

# MIOCARDITE, CARDIOMIOPATIA INFIAMMATORIA E PERIMIOCARDITE: POSSIAMO FARE ORDINE?

G. Sinagra, S. Pyxaras, A. Perkan, F. Brun, G. Sabbadini, M. Merlo,  
A. Di Lenarda, B. Pinamonti, A. Salvi, S. Rakar, R. Bussani \* ,  
F. Silvestri \*, M. Giacca \*\*

Dipartimento Cardiovascolare, Struttura Complessa di Cardiologia,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti, Trieste.

\* Istituto di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Trieste.

\*\* International Centre for Genetic Engineering and  
Biotechnology - UNIDO,  
Area di Ricerca e Università degli Studi di Trieste.

*Il futuro ha molti nomi.  
Per il debole è irraggiungibile,  
per il timido è inconoscibile,  
per il coraggioso è un'opportunità.*

*Victor Hugo*

Il significativo progresso delle conoscenze realizzatosi negli ultimi anni ha consentito di identificare un denominatore patogenico comune fra disordini una volta nosograficamente distinti. La disponibilità di marker di danno miocardico ha inoltre consentito di identificare un “danno miocardico” anche nell’ambito di disordini come le pericarditi una volta mantenute distinte dalle miocarditi. Questi progressi in patogenesi e diagnosi, da un lato hanno dato consistenza ad un link storicamente noto fra “miocarditi” e “cardiomiopatie dilatative infiammatorie”<sup>1,2</sup> e dall’altro hanno creato vere e proprie entità nosografiche circostanziabili come le “perimiocarditi”.

Tutto ciò introduce elementi nuovi di nosografia e contemporaneamente può creare un certo disorientamento in termini di criteri di selezione per metodiche diagnostiche invasive, definizione istopatologica mediante biopsia endomiocardica (BEM), stratificazione prognostica e terapia.

Analizzeremo alcuni aspetti critici per l’inquadramento e la gestione delle varie forme.

## **Pericarditi**

Costituiscono un capitolo notevolmente eterogeneo per agenti eziologici, espressività clinica, modalità evolutive e risposta alla terapia.

Su questa problematica sono state prodotte eccellenti reviews anche da parte di gruppi italiani<sup>3-5</sup>.

In genere (>80% dei casi) sono “idiopatiche” o causate da agenti virali ed il loro esordio clinico è caratteristicamente “flogistico acuto”, con dolore toracico inspiratorio o accentuato da determinate posizioni come il decubito supino. Frequentemente coesiste febbre o faringodinia o artromialgie.

Talvolta la pericardite segue ad un quadro flogistico acuto (probabilmente concomitante alla virosi), presentandosi ad alcune settimane di distanza (suggerendo l’attivazione di processi immuno-mediati).

La sola sintomatologia dolorosa toracica non è in genere sufficiente a concretizzare la diagnosi, essendo necessaria la coesistenza di almeno un secondo elemento come gli sfregamenti pericarditi, le caratteristiche alterazioni elettrocardiografiche con sopraslivellamento del tratto ST diffuso a concavità superiore con frequente coesistenza della depressione dell’intervallo PR o il riscontro di un versamento pericardico all’ecocardiogramma. Quest’ultimo può essere rapidamente evolutivo, con rapida costituzione di essudato in pericardio e sviluppo di un quadro di tamponamento cardiaco con necessità di pericardiocentesi.

L’evoluzione pericardica costringitiva delle forme idiopatiche è <2%<sup>6</sup>; è certamente maggiore per le forme post-tubercolari se diagnosticate tardivamente, post radioterapiche o post pericardiotomiche.

In genere, l’identificazione tempestiva consente di trattare efficacemente e definitivamente un episodio pericardico con un rischio di recidive estremamente basso, probabilmente inferiore al 10%. Nel 15-20% dei casi di pericardite acuta si può assistere al ripresentarsi di recidive: spesso fanno seguito a primi episodi particolarmente “aggressivi”, o trattati con terapia antinfiammatoria per un periodo insufficiente (<2 settimane) o identificati alla fine di un ciclo di brevi o minori episodi ripetuti nelle settimane o mesi precedenti.

La terapia con acido acetilsalicilico (ASA) ad alte dosi (3 g/die) o con ibuprofen (1200-2400 mg/die) o con indometacina (150 mg/die) è in genere in grado di controllare il quadro acuto (per un più rapido controllo della sintomatologia talvolta si rende necessaria nelle prime 48 ore la somministrazione ev) e se sufficientemente protratta (in genere 2-4 settimane) è in grado probabilmente di condizionare un più basso rischio di recidive. In caso di recidive è indicato associare ad ASA o a farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) la terapia con colchicina<sup>7-10</sup>.

In caso di refrattarietà si passa alla terapia steroidea, in genere iniziando con 1-1.5 mg/kg per 2 settimane, a scalare progressivamente, embricando con FANS, per poi sospendere definitivamente lo steroide nell’arco di 2-3 mesi ed i FANS nell’arco del successivo mese-2 mesi.

Vi sono segnalazioni che l’inizio precoce della terapia steroidea<sup>11</sup> come approccio di prima scelta possa favorire la ricorrenza pericarditica ed è questo il motivo per il quale tale terapia viene riservata alla ricorrenza nonostante FANS o FANS + colchicina.

In casi particolarmente resistenti alla terapia, con recidive frequenti o aggressive (tamponamento cardiaco) sono stati applicati schemi terapeutici con associazione steroidi-azatioprina, ciclosporina, micofenolato, ciclofosfamida, methotrexate o immunoglobuline ev<sup>8-13</sup>.

La caratterizzazione eziologica al primo episodio deve essere molto rigo-

rosa, anche al fine di escludere eziologie batteriche (1-2% dei casi) che potrebbero essere condizionate sfavorevolmente da approcci terapeutici con steroidi, o eziologie autoimmuni (3-5%; LES, artrite reumatoide, polimiosite etc) che potrebbero selettivamente avvantaggiarsi del trattamento steroideo<sup>14</sup> o forme che costituiscono la prima manifestazione di patologie neoplastiche (7%) per le quali un trattamento non appropriato potrebbe essere fonte di indugio sulla diagnosi definitiva o essere svantaggioso sull'evoluzione<sup>15</sup>.

Nel 5-10% degli infarti miocardici acuti transmurali e nell'1-5% dei pazienti operati di cardiocirurgia si possono osservare pericarditi la cui patogenesi varia con il variare dello stadio di esordio.

Altre cause di pericardite possono essere gli stati uremici, l'ipotiroidismo, i traumi toracici, le reazioni d'ipersensibilità a farmaci o le irradiazioni mediastiniche. Esistono infine alcune considerazioni, attinenti alle condizioni associate, che può essere utile ricordare nella scelta dell'approccio terapeutico, come la gravidanza, nella quale è controindicata la colchicina ed è da evitare l'uso di FANS o ASA ad alte dosi per il rischio di precoce chiusura del dotto di Botallo o nell'età avanzata, in particolare in presenza di cardiopatia ischemica accertata, per i quali è segnalato un peggioramento del flusso coronarico con indometacina o un maggior rischio di eventi cardiovascolari con FANS<sup>4,5</sup>.

