

Bölüm 7

ÇOCUKLARDA AKUT MİYOKARDİT VE TEDAVİSİ: GÜNCEL BİLGİLER

Ufuk Utku GÜLLÜ¹

GİRİŞ

Miyokardit kalbin kas dokusunun inflamasyonla seyreden bir hastalığıdır ¹. Bu hastalıkta miyositlerin nekrozu ve buna bağlı inflamatuvar infiltrat görülür. Özellikle çocuklarda tanısı zor konulur ve ciddi şüphe gerektirir. Hastalığın klinik belirtileri basit göğüs ağrısından ciddi kalp yetmezliğine kadar değişebilir ve maalesef ani ölüm de her an gelişebilir ².

Çocuklarda miyokarditin ana nedeni viral enfeksiyonlardır, ancak diğer birçok ajan da hastalığa neden olabilir ³. İmmün sistem hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynar. Sekelsiz iyileşebileceği gibi inflamatuvar kardiyomyopati de gelişebilir. Ancak prognozu öngörececek risk faktörü tespit edilememiştir ⁴. Miyokardit tedavisi üzerinde hala çalışmalar devam etmektedir ve sunulan kanıtlar yeterince güçlü değildir ⁵. Bu derlemede çocuklarda miyokardit ve tedavisine dair bilinenleri genel olarak sunduk.

EPİDEMİYOLOJİ

Miyokardit çocuklarda nadirdir ve tahmini yıllık insidansı 100.000 çocukta 0,5 ile 2 arasında bildirilmiştir ^{6,7}. İki yaşından küçüklerde ve 13-18 yaş arasında pik yapar ⁸. Risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, beyaz ırk ve düşük sosyoekonomik durum yer alır. Hastane içi ölüm yaklaşık %6 olarak bildirilmiştir ⁹.Coxsackievirus B' ye bağlı miyokarditlerde yenidoğanlarda ölüm oranı (%75), daha büyük bebeklere ve çocuklara (%10-25) göre daha yüksektir ¹⁰.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Kardiyoloji BD

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

En yaygın viral nedenleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemlerinin kullanılması ile Parvovirus B-19 ve Herpes virüs tip 6 olarak tespit edilmiştir. Diğer viral nedenleri Enteroviruslar, Koksakivirus, Epstein Barr Virüs (EBV), Ekovirus, Poliovirus, Sitomegalovirüs (CMV) ve Adenovirus ilk sıralarda etken olarak yer alırlar ^{11, 12}.

İçinde bulunduğumuz pandemik dönemde SARS-CoV-2 virüsü miyokardite neden olduğu ve özellikle konjenital kalp hastalığı olanlarda kardiyak tutulum gösteren çoklu sistem inflamatuvar sendromunun (MIS-C) neden olduğu gösterilmiştir ^{13, 14}.

Adenovirüs veya Enterovirüs gibi kardiyotropik ve vaskülotropik virüsler doğrudan kardiyak miyositlere zarar verir. Parvovirüs B-19 ve Herpes virus gibi virüsler latent kalabilir. Virüsler hücrel immüniteyi uyarır ve sitokin fırtınasına neden olabilirler. Virüsler ortadan kaldırılamazsa inflamasyon kronikleşebilir ve kardiyak otoantikörlerin üretimini ve otoimmün reaksiyonu indükleyebilir ⁴.

Trypanosoma Cruzi, Güney Amerikada yaygın olarak görülen, ancak dünyanın farklı yerlerinde giderek daha fazla tanımlanan Chagas hastalığı şeklinde miyokardite neden olabilir ¹⁵.

Daha nadiren, *Mycobacterium Tuberculosis*, *Mycoplasma* ve *Borrelia* türleri, *Toxoplasma Gondii* hastalığı indükleyebilir Ara ve sle gibi sistemik otoimmün hastalıklarda miyokardite neden olabilir. Ayrıca antrasiklin kullanımı, hipersensitivite reaksiyonları ve toksinler da miyokardite neden olabilir ¹⁶.

