

Review

Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Myocarditis in Children: A Systematic Narrative Review

Ali Ershad^{1*}

1. Assistant Professor of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, School of Medicine, Sari, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

*Corresponding Author: E-mail: dr.aliershad@gmail.com

(Received 10 January 2026 Accepted 27 March 2026)

Abstract

Background and Objective: Pediatric myocarditis, due to its heterogeneous etiology and wide range of clinical manifestations, is one of the complex challenges in pediatric cardiology. This review aimed to summarize recent advances in the diagnosis, evaluation, and treatment of myocarditis in the pediatric population from 2019 to 2025.

Methods: A systematic narrative review was conducted on articles published between 2019 and 2025 in reputable databases (PubMed, ScienceDirect, and ProQuest). In total, 50 studies that met the inclusion criteria were included in this review.

Results: The findings indicate a diagnostic paradigm shift towards non-invasive methods. Cardiac magnetic resonance imaging with the updated 2018 Lake Louise criteria has been established as the non-invasive gold standard and has increased diagnostic accuracy. Echocardiography with speckle-tracking is useful in detecting subclinical dysfunction. The role of endomyocardial biopsy (EMB) is limited to high-risk and severe cases and is primarily used to guide immunosuppressive therapy. In the field of treatment, supportive care is fundamental and the use of mechanical circulatory support (MCS) is critical in fulminant myocarditis. Although the role of immunomodulatory therapies is controversial, there is evidence of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and targeted therapy based on biopsy. The COVID-19 pandemic introduced new entities, including multisystem inflammatory syndrome in children and post-vaccine myocarditis, which require different management approaches.

Conclusion: Modern management of pediatric myocarditis requires a multifaceted and personalized approach. Integrating advanced imaging, the selective use of EMB, and timely use of MCS, is the key to improve clinical outcomes.

Keywords: *Cardiac magnetic resonance, Diagnosis, Immunomodulation, Multisystem inflammatory syndrome in children, Myocarditis, Pediatrics, Treatment*

ClinExc 2026;15(1-27) (Persian).

تشخیص، ارزیابی و درمان میوکاردیت در کودکان: یک مطالعه مروری روایتی نظام مند

علی ارشاد^{*}

چکیده

مقدمه: میوکاردیت در کودکان، به دلیل علت‌های ناهمگن و طیف وسیعی از تظاهرات بالینی آن، همچنان نوعی چالش تشخیصی و درمانی باقی مانده است. این مرور شواهد مربوط به پیشرفت‌ها در تشخیص، ارزیابی و درمان میوکاردیت در کودکان را از سال ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۵ ترکیب می‌کند.

روش کار: یک مرور نظام‌مند روایتی بر مطالعات منتشر شده بین سال‌های ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۵ در پایگاه‌های داده اصلی، از جمله پاب‌مد، ساینس دایرکت و پروکوئست انجام شد. در مجموع، ۵۰ مطالعه، که معیارهای ورود را داشتند، در این بررسی گنجانده شدند.

یافته‌ها: تحولی اساسی به سمت روش‌های تشخیصی غیرتهاجمی مشاهده شده است. تصویربرداری رزونانس مغناطیسی قلب (CMR) با استفاده از معیارهای به‌روز لیک لوئیس (۲۰۱۸) به‌عنوان استاندارد طلایی غیرتهاجمی تثبیت شده است و دقت تشخیصی را به‌طور قابل‌توجهی بهبود می‌بخشد. اکوکاردیوگرافی اسپکل ترکینگ برای شناسایی اختلالات زیربالیانی ارزشمند است. بیوپسی اندومیوکاردیال (EMB) اکنون به‌صورت انتخابی برای موارد پرخطر یا شدید محفوظ است تا روش سرکوب ایمنی هدفمند را هدایت کند. در زمینه درمان، مراقبت‌های حمایتی اساسی است و استفاده از پشتیبانی گردش خون مکانیکی (MCS) در میوکاردیت برق‌آسا بسیار مهم است. اگرچه نقش تعدیل‌کننده‌های سیستم ایمنی بحث‌برانگیز است، شواهدی از اثربخشی ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) و درمان هدفمند مبتنی بر بیوپسی وجود دارد. همه‌گیری کووید-۱۹ موارد جدیدی از جمله سندرم التهابی چندسیستمی (MIS-C) و میوکاردیت پس از واکسن را معرفی کرد که به رویکردهای مدیریتی متفاوتی نیاز دارند.

نتیجه‌گیری: مدیریت مدرن میوکاردیت کودکان به رویکرد چندوجهی و شخصی‌سازی شده نیاز دارد. ادغام تصویربرداری پیشرفته، استفاده انتخابی از EMB و استفاده به‌موقع از MCS کلید بهبود پیامدهای بالینی است.

واژه‌های کلیدی: میوکاردیت، کودکان، رزونانس مغناطیسی قلب، سندرم التهابی چندسیستمی، درمان، تعدیل سیستم

ایمنی، تشخیص.

۱. استادیار قلب کودکان، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده علوم پزشکی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

E-mail: dr.aliershad@gmail.com

*نویسنده مسئول: مازندران، ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، گروه بیماری‌های کودکان

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۰/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۱۱/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۱/۰۷

مقدمه

میوکاردیت، که به عنوان التهاب عضله قلب تعریف می‌شود، یکی از سخت‌ترین چالش‌ها در بیماری‌های قلب کودکان است (۱). این بیماری قلبی اختلالی پیچیده با گستره اتیولوژیکی ناهمگن، تظاهرات بالینی متغیر و اغلب غیراختصاصی و یک تاریخچه طبیعی مشخص می‌شود که می‌تواند از بهبودی کامل و خودبه‌خودی تا نارسایی قلبی پیش‌رونده، آریتمی‌های تهدیدکننده حیات و مرگ ناگهانی قلبی را شامل شود. میوکاردیت در کودکان یکی از علل اصلی کاردیومیوپاتی اتساعی^۱ است و عامل مهمی در نیاز به پیوند قلب در کودکانی است که قبلاً سالم بودند (۲). تعیین بروز واقعی به دلیل ماهیت تحت بالینی در بسیاری از موارد و نیاز به روش تهاجمی بیوپسی اندومیوکارد^۲ برای تشخیص قطعی در گذشته بسیار دشوار است. با این حال، برآوردها حاکی از بروز تقریباً یک تا دو مورد در هر صد هزار کودک در سال است که پیک قابل توجهی در دوران نوزادی و نوجوانی دارد (۳). اهمیت این بیماری با داده‌هایی برجسته می‌شود که نشان می‌دهند میوکاردیت ممکن است مسئول تا ۲۰ درصد موارد مرگ ناگهانی قلبی در جوانان و نوجوانان باشد و اغلب تنها در کالبدشکافی کشف می‌شود (۴). پیامدهای عمیق تشخیص دیر هنگام یا تشخیص داده‌نشده، ارزیابی مجدد و مستمر پارادایم‌های تشخیصی و درمانی ما را براساس آخرین شواهد بالینی ضروری می‌کند.

پاتوفیزیولوژی میوکاردیت تعامل پیچیده‌ای است بین محرکی که معمولاً عفونت ویروسی است و پاسخ ایمنی میزبان. مدل کلاسیک، مرحله اولیه آسیب مستقیم میوسیت با پاتوژن را توصیف می‌کند و به دنبال آن، مرحله دوم تحت اثر پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی میزبان است. این مرحله ثانویه، که با لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها و ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی، مانند فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا^۳، اینترلوکین-۱ (IL-1)

۱) و اینترلوکین-۶ (IL-6) هدایت می‌شود، مسئول اکثر آسیب‌های میوکارد است که به ادم، نکروز و فیبروز منجر می‌شود (۵). درحالی‌که ویروس‌های با تمایل درگیری قلبی، مانند اترئوویروس‌ها (برای مثال، Cocksackievirus B)، آدنوویروس‌ها و پاروویروس B19 به‌طور سنتی مقصر اصلی در نظر گرفته می‌شوند، چشم‌انداز اتیولوژیک دائماً در حال تکامل است (۶).

دهه گذشته شاهد شناخت فزاینده هریس ویروس انسانی ۶ (HHV-6) و مهم‌تر از همه، کروناویروس جدید SARS-CoV-2 به‌عنوان پاتوژن‌های مهم بوده است (۷). علاوه بر این، اتیولوژی‌های غیرعفونی، از جمله واکنش‌های حساسیت بیش از حد به داروها، قرار گرفتن در معرض سموم و بیماری‌های خودایمنی سیستمیک (برای مثال، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، بیماری کاوزاکی، میوکاردیت سلول غول آسا)، در زیرمجموعه‌ای از موارد نقش دارند که هر کدام نیازمند رویکرد مدیریتی متفاوتی هستند (۸). این تنوع اتیولوژیک چالشی اساسی است؛ زیرا شناسایی محرک خاص از طریق روش‌هایی مانند EMB می‌تواند پیامدهای درمانی و پیش‌آگهی مستقیمی داشته باشد، اما اغلب در بالین قابل دستیابی نیست (۹).

تظاهرات بالینی میوکاردیت کودکان بسیار متغیر است و اغلب بیماری‌های شایع‌تر و خوش‌خیم دوران کودکی را تقلید می‌کند. نوزادان ممکن است با علائم غیراختصاصی، مانند تغذیه ضعیف، تحریک‌پذیری، بی‌حالی و تب ظاهر شوند، درحالی‌که کودکان بزرگ‌تر و نوجوانان ممکن است درد قفسه سینه، تنگی نفس، عدم تحمل ورزش یا تپش قلب را گزارش کنند (۱۰). این تنوع بالینی مانع تشخیصی بزرگی برای پزشکان خط مقدم در بخش‌های اورژانس و مراکز مراقبت‌های اولیه است. چشمگیرترین این تظاهرات، میوکاردیت فولمینانت، حالتی از شوک کاردیوژنیک است که با کلاپس ناگهانی و شدید قلبی-عروقی در کودکانی که قبلاً سالم بود مشخص می‌شود و به مداخله

1. Cardiomyopathy

2. EMB

3. TNF α

فوری و تهاجمی با اینوتروپ‌ها و حمایت مکانیکی گردش خون نیاز دارد (۱۱). این طیف بالینی گسترده به شک بالینی قوی و رویکرد تشخیصی پیچیده و چندوجهی نیاز دارد.

از نظر تاریخی، ابزارهای تشخیصی برای میوه‌کاردیت پر از محدودیت بوده است. الکتروکاردیوگرافی استاندارد (ECG) ممکن است یافته‌های غیراختصاصی، مانند تاکی کاردی سینوسی، تغییرات موج ST-T یا آریتمی بطنی، را نشان دهد و نشانگرهای زیستی قلبی مانند تروپونین T یا I، درحالی‌که برای آسیب میوسیت حساس هستند، فاقد ویژگی برای میوه‌کاردیت هستند و می‌توانند در موارد اثبات‌شده با بیوپسی، به‌ویژه در اشکال مزمن بیماری، طبیعی باشند (۱۲). اکوکاردیوگرافی برای ارزیابی عملکرد بطنی، ناهنجاری‌های حرکتی دیواره‌ای منطقه‌ای و افیوژن پریکاردیال ضروری است، اما یافته‌های آن برای میوه‌کاردیت پاتوگنومونیک نیست. برای چندین دهه، EMB به‌عنوان «استاندارد طلایی» برای تشخیص تأیید شد و شواهد هیستوپاتولوژیک مستقیم التهاب را براساس معیارهای دالاس ارائه می‌داد (۱۳، ۱۲). با این حال، کاربرد EMB، به‌دلیل ماهیت تهاجمی، خطرهای مرتبط (سوراخ‌شدن، آریتمی، تامپوناد) و خطای قابل توجه نمونه برداری، با حساسیت گزارش‌شده ۲۰ تا ۳۰ درصد به‌دلیل ماهیت اغلب تکه‌تکه و کانونی التهاب، به‌شدت محدود شده است (۱۳، ۱۴). این محدودیت‌ها نیاز مبرم به ابزار تشخیصی قابل اعتماد و غیرتهاجمی را ایجاد کرد؛ نقشی که به‌طور فزاینده‌ای با رزونانس مغناطیسی قلب (CMR) پر شده است.

اگرچه برخی شواهد اخیر نقش EMB را نه‌تنها برای تشخیص، بلکه به‌عنوان ابزاری ضروری برای هدایت درمان احیا کرده است، کار محققانی مانند فروستاچی و چیمنتی نشان داده است که نوعی رویکرد هدایت‌شده با بیوپسی برای شناسایی زیرگروه‌های خاص میوه‌کاردیت، که از درمان سرکوب‌کننده سیستم ایمنی هدفمند سود می‌برند، بسیار مهم است. در نتیجه، آن‌ها را از مواردی

که چنین درمانی بی‌اثر یا حتی مضر است، متمایز می‌کند (۱۵، ۱۶). این موضوع پارادایم را از تشخیص ساده به طبقه‌بندی درمانی تغییر داده است و نیاز مبرم به ادغام تصویربرداری غیرتهاجمی پیشرفته با آزمایش‌های تهاجمی انتخابی و با بازده بالا ایجاد کرده است.