## **Perimiocarditi**

Nell'8-32%<sup>6,16,17</sup> dei pazienti con pericardite sono stati riportati incrementi significativi della troponina I. Ciò configura un danno perimiocarditico che è verosimilmente ascrivibile alla flogosi miocardica sottoepicardica. Anomalie della cinetica segmentaria possono essere riscontrate in circa 1/4 dei pazienti, in genere associate ad incrementi significativi (>1.5 ng/ml) della troponina<sup>6</sup>.

Nella quasi totalità dei pazienti si osserva una rapida e completa normalizzazione di tali alterazioni ad un intervallo temporale <2-4 settimane.

Solo eccezionalmente ed in genere quando la perimiocardite coesiste con disfunzione ventricolare significativa all'esordio e scompenso cardiaco (SC) o aritmie ventricolari maggiori, è stata osservata un'evoluzione in cardiomiopatia dilatativa (CMPD). In alcuni di questi casi, molto selezionati, può rendersi necessario un approccio diagnostico invasivo al fine di meglio definire la diagnosi ed orientare potenzialmente la terapia.

Il trattamento delle perimiocarditi non si discosta da quello delle pericarditi. Il rischio di evoluzione in pericardite ricorrente o costrittiva non è significativamente diverso dalle forme senza rilascio troponinico<sup>6</sup>.

La possibilità di un rimaneggiamento strutturale del miocardio rende consigliabile un follow up tri-semestrale nei primi due anni, dei pazienti che abbiano presentato anomalie intercorrenti della cinetica segmentaria anche per cogliere eventuali evoluzioni in disfunzione ventricolare o indicatori di instabilità elettrica.

## **Miocarditi**

Sebbene il termine venga utilizzato correntemente in clinica e la disponibilità dei marker di danno miocardico abbiano accresciuto il potenziale di

informazioni utili per la diagnosi, il solo modo per porre con carattere definitivo una diagnosi risiede nell'istopatologia ed immunoistochimica su tessuto endomiocardico.

In verità si tratta di un capitolo estremamente eterogeneo di patologia per eziologie possibili, patogenesi, modalità di presentazione, evoluzione clinica e prospettive di approcci terapeutici.

Per molti anni ci siamo abituati ad un concetto nosografico di miocardite basato su una eziopatogenesi primitivamente virale, prevalentemente secondaria ad infezione da virus coxackie alla quale contribuivano meccanismi genericamente immunomediati che costituivano il target di una possibile terapia immunosoppressiva <sup>1,18</sup>.

In realtà estendendo l'orizzonte dalla "miocardite" alle cosiddette "cardiomiopatie infiammatorie" scopriremo che in esse confluiscono le "miocarditi da agenti infettivi" (prevalentemente virali), le "miocarditi immunomediate" come quelle concomitanti a disordini sistemici (LES, sarcoidosi, ipereosinofilia, miocarditi a cellule giganti etc.) o a presenza di autoanticorpi organo-specifici anti-strutture cardiache, le forme miste (M. di Chagas), le reazioni infiammatorie da ipersensibilità o sostanze tossiche, le reazioni infiammatorie aspecifiche come quelle osservate in casi di CMPD apparentemente idiopatica, disordini endocrini (acromegalia) o "stress catecolaminico" (feocromocitoma, disfunzioni miocardiche in corso di sindromi emorragiche o ipertensive endocraniche), le reazioni miocardiche infiammatorie e situazioni potenzialmente ischemizzanti come le "cardiomiopatie secondarie a tachicardia".

Inoltre, se anche dovessimo circoscrivere il nostro orizzonte alle sole forme infettive o immunomediate, non potremmo non ricordare alcuni elementi di complessità <sup>1,18-22</sup>:

- a) la risposta "immunitaria" agli agenti "infettivi" esterni riflette in parte meccanismi ed intensità di risposta "geneticamente" determinati <sup>20</sup>;
- b) alcuni agenti virali possono interagire a livello recettoriale con strutture che controllano "funzioni miocellulari" dipendenti da proteine del citoscheletro come la distrofina;
- c) gli agenti virali causa di miocardite sono ben più numerosi della classe degli enterovirus e coinvolgono gli adenovirus, gli herpes virus, i parvovirus, il citomegalovirus, l'Epstein e Barr virus, l'epatite C-virus, ecc <sup>21,22</sup>.

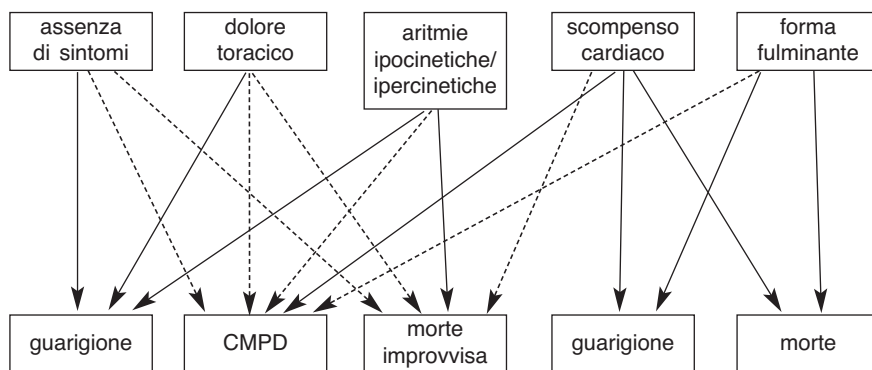
Un'ultima considerazione introduttiva alla complessità del problema riguarda l'eterogeneità evolutiva di una miocardite che in parte riflette l'eterogeneità eziologica (quando identificabile) e di presentazione clinica, in parte un'eterogeneità patogenetica (attività virale persistente e risposte immunomediate talora periodicamente riaccentuantesi) come fattore di evolutività e progressione della malattia che si aggiunge ai meccanismi noti di evoluzione del normale processo di rimodellamento ventricolare sinistro <sup>18,23-27</sup>.

Cercheremo di analizzare con maggior sistematicità la problematica relativa alle miocarditi poiché essa costituisce la parte preminente della relazione e l'introduzione al concetto di una "cardiomiopatia dilatativa cronica infiammatoria" <sup>28</sup>.

La miocardite è definita, dal punto di vista fisiopatologico ed eziopatogenetico, come un'"infiammazione del miocardio" (miociti, tessuto interstiziale e vasi). Nonostante tale definizione, piuttosto chiara, e nonostante la patologia sia stata descritta già nel 1800, la classificazione, la diagnosi ed il trat-

tamento della miocardite continuano a creare notevoli controversie <sup>1,17-19,29-32</sup>.

