

Infekcyjne zapalenie mięśnia sercowego a szerokość geograficzna

Geographic distribution of the myocarditis pathogenes

STRESZCZENIE

Zapalenie mięśnia sercowego jest jednostką chorobową szeroko rozpowszechnioną na całym świecie. Jedną z najczęstszych przyczyn jej występowania są wirusy kardiotropowe, takie jak: enterowirusy, adenowirusy, parwowirus B19 czy wirus opryszczki ludzkiej typu 6, a także rzadziej obecne wirusy cytomegalii, Epsteina-Barr, wirus świnki czy wirus zapalenia wątroby typu C. Procentowy udział wirusów w patogenezie infekcyjnego zapalenia mięśnia sercowego jest jednak różny w zależności od badanej populacji. W niektórych regionach świata jako przyczynę zapalenia odnotowuje się też częste występowanie etiologii pasożytniczej lub pierwotniakowej (*Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*). W niniejszej pracy została podjęta próba zestawienia danych epidemiologicznych na temat najczęściej odnotowywanych czynników infekcyjnych zapalenia mięśnia sercowego, w krajach o różnej szerokości geograficznej (Niemcy, Polska, Włochy, Finlandia, Stany Zjednoczone, Meksyk, Brazylia, kraje Afryki Subsaharyjskiej).

Słowa kluczowe: zapalenie mięśnia sercowego, patogen, dystrybucja geograficzna

Kardiol. Inwazyjna 2018; 13 (2), 14–22

ABSTRACT

Myocarditis is a worldwide spread disease. Some of the most common causes of myocarditis are cardiotropic viruses such as enteroviruses, adenoviruses, parvovirus B19, human herpes virus 6, and rarely cytomegalovirus, Epstein-Bar virus, mumps virus, or hepatitis C virus. In some world regions, parasitic or protozoal infection (*Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*) have also been reported as a frequent aetiology of myocarditis. However, there are some important differences between reported prevalence of each one of those pathogenes, depending on study population. In this work we compared epidemiological data about the frequency of the most common myocardial viruses between the countries of different latitude (Germany, Poland, Italy, Finland, United States, Mexico, Brazil, and countries of Sub-Saharan Africa).

Key words: myocarditis, pathogenes, geographic distribution
Kardiol. Inwazyjna 2018; 13 (2), 14–22

Wstęp

Zapalenie mięśnia sercowego (MC, *myocarditis*) jest opisywane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jako „choroba zapalna mięśnia sercowego zdiagnozowana na podstawie kryteriów histologicznych, immunologicznych oraz immunohistochemicznych” (kryteriów Dallas oraz obecności nacieku zapalnego).

Na podstawie obrazu histologicznego wyróżnia się następujące typy zapalenia: limfocytowy, eozynofilowy, polimorficzny, olbrzymiokomórkowy i sarkoidozę serca. Częściej jednak klasyfikacja choroby opiera się na etiopatogenezie. Jako podłoże reakcji zapalnej mięśnia sercowego wymienia się przede wszystkim czynniki infekcyjne, w tym bakterie

Weronika Malinkiewicz¹,
Agnieszka Pawlak^{1, 2}

¹Klinika Kardiologii Inwazyjnej
Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA

²Zakład Fizjologii Stosowanej, Instytut Medycyny
Doświadczalnej i Klinicznej
im. M. Mossakowskiego PAN

(*Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, Salmonella, Corynebacterium diphtheriae, Haemophilus influenzae, Mycobacterium, Brucella*), krętki (*Borrelia, Leptospira*), grzyby (*Aspergillus, Actinomyces, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Nocardia, Mucormycoses, Sporothrix*), pierwotniaki (*Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmania*), pasożyty (*Trichinella spiralis, Taenia solium, Echinococcus granulosus*), riketsje (*Coxiella brunetii, Rickettsia rickettsii, Rickettsia tsutsugamushi*), wirusy RNA (*ribonucleic acid*): *Coxsackie A i B* (CVA i CVB), echowirus, poliovirus, influenza A i B wirus, RSV (*respiratory syncytial virus*), wirus odry, ospy, różyczki, wirus zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), wirus dengi, wirus żółtej gorączki, wirus Chikungunya, wirus Junin, wirus gorączki Lassa, wirus wścieklizny, HIV (*human immunodeficiency virus*), wirusy kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA, *deoxyribonucleic acid*): adenowirus (AdV, *adenovirus*), parwowirus B19 (PB19V, *parvovirus B19*), cytomegalowirus (CMV, *cytomegalovirus*), wirus opryszczki ludzkiej 6 (HHV-6, *human herpes virus 6*), wirus Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) i wirus ospy [1]. Do nieinfekcyjnych przyczyn MC należą natomiast reakcje autoimmunologiczne i reakcje alergiczne oraz wpływ niektórych leków i toksyn.