سؤال اصلی پژوهشی که این مرور را هدایت می‌کند دوگانه است: اول، چالش‌های پایدار و نوظهوری که پزشکان در تشخیص و درمان میوه‌کاردیت در جمعیت کودکان با آن مواجه هستند چیست؟ دوم، مهم‌ترین یافته‌ها و پیشرفت‌های جدید در مدیریت و درمان این بیماری بین سال‌های ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۵ چیست؟ این دوره زمانی اهمیت ویژه‌ای دارد. این دوره شامل دوران پیش از همه‌گیری و تکامل فناوری CMR و همه‌گیری جهانی کووید-۱۹ است که اشکال جدیدی از میوه‌کاردیت (ویروسی مستقیم، مرتبط با MIS-C و پس از واکسن) و سال‌های بعدی تحقیق در تلاش برای درک این موجودیت‌های جدید را در بر می‌گیرد. چشم‌انداز درمانی همچنان حوزه بحث‌های شدید و عدم قطعیت بالینی است. درحالی‌که مراقبت‌های حمایتی شامل دیورتیک‌ها، کاهش افتر لود و در موارد شدید، اکسیژن‌رسانی غشایی خارج از بدن (ECMO) یا دستگاه‌های کمک بطنی (VADs) سنگ بنای مدیریت درمان است، نقش درمان تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، موضوع بحث و جدل مداوم است. سؤال اصلی دیگر این نیست که آیا باید از سرکوب سیستم ایمنی استفاده شود یا خیر، بلکه در چه کسی است. شواهد قوی از کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده (RCTs) در مقیاس بزرگ و اختصاصی کودکان برای میوه‌کاردیت تمایزنیافته به‌وضوح وجود ندارد (۹). با این حال، شواهد فزاینده‌ای از نوعی رویکرد شخصی‌پشتیبانی می‌کند؛ جایی که درمان متناسب با علت و بافت‌شناسی خاص آشکارشده توسط EMB است (۹، ۱۵). این مرور به دنبال جمع‌بندی این شواهد در حال تکامل برای ارائه نمای کلی جامع از وضعیت فعلی است.

روش کار

این مرور روایی نظام‌مند برای جمع‌بندی و ارزیابی مقالات و منابع علمی مربوط به تشخیص و مدیریت میوکاردیت کودکان منتشرشده بین سال‌های ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۵ انجام شد. این روش به گونه‌ای طراحی شده بود که جامع و قابل تکرار و به اصول تثبیت‌شده برای انجام مرورهای نظام‌مند پایبند باشد.

استراتژی جست‌وجو و منابع داده

جست‌وجوی نظام‌مند متون و منابع علمی در PubMed، Science Direct، ProQuest و انجام شد. جست‌وجو به مقالات انگلیسی‌زبان در بازه زمانی مشخص‌شده محدود شد. استراتژی جست‌وجو ترکیبی از اصطلاحات عناوین موضوعی پزشکی (MeSH) و کلیدواژه‌های متنی آزاد بود. ساختار رشته جست‌وجوی اصلی به شرح زیر بود:

("myocarditis" OR "inflammatory cardiomyopathy") AND ("pediatric" OR "paediatric" OR "child" OR "children" OR "adolescent" OR "infant") AND ("diagnosis" OR "evaluation" OR "imaging" OR "cardiac MRI" OR "CMR" OR "endomyocardial biopsy" OR "EMB" OR "treatment" OR "management" OR "therapy" OR "immunoglobulin" OR "steroids" OR "ECMO" OR "COVID-19" OR "MIS-C" OR "SARS-CoV-2").

این جست‌وجو برای شیوه خاص هر پایگاه داده تطبیق داده شد.

معیارهای ورود و خروج

مقالات براساس مجموعه‌ای از معیارهای ارزش‌تعیین‌شده برای ورود انتخاب شدند. معیارهای ورود عبارت بودند از:

۱. مقالات پژوهشی اصیل کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده، مطالعات کوهورت، مطالعات مورد-شاهدی و سری موارد با $n > 5$ ، مرورهای نظام‌مند، متاآنالیزها، بیانیه و دستورالعمل‌های بالینی؛

۲. تمرکز بر جمعیت کودکان (تعریف‌شده به‌عنوان افراد > 18 سال)؛

۳. موضوع اصلی مربوط به تشخیص، ارزیابی یا درمان

میوکاردیت؛

۴. تاریخ انتشار بین سال‌های ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۵؛ ۵. متن کامل به زبان انگلیسی در دسترس باشد.

معیارهای خروج عبارت بودند از:

۱. مطالعاتی که منحصرأ بر جمعیت بزرگ‌سال متمرکز بودند (به‌جز مواردی که در حوزه کودکان موجود نباشد)؛

۲. گزارش‌های موردی ($n < 5$)، سرمقاله‌ها، نامه‌ها به سردبیر و چکیده‌های کنفرانس بدون داده‌های کافی؛

۳. مطالعات حیوانی یا تحقیقات آزمایشگاهی که مستقیماً با یافته‌های بالینی مرتبط نبودند؛

۴. مقالات منتشرشده به زبان‌هایی غیر از انگلیسی؛

۵. مقالاتی که متن کامل آن‌ها در دسترس نبود.

انتخاب مطالعه و استخراج داده‌ها

فرایند انتخاب مطالعه از دستورالعمل‌های گزارش‌دهی ترجیحی برای مرورهای نظام‌مند و متاآنالیزها (PRISMA) پیروی کرد. در ابتدا، دو داور مستقل با جست‌وجوهای بانک اطلاعاتی، تمام عناوین و چکیده‌های بازبایی‌شده را از نظر مرتبط بودن، غربالگری کردند. هرگونه اختلاف از طریق بحث یا مشورت با داور سوم حل شد. پس از غربالگری اولیه، متن کامل مقالات بالقوه واجد شرایط بازبایی و براساس معیارهای ورود و خروج ارزیابی شد.

یک فرم استاندارد استخراج داده‌ها برای جمع‌آوری اطلاعات مرتبط از مطالعات واردشده ایجاد شد. داده‌های استخراج‌شده شامل؛

۱. نویسنده اول و سال انتشار؛

۲. طراحی مطالعه؛

۳. ویژگی‌های جمعیت مطالعه (حجم نمونه، محدوده سنی)؛

۴. یافته‌های کلیدی مربوط به روش‌های تشخیصی (برای مثال، CMR، اکوکاردیوگرافی، نشانگرهای زیستی، EMB)؛

۵. یافته‌های کلیدی مربوط به مداخلات درمانی (برای مثال، مراقبت‌های حمایتی، تعدیل سیستم ایمنی، MCS)؛

۶. پیامدهای اولیه (برای مثال، مرگ و میر، بهبود عملکرد بطنی، پیوند قلب)؛ و

۷. پایگاه داده یا منبع ناشر بود.

ستنز داده و جریان PRISMA

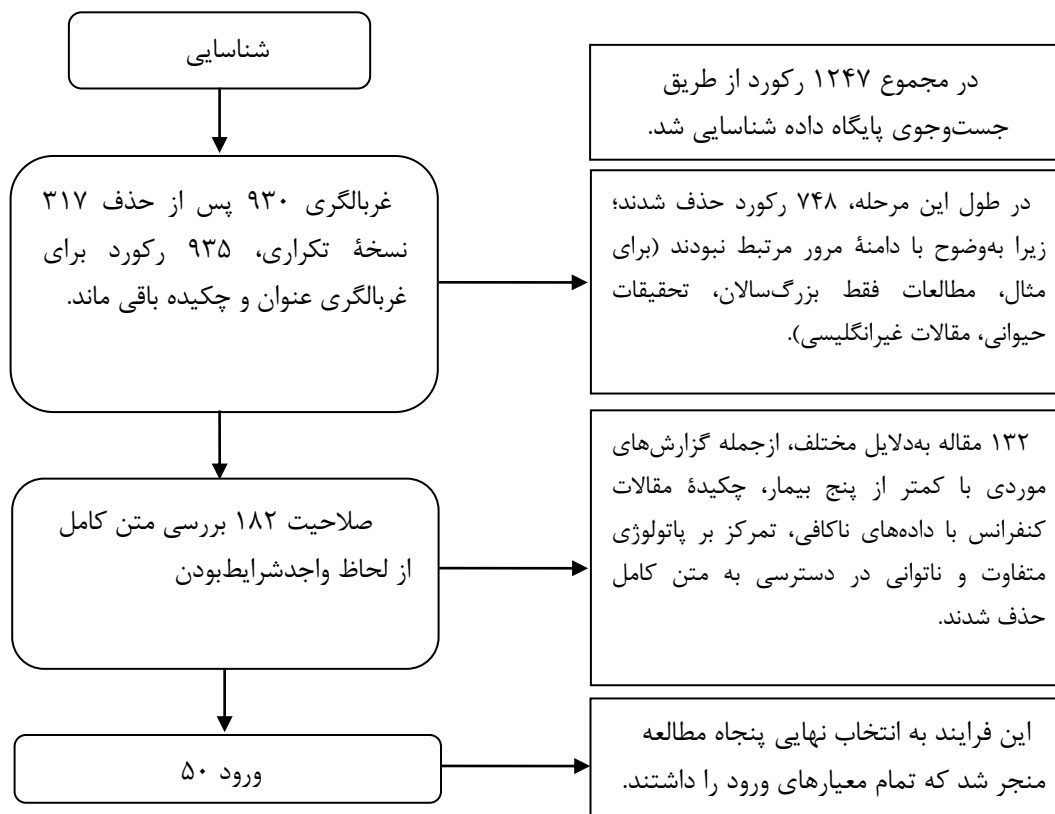
از رویکرد ستنز روایتی استفاده شد. یافته‌های حاصل از مطالعات وارد شده به صورت موضوعی گروه‌بندی شدند.

- شناسایی: در مجموع، ۱۲۴۷ رکورد از طریق جست‌وجوی پایگاه داده شناسایی شد؛
- غربالگری: پس از حذف ۳۱۲ نسخه تکراری، ۹۳۵ رکورد برای غربالگری عنوان و چکیده باقی ماند. در طول این مرحله، ۷۴۸ رکورد حذف شدند؛ زیرا به وضوح با دامنه مرور مرتبط نبودند (برای مثال، مطالعات فقط بزرگسالان، تحقیقات حیوانی، مقالات

غیرانگلیسی)؛

- صلاحیت: متن کامل ۱۸۷ مقاله باقی مانده از نظر واجد شرایط بودن بررسی شد. از این تعداد، ۱۳۲ مقاله به دلایل مختلف، از جمله گزارش‌های موردی با کمتر از پنج بیمار، چکیده مقالات کنفرانس با داده‌های ناکافی، تمرکز بر پاتولوژی متفاوت و ناتوانی در دسترسی به متن کامل حذف شدند.

- ورود: این فرایند به انتخاب نهایی ۵۰ مطالعه منجر شد که تمام معیارهای ورود را داشتند.



خلاصه‌ای از مطالعات کلیدی انتخاب شده در جدول ۱ ارائه شده است.

یافته‌ها

تجزیه و تحلیل پنجاه مقاله منتخب روندها و پیشرفت‌های قابل توجهی را در زمینه میوکاردیت کودکان نشان می‌دهد. یافته‌ها در سه حوزه موضوعی اصلی سازمان‌دهی شده‌اند:

۱. پیشرفت در روش‌های تشخیصی، ۲. پیشرفت در مدیریت درمانی، ۳. تأثیر همه‌گیری کووید-۱۹ در درک و مدیریت بیماری.

۱. پیشرفت در روش‌های تشخیصی

مقالات این دوره به شدت تغییر پارادایم را از روش‌های تهاجمی به سمت تصویربرداری پیچیده غیرتهاجمی، در درجه اول تصویربرداری رزونانس مغناطیسی قلب (CMR)، تقویت می‌کند.

• رزونانس مغناطیسی قلب (CMR): مطالعات متعدد نقش محوری CMR را در تشخیص میوکاردیت حاد برجسته کرده است. مشخص شده است معیارهای به‌روزرشده لیک لوئیز در سال ۲۰۱۸، که علاوه بر افزایش دیررس گادولینیوم (LGE)، شامل تکنیک‌های نقشه‌برداری T1 و T2 است، دقت تشخیصی را بهبود می‌بخشد (۱۷). تکنیک‌های کمی، از جمله LGE، برای کشف فیروز عضله قلب و اسکار ایسکمیک، و نگاشت T1/T2 برای ارزیابی التهاب بافت قلب، اعتبار زیادی دارند و شاخص‌های پیش‌آگهی مطلوبی هستند (۱۸، ۱۹).

یک مطالعه اعتبارسنجی که این معیارهای جدید را با استاندارد اصلی مقایسه کرد، نشان داد که نسخه ۲۰۱۸ با حساسیت ۸۷/۵ درصد (در مقایسه با ۷۲/۵ درصد برای معیارهای اصلی) و ویژگی ۹۶/۲ درصد، عملکرد تشخیصی برتری دارد (۱۷). این ویژگی بالا به ارزش پیش‌بینی مثبت (PPV) بالای ۹۷ درصد و ارزش پیش‌بینی منفی (NPV) قوی (۸۳ درصد) منجر می‌شود و به پزشکان اجازه می‌دهد با اطمینان بیشتری تشخیص‌ها را تأیید یا رد کنند (۱۷).

نکته مهم این است که استفاده از این معیارهای مدرن، بازده تشخیصی را در کودکان نیز به‌طور قابل توجهی

بهبود بخشیده است. مطالعه‌ای در جمعیت Pediatric نشان داد که معیارهای اصلی تنها در ۵۷ درصد موارد تشخیص را مطرح می‌کردند، درحالی‌که استفاده از تکنیک‌های نقشه‌برداری به تشخیص ۹۰ درصد بیماران کمک کرد که با معیارهای اصلی تشخیص داده نشده بودند (۲۰). این موضوع نشان‌دهنده افزایش چشمگیر بازده تشخیصی با به‌کارگیری نقشه‌برداری است (۲۰).

علاوه بر این، الگوهای افزایش دیرنگام گادولینیوم (LGE)، به‌ویژه استریاهای دیواره میانی (Mid-Wall) یا ساب اپیکاردیال (Subepicardial) در دیواره جانبی، به‌طور مداوم به‌عنوان یافته‌های شایع در میوکاردیت گزارش شده‌اند و وسعت LGE در چندین مطالعه طولی به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده قدرتمندی از پیامدهای نامطلوب طولانی‌مدت، از جمله اختلال عملکرد بطنی پایدار و آریتمی نشان داده شد (۲۰).

