

ROZPRAWA DOKTORSKA – STRESZCZENIA

Lek. Paweł Franczuk

Znaczenie gospodarki żelazowej w patofizjologii ostrego zapalenia mięśnia sercowego

The role of iron status in the pathophysiology of acute myocarditis

Promotor: prof. dr hab. Ewa Anita Jankowska

STRESZCZENIE

Zapalenie mięśnia sercowego (ang. *myocarditis* – MCD) jest chorobą zapalną, w której rozwijający się proces zapalny obejmuje mięsień sercowy (miokardium). Mimo zdumiewającego w ostatnich latach rozwoju diagnostyki i leczenia wielu chorób sercowo-naczyniowych, aktualna wiedza na temat patofizjologii i odpowiedniego postępowania w przypadku tego schorzenia wciąż jest bardzo ograniczona. MCD występuje zazwyczaj u osób młodych, przed 40 r.ż., a najczęstszy czynnik wywołujący chorobę stanowią infekcje wirusowe. Obraz kliniczny ostrej fazy choroby jest wyjątkowo heterogenny: od przypadków skąpoobjawowych przebiegających z niewielkim osłabieniem, poprzez zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca i silne bóle stenokardialne, aż po gwałtownie postępującą ostrą niewydolność serca oraz nagły zgon sercowy. Ustępowanie procesu zapalnego może zakończyć się pełnym wyzdrowieniem, jednak u części chorych prowadzi do rozwoju pozapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej objawiającej się niewydolnością serca. Identyfikacja pacjentów o podwyższonym ryzyku rozwoju kardiomiopatii wciąż stanowi wyzwanie. Mimo że w trakcie ostrego okresu choroby zmienionych jest wiele parametrów laboratoryjnych, odzwierciedlających m.in. martwicę kardiomiocytów, aktywację neurohormonalną, czy proces zapalny, to żaden z nich nie okazał się istotnym czynnikiem w stratyfikacji ryzyka. Patofizjologia MCD obejmuje wzajemne zależności pomiędzy aktualnym stanem układu odpornościowego, uwarunkowaniami genetycznymi, współchorobowością oraz czynnikami zewnętrznymi, jednak większość mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój choroby oraz jej konsekwencje wydaje się wciąż nieznana.

Z procesami odpowiedzi immunologicznej nieodłącznie związany jest metabolizm żelaza. Cytokiny zapalne inicjują całą kaskadę zmian w obrocie tego pierwiastka, mających na celu ograniczenie jego biodostępności. Część białek odpowiedzialnych za gospodarkę żelaza należy jednocześnie do białek ostrej fazy. Co ważne, żelazo odgrywa również kluczową rolę w procesach wewnątrzkomórkowych newralgicznych dla energetyki komórki. Optymalny stan gospodarki żelaza jest więc konieczny dla prawidłowego funkcjonowania wszystkich typów komórek uczestniczących w patogenezie zapalenia mięśnia sercowego – komórek układu

odpornościowego, kardiomiocytów i kardiofibroblastów. Ponadto, zarówno niedobór żelaza, jak i jego nadmiar, wpływają szkodliwie na kardiomiocyty i mają udowodniony związek z rozwojem kardiomiopatii. Dlatego też żelazo, zaangażowane zarówno w patogenezę stanu zapalnego, jak i procesy energetyczne komórki, jawi się potencjalnie jako istotny modulator złożonej patofizjologii MCD.

Głównym celem przeprowadzonych badań była ocena związków gospodarki żelaza z przebiegiem MCD oraz weryfikacja hipotezy zakładającej, że zaburzenia gospodarki żelaza są związane z powstającym uszkodzeniem miokardium. Przeprowadzone analizy opierały się na prospektywnej ocenie kolejnych pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego MCD, uzyskanych podczas hospitalizacji oraz dwóch wizyt ambulatoryjnych, przeprowadzonych w ciągu sześciu miesięcy obserwacji.

W pracy przeglądowej pt. *“Cardiovascular Complications of Viral Respiratory Infections and COVID-19”* MCD zostało przedstawione w kontekście całego spektrum powikłań sercowo-naczyniowych wywołanych przez oddechowe infekcje wirusowe. Wirusy oddechowe są uważane za najczęstszą przyczynę zapalenia mięśnia sercowego, a mechanizmy prowadzące od infekcji do MCD wciąż nie są w pełni poznane.

W ramach badań opisanych w publikacji pt. *“Iron Status and Short-Term Recovery after Non-Severe Acute Myocarditis: A Prospective Observational Study”* potwierdzono, że stan gospodarki żelaza u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zapalenia mięśnia sercowego jest zaburzony. Mimo porównywalnych wartości parametrów czerwonych, obserwowano u nich wyższe stężenie ferrytyny i hepcydny oraz niższe stężenie żelaza i saturację transferyny w porównaniu do osób zdrowych. Do normalizacji wskaźników żelazowych doszło w ciągu sześciu tygodni obserwacji. Niskie stężenie żelaza i saturacja transferyny, wskazujące na czynnościowy niedobór żelaza, korelowały z większym nasileniem aktywacji neurohormonalnej oraz z utrzymującą się po sześciu tygodniach od zakończenia hospitalizacji łagodną dysfunkcją lewej komory w badaniu echokardiograficznym.