Può esservi un notevole polimorfismo clinico di presentazione <sup>26</sup>, da sintomi sistemici non necessariamente specifici (febbre, arto-mialgie, palpitazioni o dispnea da sforzo) a quadri clinici di SC severo con possibile evoluzione verso una CMPD, di dolore toracico simil-anginoso, di aritmie ipocinetiche (blocchi atrio-ventricolari e seno-atriali) ed ipercinetiche sia atriali (fibrillazione atriale, tachicardia parossistica sopraventricolare) che ventricolari (tachicardie e fibrillazione ventricolare). In alcuni casi la miocardite si può presentare come “fulminante” ed essere caratterizzata da uno SC acuto severo, con necessità di assistenza ventricolare meccanica, o da aritmie minacciose per la vita o può condurre a morte improvvisa (Fig. 1). L’eterogenea sintomatologia di presentazione ha reso difficile la determinazione della vera incidenza della miocardite (9-12% <sup>33,34</sup> in alcune serie post-mortem). Inoltre, in un’ampia serie prospettica <sup>35</sup>, essa è stata identificata come causa di CMPD nel 9% dei casi.



Legenda: le linee tratteggiate indicano le evoluzioni meno probabili.

Fig. 1. Polimorfismo di presentazione clinica delle miocarditi e possibili evoluzioni

Di fatto l’incidenza delle miocarditi è molto variabile nella popolazione generale: molti casi non sono diagnosticati perché la malattia è solo lievemente sintomatica o del tutto asintomatica. In serie autoptiche non selezionate l’incidenza riportata è stata dello 0.11-5.5% <sup>36</sup>.

I fattori eziologici chiamati in causa sono numerosi. Nella miocardite virale, la patogenesi della malattia si caratterizza per l’ingresso in circolo del virus cui segue la sua replicazione a livello delle cellule endoteliali e dei miocardiociti. Si ritiene che il sistema immunitario cellulo-mediato si attivi fin dalle prime fasi divenendo capace di eliminare il virus e/o di innescare una risposta immunologica capace di mantenere il processo di distruzione miocellulare, ponendo così le basi per la possibile evoluzione in CMPD <sup>1</sup>.

L’osservazione di una prevalente infiltrazione linfocitaria implica un ruolo preminente dell’immunità “cellulomediata” nella distruzione dei miociti. È possibile inoltre che lo stimolo alla reazione immunitaria possa essere identificato nel processo di mimetizzazione molecolare (“molecular mimicry”) fra gli

antigeni enterovirali e la miosina. I linfociti T attivati determinano la successiva proliferazione e differenziazione di linfociti effettori, con conseguente rilascio di citochine infiammatorie (interferone gamma, tumor necrosis factor, fattore chemiotattico macrofagico e interleuchine). Le citochine possono reclutare altri linfociti ed altre cellule inducendo la proliferazione e la differenziazione dei B linfociti in plasmacellule secernenti anticorpi. All'attivazione immunitaria cellulomediata si affianca una risposta immunologica "umorale" mediata da autoanticorpi diretti contro vari costituenti del miocita: la miosina, l'ADP-ATP carrier ed i canali del calcio, i beta-recettori cardiaci, i mitocondri ed il miolemma<sup>37,38</sup>. Esiste inoltre la possibilità che sequenze di genoma virale persistano integrate nel genoma cellulare senza avere capacità replicative, ma interagendo comunque con i meccanismi di espressione e regolazione genica delle funzioni miocellulari<sup>1,18</sup>. Rimangono tuttora controversi i dati sulla reale rilevanza clinica e le implicazioni terapeutiche dell'identificazione di sequenze di genoma virale a livello miocellulare. In una nostra esperienza di revisione retrospettiva di biopsie endomiocardiche di pazienti con miocardite "Dallas positiva" e di CMPD categorizzata come "postmiocarditica" abbiamo identificato mediante PCR sequenze virali di parvovirus B19 nel 30% dei casi. Tale percentuale non è apparsa significativamente diversa dalla serie di controllo derivata da prelievi endomiocardici di muscolo papillare di pazienti operati per insufficienza mitralica da prolasso valvolare, post-reumatica o su base ischemica (dati non pubblicati).

Anche il coinvolgimento del microcircolo coronarico nel processo infiammatorio risulterebbe infine implicato nella patogenesi della disfunzione miocardica<sup>39</sup>.

Nelle forme presumibilmente virali è frequente, ma non costante, il riscontro anamnestico di una sindrome di tipo simil-influenzale che interessa il paziente nei giorni o nelle settimane precedenti l'insorgenza dei sintomi.

Nell'ambito del Registro della Cardiologia di Trieste sulle Malattie del Miocardio ed in collaborazione con l'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Trieste, ed il Laboratorio di Medicina Molecolare dell'International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology dell'Area di Ricerca-UNIDO di Trieste dal 1 gennaio 1978 al 30 giugno 2006 sono stati osservati 74 pazienti consecutivi con diagnosi istopatologica di miocardite attiva. Undici casi (15%) avevano presentato un esordio clinico di tipo pseudo-infartuale, 16 (22%) di tipo aritmico ed i rimanenti 47 (63%) erano invece esorditi con SC. Tra questi ultimi, quattro (5%) hanno avuto un decorso fulminante e sono deceduti per shock cardiogeno ad un intervallo <7 giorni dall'esordio della malattia.

L'esordio pseudoinfartuale è stato definito dalla coesistenza di dolore toracico anteriore, alterazioni della ripolarizzazione e movimento degli indici di danno miocardico. In tutti è stata esclusa una malattia miocardica mediante angiografia coronarica.

Nella pratica clinica questi casi possono porre un problema maggiore di diagnosi differenziale e di successivo percorso diagnostico-terapeutico. Alcuni elementi possono essere d'aiuto in fase di diagnosi clinica: in generale si tratta infatti di pazienti con stato febbrile recente o concomitante, storia di flogosi delle alte vie aeree nei giorni precedenti l'episodio di dolore toracico, ed alterazioni elettrocardiografiche piuttosto diffuse rispetto alla distrettualità coronarica attesa. Il dolore toracico può avere una componente di accentuazione

inspiratoria già in fase acuta. All'ecocardiogramma la cinetica segmentaria può essere normale o disomogeneamente (fuori dalla distrettualità coronaria prevalente suggerita dall'ECG) e diffusamente alterata. Può essere presente un lieve versamento pericardico. In genere non vi è dilatazione ventricolare o se presente è solo lieve. Il movimento enzimatico è in genere contenuto e prolungato più di quanto usualmente non accada nell'infarto miocardico acuto. L'evoluzione elettrocardiografica nella maggioranza dei pazienti non esita in onde Q. La patogenesi del dolore toracico in corso di miocardite è controversa e probabilmente riconosce molteplici meccanismi come la componente pericardica, la presenza di una coronarite ed infine la possibilità di spasmi coronarici.

