

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Savremena shvatanja etiopatogeneze miokarditisa u dece
Current opinion on etiopathogenesis of myocarditis in children

Bojko Bjelaković^{1,2}, Marija Ćirić Tašić¹

¹Dečja interna klinika, Klinički centar Niš, Niš, Srbija

²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš, Srbija

Sažetak Miokarditis tj. inflamacija tkiva miokarda predstavlja veoma kompleksan klinički entitet koji u mnogim svojim segmentima predstavlja enigmu za lekare i istraživače. Pored virusa koji su u najvećem broju slučajeva glavni inicijatori inflamacije srca u dece, miokarditis može biti uzrokovan i toksinima, ishemijom, mehaničkim oštećenjem, lekovima, ali i imunim reakcijama kod transplantirane dece ili u sklopu sistemskih bolesti vezivnog tkiva. Iako je incidenca klinički manifestnih formi miokarditisa relativno mala, evolucija bolesti i često nepovoljan tok: razvoj dilatantne kardiomiopatije, kliničke slike aritmogene displazije desne komore ili infarkta miokarda i ne retko fulminantni tok bolesti, pridaju mu veliki sociomedicinski značaj. Iako je danas nedvosmisleno pokazano da je ključna komponenta koja određuje način i formu ispoljavanja bolesti kao i njen konačan ishod upravo kvalitet imunog odgovora, još uvek postoje velike dileme vezane za način kliničke evaluacije i terapiju kako dece tako i odraslih osoba sa miokarditisom.

Ključne reči: miokarditis, etiopatogeneza, deca

Summary Myocarditis, inflammation of myocardial tissue is very complex clinical entity, from some point of view it presents serious question for physicians and researchers as well. The most prominent cause for myocardial inflammation in children has been viruses. However, myocarditis might be caused by toxins, ischemia, mechanical damage, drugs, immune reactions in post-transplant children or it might be related to systemic tissue diseases. The incidence of clinically manifested myocarditis is rather low, but the evolution of the disease and frequently uneventful and even fulminant outcome make it significantly important. The key component for clinical presentation and final outcome is the quality of immune response which is no doubt therapeutic dilemma in children as well as in adults.

Keywords: myocarditis, etiopathogenesis, children

Uvod

Miokarditis tj. inflamacija tkiva miokarda još uvek predstavlja veoma kompleksan klinički entitet koji u mnogim svojim segmentima predstavlja enigmu za lekare i istraživače.

Pored virusa koji su u najvećem broju slučajeva glavni inicijatori inflamacije srca u dece, miokarditis može biti uzrokovan i toksinima, ishemijom, mehaničkim oštećenjem, lekovima (penicilin, sulfonamidi, cefalosporini) ali i imunim reakcijama kod transplantirane dece ili u sklopu sistemskih bolesti vezivnog tkiva. Od skora se kao jedan od važnijih etioloških faktora miokarditisa i/ili perikarditisa u dece navodi i vakcina protiv malih boginja.

Iako je incidenca klinički manifestnih formi miokarditisa relativno mala, evolucija bolesti i često nepovoljan tok: razvoj dilatantne kardiomiopatije, kliničke slike aritmogene displazije desne komore ili infarkta miokarda i ne retko fulminantni tok bolesti, pridaju mu veliki sociomedicinski značaj (1,2,3,4,5).

Pored toga prema nekim autopsijskim nalazima miokarditis se sreće u 17 % dece umrle naprasnom srčanom smrću (6). Incidenca klinički neprepoznatih oblika miokarditisa znatno je veća iako je pravi uvid u to moguć tek pronalaženjem lako dostupnog ali i dovoljno specifičnog i senzitivnog markera ove bolesti (7). Dok se u pedijatriji još uvek uvelikoj meri vodi polemika o najsenzitivnijem markeru bolesti, najaktuelniji podaci za odraslu populaciju ukazuju da se porast troponina T registruje tek u 35 % slučajeva patohistološki potvrđenog miokarditisa (8). Sa druge strane drugi serumski markeri miokarditisa, poput komplementa, citokina i antisrčanih antitela još uvek čekaju na kliničku potvrdu.

