

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**Departamentul Medicină Internă, Disciplina de cardiologie**

**Silvia FILIMON, Livi GRIB**

# **MIOCARDITA**

*Recomandare metodică*

**CHIȘINĂU**

**2024**

0

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**Departamentul Medicină Internă, Disciplina de cardiologie**

**Silvia FILIMON, Livi GRIB**

# **MIOCARDITA**

*Recomandare metodică*

**CHIȘINĂU**  
**Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina***  
**2024**

CZU: 616.127

F 50

Recomandarea metodică a fost aprobată la ședințele:  
Consiliului de Management al Calității al USMF „Nicolae Testemițanu”,  
proces-verbal nr. 4 din 14.03.2024  
Comisiei științifico-metodice de profil Medicină Internă,  
proces-verbal nr. 2 din 04.03.2024  
Disciplinei de cardiologie, proces-verbal nr. 7 din 15.01.2024

**Autori:**

*Silvia Filimon* – dr. șt. med., conferențiar universitar

*Livi Grib* – dr. hab. șt. med., profesor universitar

**Referenți:**

*Tatiana Dumitraș* – dr. șt. med., conferențiar universitar

*Lucia Gîrbu* – dr. șt. med., asistent universitar

**În redacția autorului.**

Recomandarea metodică este destinată studenților anului IV, programul de studii 0912.1 Medicină, în calitate de ghid pentru recunoasterea miocarditei și variantelor clinice de prezentare, elaborarea unui plan de investigații complex în vederea stabilirii diagnosticului corect și selectarea tratamentului oportun.

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

**Filimon, Silvia.**

Miocardita: Recomandare metodică / Silvia Filimon, Livi Grib; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de cardiologie.  
– Chișinău: CEP *Medicina*, 2024. – p.: fig. în parte color.

Bibliogr.: p. 51-56 (78 tit.). – În red. aut. – [100] ex.

ISBN 978-9975-82-378-4.

616.127

F 50

ISBN 978-9975-82-378-4

© CEP *Medicina*, 2024

© Livi Grib, Silvia Filimon, 2024

## CUPRINS

<b>Abrevieri.....</b>	<b>5</b>
<b>Scopul lucrării.....</b>	<b>6</b>
<b>Obiectivele.....</b>	<b>6</b>
<b>Metode și materiale necesare pentru realizarea seminarului.</b>	<b>6</b>
<b>Întrebări pentru pregătire individuală.....</b>	<b>6</b>
<b>Capitolul I. Definiția, epidemiologia și clasificarea miocarditei</b>	<b>7</b>
I.1 DEFINIȚIA.....	7
I.2 EPIDEMIOLOGIA.....	7
I.3 ETIOLOGIA MIOCARDITEI.....	8
<b>Capitolul II. Patogenia și clasificarea miocarditei.....</b>	<b>10</b>
II.1 PATOGENIA MIOCARDITEI.....	10
II.1.1 MICRO ARN-URI ÎN MIOCARDITĂ.....	11
II.1.2 INFECȚIA VIRALĂ.....	12
II.1.3 IMUNITATEA ÎNĂSCUTĂ.....	14
II.1.4 RECEPTORII TOLL-LIKE.....	15
II.1.5 ALTE MECANISME ALE IMUNITĂȚII ÎNĂSCUTE	16
II.1.6 IMUNITATEA DOBÂNDITĂ.....	17
II.1.7 REMODELARE CARDIACĂ.....	18
II.1.8 CLASIFICĂRILE MIOCARDITEI.....	19
<b>Capitolul III. Sindroamele clinice ale miocarditei.....</b>	<b>21</b>
III.1.1 MIOCARDITA ACUTĂ.....	23
III.1.2 MIOCARDITA FULMINANTĂ.....	24
III.1.3 MIOCARDITA CU CELULE GIGANTE.....	24
III.1.4 MIOCARDITA CRONICĂ ACTIVĂ.....	25
III.1.5 MIOCARDITA EOZINOFILICĂ.....	25
III.1.6 CARDIOMIOPATIA PERIPARTUM.....	26
<b>Capitolul IV. Abordări diagnostice.....</b>	<b>27</b>
IV.1 TESTE DE LABORATOR.....	27
IV.2 IMAGISTICA CARDIACĂ.....	28
IV.3 BIOPSIA ENDOMIOCARDICĂ.....	31

<b>Capitolul V. Tratament, prognostic, perspective de viitor.....</b>	<b>35</b>
V.1 TRATAMENTUL MIOCARDITEI ACUTE.....	35
V.2 PROGNOSTIC.....	38
V.3 PERSPECTIVE DE VIITOR.....	39
<b>Cazuri clinice.....</b>	<b>39</b>
<b>Sarcini pentru lucrul individual al studentului.....</b>	<b>47</b>
<b>Teste de autocontrol.....</b>	<b>48</b>
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>51</b>

## ABREVIERI

<i>AINS</i>	– antiinflamatoarele non-steroidiene
<i>BEM</i>	– biopsie endomiocardică
<i>B19V</i>	– parvovirusul B19
<i>CMD</i>	– cardiomiopatie dilatativă
<i>DCI</i>	– defibrilator-cardiac-implantabil
<i>FAD</i>	– factorul de accelerare a degradării
<i>FEVS</i>	– fracția de ejeție a ventriculului stâng
<i>IC</i>	– insuficiența cardiacă
<i>ICA</i>	– insuficiența cardiacă acută
<i>ICC</i>	– insuficiența cardiacă cronică
<i>IRAK</i>	– kinazele asociate receptorului interleukinei
<i>IVIG</i>	– imunoglobulina intravenos
<i>MCG</i>	– miocardita cu celule gigante
<i>MDA-5</i>	– gena asociată diferențierii melanomului 5
<i>LGE</i>	– acumularea tardivă de gadolinium
<i>NT-pro-BNP</i>	– peptidul natriuretic cerebral
<i>PET-CT</i>	– tomografie computerizată cu emisie de pozitroni
<i>RMN</i>	– rezonanța magnetică nucleară
<i>TLR</i>	– Toll-Like receptori
<i>TnI</i>	– troponina I
<i>TnT</i>	– troponina T
<i>VA-ECMO</i>	– oxigenarea membranașă extracorporală venoarterială
<i>SEC</i>	– societatea europeană de cardiologie
<i>SOCS</i>	– supresorul semnalizării citokinelor

**Scopul lucrării:** studierea variantelor clinice de prezentare a miocarditei acute, elaborarea planului de investigații și selectarea tacticii de tratament individualizat.

Lecție practică cu durata de 4 ore academice.

**Obiectivele:**

1. determinarea etiologiei miocarditei acute,
2. cunoașterea mecanismelor patogenetice complexe în această patologie,
3. recunoașterea formelor clinice a miocarditei acute,
4. stabilirea planului de investigații de laborator și imagistice în miocardita acută,
5. selectarea conduitei optime de tratament medicamentos vizavi de etiologia acesteia,
6. alegerea corectă a programului de reabilitare după miocardita acută.

**Metode și materiale necesare pentru realizarea seminarului:** stetoscop, tonometru, electrocardiograf, ecocardiograf, clișee radiologice, imagini de la RMN cardiacă.

**Întrebări pentru pregătirea individuală:**

1. Ce reprezintă miocardita?
2. Care este incidența miocarditei?
3. Care este etiologia miocarditei?
4. Care este patogenia miocarditei?
5. Care sunt mecanismele imunității ereditare?
6. Care sunt mecanismele imunității dobândite?
7. Care este clasificarea histologică a miocarditei?
8. Care sunt sindroamele clinice a miocarditei?
9. Care sunt prezentările clinice specifice a miocarditei?
10. Ce investigații de laborator sunt necesare de efectuat în miocardită?
11. Ce investigații imagistice sunt necesare de efectuat în miocardită?
12. Care sunt modificările histologice în miocardită?
13. Care este tratamentul etiologic a miocarditei?
14. Care este tratamentul simptomatic a miocarditei?
15. Care este prognosticul miocarditei?