• اکوکاردیوگرافی پیشرفته: اکوکاردیوگرافی دوبعدی ترانس‌توراسیک (2D-TTE) همچنان ابزار تصویربرداری خط اول برای ارزیابی عملکرد سیستم قلبی از طریق اندازه‌گیری کسر تخلیه بطن چپ (LVEF) محسوب می‌شود. با این حال، شاخص LVEF در شناسایی اختلالات زودرس یا خفیف میوکارد، به‌ویژه در بیماران با عملکرد سیستمی حفظ‌شده، محدودیت دارد. در سال‌های اخیر، تکنیک‌های پیشرفته‌تری از اکوکاردیوگرافی، به‌ویژه اکوکاردیوگرافی با رهگیری لکه‌ای (Speckle-Tracking Echocardiography; STE)، به‌عنوان ابزارهای ارزشمند در شناسایی اختلال عملکرد زیربالی میوکارد مطرح شده‌اند (۱۲).

اکوکاردیوگرافی با رهگیری لکه‌ای روش مستقلی از زاویه تصویربرداری است که با دنبال کردن حرکت لکه‌های آکوستیک در دیواره میوکارد، میزان تغییر شکل (دفورماسیون) میوکارد را کمی‌سازی می‌کند. مهم‌ترین شاخص در این روش، کرنش طولی کلی

(Global Longitudinal Strain; GLS) است که درصد کوتاه‌شدن طولی بطن چپ را در طول سیستول اندازه‌گیری می‌کند. کاهش مقادیر GLS بیانگر اختلال در قابلیت انقباض میوکارد است، حتی در شرایطی که LVEF در محدوده طبیعی باقی مانده باشد، اکوکاردیوگرافی دوبعدی مبتنی بر GLS، به‌ویژه اپیکارد (Global Circumferential) GCS (Strains)، ابزار غیرتهاجمی مهمی در تشخیص میوکاردیت حاد برای بیماران با درد قفسه سینه و آنژیوگرام کرونری طبیعی است. GCS اپیکارد می‌تواند عملکرد تشخیصی اکوکاردیوگرافی را ارتقا دهد و در صورت نبود یا ممنوعیت CMR جایگزین مناسبی باشد (۲۲).

در میوکاردیت کودکان، STE به‌عنوان روش نوینی در تشخیص زودهنگام و پیگیری بیماران اهمیت فزاینده‌ای یافته است. Buresova و همکاران نشان دادند که در بیست کودک مبتلا به میوکاردیت حاد تأیید شده با تصویربرداری تشدید مغناطیسی قلب (CMR)، در ۶۵ درصد موارد، در GLS بطن چپ کاهش مشاهده شد و تمامی بیماران حداقل یک قطعه غیرطبیعی در ارزیابی STE داشتند، درحالی‌که در بیشتر موارد، LVEF در محدوده طبیعی باقی مانده بود (۲۳). به‌طور مشابه، Rolfs و همکاران گزارش کردند که GLS بطن چپ شاخص حساسی برای پیش‌بینی خطر آریتمی در کودکان مبتلا به میوکاردیت با LVEF طبیعی است و مقدار آستانه بهینه برای تشخیص اختلال، ۱۸- درصد تعیین شد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که STE قادر است درگیری زودهنگام میوکارد را پیش از بروز اختلال واضح در عملکرد سیستولی تشخیص دهد (۲۴).

اگرچه تصویربرداری تشدید مغناطیسی قلب (CMR) همچنان به‌عنوان استاندارد غیرتهاجمی طلایی برای تأیید تشخیص میوکاردیت محسوب می‌شود، STE مزایای قابل توجهی، از جمله در دسترس بودن در بالین، نبود تابش یونیزه، قابلیت تکرار زیاد و امکان انجام بدون نیاز به آرام‌بخشی در

کودکان دارد. از این رو، کرنش طولی جهانی حاصل از STE به‌عنوان ابزار مکمل ضروری برای تشخیص و پایش اختلال عملکرد تحت بالینی میوکارد در بیماران مبتلا به میوکاردیت شناخته می‌شود (۱۲، ۲۲).

● بیوپسی آندومیوکارد (EMB): نقش EMB از ابزار تشخیصی ساده به جزء حیاتی در تصمیم‌گیری درمانی تبدیل شده است. اجماع در مقالات مروری متعدد و دستورالعمل‌های این دوره این است که EMB برای هر بیمار مشکوک به میوکاردیت اندیکاسیون ندارد (۹، ۱۴). استفاده از آن در حال حاضر، تا حد زیادی برای سناریوهای بالینی خاص پرخطر محدود می‌شود: ۱. بیماران مبتلا به میوکاردیت شدید یا آریتمی‌های تهدیدکننده زندگی، ۲. بیماران مبتلا به نارسایی قلبی پیش‌رونده که به درمان استاندارد پاسخ نمی‌دهند (۲۵). در این موارد، شناسایی بافت‌شناسی خاص (برای مثال، میوکاردیت سلول غول‌پیکر، میوکاردیت ائوزینوفیلیک، سارکوئیدوز قلبی) بسیار مهم است؛ زیرا رژیم‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی خاص و تهاجمی را الزامی می‌کند (۹، ۱۵).

● نشانگرهای زیستی: اندازه‌گیری بیومارکرهای قلبی جزء ضروری الگوریتم تشخیصی برای میوکاردیت مشکوک است و شواهد بیوشیمیایی کلیدی را از آسیب میوکارد و استرس همودینامیک فراهم می‌کند (۹). بیومارکرهای استاندارد، به‌ویژه تروپونین قلبی (cTnI یا cTnT) و پپتیدهای ناتریورتیک (پپتید ناتریورتیک نوع B یا هورمون پیش‌ساز N-terminal آن (NTproBNP)، ستون اصلی این ارزیابی را تشکیل می‌دهند. تروپونین نشانگر بسیار حساس و اختصاصی برای نکرز میوسیت‌ها (سلول‌های عضلانی قلب) است، درحالی‌که پپتیدهای ناتریورتیک در پاسخ به استرس دیواره بطنی آزاد می‌شوند و نشانگرهای حساسی برای نارسایی قلب هستند. به‌طور حیاتی، سطوح بالای هر دو بیومارکر تروپونین و پپتیدهای ناتریورتیک در زمان مراجعه، به‌طور مداوم با بیماری شدیدتر و نتایج بالینی ضعیف‌تر، از جمله نیاز به مراقبت‌های ویژه و افزایش

پژوهش‌های بنیادین امضاهای مشخصی از میکروآران‌ای‌های گردشی را شناسایی کرده‌اند که ظرفیت تمایز میوکاردیت حاد را از دیگر علل آسیب میوکارد، مانند اینفارکت میوکارد، دارند و مسیر را برای تشخیص‌های غیرتهاجمی دقیق‌تر هموار می‌کنند (۲۹).

۲. تحولات در مدیریت درمانی

چشم‌انداز درمانی برای میوکاردیت کودکان همچنان موضوعی با بحث و مناقشه قابل توجه و شواهد با کیفیت بالای محدود است.

مراقبت حمایتی؛ سنگ بنای درمان

فارغ از علت زمینه‌ای یا شدت بیماری، مراقبت حمایتی جامع همچنان پایه و اساس مدیریت در تمام کودکان مبتلا به میوکاردیت است. هدف اصلی درمان، کنترل پیامدهای بالینی التهاب میوکارد، به ویژه نارسایی قلب و آریتمی‌ها، و در عین حال، تسهیل روند بهبود عملکرد میوکارد است (۳۰، ۹).

در بیماران دارای اختلال عملکرد بطن چپ یا نارسایی آشکار قلب، درمان براساس درمان‌های استاندارد مبتنی بر راهنما (GDMT) در نارسایی قلبی کودکان انجام می‌شود. این درمان شامل استفاده از دیورتیک‌ها برای رفع احتباس مایع، مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs) یا مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARBs) برای کاهش پس‌بار و بهبود برون‌ده قلبی است. پس از رسیدن بیمار به پایداری همودینامیک، بتابلوکرها (مانند کارودیلول) و آنتاگونیست‌های آلدوسترون (مانند اسپرونولاکتون) برای کاهش بازسازی پاتولوژیک بطن اضافه می‌شوند (۹). مدیریت آریتمی‌ها نیز اهمیت زیادی دارد؛ چراکه آریتمی‌های دهلیزی و بطنی هر دو می‌توانند با پیامدهای نامطلوب همراه باشند. درمان ممکن است شامل داروهای ضد آریتمی یا در موارد برادیکاردی شدید و بلاک کامل قلبی، پیس‌میکر موقت باشد (۳۰). همچنین، دستورالعمل‌های اخیر تأکید می‌کنند که کودکان و نوجوانان پس از ابتلا به میوکاردیت، باید حداقل سه تا

مرگ‌ومیر، مرتبط بوده‌اند (۲۶). در مقابل، مارکرهای التهابی غیراختصاصی، مانند پروتئین واکنشی C (CRP) و سرعت رسوب گلبول‌های قرمز (ESR) اغلب بالا هستند، اما فاقد اختصاصیت قلبی‌اند و بنابراین، برای تشخیص قطعی یا پیش‌آگهی کمتر مفیدند.

پژوهش‌های اخیر بر شناسایی بیومارکرهای نوین متمرکز شده‌اند که می‌توانند اطلاعات تشخیصی و پیش‌آگهی ظریف‌تری ارائه دهند. دو نشانگر از این دست در جمعیت کودکان امیدبخش بوده‌اند. ST2 محلول (SST2)، عضوی از خانواده‌ی گیرنده‌های اینترلوکین-۱، نوعی بیومارکر استرس قلبی، التهاب و فیروز است. مطالعه‌ای اخیر نشان داد که سطوح SST2 در کودکان مبتلا به میوکاردیت فولمینانت (FM) به‌طور معناداری بالاتر از اشکال غیرفولمینانت بود. علاوه بر این، SST2 حساسیت ۸۴/۱۳ درصد و اختصاصیت ۸۸/۹ درصد را برای شناسایی FM از خود نشان داد و آن را به پیش‌بین مستقل قدرتمندی برای شدیدترین فوتیپ بیماری تبدیل کرد (۲۷).

ابزار امیدبخش دیگر شاخص التهاب-ایمنی سیستمیک (SII) است؛ یک شاخص نوین و به‌راحتی در دسترس که از پارامترهای استاندارد شمارش کامل سلول‌های خون محاسبه می‌شود (SII = [تعداد پلاکت × تعداد نوتروفیل] / تعداد لنفوسیت). یک مطالعه رتروسپکتیو در سال ۲۰۲۳ دریافت که SII نوعی پیش‌بین قدرتمند برای سیر فولمینانت بیماری در کودکان است و زیر منحنی (AUC) عالی ۰/۹۲ را در تحلیل مشخصه عملکرد گیرنده (ROC) نشان داد. مقادیر SII هم‌بستگی منفی معناداری با کسر دفع بطن چپ (LVEF) داشتند و این نشانگر التهابی سیستمیک را مستقیماً به درجه اختلال عملکرد قلبی مرتبط کردند (۲۸).

در نگاهی به آینده، میکروآران‌ای‌ها (miRNAs) به‌عنوان بیومارکرهای بسیار اختصاصی در حال بررسی هستند. این آران‌ای‌های کوچک و غیرکدکننده، تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیک حیاتی عملکرد قلب هستند.

شش ماه از فعالیت‌های ورزشی رقابتی و فعالیت‌های بدنی شدید منع شوند، حتی در صورتی که عملکرد بطن چپ به حالت طبیعی بازگشته باشد. این محدودیت به منظور کاهش خطر بروز آریتمی و مرگ ناگهانی در نظر گرفته می‌شود (۳۱).

حمایت مکانیکی گردش خون (MCS): پلی برای بهبودی یا پیوند قلب

در بیمارانی که با میوکاردیت فولمینانت (Fulminant Myocarditis) و شوک کاردیوژنیک مقاوم به درمان دارویی مراجعه می‌کنند، شروع زودهنگام حمایت مکانیکی گردش خون (MCS) اقدامی نجات‌دهنده است. اکسیژناسیون غشایی برون‌تنی (ECMO) معمولاً نخستین گزینه درمانی در موارد نارسایی دوطبقی و بی‌ثباتی شدید همودینامیک است و امکان حمایت هم‌زمان از عملکرد قلب و ریه را فراهم می‌کند (۳۲).

در بیمارانی که به حمایت طولانی‌تر نیاز دارند، استفاده از دستگاه‌های کمکی بطن (VADs)، مانند Berlin Heart EXCOR به‌عنوان گزینه‌ای پایدارتر مطرح است و می‌تواند به‌عنوان پل به بهبودی یا پل به پیوند قلب استفاده شود (۳۳). هدف اصلی از MCS، کاهش بار مکانیکی از روی بطن ملتهب، بهبود پرفیوژن اندام‌ها و حفظ جریان خون سیستمیک تا فروکش التهاب و بازیابی عملکرد قلب است. شواهد نشان می‌دهد که درصد قابل‌توجهی از کودکان دریافت‌کننده MCS، بهبود عملکرد بطن را تجربه کرده‌اند و در نهایت از دستگاه جدا می‌شوند (۳۰).

درمان‌های تعدیل‌کننده ایمنی: بازنگری در نقش IVIG و کورتیکواستروئیدها

کاربرد درمان‌های تعدیل‌کننده ایمنی (Immunomodulatory Therapy) در میوکاردیت کودکان همچنان یکی از جنبه‌های بحث‌برانگیز مدیریت این بیماری است. از میان داروهای موجود، ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) و کورتیکواستروئیدها بیشترین بررسی را داشته‌اند، هرچند

نتایج مطالعات بالینی در این زمینه ناهمگون بوده است. IVIG به دلیل آثار ضدویروسی و ضدالتهابی گسترده، سال‌هاست در درمان میوکاردیت کودکان استفاده می‌شود. یک متاآنالیز اخیر نشان داده است که استفاده از IVIG با افزایش میانگین ۱۸/۹ درصدی در کسر تخلیه بطن چپ (LVEF) و کاهش معنادار خطر مرگ یا نیاز به پیوند قلب (نسبت شانس ۰/۳۱) در مقایسه با مراقبت استاندارد همراه بوده است (۳۴). بر این اساس، IVIG در بیماران با اختلال عملکرد شدید بطنی، درمانی کمکی و منطقی به شمار می‌رود.

