

## УЛОГА ИМУНОМОДУЛАТОРНЕ ТЕРАПИЈЕ У АКУТНОМ ВИРУСНОМ МИОКАРДИТИСУ У ДЕЦЕ

Шуловић Љ.<sup>1</sup>, Букић М.<sup>2</sup>, Смилић Љ.<sup>1</sup>, Шуловић Н.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

<sup>2</sup>Универзитетска дечја клиника, Београд

## THE ROLE IMMUNOMODULATIVE THERAPY IN ACUTE VIRAL MYOCARDITIS IN CHILDREN

Шуловић Љ.<sup>1</sup>, Букић М.<sup>2</sup>, Смилић Љ.<sup>1</sup>, Шуловић Н.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Faculty of Medicine Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup>University Children's Hospital, Belgrade

### SUMMARY

Myocarditis is defined, clinically and pathologically, as inflammation of the heart muscle. The autoimmune phase is believed to play a major role and the use immunosuppressive agents may be useful in containing myocyte destruction. Aims was to systematically review the impact of Immunomodulative therapy on the outcome of severe and acute myocarditis in children. We retrospectively studied all the children admitted to University Children's Hospital with an acute viral myocarditis (AVM) from 2003-2008y. Patients were included if they had 1. severe and acute heart failure, 2 left ventricular dysfunction assessed by echocardiography, 3. a recent history of viral illness and 4. absence of personal or familial history of cardiomyopathy. Fourteen patients (37%) had severe and acute myocarditis. Seven patients were treated with immunomodulative therapy and anticongestive therapy (group I). Other seven patients were treated with anticongestive therapy only (group II). We compared the use of anticongestive therapy alone, with a combination of immunomodulative. Such studies have documented successful outcome of AVM with immunomodulative treatment.

**Key words:** Viral myocarditis, Immunomodulative treatment, Children.

### САЖЕТАК

Акутни вирусни миокардитис је, клинички и патохистолошки, дефинисан као инфламација миокарда. Верује се да аутоимуна фаза има значајну улогу у патогенези болести, па се сматра да ће коришћење имуномодулаторне и имуносупресивне терапије бити корисно у процесу заустављања миоцитне деструкције. Циљ рада био је да се прикаже значај имуномодулаторне и имуносупресивне терапије у исходу тешког акутног вирусног миокардитиса (acute viral myocarditis -AVM) у деце. У студију је примарно укључено 38-оро деце која су у периоду од 2003-2008 г. лечена у кардиолошкој служби Универзитетске дечје клинике у Београду (УДК), под дијагнозом акутног вирусног миокардитиса (AVM). Тешку форму AVM имало је 14 деце (37%), са следећим критеријумима: 1. знаци срчане инсуфицијенције или кардиогеног колапса, 2. ехокардиографски потврђена дисфункција леве коморе, 3. претходно прележана вирусна инфекција и 4. негативна анамнеза фамилијарне дилатативне кардиомиопатије (DCM). На основу примењене терапије пацијенти су подељени у две групе: I група (n=7) је третирана антиконгестивном + имуномодулаторном терапијом и II група (n=7) добијала је само антиконгестивну терапију. Упоредили смо клинички исход и срчану функцију у деце која су лечена антиконгестивном и имуно терапијом, са децом која су третирана само антиконгестивном терапијом. Коришћење имуномодулаторне и имуносупресивне терапија има повољан ефекат на исход деце оболеле од тешког вирусног миокардитиса

**Кључне речи:** Вирусни миокардитис, Имуномодулаторна терапија, Деца.

### УВОД

Миокардитис је дефинисан, клинички и патохистолошки, као инфламација срчаног мишића. Термин миокардитис при пут је употребљен почетком XIX века како би се описала миокардна болест која је независна од валвуларних абнормалности (1). Тек касније, у другој

половини XX века, повећано је интересовање за миокардне болести, а клинички значај миокардитиса, као такав, постао је препознатљив (2).

И поред великог броја инфективних и неинфективних фактора који су идентификовани као могући

узроци ове болести, вируси представљају најчешћи етиолошки агенс, у САД и Европи (2), па вирусни миокардитис остаје као прототип за изучавање ове болест (3).