BELİRTİ VE BULGULAR

Ateş hastaların yarısından çoğunda vardır. Son zamanlarda yapılan çok merkezli bir çalışmada hafif deprese miyokardiyal disfonksiyonu olan hastalar ile orta ve ağır disfonksiyonu olan hastalar karşılaştırıldığında göğüs ağrısı ve solunum zorluğu hafif etkilenen hastalarda daha sık görülürken orta ve ağır etkilenen hastalarda gastrointestinal ve nonspesifik semptomlar daha sık görülmüştür. Dispne ve solunum zorluğunun ise eşit oranlarda görüldüğü bildirilmiştir ⁸.

Kalp yetmezliği bütün yaşlarda görülebilen en sık klinik tablodur. Kalp yetmezliği ile başvuran hastaların durumu, destekleyici bakıma rağmen hızla bozulabilir. Yenidoğanlar ve küçük çocuklar daha yüksek ölüm oranlarına sahiptir. Kan basıncı desteği, ard yükün azaltılması, diüretik tedavisi ve aritminin kontrolü ile hızlı destekleyici bakım erken ölümü önleyebilir. Miyokarditli çocuklarda arit-

miler sık görülür. Ritim bozuklukları arasında, taşikardi bradikardiye göre daha yaygındır (%13'e karşı %6,4). Ventriküler taşikardi, hastanede yatan hastalarda en sık karşılaşılan ritim bozukluğudur ancak ventriküler fibrilasyon, supraventriküler taşikardi ve atriyal taşikardi ve atriyal fibrilasyon da bildirilmiştir. Tam kalp bloğu çocuklarda en sık görülen bradiaritmidir. Miyokarditli hastalarda ani ölüm riski her an için vardır^{9,17}.

TANI

Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Kardiyoloji Derneği ve Federasyonu (WHO/ISFC) tarafından belirtildiği gibi, miyokardit, histolojik, immünolojik ve immünohistokimyasal kriterler kullanılarak endomiyokardiyal biyopsi (EMB) ile teşhis edilen miyokardın inflamatuvar bir hastalığıdır¹⁸. İlk olarak 1987 yılında Dallas kriterleri geliştirilerek miyosit nekrozu ve inflamatuvar infiltrat varlığına göre miyokardit tanısı konuldu ve hala EMB tanıda altın standart olmaya devam etmektedir¹⁹. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MR) de miyokardit tanısında kullanılmaktadır^{20,21}.

EMB veya MR yapılamadığında öykü, belirtiler, bulgular, biyobelirteçler, elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyografik özellikler dahil olmak üzere farklı verilerin birleştirilmesiyle miyokardit tanısından şüphelenilebilir, ancak bunların hiçbiri miyokardit için patognomonik veya spesifik değildir.

EKG ve Ekokardiyografi

Miyokardit şüphesi olan tüm hastalar standart bir elektrokardiyogram (EKG) ile araştırılmalıdır. Ancak koroner iskemik hastalığın pediatrik popülasyonda çok nadir olduğu akılda tutularak klinik durum ile miyokardit akılda tutulmalıdır. Çocuklarda EKG' de sinüs taşikardisi, nonspesifik repolarizasyon bozuklukları, yaygın konkav ST segment yükselmesi, ekstremitelerinde derivasyonlarında düşük voltajlı QRS kompleksleri ve aritmiler görülebilir^{17,22}.

Ekokardiyografi yapılması gereken bir diğer birinci basamak tetkiktir. Elektrokardiyografide olduğu gibi, duyarlılık ve özgüllükten yoksundur, ancak kullanılabilirliği, gerçek zamanlı değerlendirme olasılığı ve çocuklarda bile önemli tolere edilebilirliği sayesinde primer kapak veya konjenital kalp hastalıklarını dışlamak ve hastayı zaman içinde izlemek yararlı olabilir. Ekokardiyografi sol veya sağ sistolik fonksiyonu veya sol ventrikül dilatasyonu, bölgesel duvar hareket anormallikleri, miyokardiyumu, perikardiyal efüzyon, intrakardiyak tromboz ve sekonder kapak yetersizliğini saptayabilir²³.