در مقابل، اثربخشی کورتیکواستروئیدها همچنان مورد تردید است. متاآنالیز سال ۲۰۲۳ روی ۶۰۴ بیمار کودک نشان داد که گرچه درمان با کورتیکواستروئید باعث بهبود LVEF شد، در کاهش مرگ‌ومیر تأثیری نداشت (۳۵). مطالعات دیگر نیز بهبود قابل‌توجهی در بقا نشان نداده و حتی برتری IVIG را در مقایسه با درمان با کورتیکواستروئید تأیید کرده‌اند (۳۴). با این حال، ترکیب دز بالای کورتیکواستروئید با IVIG ممکن است در بیماران شدیدتر یا مقاوم به درمان مؤثرتر باشد (۳۴). با وجود این شواهد، زمان‌بندی، دز و انتخاب بیمار مناسب برای درمان با کورتیکواستروئیدها همچنان از چالش‌های علمی مهم در این زمینه محسوب می‌شود.

ایمونوساپرسیون هدفمند و درمان‌های بیولوژیک نوین

با درک بهتر از پاتوفیزیولوژی ایمنی میوکاردیت، رویکرد درمانی از سرکوب ایمنی غیراختصاصی به سمت درمان‌های هدفمند مبتنی بر مسیرهای التهابی مشخص تغییر یافته است. در موارد میوکاردیت خودایمن بدون شواهد ویروس‌شناسی مثبت، ترکیب کورتیکواستروئید و آزاتیوپرین همچنان به‌عنوان خط اول درمان برای القا و حفظ بهبودی توصیه می‌شود (۹). در سال‌های اخیر، داروهای بیولوژیک نوینی مانند آناکینرا (Anakinra)، که آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱ انسانی نوترکیب است، به‌عنوان درمان نجات‌بخش در میوکاردیت‌های شدید و هایپرالتهابی

قلبی عروقی است. عوارض قلبی عروقی در میزان کلی عوارض و مرگ‌ومیر بیماران کووید-۱۹ نقش دارند (۳۷). در میان این عوارض، التهاب میوکارد به‌عنوان نگرانی اساسی ظهور کرده است. میوکاردیت حاد به‌عنوان عارضه نادر، اما شدید کووید-۱۹ ظاهر شده است. در یک مطالعه کوهورت چندمرکزی روی بیماران بستری شده در بیمارستان مبتلابه کووید-۱۹، میزان مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به میوکاردیت حاد قطعی یا احتمالی ۲۰/۴ درصد بود. بخش قابل توجهی از این بیماران به آریتمی‌های جدی (۴۴/۳ درصد) یا شوک قلبی (۳۳/۰ درصد) مبتلا شدند، یا به حمایت مکانیکی گردش خون (۳۸/۱ درصد) نیاز داشتند. پاتوفیزیولوژی این وضعیت چند عاملی در نظر گرفته و تصور می‌شود شامل آسیب مستقیم ویروسی، هیپوکسی و مکانیسم‌های واسطه‌ای باشد (۳۸).

توصیف بالینی، میوکاردیت را در این زمینه به حوزه حیاتی برای تحقیق تبدیل می‌کند. گزارش‌های متعدد و بررسی‌های جامع، مشخصات بالینی میوکاردیت حاد را، که مستقیماً به عفونت SARS-CoV-2 نسبت داده می‌شود، مشخص کرده‌اند. این بیماری معمولاً با درد قفسه سینه و افزایش نشانگرهای زیستی قلبی، به‌ویژه تروپونین‌ها، که نشان‌دهنده آسیب میوسیت است، بروز می‌کند (۳۹). یک ویژگی قابل توجه، همان‌طور که در بررسی‌های عمده قلب و عروق دیده شده است، این است که بیماران اغلب عملکرد سیستولیک بطن چپ (LV) را حفظ می‌کنند، یا فقط کاهش خفیفی را در اکوکاردیوگرافی یا رزونانس مغناطیسی قلب (CMR) نشان می‌دهند، با وجود شواهد بیوشیمیایی قابل توجه که بیانگر آسیب است (۴۰).

• هم‌زمان، توسعه و استقرار سریع واکسن‌های mRNA (BNT162b2 و mRNA-1273) در کنترل این بیماری همه‌گیر نقش اساسی داشته‌اند. با این حال، نظارت پس از صدور مجوز نوعی عارضه جانبی نادر، اما شناخته شده را شناسایی کرده است: میوکاردیت/یا پریکاردیت پس از واکسیناسیون.

مورد توجه قرار گرفته‌اند. گزارش‌های موردی و سری‌های کوچک بالینی نشان داده‌اند که استفاده از آنالیز با بهبود سریع بالینی، کاهش شاخص‌های التهابی و بازیابی عملکرد قلب همراه است، به‌ویژه در بیمارانی با فوتیپ‌های شدید التهابی یا درگیری هم‌زمان پریکارد (۳۰). اگرچه داده‌های کودکان هنوز محدود است، از سرکوب سیستم ایمنی برای زیرگروه‌های التهابی خاص و غیرعفونی حمایت می‌کند. آزمایش چندمرکزی برجسته چیمنتی و همکاران (۱۶) نشان داد که در بیماران مبتلابه میوکاردیت لنفوسیتی فعال ویروس منفی، که EMB تأیید کرده است، رژیم پردنیزون و آزاتیوپرین به بهبودهای قابل توجهی در LVEF و کاهش حوادث قلبی در مقایسه با دارونما منجر شد. این موضوع نیاز حیاتی به دست‌آوردن بافت‌شناسی برای شناسایی درمان مناسب را برجسته می‌کند.

بررسی نظام‌مند چنگ و همکاران (۳۶) این موضوع را تقویت کرد و به این نتیجه رسید که درحالی‌که شواهدی برای استفاده گسترده وجود ندارد، منطقی و داده‌های مشاهده‌ای برای سرکوب سیستم ایمنی قوی در میوکاردیت سلول غول پیکر اثبات شده توسط EMB، میوکاردیت ائوزینوفیلیک و سارکوئیدوز قلبی قانع‌کننده است.

۳. تأثیر همه‌گیری کووید-۱۹

ظهور SARS-CoV-2 عمیقاً در این زمینه تأثیر گذاشته و به شناسایی چندین سندرم متمایز مرتبط با میوکاردیت منجر شده است.

میوکاردیت مستقیم SARS-CoV-2 و میوکاردیت پس از واکسن

ظهور ویروس کرونای جدید سارس-۲ (SARS-CoV-2)، عامل بیماری کرونا (COVID-۲۰۱۹) (19)، به بیماری همه‌گیر بی‌سابقه‌ای منجر شده که با بحران جهانی سلامت همراه بوده است. اگرچه ریه‌ها اندام‌های اصلی درگیر هستند، بیماری‌های سیستمیک با طیف گسترده‌ای از تظاهرات بالینی در بیماران ایجاد می‌شود و یکی از سیستم‌های اصلی تحت‌تأثیر، سیستم

CMR در این بیماران به طور معمول LGE ساب اپیکاردی را نشان داد که با التهاب میوپریکاردال سازگار است (۴۵).

● سندرم التهابی چند سیستمی در کودکان (MIS-C): مهم‌ترین پیشرفت تشخیص MIS-C بود؛ نوعی سندرم هیپرالتهابی پس از عفونت که دو تا شش هفته پس از عفونت SARS-CoV-2 رخ می‌دهد. درگیری قلبی یکی از مشخصه‌های MIS-C است که تا ۸۰ درصد از بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد و تظاهراتی از جمله اختلال عملکرد بطنی، آنوریسم عروق کرونر و آریتمی دارد (۴۶). میوکاردیت در MIS-C به جای تهاجم مستقیم ویروس، از طریق ایمونولوژیک عمل می‌کند. مطالعات متعدد، از جمله یک مطالعه کوهورت بین‌المللی بزرگ توسط Feldstein و همکاران (۴۷)، افت عمیق عملکرد میوکارد، اما معمولاً برگشت‌پذیر را، که در MIS-C دیده می‌شود، مشخص کرد. در تضاد کامل با میوکاردیت ویروسی کلاسیک، درمان اختلال عملکرد قلبی مرتبط با MIS-C به شدت به تعدیل سیستم ایمنی متکی است. دستورالعمل‌های اجماع و مطالعات کوهورت نقش واضحی را برای IVIG و کورتیکواستروئیدها مطرح کرده‌اند، با شواهدی که نشان می‌دهند این رویکرد به بهبود سریع عملکرد بطن و کاهش التهاب سیستمیک منجر می‌شود (۴۸، ۴۹). برای موارد مقاوم، عوامل بیولوژیک، مانند آنالکینرا (یک آنتاگونیست گیرنده IL-1)، با موفقیت استفاده شده است (۵۰). تجربه با MIS-C مدل منحصر به فردی ارائه کرده است که در آن تعدیل ایمنی تهاجمی به وضوح برای یک فنوتیپ میوکاردیت خاص مفید است.

گزارش‌های اولیه نظارت از مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) موارد دقیقی را که در سراسر ایالات متحده رخ داده است شرح داده و ارتباط زمانی بین واکسیناسیون و میوکاردیت را اثبات کرده‌اند (۴۱). مطالعات اپیدمیولوژیک از اسرائیل و ایالات متحده از آن زمان، خطر قابل توجه بالاتر پس از واکسیناسیون mRNA را در مقایسه با واکسن‌های دیگر تأیید کرده‌اند که با تمایل قابل توجه برای پسران نوجوان و جوان پس از دزدوم همراه است (۴۲). این پدیده علاقه علمی و عمومی قابل توجهی را برانگیخته است و برای اطلاع‌رسانی درباره عملکرد بالینی و سیاست‌های بهداشت عمومی، به مقایسه دقیق با میوکاردیت ناشی از عفونت طبیعی نیاز دارد. ظهور این دو علت متمایز برای میوکاردیت (عفونت و واکسیناسیون) یک ضرورت بالینی برای تمایز ویژگی‌های آن‌ها ایجاد کرده است. درحالی‌که هر دو می‌توانند با درد قفسه سینه و افزایش تروپونین بروز کنند، تفاوت‌های کلیدی در جمعیت‌شناسی بیمار و سیر بالینی مشاهده شده است. میوکاردیت مرتبط با واکسن، تمایل قابل توجهی به پسران نوجوان و جوان نشان می‌دهد که معمولاً ظرف یک هفته پس از دزدوم بروز می‌کند. در مقابل، میوکاردیت مرتبط با عفونت جمعیت وسیع‌تری را تحت تأثیر قرار می‌دهد و اغلب در زمینه یک بیماری تبار سیستمیک رخ می‌دهد (۴۰). مطالعات نظارتی در مقیاس بزرگ از اسرائیل و ایالات متحده ارتباط زمانی را تأیید کردند، اما تأکید کردند که این بیماری نادر است و سیر بالینی به طور کلی خفیف است و با رفع سریع علائم و طبیعی شدن عملکرد قلب در اکثریت قریب به اتفاق موارد همراه است (۴۱، ۴۳، ۴۴). یافته‌های

جدول ۱. خلاصه ای از مطالعات کلیدی منتخب (۲۰۱۹-۲۰۲۵)

نویسنده و سال	طرح مطالعه	جمعیت	یافته‌های تشخیصی کلیدی	یافته‌های درمانی کلیدی / نتایج
شولتس-منگر و همکاران، ۲۰۲۵	راهنمای ESC برای مدیریت میوکاردیت و پریکاردیت	بیماران مبتلا به میوکاردیت و پریکاردیت	معیارهای تشخیصی میوکاردیت و پریکاردیت؛ نقش نوار قلب، نشانگرهای زیستی، اکوکاردیوگرافی، CMR، سی‌تی‌اسکن، پزشکی هسته‌ای؛ موارد بیوپسی اندومیوکاردیال؛ معیارهای به‌روزشده لیک لوئیز برای تشخیص CMR.	توصیه‌های درمانی دارویی برای انواع مختلف میوکاردیت؛ مدیریت میوکاردیت شدید و شدید و مزمن؛ راهبردهای درمان پریکاردیت؛ رویکردهای مداخله‌ای و جراحی.
لاو و همکاران، ۲۰۲۱	بیانیه علمی AHA	گایدلاین	EMB استاندارد طلایی؛ CMR برای توصیف بافت؛ چهار طبقه تشخیصی برای میوکاردیت.	ایمونوتراپی برای میوکاردیت ویروس - منفی؛ ECMO برای موارد شدید؛ محدودیت فعالیت پس از بهبودی.
فروستاجی و همکاران، ۲۰۲۴	مرور	مرور	آنتی‌بادی‌های خودایمن HLA/TLR4 / پاسخ به سرکوب ایمنی را پیش‌بینی می‌کنند؛ EMB برای علت‌شناسی ضروری است.	سرکوب ایمنی در میوکاردیت ویروس - منفی مؤثر است (مثلاً پردنیزون + آزاتیوپرین).
چیمتی و همکاران، ۲۰۲۲	کارآزمایی بالینی با پیگیری بلندمدت	۸۵ بیمار میوکاردیت ویروس - منفی	EMB- برای تشخیص استفاده شد؛ همگی AM بالینی تعریف شده داشتند.	سرکوب ایمنی LVEF را بهبود بخشید (۵۹٪ → ۴۹٪)؛ کاهش مرگ (HR ۶/۷۷) و پیوند (HR ۷/۹۲)؛ عودها به درمان مجدد پاسخ دادند.
لوتکنز و همکاران، ۲۰۱۹	گروه اعتبارسنجی آینده‌نگر	۴۰ میوکاردیت + ۲۶ کنترل	معیارهای Lake Louise 2018 حساسیت ۸۷/۵ درصد در مقابل ۷۲/۵ درصد (اصلی)؛ ویژگی ۹۶/۲ درصد برای هر دو.	CMR چندپارامتری حساسیت تشخیصی را بهبود می‌بخشد.
وانگ و همکاران، ۲۰۲۵	مطالعه گذشته‌نگر درباره ارزش پیش‌آگهی نگاشت پارامتریک میوکارد	۲۳۵ بیمار مبتلا به میوکاردیت حاد (میانگین سنی ۳۲±۱۳ سال)	مقادیر کلی ECV، T1، و T2 بومی در بیماران مبتلا به MACEها بالاتر است؛ T1 بومی (۳۴۲±۶۴) در مقابل (۱۲۶۳±۴۸ میلی‌ثانیه)؛ ECV (۳۹/۱±۸/۷) درصد در مقابل (۳۲/۷±۵/۷ درصد)؛ T2 (۶۱/۱±۱۰/۰) در مقابل (۵۵/۳±۹/۴ میلی‌ثانیه).	پیش‌بینی‌کننده‌های مستقل T1 و ECV بومی MACEها؛ T1 بومی (افزایش ضربان قلب ۱/۶۱ در هر ۱۰ میلی‌ثانیه)؛ ECV (ضربان قلب ۱/۷۰ در هر افزایش ۵ درصد)؛ افزودن این پارامترها به مدل‌های متداول پیش‌بینی را بهبود بخشید (شاخص C هارل از ۰/۷۲ به ۰/۷۹).

