

Διαγνωστική προσπέλαση ασθενών με πιθανή ιογενή μυοκαρδίτιδα

Μαντζούκης Σταύρος¹, Γερασίμου Μαρίνα²

1. Καρδιολόγος, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα
2. Ειδικευόμενη Ιατρός Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Μικροβιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα

DOI: 10.5281/zenodo.3926715

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μυοκαρδίτιδα παραμένει ακόμα και στην σημερινή εποχή μία νόσος που εμφανίζεται συχνά σε άτομα νεαρής και μέσης ηλικίας αλλά δυστυχώς η διάγνωση της επιβεβαιώνεται αρκετά δύσκολα. Η διάγνωση της ιογενούς μυοκαρδίτιδας αποτελεί πρόκληση καθώς τα διαγνωστικά μέσα που χρησιμοποιούνταν μέχρι πρόσφατα στερούνταν υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας. Η ορθή λήψη ιστορικού, η λεπτομερής κλινική εξέταση, οι αιματολογικές και ορολογικές εξετάσεις, το ηλεκτροκαρδιογράφημα και οι απεικονιστικές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένων του υπερηχοκαρδιογραφήματος και της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς συνέβαλαν έως τώρα στην διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών με πιθανή μυοκαρδίτιδα. Όμως η εισαγωγή νέων ανοσοϊστοχημικών και μοριακών τεχνικών στην διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών με πιθανή μυοκαρδίτιδα βοηθά σημαντικά όχι μόνο στην ακριβή διάγνωση αλλά και στο καθορισμό θεραπευτικού πλάνου με βάση την ακριβή αιτιολογία της μυοκαρδίτιδας. Παρόλα αυτά η διενέργεια ενδομυοκαρδιακής βιοψίας και η εφαρμογή των παραπάνω τεχνικών απαιτούν υψηλό βαθμό εξειδίκευσης και εμπειρίας. Επίσης σημαντικά ερωτήματα παραμένουν ιδίως σχετικά με το ποιοι ασθενείς και σε ποιο βαθμό ωφελούνται από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Περισσότερη έρευνα χρειάζεται επίσης στο πεδίο της στοχευμένης θεραπείας της ιογενούς μυοκαρδίτιδας. Είναι φανερό ότι προκειμένου να επιτευχθεί αποτελεσματική θεραπεία των περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας, θα πρέπει η ιατρική επιστήμη να αναλύσει και να κατανοήσει πλήρως τις παθοφυσιολογικές οδούς που ενεργοποιούνται κατά την διαδρομή μιας μυοκαρδίτιδας.

Λέξεις Κλειδιά: Μυοκαρδίτιδα, ιός, ενδομυοκαρδιακή βιοψία.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Σταύρος Μαντζούκης, Στρατηγού Μακρυγιάννη 1, Ιωάννινα, Τ.Κ. 45445 Τηλέφωνο: 2651080406 fax: 2651080395 E-mail: stavrosmantzoukis@gmail.com

Diagnostic approach of patients with possible viral myocarditis

Mantzoukis Stavros¹, Gerasimou Marina²

1. Cardiologist, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta
2. Medical Resident in Medical Biopathology, Department of Microbiology, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta

DOI: 10.5281/zenodo.3926715

ABSTRACT

Even today, myocarditis remains a disease that often occurs in young and middle-aged people, but unfortunately its diagnosis is difficult to confirm. Diagnosis of viral myocarditis is a challenge as the diagnostic tools used until recently lacked high sensitivity and specialty. Proper history, detailed clinical examination, hematological and serological examinations, electrocardiogram and imaging tests including echocardiogram and cardiac magnetic resonance have so far helped to diagnose patients with potential myocarditis. Nevertheless, the introduction of new immunohistological and molecular techniques in the diagnostic approach of patients with possible myocarditis helps significantly not only in the precise diagnosis but also in the setting of a treatment plan based on the exact etiology of myocarditis. However, endomyocardial biopsy and the application of the above techniques require a high degree of specialization and experience. Important questions remain, in particular, about which patients and to what extent will be benefit from immunosuppressive therapy. Also, more research is needed in the field of targeted treatment of viral myocarditis. It is clear that in order to achieve effective treatment of myocarditis, medical science needs to fully analyze and understand the pathophysiological pathways activated in the course of a myocarditis.

Keywords: Myocarditis, virus, endomyocardial biopsy.

Corresponding Author: Stavros Mantzoukis, 1 Stratigou Makrygianni street, GR-454 45 Ioannina, Tel.: +30 2651080406, fax: +30 2651080395, E-mail: stavrosmantzoukis@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον ορισμό των μυοκαρδιοπαθειών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, ως μυοκαρδίτιδα ορίζεται η φλεγμονώδης νόσος του μυοκαρδίου που διαγιγνώσκεται με βάση ιστολογικά, ανοσοϊστολογικά και ανοσοϊστοχημικά κριτήρια.^{1,2} Η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας αποτελεί πρόκληση στις μέρες μας.³ Τα κριτήρια Dallas (με βάση ιστολογικά ευρήματα κατατάσσουν τις μυοκαρδίτιδες ως ενεργές ή οριακές)⁴ που χρησιμοποιούνταν παλαιότερα, πλέον είναι υπό ισχυρή αμφισβήτηση καθώς η διάγνωση με αυτά τα κριτήρια έχει σοβαρούς περιορισμούς. Αυτό συμβαίνει τόσο λόγω της εστιακής φύσης της νόσου στα ιστολογικά παρασκευάσματα με αποτέλεσμα πολλές φορές να μην μπορεί να τεθεί η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας λόγω του σημείου που επιλέχθηκε για βιοψία όσο και λόγω των διαφορών που συχνά παρατηρούνται στην ερμηνεία των ευρημάτων για το ίδιο παρασκεύασμα από διαφορετικούς ερευνητές.⁵⁻⁷ Ο χρυσός κανόνας για την διάγνωση της μυοκαρδίτιδας σήμερα είναι η ενδομυοκαρδιακή βιοψία συνδυαζόμενη όμως με ανοσοϊστολογικές και μοριακές τεχνικές^{1,8} προκειμένου να προκύψει αιτιολογική διάγνωση που θα οδηγήσει και στην κατάλληλη θεραπεία.

Αιτιολογία και παθογένεση μυοκαρδίτιδας

Διάφορα αίτια μπορεί να αποτελέσουν αιτία οξείας μυοκαρδίτιδας [λοιμώδη (όπως ιοί, βακτήρια, μύκητες, παράσιτα, πρωτόζωα), τοξίνες, ανοσολογικά αίτια και στα πλαίσια αντιδράσεων υπερευαισθησίας] με την πλειοψηφία των περιπτώσεων όμως να οφείλεται σε ιούς.^{9,10} Οι αδενοϊοί και οι εντεροϊοί αποτελούσαν μέχρι πρότινος την πλειοψηφία των αιτιολογικών παραγόντων, αλλά μετά την εισαγωγή των ανοσοϊστολογικών και μοριακών τεχνικών ο παρβοϊός B19 και ο ερπητοϊός 6 (HHV-6) φαίνεται να αποτελούν τους κυρίαρχους ιογενείς αιτιολογικούς παράγοντες.⁹⁻¹²

Τα έως τώρα δεδομένα σχετικά με την παθογένεση της μυοκαρδίτιδας φανερώνουν πως αυτή εξελίσσεται σε τρεις φάσεις.¹³ Στην πρώτη φάση ο ιός προκαλεί λύση της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων και ακολούθως εισέρχεται εντός αυτών προκαλώντας πλήρη αποδιοργάνωση αυτών.¹³⁻¹⁷ Στο στάδιο αυτό το ανοσολογικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού μπορεί να αποτρέψει τις περαιτέρω καταστροφικές επιδράσεις της ιικής εισβολής και ο ασθενής να παραμείνει ασυμπτωματικός. Η δεύτερη φάση αντιπροσωπεύει την επίδραση μιας παθολογικής υπερενεργοποίησης του ανοσολογικού συστήματος που αντί να προστατεύει το μυοκάρδιο, οδηγεί σε

περαιτέρω καταστροφή.¹⁸ Πιο συγκεκριμένα, τμήματα του ιού προσλαμβάνονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και αφού υποστούν επεξεργασία εντός της συσκευής Golgi, εκτίθενται στην επιφάνεια των κυττάρων μέσω του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA 1). Τα CD8+ T – λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τα ιικά αντιγόνα και οδηγούν στην καταστροφή των μολυσμένων κυττάρων αλλά σε κάποιες περιπτώσεις η υπέρμετρη ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος οδηγεί σε μεγαλύτερη του αναμενομένου καταστροφή μυοκαρδιακών κυττάρων.^{19,20} Επιπλέον, μέσω της διαδικασίας της μοριακής μίμησης κάποια ιικά αντιγόνα μπορεί να έχουν κοινά χαρακτηριστικά με στοιχεία των μυοκαρδιακών κυττάρων με αποτέλεσμα να επάγεται και μία αυτοάνοση αντίδραση.²¹ Άλλωστε η εύρεση αυτό-αντισωμάτων αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη προς την τρίτη φάση.²² Στην τρίτη φάση επέρχεται η ανάρρωση ή περαιτέρω επιδείνωση της νόσου με τα μυοκαρδιακά κύτταρα να έχουν πλέον καταστραφεί και αντικατασταθεί από ινώδη ιστό με αποτέλεσμα να παρατηρείται διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων.^{11,18,23-26}

Διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με πιθανή ιογενή μυοκαρδίτιδα

Η διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με πιθανή μυοκαρδίτιδα περιλαμβάνει την λήψη

ιστορικού και την διενέργεια κλινικής εξέτασης, ορολογικές και αιματολογικές εξετάσεις, ηλεκτροκαρδιογράφημα, απεικονιστικές εξετάσεις και ενδομυοκαρδιακή βιοψία συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης (που περιλαμβάνει την εξέταση του δείγματος με ανοσοϊστολογικές και μοριακές μεθόδους).

Ιστορικό και φυσική εξέταση

Η κλινική εμφάνιση της μυοκαρδίτιδας μπορεί να ποικίλει όπως και η εξέλιξη της (ασυμπτωματική με πλήρη ίαση, συμπτωματική με πλήρη ίαση, κεραυνοβόλος μορφή, εξέλιξη σε ποσοστό 9% σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια).^{27,28} Συνήθως, οι ασθενείς αναφέρουν ιστορικό πρόσφατης λοίμωξης αναπνευστικού ή γαστρεντερικού συστήματος. Λίγες ημέρες ή εβδομάδες αργότερα μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα όπως άτυπα θωρακικά ενοχλήματα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών, αδυναμία και εύκολη κόπωση. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν εικόνα ταχέως επιδεινούμενης καρδιομυοπάθειας, καρδιογενή καταπληξία και αρρυθμίες επικίνδυνες για την ζωή.^{11,29}

Ορολογικές και αιματολογικές εξετάσεις

Στο παρελθόν ορολογικές δοκιμασίες χρησιμοποιούνταν ευρέως για την ανίχνευση των πιο συχνών παθογόνων αλλά η ευαισθησία και η ειδικότητα των παραπάνω

μεθόδων είναι μικρές.³⁰ Οι αιματολογικές εξετάσεις περιλαμβάνουν αυξημένα αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και μυοκαρδικά ένζυμα (κυρίως τροπονίνη που φανερώνει την ύπαρξη μυοκαρδιακού τραυματισμού σε πρόσφατης έναρξης μυοκαρδίτιδα, αλλά έχει μικρή ειδικότητα).³¹⁻³³ Επίσης η μέτρηση του τίτλου των αυτοαντισωμάτων μπορεί να καταδείξει την αυτοάνοση φύση της νόσου.³⁴ Σε αυτά τα αυτοαντισώματα περιλαμβάνονται αντισώματα εναντίον συσταλών πρωτεϊνών, διαύλων ιόντων, πρωτεϊνών μεταφορά και άλλων υποδοχέων. Τα αντισώματα εναντίον της βαριάς αλύσου της μυοσίνης ανιχνεύονται μάλιστα στο 50% των ασθενών με ενεργό μυοκαρδίτιδα.

Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Σε κάθε ασθενή στον οποίο υποψιαζόμαστε μυοκαρδίτιδα, θα πρέπει να διενεργείται ηλεκτροκαρδιογράφημα που παρουσιάζει στην πλειονότητα των περιπτώσεων αλλοιώσεις αλλά οι τελευταίες είναι μη ειδικές. Αυτές περιλαμβάνουν: διαταραχές αγωγής, αρρυθμίες, διάχυτες ανασπάσεις του ST-T τμήματος με σταδιακή μεταβολή αυτών και πιθανή εμφάνιση αρνητικών κυμάτων T.³⁵⁻³⁸

Απεικονιστικές εξετάσεις

Στις απεικονιστικές εξετάσεις περιλαμβάνεται κυρίως το υπερηχοκαρδιογράφημα και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Το υπερηχοκαρδιογράφημα βοηθά στην διαφοροδιάγνωση από άλλες παθήσεις και μπορεί να καταδείξει διατεταμένες καρδιακές κοιλότητες, διαταραχές κινητικότητας μυοκαρδιακών τοιχωμάτων και επηρεασμένη συστολική και διαστολική λειτουργία.^{35,39,40} Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς είναι η χρησιμότερη από τις απεικονιστικές εξετάσεις καθώς η χρήση T2 ακολουθιών και το πρότυπο της όψιμης ενίσχυσης με γαδολήνιο βοηθούν στο να τεθεί η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας (οίδημα και ίνωση) και να αποκλειστεί η διάγνωση του εμφράγματος μυοκαρδίου.^{35,41,42}

Ενδομυοκαρδιακή βιοψία

Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία θα πρέπει να πραγματοποιείται όταν πιστεύεται ότι το αποτέλεσμα της θα βοηθήσει καθοριστικά στις επακόλουθες θεραπευτικές αποφάσεις. Έτσι η βιοψία ενδείκνυται σε ανεξήγητη καρδιακή ανεπάρκεια πρόσφατης έναρξης (διάρκειας < 2 εβδομάδων) σε ασθενείς με αιμοδυναμική επιβάρυνση. Στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να διενεργείται αρχικά ο προαναφερθείς έλεγχος και αν δεν βρεθεί η ακριβής αιτιολογία ή δεν βελτιωθεί η κλινική κατάσταση του ασθενή εντός 2 ημερών, θα πρέπει να ακολουθεί η βιοψία (αφού

αποκλεισθεί στεφανιαία νόσος μετά από στεφανιογραφικό έλεγχο).⁴³ Εκτός από την μικροσκόπηση του δείγματος θα πρέπει να διενεργούνται ανοσοϊστολογικές εξετάσεις και μοριακές εξετάσεις (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης-PCR).^{44,45} Οι ανοσοϊστολογικές εξετάσεις θα αποκαλύψουν την ύπαρξη φλεγμονωδών κυττάρων. Για την διάγνωση της μυοκαρδίτιδας απαιτούνται > 14 φλεγμονώδη κύτταρα/mm², κατά προτίμηση T-λεμφοκύτταρα ή ενεργοποιημένα T κύτταρα. Φυσικά όταν υπάρχουν οργανωμένα διηθήματα, η διάγνωση μπορεί να τεθεί και με μικρότερο αριθμό κυττάρων/mm².^{1,46} Η PCR μπορεί να ανιχνεύσει το γονιδίωμα του υπεύθυνου ιού.^{47,48} Η ανεύρεση μάλιστα του γονιδιώματος του παρβοϊού B19 και κυρίως του παρβοϊού B19 συγχρόνως με του ερπητοϊού 6 αποτελεί δείκτη κακής πρόγνωσης.^{10,35,49,50}

Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με μυοκαρδίτιδα

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με μυοκαρδίτιδα περιλαμβάνει περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας (καθώς αυτή συνδέεται με αυξημένο κινητικό πολλαπλασιασμό),⁵¹ αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας (όπως με διουρητικά, β-αποκλειστές, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II),

αντιαρρυθμική αγωγή επί ενδείξεων, μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας ή μεταμόσχευση καρδιάς στις βαρύτερες περιπτώσεις.⁵² Φυσικά, τελευταία λόγω της χρήσης των νεότερων τεχνικών που επιτρέπουν την αιτιολογική διάγνωση των περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας, προτείνεται η χρήση συγκεκριμένων θεραπειών όπως η χρήση ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα αυτοάνοσης αιτιολογίας ή μυοκαρδίτιδα στα πλαίσια συστηματικού νοσήματος.⁵³ Φυσικά, οι περισσότερες εκ των παραπάνω θεραπειών βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο.^{18,26}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας και πολύ περισσότερο η αιτιολογική διάγνωση αυτής, αποτελεί ακόμη και σήμερα πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Πλέον όμως στην φαρέτρα του έχουν προστεθεί νεότερες τεχνικές όπως οι ανοσοϊστολογικές και μοριακές μέθοδοι εξέτασης του δείγματος ενδομυοκαρδιακής βιοψίας. Οι μέθοδοι αυτές βοηθούν στην αιτιολογική διάγνωση και επομένως και στην αιτιολογική θεραπεία της νόσου. Παρά τις παραπάνω όμως εξελίξεις παραμένουν σημαντικά ερωτήματα όπως α) ποιοι ασθενείς και σε ποιο βαθμό ωφελούνται από την ανοσοθεραπεία; β) γιατί ενώ μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού παρουσιάζει κάθε χρόνο ιογενείς λοιμώξεις, μικρό ποσοστό αυτών εκδηλώνει συμπτώματα

μυοκαρδίτιδας; υπάρχει γενετικό υπόβαθρο και αν ναι, ποιο είναι αυτό; και γ) ποιο ακριβώς τμήμα από το σύνολο των διαδικασιών που ενεργοποιούνται κατά την κή εισβολή θα πρέπει να στοχεύει η αντική θεραπεία προκειμένου να αντιμετωπιστεί μια μυοκαρδίτιδα; Είναι φανερό ότι η επιστήμη έχει ακόμα δρόμο μπροστά της προκειμένου να αποκαλυφθεί πλήρως η παθοφυσιολογία της μυοκαρδίτιδας και να σχεδιαστούν κατάλληλα διαγνωστικά και θεραπευτικά μέσα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* [Internet]. 1996 Mar 1 [cited 2019 Apr 4];93(5):841-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598070>
2. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2019 Apr 4];34(33):2636-48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23824828>
3. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis. *Circulation* [Internet]. 2006 Feb 14 [cited 2019 Apr 4];113(6):876-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16476862>
4. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* [Internet]. 1987 Jun [cited 2019 Apr 4];18(6):619-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3297992>
5. Baughman KL. Diagnosis of Myocarditis. *Circulation* [Internet]. 2006 Jan 31 [cited 2019 Apr 4];113(4):593-5. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589663>
6. Shanes J, Ghali J, Billingham M. Circulation VF-, 1987 undefined. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Am Hear Assoc* [Internet]. [cited 2019 Apr 4]; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.75.2.3802444>
7. 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 [Internet]. 1989 Oct [cited 2019 Apr 4];64(10):1235–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2593714>
8. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2007 Nov 6 [cited 2019 Apr 4];50(19):1914–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980265>
9. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss H-P, McCarthy R, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2003 Aug 6 [cited 2019 Apr 4];42(3):466–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12906974>
10. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, et al. High Prevalence of Viral Genomes and Multiple Viral Infections in the Myocardium of Adults With “Idiopathic” Left Ventricular Dysfunction. Circulation [Internet]. 2005 Feb 22 [cited 2019 Apr 4];111(7):887–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699250>
11. Dec GW, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT, Mills J, Lee DC-S, et al. Active Myocarditis in the Spectrum of Acute Dilated Cardiomyopathies. N Engl J Med [Internet]. 1985 Apr 4 [cited 2019 Apr 4];312(14):885–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3974674>
12. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, Patterns of Myocardial Damage, and Clinical Course of Viral Myocarditis. Circulation [Internet]. 2006 Oct 10 [cited 2019 Apr 4];114(15):1581–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015795>
13. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. N Engl J Med [Internet]. 2000 Nov 9 [cited 2019 Apr 4];343(19):1388–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11070105>
14. McManus B, Chow L, ... JW-C immunology and, 1993 undefined. Direct myocardial injury by enterovirus: a central role in the evolution of murine myocarditis. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Apr 4]; Available from:
-



- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009012298371113X>
15. Maekawa Y, Ouzounian M, Opavsky MA, Liu PP. Connecting the Missing Link Between Dilated Cardiomyopathy and Viral Myocarditis. *Circulation* [Internet]. 2007 Jan 2 [cited 2019 Apr 4];115(1):5–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17200452>
 16. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* [Internet]. 1994 Dec [cited 2019 Apr 4];72(6):561–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7857740>
 17. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* [Internet]. 1999 Mar 2 [cited 2019 Apr 4];99(8):1091–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10051305>
 18. Rose NR. Viral myocarditis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2016 Jul [cited 2020 Jan 13];28(4):383–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27166925>
 19. Seko Y, Tsuchimochi H, Nakamura T, Okumura K, Naito S, Imataka K, et al. Expression of major histocompatibility complex class I antigen in murine ventricular myocytes infected with Coxsackievirus B3. *Circ Res* [Internet]. 1990 Aug [cited 2019 Apr 4];67(2):360–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2165443>
 20. Shioi T, Matsumori A, Sasayama S. Persistent expression of cytokine in the chronic stage of viral myocarditis in mice. *Circulation* [Internet]. 1996 Dec 1 [cited 2019 Apr 4];94(11):2930–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8941123>
 21. Lawson CM. Evidence for mimicry by viral antigens in animal models of autoimmune disease including myocarditis. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2000 Apr [cited 2019 Apr 4];57(4):552–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11130455>
 22. Caforio ALP, Mahon NJ, Tona F, McKenna WJ. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2002 Aug [cited 2019 Apr 4];4(4):411–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12167378>
 23. Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link.

- Cardiovasc Res [Internet]. 2003 Oct 15 [cited 2019 Apr 4];60(1):5–10. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14522402>
24. Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer KM, MacLellan WR, DeMayo FJ, Spinale FG, et al. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation* [Internet]. 2001 Aug 14 [cited 2019 Apr 4];104(7):826–31. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502710>
25. Heymans S. Inflammation and cardiac remodeling during viral myocarditis. Ernst Schering Res Found Workshop [Internet]. 2006 [cited 2019 Apr 4];(55):197–218. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16329664>
26. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis—diagnosis, treatment options and current controversies. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2015 Nov 21 [cited 2019 Apr 4];12(11):670–80. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194549>
27. D’Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* [Internet]. 2001 May [cited 2019 Apr 4];85(5):499–504. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11302994>
28. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2019 Apr 4];28(11):1326–33. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493945>
29. Kang M, An J. Viral Myocarditis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-.2019 Mar 8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083732>
30. Baughman KL. Diagnosis of Myocarditis. *Circulation* [Internet]. 2006 Jan 31 [cited 2019 Apr 4];113(4):593–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449736>
31. Karjalainen J, Heikkilä J. “Acute pericarditis”: myocardial enzyme release as evidence for myocarditis. *Am Heart J* [Internet]. 1986 Mar [cited 2019 Apr 4];111(3):546–52. Available from:
-



- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3953365>
32. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2019 Apr 4];32(7):897–903. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217143>
33. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* [Internet]. 1997 Jan 7 [cited 2019 Apr 4];95(1):163–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8994432>
34. Caforio AL, Goldman JH, Haven AJ, Baig KM, Libera LD, McKenna WJ. Circulating cardiac-specific autoantibodies as markers of autoimmunity in clinical and biopsy-proven myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *Eur Heart J* [Internet]. 1997 Feb [cited 2019 Apr 4];18(2):270–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043844>
35. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circ Res* [Internet]. 2016 Feb 5 [cited 2020 Jan 13];118(3):496–514. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28846643>
36. Sarda L, Colin P, Boccara F, Daou D, Lebtahi R, Faraggi M, et al. Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2001 Mar 1 [cited 2019 Apr 4];37(3):786–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11693753>
37. Wang K, Asinger RW, Marriott HJL. ST-Segment Elevation in Conditions Other Than Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Nov 27 [cited 2019 Apr 4];349(22):2128–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645641>
38. Dec GW, Waldman H, Southern J, Fallon JT, Hutter AM, Palacios I. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1992 Jul [cited 2019 Apr 4];20(1):85–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607543>
39. Matshela MR. The role of echocardiography in acute viral myocarditis. *Cardiovasc J Afr* [Internet]. 2019 Jul/Aug 23 [cited 2020 Jan 13];30(4):239–244. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31141006>

40. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2000 Jul [cited 2019 Apr 4];36(1):227–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898439>
41. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* [Internet]. Oxford University Press; 2008 Sep [cited 2019 Apr 4];29(17):2073–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18617482>
42. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Apr 9 [cited 2019 Apr 4];360(15):1526–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357408>
43. Dominguez F, Kühl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschöpe C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2016 Feb [cited 2020 Jan 13];69(2):178–87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26795929>
44. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A Scientific Statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Nov 5 [cited 2019 Apr 4];28(24):3076–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17959624>
45. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* [Internet]. 2001 Dec 11 [cited 2019 Apr 4];104(24):2996–3007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739319>
46. Maisch B, Portig I, Ristic A, Hufnagel G, Pankuweit S. Definition of inflammatory

- cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report. Herz [Internet]. 2000 May [cited 2019 Apr 4];25(3):200–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10904839>
47. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT, Rihal CS. Diagnosis and Treatment of Viral Myocarditis. Mayo Clin Proc [Internet]. 2009 Nov [cited 2019 Apr 4];84(11):1001–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619611606708>
48. Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, Denfield SW, Kim JJ, Jefferies JL, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. J Heart Lung Transplant [Internet]. NIH Public Access; 2010 Jul [cited 2019 Apr 4];29(7):739–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456978>
49. Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, Deguchi H, Kawamura K, Isomura T, et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2000 Nov 15 [cited 2019 Apr 4];36(6):1920–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11092665>
50. Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S. Inflammatory cardiomyopathy and myocarditis. Herz [Internet]. 2017 Jun [cited 2020 Jan 13];42(4):425–438. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28451703>
51. Woodruff JF. Viral myocarditis. A review. Am J Pathol [Internet]. 1980 Nov [cited 2019 Apr 4];101(2):425–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6254364>
52. GRINDA J, Chevalier P, D’Attellis N, Bricourt M-O, Berrebi A, Guibourt P, et al. Fulminant myocarditis in adults and children: bi-ventricular assist device for recovery. Eur J Cardio-Thoracic Surg [Internet]. 2004 Dec [cited 2019 Apr 4];26(6):1169–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541979>
53. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015 May 20 [cited 2020 Jan 13];(5):CD004370. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25992494>