Техничка достигнућа, на молекуларном нивоу, омогућила су нове погледе на сложене интеракције између вирусног оштећења и миокардног имунолошког одговора, те су довели до бољег разумевања патогенезе и развоја потенцијално нових дијагностичких и терапеутских прилаза овој болести.

Студије на животињским моделима дале су додатне информације о патогенетском механизму који учествује у развоју миокардитиса (4). У основи патогенетски механизам укључује три фазе.

- Директна инвазија миокарда кардиотропним вирусима који улазе у миоците преко ресцептора процесом ендоцитозе, а потом преводе интрацелуларни у вирусни протеин након чега се ствара дистрофин који доводи до миокардне дисфункције и омогућава инкорпорацију вирусног генома у ћелију.

- После брзе и рапидне прогресије вируси доводе до активације имуног одговора и индукују укључивање макрофага. НК ћелија као и појачано лучење проинфламаторних цитокина као што су: Интерлеукин 1, тумор некрозис фактор (који има и директан негативни хронотропни ефекат), Интерферон гама и азот оксид.

- CD4 активација доводи до клоналне експанзије В ћелије и до даљег миокардног оштећења локалном инфламацијом и продукцијом антисрчаних антитела, усмерених против контрактилних структуралних и митохондријалних антитела (5).

Клиничке манифестације миокардитиса могу варирати од асимптоматских ЕКГ абнормалности до фулминантног кардиогеног шока са акутним кардиоваскуларним колапсом или чак изненадним смртним исходом.

## ЦИЉ РАДА

Циљ рада је да се прикаже значај имуномодулативне терапије за исход тешких форми акутног вирусног миокардитиса у деце.

## МЕТОДОЛОГИЈА РАДА

У студији су обухваћена деца узраста од 2 месеца до 16 г. која су у периоду од априла 2003 до августа 2008 г. под дијагнозом АVM, лечена на Универзитетској Дечјој клиници у Београду. Дијагноза болести клинички је постављана у 38-оро деце. Евидента је била клиничка разноликост.

У нашем раду су обухваћена само деца која су испуњавала следеће критеријуме:

- Клиничке знаке срчане инсуфицијенције или кардиогеног колапса,
- Ехокардиографски потврђену дисфункцију леве коморе (EF<45%, FS <28%),
- Позитивну анамнезу о претходно прележаној вирусној инфекцији и
- Негативну анамнезу фамилијарне дилатативне кардиомиопатије (DCM).

Сва деца захтевала су антиконгестивну терапију.

На основу примењене имунолошке терапије пацијенти су подељени у две групе:

I група (n=7) чинила су деца која су уз антиконгестивну терапију добијала и Имуномодулаторну терапију.

II група (n= 7) деца која су добијала само антиконгестивну терапију.

Имуномодулативна терапија се састојала у примени интравенских имуно-глобулина (IVIG - 2mg/kg TT) и/или prednisolona (1mg/kg TT).

Као референтни параметри ефекта имунотерапије коришћени су:

Клинички исход: потпуно излечени, делимично излечени (са постојањем митралне регургитације - MR), перзистентна Дилатативна кардиомиопатија (DCM) и смртни исход и параметри систолне функције леве коморе (ехокардиографски измерена ејекциона фракција (EF).

Ехокардиографска мерења су урађена по препорукама American Society of Echocardiography (ASE) на апарату марке Aspen (Acuson) мултифреквентним сондама од 2,5 до 4 и од 5 до 7 MHz. користећи средњу вредност мерења кроз три до пет узастопних срчаних циклуса.

Мерене су димензије леве коморе у М моду из уздужног прастерналног пресека, постављањем курсора на сами врх митралних кусписа и то: димензија леве коморе у дијастоли (LVD), димензија леве коморе у систоли (LVS), димензија задњег зида леве коморе (ZZ), и димензије интравентрикуларног септума (IVS).

Нормална вредност EF је 54 до 62%.

EF је рачуната по следећој формули:

$$EF = [(LVD)^2 - (LVS) / (LVD)^2] \times 100\%.$$

## РЕЗУЛТАТИ

Од укупног броја хоспитализованих са дијагнозом АVM, 14-оро деце или (37 %) дошло је са сликом тешког миокардитиса са значајним срчане инсуфицијенције и кардиогеног шока.

Пацијенти су на основу терапијског третмана подељени у 2 групе. Праћен је клинички исход и срчана функција (FS) у обе групе пацијената.