پونتمن و همکاران، ۲۰۲۰	اجماع کارشناسان	مرور	CMR به‌عنوان استاندارد طلایی برای حجم‌ها/ عملکرد بطنی؛ LGE برای فیروز؛ نگاشت T1/T2 برای التهاب	نقاط پایانی CMR برای کارآزمایی‌های بالینی اعتبارسنجی شده‌اند؛ LGE نتایج را برتر از EF/حجم‌ها پیش‌بینی می‌کند.
کورنچلی و همکاران، ۲۰۱۹	مورد - کنترل رتروسپکتیو	۲۳ بیمار کودک میوکار دیت حاد و ۳۹ کنترل	T1 - بومی $\leq 10.15ms$ ، $T2 \geq 48.5ms$ ، $ECV \geq 25.9\%$ تشخیصی بودند؛ نگاشت ۹۰ درصد مواردی را که با معیارهای Lake Louise معمولی (LLC) از دست رفته بودند، شناسایی کرد.	نگاشت پارامتری عملکرد تشخیصی را در میوکار دیت کودکان بهبود می‌بخشد؛ زمانی که معیارهای LLC برآورده نشوند، توصیه می‌شود.
آکارو و همکاران، ۲۰۱۹	آینده‌نگر چندمرکزی	۱۸۷ بزرگ‌سال با AM و EF حفظ‌شده	LGE بدون ادم در CMR شش‌ماهه رویدادهای نامطلوب را پیش‌بینی می‌کند؛ الگوی LGE میدوال سپتال با پیش‌آگهی ضعیف مرتبط است؛ LGE فاز حاد ممکن است در ۱۰٪ درصد موارد برطرف شود.	پیگیری CMR در شش ماه از نظر پیش‌آگهی ارزشمند است؛ ادم مداوم نشان‌دهنده التهاب پایدار و پتانسیل بهبودی است.
سوپل و همکاران، ۲۰۲۳	گروه مشاهده‌ای آینده‌نگر	۴۷ بیمار مشکوک به میوکار دیت حاد	کرنش محیطی سراسری (GCS) از طریق 2D-STE بهترین نشانگر برای ادم میوکار دیت در CMR بود؛ نقطه برش ≥ 13.0 درصد: حساسیت ۹۲ درصد، ویژگی ۵۰ درصد، $AUC 0.747$	GCS اپیکاردیال ممکن است تشخیص زودرس را در بیماران با درد قفسه سینه و عروق کرونر طبیعی، حتی قبل از امکان CMR، فراهم کند.
بورشووا و همکاران، ۲۰۲۴	مطالعه آینده‌نگر	۲۰ بیمار کودک	STE درگیری منطقه‌ای را تشخیص می‌دهد. دیواره اینفرو - لترال بیشتر تحت تأثیر قرار گرفته؛ توافق خوب با CMR	STE قابل تکرار، غیرتهاجمی است؛ مکمل یا جایگزین مفید برای CMR.
رولفس و همکاران، ۲۰۲۴	رتروسپکتیو چندمرکزی	۱۷۵ بیمار کودک	کرنش طولی LV با LVEF هم‌بستگی دارد؛ کرنش مختل‌شده حتی با LVEF حفظ‌شده آریتمی را پیش‌بینی می‌کند.	کرنش مشتق از STE به طبقه‌بندی ریسک آریتمی کمک می‌کند.
پورکاری و همکاران، ۲۰۲۲	مروری بر بیوپسی اندومیوکار دیت در زمینه بالینی.	بیماران مبتلا به اختلالات قلبی مختلف که EMB در آنها توصیه می‌شود.	دقت تشخیصی EMB بسته به نوع بیماری متفاوت است؛ LV EMB در بسیاری از موارد از RV EMB اطلاعات بیشتری دارد؛ تکنیک‌های تصویربرداری می‌توانند انتخاب محل بیوپسی را هدایت کنند؛ استاندارد طلایی EMB برای برخی شرایط خاص.	یافته‌های EMB راهنمای تصمیم‌گیری‌های درمانی است؛ حضور ویروسی در درمان سرکوب ایمنی تأثیر می‌گذارد؛ EMB برای تشخیص میوکار دیت سلول غول‌پیکر، میوکار دیت اتوزینوفیلیک و سارکونیدوز قلبی حیاتی است؛ EMB برای پایش رد پیوند قلب ضروری است.

مراقبت حمایتی، MCS، استروئیدها، IVIG سرکوب ایمنی مورد بحث است.	ECG، تروپونین، BNP مفید هستند؛ CMR و اکو ابزارهای تصویربرداری اصلی هستند.	N/A	مرور	هاتچینسون و لاو، ۲۰۲۵
SST2 پیش‌بینی‌کننده قوی میوکاردیت شدید است.	SST2 به‌طور قابل‌توجهی در FM در مقابل غیر-FM افزایش یافته است؛ نقطه برش: ۶۳/۸ ng/ml (حساسیت ۸۴/۱۳ درصد، ویژگی ۸۸/۹ درصد)	۱۴۴ بیمار کودک	مشاهده‌ای تک - مرکزی	هوانگ و همکاران، ۲۰۲۵
SII - با LVEF هم‌بستگی منفی داشت (۰/۵۷۶- t=۱۳۸۷>SII بستری در PICU را پیش‌بینی کرد (حساسیت ۶۸/۸ درصد، ویژگی ۹۴/۴ درصد)؛ تهویه، اینوتروپها، مرگ‌ومیر را پیش‌بینی کرد.	میوکاردیت شدید در ۱۵ درصد؛ SII در موارد شدید بالاتر بود (۱۹۲۷ در مقابل ۳۵۱، P<۰/۰۰۱).	۱۰۶ کودک با میوکاردیت	مطالعه رتروسپکتیو	یارادیلیمیش و همکاران، ۲۰۲۲
بیومارکر غیرتهاجمی امیدوارکننده بدون رابطه درمانی	miRNA جدید (hsa-Chr8:96) اختصاصی میوکاردیت ROC AUC 0.927 در مقابل MI	۱۳۲ بیمار	ترجمه‌ای (موش‌ها/انسان‌ها)	بلانکو-دومینگز و همکاران، ۲۰۲۱
IVIG + استروئیدها LVEF را در MIS-C بهبود بخشیدند؛ بقا >۷۰٪ ECMO در موارد شدید	حساسیت ۸۷/۵٪ CMR LGE میدوال = نتایج بدتر	N/A	مرور	ویلیامز و همکاران، ۲۰۲۳
RTP پس از سه تا شش ماه اگر LVEF طبیعی باشد، بدون آریتمی	CMR ضروری است (Lake Louise)؛ LGE مداوم = پیش‌آگهی ضعیف	N/A	مرور روایی	یامگاتا و مالهوترا، ۲۰۲۴
ECMO زودرس (<۱۸ ساعت) بقا را در غیر CA- بهبود بخشید (OR ۰/۰۹) بقای کلی ۷۲ درصد	غیربازماندگان: pH پایین‌تر قبل از ECMO بازماندگان ITC کوتاه‌تر (۳ در مقابل ۶ ساعت)	۵۰۶ بیمار	رجیستری رتروسپکتیو (ELSO)	گوتیز و همکاران، ۲۰۲۳
کاهش لودینگ LV به‌طور قابل‌توجهی بقا را پیش‌بینی می‌کند (p=۰/۰۲)؛ نرخ بقا تجمعی ۶۷ درصد	ECMO بقا را در AFM بهبود می‌بخشد؛ تخلیه LV با بقای بالاتر مرتبط است (۸۲ درصد در مقابل ۶۳ درصد)	۱۰ مطالعه؛ ۲۱۰ بیمار کودک ECMO دریافت‌کننده	مرور سیستماتیک و متآنالیز	چو و همکاران، ۲۰۲۵

شاور و همکاران، ۲۰۲۳	کوهورت رتروسپکتیو	۴۰ کودک	تشخیص از طریق معیارهای بالینی (۷۰ درصد)، (۱۲/۵ درصد)، یا بیوپسی (۱۷/۵ درصد)؛ متوسط LVEF: ۳۵ درصد	استروئیدبا دوز بالا+ ۹۲/۵ درصد IVIG بقا بدون پیوند ۹۲/۵ درصد نرمال شدن LVEF ۷۰ درصد تا سه ماه؛ بدون عفونت جدی
یائو و ژان، ۲۰۲۳	مرور سیستماتیک و متآنالیز	۶۰۴ بیمار کودک	تشخیص بالینی میوکاردیت حاد	استروئیدها LVEF را بهبود بخشیدند (MD+۱۱/۹۳٪) بدون اثر مفید در مورتالیتی (۰/۸۷) (RR)
چنگ و همکاران، ۲۰۲۰	مرور سیستماتیک / متآنالیز (۳۰ سال)	۷۳ مطالعه	ایمونوتراپی در میوکاردیت ویروس منفی / خودایمن مفید است؛ LVEF/بقا را بهبود می بخشد.	سرکوب ایمنی سفارشی (مثلاً استروئیدها + آزاتیوپرین) نتایج را در موارد اثبات شده توسط بیوپسی بهبود بخشید.
فرشیدفر و همکاران، ۲۰۲۱	مرور عوارض قلبی عروقی ناشی از کووید-۱۹	بیماران مبتلا به کووید-۱۹ (از بدون علامت تا شدید، از جمله کسانی که بیماری‌های قلبی عروقی زمینه‌ای دارند)	شواهد میوکاردیت (افزایش تروپونین، تغییرات ECG/اکو/CMR، نفوذ لنفوسیتی در بیوپسی)؛ اختلال عملکرد اندوتلیال و واسکولیت (ذرات ویروسی در ECها، اندوتلیت)؛ رویدادهای ترومبوتیک (میکروترومبی، آمبولی)؛ آریتمی‌ها (تاکی کاردی سینوسی VT، AF)؛ فیروز میوکارد در CMR.	مدیریت میوکاردیت فولمینانت شامل اینوتروپ، حمایت مکانیکی و تهویه است؛ ضد انعقاد توصیه شده برای ترومبوز؛ احتیاط درخصوص داروهای طولانی‌کننده QTc؛ رمدسیویر عوارض جانبی قلبی بالقوه دارد؛ مهارکننده های کلشی سین و SGLT-۲ درحال بررسی برای محافظت قلبی؛ عوارض قلبی عروقی باعث افزایش مرگومیر می شوند.
آمیراتی و همکاران، ۲۰۲۲	مطالعات چندمرکزی، چندملیتی، بازنگرانه و مشاهده‌ای	۵۴ بیمار مبتلا به میوکاردیت حاد مرتبط با کووید-۱۹-قطعی/محتمل از میان ۵۶۹۶۳ بیمار بستری کووید-۱۹	میانگین سنی ۳۸ سال؛ ۳۸/۹ درصد زن؛ درد قفسه سینه و تنگی نفس به‌عنوان شایع‌ترین علائم؛ ۵۷/۴ درصد بدون ذات‌الریه مرتبط با کووید-۱۹ رخ داده‌اند.	۳۸/۹ درصد تظاهرات شدید داشتند؛ ۲۰/۴ درصد ترکیبی از مرگومیر بیمارستانی یا حمایت مکانیکی موقتی گردش خون؛ مرگومیر در ۱۲۰ روز به‌طور کلی ۶/۶ درصد بود (۱۵/۱ درصد با ذات‌الریه در مقابل ۰ درصد بدون ذات‌الریه)