Laboratuvar Bulguları ve Biyobelirteçler

Yaygın inflamatuvar biyobelirteçler arasında eritrosit sedimantasyon hızı ve C reaktif protein (CRP) bulunur. Perikardit dahil diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi miyokarditte yükselebilirler. Kardiyak biyobelirteçler arasında troponinler, B tipi natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) bulunur. Troponin seviyeleri miyokard hasarında ve akut miyokarditte yükselebilir. Miyokardiyal disfonksiyonlu hastalarda BNP ve NT-proBNP artışı, kardiyak dispneyi kardiyak olmayan nedenlerden ayırabilir ve BNP yükselmesi fulminan miyokarditli çocuklarda kötü prognoz için risk faktörüdür ^{2,14}.

Endomiyokardiyal Biyopsi (EMB)

Sağ ventrikül endomiyokardiyal biyopsisi, miyokardit tanısı için altın standarttır. Miyokard biyopsi bulgularına göre tanı konular ve hastalığın evresi sınıflandırılır. Biyopsi, daha büyük çocuklarda kalp kasından örnek almanın nispeten güvenli ve etkili bir yoludur; ancak hasta veya daha küçük bebeklerde perforasyon riski gözlenir ²⁴. Biyopsi örnekleri, viral etiyojinin PCR ile tespit edilmesinde de yararlıdır ²⁵.

Sintigrafi

Endomiyokardiyal biyopsinin kullanımı, yanlış-negatif sonuç oranının yüksek olması ve pozitif biyopsi bulgusu elde edilse bile kanıtlanmış bir tedavisinin olmaması nedeniyle tartışmalıdır. Bazı otörler endomiyokardiyal biyopsiden önce radyonüklid görüntüleme tekniklerini tarama araçları olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Galyum 67 (67 Ga) sitrat miyokard sintigrafisi, kronik inflamatuvar süreçleri ortaya çıkarmak için yararlıdır. Duyarlı bir testtir ancak düşük özgüllüğü ve prediktif değeri ile sınırlıdır ²⁶.

Kardiyovasküler Manyetik Rezonans (KMR)

Gadolinyumlu manyetik rezonans görüntüleme (MR), miyoperikardit için özel bir protokol aracılığıyla kalp kası iltihabını değerlendirmek için kullanılabilir ²⁷.

TEDAVİ

Miyokardit patogenezinin tam olarak anlaşılmasına nedeni ile tedaviye ilişkin kanıtlar yeterince güçlü değildir.

Semptomatik Tedavi

Pediyatrik miyokardit tedavisinde akut dönemde semptomaya göre tedavi yapılmalıdır. Aritmiler ortaya çıkabilir ve mümkün olan en kısa sürede çözümlenmelidir. Akut

dönem sonrasında ejeksiyon fraksiyonu azalan hastalara kalp yetmezliği tedavisi verilmelidir²⁸. Bir çalışmada hastaneden taburcu olan çocukların yaklaşık %55' inde kalp yetmezliği bildirilmiştir⁸.

Dolaşım Desteği

Kardiyojenik şok ve düşük kalp debisi durumunda inotropik tedavi (epinefrin veya dopamine karşı milrinon) başlanmalıdır. Dirençli vakalarda pediatrik ECMO gibi mekanik dolaşım desteği hayat kurtarıcı olarak kabul edilebilir²⁹. ECMO dışında, miyokarditten etkilenen seçilmiş çocuklar için ileri stratejiler arasında kalp nakli veya sol ventrikül destek cihazı (LVAD) yer alabilir^{30,31}.

İmmünosupresif Tedavi

Aktif viral enfeksiyon yoksa kortikosteroidler hastalığın otoimmün fazında koruyucu ajanlarla birlikte kullanılabilir. Çocuklarda, prednizonun azatioprin veya siklosporin ile kullanıldığı vaka serileri halinde sınırlı çalışmalar vardır^{13,32}.