У I групи (пацијенти, који су имали уз антиконгестивну и имуномодулаторну терапију), један пацијент је имао смртни исход, а 6-оро пацијената је преживело. Од преживелих пацијената 3-оје деце (43%) били су потпуно излечени, 1 дете (14%) било је делимично излечено и перзистентну DCM имало је 2-је деце (29%).

Табела 1. - Клинички исход пацијената I и II групе.

Клинички исход	I група	II група
Излечени	3 (43%)	2 (29%)
Делимично излечени	1 (14%)	2 (29%)
Перзистентна DCM	2 (29%)	3 (42%)
Смртни исход	1 (14%)	-

I група - имуномодулаторна+антиконгестивна терапија

II група - антиконгестивна терапија

У групи деце која су лечена само антикоагулационом терапијом (II група), потпуно излечених било је 2-је (29%), делимично излечених је било 2-је (29%), а перзистента DCM остала је као последица болести код 3-је деце (42%).

Статистичком обрадом (Hi kavrat test) нисмо добили статистички значајну разлику у исходу пацијената између група (p>0.05). Напомињемо да су у I групи била деца са тежом клиничком сликом и знацима крадиогеног шока, те отуда и један смртни исход.

Систолна функција леве коморе праћена је ехокардиографским мерењем EF.

Средња вредност EF деце пре примењене терапије у I групи износила је 33±4,7%, а након увођења терапије EF је износила 46±15%. У овој групи деце дошло је до побољшања EF пре и после терапије за 39,4% што је било статистички значајно (p<0.05).

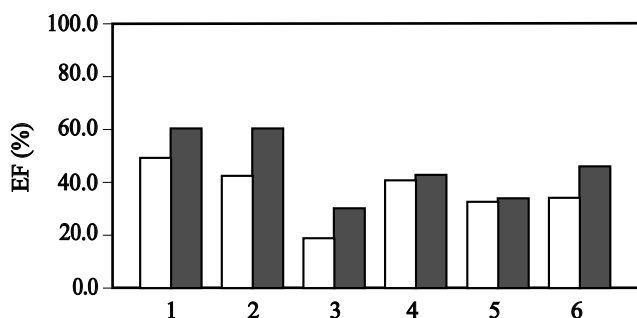
Средња вредност EF деце пре примењене терапије у II групи износила је 42±5,9%, а након увођења терапије EF је износила 51±9,9%. У овој групи деце дошло је до побољшања EF пре и после терапије за 21,4%, али то није било статистички значајно (p>0.05).

Табела 2. - Побољшање EF након лечења у I и II групи

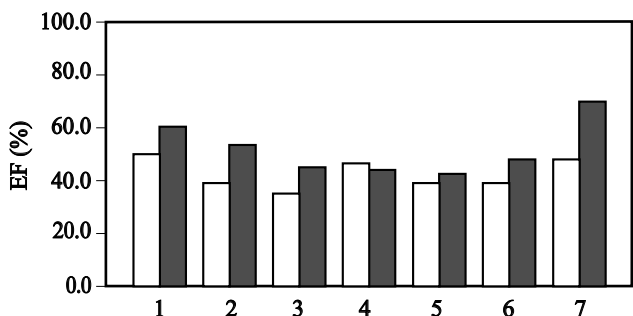
	I група	II група
EF пре Th	33 ± 4,7 %	42 ± 5,9 %
EF после Th	46 ± 15 %	51 ± 9,9 %
% повећања EF	39,4 %	21,4 %

I група - имуномодулаторна+антикоагулационо терапија

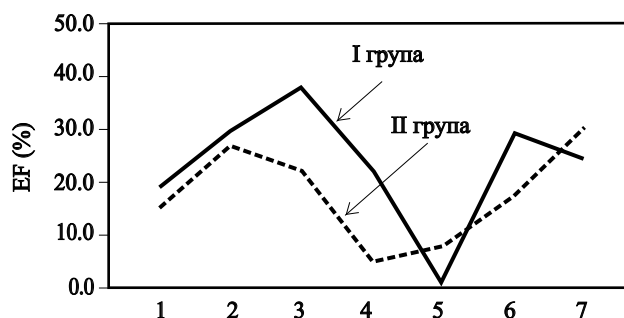
II група - антикоагулационо терапија



Графикон 1. - Систолна функција миокарда у пацијентима I групе. (имуномодулаторна+антикоагулационо терапија)