La storia naturale della miocardite acuta "attiva" non è del tutto conosciuta e varia a seconda dell'eziologia, della modalità di presentazione clinica e dell'intervallo fra l'esordio della malattia e la diagnosi. Le miocarditi ad esordio simil-infartuale o di tipo aritmico ipocinetico decorrono solitamente in modo favorevole verso la guarigione; in rari casi l'evoluzione può essere verso una disfunzione ventricolare sinistra progressiva. Le forme fulminanti, più tipiche dell'età pediatrica e frequentemente associate a sindrome da insufficienza multiorgano, si caratterizzano per l'elevatissima mortalità a breve termine (>75%)<sup>40</sup>. Le miocarditi che si manifestano con aritmie ipercinetiche sopraventricolari tendono ad avere un decorso successivo favorevole, mentre l'esordio con aritmie ventricolari maggiori può avere un decorso fatale<sup>33,35-41</sup>. Nei casi di "morte improvvisa abortita" può esservi una completa guarigione senza esiti ma non va dimenticata la possibilità di recidive aritmiche potenzialmente fatali che possono originare da "foci aritmogeni" determinati dalla fibrosi cicatriziale residua<sup>20,33-35,41</sup>. La storia naturale delle forme esordite con SC congestizio può variare da un decorso favorevole che esita nella guarigione più o meno completa, al progressivo instaurarsi di un quadro clinico-strumentale indistinguibile da quello della CMPD.

Nell'esperienza del Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group<sup>42</sup>, pazienti con miocardite a cellule giganti e quadro clinico d'esordio caratterizzato prevalentemente da SC è stata osservata un'elevata mortalità ad un anno (75%) ed un rischio particolarmente elevato di recidiva di miocardite (25%) in caso di trapianto cardiaco. La mortalità dopo trapianto cardiaco è stata del 26.6% a 3.7 anni.

Il miglioramento spontaneo nella miocardite è stato riportato in una percentuale fino al 70%<sup>43</sup>. Dec et al<sup>44</sup> ed Olsen et al<sup>40</sup>, hanno riportato un miglioramento spontaneo nel 40%-50% dei pazienti con miocardite acuta confermata istologicamente. Nel 1995, Maisch et al<sup>41</sup> hanno effettuato una metanalisi sui dati all'epoca disponibili con o senza ausilio della BEM (12 studi; 388 pazienti; follow up 3-60 mesi). Questa analisi ha mostrato una percentuale di guarigione "spontanea" fino al 57% dei pazienti; il miglioramento spontaneo era apparso più frequente e completo nelle miocarditi insorte con dolore toracico o aritmie.

L'ipotesi di un'eziologia "miocarditica" della CMPD non è recente. Studi su animali hanno mostrato disfunzione e dilatazione ventricolare sinistra progressiva in presenza di miocardite virale cronica<sup>20</sup>. Studi di progressione della malattia a lungo termine in pazienti con miocardite acuta hanno mostrato un'incidenza variabile di CMPD compresa fra lo 0% ed il 52%<sup>31,47</sup> in un periodo medio di tre anni dall'iniziale diagnosi. Tra gli studi istologici, l'incidenza del-

la CMPD varia dal 14% nell'indagine del ISFC<sup>45</sup> al 40% dello studio di Billingham e Tazelaar<sup>46</sup> et al, al 52% nella serie di Quigley et al<sup>47</sup>. La disomogeneità di tali dati riflette certamente i criteri di selezione dei pazienti nelle casistiche originarie. Può tuttavia essere utile rilevare come un'evoluzione verso la CMPD sia stata osservata nel 62% dei pazienti con sintomi di insufficienza cardiaca all'esordio e solo nel 5% nei casi senza SC all'esordio<sup>26,46</sup>.

Così come per la storia naturale anche i dati sulla prognosi a lungo termine della malattia e su come stratificare precocemente i pazienti sono scarsi e variabili. Nell'esperienza del Myocarditis Treatment Trial<sup>48</sup> i dati di mortalità riportati ad 1 e 4.3 anni sono stati rispettivamente del 20% e 56%. Risultati simili sono stati osservati nella casistica della Mayo Clinic, con una sopravvivenza a 5 anni del 56%, non significativamente diversa da quella osservata nella CMPD<sup>49</sup>. Mancano dati definitivi riguardanti i fattori predittivi la prognosi a lungo termine nei pazienti con miocardite acuta. Goldberg et al<sup>50</sup>, in una serie di 109 pazienti con miocardite diagnosticata istologicamente (follow-up 98 mesi), hanno confermato il valore prognostico della funzione ventricolare ed anomalie nell'ECG (blocco di branca), e sottolineato il significato prognostico sfavorevole della sincope. Quigley et al<sup>47</sup> hanno enfatizzato il significato prognostico favorevole della preservata funzione sistolica ventricolare sinistra all'esordio o della sua precoce normalizzazione (6-8 mesi).

Magnani et al.<sup>18</sup> all'analisi multivariata hanno identificato la presentazione con sincope, il blocco di branca e una frazione d'eyeiezione minore del 40% come predittori indipendenti di aumento del rischio di morte o trapianto. Una classe NYHA III o IV ed elevate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro, sono stati identificati come indicatori di una prognosi sfavorevole<sup>51</sup>.

Mentre la normalizzazione istopatologica alla BEM seriata è stata indicata come indicatore prognostico favorevole<sup>52</sup>.

Controversi appaiono i dati sulla persistenza del genoma virale in termini prognostici<sup>51,53,54</sup>.

Nella nostra esperienza, su 76 pazienti con varie modalità di presentazione clinica, l'evoluzione in CMPD è stata osservata nel 32% dei casi a sei mesi dall'arruolamento e nel 37% a 24 mesi. Nel gruppo di pazienti esorditi con SC questo tipo di evoluzione o il decesso è stato osservato nel 45 e 48% a sei e a 24 mesi rispettivamente. Nessun paziente con esordio pseudoinfartuale ha presentato tale evoluzione, mentre solo l'8% dei pazienti con esordio aritmico ha presentato un'evoluzione in CMPD.

Durante un follow-up medio di 96±89 mesi la sopravvivenza libera da trapianto cardiaco è stata del 100% a 10 anni nel gruppo con esordio pseudoinfartuale, 100% fino a cinque anni e 73% a 10 anni nel gruppo con esordio aritmico e del 79%, 68% e 60% a due, cinque e 10 anni, nel gruppo esordito con SC.

Il complesso di questi dati tende ad enfatizzare la necessità di una maggior aggressività diagnostico-terapeutica nei pazienti esorditi con SC o aritmie, in particolare ipercinetiche ventricolari, specie in assenza di un rapido e significativo miglioramento clinico strumentale nel breve termine.

Per quanto riguarda la terapia, gli obiettivi del trattamento della miocardite acuta sono volti al controllo del processo eziopatogenetico, alla terapia dello SC e delle aritmie ed alla profilassi delle tromboembolie.