## DEFINIȚIA, EPIDEMIOLOGIA ȘI ETIOLOGIA MIOCARDITEI

### I.1. Definiția

Miocardul, stratul mijlociu al cordului, conține cardiomiocite care permit inimii să se contracte. El este căptușit în interior de endocard și în exterior de epicard.

**Miocardita** reprezintă inflamația miocardului, ca rezultat al expunerii la antigeni externi, așa cum sunt virusii, bacteriile, paraziții, toxinele, medicamentele sau triggeri interni, cum este activarea autoimună a propriilor-antigeni [1]. Cu toate că, infecțiile virale rămân a fi cea mai comună cauză, hipersensibilitatea și reacțiile toxice la administrarea unor medicamente, alte infecții și cardiomiopatia peripartum, la fel pot induce miocardita [2].

### I.2. Epidemiologia

Numărul cazurilor cu miocardită în 2015 a fost aproximativ 2,2 milioane pe glob, cu o creștere de la 1,48 milioane cazuri comparativ cu 2013. În 2015 au fost aproximativ 200 000 decese la bărbați și 150 000 decese la femei provocate de miocardite și cardiomiopatii, cu o rată a mortalității între 5-6% la 100 000 bărbați și 4-5% la 100 000 femei. Prevalența miocarditei este relativ înaltă în primul an de viață, cu o descreștere începând cu al 2-lea spre al 11-lea an de viață, și crește din nou de la pubertate spre vârsta de 40 ani. Prevalența insuficienței cardiace drept complicație a miocarditei variază în dependență de vârstă și regiune, fiind 0,5%-4,0% [3].

Conform datelor unui registru național din Anglia (NHS England hospital admissions due to myocarditis) în perioada 1998-2017 au fost 12.927 internări cu diagnosticul primar de miocardită, ceea ce reprezintă 0.04% (sau 36,5 la 100.000). Aproximativ 2/3 din pacienți au fost bărbați (vârsta medie 33 ani) comparativ cu femei (vârsta medie 46 ani), cu durata medie de spitalizare de 4.2 zile [4].

Într-o serie de cazuri clinice miocarditele au fost a 3-a cauză de moarte subită, după cardiomiopatia hipertrofică și boala aterosclerotică a arterelor

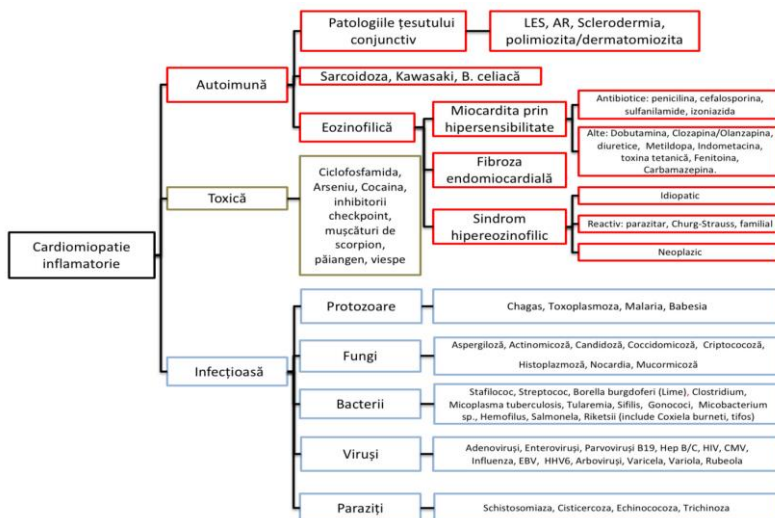


coronariene. Miocarditele sunt responsabile de moartea subită în aproximativ 2% cazuri la sugari, 5% la copiii, 5-14% printre atleții tineri [1].

### I.3. Etiologia miocarditei

Infecțiile virale cauzează majoritatea cardiomiopatiilor inflamatorii din lume [5]. Cu toate acestea, o gamă largă de agenți patogeni infecțioși pot provoca cardiomiopatii inflamatorii, inclusiv infecțiile bacteriene și paraziții. În cele din urmă, miocarditele non-infecțioase sunt de obicei asociate cu dereglări autoimune, toxine sau hipersensibilitate (*figura 1*). Datele unui studiu arată că, în 2015 au existat 353 700 de decese la nivel global atribuite miocarditei, cu o incidență în creștere din 2005 [6]. La copii, cea mai frecventă cauză cunoscută (după cea idiopatică) a cardiomiopatiei dilatative este miocardita, deși trebuie remarcat că, doar puțin mai mult de jumătate dintre acești pacienți au îndeplinit criteriile histologice certe – în special criteriile standard de aur Dallas [7].

Etiologia miocarditei acute este prezentată în *figura 1*.



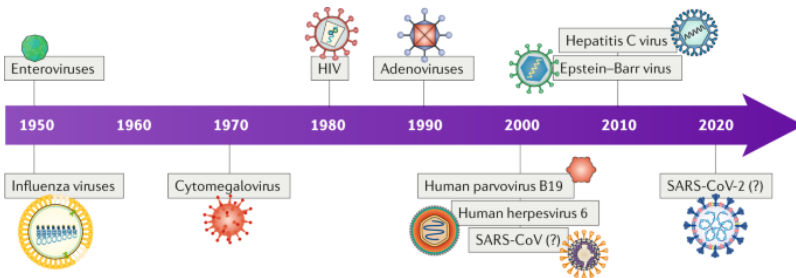
**Figura 1.** Etiologia miocarditei acute după: Barry H. Trachtenberg and Joshua M. Circulation Research. 2017; 121:803-818)

Adevărata incidență a miocarditei nu este cunoscută cu precizie, parțial din cauza efectuării rare a biopsiilor endomiocardice și, de ase-

menea, parțial din cauza sensibilității scăzute a criteriilor Dallas. În ultimele două decenii parvovirusul B19 și HHV6 au fost detectați mai frecvent în probele de biopsie endomiocardică la pacienții cu miocardită comparativ cu enterovirusii sau adenovirusii, aproximativ 30% dintre pacienți au infecții virale multiple [8]. La sugari s-a observat un număr mare de cazuri de miocardită acută cu enterovirusii în ultimii 5 ani [9].

În general, frecvența de detecție a virusurilor asociate cu cardiomiopatia inflamatorie s-a modificat în timp, parțial influențată de evaluarea unui repertoriu mai larg de virusuri (*figura 2*).

Multe infecții virale au o distribuție sezonieră caracteristică. De exemplu, virusul gripei este răspândit în lunile de iarnă, în timp ce enterovirusii, inclusiv virusii coxsackie A și B și echovirusii, sunt detectați mai frecvent în timpul verii și toamnei [10]. Cu toate acestea, diferențele climatice regionale pot influența variația sezonieră a infecțiilor virale [10]. Miocardita enterovirală predomină la bărbații adolescenți și adulți [11]. Sexul masculin este, de asemenea, un factor de risc major pentru deces la pacienții cu COVID-19, care este cauzat de infecția cu SARS-CoV-2 [12], ceea ce sugerează că consecințele bolilor cardiace asociate infecțiilor virale ar putea depinde de diferențele răspunsului imun dintre femei și bărbați [13].



