

DIAGNOSI E TERAPIA DELLA MIOCARDITE

*M. Anzini, M. Merlo, M. Muca,
A. Nordio, F. Cettolo, G. D'Angelo, G. Sinagra*

**Dipartimento Cardiovascolare e
Scuola di Specializzazione in Malattie Apparato Cardiovascolare,
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Trieste.**

La miocardite è una malattia infiammatoria del miocardio, la cui diagnosi è definita da criteri istologici ¹, immunologici ed immunoistochimici ².

Se la definizione teorica di questa malattia è così chiara e semplice, dal punto di vista pratico la miocardite è tuttavia estremamente polimorfa, caratterizzata da grande eterogeneità di presentazione clinica e variabilità di storia naturale. Per questo motivo, è ragionevole che la gestione di questa malattia venga adeguata alle caratteristiche del singolo paziente, modulando l'impegno di risorse e l'aggressività delle scelte diagnostico-terapeutiche alla severità degli scenari clinici rappresentati.

Questa breve rassegna ripercorre le attuali certezze e controversie relative alla gestione della miocardite, tentando di offrire spunti e riflessioni utili per un approccio razionale a questa malattia.

Eziologia ed epidemiologia

Le potenziali cause di miocardite sono molteplici: infezioni (virali, batteriche, protozoarie), malattie autoimmuni, processi di ipersensibilità, stati ipercatecolaminergici, esposizione a sostanze esogene o agenti fisici ³⁻⁵. Ragionevolmente escluse altre noxae specifiche, un'infezione virale costituisce la causa più probabile delle cosiddette "miocarditi idiopatiche", le quali verosimilmente giungono all'osservazione clinica in una fase (tre o quattro settimane dopo l'infezione) in cui il sistema immunitario ha ormai eliminato ogni traccia rilevabile del virus patogeno ⁶.

La quantificazione del reale peso epidemiologico della miocardite è difficile, dal momento che alla variabilità di presentazione clinica si aggiunge una significativa disomogeneità degli studi in materia di popolazioni osservate, scenari clinici considerati, metodiche d'indagine utilizzate e standard diagno-

stici designati. Ad esempio, è significativo come mentre uno studio epidemiologico abbia individuato la miocardite come ragione dello 0.5% delle ospedalizzazioni per causa cardiovascolare ⁷, uno studio autoptico su una casistica non selezionata abbia riscontrato l'evidenza istopatologica di miocardite nel 5% dei soggetti, sebbene solo in un quarto di questi casi il decesso fosse attribuibile alla miocardite ⁸. Quindi, sebbene appaia chiaro come la miocardite sia una malattia sottodiagnosticata, è evidente che il riscontro di flogosi miocardica possa assumere significativo rilievo gestionale solamente se opportunamente contestualizzato.

Presentazione clinica e diagnosi

Ricordando che la maggior parte delle miocarditi decorre in maniera asintomatica, l'espressività clinica della malattia può essere ricondotta a tre quadri principali: scompenso cardiaco di recente insorgenza (meno di 6 mesi) e di varia severità; aritmie, sia ipocinetiche che ipercinetiche, sia sopraventricolari che ventricolari; dolore toracico, simil-anginoso o pericarditico ⁹.

A questo proposito, un recente documento promosso dal Gruppo di Studio sulle Malattie del Miocardio e del Pericardio della Società Europea di Cardiologia suggerisce correttamente come il sospetto clinico di miocardite debba essere posto in ciascuno di questi scenari clinici, qualora siano escluse altre potenziali cause (es. cardiopatia ischemica, ipertensiva, valvolare, congenita, ecc.) ¹⁰. Ovviamente, il sospetto clinico deve essere supportato dalla valutazione critica della storia clinica del malato e delle indagini strumentali non invasive disponibili.

Esami di laboratorio

In relazione alla presunta eziologia virale, il riscontro anamnestico di prodromi influenzali nelle settimane precedenti l'esordio è presente in una percentuale variabile tra il 35% ¹¹ ed il 70% ⁹ dei casi e pertanto, sebbene possa orientare il sospetto clinico, questo elemento non deve assumere un ruolo cardinale nel corso del work-up diagnostico.