Per alcune miocarditi ad eziologia nota (ad es.: miocardite da Rickettsie,



Borrelia burgdorferi, Chlamydie) esiste un trattamento antibiotico mirato, che può portare alla guarigione se iniziato precocemente e condotto correttamente.

La terapia causale della miocardite virale-immunomediata, che resta comunque la forma più comune, costituisce ancora oggi un problema ampiamente dibattuto e controverso <sup>48,55-61</sup>.

L'uso di farmaci antivirali ed immunostimolanti nella pratica clinica è ancora limitato ad esperienze di singoli centri, così come il ruolo della terapia immunosoppressiva resta controverso. Una serie di dati continuano a suggerire l'esistenza di un sottogruppo di pazienti potenziali "responder" ai farmaci immunosoppressori <sup>6</sup>. Non sono ancora definiti i criteri che potrebbero caratterizzare in maniera accurata questi pazienti, ma è probabile che essi risiedano nelle informazioni congiunte di un inquadramento clinico solido, dell'istologia tradizionale, immunoistochimica e virologia molecolare. In una recente analisi retrospettiva di pazienti con diagnosi istologica di miocardite acuta linfocitaria, Frustaci et al. <sup>54</sup> ne hanno studiato il profilo immunologico e virologico allo scopo di individuare le caratteristiche che differenziano i "responder" dai "non responders" alla terapia immunosoppressiva (steroidi + azatioprina). Dallo studio è emerso che la maggioranza dei "non responders" (85%) presentava genoma virale nel miocardio e assenza di autoanticorpi miocardio-specifici circolanti. Al contrario, solo una minoranza dei "responder" (14%) aveva biopsie endomiocardiche positive per la presenza di genoma virale; un'elevata percentuale (90%) di quest'ultimo gruppo risultava invece positiva per autoanticorpi miocardio-specifici circolanti, sottolineando il ruolo dell'autoimmunità organo-specifica per l'evoluzione della malattia. Il complesso di questi dati indicherebbe l'utilità di un trattamento immunosoppressivo per pazienti con simili caratteristiche <sup>54</sup>. Secondo alcuni Autori <sup>62</sup> i migliori candidati alla terapia immunosoppressiva potrebbero essere quelli con "miocardite cronica autoreattiva", definita dalla presenza di infiltrato infiammatorio costituito prevalentemente da linfociti citotossici attivati e dall'evidenza di aumentata espressione miocardica dei marcatori di attivazione immunologica (antigeni HLA, citochine). Proprio in questo sottogruppo di pazienti è stata recentemente <sup>62</sup> testata l'efficacia di un protocollo terapeutico immunosoppressivo con steroidi ed azatioprina. Lo studio, randomizzato e placebo-controllato, prevedeva la somministrazione di terapia immunosoppressiva o placebo per tre mesi, in pazienti con "cardiomiopatia cronica" ed evidenza alla BEM di aumentata espressione di marcatori di attivazione immunologica (HLA).

È interessante ricordare come solo l'8% dei pazienti HLA positivi fosse positivo per i criteri istopatologici di Dallas. Al termine del periodo di follow-up (24 mesi), vi è stato un significativo miglioramento dell'outcome clinico (classe NYHA, frazione di eiezione ventricolare sinistra) nei pazienti trattati con terapia immunosoppressiva, anche se non vi è stata una significativa riduzione della mortalità.

Al contrario, la presenza di virus in fase di potenziale attività replicativa controindica di fatto l'uso dei farmaci immunosoppressori e potrebbe aprire lo spazio al possibile impiego delle immunoglobuline endovena o dell'interferone. In questo senso alcuni dati appaiono promettenti ma derivano da esperienze sostanzialmente monocentriche <sup>65</sup>. Sulla scorta dei risultati di questo studio-pilota, è iniziato uno studio multicentrico randomizzato placebo-controllato (BICC: Betaferon in Chronic Viral Cardiomyopathy), i cui risultati verifichere-

ranno la sicurezza e l'efficacia dell'interferone beta nel trattamento di pazienti con cardiomiopatia virale cronica.

La controversia sulla terapia delle miocarditi ha avuto inevitabili ripercussioni sull'impiego ed indicazioni alla biopsia endomiocardica a scopo diagnostico-terapeutico.

Tale problematica è oggetto di attuale discussione ed elaborazione di un documento da parte del Gruppo di Studio di Anatomia e Patologia Cardiovascolare della Società Italiana di Cardiologia.

La tecnica attuale di esecuzione della BEM prevede il posizionamento, per via percutanea e sotto controllo fluoroscopico, di un introduttore lungo ("long sheath") all'interno delle camere cardiache. Nei casi di sospetta miocardite, la risonanza magnetica nucleare con gadolinio, che permette di distinguere le aree di miocardio affetto da quelle sane, potrebbe indicare i siti dove eseguire i prelievi biotici al fine di aumentare la sensibilità diagnostica della metodica <sup>66-68</sup>. La procedura può essere gravata da complicanze (3% circa di complicanze minori e 0.4-0.8% di complicanze maggiori), che spesso dipendono dall'esperienza dell'operatore.

Per la controversia dei dati sulla terapia precedentemente esposti ed in considerazione dell'invasività della metodica e dei conseguenti rischi procedurali, appare opportuna un'accurata selezione dei pazienti con SC candidabili alla BEM. Il rapporto costo-beneficio consiglia l'esecuzione dei prelievi biotici nei pazienti con sindromi cliniche "maggiori", identificabili sulla base del grado di compromissione emodinamica, della severità della disfunzione ventricolare sinistra, della gravità del quadro aritmico e del rischio percepito di una evoluzione verso una CMPD strutturata. Le Linee Guida americane sulla gestione dei pazienti con SC recentemente pubblicate <sup>69</sup>, indicano raccomandazioni di classe IIa per l'esecuzione della BEM in pazienti con sospetta malattia specifica del miocardio, nei quali vi sia il forte sospetto che i risultati dell'analisi anatomopatologica possano essere contributori dal punto di vista terapeutico e prognostico. Esse invece sconsigliano (indicazioni di classe III) l'esecuzione "routinaria" della procedura nei pazienti con SC per la sola definizione della diagnosi eziologica.

Le indicazioni che godono attualmente di maggior consenso <sup>18</sup> sono riassunte nella tabella I.

Lo scenario clinico in cui più frequentemente e più appropriatamente si

Tabella I - Principali indicazioni alla biopsia endomiocardica <sup>18, 70</sup> (modificato).