مدیریت اولیهٔ میوکاردیت فولمینانت شامل اینوتروپ‌ها/ وازوپرسورها و تهویهٔ مکانیکی است؛ مدیریت بلندمدت شامل حمایت مکانیکی گردش خون است؛ احتیاط دربارهٔ NSAIDها و داروهای طولانی‌کنندهٔ QTc	تغییرات در الکتروکاردیوگرام و نشانگرهای قلبی؛ اختلال در عملکرد قلبی؛ یافته‌های MRI قلب شامل ادم، آسیب برگشت‌ناپذیر سلولی، هیپرمی یا نشت مویرگی است.	بیماران کووید-۱۹ با احتمال میوکاردیت	بررسی معاصر دربارهٔ شناسایی میوکاردیت مرتبط با کووید-۱۹ ۲۰۲۰ سیریبانتونگ و همکاران،
تقریباً همهٔ بیماران با یا بدون درمان، علائم و علائم برطرف شده بودند؛ ارزیابی خطر مزایا برای واکسیناسیون کووید-۱۹ تعادل مطلوبی را نشان می‌دهد.	سطح تروپونین قلبی بالا؛ نوار قلب غیرطبیعی با افزایش MRI؛ ST؛ قلبی که نشان‌دهندهٔ میوکاردیت است.	نرهای جوان و نوجوان (عمدتاً)	بررسی میوکاردیت به‌عنوان عارضهٔ واکسیناسیون mRNA کووید-۱۹ ۲۰۲۱ بوزکورت و همکاران،
۹۶ درصد بستری؛ ۸۷ درصد بهبودی علائم در ترخیص؛ NSAIDs درمان اصلی؛ بدون مرگ	میوکاردیت پس از واکسن mRNA COVID-19: اوج در مردان ۱۲ تا ۱۷ ساله؛ LVEF متوسط ۵۰٪ < در ۱۲٪	۱۶۲۶ کودک	مطالعهٔ توصیفی (داده‌های VAERS) اوستر و همکاران، ۲۰۲۲
تفاوت خطر میوکاردیت پس از واکسیناسیون ۲/۷ رویداد در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر بود؛ تفاوت خطر پس از عفونت ۱۱ رویداد در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر بود.	واکسیناسیون مرتبط با افزایش خطر میوکاردیت (نسبت خطر ۳/۲۴)؛ عفونت SARS-CoV-۲ مرتبط با افزایش قابل توجه خطر میوکاردیت (نسبت خطر ۱۸/۲۸).	میانگین ۸۸۴,۸۲۸ نفر واکسینه‌شده و گروه کنترل واکسینه‌نشده مطابقت داشت؛ ۱۷۳,۱۰۶ نفر مبتلا به SARS-CoV-۲ و افراد کنترل تطبیق یافته	ارزیابی ایمنی واکسن mRNA BNT1۶۲b۲ با استفاده از داده‌های بزرگ‌ترین سازمان مراقبت‌های بهداشتی اسرائیل باردا و همکاران، ۲۰۲۱
MIS-C: 93% LVEF طبیعی؛ کلاسیک: ۷۰ درصد؛ واکسن: ۱۰۰ درصد، بدون مرگ.	MIS-C: افزایش BNP و CRP - لنفوپنی - بهبودی سریع LVEF کلاسیک: تروپونین بالا، اختلال عملکرد مداوم؛ واکسن: خفیف، LVEF طبیعی در ترخیص.	۲۰۱ بیمار	کوهورت رتروسپکتیو پاتل و همکاران، ۲۰۲۲
۹۵ درصد خفیف؛ ۱ مرگ شدید؛ RR درمقابل واکسینه‌نشده: ۸/۹۶ (مردان ۱۶ تا ۱۹ سال).	بالاترین ریسک: مردان ۱۶ تا ۱۹ سال پس از دز ۲ (۱/۶۶۳۷).	۵/۱۲ میلیون واکسینه‌شده	نظارت ملی (اسرائیل) میوراج و همکاران، ۲۰۲۱

۲۰۲۱ و همکاران، جین	گروه بازگشتی چندمرکزی	۶۳ نوجوان	CMR: ۸۸ درصد معیار Lake Louise را برآورده کردند؛ LGE اینفرو-ترال، ساب اپیکاردیال	دوره خفیف: ۱۴ درصد اختلال گذرای LV؛ ۸۶ درصد رفع علائم در ۳۵ روز؛ بدون مرگ/ECMO
۲۰۲۰، بلهاجر و همکاران	کوهورت رتروسپکتیو چندمرکزی	۳۵ کودک	MIS-C: تب، شوک (۸۰ درصد)، میانگین LVEF ۳۲ درصد؛ تروپونین/BNP بالا؛ ۸۸ درصد مثبت SARS-CoV-2	IVIG ± استروئیدها: بهبودی سریع LVEF (میان ۲ روز)؛ ۲۸ درصد به ECMO نیاز داشتند؛ ۰ درصد مرگ و میر
۲۰۲۱، فلدشتاین و همکاران	مجموعه موارد (چندمرکزی)	۱۱۱۶ کودک (۵۳۹ MIS-C؛ ۵۷۷ نفر به کووید-۱۹ شدید)	MIS-C: احتمالاً بیشتر ۶-۱۲ ساله، غیراسپانیایی-آفریقایی-آمریکایی، درگیری قلبی عروقی/مخاطی-پوستی	MIS-C: بستری بالاتر در ICU (۷۳/۸ درصد در مقابل ۴۳/۸ درصد)؛ ۹۱ درصد اختلال عملکرد LV تا سی روز نرمال شد.
۲۰۲۱، اولدالی و همکاران	کوهورت رتروسپکتیو	۱۱۱ کودک با MIS-C	MIS-C تعریف شده توسط WHO؛ تب به عنوان شاخص اصلی نتیجه	IVIG + متیل پردنیزولون برتر از IVIG به تنهایی برای رفع تب (۹ درصد در مقابل ۵۱ درصد شکست درمان؛ $p=0/008$).
۲۰۲۰، دیوریو و همکاران	گروه آینده نگر	۲۰ کودک	MIS-C در مقابل COVID-19 شدید IL-10/TNF- α : بالاتر در MIS-C؛ Ct ویروسی پایین تر (بار ویروسی بالاتر) در COVID-19	متمركز بر درمان نبود؛ پروفایل های التهابی متمایز را برای راهنمایی درمان برجسته کرد.
۲۰۲۴، شیبیل و همکاران	مرور سیستماتیک	شش مطالعه (MIS-C)	اختلال عملکرد قلبی MIS-C: کاهش LVEF، افزایش CRP/D-dimer	آناکینرا (۲-۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم): بهبود LVEF، کاهش التهاب؛ نیازهای حمایتی ترکیبی وازواکتیو.
۲۰۲۱، آیزاک و همکاران	مورد-کنترل رتروسپکتیو	۴۳ AM مشکوک (۸-۲۱ سال) + ۱۶ کنترل	۲۰۱۸ LLC: حساسیت ۸۶ درصد، اختصاصی ۱۰۰ درصد؛ نقشه برداری AUC را بهبود بخشید (۰/۹۴۴) در مقابل ۰/۸۷۰، P=۰/۰۳۳؛ زمان های T2 با اقامت در ICU همبستگی داشت (r=۰/۸۷۹).	مقادیر T1/T2 در پیگیری کاهش یافت ($P<0/001$)؛ نشانه های التهاب در MRI با گذشت زمان برطرف شدند.
۲۰۲۴، جیکوبز و همکاران	مطالعه مبتنی بر نظر سنجی	۵۱ مرکز	CMR کمتر استفاده می شود (۳۵ درصد روتین)؛ معیارهای Lake Louise بازبینی شده توسط ۷۲ درصد استفاده می شود؛ کمبود داده های نرمال کودکان.	شکاف در پیاده سازی نگاشت پارامتری؛ نیاز به پروتکل های استاندارد.

<p>لی و همکاران، ۲۰۱۹</p>	<p>متآنالیز (۸ مطالعه)</p>	<p>۳۳۴ بیمار میکاردیت کودکان</p>	<p>تشخیص از طریق بالینی، اکو، MRI، یا بیوپسی؛ LVEF و مرگ/میر/پیوند به عنوان نقاط پایانی</p>	<p>IVIG: LVEF افزایش یافت + MD ۱۸/۹۱٪، (P<۰/۰۰۰۰۱)، مرگ و میر/پیوند کاهش یافت (P=۰/۰۱، OR ۰/۳۱) استروئیدها: فایده قابل توجهی نداشتند؛ IVIG برتر از استروئیدها (مرگ/میر: ۱۱/۵ درصد در مقابل ۲۱/۴ درصد، P<۰/۰۰۱)</p>
<p>کانتاروتی و همکاران، ۲۰۲۲</p>	<p>رتروسپکتیو چندمرکزی</p>	<p>۶۷ بیمار MIS-C (میانگین سن ۸/۷ سال)</p>	<p>۹۷ درصد درگیری قلبی داشتند؛ اختلال عملکرد (۶۵ درصد) LV، پریکاردیت (۶۶ درصد)، عروق کرونر (۳۵ درصد).</p>	<p>با استروئیدها، IVIG، LMWH درمان شدند. ۳۵ درصد نیاز به اینوتروپ داشتند؛ LVEF بهبود یافت؛ ۵۰ درصد LGE در CMR پیگیری داشتند.</p>
<p>فوگل و همکاران، ۲۰۲۲</p>	<p>راهنما / بیانیه اجماع</p>	<p>کودکان با بیماری مادرزادی قلبی</p>	<p>CMR = استاندارد طلایی برای حجم‌ها، عملکرد، جریان، ضروری در کالبدشناسی SV و TOF؛ نقشه برداری LGE/T1 فیروز مرتبط با نتایج ضعیف را شناسایی می کند.</p>	<p>CMR SV: پیش از BDG/فونتان (کلاس I)؛ هر ۲ تا ۳ سال پس از فونتان؛ ToF: ام‌ارای قلب سالانه اگر $RVEDVI \geq 150$ یا $RVEF \leq 48\%$ IVIG/استروئیدها درمان نشده</p>

بحث

چشم‌انداز میوه‌کاردیت کودکان در دوره ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۵ دستخوش تحول قابل‌توجهی شده است. این بررسی ادبیات اخیر زمینه‌ای را نشان می‌دهد که گام‌های مهمی در دقت تشخیصی برداشته و هم‌زمان با چالش‌های اتیولوژیک جدید روبه‌رو شده است و با عدم قطعیت‌های درمانی طولانی‌مدت دست‌وپنجه نرم می‌کند. سنتر یافته‌های ۵۰ مقاله کلیدی روایتی از پیشرفت، پارادوکس و نیاز مداوم به شواهدی با کیفیت بالا را روشن می‌کند. یافته‌های اصلی بر تلفیق استراتژی‌های تشخیصی غیرتهاجمی با محوریت CMR، نقش ضروری مداوم مراقبت‌های حمایتی و MCS، تأثیر عمیق همه‌گیری کووید-۱۹ و بحث و جدال پایدار پیرامون درمان‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی برای اکثر اشکال میوه‌کاردیت کودکان تأکید می‌کنند. این بحث این یافته‌ها را تفسیر می‌کند، آن‌ها را در زمینه بالینی قرار می‌دهد، پیامدهای آن‌ها را برای عمل بررسی می‌کند و سؤالات مهمی را مشخص می‌کند که باید تحقیقات آینده را هدایت کنند.

ادغام شواهد: رویکرد چندوجهی و مدرن برای تشخیص و ارزیابی خطر

مجموع شواهد موجود به‌طور قاطع از یک الگوریتم تشخیصی چندوجهی، مرحله‌ای و تطبیقی براساس سطح خطر در میوه‌کاردیت کودکان حمایت می‌کند. دوران اتکای صرف به شک بالینی یا نمونه‌برداری اندومیوکاری (EMB) برای تشخیص قطعی به پایان رسیده است. در الگوی مدرن کنونی، فرایند تشخیص با سطح بالای ظن بالینی در هر کودک دارای علائم قلبی نامشخص، به‌ویژه پس از ابتلا به عفونت ویروسی اخیر، آغاز می‌شود. این ظن اولیه باید به انجام ارزیابی‌های پایه‌ای، از جمله نوار قلب (ECG)، رادیوگرافی قفسه سینه، سنجش بیومارکرهای قلبی تروپونین و NT-proBNP و شاخص‌های التهابی مانند CRP و شاخص ایمنی التهابی سیستمیک (SII) منجر شود. گرچه این یافته‌ها اختصاصی نیستند، وجود هرگونه

ناهنجاری در آن‌ها لزوم بررسی‌های تکمیلی را تقویت می‌کند.

در گام بعد، اکوکاردیوگرافی جامع با استفاده از تکنیک‌های پیشرفته، نظیر اکوکاردیوگرافی اسپکل‌ترکینگ (STE) و سنجش کشش طولی کلی (GLS)، نخستین ارزیابی دقیق از ساختار و عملکرد قلب را فراهم می‌آورد. این روش می‌تواند اختلال عملکرد میوه‌کارد تحت بالینی را حتی در بیماران با کسر جهشی طبیعی بطن چپ (LVEF) شناسایی کند. از این رو، ابزار در دسترس و ارزشمند برای تشخیص زودهنگام محسوب می‌شود (۳۰).

در بیمارانی که پس از این مرحله، همچنان شک بالینی بالا باقی می‌ماند، تصویربرداری تشدید مغناطیسی قلب (CMR) براساس دستورالعمل بازنگری‌شده Lake Louise Criteria (LLC) به‌عنوان ابزار قطعی و غیرتهاجمی در تأیید تشخیص جایگاه ویژه‌ای یافته است. شاید قطعی‌ترین نتیجه این مرور، تثبیت تصویربرداری تشدید مغناطیسی قلبی (CMR) به‌عنوان استاندارد مراقبت تشخیصی غیرتهاجمی برای کودکان پایدار با میوه‌کاردیت مشکوک باشد. تکامل و اعتبارسنجی معیارهای لیک لوئیز ۲۰۱۸ تحول‌آفرین بوده است (۱۷). استفاده از نگاشت‌های (mapping) پارامتریک T₁، T₂ و کسر حجم خارج سلولی (ECV) موجب افزایش چشمگیر دقت تشخیصی و قابلیت بازتولید نتایج شده است؛ داده‌های جدید در جمعیت کودکان نشان داده‌اند که حساسیت این روش تا ۹۵ درصد و ویژگی آن نزدیک به ۱۰۰ درصد است (۲۰، ۵۱). افزون‌بر این، CMR از طریق بررسی الگو و وسعت تأخیر اطلاعات پیش‌آگهی‌دهنده بی‌نظیری در تقویت گادولینیوم (LGE) فراهم و امکان طبقه‌بندی بیماران را براساس خطر بروز پیامدهای بلندمدت مهیا می‌کند (۲۱).

