

<p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p>Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com</p>	
---	---	---

Myocarditis: etiology, diagnostics and treatment

Šarūnas Masys¹

¹*Republican Siauliai Hospital, Siauliai, Lithuania*

Abstract

Myocarditis is an inflammatory disease of the heart muscle, the most common cause are viral infections, immune reactions associated with systemic and autoimmune diseases, toxins and other factors. However, in many cases, the exact cause of myocarditis is not determined. It is one of the most common causes of dilated cardiomyopathy worldwide. Diagnosis is based on medical history, clinical examination, imaging, and endomyocardial biopsy. It should be emphasized that the clinical picture of myocarditis can range from asymptomatic patients who recover without specific treatment and no residual events to patients with heart failure and cardiogenic shock. To this day, treatment for myocarditis remains non-standardized, except with standardized, science-based treatment for heart failure. In severe cases, mechanical support or heart transplantation. Based on certain literature sources, immunosuppressive therapy showed to be beneficial in certain cases of myocarditis. Because the etiology and treatment of myocarditis in some cases remain unclear, the disease still poses many challenges for clinicians.

Aim: To analyze the scientific literature about etiology, diagnostic methods and treatment of Myocarditis.

Methods: literature sources were selected from PubMed and Google Scholar databases, selecting only reviews from 2015 to 2021 in English, using the key words in the original language: “Myocarditis”, “Myocarditis etiology”, “Myocarditis diagnostics”, “Myocarditis treatment”

Keywords: Myocarditis; heart failure; etiology; diagnostics; treatment.

Miokarditas: etiologija, diagnostika ir gydymas

Šarūnas Masys¹

¹Šiaulių Respublikinė ligoninė, Šiauliai, Lietuva

Santrauka

Miokarditas - tai širdies raumens uždegimo liga, kurios dažniausios priežastys yra virusinės infekcijos, imuninės reakcijos susijusios su sisteminėmis bei autoimuninėmis ligomis, toksinai bei kiti veiksniai. Tačiau daugeliu atvejų tiksliai miokardito priežastis lieka nenustatoma. Miokarditas - tai viena iš dažniausių dilatacinės kardiomiopatijos priežasčių pasaulyje. Diagnozė nustatoma remiantis anamneze, klinikiu ištyrimu, vaizdiniais tyrimais bei endomiokardo biopsija. Reikia pabrėžti, jog miokardito klinikinis vaizdas gali varijuoti nuo asimptominių pacientų, kurie pasveiksta be specifinio gydymo bei jokių liekamųjų reiškinių, iki pacientų su širdies nepakankamumu ir kardiogeniniu šoku. Iki šių dienų miokardito gydymas išlieka nestandartizuotas, išskyrus atvejus, kai taikomas standartizuotas, mokslu pagrįstas širdies nepakankamumo gydymas. Sunkiais atvejais, mechaninis palaikymas ar širdies transplantacija. Remiantis literatūros šaltiniais yra įrodyta, jog imunosupresinis gydymas tam tikrais atvejais yra naudingas. Neretai miokardito etiologija ir gydymas išlieka neaiškus, todėl ši liga gydytojams kelia vis daugiau iššūkių.

Tikslas: Miokardito etiologijos, diagnostikos ir gydymo literatūros šaltinių analizė. **Metodika:** Literatūros apžvalga atlikta remiantis „PubMed“ ir „Google Scholar“ mokslinėmis duomenų bazėmis, atrenkant publikacijas nuo 2015 iki 2021 metų anglų kalba, naudojant raktažodžius originalo kalba: „Miokarditas“, „Miokardito etiologija“, „Miokardito diagnostika“, „Miokardito gydymas“.

Raktažodžiai: Miokarditas; širdies nepakankamumas; etiologija; diagnostika; gydymas.