Zapalenie mięśnia sercowego jest jednostką chorobową o trudnej do określenia częstotliwości występowania. Z uwagi na różnorodną prezentację kliniczną, niespecyficzność większości nieinwazyjnych metod diagnostycznych oraz ograniczony dostęp do podstawowego badania, jakim jest biopsja endomiokardium. Dane epidemiologiczne pochodzące z różnych prób klinicznych wykazują dość szeroką rozpiętość MC (od 2 do 42% przyczyn śmiertelności wśród młodych osób) [1]. Przebyte MC jest też częstym powodem rozwoju DCM (*dilated cardiomyopathy*), zarówno wśród dzieci, jak i dorosłych (odpowiednio 46% i 9–16%) [1]. Również dane dotyczące etiopatogenezy pozostają niesprecyzowane. Za najczęściej występujące wirusy kardiotropowe w Europie uznaje się obecnie PB19V i HHV-6, które wyprzedziły wcześniej często występujące enterowirusy (EV, *enterovirus*) i AdV.

W niniejszej pracy zostanie podjęta próba porównania danych epidemiologicznych dotyczących występowania czynników zapalnych wywołujących chorobę mięśnia sercowego w krajach o różnej szerokości geograficznej.

Patogeneza

Przebieg MC jest bardzo zróżnicowany i wielofazowy. Początkowo, po zakażeniu mięśnia sercowego ma miejsce namnażanie się wirusa i uruchomienie czynników odpowiedzi zapalnej, które mogą

prowadzić do uszkodzenia tkanki mięśnia sercowego, zarówno naczyń, jak i kardiomiocytów (np. aparatu kurczliwego, cytoszkieletu komórki) [2].

Niekiedy odpowiedź na proces zapalny oraz replikację wirusa jest nasiloną do tego stopnia, iż może powodować przemijające lub trwałe uszkodzenie mięśnia sercowego, a pacjent może wymagać intensywnej opieki kardiologicznej. Ostatecznie w około połowie przypadków wirus zostaje wyeliminowany z tkanki mięśnia sercowego, a pacjent wraca do zdrowia. Uważa się, że w pozostałych 50% przypadków genom wirusa, pomimo odpowiedzi przeciwzapalnej organizmu pozostaje obecny w komórkach mięśnia sercowego, stymulując w mniejszym lub większym stopniu układ immunologiczny. Produkcja przeciwciał przeciwko cząsteczkom uwalnianym ze zniszczonych kardiomiocytów (zarówno cząsteczki wirusa, jak i białka własne komórki) może aktywować autoimmunologiczne uszkodzenie mięśnia sercowego. W tej sytuacji, mimo że reakcja zapalna ulega znacznemu wyciszeniu w stosunku do wyjściowej i rozpoczynają się procesy naprawcze, następuje powolny rozwój DCM [2].

W zależności od patogenu wywołującego MC uszkodzenie komórek mięśnia sercowego może nastąpić na skutek bezpośredniego uszkadzającego działania wirusa, co jest obserwowane w przypadku AdV i EV, lub w wyniku oddziaływania na naczynia, co jest wykazywane w przypadku PB19V i wirusa opryszczki.

Parwowirus B19

Parwowirus B19 jest to bezotczkowy, jednoniciowy wirus DNA zakwalifikowany do rodziny *Parvoviridae*, rodzaju *Erythrovirus* [3, 4]. Do tej pory wykryto trzy receptory, które wiążą cząsteczkę wirusa. Najważniejszym z nich jest glikolipid o nazwie globozyd, nazywany także antygenem P, obecny na erytroblastach, megakariocytach, miocytach płodowych, komórkach endotelialnych oraz trofoblastach łożyska. Podejrzuje się, że aby doszło do infekcji, potrzebna jest także obecność jednego z koreceptorów: integryny $\alpha 5\text{BETA}1$ lub autoantygeny Ku80 [3]. Badania na temat mechanizmu rozwoju MC w przebiegu zakażenia PB19V prowadzone są stosunkowo od niedawna. W pracy Bultmanna i wsp. ocena histologiczna skrawków wykazała obecność genomu PB19V tylko w komórkach endotelialnych mikronaczyń wieńcowych, a nie stwierdzono jego obecności ani w kardiomiocytach, ani w innych komórkach mięśnia sercowego [5]. Ponadto stwierdzono, że obecność PB19V w endotelium wiąże się ze wzmożoną ekspresją E-selektyny przez zakażone komórki. E-selektyna działa jako receptor limfocytów T, co może tłumaczyć liczną prezentację limfocytów T obecnych w naczyniach wieńcowych w przebiegu infekcji. Sugeruje się, iż duże stężenie cytokin prozapalnych

(interferon γ [IFN- γ], czynnik martwicy nowotworu [TNF- γ , *tumor necrosis factor*], interleukiny 6 i 8 [IL-6, IL-8]) oraz znaczny naciek limfocytarny mogą powodować zaburzenia w mikrokrążeniu wieńcowym i tym samym odpowiadać za śmierć komórek mięśnia sercowego i objawy przypominające ostry zespół wieńcowy.

Wirus opryszczki ludzkiej 6

Wirus opryszczki ludzkiej jest wirusem o rosnącym ostatnio znaczeniu w etiologii MC. Należy on do rodziny herpeswirusów i jest dobrze poznany jako czynnik powodujący rumień nagły. Mechanizm w którym HHV-6 wywołuje uszkodzenie mięśnia sercowego nie jest do końca poznany. W przypadku klinicznym, opisywanym przez Yoshikawa i wsp. DNA wirusa zostało wykryte w miokardium pacjenta, nie było zaś śladów aktywnej infekcji [6]. Obecność w obrazie histologicznym komórek apoptotycznych oraz nacieku z komórek jednojądrowych i neutrofilowych, pozwalała podejrzewać wpływ zarówno bezpośredniego uszkodzenia kardiomiocytów przez wirusa, jak i czynników autoimmunologicznych na rozwój zapalenia.