**Figura 2.** Infecțiile virale asociate cu cardiomiopatia inflamatorie pe parcursul anilor

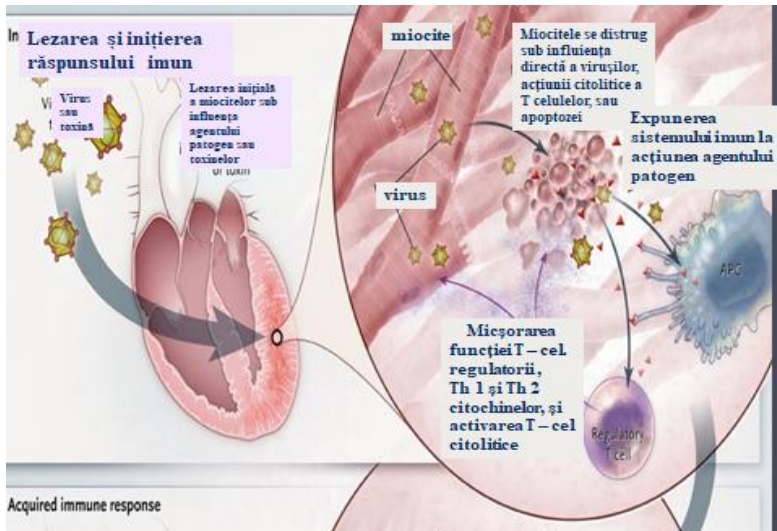
De-a lungul anilor, numărul virusurilor recunoscute asociate cu cardiomiopatia inflamatorie a crescut. Această evoluție este parțial influențată de detectarea intenționată a unui repertoriu mai larg de virusuri de-a lungul timpului, precum și de apariția unor noi virusuri sau genotipuri de virusuri în cord [14].

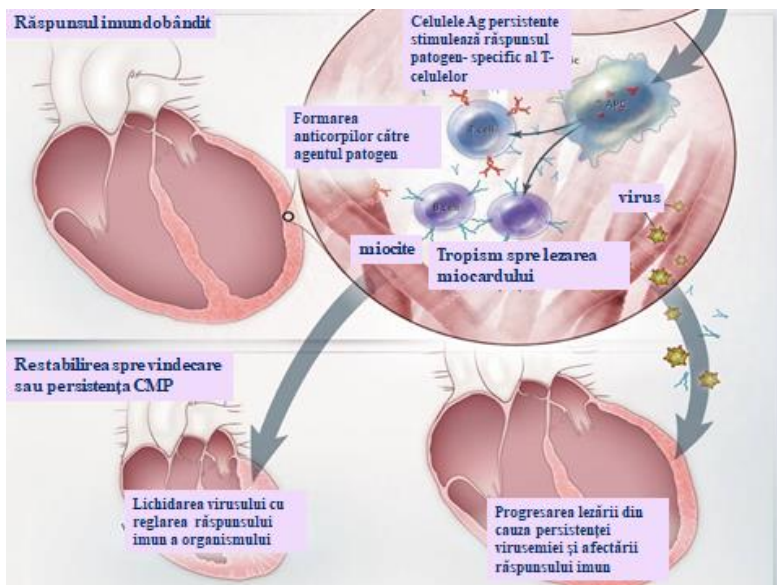
## PATOGENIA ȘI CLASIFICAREA MIOCARDITEI

### II.1. Patogenia miocarditei

Este o paradigmă clasică a leziunii cardiace, urmată de un răspuns imun al gazdei la inflamația cardiacă. Peste 20 de virusuri sunt asociați cu miocardita, cel mai frecvent fiind parvovirusul B19 (B19V), herpesvirusul uman, virusul coxsache B 6 [15]. Dacă răspunsul imun al gazdei este exagerat sau neadecvat, inflamația poate distruge țesutul cardiac sau poate persista, producând o remodelare cardiacă, ce duce la cardiomiopatie dilatativă (CMD), insuficiență cardiacă sau deces. Totuși, miocarditele clinic frecvent sunt auto-limitate la un suport corect și măsuri de îngrijire corespunzătoare. În timp ce la unii pacienți virusii sunt eliminați cu succes, la alții pot servi drept cauză pentru disfuncție cardiacă persistentă. Uneori genomul viral poate persista în miocard cu sau fără prezența inflamației acute [16].

Detectarea genomului viral prin biopsia endomiocardică la pacienții cu CMD indică o patologie legată de infecție [1].





**Figura 3.** Patogenia miocarditei  
(după Cooper LT: Myocarditis. N Engl J Med 2009; 360:1526).

Patogenia virală a miocarditei poate fi împărțită în trei etape majore: infecție virală și replicare, imunologică (răspuns imun înăscut și dobândit) și, în cele din urmă, o fază de remodelare cardiacă cronică (figura 3).

### **II.1.1. Micro ARN-uri în miocardită**

S-a demonstrat că acizii microribonucleici (miARN) au un rol important în miocardită și în limitarea replicării virale [17], deoarece miR-208b și miR-499 pot fi detectați în plasma pacienților cu miocardită. Interesant este faptul că, nivelele de miARN plasmatici reflectă leziunile miocardice, dar nu inflamația în miocardita virală acută [18]. Deasemenea, miR-21 și miR-146b s-au dovedit a fi implicați în miocardita murină prin reglarea diferențierii Th-17. Inhibarea miR-21 și miR-146b a scăzut severitatea miocarditei [19], miR-203 crește incidența miocarditei murinice și crește viabilitatea celulară, sporind astfel replicarea virusului coxsackie B3 [20], iar miR-141 poate inhiba sinteza pro-

teinelor gazdă prin ținerea proteinei de legare de suprafața ARN-lui cu factorul de inițiere eucariotă 4E [21]. MiR-126 este reglat puternic cu infecția coxsackievirus și activează proteinkinaza C/factorul de transcripție AP-1 care este o moleculă de semnalizare importantă pentru replicarea coxsackievirusului [22].

### ***II.1.2. Infecția virală***

Virusii intră în gazdă printr-o varietate de locuri, inclusiv sistemul gastro-intestinal și sistemul respirator. Virusul poate suferi replicare inițială în organele gazdei precum ficatul, splina și pancreasul. În cele din urmă, el ajunge în cord prin diseminare sanguină sau limfatică. Etapele includ atașarea virusului de receptorul său, intrarea virusului în celulă, replicarea virusului în interiorul celulei afectate, ieșirea virusului din celulă pentru a permite infectarea altor celule cardiace.

În cazul coxsackievirusului, el infectează miocitul cardiac. Adițional, virusii precum B19V pot infecta alte celule din inimă cum ar fi celula endotelială cardiacă și nu se găsesc în miocitul cardiac [23]. Inițial, virusul se leagă de un receptor viral, rezultând în cele din urmă interiorizarea virusului. Acest proces include intrarea proteinelor capsidei virale și a genomului viral. În cazul coxsackievirusurilor și adenovirusurilor receptorul este o moleculă transmembranară, numită CAR, despre care se cunoaște că o folosește în calitate receptor [24]. Ștergerea genetică a receptorului CAR în miocitul cardiac inhibă pronunțat infectarea cordului și dezvoltarea miocarditei [1]. Pe lângă CAR, infecția cu coxsackievirus poate fi facilitată prin interacțiunea cu factorul de accelerare a degradării (FAD) sau CD55. CAR acționează ca un receptor atât în celulele umane, cât și în cele de șoarece [24]. Intrarea virusului prin receptor activează un complex de semnalizare care include p56lck, Abl și Fyn kinaza. La intrarea enterovirusului în celulă, ARN-ul monocatenar pozitiv este eliberat din capsidă icosaedrică și tradus folosind mecanisme de translație a gazdei. ARN-ul viral este tradus drept o poliproteină monocistronică unică, care este scindată în peptidele sale separate de proteazele virale 2A și 3C printr-un proces de scindare autocatalitic, VP0 este scindat în VP2 și VP4. Acest lucru are ca rezultat generarea de

capside și proteine nestructurale, inclusiv ARN polimeraza, necesară pentru replicarea genomului viral. De asemenea, sunt necesare și celelalte proteine nestructurale pentru replicarea ARN-ului cu catenă pozitivă, printr-un intermediar cu catenă negativă. Odată ce numărul proteinelor capsidului virale au fost amplificate și ARN-ul cu catenă pozitivă s-a replicat, el este encapsidat în proteinele capsidului viral nou format VP1, VP2, VP3 și VP4. Encapsidat, ARN-ul coxsackievirusului este eliberat din celula miocardică printr-un proces de citoliză și întreruperea membranei sarcolemale.

