

MİYOKARDİT EPİDEMİYOLOJİSİ  
VE PATOFİZYOLOJİSİZafer YALIM<sup>1</sup>

Miyokardit, kalp kasının inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanmaktadır ve kesin tanısı endomiyokardiyal biyopsi ile histolojik ve immünolojik kriterlere göre konulmaktadır. Klinik olarak birçok farklı prezentasyonla karşılaşılmışından dolayı tanısı zordur. Miyokardit kliniği olan her hastada altın standart tanı testi olan endomiyokardiyal biyopsi uygulanma şansı olmadığı için gerçek insidansını belirlemek de zordur (1). Hastalık seyri akut, subakut ve kronik olabilir ve kalbin tamamını tutabileceği gibi bölgesel tutulumda da yol açabilir (2). Bu bölümde miyokardit epidemiyolojisi, nedenleri ve patofizyolojisi gözden geçirilecektir.

**Miyokardit Epidemiyolojisi**

Miyokarditin farklı yaş gruplarında ve farklı klinik durumlarda sıklığı oldukça değişken olup gerçek insidans ve prevalans oranları net olarak bilinmemektedir. 2019 Küresel Hastalık Yükü raporunda kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık %1,8'inin miyokardit ve kardiyomyopatiler nedeniyle olduğu ve miyokardit prevalansının 712.780 (612.466 ila 817.245, %95 belirsizlik aralığı [UI]) veya prevalans oranının 100.000'de 9.21 (7,92 - 10,56, %95 UI) olduğu bildirilmiştir. Yine aynı raporda hastalık görülme sıklığının son 30 yılda belirgin artış gösterdiği ve atfedilen ölüm sayısının 238.000'den (%95 UI: 212.000-257.000) 340.000'e (%95 UI: 285.000-371.000) çıktığı tahmin edilmektedir. 2019 Küresel

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, zaferyalm@yahoo.com.tr

açar (39). Ayrıca, kemik iliğinde de novo üretilen T hücrelerinin otoimmün miyokardit patogeneğinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (40).

Son faz ise doku yeniden şekillenmesi ve onarımının devam ettiği kronik fazdır. Bu evrede inflamatuvar yanıtın devam etmesi ile myopati süreci başlar. Kardiyak yapı ve fonksiyonlarının değişmesi ile yeniden şekillenmeye uğrayabilir ve bu da dilate kardiyomyopatinin gelişmesine yol açar. Hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklıktan kaynaklanan inflamasyon süreci kalbin interstisyel kollajen ve elastin çerçevesini sindirebilen ve sırayla inflamasyona katılabilen matriks metalloproteinazların güçlü aktivatörleri olan sitokinlerin salınmasına da yol açabilir. Ürokinaz tipi plazmin gen aktivatörü de dahil olmak üzere bir matriks metalloproteinaz ailesi, kardiyak dilatasyon ve inflamasyona katkıda bulunur. Ayrıca transforme edici büyüme faktörü gibi sitokinlerin aktivasyonu ve salınımı fibrozise yol açan diğer profibrotik faktörlerdir. Nihai olarak, eşlik eden sistolik ve diyastolik disfonksiyon ile ilerleyici kalp yetmezliği gelişebilir (41). Bir diğer sorumlu tutulan mekanizma ise indüklenabilir nitrik oksit sentaz aktivitesinin artışıdır. *Coxsackievirus B3* miyokarditinin değerlendirildiği hayvan deneylerinde nitrik oksitin miyokard dokusunda 4. günde ortaya çıktığı, 8. günde pik yaptığı ve virüs inokülasyonundan 1 ay sonra dokuda saptandığı bildirilmiştir. Virüse karşı bağışıklık savunmasının bir parçası gibi görünen yüksek nitrik oksit seviyeleri, konak doku için toksik olabilir ve ventriküler dilatasyonu teşvik edebilir (42). İnterferon beta alan hastalarda yapılan çalışmalar, tip 1 interferonların sadece viral yükü değil, aynı zamanda etkilenen kardiyak hücrelerin yeniden şekillenmesini de modüle edebildiğini göstermektedir. Miyokardit sonrası genişlemiş bir kalbin tedavisinde anjiyotensin modülatörleri ve  $\beta$  blokerler gibi terapötik ilaçlar, yeniden şekillenme sürecini değiştirir ve aynı derecede etkilidir (43).

## KAYNAKLAR

1. 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.
2. 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;34(33):2636–48, 2648a-2648d.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec;76(25):2982–3021.

4. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation*. 2018 Sep;138(11):1088–99.
5. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, et al. Incidence and etiology of sudden cardiac arrest and death in high school athletes in the United States. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier; 2016. p. 1493–502.
6. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ, Estes NAM 3rd, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Guidelines. *Circulation*. 2015 Dec;132(22):e273–80.
7. Kytö V, Saraste A, Voipio-Pulkki L-M, Saukko P. Incidence of fatal myocarditis: a population-based study in Finland. *Am J Epidemiol*. 2007;165(5):570–4.
8. Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol*. 2003;34(5):497–503.
9. WAKAFUJI S, OKADA R. Twenty Year Autopsy Statistics of Myocarditis Incidence in Japan: The 10th conference on the 10th conference on prevention for rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Jpn Circ J*. 1986;50(12):1288–93.
10. Passarino G, Burlo P, Ciccone G, Comino A. Prevalence of myocarditis at autopsy in Turin, Italy. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121(6):619.
11. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res*. 2001;50(2):290–300.
12. Gore I, Saphir O. Myocarditis: a classification of 1402 cases. *Am Heart J*. 1947;34(6):827–30.
13. Mason JW, O'connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med*. 1995;333(5):269–75.
14. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *Jama*. 2006;296(15):1867–76.
15. Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(4):270–83.
16. Cooper, Leslie T. Knowlton KU. Myocarditis. In: *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Twelfth Ed. 2022. p. 1077–90.
17. Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, Deguchi H, Kawamura K, Isomura T, et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov;36(6):1920–6.
18. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schönian U, Maisch B, Investigators E. The European Study of Epidemiology and treatment of cardiac inflammatory diseases (ESETCID) first epidemiological results. *Herz*. 2000;25(3):279–85.
19. Breinholt JB, Moulik M, Dreyer WJ, Denfield SW, Kim JJ, Jefferies JL, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J Hear lung Transplant*. 2010;29(7):739–46.
20. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper Jr LT, Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier; 2009. p. 1001–9.

21. Anderson DW, Virmani R, Reilly JM, O'Leary T, Cunnion RE, Robinowitz M, et al. Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(4):792-9.
22. Hidron A, Vogenthaler N, Santos-Preciado JI, Rodriguez-Morales AJ, Franco-Paredes C, Rassi Jr A. Cardiac involvement with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):324-49.
23. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet.* 1999;354(9193):1841-5.
24. Chikwava KR, Savell VH, Boyd TK. Fatal cephalosporin-induced acute hypersensitivity myocarditis. *Pediatr Cardiol.* 2006;27(6):777-80.
25. Saltzberg MT. Secondary and infiltrative cardiomyopathies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2000;2(5):373-83.
26. Gupta S, Markham DW, Drazner MH, Mammen PPA. Fulminant myocarditis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(11):693-706.
27. Kuhl U, Lassner D, Dorner A, Rohde M, Escher F, Seeborg B, et al. A distinct subgroup of cardiomyopathy patients characterized by transcriptionally active cardiotropic erythrovirus and altered cardiac gene expression. *Basic Res Cardiol.* 2013;108(5):372.
28. Sharma AN, Stultz JR, Bellamkonda N, Amsterdam EA. Fulminant myocarditis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Cardiol.* 2019;124(12):1954-60.
29. Cooper LTJ. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009 Apr;360(15):1526-38.
30. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circ Res.* 2016 Feb;118(3):496-514.
31. Liu PP, Opavsky MA. Viral myocarditis: receptors that bridge the cardiovascular with the immune system? Vol. 86, *Circulation research.* Am Heart Assoc; 2000. p. 253-4.
32. Noutsias M, Fechner H, de Jonge H, Wang X, Dekkers D, Houtsmuller AB, et al. Human coxsackie-adenovirus receptor is colocalized with integrins  $\alpha\beta 3$  and  $\alpha\beta 5$  on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections. *Circulation.* 2001;104(3):275-80.
33. Coyne CB, Bergelson JM. Virus-induced Abl and Fyn kinase signals permit coxsackievirus entry through epithelial tight junctions. *Cell.* 2006;124(1):119-31.
34. Bowles NE, Towbin JA. Molecular aspects of myocarditis. *Curr Infect Dis Rep.* 2000;2(4):308-14.
35. Xiong D, Yajima T, Lim B-K, Stenbit A, Dublin A, Dalton ND, et al. Inducible cardiac-restricted expression of enteroviral protease 2A is sufficient to induce dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2007;115(1):94-102.
36. Shi Y, Fukuoka M, Li G, Liu Y, Chen M, Konviser M, et al. Regulatory T cells protect mice against coxsackievirus-induced myocarditis through the transforming growth factor  $\beta$ -coxsackie-adenovirus receptor pathway. *Circulation.* 2010;121(24):2624-34.
37. Kawai C, Matsumori A. Dilated cardiomyopathy update: infectious-immune theory revisited. *Heart Fail Rev [Internet].* 2013;18(6):703-14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9401-z>
38. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, You Li Y, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2000;35(3):537-44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109799006002>

39. Sagar S, Liu PP, Cooper Jr LT. Myocarditis. *Lancet*. 2012;379(9817):738–47.
40. Ratcliffe NR, Wegmann KW, Zhao RW, Hickey WF. Identification and characterization of the antigen presenting cell in rat autoimmune myocarditis: evidence of bone marrow derivation and non-requirement for MHC class I compatibility with pathogenic T cells. *J Autoimmun*. 2000 Nov;15(3):369–79.
41. Lee JK, Zaidi SHE, Liu P, Dawood F, Cheah AYL, Wen W-H, et al. A serine elastase inhibitor reduces inflammation and fibrosis and preserves cardiac function after experimentally-induced murine myocarditis. *Nat Med*. 1998;4(12):1383–91.
42. Mikami S, Kawashima S, Kanazawa K, Hirata K, Katayama Y, Hotta H, et al. Expression of nitric oxide synthase in a murine model of viral myocarditis induced by coxsackievirus B3. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;220(3):983–9.
43. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, et al. Interferon- $\beta$  treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003;107(22):2793–8.