Coxsackie B

Wirus *Coxsackie* (CV) jest ludzkim enterowirusem należącym do rodziny *Picornaviridae*. Posiada jednociowe RNA (długości 7,400 nukleotydów) zamknięte w kapsydie o budowie ikosaedralnej, zbudowanym z wielu kopii czterech białek.

Wirus jest zdolny do zakażenia tylko komórek prezentujących na swojej powierzchni receptor CAR (*Coxsackie and adenovirus receptor*), z którym wiąże się za pomocą białek kapsydu. Fizjologiczna funkcja receptora CAR nie została odkryta, zostało jednak udowodnione, iż jest on zdolny do wiązania zarówno wirusa CVB, jak i AdV typu A, C, D, E. Ekspresje CAR wykryto na komórkach trzustki, prostaty, jąder, jelitach, mózgu i kardiomiocytach. Główne zaburzenia w kardiomiocycie powodowane przez CVB polegają na zmianach w budowie dystrofiny oraz związanych z nią glikoprotein (alfa-sarkoglikanu oraz beta-dystroglikanu). Cytokiny prozapalne wydzielane w odpowiedzi na zakażenie komórki (IFN- γ oraz TNF- α) powodują zwiększenie wydzielania tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) (który działa ochronnie, hamując replikację wirusa, lecz w większych ilościach może być toksyczny dla komórki) oraz aktywują odpowiedź komórkową (w szczególności limfocyty T $\gamma\delta$ +, kierujące komórkę na drogę apoptozy lub śmierci indukowanej czynnikiem Fas) [7].

Adenowirus

Adenowirusy (rodzina *Adenoviridae*) są wirusami o dwuniciowym DNA otoczonym ikosaedralnym

kapsydem. Za pomocą budujących go białek wiążą się ze wspomnianym wyżej receptorem CAR wraz z którym ulegają internalizacji. Wirusy te zdolne są do ucieczki z endocytów i transportu swojego materiału genetycznego do jądra, gdzie rozpoczyna się proces transkrypcji, prowadzący do utworzenia swoistych protein (wczesnych oraz późnych). Wśród powstających białek wczesnych, E1A, E1B oraz E3 zdolne są do modyfikacji reakcji immunologicznej gospodarza przez zahamowanie apoptozy, zmniejszenie ekspresji cząsteczek z grupy MHC I oraz antagonizowanie efektu TNF- α . W trakcie procesu namnażania się cząsteczek wirusa, produkcja białek własnych komórki zostaje zahamowana. W ostateczności dochodzi do lizy komórki i uwolnienia dojrzałych wirusów [7].

Wirus zapalenia wątroby typu C

Wirus zapalenia wątroby typu C to należący do rodziny *Flaviviridae*, jednociowy wirus RNA, zamknięty w białkowym kapsydie i pokryty lipidową otoczką. Prócz dotychczas znanej chorobotwórczości, postulowano także jego udział w patogenezie MC, DCM i kardiomiopatii przerostowej, jednak rozbieżności między danymi pozyskanymi w japońskich i europejskich placówkach pozostawiają tę kwestię niewyjaśnioną [7, 8].

Objawy kliniczne i diagnostyka

Pacjenci z MC prezentują szerokie spektrum objawów klinicznych (od postaci asymptomatycznych po chorych wymagających intensywnej opieki) [2]. Najczęściej choroba poprzedzona jest objawami infekcji wirusowej (dróg oddechowych, układu pokarmowego lub infekcji grypopodobnych), po których w różnym czasie mogą pojawiać się objawy ze strony układu krążenia, takie jak zmęczenie, kołatania serca, trudności w oddychaniu, bóle w klatce piersiowej, omdlenia [1, 2]. Zapalenie mięśnia sercowego w przebiegu zakażenia PB19V lub HHV-6 może przypominać obraz ostrego zespołu wieńcowego [9]. W badaniu elektrokardiograficznym (EKG) pojawiają się niespecyficzne zmiany, takie jak cechy uszkodzenia mięśnia sercowego (zmiany odcinka ST i T) oraz arytmie (najczęściej tachykardia zatokowa). W badaniu echo mogą pojawić się zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego, płyn w worku osierdziowym oraz — w późniejszych fazach — obraz kardiomiopatii rozstrzeniowej. U części chorych następuje także podniesienie stężenia frakcji sercowej kinazy kreatynowej (CK-MB) oraz troponin sercowych.

Najbardziej czułymi badaniami wykonywanymi w celu diagnostyki MC są rezonans magnetyczny oraz biopsja mięśnia sercowego. Biopsja mięśnia sercowego powinna być przeprowadzona z pobraniem próbek tkanki mięśnia sercowego i wykonaniem badań histologicznych, immunohistochemicznych

oraz reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) na obecność wirusów [1].