با این حال، محدودیت‌های تصویربرداری به‌تنهایی نیز واضح است، درحالی‌که CMR می‌تواند التهاب را تشخیص دهد، نمی‌تواند به‌طور قابل اعتمادی علت

زمینه‌ای را تعیین کند (برای مثال، ویروسی در مقابل خودایمنی). اینجاست که نقش احیاشده نمونه‌برداری اندومیوکاردی (EMB) بسیار مهم می‌شود.

درحالی‌که EMB همچنان معیار طلایی بافت‌شناسی محسوب می‌شود، امروزه نقش آن در کودکان بسیار محدود و انتخابی است و تنها در بیماران بدحال با نارسایی پیش‌رونده و غیرقابل توضیح قلبی توصیه می‌شود؛ جایی که تشخیص دقیق نوع بافت‌شناختی (مانند میوکاردیت سلول غول‌آسا) می‌تواند مسیر درمان را تغییر دهد (۹). در واقع، بحث از انجام بیوپسی به زمان و چرا تغییر کرده است. اجماع مدرن EMB را برای بیماران پرخطر ذخیره می‌کند که نتیجه آن مستقیماً در یک تصمیم درمانی حیاتی تأثیر می‌گذارد، یعنی شروع درمان سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (۹، ۱۴). کار محققانی مانند فروستاچی در نشان‌دادن این نکته محوری بوده است که نوعی استراتژی هدایت‌شده با بیوپسی کلید باز کردن مزایای سرکوب سیستم ایمنی برای بیماران مناسب است (۱۵).

نکته‌ای که در مطالعات اخیر برجسته‌شده، کمبود داده‌های هنجار ویژه کودکان برای پارامترهای CMR است؛ چراکه اغلب از مقادیر مرجع بزرگ‌سالان استفاده می‌شود. بررسی چندمرکزی سال ۲۰۲۴ نشان داد که کمتر از یک‌چهارم مراکز از مقادیر مرجع معتبر کودکان برای T₁ و T₂ برخوردارند (۵۲). بنابراین، آینده تشخیص در گرو ادغام چندوجهی تصویربرداری، بیومارکرها و الگوریتم‌های طبقه‌بندی خطر است تا ضمن افزایش دقت تشخیص، نیاز به اقدامات تهاجمی کاهش یابد.

مدیریت درمان در شرایط عدم قطعیت: به سوی الگوریتمی شخصی‌سازی‌شده براساس پاتوفیزیولوژی

درحالی‌که ابزارهای تشخیصی به سطح بالایی از دقت رسیده‌اند، پیشرفت درمانی به همان اندازه چشمگیر نبوده است و این شکاف میان تشخیص و درمان یکی از چالش‌های اساسی در مدیریت میوکاردیت کودکان به

شمار می‌رود.

درحال حاضر، مراقبت حمایتی شامل درمان استاندارد نارسایی قلب (داروهای مهارکننده ACE، بتابلوکرها، دیورتیک‌ها) و در موارد شدید، حمایت مکانیکی گردش خون، اساس درمان محسوب می‌شود. با این حال، شواهد مربوط به درمان‌های ایمونومدولاتور (تعدیل‌کننده ایمنی) همچنان متناقض است (۹).

در میان داروهای موجود، ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) بیشترین پشتوانه علمی را دارد. فراتحلیل‌ها در بیش از سیصد کودک نشان داده‌اند که مصرف IVIG با بهبود میانگین ۱۸/۹ درصد در LVEF و کاهش ۶۹ درصد در خطر مرگ یا نیاز به پیوند قلب همراه است (۵۳). از این رو، استفاده از IVIG در کودکان مبتلا به میوکاردیت حاد با اختلال عملکرد بطنی قابل توجه توصیه می‌شود. در مقابل، نقش کورتیکواستروئیدها همچنان بحث‌برانگیز است. بررسی‌های نظام‌مند اخیر سودمندی واضحی بر بقای بیماران نشان نداده و تنها بهبود جزئی در عملکرد بطنی گزارش کرده‌اند. بنابراین، تجویز آن‌ها باید به صورت انتخابی و هدفمند، به ویژه در بیماران با فنوتیپ التهابی شدید و بدون شواهد عفونت فعال ویروسی، انجام شود (۳۵).

تحولات امیدبخش‌تر در حوزه درمان شامل استفاده از درمان‌های هدفمند و مبتنی بر پاتوفیزیولوژی بیماری است. تجربه حاصل از سندروم التهابی چندسیستمی مرتبط با کووید-۱۹ (MIS-C) راه را برای استفاده از داروهای بیولوژیک، نظیر آناکینرا (Anakinra) آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱ در موارد مقاوم یا با التهاب شدید هموار کرده است. هرچند داده‌ها هنوز به گزارش‌های موردی محدودند، نتایج اولیه نویدبخش بهبود سریع بالینی و بیوشیمیایی است (۳۰).

هیچ مروری بر پزشکی از سال ۲۰۲۵ تا ۲۰۱۹ بدون در نظر گرفتن تأثیر عمیق همه‌گیری کووید-۱۹ کامل نخواهد بود SARS-CoV-2. حداقل سه ملاحظه جدید را برای کاردیولوژیست اطفال معرفی کرده است: میوکاردیت ویروسی مستقیم، MIS-C و

میوپری کاردیت پس از واکسن. مقالات نشان می‌دهند موارد میوکاردیت مستقیم SARS-CoV-2 نسبتاً غیرمعمول هستند و در مقایسه با میوکاردیت ویروسی فولمینانت کلاسیک، اغلب سیر خفیف‌تری دارند (۴۸). اهمیت بسیار بیشتر MIS-C بوده است؛ وضعیت جدید و شدیدی که درک ما را از سندرم‌های التهابی پس از عفونت تغییر داده است. درگیری قلبی در MIS-C به دلیل شدت آن در زمان مراجعه، که با نسبت بالایی از بیماران که در شوک مراجعه می‌کنند و ظرفیت قابل توجه آن برای بهبودی با درمان تعدیل‌کننده ایمنی مناسب، قابل توجه است (۵۱، ۵۰). عواقب قلبی بلندمدت MIS-C هنوز در حال مطالعه است، اما داده‌های پیگیری میان‌مدت عمدتاً اطمینان‌بخش هستند و اکثر بیماران طبیعی شدن عملکرد بطنی را نشان می‌دهند (۵۴). ظهور میوپری کاردیت پس از واکسن mRNA نگرانی‌های عمومی و علمی قابل توجهی ایجاد کرد. با این حال، نظارت ایمنی قوی و در مقیاس بزرگ، زمینه حیاتی را فراهم کرده است (۴۱، ۴۰). درحالی که ارتباط علی پذیرفته شده است، داده‌ها به وضوح نشان می‌دهند که این رویداد نادر است که عمدتاً مردان نوجوان و جوان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. نکته مهم این است که سیر بالینی تقریباً به‌طور کلی خفیف و خودمحدودشونده و در تضاد کامل با شدت بالقوه میوکاردیت ناشی از خود عفونت کووید-۱۹ یا MIS-C است (۴۵). محاسبه سود و زیان، که تمام انجمن‌های بزرگ اطفال و قلب از آن حمایت می‌کنند، همچنان به‌شدت به نفع واکسیناسیون است. تحقیقات درباره این سه موجودیت به سرعت دانش ما را گسترش داده است، اما همچنین بر نیاز به نظارت مداوم و مطالعات پیگیری بلندمدت برای درک کامل سیر طبیعی این شرایط جدید تأکید می‌کند. در تجربه MIS-C به وضوح آشکار شده است که در اینجا ما یک فنوتیپ میوکاردیت داریم که در آن پاتوفیزیولوژی به وضوح و به‌شدت یک حالت بیش از حد التهابی پس از عفونت است. در این زمینه خاص، شواهد مربوط به تعدیل سیستم ایمنی صریح است.

مطالعات کوهورت بزرگ متعدد نشان داده‌اند که IVIG و کورتیکواستروئیدها بسیار مؤثرند و به بهبود سریع و چشمگیر عملکرد قلب منجر می‌شوند (۴۸، ۴۷). موفقیت در درمان MIS-C به‌عنوان اثبات مهم از مفهوم عمل می‌کند؛ هنگامی که محرک ایمنولوژیک زمینه‌ای شناخته‌شده و هدفمند است، تعدیل سیستم ایمنی مؤثر است. این سؤال کلیدی را برای دیگر اشکال میوکاردیت واضح می‌کند: آیا می‌توانیم زیرمجموعه‌هایی از بیماران را شناسایی کنیم (شاید از طریق بیوپسی، پروفایل ژنتیکی یا نشانگرهای زیستی جدید) که به‌طور مشابه از درمان ایمنی هدفمند سود می‌برند؟ تجربه MIS-C باید جامعه تحقیقاتی را تحریک کند تا از درمان همه «میوکاردیت ویروسی» به‌عنوان ماهیت یکپارچه فراتر رود و در عوض، رویکرد درمانی شخصی‌تر و علت‌محور را دنبال کند.

آینده درمان میوکاردیت احتمالاً در گرو پزشکی فردمحور است؛ رویکرد «یک اندازه برای همه» شکست خورده است؛ زیرا میوکاردیت یک بیماری نیست؛ جایی که انتخاب درمان براساس فنوتیپ ایمنولوژیک هر بیمار انجام شود. مقالات بررسی‌شده از رویکردی طبقه‌بندی‌شده پشتیبانی می‌کند:

۱. میوکاردیت ویروس مثبت: مراقبت‌های حمایتی پایه، درمان ترکیبی ضدویروسی و تعدیل‌کننده ایمنی در اختلال عملکرد بطنی قابل توجه؛
 ۲. میوکاردیت خودایمنی یا ویروس منفی: سرکوب سیستم ایمنی هدفمند، استفاده از کورتیکواستروئید و آزاتیوپرین؛
 ۳. میوکاردیت هایپرالتهابی) مانند میوکاردیت مرتبط با (MIS-C): تعدیل‌کننده ایمنی با IVIG و کورتیکواستروئیدها و در موارد مقاوم درمان هدفمند با مهارکننده‌های IL-1.
- این تحول مفهومی پلی میان تشخیص دقیق و درمان فردمحور ایجاد کرده و گامی اساسی به سوی پزشکی مبتنی بر پاتوفیزیولوژی واقعی بیماری است.

چالش‌های ماندگار و شکاف‌های پژوهشی

قطعی به نقش درمان‌های تعدیل‌کننده ایمنی است. چنین کارآزمایی‌هایی باید ابزارهای تشخیصی مدرن مانند CMR و EMB را در خود جای دهند و برای تجزیه و تحلیل نتایج، براساس اتیولوژی (در صورت مشخص بودن)، شدت تظاهرات و پروفایل‌های ایمنی بیمار طراحی شوند.

دوم، توسعه و اعتبارسنجی بیومارکرهای جدید و غیرتهاجمی، که می‌توانند اتیولوژی‌ها را متمایز کنند، پیامدها را پیش‌بینی یا درمان را هدایت کنند، نوعی مرز تحقیقاتی حیاتی است. سوم، ما برای پیگیری بازماندگان همه اشکال میوکاردیت، از جمله سندرم‌های جدید مرتبط با کووید-۱۹، به رجیستری‌های بلندمدت نیاز داریم تا بروز واقعی عواقب دیرنگام مانند DCM و آریتمی‌ها را درک کنیم. این موضوع برای تدوین دستورالعمل‌های مبتنی بر شواهد دربارهٔ مراقبت طولانی‌مدت و محدودیت‌های فعالیت ضروری است.

نتیجه‌گیری

میوکاردیت کودکان همچنان یکی از پیچیده‌ترین و چالش‌برانگیزترین بیماری‌های قلبی در کودکان محسوب می‌شود؛ بیماری‌ای با طیف بالینی متغیر، دشواری در تشخیص و ابهام در درمان. با این حال، بازهٔ زمانی ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۵ دوران تحول چشمگیر در درک و مدیریت این بیماری بوده است. هم‌گرایی فناوری‌های تصویربرداری پیشرفته، شناخت مولکولی از ایمونوپاتولوژی بیماری و تجربیات دوران همه‌گیری کووید-۱۹ سبب دگرگونی عمیق در نگرش تشخیصی و درمانی شده و گذار از مدل تهاجمی و بافت‌محور به الگوی غیرتهاجمی و مبتنی بر تصویربرداری دقیق را رقم زده است.

امروزه CMR براساس معیارهای بازنگری‌شدهٔ Lake Louise به‌عنوان استاندارد طلایی غیرتهاجمی شناخته می‌شود و با دقت تشخیصی نزدیک به ۹۰ درصد و قابلیت ارزیابی پیش‌آگهی از طریق شاخص‌هایی مانند LGE و نکاشت‌های کمی بافتی جایگاهی بی‌بدیل

باوجود پیشرفت‌ها، چالش‌ها و خلأهای مهمی همچنان پابرجاست. نخست، به داده‌های مرجع ویژهٔ کودکان برای پارامترهای CMR و استرین قلبی نیاز فوری وجود دارد [۵۲]. دوم، کمبود کارآزمایی‌های بالینی تصادفی و کنترل‌شده در مقیاس بزرگ (RCTs) در زمینهٔ درمان میوکاردیت کودکان محسوس است؛ چراکه اغلب شواهد فعلی حاصل از مطالعات گذشته‌نگر یا سری‌های کوچک موردی هستند (۳۰، ۵۳). همچنین، درک ما از پیامدهای طولانی‌مدت بیماری هنوز ناکافی است. گرچه بسیاری از کودکان پس از فاز حاد بهبود عملکردی نشان می‌دهند، خطر بالقوهٔ بروز کاردیومیوپاتی اتساعی، آریتمی‌های دیررس و اثر زخم‌های میوکارد (LGE) بر سلامت قلب در آینده هنوز به‌خوبی مشخص نشده است. مطالعات طولی با تصویربرداری سریالی برای روشن‌شدن سیر طبیعی بیماری پس از فاز حاد ضروری است. در نهایت، تشخیص به‌موقع به‌ویژه در نوزادان و خردسالان با تظاهرات غیراختصاصی، همچنان چالشی بزرگ و از علل اصلی مرگ و میر باقی مانده است. رفع این چالش‌ها نیازمند شبکه‌های پژوهشی چندمرکزی و بین‌المللی و ایجاد رجیستری‌های آینده‌نگر بزرگ با داده‌های استاندارد است (۵۵).