Įvadas

Miokarditas tai heterogeninė liga, kuri varijuoja nuo lengvo krūtinės diskomforto iki kardiogeninio šoko. Kadangi ši liga gali pasireikšti nespecifiniais simptomais, tokiais kaip krūtinės skausmas, dusulys, karščiavimas, todėl ligos diagnozės gali kelti iššūkių (1). Šiuolaikinėje praktikoje miokardito diagnozė nustatoma remiantis klinikiniais, laboratoriniais, vaizdiniais bei miokardo histologiniais tyrimais. Nors endomiokardo biopsija laikoma auksiniu standartu diagnozei nustatyti, tačiau magnetinio rezonanso tomografija yra neinvazinė alternatyva diagnozės patikslinimui (2–5). Daugeliu atvejų ligos etiologija nenustatoma, tačiau šią ligą dažniausiai sukelia įvairios infekcijos, toksinai, vaistai bei autoimuninės reakcijos (6). Šiuo metu, nepaisant standartinio gydymo pacientams turintiems širdies nepakankamumo simptomus ir kairio skilvelio sistolinę disfunkciją, specifinio gydymo miokarditui nėra. Pacientams su kardiogeniniu šoku galima taikyti mechaninį hemodinamikos palaikymą ar širdies transplantaciją (7). Šioje literatūros apžvalgoje trumpai apžvelgsime pagrindinius aspektus susijusius su miokardito etiologija, diagnostika bei gydymu.

Miokardito etiologija

Šiaurės Amerikoje ir Europoje, dažniausia miokardito priežastis yra virusinės infekcijos (8). Remiantis pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, nuo 1975 iki 1985 metų, Koksaki virusas B3 (CVB3) buvo vienas dažniausių virusų sukeliančių miokarditą (34,6 atvejai iš 1000). Antroje vietoje Gripo B virusas (17,4 atvejai iš 1000), Gripo A virusas (11,7 atvejai iš 1000), Koksaki virusas A (9,1 atvejai iš 1000),

Citomegalo virusas (8,0 atvejai iš 1000) (9). Europoje atliktos studijos rodo, jog dažniausias miokardito sukelėjas yra Parvovirusas B19 (10). Hepatito C virusas taip pat gali būti šios ligos sukelėjas (11). Žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV) sergantys taip pat gali sirgti miokarditu, tačiau reikia pabrėžti, jog šios ligos sukelėju gali būti pats ŽIV arba antrinė infekcija (8,12,13).

Dažniausios bakterijos sukeliančios miokarditą yra *Corynebacterium diphtheria* (14), Beta-hemoliziniai streptokokai (15), Meningokokai (16), *Salmonella typhimurium* (17,18), *Borrelia burgdorferi* (19–21), *Mycoplasma pneumoniae* (22) ir *Chlamydia psittaci* (23).

Toksinio poveikio sukeltas miokarditas gali būti įvairios etiologijos. Daugeliu atvejų šią ligą gali sukelti tokie vaistai kaip dobutaminas, fenitoinas (24), įvairūs antibiotikai, psichotropiškai veikiantys medikamentai (25), sunkieji metalai, priešvėžiniai vaistai (25). Yra pastebėta, kad vėžio gydymui naudojami vaistai - *Immune-Checkpoint* inhibitoriai turi sąsają su miokardito išsivystimu bei didesniu mirtingumu nuo jo. (26,27).

Autoimuniniai mechanizmai yra faktoriai, kurie palaiko uždegimą ir lemia miokardito ligos progresavimą. Veiksniai tokie, kaip virusai, sukelia autoimuninį atsaką, kurio pasekmės gali būti uždegiminė kardiomiopatija ir miokarditas (28–30). Taip pat sisteminės autoimuninės ligos gali pažeisti širdies raumens audinį ir sukelti miokarditą (31,31). Sisteminės sarkoidozės atveju atlikti tyrimai parodė, kad 2-5% sergančiųjų turi širdies pakitimų dėl miokardito (32–35). Klinikiniuose tyrimuose nustatyta, jog apie 9% sergančiųjų sisteminė raudonąja vilklige (SRV) išsivysto miokarditas (36–42). Blogiausia pacientų prognozė nepaisant taikomo maksimalaus gydymo yra tų, kurie serga

sisteminė raudoną vilklige, Sjogreno sindromu, vaskulitu bei opiniu kolitu (43–45).