Rozprzestrzenienie patogenów w Europie i na świecie

Europa

Spośród krajów europejskich największą liczbą badań na temat częstotliwości występowania wirusów MC wyróżniają się w Niemcy. Istnieją także pojedyncze prace z innych krajów (Polska, Włochy, Finlandia), przedstawiające podobne dane epidemiologiczne. Najczęstszymi badanymi patogenami są EV, AdV, PVB19, HHV-6, CMV, HCV, EBV. Ze względu na dużą rozpiętość w czasie publikowanych artykułów, w niniejszej pracy zostaną uwzględnione tylko dane sięgające do 1969 roku.

Wśród populacji niemieckiej najczęściej odnajdywanym wirusem kardiotropowym jest PB19V (tab. 1). Częstotliwość jego występowania waha się od 11,2 do 56,3% w MC [9–13] oraz od 10,2 do 65% w zaburzeniach funkcji lewej komory i DCM [10, 11, 14]. Wśród zmarłych na MC u 29% wykryto obecność wirusa w kardiomiocytach [15]. W 16% i 17,2% przypadków (odpowiednio MC i DCM) występuje w postaci koinfekcji wraz z HHV-6 [10, 12, 14, 16]. Jako monoinfekcja HHV-6 jest obecny w 10,5–32% MC oraz 6–21,6% DCM [10, 13, 14, 16]. Zapalenie mięśnia sercowego wywoływane przez obydwie te wirusy, częściej objawia się jako ból w klatce piersiowej, przypominając objawy ostrego zespołu wieńcowego. W ostatnich latach obserwuje się zmniejszanie częstotliwości występowania EV oraz AdV, dwóch patogenów wcześniej uznawanych

Tabela 1. Opracowania dotyczące Niemiec

Badanie	Rok	Jednostka chorobowa	Typ pobranej próbki	Badane wirusy	Osoby zakażone (liczba)	Osoby zakażone (%)
Hufnagel i wsp.	1993–1999	MC (EF < 45%)	EMBs	EV AdV CMV	4	2,8
		MC (EF > 45%)			6	4,2
					7	4,9
					3	0,9
					7	2
					10	2,9
Pauschinger i wsp.	1998	LVD	EMBs	EV AdV	12	12,8
					12	12,8
Pauschinger i wsp.	1999	LVD+MC	EMBs	EV	18	40
Kuhl i wsp.	2003	MC	EMBs	EV AdV PVB19 CMV EBV	3	12,5
					2	8,3
					12	50
					0	0
					0	0
Klein i wsp.	2004	MC	EMBs	PVB19	4	12,9
		LVD			5	10,2
Kuhl i wsp.	2005	MC	EMBs	EV AdV PVB19 HHV6 PVB19+HHV6	56	32,6
					14	8,1
					63	36,6
					18	10,5
					21	12,2
Kuhl i wsp.	2005	DCM	EMBs	EV AdV PVB19 HHV6 HCV EBV	23	9,4
					4	1,6
					126	51,4
					53	21,6
					2	0,8
					5	2
Tschöpe i wsp.	2005	LVD	EMBs	EV PVB19 HHV6 PVB19+HHV6 EBV	2	6
					24	65
					2	6
					6	16
					1	2,7
Mahrholdt i wsp.	2006	MC	EMBs	EV PVB19 HHV6 PVB19+HHV6 EBV	1	1,2
					49	56,3
					16	18,4
					15	17,2
					1	1,2
Yilmaz i wsp.	2007	MC	EMBs	PVB19 HHV6	22	47
					15	32
Nielsen i wsp.	2014	MC (zmarli)	EMBs	EV AdV PVB19	0	0
					0	0
					33	29

MC (*myocarditis*) — zapalenie mięśnia sercowego, LVD (*left ventricular disorders*) — zaburzenia kurczliwości lewej komory, EMBs (*endomyocardial biopsy*) — biopsja mięśnia sercowego

za najczęstszą przyczynę wirusowego MC. W przypadku MC EV wykrywane są u 0–32,6% pacjentów, natomiast AdV — u 0–8,3% pacjentów [9, 10, 12, 17]. W zaburzeniach kurczliwości lewej komory i DCM u 6–40% badanych obecne są EV, natomiast u 1,6–12,8% — ADV [14, 16, 18, 19]. W żadnym przypadku śmierci spowodowanej MC nie odnaleziono genomu EV lub ADV [15], są one natomiast dość często obserwowane w przypadku transplantacji serca (21%, 33% EV oraz 21% i 9% AdV — kolejno u biorców i dawców przeszczepu) [20]. Wirusami o wątpliwym udziale zarówno w patogenezie MC, jak i DCM, ale wciąż obecnymi w kardiomiocytach są CMV, HCV oraz EBV, których częstość wykrywania wynosi kolejno 0–4,9%, 0,8% oraz 0–2% [9, 12, 14, 16, 17]. Wśród wszystkich pacjentów, biorących udział w badaniach, sporą część stanowi także grupa bez obecności genomu wirusowego w mięśniu sercowym (od 6 do 74,5% chorych na DCM oraz od 5,7 do 70,5% osób z MC w zależności od doboru populacji badanych) [9, 12–14, 18].

Najczęściej wykrywanym wirusem w MC i DCM w Polsce był PB19V (kolejno 38% i 36%) oraz HHV-6 (25% oraz 9%). Ponadto w 13% przypadków wykryto

CMV w MC oraz EV i AdV w DCM odpowiednio u 9% i 7% przypadków (tab. 2) [21].