Koliko je još uvek kompleksno postaviti dijagnozu miokarditisa govori i studija Hauck-a i sar. koji su autopsijskim ispitivanjem biopta srca pokazali da je potrebno najmanje 17 uzoraka srčanog tkiva ne bi li dijagnoza miokarditisa bila ispravno postavljena u 80 % slučajeva (9).

Stoga ne čude ni sadašnje preporuke za biopsiju srca koje su znatno izmenjene i pooštrene i koje se uglavnom indikuju kod najtežih formi popuštanja srca refrakternih na standardnu terapiju sa ili bez pridruženih malignih poremećaja ritma ili pak neke specifične, terapijski zahvalne forme miokarditisa (1).

Interesantni su rezultati Kuhl-a i saradnika koji su ispitujući evoluciju miokarditisa u dece izazvanog parvovirusom opisali ili negativan patohistološki nalaz ili mali broj inflamatornih ćelija (<10 ćelija /mm²) na osnovu standardnih Dallas-ovih kriterijuma (10). Isti uzročnik se često okrivljuje za bol u grudnom košu i često prisutnu kliničku sliku infarkta miokarda kada je diferencijalna dijagnoza prema miokarditisu i drugim uzročnicima infarkta u dece veoma teška (11). Tako je i nastala spekulacija da postoje različiti mehanizmi miokardne destrukcije poput makrofag-zavisnog i limfocit-zavisnog mehanizma, kao i da nedostatak limfocitne predominacije u dece sa parvovirus uzrokovanim miokarditisom ukazuje na njegov neefektivni klirens iz organizma. Postoje i literaturni podaci da je isti virus čest uzročnik poliserozitisa i da se per-kontinuitetom prenosi sa perikarda na miokard, zbog čega se najčešće sreće i u biopu epikarda kada je i patohistološki nalaz često negativan (12).

Iako je danas nedvosmisleno pokazano da je ključna komponenta koja određuje način i formu ispoljavanja bolesti kao i njen konačan ishod upravo kvalitet imunog odgovora, još uvek postoje velike dileme vezane za način kliničke evaluacije i terapiju kako dece tako i odraslih osoba sa miokarditisom (13,14,15).

Potpunijem uvidu u različite kliničke scenarije ove bolesti u velikoj meri doprinose najnovija medicinska saznanja o kompleksnosti patofizioloških dešavanja kako na celularnom tako i na molekularnom nivou. Ipak i pored velikog napretka medicine, danas još uvek nije moguće predvideti da li će imuni odgovor dovesti do klirensa samog virusa iz organizma, kardiomiopatije, fulminantnog miokarditisa ili nekog drugog kliničkog scenarija. Zbog toga se i slikovito reakcija imunog sistema u osoba sa miokarditisom opisuje kao mač sa dve oštrice.

Veliki broj literaturnih podataka ukazuje da u slučaju prejakog imunog odgovora bolest najčešće ima rapidno progresivni tok, dok je nasuprot tome, u slučaju preslabog ili neadekvatnog imunog odgovora česta progresija bolesti do stadijuma kongestivne srčane insuficijencije. U prvom slučaju i pored veoma teške kliničke slike i neizvesne kratkoročne prognoze, dugoročna prognoza bolesti jeste odlična, dok je u drugom slučaju situacija većinom obrnuta. Klinička slika je većinom nespecifična ili čak neprepoznata, a pacijenti u značajnom procentu bivaju dijagnostikovani tek u stadijumu dilatantne kardiomiopatije.

Otkriće genoma kardiotropnih virusa u značajnom procentu osoba sa "idiopatskom" dilatantom (CMP) ili aritmogenom kardiomiopatijom desne komore (ARCV), ali ne i osoba sa valvularnom ili ishemijskom kardiomiopatijom, takođe ukazuje da su kvalitet i kvantitet imunog odgovora ključne pretpostavke u različitom kliničkom ispoljavanju i evoluciji ove bolesti, a da je neprepoznati virusni miokarditis

najverovatniji etiološki faktor u nastanku idiopatske CMP ili ARCV.

