sanchez-Codez MI, Lubian-Gutierrez M, Castellano-Martinez A. Clinical presentation and early predictors for poor outcomes in pediatric myocarditis: A retrospective study. *World J Clin Cases*. 2019 Mar 6;7 (5): 548–61.
14. Li Y, Yu Y, Chen S, Liao Y, Du J. Corticosteroids and Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Myocarditis: A Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2019 Aug 16; 7: 342.
15. Chang Y-J, Hsiao H-J, Hsia S-H, Lin J-J, Hwang M-S, Chung H-T, et al. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis. *PLoS ONE* [Internet]. 2019 Mar 20 [cited 2020 Apr 25];14(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6426257/>
16. Martinez-Villar M, Gran F, Sabaté-Rotés A, Tello-Montoliu A, Castellote A, Figueras-Coll M, et al. Acute Myocarditis with Infarct-like Presentation in a Pediatric Population: Role of Cardiovascular Magnetic Resonance. *Pediatr Cardiol*. 2018 Jan; 39 (1): 51–6.
17. Casadonte JR, Mazwi ML, Gambetta KE, Palac HL, McBride ME, Eltayeb OM, et al. Risk Factors for Cardiac Arrest or Mechanical Circulatory Support in Children with Fulminant Myocarditis. *Pediatr Cardiol*. 2017 Jan; 38 (1): 128–34.
18. Veronese G. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes. *Anatol J Cardiol* [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 25]; Available from: <https://www.journalagent.com/anatoljcardiol/pdfs/AJC-71636-REVIEW-VERONESE.pdf>
19. Lv J, Han B, Wang C, Wang J, Jiang D, Zhao L, et al. The Clinical Features of Children With Acute Fulminant Myocarditis and the Diagnostic and Follow-Up Value of Cardiovascular Magnetic Resonance. *Front Pediatr*. 2019 Oct 1; 7: 388.

20. Eisenberg MA, Green-Hopkins I, Alexander ME, Chiang VW. Cardiac Troponin T as a Screening Test for Myocarditis in Children: *Pediatr Emerg Care*. 2012 Nov; 28 (11): 1173–8.
21. Hsiao H-J, Hsia S-H, Wu C-T, Lin J-J, Chung H-T, Hwang M-S, et al. Clinical Presentation of Pediatric Myocarditis in Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2011 Jun; 52 (3): 135–9.
22. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart*. 2012 Jun 1; 98 (11): 835–40.
23. Wisotzkey BL, Soriano BD, Albers EL, Ferguson M, Buddhé S. Diagnostic role of strain imaging in atypical myocarditis by echocardiography and cardiac MRI. *Pediatr Radiol*. 2018 Jun; 48 (6): 835–42.
24. JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Myocarditis (JCS 2009). *Circ J*. 2011; 75 (3): 734–43.
25. Zhang T, Miao W, Wang S, Wei M, Su G, Li Z. Acute myocarditis mimicking ST-elevation myocardial infarction: A case report and review of the literature. *Exp Ther Med*. 2015 Aug; 10 (2): 459–64.
26. Banka P, Robinson JD, Uppu SC, Harris MA, Hasbani K, Lai WW, et al. Cardiovascular magnetic resonance techniques and findings in children with myocarditis: a multicenter retrospective study. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2015 Nov 17 [cited 2020 Apr 25];17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4650339/>
27. Caforio ALP, 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 Sep 1; 34 (33): 2636–48.
28. Brighenti M, Donti A, Giulia Gagliardi M, Maschietto N, Marini D, Lombardi M, et al. Endomyocardial biopsy safety and clinical yield in pediatric myocarditis: An Italian perspective: EMB in Pediatric Myocarditis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016 Mar; 87 (4): 762–7.
29. Caforio ALP, Marcolongo R, Basso C, Iliceto S. Clinical presentation and diagnosis of myocarditis. *Heart*. 2015 Aug 15; 101 (16): 1332–44.

30. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28; 53 (17): 1475–87.
31. Wisotzkey B, Soriano B, Albers E, Ferguson MR, Buddhe S. Myocarditis masquerading as acute coronary syndrome: diagnostic role of cardiac MRI. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016 Dec; 18 (S1): P174, 1532-429X-18-S1-P174.
32. Etesami M, Gilkeson RC, Rajiah P. Utility of late gadolinium enhancement in pediatric cardiac MRI. *Pediatr Radiol*. 2016 Jul; 46 (8): 1096–113.
33. Treatment and prognosis of myocarditis in children - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Apr 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-myocarditis-in-children?search=treatment%20and%20prognosis%20of%20myocarditis%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
34. Luyt C-E, Hékimian G, Ginsberg F. What's new in myocarditis? *Intensive Care Med*. 2016 Jun; 42 (6): 1055–7.
35. Tunuguntla H, Jeewa A, Denfield SW. Acute Myocarditis and Pericarditis in Children. *Pediatr Rev*. 2019 Jan; 40 (1): 14–25.
36. Treatment and prognosis of myocarditis in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2020 May 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-myocarditis-in-adults?search=treatment%20of%20myocarditis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
37. Dasgupta S, Iannucci G, Mao C, Clabby M, Oster ME. Myocarditis in the pediatric population: A review. *Congenit Heart Dis*. 2019 Sep; 14 (5): 868–77.
38. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options [Internet]. [cited 2020 May 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473396/>
39. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb; 59 (9): 779–92.

40. Maisch B, Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: Focus on i. v. immunoglobulins. *Herz*. 2018 Aug; 43 (5): 423–30.
41. Shauer A, Gotsman I, Keren A, Zwas DR, Hellman Y, Durst R, et al. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2013 Mar; 15 (3): 180–5.
42. Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W, Spurney CF, Klugman D. Demographics, Trends, and Outcomes in Pediatric Acute Myocarditis in the United States, 2006 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Sep; 5 (5): 622–7.
43. Inaba O, Satoh Y, Isobe M, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M. Factors and values at admission that predict a fulminant course of acute myocarditis: data from Tokyo CCU network database. *Heart Vessels*. 2017 Aug; 32 (8): 952–9.
44. Butts RJ, Boyle GJ, Deshpande SR, Gambetta K, Knecht KR, Prada-Ruiz CA, et al. Characteristics of Clinically Diagnosed Pediatric Myocarditis in a Contemporary Multi-Center Cohort. *Pediatr Cardiol*. 2017 Aug; 38 (6): 1175–82.
45. Thompson, B., *Canonical correlation analysis: Uses and interpretation (No. 47)*. Sage; 1984.
46. Altman, D.G. and Gardner, M.J., *Statistics in medicine: calculating confidence intervals for regression and correlation*. *British medical journal (Clinical research ed.)*. 1988; 296 (6631), p. 1238.
47. McHugh, M.L., *The chi-square test of independence*. *Biochemia medica: Biochemia medica*. 2013; 23 (2), pp. 143-149.
48. Croxton, F.E., *Elementary statistics with applications in medicine*. Prentice-Hall. 1953.
49. Miller Jr, R.G., *Beyond ANOVA: basics of applied statistics*. CRC press. 1997.
50. Seber, G.A. and Lee, A.J., *Linear regression analysis (Vol. 329)*. John Wiley & Sons. 2012.
51. Altman, D.G. and Gardner, M.J., *Statistics in medicine: calculating confidence intervals for regression and correlation*. *British medical journal (Clinical research ed.)*. 1988; 296 (6631), p. 123.

8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΝΤΥΠΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ

ΑΑ (αύξων αριθμός περιστατικού):

ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ: 1) ΜΕΘΠ ΠΑΓΝΗ 2) Καρδιολογική ΠΑΓΝΗ

ΗΛΙΚΙΑ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:

ΚΩΔΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΚΩΔΙΚΟΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:

ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ: (μόνο σε περίπτωση follow up μαγνητικής καρδιάς και πληροφορίες έκβασης)

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΑΘΗΣΗ ΠΑΤΕΡΑ: Ναι Όχι

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΑΘΗΣΗ ΜΗΤΕΡΑΣ: Ναι Όχι

ΑΙΤΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΟΔΟΥ:

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΣΤΗ ΜΕΘΠ /ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΕ ΗΜΕΡΕΣ:

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΣΕ ΗΜΕΡΕΣ:

ΣΥΝΤΟΜΟ ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ:

Συννοσηρότητες: Ναι Όχι Αν ναι, ποια/ποιες: Νοσήματα αναπνευστικού:

Καρδιολογικά νοσήματα:

Νοσήματα γαστρεντερικού:

Αυτοάνοσα νοσήματα:

Μεταβολικά νοσήματα:

Πρόσφατα συμβάματα:

Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού:	Ναι	Όχι	
Λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού:	Ναι	Όχι	
Γαστρεντερίτιδα:	Ναι	Όχι	
Σήψη:	Ναι	Όχι	
Προηγηθείσα ιογενής λοίμωξη:	Ναι	Όχι	
Προηγηθείσα επίσκεψη σε ΤΕΠ:	Ναι	Όχι	Αν ναι, πόσες:
Προηγηθείσα νοσηλεία για τον ίδιο λόγο:	Ναι	Όχι	