Badania prowadzone wśród populacji włoskiej skupiają się przede wszystkim na wykrywaniu zakażenia EV. Obecne jest ono u 12,5–36% pacjentów z MC oraz 7,5–72% pacjentów z DCM [22–25]. Wśród 45 serc pobranych od biorców przeszczepu tylko w dwóch przypadkach wykryto obecność genomu EV w kardiomiocytach, w tym u jednego pacjenta z DCM oraz jednego z limfocytowym MC [26]. Inne patogeny AdV (od 4,5 do 36%) oraz herpeswirusów w pracy Angelini i wsp. odpowiedzialne są one za 13% zakażeń, natomiast w badaniach uwzględniających częstotliwość występowania poszczególnych rodzajów wirusa, CMV oraz EBV stanowią kolejno 2,5% oraz 4–29% zakażeń [23–25]. Niewielki udział w patologii MC ma także PB19V (2,5%) oraz HCV (2–6,3%) [25, 27].

W badaniach z Finlandii 38% przypadków MC prowadzącego do śmierci było związane z obecnością CMV, 10% — PVB19 oraz 2,5% — HHV-6 [28]. Brak powiązania z etiologią wirusową wykazano w 25% i 41% w Polsce (MC i DCM) oraz w 57% w Finlandii [21, 25, 28].

Tabela 2. Inne kraje europejskie

Kraj	Badanie	Rok	Jednostka chorobowa	Typ pobranej próbki	Badane wirusy	Osoby zakażone (liczba)	Osoby zakażone (%)
Włochy	Giacca i wsp.	1994	MC	EMBs	EV	1	33
			DCM		EV	4	7,5
	Angelini i wsp.	2000	MC	EMBs	EBV	2	29
	Calabrese i wsp.	2002	MC	EMBs	EV		36
			DCM		AdV		36
	Angelini i wsp.	2002	MC	EMBs	EV	3	13
	Frustraci i wsp.	2002	MC	EMBs	AdV	1	4,3
Caforio i wsp.	2007	MC	EMBs	HCV	3	6,3	
Polska	Pawlak i wsp.	2016	MC	EMBs	EV	15	12,5
			MC		AdV	6	5
Finlandia	Kyto i wsp.	1970–1998	MC	EMBs	PVB19	3	2,5
					CMV	3	2,5
Polska	Pawlak i wsp.	2016	MC	EMBs	HCV	2	2
					EBV	5	4
Polska	Pawlak i wsp.	2016	MC	EMBs	EV	0	0
					AdV	0	0
Polska	Pawlak i wsp.	2016	MC	EMBs	PVB19	3	37,5
					HHV6	2	25
Polska	Pawlak i wsp.	2016	MC	EMBs	CMV	1	12,5
					EBV	0	0
Polska	Pawlak i wsp.	2016	MC	EMBs	HHV6	4	9
					CMV	3	6,8
Polska	Pawlak i wsp.	2016	MC	EMBs	EBV	16	36,4
						4	9,1
Polska	Pawlak i wsp.	2016	MC	EMBs		0	0
						0	0
Finlandia	Kyto i wsp.	1970–1998	MC	EMBs	AdV	0	0
					PVB19	4	10
Finlandia	Kyto i wsp.	1970–1998	MC	EMBs	HHV6	1	2,5
					CMV	15	38
Finlandia	Kyto i wsp.	1970–1998	MC	EMBs	Influenza A	0	0

MC (*myocarditis*) — zapalenie mięśnia sercowego, DCM (*dilated cardiomyopathy*) — kardiomiopatia rozstrzeniowa, EMBs (*endomyocardial biopsy*) — biopsja mięśnia sercowego

Stany Zjednoczone

W dwóch pracach (z roku 1995 oraz 2005) ze Stanów Zjednoczonych [29, 30] wirusową etiologię choroby wykryto w 59% i 38% MC oraz 21% DCM, natomiast nie znaleziono obecności genomu wirusowego u żadnego pacjenta z grup kontrolnych. Najczęściej wykrywanymi patogenami były AdV (31% i 23% w MC, 21,4 i 12% w DCM) oraz EV (20,7% i 14% w MC oraz 0 i 8% w DCM). Ponadto w przypadkach MC odnotowano także obecność genomu CMV (6% i 3%) oraz HSV (6% i około 1%). W badaniach Bowles i wsp. wykryto również wirusa *Influenza A* u mniej niż 1% badanych oraz EBV u 0,5% badanych (tab. 3).

Ameryka Łacińska

Badania dostępne z krajów Ameryki Łacińskiej skupiają się głównie na obecności enterowirusa w MC i DCM (tab. 3). Charakteryzują się jednak wykorzystaniem metod o małej specyficzności (pomiar poziomu przeciwciał) oraz małymi grupami badanych.