Miokardito diagnostika

Kliniškai miokarditas gali pasireikšti įvairaus tipo nusiskundimais ir klinikinėmis būklėmis pradedant nuo asimptomės šios ligos formos iki simptomų, kurie būdingi miokardo infarktui ar net tokių būklių kaip kardiogeninis šokas. Ligos prodromas gali pasireikšti virusinei infekcijai būdingais simptomais tokiais kaip karščiavimas, bendras silpnumas, sąnarių skausmai. Taip pat gali pasireikšti krūtinės skausmu, dusuliu, širdies ritmo ir laidumo sutrikimais, lėtiniu arba ūminiu širdies nepakankamumu (46,47).

Biomarkeriai, tokie kaip troponinas I ir T, gali padėti patvirtinti diagnozę, tačiau yra mažai specifiški (48,49). Ūminiu miokardito atveju šių rodiklių koncentracija serume yra dažniau padidėjusi lyginant su kreatinkinaze. Troponinas T turi prognostinę reikšmę (50). Nespecifiniai uždegiminiai markeriai tokie, kaip leukocitai ir C – reaktyvusis baltymas (CRB) gali būti tiek normos ribose, tiek padidėję, todėl yra nespecifiški (48,50,51).

Elektrokardiograma (EKG), nors yra plačiai naudojama ligos nustatymo metu, tačiau yra mažai specifiška (52). EKG požymiai gali varijuoti nuo nespecifinių T ir ST segmento pakitimų iki ST segmento pakilimo, kuris yra būdingas ūminiam ST pakilimo miokardo infarktui (49,53). Miokardito metu taip pat gali atsirasti įvairūs laidumo sutrikimai, įskaitant ir supraventrikulines bei ventrikulines aritmijas. Naujai atsiradusi Q banga ar Kairės Hiso pluošto kojų blokada (KHPKB) yra susijusi su didesniu mirtingumu ir širdies transplantacijos rizika (54).

Iki šių dienų endomiokardo biopsija, naudojant standartizuotus histopatologinius ir

imunohistocheminius kriterijus, laikoma auksiniu standartu diagnozuojant miokarditą Remiantis Dalaso kriterijais, ūminis miokarditas - tai liga, kurios metu endomiokardo biopsijoje yra stebima limfocitų infiltracija, susijusi su miocitų nekroze. O ribinis miokarditas – tai liga, kurios metu stebima miokardo infiltracija limfocitais, tačiau be miocitų nekrozės (55).

Miokardito gydymas

Nors miokarditą sukėlęs veiksnys arba veiksniai turėtų būti gydomi nukreipiant gydymą į tam tikrus šios ligos sukėlėjus, tačiau patofiziologinis gydymas yra nukreiptas tik į sarkoidozės sukeltą ir gigantiškų ląstelių miokarditą. Kitais atvejais yra taikomas moksliniais įrodymais pagrįstas širdies nepakankamumo gydymas..

Gigantiškų ląstelių vaskulito ir sarkoidozės sukeltas miokarditas gydomas imunosupresantais. Pirmosios ligos atveju kompleksinis gydymas su imunosupresantais (ciklosporinu, gliukokortikosteroidais bei azatioprinu) pagerina išgyvenamumą (56,57). Sarkoidozinio miokardito metu ankstyva imunosupresija kartu su gliukokortikosteroidais yra susijusi su pagerėjusia širdies funkcija (58). Specifinio gydymo virusų sukeltam miokarditui iki šiol nėra.

Miokardito sąlygotas širdies funkcijos nepakankamumas turėtų būti gydomas remiantis šiuolaikinėmis širdies nepakankamumo gydymo gairėmis (59). Yra rekomenduojami šių grupių medikamentai: beta blokatoriai, diuretikai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFi) ar angiotenzino receptorių blokatoriai (ARB), mineralokortikoidų receptorių antagonistai. Ankstyvas AKFi ir ARB vaistų paskyrimas sulėtina širdies raumens remodeliaciją bei ligos progresavimą į dilatacinę kardiomiopatiją (60).