- 
- Scompenso cardiaco di recente insorgenza, refrattario alla terapia convenzionale (nel sospetto clinico di miocardite).
  - Peggioramento progressivo della frazione d'eiezione nonostante terapia ottimizzata (FEV-Sin <40%).
  - Sospetta miocardite da ipersensibilità (SC, febbre, rash, eosinofilia periferica).
  - Aritmie ventricolari sostenute (nel sospetto clinico di miocardite).
  - Casi controversi selezionati di sospetta malattia specifica del miocardio (amiloidosi, emocromatosi, sarcoidosi).
  - Sospetto coinvolgimento miocardico in collagenopatie (LES, sclerodermia, poliartrite nodosa) quando si ritiene che l'esito della BEM possa indurre ad iniziare o modificare il trattamento.
  - Casi selezionati di diagnosi differenziale tra cardiomiopatia restrittiva e pericardite costrittiva.
-

pone il problema di eseguire un prelievo biotico miocardico è sicuramente rappresentato dallo SC di recente insorgenza, in classe funzionale avanzata, con importante disfunzione ventricolare sinistra o grave impegno aritmico, le cui caratteristiche (recente infezione virale, indici di flogosi aumentati, recente puntura di insetto, malattia sistemica immuno-mediata) suggeriscano una possibile miocardite sottostante <sup>70</sup>.

In questo contesto, ulteriori elementi clinico-anamnestici da tenere in considerazione (Tab. II) riguardano l'intervallo esordio-diagnosi di SC ed i dati ecocardiografici di dimensioni e disfunzione ventricolare sinistra. Una prolungata storia di SC ed una marcata dilatazione-disfunzione ventricolare sinistra in fase avanzata riducono la probabilità di una diagnosi di miocardite, rendendo potenzialmente non indicata l'esecuzione della BEM <sup>59,63,70</sup>.

Nel caso di aritmie ventricolari maggiori (ipo- o ipercinetiche) nel conte-

Tabella II - Caratteristiche clinico-strumentali che accrescono la probabilità pre-BEM di miocardite.

- 
- Recente insorgenza del quadro clinico (< 6 mesi).
  - Dilatazione ventricolare sinistra assente o lieve-moderata.
  - Cinetica segmentaria ventricolare sinistra disomogenea.
  - Assenza di turbe avanzate della conduzione intraventricolare sinistra.
  - Presenza di versamento pericardico.
- 

sto clinico di una sospetta miocardite, l'impiego della BEM con riscontro di substrato flogistico può far soprassedere all'impianto scontato di device antiaritmici, dato il carattere potenzialmente transitorio e reversibile del substrato proaritmico.

Nei pazienti con SC di recente insorgenza e/o sospetto clinico di miocardite, un infiltrato flogistico è riscontrabile in una percentuale variabile tra lo 0 ed il 67% <sup>31,44</sup>. È probabile che nei casi ad elevata probabilità pre-test di miocardite, tale incidenza si aggiri intorno al 15% <sup>26,61</sup>.

Per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica della metodica nei casi di sospetta miocardite, il "timing" di esecuzione della BEM rappresenta una variabile importante. Va ricordato infatti come la scomparsa dei tradizionali segni istologici di miocardite possa avvenire in tempi molto brevi <sup>63</sup>. È quindi importante eseguire la biopsia nelle fasi iniziali della malattia e comunque precocemente rispetto all'inquadramento del paziente. Appare ragionevole pianificare un intervallo temporale di 2-4 settimane al fine di osservare l'eventuale miglioramento secondario al recupero spontaneo ed agli effetti dei trattamenti raccomandati.

Nonostante gli innegabili miglioramenti in termini di sensibilità e specificità diagnostica, è stato già fatto cenno alla possibilità che una BEM possa presentare alcuni aspetti "istopatologici tradizionali" non del tutto inquadrabili in una miocardite secondo i Criteri di Dallas, pur essendovi segni clinici e strumentali indicativi. La metodologia "immunoistochimica", introdotta nella diagnosi dei processi infiammatori che coinvolgono il miocardio, ha la finalità di consentire l'identificazione, la quantificazione e la caratterizzazione delle cellule infiammatorie riscontrate nel tessuto miocardico e di eventuali indica-

tori di attivazione infiammatoria umorale. Essa rappresenta pertanto un metodo per meglio caratterizzare i casi della cosiddetta “cardiomiopatia infiammatoria” diagnosticabili mediante BEM. L'analisi immunohistochimica consente inoltre di meglio caratterizzare gli infiltrati flogistici interstiziali, evidenziati nell'ambito clinico-strumentale di una CMPD, interpretabili sia come “miocardite cronica” sostenuta da meccanismi prevalentemente autoimmunitari, sia come fenomeni di clearance cellulare secondaria a necrosi parcellare. L'aumentata espressività miocardica di markers di attivazione immunologica permetterebbe di individuare i pazienti portatori di un processo flogistico cronico con valenza patogenetica<sup>28,62</sup>. È stato già fatto cenno ad alcune applicazioni di tecniche di biologia molecolare che consentono un'ulteriore analisi del tessuto endomiocardico, al fine di identificare i casi di presenza/persistenza del genoma virale. Le tecniche a cui si fa riferimento sono l'ibridizzazione su filtro (slot blot), l'ibridizzazione in situ e l'amplificazione genica mediante catena polimerasica (polymerase chain reaction - PCR). In particolare quest'ultima, in grado di amplificare in modo esponenziale le molecole di DNA o RNA eventualmente presenti, rappresenta probabilmente la metodica ideale per l'applicazione della BEM sulle piccole quantità di tessuto miocardico. La sensibilità e la specificità della metodica sono elevate, grazie anche a recenti evoluzioni tecniche (nested PCR)<sup>64</sup>. In sintesi, sulla base delle esperienze cliniche recentemente pubblicate e per una miglior caratterizzazione dei casi di “miocardite attiva” e “cardiomiopatia cronica infiammatoria”, al momento dell'esecuzione della procedura, vi è la necessità che un numero rappresentativo di prelievi (almeno 5, qualitativamente adeguati), venga sottoposto a completa analisi istopatologica tradizionale, immunohistochimica e virologica molecolare.

### **Cardiomiopatie dilatative infiammatorie**

Il concetto di una “patogenesi miocarditica” della CMPD è noto da molti anni in seguito a quanto detto sopra. È chiaro come non sia spesso possibile definire una linea di demarcazione fra una miocardite clinicamente “acuta” ed istopatologicamente “attiva” e la sua evoluzione “cardiomiopatica” infiammatoria cronica. Peraltro è noto da molti anni come biopsie endomiocardiche di pazienti poi categorizzati come affetti da cardiomiopatie dilatative possano presentare infiltrati linfo-istocitari senza carattere di attività e che non esprimono una miocardite attiva persistente. Ciò può essere fonte di confusione e necessita di uno sforzo irrinunciabile di contestualizzazione clinica e di interazione fra patologo e cardiologo clinico.

Peraltro è stata ricordata l'“aspecificità” di un'infiltrazione infiammatoria linfo-istocitaria quantitativamente poco rappresentata, senza carattere di “attività”, adiacente a zone di fibrosi miocardica, in assenza di altri elementi ulteriormente caratterizzanti sul piano istopatologico o di contesto clinico.

L'elemento di novità nella letteratura degli ultimi 5 o 10 anni è costituito dal fatto che, in assenza di criteri istopatologici per miocardite attiva o di aspetti esclusivamente degenerativo-fibrotici tipici della CMPD cosiddetta “idiopatica”, nel 35-50% dei casi di CMPD apparentemente idiopatica esistono segni di attivazione infiammatoria immunohistochimica valutata su BEM attraverso l'impiego di appositi anticorpi monoclonali per sottopopolazioni linfocitarie, antigeni HLA, molecole di adesione e del complemento.

L'ulteriore valutazione della presenza-persistenza di genoma virale a livello miocellulare a giudizio di alcuni autori fornirebbe informazioni che integrano le precedenti (immunoistochimica), configurano un significato patogenetico e possono orientare specifici approcci terapeutici alla CMPD che integrano la terapia convenzionale della disfunzione ventricolare sinistra.

## Conclusioni

L'importante progresso delle conoscenze nel campo della genetica, della biologia molecolare, della diagnostica di laboratorio e della patologia cardiovascolare, insieme all'estendersi degli studi prospettici e dei registri osservazionali, imporrà una riclassificazione dei disordini infiammatori del perimocardio.

I tre elementi di maggiore novità sono rappresentati:

- 1) dalla possibilità di identificare, grazie ai marker di danno miocardico, il coinvolgimento miocardico in corso di pericardite, anche quando ecocardiograficamente non vi sono anomalie della cinetica segmentaria; studi prospettici su questi pazienti aiuteranno a meglio comprendere la storia naturale;
- 2) dall'aver evidenziato i limiti dei soli criteri istopatologici tradizionali di miocardite (criteri di Dallas), aprendo il grande orizzonte dei quadri di attivazione infiammatoria tissutale (immunoistochimica) e dello studio virologico molecolare;
- 3) dall'aver caratterizzato un danno infiammatorio persistente a livello del miocardio di pazienti con cardiomiopatia dilatativa che, in assenza di criteri istopatologici tradizionali per miocardite, avremmo caratterizzato in passato come affetti da cardiomiopatia dilatativa idiopatica e gestito "remissivamente".

All'interno di quest'ultimo gruppo sono stati inoltre evidenziati sottogruppi di pazienti differenziabili in base al diverso combinarsi di caratteristiche immunoistochimiche tissutali, presenza e tipo di genoma virale, positività per autoanticorpi. L'evidenziazione di molte di queste caratteristiche presuppone l'esecuzione di una biopsia endomiocardica, procedura invasiva, gravata da possibili rischi, che come tale va eseguita su pazienti clinicamente ben selezionati ed andrebbe applicata con la consapevolezza di un impatto operativo sulle decisioni terapeutiche. Non è ancora così perché non disponiamo di dati da studi controllati, su serie numerose di pazienti, con follow-up adeguato, che indichino univocamente quali siano i sottogruppi di pazienti da avviare ad un trattamento piuttosto che ad un altro.

È possibile infine che il progresso della diagnostica non invasiva, in particolare con risonanza magnetica, potrà essere di ausilio al clinico, ma al momento i dati appaiono preliminari, più utili a focalizzare la sede della procedura biptica su alcune zone di maggior compromissione che a sostituire la procedura biptica ai fini della diagnosi iniziale.

Il futuro è aperto e costituirà un'importante opportunità per conoscere, comprendere e curare meglio i nostri pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Kawai C.* From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99:1091-100
- 2) *Mason JW.* Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res* 2003; 60:5-10
- 3) *Imazio M, Trincherò R.* Clinical management of acute pericardial disease: a review of results and outcomes. *Ital Heart J* 2004; 5:803-17
- 4) *Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases Executive Summary:* The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:587-610
- 5) *Lange RA, and Hillis LD.* Acute Pericarditis. *N Engl J Med* 2004; 351:2195-202
- 6) *Imazio M, Demichelis B, Cecchi E, et al.* Cardiac Troponin I in Acute Pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:2144-8
- 7) *Fowler NO.* Recurrent pericarditis. *Cardiol Clin* 1990; 8:621-6
- 8) *Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J, et al.* Colchicine Treatment for Recurrent Pericarditis: A Decade of Experience. *Circulation* 1998; 97:2183-85
- 9) *Sforza G, Targa L, Resta M, Vaglio A, Martines M, Martines C.* Colchicine in the treatment of idiopathic pericarditis. Report of a case. *Minerva Cardioangiol* 1995; 43:281-285
- 10) *Artom G, Koren-Morag N, Spodick DH et al.* Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: a multi-centre all-case analysis. *Eur Heart J* 2005; 26:723-727
- 11) *Godeau P, Derrida JP, Bletry O, Herremans G.* Recurrent acute pericarditis and corticoid dependence. Apropos of 10 cases. *Sem Hop* 1975; 51:2393-2400
- 12) *Tona F, Bellotto F, Laveder F, Meneghin A, Sinagra G, Marcolongo R.* Efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins in two patients with idiopathic recurrent pericarditis refractory to previous immunosuppressive treatment. *Ital Heart J* 2003; 4:64-8
- 13) *Spodick DH.* Acute pericarditis: current concepts and practice. *JAMA* 2003; 289:1150-53
- 14) *Yale SH, Adlakha A, Stanton MS.* Dermatomyositis with pericardial tamponade and polymyositis with pericardial effusion. *Am Heart J* 1993; 126:997-9
- 15) *Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S, Neubauer A, Moll R.* Neoplastic pericardial effusion. Efficacy and safety of intrapericardial treatment with cisplatin. *Eur Heart J* 2002; 23:1625-31
- 16) *Bonnefoy E, Godon P, Kirkonian G, et al.* Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J* 2000; 21:832-6
- 17) *Baughman KL.* Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006; 113:593-5
- 18) *Magnani JW, Dec GW.* Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006; 113:876-90
- 19) *Narula J, Young JB.* Myocarditis: An Entity in Search of Identity. *Heart Failure Clin* 2005; 1:11-12
- 20) *Matsumori A, Kawai C.* An animal model of congestive (dilated) cardiomyopathy: dilation and hypertrophy of the heart in chronic stage in DBA/2 mice with myocarditis caused by encephalomyocarditis virus. *Circulation* 1982; 66:355-60
- 21) *Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al.* Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112:1965-70
- 22) *Bowles NE, Ni J, Kearney DL 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* 2003; 42:466-72
- 23) *Arbustini E, Grasso M, Porcu E et al.* Healing of acute myocarditis with left ventricular assist device: morphological recovery and evolution to the aspecific featu-