Podwyższony poziom przeciwciał przeciwko EV mogący świadczyć o udziale wirusa w patogenezie choroby został wykryty u 6 na 11 pacjentów przyjętych z MC w badaniu Guillén-Ortega i wsp. w Meksyku [31], oraz u 2 pacjentów z MC i 1 pacjenta z DCM na 15 biorących udział w badaniu przeprowadzonym przez Ferreira Júnior i wsp. w Brazylii [32]. Wyników tych nie można jednak uznać za jednoznaczne potwierdzenie wirusowej etiologii wyżej wymienionych chorób, gdyż według badania Mahfoud F. i wsp., przeprowadzonego w ostatnich latach, zgodność między obecnością genomu wirusowego w komórkach mięśnia sercowego a podniesionym poziomem przeciwciał w surowicy wynosi tylko 4% [33].

Afryka

W badaniach przeprowadzonych w państwach afrykańskich, za pomocą izolacji z próbek kału lub mierzenia poziomu specyficznych przeciwciał, sprawdzane było głównie zakażenie EV lub infekcje pasożytnicze i pierwotniakowe (tab. 3).

Tabela 3. Kraje pozaeuropejskie

Kraj	Badanie	Rok	Jednostka chorobowa	Typ pobranej próbki	Badane wirusy	Osoby zakażone (liczba)	Osoby zakażone (%)
Stany Zjednoczone	Griffin i wsp.	1995	MC	EMBs	EV AdV CMV HSV	12	20,7
			DCM			18	31
	Bowles i wsp.	2003	MC	EMBs	EV AdV PVB19 CMV EBV HSV Influenza A	2	6
			DCM			2	6
						0	0
						6	21,4
						0	0
						0	0
						85	14
						142	23
						6	1
						18	3
						3	0,5
						5	<1
						5	<1
						12	8
						18	12
						0	0
						0	0
						0	0
						0	0
						0	0
Ameryka Łacińska	Ferreira Junior i wsp.	1995	MC	Przeciwciała we krwi obwodowej	EV	2	13,3
			DCM	Przeciwciała we krwi obwodowej	EV	1	6,7
	Guillen-Ortega i wsp.	2005	MC	Przeciwciała we krwi obwodowej	EV	6	54,6
Kenia	Sanerson i wsp.	1993	MC	Przeciwciała we krwi obwodowej	EV	0	0
Nigeria	Okonko i wsp.	2013	DCM	Próbki kału	EV	26	63,4
Tunezja	Imed Gaaloul	2014	MC	EMBs	EV	9	17,6
			DCM			2	25

MC (*myocarditis*) — zapalenie mięśnia sercowego, DCM (*dilated cardiomyopathy*) — kardiomiopatia rozstrzeniowa, EMBs (*endomyocardial biopsy*) — biopsja mięśnia sercowego

Obydwie te metody zostały wykorzystane w badaniu z 1969 roku w Nigerii [34], gdzie tylko u 1 (7,7%) pacjenta z DCM poniżej 10. roku życia wyizolowano wirusa *Coxsackie B* z próbki kału, nie udało się to natomiast u żadnego pacjenta z DCM powyżej 11. roku życia. Ponadto w grupie wiekowej 11–30 lat u 4 (33%) pacjentów zanotowano podwyższony poziom przeciwciał przeciwko *Toxoplasma gondii* oraz u 3 (25%) znacząco podwyższony poziom przeciwciał przeciwko wirusowi *Coxsackie B*. U osób powyżej 40. roku życia stwierdzono ponadto obecność przeciwciał przeciwko pasożytom (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*), jednak ze względu na podobną częstotliwość ich występowania zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, wykluczono ich możliwy udział w patogenezie choroby. Znacząca różnica widoczna była jednak w obecności przeciwciał przeciwko *Coxsackie B* w obu tych grupach (odpowiednio 72% i 52%). Obecność infekcji pierwotniakowej (*Trypanosoma cruzi*) wykryto także u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca oraz MC w Kamerunie (odpowiednio 11 i 2 zakażonych na 40 przebadanych) [35]. W nowszych badaniach, w Kenii zdiagnozowano 18 pacjentów z DCM, z czego 8 spośród nich z MC, lecz u żadnego nie wykryto przeciwciał przeciwko *Coxsackie B* [36]. W Nigerii wśród pacjentów ze zdiagnozowaną DCM obecność enterowirusa (za pomocą izolacji i namnażania z próbki kału) stwierdzono u 63,4% pacjentów z DCM, z czego najczęstszymi znajdowanymi grupami wirusów z tej rodziny były *Coxsackie B5* (27,8% pacjentów) oraz echowirus (11,1% pacjentów) [37]. W Tunezji pacjentów z MC, zapaleniem osierdzia, MC ze współistniejącym zapaleniem osierdzia oraz pacjentów z DCM (odpowiednio 51, 31, 12, 8 badanych) poddano biopsji endomiokardium i diagnostyce na obecność wirusa *Coxsackie B*. Częstotliwość zakażenia wynosiła odpowiednio 17,6%, 48,4%, 16,7%, 25% chorych [38].