U kojoj je meri značajan kvalitet imunog odgovora govore i epidemiološki podaci da deca sa miokarditisom koji se klinički prezentuje pod slikom akutne dilatantne kardiomiopatije, a koja uz to imaju neku od autoimunih bolesti ili timom najčešće imaju najsumorniju prognozu (19). Iako će bolje upoznavanje genetike i epigenetike sigurno doprineti boljem uvidu zašto isti virusi kod nekih dovode, a kod drugih ne dovode do upale miokarda, trenutno najaktuelnija dilema jeste da li sam genom virusa u miokardu dovodi do nepovoljne progresije bolesti ili su to pak karakteristike samog inflamatornog infiltrata srca. U studijama prvenstveno nemačkih autora se aktuelno kao najvažniji nepovoljan prognostički faktor vezan za konačan ishod miokarditisa navodi specifičan inflamatorni infiltrat koji karakteriše prisustvo inflamatornih ćelija sa pojačanom ekspresijom HLA molekula druge klase, nezavisno od prisustva genoma virusa (20).

Etiopatogeneza

Najprošćenije shvatanje etiopatogeneze miokarditisa se svodi na to da miokarditis ima četiri faze, pri čemu se preinfektivna ili nulta faza karakteriše viremijom uslovnog patogena koji može ali i ne mora da izazove bolest.

Ono što je najbitnije za ovu fazu bolesti jeste činjenica da se pojedina stanja poput neuhranjenosti organizma, trudnoća, veliki napor, nedostatak sna, deficijencija selena kao i polni hormone češće opisuju kao predisponirajući faktori kod osoba sa miokarditisom iako epidemiološki podaci ukazuju da ne postoji različita sklonost ka nastanku drugih infekcija kod osoba koje su preležale i osoba koje nisu preležale miokarditis (13). Obimnije genetske studije na ljudima koji su preležali miokarditis nedostaju ali se lokus HLA-DQ i CD45 polimorfizam navode kao mogući genetski faktori za nastanak bolesti (21,22). Intrigantan je i podatak dobijen eksperimentom na miševima sa deficitom selena kojim je intraperitonealno dat avirulentni soj coxackiae virusa (CVB3/0), da isti soj virusa mutira i prelazi u virulentni soj (23).

Sledeća faza u nastanku miokarditisa jeste akutna faza bolesti kojoj sa kliničkog aspekta odgovara klinička slika fulminantnog ili akutnog miokarditisa.

Ova faza se karakteriše ulaskom virusa u ćeliju miokarda i aktivacijom imune kaskade iako se zna da za pojedini virusi poput humanog herpes virusa 6, Epstein-Barr virusa i virusa influence ne ulaze u kardiomiocit iako dovode do imune aktivacije i posledične upale miokarda (13).

U najčešćem slučaju i najpoželjnijem scenariju nakon inicijalne aktivacije imunog sistema (prva 4 do 5 dana) prvenstveno njegove urođene (antigen nespecifične) komponente dolazi do klirensa virusa iz organizma i samoizlečenja bez većih kliničkih komplikacija i pre nego što dođe do maksimalne aktivacije stečene (antigen specifične) komponente imunog sistema.

Danas se zna da coxsackie i adenovirus koriste isti receptor "coxsackiae-adenovirus receptor (CAR) prilikom internalizacije u ćeliju, a interesantno je stanovište da se veća ekspresija CAR u najmlađem uzrastu povezuje sa povećanom sklonošću dece za razvoj miokarditisa. Njegova ekspresija je najveća u ranom postnatalnom periodu nakon čega se vremenom smanjuje. Pokazano je da je u odsustvu ekspresije za CAR nemoguća inflamacija srca ovim virusima. Pored CAR, coxsackiae virus koristi "decay accelerating factor" (DAF) a adenovirus integrine ($\alpha_{v\beta 3}$ i $\alpha_{v\beta 5}$) kao koreceptore za ulazak u ćeliju. Ispitivanje njihove uloge će verovatno doprineti još detaljnijem uvid u ćelijska i molekularna dešavanja tokom miokardisa (13).