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΝΟΣΟΥ

Θωρακικό άλγος:	Ναι	Όχι
Συνδρομή ανώτερου αναπνευστικού:	Ναι	Όχι
Συνδρομή κατώτερου αναπνευστικού:	Ναι	Όχι
Συνδρομή γαστρεντερικού:	Ναι	Όχι
Αδυναμία/Κόπωση:	Ναι	Όχι
Δυσκολία στη σίτιση:	Ναι	Όχι
Δυσκολία στην άσκηση:	Ναι	Όχι
Αίσθημα παλμών:	Ναι	Όχι
Συγκοπτικό επεισόδιο:	Ναι	Όχι
Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης:	Ναι	Όχι
ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ ΑΠΟ ΑΛΛΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ-ΚΥ:	Ναι	Όχι

ΗΚΓ	DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5	DAY 6	DAY 7	DAY 8
Κοιλιακή ταχυκαρδία								
Κοιλιακή μαρμαρυγή								
Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία								
Άλλη διαταραχή								
Ανασπάσεις ST (αν ναι, σε ποιες απαγωγές)								
Αρνητικά T (αν ναι, σε ποιες απαγωγές)								
Δεξιός άξονας								
Κολποκοιλιακός αποκλεισμός								
Παράταση QT								

U/S								
Λειτουργία AP κοιλίας								
Φυσιολογική								

Ήπια επηρεασμένη								
Μέτρια επηρεασμένη								
Σοβαρά επηρεασμένη								
Λειτουργία ΔΕ κοιλίας								
Φυσιολογική								
Ήπια επηρεασμένη								
Μέτρια επηρεασμένη								
Σοβαρά επηρεασμένη								
Διαταραχή κινητικότητας τοιχώματος ΑΡ κοιλίας								
Διάταση ΑΡ κοιλίας								
Κλάσμα εξώθησης (%)								
Δυσλειτουργία βαλβίδας (αν ναι, ποια)								

Περικαρδιακή συλλογή (αν ναι, μικρή - μέτρια - μεγάλη)								
--	--	--	--	--	--	--	--	--

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	DAY 1	WORSE DAY (με βάση τη χειρότερη τιμή τροπονίνης)
WBC		
Plt		
Hgb		
Hct		
Glucose		
Creatinine		
Urea		
AST (SGOT)		
LDH		
CPK		
Trop-I high sensitive (ng /ml)		
CK-MB		
CRP		

BNP		
-----	--	--

MRI καρδιάς (είτε κατά τη διάρκεια νοσηλείας, είτε μετά σε εξωτερική βάση)

ΝΑΙ: ΟΧΙ:

Αν ναι: Τελική ερμηνεία για μυοκαρδίτιδα: Θετική/Αρνητική/Αμφιλεγόμενη

ΑΓΩΓΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Αντιβιοτικά		
Αντιικά		
Στεροειδή		
ΜΣΑΦ		
Ανοσοσφαιρίνες		
Ανοσοκατασταλτικά		
Χορήγηση O ₂		
Μηχανικός Αερισμός		
Διουρητικά		
Γαστροπροστασία		
Αντιυπερτασικά		
Αντιαρρυθμικά		
Αντιπηκτικά/Αντιαιμοπεταλιακά		
Ινότροπα		

ΕΝΔΟΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΒΙΟΨΙΑ: ΝΑΙ ΟΧΙ

Αν ναι, πόρισμα:

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ/ΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ: ΝΑΙ ΟΧΙ

Στον ορό αίματος: Υλικό βιοψίας: Άλλο υλικό:

Αν ναι, θετικός για ποια μικρόβια/ιούς:

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος		
Αρρυθμίες		
Στηθάγχη		
ΟΕΜ		
Διατατική μυοκαρδιοπάθεια		
Καρδιακή ανεπάρκεια		
Καρδιακή ανακοπή		
Καρδιογενές σοκ		

ΔΙΑΚΟΜΙΔΗ: ΝΑΙ ΟΧΙ

Αν ΝΑΙ σε: 1) ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ 2) ΜΕΘ άλλου νοσοκομείου
 3) ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΛΛΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

ΕΚΒΑΣΗ

Βελτίωση: Επιδείνωση: Θάνατος: Μεταμόσχευση καρδιάς: