

Myokarditt

**Kaspar Broch, Hjertemedisinsk avdeling,
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet**

Myokarditt er definert som "inflammatorisk sykdom i myokard" (1). Denne vide definisjonen omfatter forskjellige tilstander med variabel og til dels ukjent etiologi, patogenese og prognose (2). På verdensbasis er Chagas sykdom, forårsaket av parasitten *Trypanosoma cruzi*, den vanligste årsaken til myokarditt. Chagas sykdom forårsaker omkring 20 000 dødsfall årlig, oftest pga. kardiale manifestasjoner. I Norge og Vesten for øvrig er klinisk myokarditt en relativt sjelden diagnose. Sykdommen rammer imidlertid ofte unge og ellers friske individer og kan ha et dramatisk forløp. Dessuten antas det at en stor andel av "idiopatiske" dilaterte kardiomyopati er et resultat av gjennomgått myokarditt (3). Sykdommen er derfor viktigere enn observert prevalens skulle tilsi.

Forekomst

Den totale forekomsten av myokarditt er vanskelig å anslå fordi det kliniske forløpet arter seg så ulikt. De fleste myokarditter har sannsynligvis et subklinisk forløp. Serologiske studier viser at forekomsten av antistoffer mot kardioprote virus er høy. Dette indikerer at en stor andel av befolkningen har hatt viral infeksjon med antatt kardial affeksjon, oftest uten kardiale symptomer. I hjertebiopsier av pasienter uten kjent eller formodet myokarditt finner man ofte viralt genom (4,5) tydende på gjennomgått infeksjon. Autopsistudier har vist at myokarditt er en av de hyppigste årsakene til plutselig død hos unge og ellers friske personer (6,7).

Man antar at en stor andel av pasienter med dilatert kardiomyopati (DCM) har debutert med en myokarditt. Kun et fåtall pasienter har et "klassisk" forløp med symptomer og funn forenlig med kardial infeksjon og samtidig påvist myokardial inflammasjon. Det er disse pasientene som i klinisk hverdag registreres som myokarditttilfeller.

Etiologi

Inflammasjon i myokard ses i forbindelse med systemiske autoimmune sykdommer, ved systemiske infeksjoner og ved toksisk påvirkning (se tabell 1). Isolert myokarditt, oftest med lymfocytært infiltrat, forblir i de fleste tilfeller uforklart. Viral infeksjon antas å være den vanligste årsaken. En rekke virus har vært implisert ved myokarditt. Man har mest kunnskap om Cocksackie B som etiologisk agens (8, 9), men også vanlig forekommende virus som adeno-virus (10), parvovirus B19 (11, 12), influensavirus (13), Epstein-Barr-virus (14) og humant herpesvirus 6 (15) har vært påvist i assosiasjon med myokarditt. Kroniske infeksjoner med for eksempel HIV (16) kan medføre myokardial inflammasjon med ledsagende hjertesvikt.

Det er flere grunner til at man primært mistenker viral etiologi ved myokarditter. Selv om man ikke kan påvise viral etiologi hos mange pasienter med isolert myokarditt, foreligger oftest et lymfocytært infiltrat som ikke lar seg skille fra funnene ved påviselig viral infeksjon. Mange pasienter med myokarditt har forutgående prodromalsymptomer med feber og sykdomsfølelse forenlig med interkurrent infeksjon (17). I enkelte tilfeller kan man også påvise aktuell viral sykdom vha. serologiske undersøkelser eller direkte i blod ved hjelp av PCR, antigenpåvisning eller dyrkning. Virus kan også påvises i endomyokardiale biopsier hos mange pasienter med akutt myokarditt (8). Hos en stor andel pasienter med DCM kan man dessuten finne persisterende virus i myokard vha. PCR av biopsert myokardvev (10,12). Imidlertid er den patogenetiske betydningen av viral persistens i myokard omdiskutert. Flere studier har vist høy forekomst av virus i myokard hos kontrollpersoner uten hjertesykdom (4, 5).

Ved de ofte dramatiske forløpende formene kjempecellemyokarditt og eosinofil nekrotiserende myokarditt er patogenesen antatt å være primært autoimmun. Denne antagelsen bygger bl.a. på assosiasjon med annen autoimmun

Årsaker til myokarditt				
Bakterielle	Virale	Andre m krobiologiske	Immunologiske	Toksiske, metabolske og fysiske
Brucella, <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , chaffeensis, gonokokker, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitides</i> , leptospira, rickettsia, <i>Serratia marcescens</i> , <i>Streptobacillus monilliformis</i> , stafylokokker, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Tropheryma whippelii</i> , <i>Vibrio cholerae</i>	Adenovirus , Coxsackie B , cyomegalovirus , dengue, echovirus, encephalomyocarditis, Epstein-Barr, hepatitis A, hepatitis C, humant herpesvirus 6 , HIV, influenza A , influenza B, herpes simplex virus 1 , parvovirus B19 , rhabdovirus, respiratorisk syncytialvirus , vaccinia, variola, varicella zoster, gul feber	Ascaris, aspergillus, candida, coccidioides, cryptococcus, <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , nocardia, <i>Paragonimus westermani</i> , Schistosoma, <i>Taenia solium</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trichinella spiralis</i> , Trypanosoma Cruzi , <i>Wucheria bancrofti</i>	Churg-Strauss syndrom, diabetes mellitus, inflammatorisk tarmsykdom, Kawasaki sykdom, kjempecelle-myokarditt, myastenia gravis, polymyositt, sarkoidose , skleroderma , systemisk lupus erythematosus , tyreotoksikose, Wegners granulomatose	Acetazolamid, amitriptylin, antracykliner , arsen kk, bly, cefaclor, cyclofosfamid, edderkoppbitt, elektrisk sjokk, etanol, fenytoin, fluorouracil, furosemid, hemetin, hyperpyreksi, jern, insektst kk, isoniacid, karbonmonoksid, katekolaminer, klozapin, kobber, kokain, ko kisin, lidokain, metyldopa penicillin, radioaktiv stråling, skorpionbitt, slangebitt, tiazider, tetracyklin, tetanustoksin, trastuzumab

Mulige årsaker til myokarditt. Tabellen er modifisert fra Feldman et al (2) og Ellis et al (49). Vanligste årsaker er uthevet.

sykdom. I Aarønes' materiale fra Rikshospitalet hadde 4 av 11 pasienter dette (18). Eosinofil myokarditt har vært knyttet til idiosynkratiske legemiddelreaksjoner og representerer således en sannsynlig immunologisk overreaksjon (19).

Patogenese

Ved myokarditt som ledd i systemisk autoimmun sykdom og bakterielle eller parasitære sykdommer er patogenesen knyttet til den underliggende sykdommen. Patogenesen ved øvrige myokarditter er ufullstendig forstått. Utløsende årsak synes altså ofte å være en viral infeksjon, men vi vet ikke hvorfor noen (de fleste?) gjennomgår asymptomatisk infeksjon, mens andre utvikler betydelige kardiiale symptomer. Også hos de pasienter som får hjertesvikt varierer utfallet: Hos noen ses komplett remisjon, mens andre utvikler kronisk hjertesvikt (3). Man antar at patogenesen ved myokarditt inkluderer et samspill mellom genetiske faktorer hos pasi-

enten, utløsende årsak til sykdom, immunologisk respons og remodelering av myokard.

Formodningen om at genetiske faktorer hos pasientene spiller en rolle for sykdomsutviklingen ved myokarditt bygger for det første på observasjonen at et fåtall pasienter utvikler symptomer, mens langt flere antas å ha vært utsatt for kardiotope virus. To undersøkelser har vist mulig betydning av varianter av HLA DQ-(20) og CD45-polymorfismer (21) hos mennesker. Assosiasjonen mellom klinisk myokarditt og genetisk disposisjon er nærmere undersøkt hos gnagere (9).

En adekvat immunologisk respons er nødvendig for bekjempelse av infeksjon med kardiotope virus. Undersøkelser av *knockout*-mus har vis at flere immunologiske mekanismer må virke sammen for å unngå potensielt fatal infeksjon. Replikerende virus kan skade kardiomyocytter direkte (9). Viral persistens et halvt år etter klinisk, bioptisk verifisert viral myokarditt

er assosiert med dårligere venstre ventrikkelfunksjon (22).

T-celleresponsen som oppstår ved en viral myokarditt forårsaker det monocellulære infiltratet i positive myokardbiopsier. Den kraftigste T-celleaktivering sammenfaller i tid med den største grad av kardiomyocytær skade ca. 7-10 dager etter infeksjon (23). Paradoksalt synes den immunologiske reaksjonen å forårsake større skade enn virusinfeksjonen per se (3). Sirkulerende autoantistoffer er påvist ved myokarditt (24). Slike autoantistoffer ses også ved DCM, men ikke hos friske kontroller. I dyremodeller er det vist direkte kausal sammenheng mellom autoantistoffer mot kardiomyocytære proteiner og sykdomsutvikling (25). Det er dog ikke avklart om autoantistoffer spiller en patogenetisk rolle i utviklingen av hjertesvikt hos myokardittpasienter eller om de kun utgjør et epifenomen (26).

En foreslått modell deler den patogenetiske prosessen inn i tre mer eller mindre overlappende stadier (3):

Utløsende viral infeksjon: I dette stadiet kan pasienten ha symptomer på generalisert, infeksjons sykdom med feber, sykdomsfølelse og myalgier. Virus invaderer myokard og kan forårsake direkte skade

Inflamasjon: Påfølgende immunologiske respons kan gi adekvat virusbekjempelse og remisjon av symptomer. Hos enkelte blir imidlertid den virale infeksjonen ikke fullstendig sanert. Andre utvikler en immunologisk overreaksjon. Både persisterende viral infeksjon og autoimmunitet kan medføre vedvarende, lavgradig myokardskade.

Remodellering: Fra andre områder av kardiologien vet vi at én og samme skade (for eksempel like store hjerteinfarkter) kan medføre variabel grad av myokardial funksjonsnedsettelse på sikt. Den restruktureringen som oppstår etter en skade, kan være hensiktsmessig eller uhensiktsmessig. Hvilke faktorer som styrer denne utviklingen, er ufullstendig forstått (27).

Klinikk

Den ”typiske”, kliniske presentasjon ved myokarditt med forutgående feber (tydende på infeksjon) og påfølgende, forbigående symptomer på kardial dysfunksjon, ses bare hos et fåtall pasienter. I et større materiale fra 1995 hadde 40 % av pasientene med biopsiverifisert myokarditt

virale prodromer (17). Feber, brystmerter og rytmeforstyrrelser ses hyppig (28). Den hyppigste kliniske manifestasjonen er hjertesvikt (28). Flertallet av myokarditter er imidlertid subkliniske, som nevnt over. Dessuten antas mange av tilfellene med ”idiopatisk” DCM å være forutgått av en (asymptomatisk) myokarditt. Disse pasientene debuterer ofte med langsomt innsettende hjertesviktsymptomer. Det er ingen kjente kliniske eller ekkokardiografiske markører som kan skille mellom DCM av inflammatorisk og f.eks. genetisk årsak.

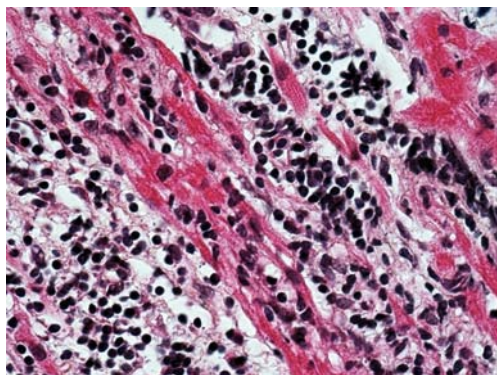
Diagnose

Diagnosen myokarditt mistenkes oftest hos unge pasienter med symptomer på hjertesykdom (brystmerter, palpitasjoner, hjertesvikt), gjerne forutgått av symptomer på infeksjon. Ofte ses uspesifikke EKG-forandringer (28) og troponin-stigning (29), og tilstanden kan mimikere akutt hjerteinfarkt (28, 30, 31). Selektiv koronarangiografi kan være indisert for å utelukke dette som differensialdiagnose. Øvrige parakliniske undersøkelser inkluderer ekkokardiografi og eventuelt MR. Ved ekkokardiografisk undersøkelse kan man se fortykket perikard og perikardvæske (figur 1) og større eller mindre grad av kontraksjonssvekkelse som kan være global eller regional. Enkelte pasienter utvikler hjertekammerdilatasjon (28). Kontrastforsterket MR av hjertet har høy sensitivitet og spesifisitet ved antatt viral myokarditt (32), men er ikke alltid tilgjengelig og krever erfarent personell.

Endelig diagnose stilles ved hjelp av hjertebiopsi (figur 2). AHA/ACC/ESC har nylig utgitt retningslinjer for bruk av biopsi ved hjertesykdom (33). Her anbefales biopsi ved uforklart hjertesvikt av mindre enn to ukers varighet og



Figur 1: Ekkokardiografisk bilde ved akutt myokarditt. Perikard- og pleuravæske.



Figur 2: Endomyokardial biopsi. Snittet er farget med hematoksylin/eosin og viser lymfocytært infiltrat med ledsagende myocytær nekrose. Bildet er fremskaffet av Helge Scott, Avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

ved uforklart hjertesvikt av 2-12 ukers varighet assosiert med arytmi eller manglende behandlingsrespons (klasse I, "level of evidence" B). Mange pasienter med myokarditt vil favnes av denne anbefalingen. Internasjonalt har Dallas-kriteriene vært brukt for å stille diagnosen (34). Disse kriteriene krever tilstedeværelse av lymfocytært infiltrat og samtidig nekrose av myocytter. Imidlertid finner man positiv biopsi etter Dallas-kriteriene ved bare ca 10-40 % av mistenkte tilfeller av myokarditt, avhengig av pasientpopulasjon (35). Pga. lav sensitivitet har kriteriene vært kritisert, men man har ikke blitt enige om noen alternativ diagnostisk definisjon (36). Ved immunhistokjemisk farging har man imidlertid kunnet påvise inflammatoriske forandringer hos 50 % av pasienter med mistenkt myokarditt (37).

Behandling

Behandlingen av myokarditt avhenger av etiologien. Ved kjent autoimmun genese gis systemisk, antiinflammatorisk behandling rettet mot grunnsykdommen. Ved de aggressive formene kjempecellemyokarditt og nekrotiserende eosinofil myokarditt har immunosuppressiv behandling vist seg å bedre utfallet (18, 30, 38, 39). For øvrig er behandlingen symptomatisk (28). Pasienter med mistenkt myokarditt bør observeres i sykehus med arytmiovervåking. De bør unngå anstrengelser. Både epidemiologiske data (40) og dyremodeller (41) tilsier at fysisk aktivitet forverrer prognosen ved myokarditt. Betablokkade bedrer prognosen (37) og bør

vurderes hos alle pasienter med påvist myokarditt med mindre det foreligger bradyarytmi, AV-blokk eller akutt, dekompensert hjertesvikt. Ved sviktende venstre ventrikkel funksjon gis standard hjertesviktbehandling. Behandling med aortaballongpumpe kan bli nødvendig ved sirkulatorisk kollaps. Ved Hjerter-/lungeklinikken på Rikshospitalet har vi ved én anledning brukt mekanisk hjertepumpe (left ventricular assist device (LVAD)) ved lymfocytær (antatt viral) myokarditt og ledsagende alvorlig hjertesvikt. Pumpen kunne siden fjernes etter spontan bedring i hjertefunksjonen. Tilsvarende behandling har med hell vært benyttet ved f.eks. nekrotiserende, eosinofil myokarditt (39). Hjertertransplantasjon kan bli nødvendig ved vedvarende hjertesvikt.

Spesifikk behandling ved isolert, lymfocytær myokarditt kan ha to angrepspunkter: Den (formodede) virale infeksjonen og den påfølgende immunreaksjonen. Med hensyn til sistnevnte har det vært gjort en rekke behandlingsforsøk med generell immunosuppressiv behandling ved myokarditt (35) og DCM (42-45). Man har ikke kunnet påvise effekt av denne behandlingen.

Hos pasienter med DCM og påviselig viral persistens i myokard har det vært gjort behandlingsforsøk med interferon γ som stimulerer immunologiske, antivirale mekanismer. Det er påvist en moderat bedret venstre ventrikkel funksjon hos de pasientene som klarer å kvitte seg med myokardiale virus på denne behandlingen (46). Resultatene fra den store BICC-studien (Betaferon® In Chronic viral Cardiomyopathy) ble lagt frem på American Heart Association (AHA)-kongressen i 2008 (Schultheiss et al: Betaferon® in Chronic Viral Cardiomyopathy. Late breaking clinical trials, AHA 11.11.08). Her ble det gitt interferon β 1B eller placebo til pasienter med hjertesvikt og viral persistens i myokard. Signifikant flere pasienter i behandlingsgruppen ble virusfrie, men effekten på kliniske endepunkter var beskjeden, og studien er ennå ikke publisert.

Prognose

Prognosen ved myokarditt avhenger først og fremst av grad av myokardial funksjonsnedsettelse. Som nevnt er de fleste tilfeller asymptomatiske. Ved myokarditt som ledd i systemisk, autoimmun sykdom avhenger prognosen av

grunnsykdommen (47). Langtidsoverlevelse ved isolert myokarditt medførende svekket venstre ventrikkelfunksjon synes å være den samme som ved DCM (47). Prognosen er middels, med fem års transplantasjonsfri overlevelse varierende mellom 56 og 72 % i større materialer avhengig av pasientpopulasjon (17, 35, 37, 47, 48). Unntakene er kjempecellemyokarditt (38) og eosinofil, nekrotiserende myokarditt (19), som begge har dårlig prognose.

Paradoksalt virker det som om pasienter med et fulminant forløp i tidlig fase av sykdommen har bedre prognose på sikt (48). Andre faktorer som har prognostisk betydning, inkluderer varighet av sykehistorie, venstre- og høyre ventrikkelfunksjon, funksjonsklasse, tilstedeværelse av inflammasjon påvist ved immunhistokjemi og viral persistens. Jo kortere sykehistorie før innleggelse, jo bedre prognose har pasientene (35). Kanskje er langsomt progredierende årsaker i større grad irreversible. Dårligere hjertefunksjon tilsier naturlig nok dårligere prognose (35, 48), og det samme gjør høyere funksjonsklasse (37). Mer tvetydige er resultatene med tanke på inflammasjonsmarkører. Kindermann finner at immunohistokjemisk påvist inflammasjon predikerer dårlig prognose (37), mens i Masons store materiale fra 1995 synes høye immunoglobulinverdier og høye verdier av hvite blodlegemer i blod å være assosiert med mindre alvorlig sykdom (35).

Perspektiv

Tross intensiv forskning over de siste tiår er myokarditt fremdeles en tilstand der patogenesen kun er delvis forstått og behandlingen inadekvat. Noe av årsaken til dette er sannsynligvis at etiologien er så variert. Trolig er klinisk myokarditt en sekkediagnose for en rekke tilstander med ulik etiologi og i ulike stadier av den patogenetiske prosessen. Behandling vil sannsynligvis måtte skreddersys det enkelte tilfelle, noe som igjen avhenger av rask og etiologispesifikk diagnostikk. Potensiell behandling i fremtiden inkluderer vaksine mot de aktuelle agens, antiviral behandling, immunmodulerende behandling og behandling rettet mot uheldig myokardial remodelering (3).

Referanser

- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-2.
- Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;343:1388-98.
- Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001;104:1076-82.
- Corcioli F, Zakrzewska K, Rinieri A, Fanci R, Innocenti M, Civinini R, et al. Tissue persistence of parvovirus B19 genotypes in asymptomatic persons. *J Med Virol* 2008;80:2005-11.
- Schenk T, Enders M, Pollak S, Hahn R, Huzly D. High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilated cardiomyopathy. *J Clin Microbiol* 2009;45:2358-9.
- Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991;68:1388-92.
- Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry EA, Stajduhar KC, Potter RN, et al. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med* 2004;141:829-34.
- Bowles NE, Richardson PJ, Olsen EG, Archard LC. Detection of Coxsackie-B-virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1986;1:1120-3.
- Yajima T, Knowlton KU. Viral myocarditis: from the perspective of the virus. *Circulation* 2009;119:2615-24.
- Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, Pham V, Kuhl U, Schwimmbeck PL, et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;99:1348-54.
- Klein RM, Jiang H, Niederacher D, Adams O, Du M, Horlitz M, et al. Frequency and quantity of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsies from patients with suspected myocarditis or idiopathic left ventricular dysfunction. *Z Kardiol* 2004;93:300-9.
- Lotze U, Egerer R, Tresselt C, Gluck B, Dannberg G, Stelzner A, et al. Frequent detection of parvovirus B19 genome in the myocardium of adult patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol* 2004;193:75-82.
- Montcriol A, Wiramus S, Ribeiri A, Attard N, Nait-Saidi L, Kerbaul F, et al. Successful management of Influenza A associated fulminant my-

- ocarditis: mobile circulatory support in intensive care unit: a case report. *Cases J* 2008;1:46.
- 14 Chimenti C, Russo A, Pieroni M, Calabrese F, Verardo R, Thiene G, et al. Intramyocyte detection of Epstein-Barr virus genome by laser capture microdissection in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:3534-9.
 - 15 Chang YL, Parker ME, Nuovo G, Miller JB. Human herpesvirus 6-related fulminant myocarditis and hepatitis in an immunocompetent adult with fatal outcome. *Hum Pathol* 2009;40:740-5.
 - 16 Grody WW, Cheng L, Lewis W. Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol* 1990;66:203-6.
 - 17 Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, Reeder GS, Gersh BJ, Edwards WD, et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:80-4.
 - 18 Aaronaes M, Haugaa KH, Andreassen AK, Simonsen S, Strom EH, Geiran O. [Giant cell myocarditis--a rare, but dangerous disease]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125:2198-201.
 - 19 Herzog CA, Snover DC, Staley NA. Acute necrotising eosinophilic myocarditis. *Br Heart J* 1984;52:343-8.
 - 20 Lozano MD, Rubocki RJ, Wilson JE, McManus BM, Wisecarver JL. Human leukocyte antigen class II associations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Myocarditis Treatment Trial Investigators. *J Card Fail* 1997;3:97-103.
 - 21 Tchilian EZ, Gil J, Navarro ML, Fernandez-Cruz E, Chapel H, Misbah S, et al. Unusual case presentations associated with the CD45 C77G polymorphism. *Clin Exp Immunol* 2006;146:448-54.
 - 22 Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005;112:1965-70.
 - 23 Kishimoto C, Kuribayashi K, Masuda T, Tomioka N, Kawai C. Immunologic behavior of lymphocytes in experimental viral myocarditis: significance of T lymphocytes in the severity of myocarditis and silent myocarditis in BALB/c-nu/nu mice. *Circulation* 1985;71:1247-54.
 - 24 Neumann DA, Burek CL, Baughman KL, Rose NR, Herskowitz A. Circulating heart-reactive antibodies in patients with myocarditis or cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:839-46.
 - 25 Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Ertl G, et al. Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2004;113:1419-29.
 - 26 Limas CJ. Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy: a pathogenetic role? *Circulation* 1997;95:1979-80.
 - 27 Kurrelmeyer K, Kalra D, Bozkurt B, Wang F, Dibbs Z, Seta Y, et al. Cardiac remodeling as a consequence and cause of progressive heart failure. *Clin Cardiol* 1998;21(12 Suppl 1):114-119.
 - 28 Brady WJ, Ferguson JD, Ullman EA, Perron AD. Myocarditis: emergency department recognition and management. *Emerg Med Clin North Am* 2004;22:865-85.
 - 29 Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997;95:163-8.
 - 30 Thambidorai SK, Korlakunta HL, Arouni AJ, Hunter WJ, Holmberg MJ. Acute eosinophilic myocarditis mimicking myocardial infarction. *Tex Heart Inst J* 2009;36:355-7.
 - 31 Dec GW, Jr., Waldman H, Southern J, Fallon JT, Hutter AM, Jr., Palacios I. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:85-9.
 - 32 Laissy JP, Messin B, Varenne O, Iung B, Karila-Cohen D, Schouman-Claeys E, et al. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest* 2002;122:1638-48.
 - 33 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. *Circulation* 2007;116:2216-33.
 - 34 Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Jr., et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:3-14.
 - 35 Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995;333:269-75.
 - 36 Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006;113:593-5.
 - 37 Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008;118:639-48.

- 38 Cooper LT, Jr., Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis--natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1860-6.
- 39 Cooper LT, Zehr KJ. Biventricular assist device placement and immunosuppression as therapy for necrotizing eosinophilic myocarditis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:544-8.
- 40 Wesslen L, Pahlson C, Lindquist O, Hjelm E, Gnarpe J, Larsson E, et al. An increase in sudden unexpected cardiac deaths among young Swedish orienteers during 1979-1992. *Eur Heart J* 1996;17:902-10.
- 41 Kiel RJ, Smith FE, Chason J, Khatib R, Reyes MP. Coxsackievirus B3 myocarditis in C3H/HeJ mice: description of an inbred model and the effect of exercise on virulence. *Eur J Epidemiol* 1989;5:348-50.
- 42 Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, Parker MM, Suffredini AF, Brenner M, et al. A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1989;321:1061-8.
- 43 Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-40.
- 44 Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anti-cytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-602.
- 45 McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:2254-9.
- 46 Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeburg B, Lober C, Noutsias M, 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. *Circulation* 2003;107:2793-8.
- 47 Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-84.
- 48 McCarthy RE, III, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342:690-5.
- 49 Ellis CR, Di ST. Myocarditis: basic and clinical aspects. *Cardiol Rev* 2007;15:170-7.