Iako su interferoni, kao veoma potentni antivirusni citokini jedni od prvih i najbolje proučenih medijatora urođenog imunog odgovora na virusnu infekciju, još uvek postoje kontradikcije vezane za njihovu pravu ulogu. Bez obzira na činjenicu da u kulturi ćelija oba tipa interferona (interferon I - interferon α i β i interferon II - interferon γ) inhibiraju porast titra coxsackie virusa B3 virusa (CVB3), eksperimentima "in vivo" na transgeničnim miševima sa deficijencijom receptora za neki od interferona ove dve grupe pokazano je da isti ne inhibiraju porast titra ovog virusa u srcu. Nasuprot tome pokazano je deficijencija receptora za tip I interferona dovodi do značajnog porasta titra CVB3 u jetri, ali ne i u srcu kao i do porasta mortaliteta, dok deficijencija receptora za interferon II izaziva neznatno povećanja titra CVB3 u srcu i jetri. Iako ovi rezultati ukazuju na sistemski antivirusni efekat, još uvek nije jasno u koje je meri endogeni interferonski sistem značajan za ranu kontrolu virusne infekcije srca. Pored toga još uvek nije ispitana uloga egzogene administracije interferona i njen efekat na srce i druge organe (13,25). Poslednji radovi ukazuju i na značajnu ulogu mastocita, moćnih proinflamatornih ćelija koje u velikoj meri utiču na etiopatogenezu miokarditisa sintezom interferona. Odatle je i proizašla studija gde je pokazan povoljan efekat H1 antihistamika na eksperimentalno izazvan miokarditis encefalomiokarditis virusom u miševa. (26,27)

Kao sastavni deo antigen nespecifičnog imunog odgovora, otkriće "Toll like receptora" (TLR) je dovelo do novih pomaka u shvatanju etiopatogeneze miokarditisa. Za razliku neznatne ekspresije informacione RNK (mRNK) za TLR 7, TLR 8, TLR 9 ekspresija mRNK za TLR 3 i TLR 4 u srcu je jasna i značajna (29).

S obzirom na podatke o odsustvu antivirusnog efekta endogenog interferonskog signalnog mehanizma u srcu, nije još uvek jasno da li TLR signalna indukcija interferona ima uticaja na proliferaciju virusa ili su značajni sasvim drugi signalni mehanizmi.

U prilog tome govori eksperiment da "nokaut" miševi za TLR3 receptore koji su inficirani encefalomiokarditis virusom (EMCV) i koji imaju mnogo izraženiju virusnu replikaciju i miokardno oštećenje u poređenju sa divljim "TLR3 pozitivnim" miševima.

Interesantno je da je kod istih za razliku od smanjenja inflamatornih citokina poput TNF alfa, IL 1 - beta i IL - 6 došlo do paradoksalnog porasta interferona - beta što sugerise na da TLR zavistan urođeni imuni odgovor može aktivirati još uvek nepoznati interferon nezavisni antivirusni mehanizam u srcu (30).

Iako su mehanizmi u sklopu signalne aktivacija posredovani preko TLR4 nepoznati, TLR4 deficijencija takođe dovodi do povećanog titra CVB3 virusom inficiranih miševa.

Uloga drugih TLR nije u potpunosti poznata ali je pokazano da deficijencija mijeloid diferencijujućeg faktora (MyD88) glavnog adaptornog molekula za grupu TLR, dovodi do paradoksalnog smanjenja CVB3 titra inficiranih miševa i boljeg preživljavanja. Ovaj prilično neočekivan rezultat sugerise na kompleksnost TLR signalne regulacije u srcu (31). Spekulacije su da MyD88 nezavistan antivirusni signalni put može biti pojačan u odsustvu MyD88 tokom CVB3 infekcije ili da MyD88 zavistan signalni put aktivacije može aktivirati CVB3 replikaciju nepoznatim mehanizmima (32).

Novija naučna saznanja ukazuju da u prepoznavanju virusne double-stranded RNA-e (dsRNA-ze) koja se nakon internalizacije nalazi u citozolu, učestvuju i dve RNA helikaze: retinoidnom kiselinom indukovani protein I (RIG-I) i melanoma diferencijujući vezani gen 5 (MDA-5). Slično tome intracelularna virusna DNA može biti prepoznata od strane DNA zavisnog aktivatora interferon regulatornih faktora poznatih kao (DAI ili DLM-1/ZBP1). RIG je esencijalna za prepoznavanje paramikso virusa, virusa influence i "Japanase encefalitis virusa" dok je MDA-5 kritična za prepoznavanje EMCV i sintetskih analoga dsRNA (33,34).