Beta blokatoriai pagerina kairiojo skilvelio funkciją, mažina hospitalizacijų dažnį dėl širdies nepakankamumo paūmėjimo bei gerina išgyvenamumą. Gydomas šiais vaistais neturėtų būti taikomas lėtinio širdies nepakankamumo paūmėjimo ir žaibinio miokardito metu (59).

Mineralokortikoidų receptorių antagonistai indikuotini pacientams, kurie turi sistolinę kairiojo skilvelio disfunkciją. Šios grupės vaistai sumažina hospitalizacijų riziką dėl širdies nepakankamumo paūmėjimo ir didina išgyvenamumą (59).

Širdį veikiantys glikozidai mažina mirtingumą sistolinę disfunkciją turinčių pacientų tarpe. Jeigu kartu yra vartojami glikozidai bei beta blokatoriai, tuomet glikozidai gali riboti maksimaliai toleruojamą beta blokatorių dozę, kadangi gali išsivystyti bradikardija ar širdies blokada. Be to, didelės digoksino dozės didina tam tikrų citokinų kiekį miokarde, kurie sukelia didesnę širdies raumens pažeidimą (61).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) nėra indikuotini miokardito metu, tačiau šie vaistai mažiausiomis dozėmis galimi pacientams, kurie serga perimiokarditu ar turi normalią kairiojo skilvelio funkciją bei patiria krūtinės skausmus dėl perikardito.

Fizinio krūvio ribojimas ūmiu periodu rekomenduojamas kartu su medikamentiniu gydymu (62).

Taip pat ūmiu ligos laikotarpiu gali pasireikšti širdies laidumo ir ritmo sutrikimai. Laikinas širdies stimulatorius indikuotinas pacientams, kurie turi II ir III laipsnio atrioventrikulines blokadas (AV). Miokardito metu III laipsnio AV blokada pasireiškia pakankamai retai, tačiau tokiais atvejais indikuotinas ilgalaikis stimulatorius. Čagaso ligai yra būdinga tai, jog dažnai pasireiškia širdies laidumo sutrikimai, kurie progresuoja iki visiškos AV blokados ar gyvybei pavojingų skilvelinių aritmijų (63). Implantuojamieji kardioverteriai

defibriliatoriai (IKD) indikuotini pacientams, kurie patyrė širdies sustojimą dėl skilvelių virpėjimo ar simptominės skilvelių tachikardijos (59). Sarkoidozės arba gigantiškų ląstelių vaskulito sukulto miokardito metu užfiksavus II, III laipsnio AV blokadas ar skilvelines aritmijas, dėl blogos prognozės yra indikuotinas ankstyvas stimulatoriaus arba IKD implantavimas (56,58).

Išvados

Miokarditu sergantys pacientai gali patirti įvairius klinikiškus simptomus pradedant nuo virusinei infekcijai būdingų simptomų iki širdies nepakankamumo, kardiogeninio šokio. Šią ligą dažniausiai sukelia virusinės infekcijos, tačiau svarbūs ir kiti veiksniai tokie, kaip imuniniai mechanizmai, toksinai. Pagrindinis miokardito gydymas yra širdies nepakankamumo gydymas. Imunosupresinis gydymas naudingas gigantiškų ląstelių vaskulito ir sarkoidozės sukulto miokardito metu. Taigi, susirgę miokarditu pacientai gali pilnai pasveikti, jiems gali išsivystyti dilatacinė kardiopatija arba blogiausiu atveju, liga gali pasibaigti mirtimi.

Literatūra

1. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet*. 2012 Feb 25;379(9817):738–47.
2. 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*. 2007 Dec;28(24):3076–93.
3. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the

American Heart Association. *Circulation*. 2016 Dec 6;134(23):e579–646.

4. Shanes JG, Ghali J, Billingham ME, Ferrans VJ, Fenoglio JJ, Edwards WD, et al. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation*. 1987 Feb;75(2):401–5.

5. Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc*. 1989 Oct;64(10):1235–45.

6. 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 Mar;18(3):169–93.

7. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb 28;59(9):779–92.

8. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2000 Nov 9;343(19):1388–98.