İntravenöz İmmünglobulin (IVIG)

IVIG anti-inflamatuvar, anti-viral ve immünomodülatör özellikleri nedeni ile pediatrik miyokardit tedavisinde kullanılması önerilmektedir ancak tedavideki yeri için yeterince güçlü kanıtlar yoktur. Ağır miyokarditte kullanılması tavsiye edilmektedir^{3,13}.

Antiviraller

Amerikan kalp derneği (AHA) miyokarditte aktif enfeksiyon durumunda (miyokard içindeki viral kalıcılığın belgelenmesine gerek olmasa bile) antiviral ajanların kullanılmasını önermektedir. Herpes simpleks virüsü için asiklovir; Sitomegalovirüs ve insan Herpes virüsü tip 6 için gansiklovir/valgansiklovir; İnfluenza için oseltamivir ve baloxivir; Adenovirüs için cidofovir; SARS-CoV-2 için remdesivir; ve HIV ve hepatit C için çoklu seçenekler verilir. İmmün sistemi baskılanmış ve normal hastalarda Parvovirüs enfeksiyonlarında IVIG' in antiviral etkinliği bildirilmiştir. Yine de antiviral tedavi için çocuk enfeksiyon uzmanından görüş alınmalıdır³.

TAKİP

Akut fazdan sonra, pediatrik miyokardit sekelsiz olmadan düzelebilir. Biyopsi ile kanıtlanmış miyokarditi olan çocuklarla yapılan bir çalışmada 13 yıllık bir takipten sonra sağkalım %83 olarak bildirilmiştir³³. Takip süresi boyunca düzenli olarak klinik değerlendirme, EKG ve ekokardiyografi yapılmalıdır¹⁶. Kardiyak MR fibrozisi ve kalıcı miyokarditi tespit etmede faydalı olabilir²⁷.

SONUÇ

Miyokardit tanı konulması ve tedavi edilmesi zor bir hastalıktır. EMB tanıda al-tın standart olmaya devam etmektedir. Günümüzde MRG tanıda ve çocuklarda izlemde önemli bir yere sahiptir. Etiyoloji heterojendir (çoğunlukla çocuklarda viral), klinik belirtiler geniş bir yelpazede görülür. Patogenez hakkında edinilen bilgiler tedaviyi düzenleme ve prognoz açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Duman DJMÜSBD. Çocuklarda miyokardit/miyoperikarditlerde güncel yaklaşım tanı, tedavi ve izlem.15(Özel Sayı-1) 21. Mersin Pediatri Günleri Bildiri Kitabı):42-8.
2. Akgül F, Er A, Ulusoy E, Çağlar A, Vuran G, Seven P, et al. Are clinical features and cardiac biomarkers at admission related to severity in pediatric acute myocarditis?: Clinical features and cardiac biomarkers in pediatric acute myocarditis. Arch Pediatr. 2022;29(5):376-80.
3. Law YM, Lal AK, Chen S, Čiháková D, Cooper LT, Jr., Deshpande S, et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;144(6):e123-e35.
4. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. Nat Rev Cardiol. 2021;18(3):169-93.
5. Başar EZ, Borakay D, Akalın F. Myopericarditis in children and adolescent: is the elevated troponin and chest pain as alarming as we thought? Cardiol Young. 2022;32(3):420-4.
6. Özyurt A, Baykan A, Pamukçu Ö, Ceylan Ö, Argun M, Zararsiz G, et al. Akut Miyo/Perikardit Tanısı Alan 28 Çocuk Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi: Bir Salginin Özellikleri/ Retrospective Evaluation of 28 Patients Diagnosed as Acute Myo/Pericarditis: Properties of an Epidemia. 2013;33(4):1166.
7. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. N Engl J Med. 2003;348(17):1639-46.
8. 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;38(6):1175-82.
9. Vasudeva R, Bhatt P, Lilje C, Desai P, Amponsah J, Umscheid J, et al. Trends in Acute Myocarditis Related Pediatric Hospitalizations in the United States, 2007-2016. Am J Cardiol. 2021;149:95-102.
10. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. Circulation. 2008;118(6):639-48.
11. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. J Am Coll Cardiol. 2003;42(3):466-72.
12. Gagliardi MG, Fierabracci A, Pilati M, Chinali M, Bassano C, Saura F, et al. The Impact of Specific Viruses on Clinical Outcome in Children Presenting with Acute Heart Failure. Int J Mol Sci. 2016;17(4):486.
13. Pomiato E, Perrone MA, Palmieri R, Gagliardi MG. Pediatric Myocarditis: What Have We Learned So Far? J Cardiovasc Dev Dis. 2022;9(5).
14. Güllü UU, Güngör Ş, İpek S, Yurttutan S, Dilber C. Predictive value of cardiac markers in the prognosis of COVID-19 in children. Am J Emerg Med. 2021;48:307-11.
15. Malhotra S, Masood I, Giglio N, Pruetz JD, Pannaraj PS. Current knowledge of Chagas-related heart disease among pediatric cardiologists in the United States. BMC Cardiovasc Disord. 2021;21(1):116.