Sunt recunoscute mai multe mecanisme care afectează integritatea membranei, perturbând astfel eliberarea virusului replicat. Celulele musculare se bazează pe distrofina proteinelor sarcolemului și pe proteinele asociate din complexul distrofina-glicoproteină pentru a menține integritatea membranei sarcolemului. De exemplu, absența ereditară a distrofinei în distrofia musculară Duchenne determină disfuncția mușchiului cardiac și scheletal. În miocardita murinică indusă de enterovirus, s-a demonstrat, că una dintre proteinele nestructurale, proteaza 2A, este capabilă să scindeze direct distrofina, perturbând astfel complexul distrofina-glicoproteină. Aceasta scade integritatea membranei sarcolemale și facilitează eliberarea virusului din celula miocardică. Când distrofina nu este prezentă în inima șoarecelui, așa cum se întâmplă în distrofia musculară Duchenne, coxsackievirusul este eliberat mai eficient din miocit pentru a infecta celulele adiacente [25]. Cu toate acestea, atunci când este prezentă o proteină distrofinică care nu poate fi scindată de proteaza 2A, replicarea virală și gradul de afectare a miocardului este scăzut [26]. Proteazele 2A și 3C pot fi scindate de proteinele gazdei care sunt implicate în menținerea integrității membranei, reglarea apoptozei, răspunsului imun înăscut și dobândit [27]. Alți viruși folosesc mecanisme similare. De exemplu, adenovirusul exprimă o proteină care scindează proteina citoscheletică citokeratina [1].

În general, activarea răspunsului imun înăscut și dobândit, specific antigenului, elimină sau reduce foarte mult replicarea virusului în celula gazdă. Totuși, în unele cazuri virusul poate persista în miocard. În conformitate cu prezența genomului enteroviral într-un subgrup de pacienți

cu CMD, se crede că persistența genomului enteroviral ar putea contribui la remodelarea care apare în CMD. Fezabilitatea acestui concept a fost demonstrată pe un model de șoarece. Cu toate acestea, rata pacienților la care poate fi identificat genomul enteroviral cu reverstranscriptaza PCR (rtPCR) sau tehnici de hibridizare in situ este mai mică de 10%. Alte tipuri de virusi au fost, de asemenea, detectați în probele de biopsie cardiacă la pacienții cu CMD. Acești virusi includ B19V, herpesvirus, citomegalovirus, virusul hepatitei C și alții [28].

### ***II.1.3. Imunitatea înnăscută***

Imunitatea înnăscută este eficientă în primele etape ale infecției virale. Mecanismul de apărare este independent de antigen, protejând gazda de o gamă largă de agenți patogeni microbieni. Imunitatea înnăscută este inițiată în primele zile de infecție enterovirală și este principalul mecanism imun responsabil de inhibarea infecției virale și replicării acesteia în primele 4-5 zile după infectare. Pe lângă mecanismele imune înnăscute din organele extra-cardiace, sunt activate răspunsurile imune înnăscute importante în miocitul cardiac [1]. Unul dintre exemplele clasice și cele mai bine caracterizate de imunitate înnăscută este activarea semnalizării de interferon care apare cu infecția virală. Cele două clase mari de interferoni folosesc diferiți receptori: interferonii de tip I ce se leagă de receptorul IFN- $\alpha$  și includ interferon- $\alpha$  și interferon- $\beta$ , întrucât IFN- $\gamma$  este singurul membru al interferonului de tip II. Ambele tipuri de interferoni sunt eficiente în limitarea replicării virale atunci când sunt adăugate la celulele infectate sau când sunt administrate unui șoarece infectat cu coxsackievirus [1].

Absența receptorilor de interferon de tip I sau a interferon- $\beta$  la șoareci este asociată cu o creștere semnificativă a mortalității, dar are un efect mai mic asupra replicării virale precoce în cord. Într-un studiu clinic de fază II s-a demonstrat că, administrarea de interferon- $\beta$  la pacienții cu virus pozitiv și simptome cardiace a cauzat eliminarea sau reducerea semnificativă a încărcării virale, reducerea clasei funcționale a IC (după NYHA) și îmbunătățirea calității vieții. La pacienții cu enterovirus pozitiv interferonul- $\beta$  poate îmbunătăți rata de supraviețuire [29].

#### ***II.1.4. Receptorii Toll-Like***

Activarea receptorului Toll-Like (TLR) este printre cele mai comune și mai timpurii mecanisme imune înnăscute. Multipli TLR (TLR2, TLR3, TLR4, TLR7 și TLR9) au fost implicați în patogenia miocarditei [2]. Receptorii recunosc paternul molecular asociat cu agenții patogeni, activând o apărare împotriva agenților patogeni invadatori. TLR nu au specificitate crescută conferită de celule B și T antigen-specifice, astfel reacționează mai rapid. Stimularea TLR de către ARN străin, ADN-ul sau proteine, duce la activarea mecanismelor de semnalizare și transcripție, care au ca rezultat creșterea citokinelor și factorilor de reglare a interferonului, ce cresc expresia interferonilor și a altor căi de semnalizare antivirale. Pentru semnalizarea TLR sunt utilizate molecule adaptoare și kinaze precum MyD88 și kinaze asociate receptorului interleukinei (IRAK). Atât TLR3, cât și TLR4 sunt din abundență în miocard. TLR3 recunoaște ARN dublu catenar, în timp ce TLR7 și TLR8 pot fi activate de un singur ARN monocatenar. Atât ARN monocatenar, cât și dublu catenar sunt generați ca parte a ciclului de replicare a coxsackievirusului. TLR4 recunoaște lipopolizaharidele bacteriene. S-a demonstrat că, întreruperea TLR3 crește boala cardiacă indusă de virusul encefalomiocarditei la șoareci. Un efect similar este observat în infecția cu CVB3. De asemenea, întreruperea TLR4 crește patogeneza miocarditei induse de coxsackievirus B3.

S-a demonstrat că, moleculele din aval ale semnalizării TLR au un efect semnificativ asupra infecției cu coxsackievirus B3. Una dintre moleculele cele mai bine studiate este MyD88, la care se leagă TLR4 și moleculele endosomale TLR7 la TLR9. S-a observat că, șoarecii care au o concentrație crescută de MyD88 și sunt infectați cu viruși, prezintă o reducere marcată a susceptibilității la infecția virală, indicând faptul că prezența MyD88 conferă protecție gazdei, posibil prin activarea directă a IRF-3 și interferon- $\beta$ . Absența MyD88 determină inducerea lanțului greu de  $\alpha$ -miozină, stimulând miocardita autoimună prin inducție defectă a celulelor dendritice mediate de TNF- $\alpha$  [2].



### ***II.1.5. Alte mecanisme ale imunității înnăscute***

Alte răspunsuri imune înnăscute sunt importante în controlul fazelor inițiale ale infecției virale. De exemplu, inhibarea semnalizării glicoproteinei 130 (gp130) prin expresia transgenică a supresorului semnalizării citokinelor (SOCS) -1 sau -3 are ca rezultat o creștere marcată a susceptibilității la infecție virală la șoareci. În plus, a fost demonstrată implicarea ARN helicazelor în activarea imunității înnăscute împotriva infecției virale. dsARN poate fi recunoscut de ARN helicaze, induse de proteina acidului retinoic (RIG-I) și gena-5 asociată diferențierii melanomului (MDA-5). Aceste ARN helicaze pot să interacționeze cu semnalizarea antivirală mitocondrială (MAVS), activând cascadele de semnalizare care în cele din urmă majorează interferonii de tip I [18,19]. Importanța MAVS după infectarea cu virusuri ARN a fost confirmată la șoarecii infectați [18,19]. S-a demonstrat că activarea inflamasonilor apare la pacienții cu miocardită virală acută în primele 4 săptămâni de la debutul bolii. Inflamasonul este un complex macromolecular care este activat în timpul leziunii miocardice. Acesta stimulează procesarea IL-1 $\beta$  și IL-18, care este importantă în răspunsul imun înnăscut împotriva infecției virale. Se consideră că, activarea inflamasonilor poate limita replicarea virală, deși ar putea afecta și celula. Evaziunea procesului inflamasonilor ar putea reduce deteriorarea celulelor miocardice, dar poate contribui și la persistența infecției virale [20]. S-a demonstrat că, macrofagele au un rol important în răspunsul imun înnăscut precoce. Ei acționează ca eliminatori, celule efectoare microbicide și celule reglatoare la debutul inflamației cardiace. Recrutarea timpurie a macrofagilor inflamatori (Ly6C<sup>hi</sup>) apare în urma unei leziuni cardiace. Receptorul 2 a chemochinei (CCR2) a fost implicat în infiltrarea macrofagelor în inima șoarecilor infectați cu CVB3. Deși macrofagii sunt implicați în răspunsul timpuriu la leziune, aceștea sunt responsivi la celulele T. Celulele TCD4<sup>+</sup> (tip 1 T helper [Th1]) influențează diferențierea monocitelor în macrofage M1 proinflamatorii. Interferonul- $\gamma$  secretat de celulele Th1 potențiază activitatea microbicidă a macrofagelor. Macrofagele Ly6C<sup>low</sup> M2 atenuiază răspunsul inflamator și predomină în timpul vindecării miocardice [22].

### ***II.1.6. Imunitatea dobândită***

Imunitatea dobândită devine o manifestare proeminentă a miocarditei virale începând cu aproximativ 4-5 zile după infecția virală, deși vârful și paternul de activare este variabil. Răspunsul imun dobândit este un răspuns specific antigenului care este direcționat către un singur antigen și este mediat de celulele T și B. Celulele T sunt direcționate către celulele infectate și încearcă să limiteze infecția prin distrugerea celulei gazdă, secretând citokine. Acestea pot contribui la moartea celulei infectate prin mecanisme necrotice și/sau apoptotice. Astfel, deși mecanismele imune mediate de celulele T sunt importante pentru controlul și limitarea replicării virale, ele pot avea, de asemenea, efecte dăunătoare asupra organului infectat prin stimularea mecanismelor de moarte celulară la gazda infectată. Limitând mecanismele imune ale celulelor T și B s-ar putea limita afectarea inimii, dar o astfel de inhibare trebuie să fie echilibrată de necesitatea inhibării replicării virale [30]. Procesul imun dobândit este inițiat atunci când regiunea variabilă a receptorului celulei T se leagă de peptide cu secvențe specifice de aminoacizi care sunt recunoscute ca străine gazdei. Când celulele T CD4 + interacționează cu celule care prezintă antigen, cum ar fi celulele dendritice, celulele T CD4 + se pot diferenția în diferite subseturi de celule efectoare, cum ar fi clasicele celule Th1 și subtipurile Th2: Th17 și celulele T de reglatoare (Treg). Citokinele din micromediul celular pot controla modul în care celulele se diferențiază [30]. Reglementarea adecvată de celule T efectoare este necesară pentru a controla infecțiile și, în același timp, pentru a evita distrugerea țesutului gazdă, cum ar fi celulele miocardice. Activarea celulelor T duce, de asemenea, la activarea celulelor B, ceea ce determină secreția de anticorpi specifici antigenului direcționați împotriva agentului patogen invadator. După activarea inițială, celulele imune suferă o expansiune clonală pentru a ataca sursa de antigen, care ar putea include o proteină virală de suprafață sau, în unele cazuri, proteine din miocitul cardiac, cum ar fi miozina. Există dovezi că reacția încrucișată cu gazda poate apărea din cauza „mimicii moleculare” între virus și gazda. Celulele Treg au funcții importante pentru suprimarea răspunsului imun al celulelor Th1 și Th2, ce au fost

identificate anterior ca celule T helper. Acestea se caracterizează prin expresia factorului de transcriere, Foxp3 și sunt definite ca CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>. Modelul clasic cu celule CD4<sup>+</sup> implică programe stabile de expresie a genelor și care odată diferențiate, au menținut același fenotip efector. Cu toate acestea, acest model a evaluat datorită dovezilor că, celulele T CD4<sup>+</sup> au un element de plasticitate prin faptul că, își pot modifica programele funcționale și astfel pot schimba echilibrul dintre celulele Treg și celulele T producătoare de citokine și tipul de citokine pe care le produc [30].

Această plasticitate poate fi importantă pe măsură ce se dezvoltă noi strategii terapeutice. Activarea celulelor T este foarte dependentă de interacțiunea cu cascada de semnalizare imună înăscută. De exemplu, receptorul celulei T pentru semnalizarea în aval utilizează p56lck. S-a dovedit că p56lck, de asemenea, se leagă de complexul receptor CAR-DAF și este implicat în intrarea virală. Când p56lck este șters genetic la șoareci, miocardita tipică este aproape eliminată, fără rate semnificative de mortalitate după infecție [31].

Modificările oricăruia dintre mecanismele patogene tocmai descrise ar putea, teoretic, să afecteze susceptibilitatea la infecții virale. De exemplu, modificările mecanismelor de intrare și replicare virală, mecanismelor de semnalizare imună înăscute sau dobândite sau integritatea membranei sarcolemale ar putea afecta susceptibilitatea de a dezvolta miocardită la expunerea la un anumit virus. Alimentația, de asemenea, are un efect asupra susceptibilității la infecțiile virale. Se crede că o deficiență de seleniu poate crește riscul de miocardită, așa cum sa descris în provincia Keshan din China. Când deficitul de seleniu a fost prevenit, incidența miocarditei și a CMD s-a redus. Mai mult, deficitul de seleniu la șoareci a crescut susceptibilitatea pentru miocardita enterovirală. Numărul de mecanisme despre care se știe că afectează susceptibilitatea miocarditei la om este departe de a fi complet.

### ***II.1.7. Remodelare cardiacă***

Remodelarea inimii după leziuni cardiace poate afecta semnificativ structura și funcția cardiacă, iar gradul unei astfel de remodelări

poate însemna diferența dintre vindecare și evoluția CMD. Virusul poate pătrunde direct în celulele endoteliale și miocite și produce modificări care duc la moartea directă a celulelor sau la hipertrofie. De asemenea, virusul poate modifica citoscheletul cardiomiocitului, așa cum s-a menționat anterior, ducând la CMD. Procesul inflamator descris anterior pentru imunitatea atât înăscută, cât și dobândită poate duce la eliberarea citokinelor și activarea metaloproteinazelor din matrice care digeră cadrul interstitial de colagen și elastină a inimii [1].

### *II.1.8. Clasificarea miocarditei*

**Clasificarea miocarditei după evoluție [1]:**

1. acută,
2. fulminantă,
3. subacută,
4. cronică.