Una simile riflessione è valida anche per indagini di laboratorio mirate a rilevare segni di danno miocardico o di attivazione infiammatoria sistemica. Il riscontro di queste alterazioni è infatti tipicamente osservabile nel contesto di sindromi miocarditiche che insorgono con dolore toracico ed interessamento sierositico, spesso accompagnate appunto da un'evidente attivazione infiammatoria sistemica (febbre, rialzo degli indici di flogosi) e da un modesto rilascio troponinico ^{12,13}. Tuttavia, dati recenti nel contesto dello scompenso cardiaco e della disfunzione ventricolare dimostrano come il dosaggio della troponina, sia con metodiche standard che con metodiche ad alta sensibilità, possa risultare frequentemente negativo in quadri di miocardite biotticamente accertata; inoltre, è anche frequente il riscontro di infiammazione miocardica in assenza di rialzo di marcatori sistemici di fase acuta ¹⁴.

Analogamente, le indagini sierologiche rivolte alla ricerca della risposta anticorpale antivirale possiedono una scarsa accuratezza diagnostica per il riconoscimento della presenza di genoma virale a livello miocardico, e pertanto

su di esse non dovrebbero essere basate decisioni critiche nel corso degli accertamenti per una sospetta miocardite¹⁵. D'altra parte, il ricorso alla sierologia mantiene certamente un ruolo nei casi in cui la sospetta miocardite si inserisca in contesti circostanziati di autoimmunità sistemica (lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, ecc.) o infezioni batteriche (borreliosi, rickettsiosi), nei quali la determinazione di elevati titoli anticorpali può contribuire a definire una diagnosi o guidare una terapia specifica.

Elettrocardiografia

L'elettrocardiogramma può costituire un'importante fonte di informazioni nel sospetto clinico di miocardite. Sebbene in questo contesto siano frequentemente riscontrate alterazioni aspecifiche difficilmente riferibili ad una precisa eziologia, raramente il tracciato appare perfettamente normale nei casi a posteriori confermati come miocarditi; inoltre, se riconosciute, specifiche alterazioni elettrocardiografiche possono opportunamente guidare il sospetto diagnostico¹⁶. Il sopraslivellamento diffuso del tratto ST è infatti tipico delle miocarditi a presentazione con dolore toracico pericarditico, mentre il riscontro di aritmie ipocinetiche si arricchisce di significato nel contesto del sospetto di infezione da borrelia o rickettsia. Nell'ambito dello scompenso cardiaco di recente insorgenza è frequente la discrepanza tra la severità del quadro clinico e la povertà delle alterazioni elettrocardiografiche (assenza di dilatazione atriale, assenza di alterazioni della conduzione intraventricolare) mentre il riscontro di bassi voltaggi può essere riferito all'edema interstiziale del miocardio infiammato. Infine, quadri specifici come la miocardite a cellule giganti, possono presentare alterazioni elettrocardiografiche caratteristiche, quali turbe avanzate della conduzione atrio-ventricolare ed intraventricolare associate ad aritmie ventricolari sostenute ed iterative, spesso nell'ambito di una severa compromissione emodinamica rapidamente evolutiva¹⁷.

Ecocardiografia

L'ecocardiografia è una metodica di imaging non invasivo facilmente disponibile ed altamente informativa per la definizione diagnostica e la gestione clinica del malato con miocardite sospetta o accertata.

Nello scenario dello scompenso cardiaco di recente insorgenza, il quadro ecocardiografico della miocardite è tipicamente caratterizzato dal riscontro di ventricoli disfunzionanti, scarsamente rimodellati e dilatati, con conservazione di uno shape elissoide e di pareti non assottigliate, in presenza di alterazioni della cinetica segmentaria diffuse, prive di distrettualità coronarica e disomogenee rispetto ad eventuali alterazioni elettrocardiografiche. Ulteriori elementi che, se associati, possono rafforzare il sospetto di miocardite sono: l'evidenza di versamento pericardico, il reperto di trombosi endoventricolare, la pseudo-ipertrofia transitoria delle pareti, alterazioni dell'ecoriflettenza del tessuto miocardico ed il riscontro di disfunzione diastolica^{9,18,19}. Al contrario, i quadri esorditi con aritmie o dolore toracico sono solitamente caratterizzati dal riscontro di dimensioni, cinetica e funzione ventricolari conservate o solo lievemente e transitoriamente alterate^{9,12,13}.