Kao još jedan od značajnijih antivirusnih sistema navodi se uloga JAK-STAT signalnog mehanizma kardiomiocita. Danas se zna da ovaj mehanizam takođe ima jak antivirusni efekat koji može biti suprimiran inhibicijom supresora citokinskog signalnog mehanizma (SOCS1 i SOCS3). Pored toga pokazano je da SOCS familija proteina ima negativan uticaj na regulaciju janus kinaze i signalnih transduktora - takozvanog STAT signalnog mehanizma odgovornog za aktivaciju transkripcije citokin odgovornih gena uključujući i SOCS proteine. Pokazano je da povećana ekspresija SOCS proteina značajno povećava osetljivost miokarda na infekciju CVB3 virusom.

Kako je ekspresija SOCS familije proteina ograničena samo na kardiomiocite ovaj podatak ukazuje na veoma bitnu ulogu urođenog imunog odgovora u osetljivosti na virusne infekcije kao i navažnost ovog sistema kao potencijalni cilj za buduće terapijske i dijagnostičke strategije (35).

Virusi koji efikasno izbegavaju eliminaciju nakon inicijalne aktivacije imunog sistema počinju replikaciju proizvodeći virusne proteine koji mogu dovesti do direktnog miokardnog oštećenja. CVB3 proteaza 2A može specifično razdvojiti tri zglobna regiona distrofina, poremetiti integritet membrane sarkoleme a pokazano je da ista proteaza sama može da sistemski inhibiše sintezu sopstvenih proteina ili izazove kardiomiopatiju. Pored navedenog efekta proteaza 2A i 3C

pokazano je da iste mogu dovesti i do apoptoze aktivacijom spoljnog puta kaspaza-8-posredovan put i unutrašnjeg mitohondrija- posredovanog puta. Sve u svemu smatra se da inhibicija ovih proteaza može biti važan terapijski cilj u osoba sa miokarditisom (36,37). Kao što je već spomenuto interesantno je da deficijencija distrofina sama po sebi povećava osetljivost miokarda na infekciju CVB3 pospešujući virusnu propagaciju na susedne kardiomiocite. Posmatrajući ulogu distrofina u nastanku dilatantne kardiomiopatije (CMP) čini se da u slučaju Duchennove i Beckerove distrofije postoji povećana osetljivost kardiomiocita na virusnu infekciju usled anomalija u distrofin-glikoproteinskom kompleksu i moguće je da rekurentne virusne infekcija srca u ovih bolesnika dovode do nastanka CMP (38).

U mnogobrojnim kliničkim i eksperimentalnim studijama je pokazano da ozbiljnijim patohistološkim promenama kardiomiocita kao i kliničkom pogoršanju osnovne bolesti prethodi infiltracija miokarda T limfocitima kao i da se ista ćelijska invazija javlja između 7. i 14. dana od dana inokulacije kada i praktično počinje i aktivacija stečenog imunog sistema.

Pored aktivacije T limfocita u ovoj fazi se javlja i specifična imunološka kaskada u kojoj važnu ulogu imaju i NK ćelije i makrofazi.