**Miocardita acută** este definită ca perioada pînă la 1 lună dintre debutul simptomelor și stabilirea diagnosticului [18]. **Miocardita fulminantă** reprezintă forma severă a miocarditei acute care evoluează rapid, se asociază cu șocul cardiogen ce necesită preparate inotrope sau suport circulator mecanic. **Miocardita subacută** este caracterizată prin leziuni miocardice în desfășurare datorită unui stimul persistent/recurent pentru inflamația miocardică, dar poate fi definită și ca o miocardită vindecată dacă există dovezi ale unei miocardite active preexistente. Adicional, miocardita subacută poate fi definită ca perioada >1 pînă la 3 luni dintre instalarea simptomelor și stabilirea diagnosticului. Dacă simptomele continuie pentru o perioadă îndelungată (>3 luni), procesul patologic este considerat a fi **cardiomiopatie inflamatorie cronică**.

Histologic, miocardita se caracterizează prin infiltrat celular inflamator (focal sau difuz) în prezența sau absența injuriei miocitare cardiace [1]. Tipul infiltratului celular poate fi folosit pentru clasificarea histologică a miocarditei.

**Clasificarea histologică a miocarditei [32]:**

1. *miocardita limfocitară* – se asociază predominant cu viruși, medicamente, expunere la radiații și boli autoimune.

2. *miocardita eozinofilică* – se asociază cu infecții parazitare, reacții de hipersensibilitate la diferiți agenți, boli inflamatorii eozinoflice și rare procese neoplazice.

3. *miocardita cu celule gigante* – idiopatică în majoritatea cazurilor, dar poate fi asociată cu bolile autoimune inclusiv bolile autoimune ale tiroidei și bolile inflamatorii osoase.

4. *miocardita granulomatoasă* – este asociată cu sarcoidoza.

## SINDROAMELE CLINICE ALE MIOCARDITEI

Miocardita are o gamă largă de manifestări clinice, care contribuie la dificultăți în diagnostic și clasificare. Tabloul clinic poate fi unul asimptomatic, cu anomalii electrocardiografice sau ecocardiografice sau poate include simptomele unui sindrom coronarian acut, aritmii sau insuficiență cardiacă și / sau colaps hemodinamic. Pacienții cu suspiciune de miocardită acută sunt, în general, evaluați în camera de gardă din cauza durerii toracice, dispneei, fatigabilității, palpitațiilor sau sincopei [33]. Datele unor registre mari relevă că, durerea toracică este cel mai frecvent simptom (85 %-95 % din cazuri), urmată de dispnee (19 %-49 % din cazuri) [34,35,36], în timp ce sincopele apare în aproximativ 6% (13-Nr.2) [34]. Febra este frecventă (aproximativ 65 %), în timp ce alte manifestări prodromale, cum ar fi simptome asemănătoare gripei, tulburări gastro-intestinale, dureri în gât sau infecții ale tractului respirator, pot preceda faza acută cu câteva zile sau săptămâni, prevalența variind de la 18 % la 80 % [34].

Au fost observate frecvent anomalii electrocardiografice sau ecocardiografice tranzitorii în timpul focarelor virale comunitare sau epidemiilor de gripă, dar majoritatea pacienților rămân asimptomatici din punct de vedere cardiac și au puține sechele pe termen lung. Durerea toracică cauzată de miocardită poate semăna cu angina tipică și este însoțită de modificări ECG, inclusiv ale segmentului ST. Vasospasmul coronarian, demonstrat folosind perfuzia intracoronară de acetilcolină, este unul din cauzele durerii toracice la pacienții cu semne clinice de miocardită, în absența aterosclerozei coronariene semnificative [37]. Durerea toracică poate imita o pericardită, sugerând prezența inflamației epicardice cu implicarea pericardului adiacent.

Miocardita are de obicei o distribuție bimodală în funcție de vârsta populației, cu prezentare acută sau fulminantă mai frecvent la copiii mici și adolescenți. În contrast, prezentarea simptomelor este mai subtilă și mai insidioasă, adesea cu CMD și insuficiență cardiacă la vârst-

nici. Diferența de prezentare este probabil legată de maturitatea sistemului imun. Tinerii au tendința de a oferi un răspuns exuberant la expunerea inițială a unui antigen provocator. În contrast, persoanele în vârstă dezvoltă un grad mai mare de toleranță și prezintă un răspuns inflamator cronic numai la prezența cronică a unui antigen străin sau cu un sistem imunitar dereglat care predispozează la autoimunitate.

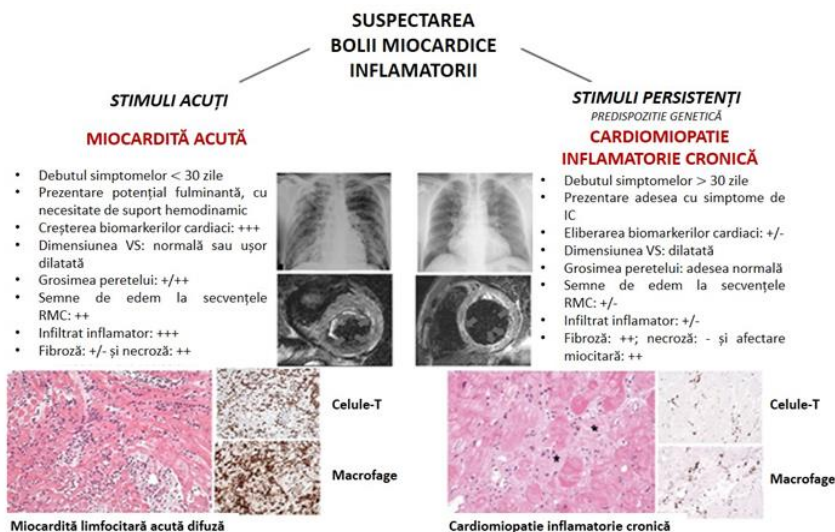
Miocardita este responsabilă de la 10% până la 50% din cazurile cu debut nou de CMD idiopatică, o rată care variază în funcție de criteriile utilizate pentru diagnostic. Miocardita virală a fost asociată cu insuficiență cardiacă atât din disfuncția diastolică, cât și din cea sistolică [38]. Manifestarea clinică a miocarditei variază în funcție de cauză. De exemplu, B19V cauzează frecvent dureri retrosternale, disfuncție endotelială, în timp ce aritmiile ventriculare și blocurile cardiace sunt mai frecvente în miocardita cu celule gigantice [38]. Examenul fizic poate indica cauzele specifice ale miocarditei. Ganglionii limfatici măriți cu adenopatie hilară pe radiografia toracică pot sugera prezența sarcoidozei sistemice. Prezența erupției cutanate pruriginoase, maculopapulare cu un număr crescut de eozinofile sugerează o reacție de hipersensibilitate la medicament sau toxină. Pacienții care prezintă CMD complicată cu tahicardia ventriculă simptomatică sau bloc cardiac grad înalt au un risc crescut de a avea MCG sau sarcoidoză cardiacă [39]. La pacienții care nu reușesc să fie recuperați dintr-un episod acut de miocardită, persistența disfuncției ventriculare stânga uneori se datorează activării imune continue sau miocarditei cronice. Recunoașterea proteinei endogene, cum ar fi miozina cardiacă, ca „străină” poate contribui la inflamația continuă chiar și după eliminare virală reușită [40]. În practica clinică, distincția dintre CMD neinflamatorie și CMD inflamatorie cronică cu sau fără infecție virală necesită BEM.

Când se colectează istoricul pacientului, atenția ar trebui să se concentreze asupra cauzelor specifice, inclusiv expunerea recentă la medicamente (de exemplu, antibiotice, clozapină) sau substanțe toxice (de exemplu, cocaină sau amfetamina) sau agenți infecțioși (de exemplu, ingestia de carne crudă care sugerează infecții helmintice), călătoriile în zone în care virusii se asociază cu miocardita acută, cum ar fi Dengue.

### III.1. Prezentări clinice specifice ale miocarditei

#### III.1.1. Miocardită acută

Clasic, pacienții cu miocardită prezintă simptome nespecifice. Într-un studiu efectuat pe 245 pacienți cu miocardită suspectată clinic, cele mai frecvente simptome au inclus fatigabilitatea (82 %), dispneea la efort (81 %), aritmii (atât supraventriculare, cât și ventriculare 55 %), palpitații cardiace (49 %) și dureri toracice în repaus (26 %) [1]. Acestea pot fi dificil de distins de sindroamele coronariene acute deoarece au ca rezultat eliberarea troponinei, elevarea segmentului ST pe ECG și tulburari de contractilitate segmentară la ecocardiografie. De aceea, simptomele pot fi destul de nespecifice, deși unele simptome indică afectarea cardiacă. Simptomele prodromale virale ca febra, frisoanele, mialgiile apar în 20 % până la 80 % din cazuri și pot fi tratate cu ușurință de către pacient, astfel, nu pot fi invocate pentru un diagnostic. Trăsăturile caracteristice ale miocarditei acute limfocitare și ale cardiomiopatiei inflamatorii cronice sunt prezentate în *figura 4*.



**Figura 4.** Trăsăturile caracteristice a miocarditei acute limfocitare și a cardiomiopatiei inflamatorii cronice



Multe cazuri de miocardită prezintă debutul unei insuficiențe cardiace „de novo”, în special atunci când pacientul este de vârstă mijlocie sau mai în vârstă. Atunci când echipa medicală nu reușește să identifice alte cauze ale insuficienței cardiace, miocardita virală alături de cardiomiopatia dilatativă idiopatică devine diagnosticul de excludere. Aproape o treime din cazurile de miocardită virală vor reveni la funcția cardiacă normală cu o terapie de susținere adecvată, care este mai puțin frecventă în CMD genetică.

### ***III.1.2. Miocardita fulminantă***

Aproximativ 10% dintre pacienții cu miocardită dovedită prin biopsie prezintă miocardită fulminantă și se caracterizează printr-un debut brusc, de obicei în decurs de 2 săptămâni după o infecție virală. Pacienții sunt compromiși hemodinamic și cu hipotensiune, necesitând adesea vasopresori sau suport circulator mecanic. Ecocardiografia relevă reducerea difuză a funcției globale, rareori, dilatare cardiacă și, de obicei, îngroșarea peretelui ventricular, probabil datorită edemului miocardic din inflamația miocardică și eliberarea de citokine. Biopsia endomiocardică prezintă date de afectare difuză a miocardului tipice pentru miocardită [17].

### ***III.1.3. Miocardita cu celule gigante***

O altă formă clinico-patologică distinctă a miocarditei este miocardita cu celule gigante. Această patologie are un debut mai subtil decât miocardita fulminantă și inițial poate să nu se distingă de alte forme de miocardită. Pacienții pot prezenta insuficiență cardiacă, aritmii sau blocuri cardiace, care, în ciuda tratamentului medicamentos standard nu reușesc să se îmbunătățească. Timpul de supraviețuire este mai mic de 6 luni și poate crește prin administrarea terapiei imunosupresoare [18].

Datele preliminare sugerează că doza mare a imunosupresiei multi-agent poate îmbunătăți prognosticul. Cu toate acestea, nu există studii prospective randomizate ce confirmă această abordare. Întreruperea timpurie a imunosupresiei poate duce la recurență. Biopsia endomiocardică dezvăluie un model distinctiv de celule gigante cu inflamație activă și țesut cicatricial. În prezent transplantul cardiac, adesea precedat de su-

port circulator mecanic, rămâne singura alternativă pentru cei mai mulți pacienți cu această patologie. Recunoașterea timpurie și terapia imunosupresoare poate modifica această abordare. Pacienții cu MCG au adesea alte tulburări autoimune, inclusiv timomul și boala Crohn. Mecanismul fiziopatologic rămâne necunoscut, dar se suspectează că are o natură autoimună.

#### ***III.1.4. Miocardita cronică activă***

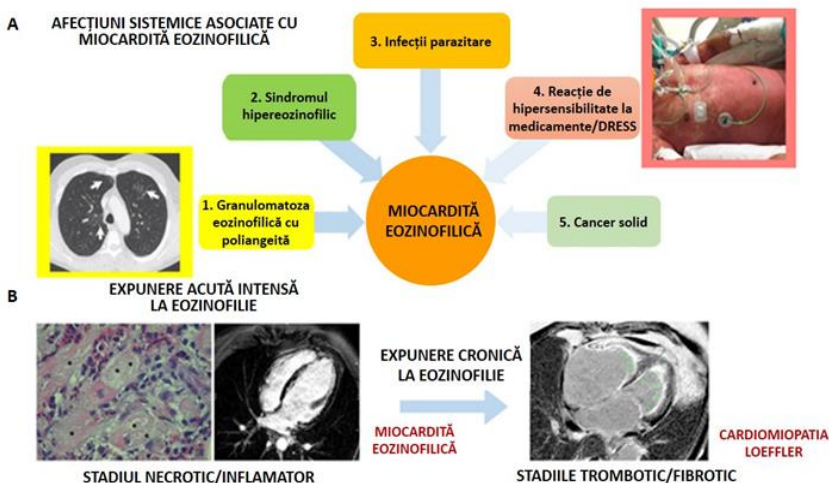
Pacienții din acest grup sunt în mare parte adulți în vârstă, cu miocardită, iar debutul este adesea insidios și greu de identificat. Pacientul prezintă simptome determinate de disfuncția ventriculară moderată, cum ar fi fatigabilitatea și dispneea. Examinarea histologică a unui specimen de biopsie miocardică poate releva miocardită activă, dar mai frecvent este doar limitată sau generalizată cronică cu modificări fibrotice și abandonul miocitelor. Unele miocardite pot evolua spre disfuncție diastolică cu predominarea fibrozei și seamănă în cele din urmă cu o cardiomiopatie restrictivă.

Această categorie reprezintă 60%-70% dintre pacienții cu miocardită activă sau care prezintă CMD de cauză necunoscută. Utilizarea unor abordări imagistice mai noi, cum ar fi imagistica prin rezonanță magnetică și tomografie computerizată cu emisie de pozitroni (PET-CT), diagnosticul molecular prin analiză imunohistopatologică, testarea moleculară, inclusiv PCR și hibridizarea „in situ” poate extinde semnificativ această populație.

#### ***III.1.5. Miocardita eozinofilică***

Eozinofilul poate fi asociat cu inflamația miocardică în trei forme distincte. Miocardita alergică eozinofilică, cauzată de o reacție de hipersensibilitate la un antigen străin, aproape întotdeauna este consecința administrării unui medicament. Această formă de miocardită necesită un grad ridicat de suspiciune legată de inițierea de noi agenți. Retragerea agentului etiologic și administrarea corticosteroizilor duc de obicei la rezoluție. Cordul poate fi inflamătat în asociere cu tulburări eozinofilice sistemice, care duc la afectarea miocardică, endocardică și

valvulară (endocardita Löffler). Rezultatul este dependent de controlul patologiei de bază. În cele din urmă, miocardita necrotică se prezintă într-un mod similar cu miocardita fulminantă, nu are o cauză clară și necesită tratament imunosupresiv agresiv și suport circulator mecanic ocazional. Leziunile miocardice în miocardita acută eozinofilică și tranziția la cardiomiopatia inflamatorie sunt prezentate în *figura 5*.