محدودیت‌ها و جهت‌گیری‌های آینده

این مرور چندین محدودیت دارد. به‌عنوان سنتز روایی، در معرض سوگیری تفسیری نویسنده است و شامل متاآنالیز کمی پیامدها نمی‌شود. جست‌وجو به مقالات انگلیسی‌زبان محدود بود و به‌طور بالقوه تحقیقات مرتبط از مناطق دیگر را حذف کرده است. در نهایت، ماهیت پویای این حوزه به این معنی است که تحقیقات جدید به‌طور مداوم در حال ظهورند. باوجود این محدودیت‌ها، این مرور به‌وضوح مسیر پیش‌رو را روشن می‌کند. فوری‌ترین نیاز در تحقیقات میوکاردیت اطفال، کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌شدهٔ خوب طراحی‌شده، چندمرکزی و بین‌المللی برای پرداختن

پیشرفت واقعی در درمان این بیماری مستلزم همکاری جهانی و چندمرکزی است؛ از جمله ایجاد رجیستری‌های وسیع آینده‌نگر، تدوین استانداردهای اختصاصی کودکان برای تصویربرداری و طراحی کارآزمایی‌های تطبیقی نوآورانه برای ارزیابی درمان‌های جدید. تنها با پرکردن فاصله میان تشخیص دقیق و درمان مؤثر می‌توان به بهبود چشمگیر پیش‌آگهی کودکان مبتلا به میوه‌گردیت دست یافت؛ حرکتی از مراقبت واکنشی به مراقبت پیش‌نگرانه، از درمان کلی‌نگر به درمان شخصی‌سازی‌شده، و در نهایت از عدم قطعیت به درمان مبتنی بر شواهد.

یافته است (۲۰،۵۱). در کنار آن، اکوکاردیوگرافی اسپیکل‌ترکینگ و بیومارکرهای نوظهور مانند ST2 و ST2، ابزارهایی قابل‌دسترس برای شناسایی زودهنگام بیماران پرخطر فراهم کرده‌اند.

با وجود این پیشرفت‌ها در تشخیص، پیشرفت درمانی همچنان محدود است. مراقبت حمایتی اساس مدیریت باقی‌مانده و تنها IVIG شواهد قوی‌تری از اثربخشی در کودکان دارد. نقش کورتیکواستروئیدها همچنان محل مناقشه است و نیاز به مطالعات بالینی آینده‌نگر احساس می‌شود. ظهور درمان‌های بیولوژیک هدفمند، مانند مهار IL-1، نقطه عطفی در مسیر درمانی آینده محسوب می‌شود.

References

1. Caforio AL, 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;34(33):2636-48.
2. 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.
3. Arola A, Pikkarainen E, Sipilä J, Pykärä J, Rautava P, Tuominen J. Occurrence and features of childhood myocarditis: a nationwide study in Finland. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e005306.
4. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 2009;119(8):1085-92.
5. 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.
6. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis—diagnosis, treatment, and prevention. *Heart Fail Rev*. 2015;20(6):641-54.
7. Yao Z, Liang M, Zhu S. Infectious factors in myocarditis: A comprehensive review of common and rare pathogens. *The Egyptian Heart Journal*. 2024;76(1):64.
8. Rroku A, Kottwitz J, Heidecker B. Update on myocarditis—what we know so far and where we may be heading. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(4):455-67.
9. Law YM, Lal AK, Chen S, Cihakova 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):e123-35.
10. Alamri AS, Khayat LT, Alzahrani AJ, Kurdi LK, Alkhameesi NF, Bahaidarah SA. Clinical presentation of myocarditis in the pediatric age group and predictors of poor early and late outcomes: Academic hospital experience. *Cureus*. 2022;14(11):e31680.
11. Hang, W., Chen, C., Seubert, J.M. et al. Fulminant myocarditis: a comprehensive review from etiology to treatments and outcomes. *Sig Transduct Target Ther*. 2020;5:287.
12. De Sarro R, Borrelli N, Pelaia G, Mendicino A, Moscatelli S, Leo I, La Vecchia G, Mazza G, Castaldo L, Strangio A, Avesani M. How to behave with paediatric myocarditis: imaging methods and clinical considerations. *Eur Heart J Imaging Methods Pract*. 2025;3(1):qyaf025.
13. Ammirati E, Buono A, Moroni F, Gigli L, Power JR, Ciabatti M, Garascia A, Adler ED, Pieroni M. State-of-the-art of endomyocardial biopsy on acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(5):597-609.
14. Schulz-Menger J, Collini V, Groschel J, Adler Y, Brucato A, Christian V, Ferreira VM, Gandjbakhch E, Heidecker B, Kerneis M, Klein AL. 2025 ESC guidelines for the

- management of myocarditis and pericarditis: Developed by the task force for the management of myocarditis and pericarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2025;46(40):3952-4041.
15. Frustaci A, Letizia C, Alfarano M, Marchionni G, Verardo R, Chimenti C. Immunomodulating and immunosuppressive therapy for virus-negative immune-mediated myocarditis. *Biomedicines*. 2024;12(7):1565.
 16. Chimenti C, Russo MA, Frustaci A. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy: 20-year follow-up of the TIMIC trial. *Eur Heart J* 2022;43(36):3463-73
 17. Luetkens JA, Faron A, Isaak A, Dabir D, Kuetting D, Feisst A, Schmeel FC, Sprinkart AM, Thomas D. Comparison of Original and 2018 Lake Louise Criteria for Diagnosis of Acute Myocarditis: Results of a Validation Cohort. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2019;1(3):e190010.
 18. Wang Y, Duan X, Zhu L, Xu J, Zhou D, Yang W, Jiang M, Zhang H, Sirajuddin A, Arai AE, Zhao S. Prognostic value of myocardial parametric mapping in patients with acute myocarditis: A retrospective study. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2025;7(1):e240125.
 19. Puntmann VO, Valbuena S, Hinojar R, Rolf A, Arendt C, Bigalke B, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging of cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):42.
 20. Cornicelli MD, Rigsby CK, Rychlik K, Pahl E, Robinson JD. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance native T1 and T2 mapping in pediatric patients with acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019;21(1):40.
 21. Aquaro GD, Ghebru Habtemicael Y, Camastra G, Monti L, Scatteia A, Di Bella G, et al. Prognostic value of repeating cardiac magnetic resonance in patients with acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2439-2448.
 22. Supeł K, Wieczorkiewicz P, Przybylak K, Zielińska M. 2D Strain Analysis in Myocarditis—Can We Be Any Closer to Diagnose the Acute Phase of the Disease?. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 Apr 8;12(8):2777.
 23. Buresova M, Pavlicek J, Hanzlikova J, Tomaskova K, Rybnicek R. 2D speckle tracking echocardiography and comparison with cardiac magnetic resonance in children with acute myocarditis. *Front Cardiovasc Med*. 2024;10:1446602.
 24. Rolfs N, Huber C, Opgen-Rhein B, Seidel F, et al. Prognostic value of speckle tracking echocardiography-derived strain in unmasking risk for arrhythmias in children with myocarditis. *Biomedicines*. 2024;12(10):2369.
 25. Porcari A, Baggio C, Fabris E, Merlo M, Bussani R, Perkan A, Sinagra G. Endomyocardial biopsy in the clinical context: current indications and challenging scenarios. *Heart Fail Rev*. 2023;28(1):123-135.
 26. Hutchinson Z, Law YM, Arola A, et al. Myocarditis in children: diagnosis and management. *J Heart Lung Transplant Open*. 2025;8(2):154-176.
 27. Huang YZ, Lin YH, Fu MH, Zhang WF. Diagnostic efficacy of soluble ST2 in pediatric fulminant myocarditis. *Front Pediatr*. 2025;13:1417341.
 28. Yaradilmis RM, et al. A novel marker for predicting fulminant myocarditis: systemic immune-inflammation index. *Pediatr Cardiol*. 2023;44(6):1253-1261.
 29. Blanco-Domínguez R, et al. A novel circulating noncoding small RNA for the diagnosis of acute myocarditis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1129-1141.
 30. Williams JL, Jacobs HM, Lee S. Pediatric Myocarditis. *Cardiol Ther*. 2023;12(2):243-260.
 31. Yamagata K, Malhotra A. Return-to-Play Post-Myocarditis for Athletes: To Play or Not to Play? *Diagnostics*. 2024;14(19):2236.
 32. Gutierrez ME, Anders M, Guffey D, Denfield SW, Deshpande SR, Rajagopal SK, Thiagarajan RR, Alexander PM, Lasa JJ. Extracorporeal membrane oxygenation cannulation timing in the pediatric myocarditis population: an exploratory analysis from the extracorporeal life support organization registry. *Crit Care Explor*. 2023 Jan 1;5(1): e0826.
 33. Cho HJ, Habimana R, Choi I, Song MK, Yang JH, Lee Y, Ko H, Di Nardo M, Jeong IS. Left ventricular unloading and survival outcomes in pediatric acute fulminant myocarditis patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis. *Perfusion*. 2025;02676591251334895.
 34. Schauer J, Newland D, Hong B, Albers E, Friedland-Little J, Kemna M, Wagner T, Law Y. Treating pediatric myocarditis with high dose steroids and immunoglobulin.

- Pediatr Cardiol. 2023;44(2):441-450.
35. Yao Q, Zhan S. Corticosteroid in anti-inflammatory treatment of pediatric acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):30.
 36. Cheng CY, Cheng GY, Shan ZG, et al. Efficacy of immunosuppressive therapy in myocarditis: A 30-year systematic review and meta analysis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(1):102710.
 37. Farshidfar F, Koleini N, Ardehali H. Cardiovascular complications of COVID-19. *JCI Insight.* 2021;6(13):e148980.
 38. Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, Hendren NS, Grodin JL, Cannistraci CV, Schmidt M, Hekimian G, Peretto G, Bochaton T, Hayek A. Prevalence, characteristics, and outcomes of COVID-19-associated acute myocarditis. *Circulation.* 2022;145(15):1123-1139.
 39. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, Cooper Jr LT, Chahal CA. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart rhythm.* 2020;17(9):1463-1471.
 40. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation.* 2021;144(6):471-484.
 41. Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA.* 2022;327(9):e101863.
 42. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane I, Netzer D, Reis BY. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1078-1090.
 43. Patel T, Kelleman M, West Z, Peter A, Dove M, Butto A, Oster ME. Comparison of multisystem inflammatory syndrome in children-related myocarditis, classic viral myocarditis, and covid-19 vaccine-related myocarditis in children. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9):e024393.
 44. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2140-9.
 45. Jain SS, Steele JM, Fonseca B, Huang S, Shah S, Maskatia SA, Buddhé S, Misra N, Ramachandran P, Gaur L, Eshtehardi P. COVID-19 vaccination-associated myocarditis in adolescents. *Pediatrics.* 2021;148(5).
 46. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Sfyridaki K, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020;142(5):429-436.
 47. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and outcomes of US Children and adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA.* 2021;325(11):1074-1087.
 48. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA.* 2021;325(9):855-864.
 49. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest.* 2020;130(11):5967-5975.
 50. Shabil M, Khatib MN, Banda GT, Zahiruddin QS, Ballal S, Bansal P, Srivastava M, Arora I, Kumar MR, Sinha A, Pant K. Effectiveness of early Anakinra on cardiac function in children with multisystem inflammatory syndrome of COVID-19: A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):847.
 51. Isaak A, Bischoff LM, Faron A, Endler C, Mesropyan N, Sprinkart AM, Pieper CC, Kuetting D, Dabir D, Attenberger U, Luetkens JA. Multiparametric cardiac magnetic resonance imaging in pediatric and adolescent patients with acute myocarditis. *Pediatr Radiol.* 2021;51(13):2470-2480.
 52. Jacobs HM, Soslow JH, Cornicelli MD, Merves SA, Garg R, Patel MD, Agarwal A, Misra N, DiLorenzo MP, Campbell MJ, Steele J. Practice patterns of cardiovascular magnetic resonance use in the diagnosis of pediatric myocarditis: A survey-based study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2024;26(2):101091.
 53. Li Y, Yu Y, Chen S, Liao Y, Du J. Corticosteroids and Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Myocarditis: A Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2019;7:342.
 54. Cantarutti N, Battista V, Stagnaro N, Labate ME, Cicienia M, Campisi M, Vitali V, Secinaro A, Campana A, Trocchio G, Drago F. Long-term cardiovascular outcome in children with MIS-C linked to SARS-CoV-2 infection—an Italian multicenter experience. *Biology.* 2022;11(10):1474.
 55. Fogel MA, Anwar S, Broberg C, Browne L,

Chung T, Johnson T, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance/European Society of Cardiovascular Imaging/American Society of Echocardiography/Society for Pediatric Radiology/North American Society for Cardiovascular Imaging guidelines for the use of cardiac magnetic resonance in pediatric congenital and acquired heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2022;15(6):e014415.