W artykule pt. *“Iron status and myocardial injury while recovering from acute myocarditis”* dokonano analizy szczegółowych parametrów rezonansu magnetycznego serca u pacjentów z MCD. W stosunku do grupy kontrolnej zidentyfikowano liczne nieprawidłowości, spośród których obecność ognisk późnego wzmocnienia pokontrastowego (ang. *late gadolinium enhancement* – LGE), regionalne nieprawidłowości w czasach relaksacji T1 i podwyższenie objętości pozakomórkowej utrzymywały się również w badaniu kontrolnym po sześciu miesiącach obserwacji. U pacjentów hospitalizowanych z powodu MCD stężenie ferrytyny korelowało z nasileniem obrzęku oraz rozległością ognisk LGE. Ponadto, po sześciu miesiącach od zakończenia hospitalizacji, wskaźniki czynnościowego niedoboru żelaza były związane z wielkością utrzymujących się ognisk LGE oraz z miejscowym podwyższeniem objętości pozakomórkowej.

Lepsze zrozumienie patofizjologii MCD i usprawnienie procesu diagnostyczno-terapeutycznego stanowi ważne wyzwanie dla współczesnej kardiologii. W powyższych publikacjach potwierdzono istotną rolę gospodarki żelaza w patogenezie MCD i jego następstw. Przeprowadzone analizy dostarczyły dowodów na związek pomiędzy zaburzonymi wskaźnikami gospodarki żelaza a cechami uszkodzenia miokardium w przebiegu choroby.

SUMMARY

Myocarditis (MCD) is an inflammatory disease, in which inflammation affects the heart muscle (myocardium). Despite the tremendous progress that we have witnessed over the recent years, regarding diagnostics and treatment of numerous cardiovascular diseases, the current knowledge on acute MCD and its pathophysiology remains limited. MCD affects mainly young subjects, aged <40 years old, and the most common etiological factor is viral infection. The clinical manifestation of the disease is highly heterogeneous: from oligosymptomatic cases with subtle weakness or palpitations, through life-threatening arrhythmias and severe chest pain, up to rapidly progressing acute heart failure and sudden cardiac death. In the majority of patients with acute MCD, the disease spontaneously regresses without significant clinical sequelae. However, there are subjects who develop post-myocarditis non-ischemic cardiomyopathy, and such patients – who are at higher risk of poor outcomes – are difficult to identify. Although numerous laboratory parameters are altered in MCD – including biomarkers of cardiac necrosis, inflammatory or neurohormonal activation – no significant indicator for poor outcome in acute MCD has been found yet. The pathophysiology of MCD and subsequent recovery involves a complex interplay between the virulence of the pathogen, the host immunity with possible genetic-based immune dysregulation, comorbidities and environmental factors.

The pathogenesis of inflammation is closely linked to iron metabolism. The release of inflammatory cytokines upregulates the synthesis of hepcidin and the secretion of iron-poor ferritin by macrophages, which eventually leads to limiting the availability of iron to microorganisms during infection. Ferritin and hepcidin are well known as acute phase reactants. What is of note, iron also plays an important role in cellular energetics. An optimal iron status is essential for the functioning of all cells involved in the pathogenesis of MCD – immune cells, cardiomyocytes and cardiofibroblasts. Moreover, both iron deficiency and iron overload are detrimental for cardiomyocytes, and are associated with the occurrence of cardiomyopathy. Therefore, iron status, which is not only a hallmark of immune activation, but also appears to be involved in myocardial energetics, may become a significant modulator of the complex pathophysiology of MCD.

The aim of the presented studies was to recognize the relationships of iron status with the course of acute MCD and to verify the hypothesis that peripheral blood iron status is related to myocardial injury during recovery from MCD. We prospectively assessed consecutive patients with acute MCD during hospitalization and at two ambulatory visits, performed within six months of observation.

In the review article entitled ‘Cardiovascular Complications of Viral Respiratory Infections and COVID-19’, an up-to-date presentation of diverse cardiovascular complications of viral respiratory infections, including acute MCD, was provided. Respiratory viruses are considered the most prevalent trigger of MCD. However, the pathomechanisms leading from infection to MCD remain unclear.

In the study described in the article entitled ‘Iron Status and Short-Term Recovery after Non-Severe Acute Myocarditis: A Prospective Observational Study’, we have demonstrated that iron status in patients hospitalized for acute MCD was altered. Despite comparable red blood cell indices, they presented increased concentration of serum ferritin and hepcidin, and lower serum iron and transferrin saturation, compared with healthy controls. The deranged iron status normalized within six weeks of recovery. Lower serum iron

and transferrin saturation (indicators of functional iron deficiency) correlated with a greater in-hospital neurohormonal activation and a subtle persistent left ventricular dysfunction detected in echocardiography.

In the study summarized in the paper entitled 'Iron status and myocardial injury while recovering from acute myocarditis', we comprehensively analyzed data from cardiac magnetic resonance performed in patients with acute MCD. Out of numerous abnormalities that were identified during baseline hospitalization in comparison to control group, the following persisted after six months of recovery: presence of LGE, regional abnormalities in myocardial T1 relaxation time and elevated extracellular volume. During hospitalization for acute MCD, serum ferritin was related to myocardial injury (presence of edema, extent of LGE). In the control assessment, six months after discharge, the extent of residual fibrosis correlated with the indices of functional iron deficiency.

The current knowledge of the pathophysiology of MCD remains incomplete and the treatment options require further improvement. The results of our research confirmed an important role of iron status in the pathogenesis of the disease and its complications. The aforementioned papers demonstrated that circulating indices of iron status are related to myocardial injury while recovering from acute MCD.