16. Dasgupta S, Iannucci G, Mao C, Clabby M, Oster ME. Myocarditis in the pediatric population: A review. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(5):868-77.
17. Ichikawa R, Sumitomo N, Komori A, Abe Y, Nakamura T, Fukuhara J, et al. The follow-up evaluation of electrocardiogram and arrhythmias in children with fulminant myocarditis. *Circ J.* 2011;75(4):932-8.
18. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93(5):841-2.
19. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Jr., et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1987;1(1):3-14.
20. Gagliardi MG, Bevilacqua M, Di Renzi P, Picardo S, Passariello R, Marcelletti C. Usefulness of magnetic resonance imaging for diagnosis of acute myocarditis in infants and children, and comparison with endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol.* 1991;68(10):1089-91.
21. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-76.
22. Jhamnani S, Fuisz A, Lindsay J. The spectrum of electrocardiographic manifestations of acute myocarditis: an expanded understanding. *J Electrocardiol.* 2014;47(6):941-7.
23. Gursu HA, Cetin, II, Azak E, Kibar AE, Surucu M, Orgun A, et al. The assessment of treatment outcomes in patients with acute viral myocarditis by speckle tracking and tissue Doppler methods. *Echocardiography.* 2019;36(9):1666-74.
24. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21(4):245-74.
25. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(7):1079-87.
26. Schofield R, Menezes L, Underwood SR. Nuclear cardiology: state of the art. *Heart.* 2021.
27. Liguori C, Farina D, Vaccher F, Ferrandino G, Bellini D, Carbone I. Myocarditis: imaging up to date. *Radiol Med.* 2020;125(11):1124-34.
28. Yozgat CY, Yesilbas O, Uzuner S, Bayramova N, Ergun G, Nurmammadova L, et al. The Possible Role of IVIG in the Treatment of Atrial Fibrillation Accompanied by Fulminant Myocarditis in a 12-Year-Old Pediatric Patient. *Case Rep Pediatr.* 2021;2021:6689865.
29. Dimas VV, Morray BH, Kim DW, Almond CS, Shahanavaz S, Tume SC, et al. A multicenter study of the impella device for mechanical support of the systemic circulation in pediatric and adolescent patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90(1):124-9.
30. Antonides CFJ, Schoenrath F, de By T, Muslem R, Veen K, Yalcin YC, et al. Outcomes of patients after successful left ventricular assist device explantation: a EUROMACS study. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):1085-94.
31. Anil AB, Can FK, Turhan S, Zengin N, Anil M, Bakiler AR, et al. The first successful extracorporeal membranous oxygenation treatment in a child with refractory fulminant myocarditis in Turkey. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(12):1036-7.
32. Maisch B, Hufnagel G, Kölsch S, Funck R, Richter A, Rupp H, et al. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. *Herz.* 2004;29(6):624-36.
33. Gagliardi MG, Bevilacqua M, Bassano C, Leonardi B, Boldrini R, Camassei FD, et al. Long term follow up of children with myocarditis treated by immunosuppression and of children with dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2004;90(10):1167-71.