9. GRIST N. Epidemiology of viral infections of the heart. *Viral Infections of the Heart*. 1993;23–31.

10. Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol*. 2003 May;34(5):497–503.

11. Kawai C, Matsumori A. Dilated cardiomyopathy update: infectious-immune theory revisited. *Heart Fail Rev*. 2013 Nov;18(6):703–14.

12. Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *Lancet Infect Dis*. 2001 Sep;1(2):115–24.

13. Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis*. 2012 Jun;205 Suppl 3:S375–382.

14. Kanungo R, Vijayalakshmi N, Nalini P, Bhattacharya S. Diphtheria due to non-toxicogenic *Corynebacterium diphtheriae*: a report of two cases. *Indian J Med Microbiol*. 2002 Mar;20(1):50–2.

15. Putterman C, Caraco Y, Shalit M. Acute nonrheumatic perimyocarditis complicating streptococcal tonsillitis. *Cardiology*. 1991;78(2):156–60.

16. Aung M, Raith E, Williams E, Burrell AJ. Severe meningococcal serogroup W sepsis

presenting as myocarditis: A case report and review of literature. *J Intensive Care Soc*. 2019 May;20(2):182–6.

17. Baysal K, Sancak R, Ozturk F, Uysal S, Gurses N. Cardiac involvement due to *Salmonella typhi* infections in children. *Ann Trop Paediatr*. 1998 Mar;18(1):23–5.

18. Malik AS. Complications of bacteriologically confirmed typhoid fever in children. *J Trop Pediatr*. 2002 Apr;48(2):102–8.

19. van der Linde MR, Crijns HJ, Lie KI. Transient complete AV block in Lyme disease. Electrophysiologic observations. *Chest*. 1989 Jul;96(1):219–21.

20. van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1991;77:81–4.

21. Klein J, Stanek G, Bittner R, Horvat R, Holzinger C, Glogar D. Lyme borreliosis as a cause of myocarditis and heart muscle disease. *Eur Heart J*. 1991 Aug;12 Suppl D:73–5.

22. Kulkarni R, Oberoi M, Oliver T. A Rare Case of Myocarditis, Intracardiac Thrombus And Embolic Stroke Caused By *Mycoplasma Pneumoniae*. *Journal of Cardiac Failure*. 2020 Oct 1;26(10):S62.

23. Odeh M, Oliven A. Chlamydial infections of the heart. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992 Oct;11(10):885–93.

24. Kodliwadmth A. Phenytoin-induced Stevens-Johnson syndrome with myocarditis: a rare case report. *Int Med Case Rep J*. 2017;10:229–31.

25. Noël M-C, Powell V, Burton L, Panda R, Remington G. Clozapine-Related Myocarditis and Rechallenge: A Case Series and Clinical Review. *J Clin Psychopharmacol*. 2019 Aug;39(4):380–5.

26. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24;71(16):1755–64.

27. Salem J-E, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1579–89.

28. Root-Bernstein R, Fairweather D. Unresolved issues in theories of autoimmune disease using myocarditis as a framework. *J Theor Biol*. 2015 Jun 21;375:101–23.