Cardio-RMN

La risonanza magnetica cardiaca (Cardio-RMN) è una metodica non invasiva fondamentale in virtù delle sue capacità di caratterizzare il tessuto miocardico e valutare la morfologia e la cinetica ventricolare: l'acquisizione di immagini in diverse sequenze e l'utilizzo di mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio) permettono infatti di valutare l'edema (sequenze T2-pesate) e l'infiammazione tissutale (early Gadolinium enhancement) oltre che la presenza di fibrosi interstiziale sostitutiva (Late Gadolinium Enhancement-LGE)²⁰.

L'informatività e l'impatto clinico della RMN cardiaca variano sensibilmente a seconda dello scenario clinico considerato (dolore toracico vs scompenso) e delle tempistiche entro cui l'esame viene effettuato rispetto l'esordio dei sintomi (<14 gg vs >14 gg)²¹. Nel contesto del dolore toracico acuto, ad esempio, il riconoscimento di specifici pattern di lesione miocardica (LGE subepicardico) consente di discriminare con buona accuratezza l'eziologia miocardica rispetto a quella ischemica (LGE subendocardico o transmurale), e fornisce in questo senso importanti informazioni con impatto terapeutico e prognostico²²⁻²⁴. Nell'ambito dello scompenso cardiaco e della disfunzione ventricolare, d'altra parte, le evidenze attualmente disponibili soffrono dei limiti relativi ad esperienze monocentriche, condotte su popolazioni spesso disomogenee per criteri di selezione, caratteristiche cliniche e standard diagnostici di riferimento (clinico vs istopatologico)^{25,26}. Per questo motivo, oltre che per l'ovvia incapacità di caratterizzare il miocardio a livello immunologico e molecolare, la Cardio-RMN non è necessariamente un esame conclusivo nel work-up diagnostico-decisionale di sindromi cliniche maggiori come lo scompenso cardiaco acuto e le aritmie ventricolari "minacciose per la vita", nelle quali si rivela fondamentale il ricorso ragionato alla biopsia endomiocardica (BEM).

Biopsia endomiocardica

L'analisi di campioni di tessuto miocardico prelevati tramite BEM ed analizzati con metodiche di istopatologia tradizionale costituisce ad oggi l'unico modo per porre diagnosi certa di miocardite, in accordo con i cosiddetti criteri di Dallas¹. Nel contesto della sospetta miocardite, tuttavia, il reale valore della BEM si esplica nella possibilità di descrivere in maniera approfondita ed esaustiva lo stato immunologico e virologico del miocardio malato per mezzo di tecniche di immunoistochimica e biologia molecolare (Polymerase Chain Reaction - PCR)²⁷, ottenendo informazioni critiche per la gestione clinica del paziente in termini di impostazione di una terapia specifica^{28,29}. In questo senso, come indicato nel Documento di Consenso Italiano sulla Biopsia Endomiocardica³⁰, la BEM trova indicazione nel contesto di sindromi cliniche maggiori di recente insorgenza (disfunzione ventricolare severa con scompenso cardiaco, aritmie ventricolari "minacciose per la vita") con refrattarietà alla terapia convenzionale nel breve termine (1-3 settimane), nella prospettiva di orientare il successivo percorso terapeutico. In considerazione dell'elevata specificità delle indicazioni alla BEM, risulta ovviamente di fondamentale importanza che i campioni di tessuto miocardico siano conservati, elaborati ed analizzati con la massima cura da personale qualificato ed esperto, al fine di otte-

nera dal loro studio il maggior numero di informazioni possibile per mezzo del ricorso sistematico a tecniche di istopatologia tradizionale, immunohistochimica e virologia molecolare ³¹.

Storia naturale e stratificazione prognostica

Le possibilità di evoluzione della storia naturale della miocardite sono molteplici, potendo variare dalla risoluzione in corso di terapia, alla recidiva, alla progressione in cardiomiopatia infiammatoria cronica. Per questo motivo l'individuazione precoce di indicatori prognostici che predicano accuratamente la storia naturale della malattia del singolo paziente è fondamentale per l'efficace pianificazione di un programma terapeutico appropriato.

Diverse esperienze in letteratura hanno dimostrato come le miocarditi esordite con dolore toracico, che nel breve termine dimostrano una conservata funzione e cinetica ventricolare, stabilità aritmica e completa risoluzione del quadro elettrocardiografico, sono considerabili malattie benigne con eccellente prognosi ^{9,12,13}. D'altra parte, è noto che le forme di malattia esordite con scompenso cardiaco sono complessivamente caratterizzate da una prognosi più severa ^{9,11}: in questo senso, diversi studi hanno infatti evidenziato come segni clinici di impegno emodinamico ³²⁻³⁴, turbe avanzate della conduzione intra-ventricolare ³⁵, l'evidenza di disfunzione sistolica ⁹, ed indicatori di sovrvertimento strutturale del miocardio ventricolare (LGE alla Cardio-RMN) ³⁶ possano predire in maniera indipendente una prognosi avversa nel medio-lungo termine già all'esordio dei sintomi. A questo proposito è però fondamentale rimarcare che all'interno di questo sottogruppo esiste rilevante variabilità nella potenziale evoluzione della malattia, dal ripristino quasi completo della funzione ventricolare alla graduale progressione verso la cardiomiopatia dilatativa: la miocardite costituisce infatti un modello di cardiopatia potenzialmente reversibile, tanto che in letteratura il miglioramento della funzione ventricolare nel breve termine dall'esordio clinico è descritto per il 40-50% dei pazienti ^{9,37,38}. In particolare, dati recentemente pubblicati dal Nostro Centro dimostrano come il miglioramento della funzione ventricolare entro il breve termine dall'esordio della malattia (aumento assoluto di 20 punti percentuali di frazione d'iezione o normalità della stessa a 6 mesi dalla valutazione basale) costituisca un importante predittore di prognosi favorevole nel lungo termine, indipendentemente dalla funzione ventricolare alla presentazione ⁹. Inoltre, la rivalutazione a breve termine della funzione ventricolare assume ulteriore significato qualora diventi parte di una rivalutazione clinico-strumentale integrale, comprendente sia indicatori di impegno emodinamico e rimodellamento strutturale (dilatazione atriale sinistra) che misure di compenso clinico e capacità funzionale (classe NYHA): un modello predittivo costituito dal miglioramento della frazione d'iezione del ventricolo sinistro, diametro dell'atrio sinistro e presenza/assenza di classe NYHA avanzata a sei mesi dall'esordio clinico ha infatti dimostrato di predire con ottima accuratezza (AUC 0.90) la prognosi di pazienti con miocardite attiva biotticamente accertata, migliorando significativamente l'attendibilità del giudizio prognostico avanzabile al momento della diagnosi sulla base di dati clinici e strumentali, invasivi e non-invasivi ⁹.

Minori evidenze sono attualmente disponibili per quanto riguarda le forme di miocardite a presentazione con aritmie ventricolari (frequenti o sostenu-

te) o dolore toracico in presenza di estese dissinergie, alterazione non severa della funzione sistolica o anomalie elettrocardiografiche persistenti, sebbene la prognosi appaia generalmente favorevole^{9,11}. In questi casi è comunque raccomandabile un attento e prolungato follow-up, poiché le alterazioni sopradescritte possono in alcuni casi sottendere ad un esteso sovvertimento del substrato miocardico non ancora pienamente evidente alla presentazione, ma potenzialmente evolutivo nel lungo periodo.

Una tematica attualmente molto controversa nell'ambito della stratificazione prognostica delle miocarditi è costituita dal ruolo della presenza/persistenza di genoma virale nel miocardio: se infatti alcuni studi correlano il riscontro di genoma virale ad un maggiore rischio di persistenza di disfunzione ventricolare e prognosi infausta^{11,39}, altre esperienze non dimostrano per questa variabile alcun valore prognostico in termini di funzione ventricolare e sopravvivenza^{34,40}. La controversia è particolarmente accentuata a riguardo del valore della persistenza miocardica del PVB19, virus latente endemico nella popolazione generale⁴¹, riscontrabile con frequenze sovrapponibili in pazienti con miocardite esordita con dolore toracico e funzione ventricolare conservata⁴², in pazienti con cardiomiopatia dilatativa⁴³ ed in pazienti con altre forme di cardiopatia non infiammatoria⁴⁴⁻⁴⁶. Come sarà discusso nel paragrafo seguente, attualmente l'unica ma fondamentale implicazione pratica del riscontro di genoma virale alla BEM si esercita nella controindicazione alla terapia immunosoppressiva nei soggetti candidati a tale trattamento; in questo senso, risulterà critico il valore di studi che chiariscano il reale ruolo fisiopatologico della persistenza di PVB19.

Terapia

L'impostazione di un piano terapeutico per la miocardite virale deve tenere conto della modalità e della severità di presentazione clinica, della risposta ai trattamenti convenzionali e della potenziale reversibilità del quadro clinico nel breve termine. Per questo motivo, decisioni di rilievo come l'impianto di un defibrillatore automatico (ICD) o l'inserimento in lista per trapianto cardiaco dovrebbero essere cautamente valutate alla luce di uno stretto follow-up a breve termine. In considerazione della verosimile concorrenza patogenetica di un danno primariamente virus-indotto e di una componente attribuibile ad un'abnorme disreattività immunologica, negli anni sono state proposte diverse forme di terapia specifica per la miocardite virale, quali l'immunosoppressione, farmaci antivirali e l'immunoregolazione con immunoglobuline (IVIG), senza tuttavia che trial multicentrici-randomizzati sull'efficacia di questi trattamenti siano riusciti a dimostrare un significativo impatto in termini di sopravvivenza⁴⁷⁻⁴⁹. D'altra parte, per ciascuno di questi approcci terapeutici sussistono anche evidenze di efficacia, per la maggior parte limitate a piccoli studi monocentrici, condotti su popolazioni di pazienti difficilmente sovrapponibili, per lo più circoscritti ad indicatori funzionali valutati nel medio-breve termine (Tab. I). Per quanto riguarda la terapia immunosoppressiva, attualmente appare razionale riservare questo trattamento a pazienti selezionati con sindromi cliniche maggiori (disfunzione ventricolare severa con scompenso cardiaco e/o aritmie ventricolari "minacciose per la vita") refrattarie nel breve termine alla terapia convenzionale e miocardite biotticamente accertata. È infatti fonda-

Tabella I.

<i>Studio</i>	<i>Disegno</i>	<i>Contesto</i>	<i>Risultati sintetici</i>
Mason, NEJM 1995; 333:269-75 ⁴⁷	RCT immunosoppressione vs trattamento std	SCC ultimi due anni	Non differenza di sopravvivenza. Stesso miglioramento della funzione ventricolare nei due gruppi.
Wojnicz, Circulation 2001;104:39-45 ²⁸	RCT immunosoppressione vs trattamento std	CMP infiammatoria cronica	Significativo miglioramento della funzione ventricolare nel gruppo trattato con immunosoppressione.
Frustaci, Eur Heart J 2009; 30:1995-2002 ²⁹	RCT immunosoppressione vs trattamento std	CMP infiammatoria cronica. Negatività genoma virale PCR su tessuto miocardico	Significativo miglioramento della funzione ventricolare nel gruppo trattato con immunosoppressione.
Schultheiss, Circulation 2008; 118:2312 (abstract) ⁴⁸	RCT Interferone vs trattamento std	CMP infiammatoria cronica	Miglioramento funzionale soggettivo nel gruppo trattato con immunosoppressione
McNamara, Circulation 2001; 103:2254-9 ⁴⁹	RCT IVIG vs trattamento std	CMPD recente insorgenza (<6 mesi)	Non differenza di sopravvivenza. Miglioramento della funzione ventricolare nei due gruppi. IVIG non favoriscono il miglioramento della funzione ventricolare ad 1 anno

Legenda: IVIG: immunoglobuline umane ev; PCR: polymerase chain reaction; RCT: trial randomizzato controllato; SCC: scompenso cardiaco congestizio; CMP: Cardiomiopatia; CMPD: Cardiomiopatia Dilatativa; std: standard.

mentale restringere l'indicazione all'immunosoppressione ai casi nei quali l'analisi di campioni di tessuto miocardico prelevato con BEM dimostri un fenotipo di immunoattivazione all'immunoistochimica²⁸ in assenza di genoma virale alla ricerca mediante PCR²⁹.

Nonostante i dati di un studio randomizzato non abbiano dimostrato l'efficacia della terapia con interferone nella cardiomiopatia infiammatoria cronica⁴⁸, una recente segnalazione dello stesso gruppo ha riaccessò l'attenzione sul potenziale ruolo di questo trattamento nelle miocarditi da enterovirus⁵⁰. Similmente, nonostante segnalazioni riguardo la potenzialità delle IVIG di ridurre il numero di recidive in pazienti con pericardite recidivante⁵¹ o modificare significativamente il titolo virale in pazienti con cardiomiopatia dilatativa⁵², attualmente questo trattamento non trova spazio per una sistematica applicazio-

ne nella gestione clinica delle malattie infiammatorie mio-pericardiche.

In questo senso, sono auspicabili futuri studi per valutare se specifici farmaci antivirali possano essere necessari in presenza di specifici patogeni e se caratteristici profili di immuno-deregolazione siano candidabili a trattamenti immunomodulatori.

Il Documento di Consenso sulla gestione clinica delle Miocarditi a cura del Gruppo di Studio sulle Malattie del Miocardio e del Pericardio della Società Europea di Cardiologia

Le indicazioni fondamentali fornite dal Documento riguardano l'elevato livello di sospetto clinico necessario per giungere ad una diagnosi di miocardite e la necessità di determinazione nel processo diagnostico per la conferma della malattia, attraverso indicazioni allargate alla biopsia endomiocardica¹⁰.

L'ipotesi di miocardite deve emergere del corso dell'iter diagnostico delle più frequenti sindromi cardiologiche (scompenso cardiaco, aritmie, dolore toracico), qualora non siano individuabili cause specifiche in grado di giustificare il quadro. Di conseguenza, sarà necessario utilizzare criticamente tutte le indagini attualmente disponibili (sierologia, imaging avanzato, biopsia endomiocardica) per confermare una diagnosi dalla quale potrebbero derivare importanti ricadute gestionali e prognostiche.

Appare evidente come il livello di investimento in termini di risorse ed invasività diagnostica debba essere commisurato allo stato clinico del singolo paziente ed alle potenziali ripercussioni di una diagnosi circostanziata, riservando, a nostro avviso, a casi opportunamente selezionati le indagini più impegnative, da svolgersi, in accordo con il Documento, presso Centri con maturata esperienza nella gestione delle malattie infiammatorie del miocardio.

Conclusioni

La miocardite è una malattia del miocardio caratterizzata da grande polimorfismo di presentazione clinica e storia naturale. In particolare, le forme esordite con sindromi cliniche maggiori ed esteso interessamento del miocardio ventricolare costituiscono attualmente una sfida gestionale per il cardiologo clinico. La rivalutazione seriata dell'evoluzione del quadro clinico e strumentale rappresenta un riferimento imprescindibile per la gestione di questa malattia. Le moderne metodiche di imaging cardiovascolare avanzato (Cardio-RMN) e lo studio molecolare del substrato miocardico con BEM hanno permesso di comprendere molti aspetti della fisiopatologia di questa malattia, individuando selezionati sottogruppi di pazienti che possono giovare di trattamenti specifici (immunosoppressione). Permane la necessità di studi multicentrici, condotti su pazienti rigorosamente selezionati, basati sull'utilizzo congiunto della Cardio-RMN e della BEM, mirati alla valutazione dei mezzi terapeutici a disposizione e focalizzati al raggiungimento di endpoint clinicamente significativi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1:3-14
- 2) Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-42
- 3) Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet* 2012; 379:738-47
- 4) Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:779-92
- 5) Anzini M, Moretti M, Merlo M, Perkan A, Bussani R, Sinagra G. Controversial issues and working practice in myocarditis: from scientific data to clinical grounds. *G Ital Cardiol* 2013; 14:504-16
- 6) Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008; 29:2073-82
- 7) Kytö V, Sipilä J, Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood. *Heart* 2013 nov; 99(22):1681-4
- 8) Carniel E, Sinagra G, Bussani R, et al. Fatal myocarditis: morphologic and clinical features. *Ital Heart J* 2004; 5:702-6
- 9) Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, et al. Long-Term Evolution and Prognostic Stratification of Biopsy-Proven Active Myocarditis. *Circulation* 2013 [epub ahead of print]
- 10) Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34:2636-48
- 11) Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28:1326-33
- 12) Buiatti A, Merlo M, Pinamonti B, De Biasio M, Bussani R, Sinagra G. Clinical presentation and long-term follow-up of perimyocarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013; 14:235-41
- 13) Imazio M, Brucato A, Barbieri A, et al. Good Prognosis for Pericarditis With and Without Myocardial Involvement: Results from a Multicenter Prospective Cohort Study. *Circulation* 2013; 128:42-9
- 14) Šramko M, Kubánek M, Tintěra J, et al. Utility of combination of cardiac magnetic resonance imaging and high-sensitivity cardiac troponin T assay in diagnosis of inflammatory cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013; 111:258-64
- 15) Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 2011; 32:897-903
- 16) Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J* 1992; 124:455-67
- 17) Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, Räisänen-Sokolowski A, Lommi J, Kupari M. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail* 2013; 6:15-22
- 18) Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, et al. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol* 1988; 62:285-91
- 19) Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:227-32
- 20) Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1475-87
- 21) Lurz P, Eitel I, Adam J, et al. Diagnostic Performance of CMR Imaging Compared With EMB in Patients With Suspected Myocarditis. *JACC Cardiovasc Ima-*

- ging 2012; 5:513-24
- 22) *Laissy J-P, Hyafil F, Feldman LJ, Schouman-claeyss E, Steg PG, Faraggi M.* Differentiating acute myocardial infarction from myocarditis: diagnostic value of early- and delayed-perfusion cardiac MR imaging. *Radiology* 2005; 237(1):75-82
 - 23) *Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, et al.* Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; 30:2869-79
 - 24) *Gallagher S, Jones DA, Anand V, Mohiddin S.* Diagnosis and management of patients with acute cardiac symptoms, troponin elevation and culprit-free angiograms. *Heart* 2012; 98:974-81
 - 25) *De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, et al.* Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1649-54
 - 26) *Voigt A, Elgeti T, Durmus T, et al.* Cardiac magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy in adults - towards identification of myocardial inflammation. *Eur Radiol* 2011; 21:925-35
 - 27) *Baughman KL.* Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006; 113:593-5
 - 28) *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
 - 29) *Frustaci A, Russo MA, Chimenti C.* Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009; 30:1995-2002
 - 30) *Leone O, Rapezzi C, Sinagra G, et al.* Documento di consenso sulla biopsia endomiocardica promosso dall'Associazione per la Patologia Cardiovascolare Italiana. *G Ital Cardiol* 2009; 10(suppl 1-9):2-4
 - 31) *Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al.* 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21:245-74
 - 32) *McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al.* Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342:690-95
 - 33) *Magnani JW, Danik HJS, Dec GW, DiSalvo TG.* Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J* 2006; 151:463-70
 - 34) *Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al.* Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008; 118:639-48
 - 35) *Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M.* Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:398-405
 - 36) *Grün S, Schumm J, Greulich S, et al.* Long-Term Follow-Up of Biopsy-Proven Viral Myocarditis: Predictors of Mortality and Incomplete Recovery. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1604-15
 - 37) *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 J):39-42
 - 38) *Dec GWW, Palacios IF, Yasuda T, et al.* Antimyosin antibody cardiac imaging: Its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:97-104
 - 39) *Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al.* Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112:1965-70
 - 40) *Kueth F, Sigusch HH, Hilbig K, et al.* Detection of viral genome in the myocardium: lack of prognostic and functional relevance in patients with acute dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007; 153:850-8

- 41) *Corcioli F, Zakrzewska K, Rinieri A, et al.* Tissue persistence of parvovirus B19 genotypes in asymptomatic persons. *J Med Virol* 2008; 80:2005-11
- 42) *Kühl U, Pauschinger M, Bock T, et al.* Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108:945-50
- 43) *Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al.* High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111:887-93
- 44) *Kubánek M, Šramko M, Berenová D, et al.* Detection of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in endomyocardial biopsy specimens in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:588-96
- 45) *Dennert R, van Paassen P, Wolffs P, et al.* Differences in virus prevalence and load in the hearts of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy with and without immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19:1182-7
- 46) *Moimas S, Zacchigna S, Merlo M, et al.* Idiopathic dilated cardiomyopathy and persistent viral infection: Lack of association in a controlled study using a quantitative assay. *Heart Lung Circ* 2012; 21:787-93
- 47) *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
- 48) *Schultheiss H-P, Piper C, Sowade O, et al.* The Effect of Subcutaneous Treatment with Interferon-Beta-1b Over 24 Weeks on Safety, Virus Elimination and Clinical Outcome in Patients with Chronic Viral Cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118:2312 [abstract]
- 49) *McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al.* Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103:2254-9
- 50) *Kühl U, Lassner D, von Schlippenbach J, Poller W, Schultheiss H-P.* Interferon-Beta Improves Survival in Enterovirus-Associated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1295-6
- 51) *Moretti M, Buiatti A, Merlo M, et al.* Usefulness of High-Dose Intravenous Human Immunoglobulins Treatment for Refractory Recurrent Pericarditis. *Am J Cardiol* 2013 [epub ahead of print]
- 52) *Dennert R, Velthuis S, Schalla S, et al.* Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load. *Antivir Ther* 2010; 15:193-201