- res of dilated cardiomyopathy. *Ital Heart J* 2001; 2:55-9
- 24) *Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC et al.* Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114:1581-90
  - 25) *Calabrese F, Rigo E, Milanesi O, Boffa et al.* Molecular diagnosis of myocarditis and dilated cardiomyopathy in children: clinicopathologic features and prognostic implications. *Diagn Mol Pathol* 2002; 11:212-21
  - 26) *Sinagra G, Maras P, D'Ambrosio A, et al.* Clinical presentation polymorphism and natural history in acute myocarditis: experience in 60 cases. *G Ital Cardiol* 1997; 27:758-74
  - 27) *Sinagra G, D'Ambrosio A, Bussani R, et al.* Clinical presentation and predictive factors of long term outcome in patients with biopsy-proven myocarditis. *Circulation* 1999; 33 (suppl A):506A
  - 28) *Kuhl U, Noutsias M, Schultheiss HP.* Immunohistochemistry in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl O:100-6
  - 29) *Tazelaar HD, Billingham ME.* Leukocytic infiltrates in idiopathic dilated cardiomyopathy. A source of confusion with active myocarditis. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:405-12
  - 30) *Lie JT.* Myocarditis and endomyocardial biopsy in unexplained heart failure: a diagnosis in search of a disease. *Ann Intern Med* 1988; 109:525-8
  - 31) *Rose AG, Fraser RC, Beck W.* Absence of evidence of myocarditis in endomyocardial biopsy specimens from patients with dilated (congestive) cardiomyopathy. *S Afr Med J* 1984; 66:871-4
  - 32) *Ferrans VJ, Roberts WC.* Myocardial biopsy: a useful diagnostic procedure or only a research tool? *Am J Cardiol* 1978; 41:965-7
  - 33) *Fabre A, Sheppard MN.* Sudden adult death syndrome and other non ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006; 92:316-20
  - 34) *Doolan A, Langlois N, Semsarian C.* Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med J Aust* 2004; 180:110-2
  - 35) *Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK.* The spectrum of dilated cardiomyopathy: the Johns Hopkins experience with 1,278 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:270-83
  - 36) *Passarino G, Burlo P, Ciccone G, et al.* Prevalence of myocarditis at autopsy in Turin, Italy. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:619-22
  - 37) *Feldman AM, McNamara D.* Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343:1388-98
  - 38) *Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, McKenna WJ.* Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:411-7
  - 39) *Silver MA, Kowalczyk D.* Coronary microvascular narrowing in acute murine Coxsackie B3 myocarditis. *Am Heart J* 1989; 118:173-4
  - 40) *Olsen EGJ, Meany BT, Richardson PJ.* The role of biopsy in the diagnosis and follow up of myocarditis: a critical review. In: Schultheiss, ed: *New concepts in viral heart disease*. Berlin: Springer Verlag, 1988; 285-94
  - 41) *Maisch B, Herzum M, Hufnagel G, et al.* Immunosuppressive treatment for myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl O):153-161
  - 42) *Cooper LT Jr, Berry G, Shabatai R et al.* Idiopathic giant cell myocarditis - natural history and treatment. *N Engl J Med* 1997; 336:1860-6
  - 43) *Giesecke J.* The long-term prognosis in acute myocarditis. *Eur Heart J* 1987; 8 (suppl J):251-253
  - 44) *Dec GW, Palacios IF, Fallon JT, et al.* Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 1985; 312:885-90
  - 45) *Sekiguchi M, Nunoda S, Hiroe M, Richardson PJ.* Prognosis of patients with acute viral myocarditis in whom endomyocardial biopsies and/or autopsies were performed: an ISFC survey. In: Sekiguchi M and Richardson PJ (eds). *Prognosis and treatment of cardiomyopathies and myocarditis*, University of Tokyo Press,

- Tokyo 1994; 189-200
- 46) *Billingham ME, Tazelaar HD.* The morphological progression of viral myocarditis. *Postgrad Med J* 1986; 62:581-4
  - 47) *Quigley PJ, Richardson PJ, Meany BT, et al.* Long-term follow up of acute myocarditis. Correlation of ventricular function and outcome. *Eur Heart J* 1987; 8 (suppl I): 39-42
  - 48) *Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al.* A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333:269-75
  - 49) *Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, et al.* Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:80-4
  - 50) *Goldberg LR, Suk HJ, Patton KK, et al.* Predictors of adverse outcome in biopsy-proven myocarditis. *Circulation* 1999; 33 (suppl A): 505A
  - 51) *Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, et al.* Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89:2582-9
  - 52) *Dec GW, Fallon JT, Southern JF, et al.* Relation between histological findings on early repeat right ventricular biopsy and ventricular function in patients with myocarditis. *Br Heart J* 1988; 60:332-7
  - 53) *Figulla HR, Stille-Siegener M, Mall G, Heim A, Kreuzer H.* Myocardial enterovirus infection with left ventricular dysfunction: a benign disease compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1170-5
  - 54) *Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A.* Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus non responders. *Circulation* 2003; 107:857-63
  - 55) *Kühl U.* Antiviral Treatment of Myocarditis and Acute Dilated Cardiomyopathy. *Heart Failure Clin* 2005; 1:467-474
  - 56) *Hia CP, Yip WC, Tai BC, Quek SC.* Immunosuppressive therapy in acute myocarditis: an 18 year systematic review. *Arch Dis Child* 2004; 89:580-4
  - 57) *Staudt A, Felix SB.* Immunomodulatory and Immunoabsorptive Treatments. *Heart Failure Clin* 2005; 1:457-465
  - 58) *Liu C, Chen J, Liu K.* Immunosuppressive treatment for inflammatory cardiomyopathy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Heart J* 2005; 46:113-22
  - 59) *Gagliardi MG, Bevilacqua M, Bassano C, et al.* Long term follow-up of children with myocarditis treated by immunosuppression and of children with dilated cardiomyopathy. *Heart* 2004; 90:1167-71
  - 60) *Parrillo JE.* Inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): which patients should be treated with anti-inflammatory therapy? *Circulation* 2001; 104:4-6
  - 61) *Arbustini E, Gavazzi A, Dal Bello B, et al.* Ten-years experience with endomyocardial biopsy in myocarditis presenting with congestive heart failure: frequency, pathologic characteristics, treatment and follow up. *G Ital Cardiol* 1997; 27:209-223
  - 62) *Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al.* Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001; 104:39-45
  - 63) *Keogh AM, Billingham ME, Schroeder JS.* Rapid histological changes in endomyocardial biopsy specimen after myocarditis. *Br Heart J* 1990; 64:406-408
  - 64) *Severini GM, Mestroni L, Falaschi A, Camerini F, Giacca M.* Nested polymerase chain reaction for high sensitivity detection of enteroviral RNA in biological samples. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1345-49
  - 65) *Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al.* Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circula-*



- tion 2003; 107:2793-8
- 66) *Liu PP, Yan AT*. Cardiovascular magnetic resonance for the diagnosis of acute myocarditis: prospects for detecting myocardial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1823-5
  - 67) *Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, et al*. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1815-22
  - 68) *Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al*. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004; 109:1250-8
  - 69) *Hunt SA, Abraham WT, Chin MT, et al*. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force in Practice Guidelines. *Circulation* 2005; 112:1825-52
  - 70) *Perkan A, Di Lenarda A, Sinagra G*. Dilated cardiomyopathy: indication and role of endomyocardial biopsy. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3:419-425