29. Root-Bernstein R, Fairweather D. Complexities in the relationship between infection and autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014 Jan;14(1):407.
30. Fairweather D, Kaya Z, Shellam GR, Lawson CM, Rose NR. From infection to autoimmunity. *J Autoimmun.* 2001 May;16(3):175–86.
31. Kühl U, Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP. Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart.* 1996 Mar;75(3):295–300.
32. Kim JS, Judson MA, Donnino R, Gold M, Cooper LT, Prystowsky EN, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J.* 2009 Jan;157(1):9–21.
33. Biggs R, Patel B, Martinez MW, McCambridge M, Kim S, Marcus N. Cardiac sarcoidosis mimicking arrhythmogenic right ventricular dysplasia in a patient presenting with monomorphic ventricular tachycardia. *HeartRhythm Case Rep.* 2017 Sep;3(9):418–21.
34. Blauwet LA, Cooper LT. Idiopathic giant cell myocarditis and cardiac sarcoidosis. *Heart Fail Rev.* 2013 Nov;18(6):733–46.
35. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1885–9.
36. Brigden W, Bywaters EG, Lessof MH, Ross IP. The heart in systemic lupus erythematosus. *Br Heart J.* 1960 Jan;22:1–16.
37. Dubois EL, Tuffanelli DL. CLINICAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. COMPUTER ANALYSIS OF 520 CASES. *JAMA.* 1964 Oct 12;190:104–11.
38. Hejtmancik MR, Wright JC, Quint R, Jennings FL. THE CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Am Heart J.* 1964 Jul;68:119–30.
39. Badui E, Garcia-Rubi D, Robles E, Jimenez J, Juan L, Deleze M, et al. Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospective study of 100 patients. *Angiology.* 1985 Jul;36(7):431–41.
40. Griffith GC, Vural IL. Acute and subacute disseminated lupus erythematosus; a correlation of clinical and postmortem findings in eighteen cases. *Circulation.* 1951 Apr;3(4):492–500.
41. Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA, Conley CL, Schoenrich EH. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine (Baltimore).* 1954 Dec;33(4):291–437.
42. Kong TQ, Kellum RE, Haserick JR. Clinical diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. A correlation of clinical and autopsy findings in thirty patients. *Circulation.* 1962 Jul;26:7–11.
43. Levin MD, Zoet-Nugteren SK, Markusse HM. Myocarditis and primary Sjögren's syndrome. *Lancet.* 1999 Jul 10;354(9173):128–9.
44. Busted S, Sparrow P, Molloy C, Molloy MG. Myocarditis as a prognostic indicator in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J.* 2004 Jun;80(944):366–7.
45. Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis--natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1997 Jun 26;336(26):1860–6.
46. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation.* 2008 Aug 5;118(6):639–48.
47. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schönian U, Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz.* 2000 May;25(3):279–85.
48. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation.* 1997 Jan 7;95(1):163–8.
49. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009 Apr 9;360(15):1526–38.
50. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Nov 1;30(5):1354–9.
51. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J.* 2011 Apr;32(7):897–903.
52. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, Pinamonti B, Humar F, Bussani R, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of

electrocardiographic changes. *Am Heart J.* 1992 Aug;124(2):455–67.

53. Pauschinger M, Noutsias M, Lassner D, Schultheiss H-P, Kuehl U. Inflammation, ECG changes and pericardial effusion: whom to biopsy in suspected myocarditis? *Clin Res Cardiol.* 2006 Nov;95(11):569–83.

54. Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, Takeno M, Honda Y, Yano K. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn Heart J.* 1998 Nov;39(6):763–74.

55. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol.* 1987 Jun;18(6):619–24.

56. Cooper LT. Giant cell and granulomatous myocarditis. *Heart Fail Clin.* 2005 Oct;1(3):431–7.

57. Cooper LT, Hare JM, Tazelaar HD, Edwards WD, Starling RC, Deng MC, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol.* 2008 Dec 1;102(11):1535–9.

58. Nunes H, Freynet O, Naggara N, Soussan M, Weinman P, Diebold B, et al. Cardiac sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010 Aug;31(4):428–41.

59. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and

Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008 Oct;29(19):2388–442.

60. Sukumaran V, Watanabe K, Veeraveedu PT, Thandavarayan RA, Gurusamy N, Ma M, et al. Beneficial effects of olmesartan, an angiotensin II receptor type 1 antagonist, in rats with dilated cardiomyopathy. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010 Nov;235(11):1338–46.

61. Matsumori A, Igata H, Ono K, Iwasaki A, Miyamoto T, Nishio R, et al. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn Circ J.* 1999 Dec;63(12):934–40.

62. Friman G, Wesslén L, Karjalainen J, Rolf C. Infectious and lymphocytic myocarditis: epidemiology and factors relevant to sports medicine. *Scand J Med Sci Sports.* 1995 Oct;5(5):269–78.

63. Hidron A, Vogenthaler N, Santos-Preciado JJ, Rodriguez-Morales AJ, Franco-Paredes C, Rassi A. Cardiac involvement with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Apr;23(2):324–49.