Графикон 2. - Систолна функција миокарда у пацијентима II групе. (антикоагулационо терапија)



Графикон 3. - Графички приказ побољшања EF пацијената I и II групе

## ДИСКУСИЈА

Природан ток миокардитиса варира у зависности од клиничке презентације. Асимптоматски пацијенти са пролазним ЕКГ променама се потпуно опораве, пацијенти са клиничким знацима срчаног попуштања и благим погоршањем систолне функције леве коморе опораве се кроз неколико недеља или месеци, међутим, у пацијената са тешком дисфункцијом леве коморе и DCM, студије су приказале да 25% пацијената захтева трансплантацију срца, 50% развије хроничну DCM, а 25% се спонтано опорави (3,6). У студији Greenwood и сарадника из 1976г. (7) који су пратили 161-о одојче са примарном миокардном болешћу (укључујући и 13 пацијената са миокардитисом) потпуно опорављено било је 27%, смртни исход имало је 35%, а хронични наставак болести имало је 38%. Важно је да је свих 13 пацијената са миокардитисом летално завршило. Међутим, студије на деци са AVM указују на много бољу прогнозу. Преживљавање у ове деце износило је између 70-100% (8.9.10). У студији од 41-ог детета са AVM, 32 деце је доживело потпуни опоравак (10).

Интравенски Имуноглобулини (IVIG), се у неку руку, користе као стандардна терапија код деце са AVM. Потврда овом ставу је сугестија да IVIG могу да помогну у директној елиминацији вируса или могу стимулирати пацијентов имуни одговор у вирусној инфекцији (11). Подршка овоме су многобројни прикази случаја (12,13) и серија (14,15) које указују на значајну клиничку корист од употребе IVIG код деце и одраслих са акутним миокардитисом. Међутим, у јединој душло слепој случајној контролисаној проби давани су IVIG у 62 адултна пацијента са почетном срчаном инсуфицијенцијом и необјашњеном DCM. Контролна група били су пацијенти са AVM који нису третираны IVIG. Међутим, спонтано побољшање функције леве коморе догодило се у обе групе, третиране IVIG и контролне (16). Скорашња Cochrane datebase ревија (17) закључује да у овом тренутку IVIG не требају да буду део рутинске праксе у третману вирусног миокардитиса, јер се сматра да IVIG у вирусном миокардитису могу да стимулишу абнормални имуни одговор у вирусној инфекцији, који може да буде узрок каснијих секвела. Неколико неконтролисаних, студија дају подршку овом приступу. Такође, Myocarditis treatment Trial (MTT) мултицентрична (17), случајна, плацебо контролисана проба у 111

адулта са биопсијом потврђеним миокардитисом није показала разлику у морталитету или побољшању функције леве коморе између контролне групе и групе са имуномодулаторном терапијом.

Прегледом педијатријске литературе, нису нађене рабдомизирани контролне студије о коришћењу имуносупресивне терапије у деце. Неколико приказа серија случајева показују корист од имуномодулаторне терапије у деце са вирусним миокардитисом (8,10), међутим ове студије су као и наша, ограничене малим бројем испитаника. Међутим МТТ студија (17) даје сугестију да пацијенти са снажним имуним одговором имају мање тешку болест и бољи опоравак и могуће је да имуносупресиви могу умањити моћ сопственог имунитета у процесу ерадикације вируса. У мишева са вирусним миокардитисом, преднисолон је доводио до повећања морталитета (18).

Имуномодулаторна терапија може имати главну улогу у пацијената са имунохистохемијском потврдом инфламаторне кардиомиопатије. Wojnicz и сарадници бележе побољшање ЕФ у односу на плацебо, а није био разлике у односу на исход (19).

## ЗАКЉУЧАК

Коришћење имуномодулаторне терапије има повољан ефекат на преживљавање, исход и побољшање ејекционе фракције деце оболелих од тешког вирусног миокардитиса.