Smatra se da NK ćelije imaju kardioprotektivnu ulogu i da limitiraju replikaciju virusa, dok se T ćelije okrivljuju za nastanak miokardnog oštećenja. Makrofagi se pak okrivljuju za aktivaciju citokina koji su se u eksperimentima na miševima pokazali kako toksični tako i protektivni za srce (39). Ova infiltracija dovodi do protivrečnog uticaja: klirensa virusa koji je poželjan i miokardne nekroze koja je štetna. Pretpostavlja se da u ovoj fazi bolesti zbog molekularne mimikrije virusa T ćelije mogu neselektivno napasti kardiomiocite i dovesti do posledične masivne nekroze. Kako su kardiomiociti terminalno diferentovane ćelije, nesposobne za dalje deljenje T ćelijski posredovana virusna eliminacija udružena sa miokardnim oštećenjem predstavlja nepovoljan scenario u poređenju sa infekcijom drugih tkiva sposobnih za reparaciju. To rezultiralo i pojavom novih terapijskih shema, i to prvenstveno uvođenje imunomodulatorne i imunosupresivne terapije (40). Pokazano je da nokaut miševi za CD4+ T Ly (helper T limfociti) i CD8+ T Ly (citotoksični T limfociti) imaju manji mortalitet i manje izražen miokarditis nakon CVB3 infekcije. Interesantno je i da uprkos kompletnej ablaciji CD4+ (Helper) i CD8+ T (citotoksičnih) T Ly ćelija, nije nađena značajna razlika u titru virusa 4 i 7 dana nakon CVB3 infekcije ukazujući na značaj T ćelijski nezavisnog mehanizma u klirensu virusa iz organizma. Ista situacija je registrovana i sa nokaut miševa za p56lck i CD45 (41,42).

Perzistencija virusnog genoma bez detektibilne viralne replikacije bi odgovarala drugoj fazi bolesti. Iako se dugo smatrala da genom virusa mora biti sposoban za replikaciju ne bi li doveo do razvoja dilatantne kardiomiopatije, eksperiment na transgeničnim miševima sa replikaciono-

nekompetentnim virusima je pokazao da i tako mutiran virus bez mogućnosti formiranja infektivnih viriona, dovodi do patohistoloških promena poput fibroze, degeneracije i hipertrofije kardiomiocita koje su karakteristične za CMP (43).

Ako uopšte ne dođe do eliminacije virusa može doći do razvoja hroničnog miokarditisa i/ili nastanka dilatantne kardiomiopatije kao krajnje konsekvence bolesti što je treća faza bolesti koju karakteriše fibroza i trajno ili privremeno zalečenje uz perzistentnu inflamaciju i viremiju uz razvoj kongestivne srčane isnuficijencije. Na razvoj ove faze je posebno bitan balans između proinflamatornih i profibrotičkih citokina koji se u velikoj meri sintetišu u monocit-sličnim ćelijama koje predstavljaju rezervu koja ćelija koje se mogu diferentovati u monocite ili pak putem transformig faktora beta izazvati fibrozu. Kao nepovoljan prognostički parametar smatraju se nekolicina seroloških markera od kojih je povišena serumska vrednost Fas liganda ili interleukina 10 čija visoka serumska trenutno najsenzitivniji. S obzirom da bolesnici u ovoj fazi bolesti ne mogu biti razlikovani od pacijenata sa CMP oni se leče istom doktrinom što ukazuje ponovo na značaj rane i precizne dijagnostike miokardisa (13,44).

Literatura

1. Cooper L. Myocarditis. N Engl J Med. 2009 Apr 9;360(15):1526-38
2. Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, Frustaci A. Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. J Am Coll Cardiol 2004; 43:2305-13
3. Kearney MT, Colton JM, Richardson PJ, Shah AM. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. Postgrad Med J 2001; 77:4-10
4. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. Heart 2000;84:245-50.
5. Anne M Keogh, Margaret E Billingham, John S Schroeder. Rapid histological changes-in, endomyocardial biopsy specimens after myocarditis Br Heart J 1990;64:406-85.
6. Tavora F, Li L, Burke A. Sudden coronary death in children. Cardiovasc Pathol. 2010 Jul 7.
7. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, et al. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. Pediatrics 2007; 120:1278-1285.
8. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates. Circulation 1997;95:163-8.
9. Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. Mayo Clin Proc. 1989; 64:1235-45.
10. Kuhl U, Pauschinger M, Bock T, et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. Circulation 2003; 108:945-950.
11. Bjelakovic B, Pejčić L, Parezanovic V. Vomiting as the initial clinical presentation of myocardial infarction in children with