W Afryce Południowej zebrane zostały dane dotyczące częstotliwości występowania DCM, MC o oraz zaburzeń kurczliwości lewej komory u pacjentów zakażonych HIV. Wśród tych pacjentów 50% osób hospitalizowanych prezentowało choroby serca (w tym 31% zaburzenia lewej komory, a 22% — kardiomiopatie), a 15–17% pacjentów ambulatoryjnych zostało zdiagnozowanych z kardiomiopatią. W badaniach przeprowadzonych wśród 157 pacjentów z DCM 16 wykazało obecność genomu HIV w mięśniu sercowym, z czego każdy miał oznaki histologiczne ostrego MC. U tych pacjentów jako podłoże zapalenia zdiagnozowano także infekcje oportunistyczne charakterystycznie występujące w przebiegu zakażenia HIV (*Toxoplasma gondii* — u 18,75% pacjentów, *Cryptococcus neoformans* — 18,75%, *Mycobacterium avium* — 12,5%, oraz wyłącznie infekcja HIV — 50%).

Podsumowanie

Jak wynika z przedstawionych powyżej wyników badań w Europie najczęściej odnajdywanym patogenem zarówno w MC, jak i DCM był PB19V, jednak wszystkie badania charakteryzowały się wysoką częstotliwością występowania także AdV i EV. Najrzadziej spotykano CMV oraz EBV.

W Stanach Zjednoczonych natomiast na pierwszym miejscu klasyfikowały się zakażenia AdV, a następnie EV. W krajach Ameryki oraz Afryki także wykrywano często etiologie EV. Dodatkowo w krajach afrykańskich wykryto możliwy udział zakażenia pierwotniakami (*Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*) w przebiegu MC, jak i infekcje oportunistyczne u pacjentów zakażonych HIV.

Pomimo sporej liczby prac zbierających dane na temat udziału wirusów kardiotropowych w patogenezie chorób serca, ciężko zestawiać pochodzące z nich dane. Metody używane do przeprowadzania prób różnią się między sobą specyficznością (PCR z próbek biopsji mięśnia sercowego, izolacja patogenu z próbki kału, pomiar poziomu przeciwciał we krwi obwodowej), co znacząco wpływa na otrzymywane wyniki. Również grupy pacjentów dobieranych do badania są różnorodne, zarówno pod względem liczebności, jak i prezentowanej patologii (MC, DCM, zaburzenia funkcji lewej komory, niewydolność krążenia). Ponadto, nie we wszystkich badaniach uwzględniono obecność grup kontrolnych.

Najbardziej dokładne badania przeprowadzane są wśród populacji niemieckiej, natomiast w Afryce oraz Ameryce Południowej pacjentów sprawdza się najczęściej na infekcje tylko jednym rodzajem wirusa oraz zazwyczaj nie wykonuje się biopsji mięśnia sercowego w celu potwierdzenia diagnozy.

Piśmiennictwo

1. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013; 34(33): 2636–48, 2648a, doi: 10.1093/eurheartj/ehd210, indexed in Pubmed: 23824828.
2. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT, et al. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. Mayo Clin Proc. 2009; 84(11): 1001–1009, doi: 10.1016/S0025-6196(11)60670-8, indexed in Pubmed: 19880690.
3. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. J Intern Med. 2006; 260(4): 285–304, doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01697.x, indexed in Pubmed: 16961667.
4. Cohen B. Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease. BMJ. 1995; 311(7019): 1549–1552, indexed in Pubmed: 8520401.
5. Bültmann BD, Klingel K, Sotlar K, et al. Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic

- heart disease: an endothelial cell-mediated disease. *Hum Pathol.* 2003; 34(1): 92–95, doi: 10.1053/hupa.2003.48, indexed in Pubmed: 12605372.
6. Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, et al. Fatal acute myocarditis in an infant with human herpesvirus 6 infection. *J Clin Pathol.* 2001; 54(10): 792–795, indexed in Pubmed: 11577130.
 7. Kim KS. The Primary Viruses of Myocarditis. In: Cooper LT, ed. *Myocarditis: From Bench to Bedside.* Humana Press, Totowa, NJ 2003: 23–53.
 8. Matsumori A. Hepatitis C virus infection and cardiomyopathies. *Circ Res.* 2005; 96(2): 144–147, doi: 10.1161/01.RES.0000156077.54903.67, indexed in Pubmed: 15692092.
 9. Kühl U, Pauschinger M, Bock T, et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003; 108(8): 945–950, doi: 10.1161/01.CIR.0000085168.02782.2C, indexed in Pubmed: 12925460.
 10. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation.* 2005; 112(13): 1965–1970, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548156, indexed in Pubmed: 16172268.
 11. Klein RM, Jiang H, Niederacher D, et al. Frequency and quantity of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsies from patients with suspected myocarditis or idiopathic left ventricular dysfunction. *Z Kardiol.* 2004; 93(4): 300–309, doi: 10.1007/s00392-004-0079-z, indexed in Pubmed: 15085375.
 12. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation.* 2006; 114(15): 1581–1590, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509, indexed in Pubmed: 17015795.
 13. Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, et al. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart.* 2008; 94(11): 1456–1463, doi: 10.1136/hrt.2007.131383, indexed in Pubmed: 18230640.
 14. Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation.* 2005; 111(7): 879–886, doi: 10.1161/01.CIR.0000155615.68924.B3, indexed in Pubmed: 15710767.
 15. Nielsen TS, Hansen J, Nielsen LP, et al. The presence of enterovirus, adenovirus, and parvovirus B19 in myocardial tissue samples from autopsies: an evaluation of their frequencies in deceased individuals with myocarditis and in non-inflamed control hearts. *Forensic Sci Med Pathol.* 2014; 10(3): 344–350, doi: 10.1007/s12024-014-9570-7, indexed in Pubmed: 24781135.
 16. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2005; 111(7): 887–893, doi: 10.1161/01.CIR.0000155616.07901.35, indexed in Pubmed: 15699250.
 17. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz.* 2000; 25(3): 279–285, indexed in Pubmed: 10904853.
 18. Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999; 99(10): 1348–1354, indexed in Pubmed: 10077520.
 19. Pauschinger M, Phan MD, Doerner A, et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation.* 1999; 99(7): 889–895, indexed in Pubmed: 10027811.
 20. Donoso Mantke O, Meyer R, Prösch S, et al. High prevalence of cardiotropic viruses in myocardial tissue from explanted hearts of heart transplant recipients and heart donors: a 3-year retrospective study from a German patients’ pool. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24(10): 1632–1638, doi: 10.1016/j.healun.2004.12.116, indexed in Pubmed: 16210141.
 21. Pawlak A, Przybylski M, Durlik M, et al. Viral Nucleic Acids in the Serum Are Dependent on Blood Sampling Site in Patients with Clinical Suspicion of Myocarditis. *Intervirolology.* 2016; 59(3): 143–151, doi: 10.1159/000452834, indexed in Pubmed: 28081531.
 22. Giacca M, Severini G, Mestroni L, et al. Low frequency of detection by nested polymerase chain reaction of enterovirus ribonucleic acid in endomyocardial tissue of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24(4): 1033–1040, doi: 10.1016/0735-1097(94)90866-4.
 23. Angelini A, Crosato M, Boffa GM, et al. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications. *Heart.* 2002; 87(3): 210–215, indexed in Pubmed: 11847154.
 24. Calabrese F, Rigo E, Milanese O, et al. Molecular diagnosis of myocarditis and dilated cardiomyopathy in children: clinicopathologic features and prognostic implications. *Diagn Mol Pathol.* 2002; 11(4): 212–221, indexed in Pubmed: 12459637.
 25. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J.* 2007; 28(11): 1326–1333, doi: 10.1093/eurheartj/ehm076, indexed in Pubmed: 17493945.
 26. Calabrese F, Valente M, Thiene G, et al. Enteroviral Genome in Native Hearts May Influence Outcome of Patients Who Undergo Cardiac Transplantation. *Diagn Mol Pathol.* 1999; 8(1): 39–46, doi: 10.1097/00019606-199903000-00007.
 27. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart.* 2000; 84(3): 245–250, indexed in Pubmed: 10956283.
 28. Kytö V, Vuorinen T, Saukko P, et al. Cytomegalovirus infection of the heart is common in patients with fatal myocarditis. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(5): 683–688, doi: 10.1086/427804, indexed in Pubmed: 15714413.
 29. Griffin L, Kearney D, Ni J, et al. Analysis of formalin-fixed and frozen myocardial autopsy samples for viral genome in childhood myocarditis and dilated cardiomyopathy with endocardial fibroelastosis using polymerase chain reaction (PCR). *Cardiovascular Pathol.* 1995; 4(1): 3–11, doi: 10.1016/1054-8807(94)00025-m.
 30. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(3): 466–472, indexed in Pubmed: 12906974.
 31. Guillén-Ortega F, Soto ME, Reyes PA. [Primary acute myocarditis. A 10- years institutional experience]. *Arch Cardiol Mex.* 2005; 75(Suppl 3): 81–88, indexed in Pubmed: 16370048.
 32. Ferreira Júnior AG, Ferreira SM, Gomes ML, et al. Enteroviruses as a possible cause of myocarditis, pericarditis and

- dilated cardiomyopathy in Belém, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 1995; 28(8): 869–874, indexed in Pubmed: 8555988.
33. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J.* 2011; 32(7): 897–903, doi: 10.1093/eurheartj/ehq493, indexed in Pubmed: 21217143.
34. Falase AO. Infections and dilated cardiomyopathy in Nigeria. *Heart Vessels Suppl.* 1985; 1: 40–44, indexed in Pubmed: 3038833.
35. Blackett K, Ngu JL. Immunological studies in congestive cardiomyopathy in Cameroon. *Br Heart J.* 1976; 38(6): 605–611, indexed in Pubmed: 1275988.
36. Sanderson JE, Olsen EG, Gatei D. Dilated cardiomyopathy and myocarditis in Kenya: an endomyocardial biopsy study. *Int J Cardiol.* 1993; 41(2): 157–163, indexed in Pubmed: 8282440.
37. Okonko IO, Adebisi AA, Ogah OS, et al. Enteroviruses as a possible cause of hypertension, dilated cardiomyopathy (DCM) and hypertensive heart failure (HHF) in South western Nigeria. *Afr Health Sci.* 2013; 13(4): 1098–1106, doi: 10.4314/ahs.v13i4.34, indexed in Pubmed: 24940338.
38. Gaaloul I, Riabi S, Harrath R, et al. Coxsackievirus B detection in cases of myocarditis, myopericarditis, pericarditis and dilated cardiomyopathy in hospitalized patients. *Mol Med Rep.* 2014; 10(6): 2811–2818, doi: 10.3892/mmr.2014.2578, indexed in Pubmed: 25241846.

Adres do korespondencji:

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