Не постоји статистички значајнија разлика у клиничком исходу међу групама (мали узорак), али имајући у виду да су у I групи били пацијенти са значајно тежом клиничком и ехокардиографском дисфункцијом миокарда, у овој групи је постигнуто статистички значајно побољшање ејекционе фракције што у потпуности оправдава примену имунотерапије у тешкој форми АVM. За сада је мало података који би подржали употребу имуно терапије и зато су потребне контролисане рабдомизирани клиничке студије како би се извео дефинитиван закључак.

Нове терапијске стратегије:

Специфична антивирусна стратегија је за сада још увек у повоју, али може бити од великог значаја у будућности.

Неки нови терапијски приступи показали су охрабрујуће резултате нарочито са неким моно-кларним антителима уперана против Сохаски и Adeno virusa. Ribavirin у раном стадијуму болести такође може бити од користи. Од скора интерферон алфа и бета дају обећавајуће резултате, мада њихова ефикасност још увек није проучена кроз други период лечења. Вероватно, у будућности, се очекује рад на проналажењу вакцинама против кардиотропних вируса (20,21).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mattingly T.W., Changing concepts of myocardial diseases, JAMA 191 (1965), pp. 33-37.
2. Feldman A.M. and McNamara D, Myocarditis, N Engl J Med 343 (2000), pp. 1388-1398.
3. J.W. Magnani and G.W. Dec, Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment, Circulation 113 (2006), pp. 876-890.
4. Mason J.W, Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link, Cardiovasc Res 60 (2003), pp. 510.
5. Liu P.P, and Mason J.W, Advances in the understanding of myocarditis, Circulation 104 (2001), pp. 1076-1082.
6. Herskowitz A, Campbell S. and Deckers J. et al., Demographic features and prevalence of idiopathic myocarditis in patients undergoing endomyocardial biopsy, Am J Cardiol 71 (1993), pp. 982-986.
7. Greenwood R.D., Nadas A.S and Fyler D.C, The clinical course of primary myocardial disease in infants and children, Am Heart J 92 (1976), pp. 549-560.
8. Kleinert S., Weintraub R.G and Wilkinson J.L. et al., Myocarditis in children with dilated cardiomyopathy: incidence and outcome after dual therapy immunosuppression, J Heart Lung Transplant 16 (1997), pp. 1248-1254.
9. English R.F., Janosky J.E. and Etedgui J.A. et al., Outcomes for children with acute myocarditis, Cardiol Young 14 (2004), pp. 488-493.
10. Lee K.J, McCrindle B.W. and Bohn D.J, et al., Clinical outcomes of acute myocarditis in childhood, Heart 82 (1999), pp. 226-233.
11. Levi D. and Alejos J, Diagnosis and treatment of pediatric viral myocarditis, Curr Opin Cardiol 16 (2001), pp. 77-83.
12. Nigro G, Bastianon V. and Colloridi V, et al., Human parvovirus B19 infection in infancy associated with acute and chronic lymphocytic myocarditis and high cytokine levels: report of 3 cases and review, Clin Infect Dis 31 (2000), pp. 65-69.
13. Tedeschi N, Airaghi L. and Giannini S. et al., High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acute myocarditis. A case report and review of the literature, J Intern Med 251 (2002), pp. 169-173.
14. Drucker N.A, Colan S.D. and Lewis A.B. et al., Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population, Circulation 89 (1994), pp. 252-257.
15. McNamara D.M, Rosenblum W.D. and K.M. Janosko et al., Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy, Circulation 95 (1997), pp. 2476-2478.
16. McNamara D.M, Holubkov R. and Starling R.C. et al., Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy, Circulation 103 (2001), pp. 2254-2259.
17. Robinson J, Hartling L. and Vandermeer B. et al., Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults, Cochrane Database Syst Rev (2005) (1), p. CD004370.
18. Tomioka N, Kishimoto C. and Matsumori A. et al., Effects of prednisolone on acute viral myocarditis in mice, J Am Coll Cardiol 7 (1986), pp. 868-872.
19. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E. and Wojciechowska C. et al., Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results, Circulation 104 (2001), pp. 3945.
20. Rotbart H.A., Antiviral therapy for enteroviral infections, Pediatr Infect Dis J 18 (1999), pp. 632-633.
21. Kishimoto C., Crumpacker C.S and Abelmann W.H., Ribavirin treatment of murine coxsackievirus B3 myocarditis with analyses of lymphocyte subsets, J Am Coll Cardiol 12 (1988), pp. 1334-1341.