- anomalous left coronary artery from the pulmonary trunk. The Turkish Journal of Pediatrics 2008;50:476-479.
12. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006; 114: 1581-90
 13. Toshitaka Yajima, U. Knowlton. Viral Myocarditis: From the Perspective of the Virus *Circulation* 2009;119:2615-2624
 14. M Burch Immune suppressive treatment in paediatric myocarditis: still awaiting the evidence *Heart* 2004;90;1103-1104
 15. Gagliardi MG, Bevilacqua M, Bassano C, Leonardi B, Boldrini R, Camassei FD, Fierabracci A, Ugazio AG, Bottazzo GF. Long term follow up of children with myocarditis treated by immunosuppression and of children with dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2004 Oct;90(10):1103-4.
 16. Caruso A, Rotola A, Comar M, Favilli F, Galvan M, Tosetti M, Campello C, Caselli E, Alessandri G, Grassi M, Garrafa E, Cassai E, Di Luca D. HHV-6 infects human aortic and heart microvascular endothelial cells, increasing their ability to secrete proinflammatory chemokines. *J Med Virol*. 2002;67:528-533.
 17. Caruso A, Favilli F, Rotola A, Comar M, Horejsh D, Alessandri G, Grassi M, Di Luca D, Fiorentini S. Human herpesvirus-6 modulates RANTES production in primary human endothelial cell cultures. *J Med Virol*. 2003;70:451-458.
 18. Beck MA, Kolbeck PC, Rohr LH, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. *J Med Virol*. 1994;43:166-170.
 19. Cooper LT Jr. Giant cell myocarditis: diagnosis and treatment. *Herz*. 2000 May;25(3):291-8.
 20. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, Lindinger A, Bohm M. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008 Aug 5;118(6):639-48.
 21. Tchilian EZ, Gil J, Navarro ML, Fernandez-Cruz E, Chapel H, Misbah S, Ferry B, Renz H, Schwitzer R, Beverley PC. Unusual case presentations associated with the CD45 C77G polymorphism. *Clin Exp Immunol*. 2006;146:448-454.
 22. Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, Kurt-Jones EA, Krithivas A, Hong JS, Horwitz MS, Crowell RL, Finberg RW. Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science*. 1997;275:1320-1323.
 23. Shi Y, Chen C, Lisewski U, Wrackmeyer U, Radke M, Westermann D, Sauter M, Tschöpe C, Poller WC, Klingel C, Gotthardt M. Cardiac deletion of the Coxsackievirus-adenovirus receptor abolishes Coxsackievirus B3 infection and prevents myocarditis in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1219-1226.
 24. Kashimura T, Kodama M, Hotta Y, Hosoya J, Yoshida K, Ozawa T, Watanabe R, Okura Y, Kato K, Hanawa H, Kuwano R, Aizawa Y. Spatiotemporal changes of coxsackievirus and adenovirus receptor in rat hearts during postnatal development and in cultured cardiomyocytes of neonatal rat. *Virchows Arch*. 2004;444:283-292
 25. Wessely R, Klingel K, Knowlton KU, Kandolf R. Cardiospecific infection with coxsackievirus B3 requires intact type I interferon signaling: implications for mortality and early viral replication. *Circulation*. 2001;103:756-761.
 26. Higuchi H, Hara M, Yamamoto K, Miyamoto T, Kinoshita M, Yamada T, Uchiyama K, Matsumori A. Mast cells play a critical role in the pathogenesis of viral myocarditis. *Circulation*. 2008 Jul 22;118(4):363-72.
 27. Matsumori A, Yamamoto K, Shimada M. Cetirizine a histamine H1 receptor antagonist improves viral myocarditis. *J Inflamm (Lond)*. 2010 Aug 4;7:39.
 28. Lozano MD, Rubocki RJ, Wilson JE, McManus BM, Wisecarver JL. Human leukocyte antigen class II associations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Myocarditis Treatment Trial Investigators. *J Card Fail*. 1997; 3: 97-103.
 29. Zarembek KA, Godowski PJ. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines. *J Immunol*. 2002;168:554-561.
 30. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S, Lipford G, Wagner H, Bauer S. Species-specific recognition of singlestranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science*. 2004;303: 1526-1529.
 31. Fairweather D, Yusung S, Frisancho S, Barrett M, Gatewood S, Steele R, Rose NR. IL-12 receptor beta 1 and Toll-like receptor 4 increase IL-1 beta- and IL-18-associated myocarditis and coxsackievirus replication. *J Immunol*. 2003;170:4731-4737.
 32. Fuse K, Chan G, Liu Y, Gudgeon P, Husain M, Chen M, Yeh WC, Akira S, Liu PP. Myeloid differentiation factor-88 plays a crucial role in the pathogenesis of Coxsackievirus B3-induced myocarditis and influences type I interferon production. *Circulation*. 2005;112:2276-2285.
 33. Kato H, Takeuchi O, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Matsui K, Uematsu S, Jung A, Kawai T, Ishii KJ, Yamaguchi O, Otsu K, Tsujimura T, Koh CS, Reis e Sousa C, Matsuura Y, Fujita T, Akira S. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature*. 2006;441:101-105.
 34. Gitlin L, Barchet W, Gilfillan S, Cella M, Beutler B, Flavell RA, Diamond MS, Colonna M. Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic:polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:8459-8464.
 35. Yasukawa H, Yajima T, Duplain H, Iwatate M, Kido M, Hoshijima M, Weitzman MD, Nakamura T, Woodard S, Xiong D, Yoshimura A, Chien KR, Knowlton KU. The suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS1) is a novel therapeutic target for enterovirus-induced cardiac injury. *J Clin Invest*. 2003;111:469-478.
 36. Chau DH, Yuan J, Zhang H, Cheung P, Lim T, Liu Z, Sall A, Yang D. Coxsackievirus B3 proteases 2A and 3C induce apoptotic cell death through mitochondrial injury and cleavage of eIF4G1 but not DAP5/ p97/NAT1. *Apoptosis*. 2007;12:513-524.
 37. Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, Knowlton KU. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med*. 1999;5:320-326.
 38. Xiong D, Lee GH, Badorff C, Dörner A, Lee S, Wolf P, Knowlton KU. Dystrophin deficiency markedly increases enterovirus-induced cardiomyopathy: a genetic predisposition to viral heart disease. *Nat Med*. 2002;8: 872-877.
 39. Levine MC, Klugman D, Teach SJ. Update on myocarditis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22 :278-83.
 40. Aziz KU, Patel N, Sadullah T, Tasneem H, Thawarani H, Talpur S. Acute viral myocarditis: role of immunosuppression: a prospective randomised study. *Cardiol Young*. 2010 Oct;20(5):509-15. Epub 2010 Jun 28.
 41. Liu P, Aitken K, Kong YY, Opavsky MA, Martino T, Dawood F, Wen WH, Kozieradzki I, Bachmaier K, Straus D, Mak TW, Penninger JM. The tyrosine kinase p56lck is essential in coxsackievirus B3-mediated heart disease. *Nat Med*. 2000;6:429-434.

42. Irie-Sasaki J, Sasaki T, Matsumoto W, Opavsky A, Cheng M, Welstead G, Griffiths E, Krawczyk C, Richardson CD, Aitken K, Iscove N, Koretzky G, Johnson P, Liu P, Rothstein DM, Penninger JM. CD45 is a JAK phosphatase and negatively regulates cytokine receptor signalling. *Nature*. 2001;409:349 – 354.
43. Wessely R, Klingel K, Santana LF, Dalton N, Hongo M, Jonathan Lederer W, Kandolf R, Knowlton KU. Transgenic expression of replication-restricted enteroviral genomes in heart muscle induces defective excitation-contraction coupling and dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 1998;102:1444 – 1453.
44. *Trends Cardiovasc Med*. 2009 Nov;19(8):247-52. Mechanisms of cardiac fibrosis in inflammatory heart disease. Kania G, Blyszczuk P, Eriksson U.

Primljeno/Received: 28.02.2018.

Prihvaćeno/Accepted: 10.03.2018.

Correspondence to:

Bojko Bjelakovic

Dečja interna klinika, Klinički centar Niš

Zorana Djindjica 81, 18000 Niš, Srbija

Tel: +381184288332

Mob: +381652083321

Fax: +381184238770

E-mail: bojko968@gmail.com