**Figura 5.** Leziuni miocardice cu eozinofile: afecțiuni asociate și tranziția de la miocardita acută la cardiomiopatia inflamatorie

### **III.1.6. Cardiomiopatia peripartum**

Cardiomiopatia peripartum se caracterizează prin apariția disfuncției ventriculare stângi în ultima lună de sarcină sau timp de 5 luni după naștere, fără disfuncție cardiacă preexistentă și fără recunoașterea cauzei cardiomiopatiei. Există dovezi că pacienții supuși BEM precoce au o frecvență crescută a miocarditei [19]. Deoarece majoritatea pacienților cu această patologie se recuperează cu terapia standard, biopsia este recomandată numai celor cu disfuncție ventriculară stângă persistentă și simptome în ciuda managementului insuficienței cardiace.

## ABORDĂRI DIAGNOSTICE

Diagnosticul miocarditei a necesitat în mod tradițional un diagnostic histologic conform criteriilor clasice Dallas. Cu toate acestea, din cauza sensibilității scăzute datorită naturii neuniforme a inflamației ce infiltrază miocardul și reticența clinicienilor de a efectua o procedură invazivă de diagnostic, miocardita este sever subdiagnosticată. Întrucât incidența bolii este probabil mult mai mare decât cea determinată, un nivel ridicat de suspiciune clinică, împreună cu criteriile clinice și de laborator și noile modalități de imagistică pot ajuta la stabilirea diagnosticului fără a recurge neapărat la biopsie în multe cazuri [17].

### IV.1. Teste de laborator

Rolul biomarkerilor leziunii cardiace în screeningul miocarditei la pacienții cu infecții virale acute a fost în conformitate cu ipoteza că, un diagnostic de afectare a inimii în acest sens poate indica un risc mai mare de aritmii sau cardiomiopatie. Astfel, valorile crescute ale troponinei cardiace ajută la confirmarea cazurilor suspecte de miocardită. În timp ce studiile mai vechi au sugerat că, sensibilitatea troponinelor pentru miocardită a fost scăzută, studiile mai recente folosind teste mai sensibile, susțin valoarea troponinei. Miocardita fulminantă a fost asociată cu niveluri mai ridicate de troponine I și T (TnI și TnT) comparativ cu miocardita acută, iar un nivel mai ridicat de troponină a fost asociat cu fracția de ejeție a VS redusă [41]. Într-o serie de cazuri de adulți internați cu miocardită acută sau fulminantă, concentrațiile crescute ale CK-MB mai mari de 29,5 ng/ml au prezis decesul intraspitalicesc cu o sensibilitate de 83% și o specificitate de 73% [42].

O varietate de alți biomarkeri au demonstrat valoarea prognostică în miocardita acută. La copiii cu miocardită fulminantă, nivelurile crescute de creatinină serică, lactat și aspartat transaminază (AST) sunt asociate cu rate crescute de mortalitate intraspitalicească [43]. Peptida natriuretică de tip pro-BNP-terminal (NT-pro-BNP) este crescută la

copiii cu CMD acută din cauza miocarditei și, în general, scade rapid la copiii care recuperează funcția ventriculară stângă [44].

La adulți, creșterea nivelurilor de interleukina-10 și concentrațiile solubile de Fas sunt asociate cu un risc crescut de deces. Anticorpul anti-cardiac au raportat cu predicție un risc crescut de deces sau necesitatea transplantului cardiac [45].

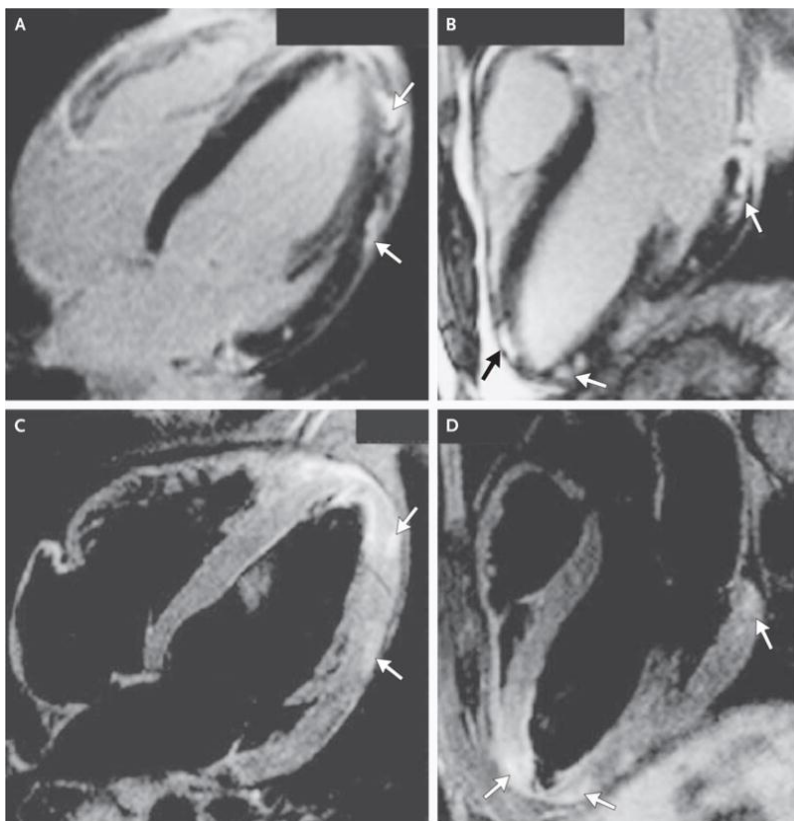
Biomarkerii nespecfici ai inflamației, cum ar fi proteina-C-reactivă, viteza de sedimentare a eritrocitelor și numărul de leucocite au specificitate scăzută. Titrurile de anticorpi virali circulanți nu corelează cu genomul viral din miocard și sunt rareori de uz diagnostic în practica clinică [46].

Modificările patognomonice ECG lipsesc în miocardita acută, dar tahicardia sinusală și modificările nespecifice ale proceselor de repolarizare sunt frecvente. Subdenivelarea segmentului PR și supradenivelarea difuză a segmentului ST pot însoți manifestările clinice a miopericarditei [47]. Prezența QRS cu durată mai mare de 120 milisecunde și undele Q sunt asociate cu risc mare de moarte subită sau necesitatea de transplant cardiac [48].

## **IV.2. Imagistica cardiacă**

O evaluare a funcției ventriculare stângi este esențială în toate cazurile de miocardită suspectată, realizată prin intermediul imagisticii cardiace [1]. Ecocardiografia este o alegere excelentă, deși nu există caracteristici ecocardiografice specifice pentru miocardită. Pacienții cu cardiomiopatie acută cel mai frecvent au un ventricul sferic dilatat, cu funcție sistolică redusă. Pacienții cu insuficiență cardiacă datorită miocarditei fulminante prezintă, de obicei, camere cardiace mici, hipertrofie ventriculară minimală și reversibilă din cauza inflamației. Disfuncția ventriculului drept este mai puțin frecventă și presupune un prognostic nefavorabil. Anomaliile de cinetică segmentare deseori apar precoce și pot imita modificările regionale observate într-un infarct miocardic acut. Un revărsat pericardic este în favoarea miopericarditei. RMN cardiacă poate distinge majoritatea cazurilor de cardiomiopatie ischemică de non-ischemică și anumite tipuri de anomalii ce sugerează prezența miocarditei

acute [49]. Tehnica T1 poate cuantifica regiunile afectate și, eventual, prezice riscul morții subite și a aritmiilor ventriculare după miocardită [50]. Anomaliile la acumularea tardivă de gadoliniu (LGE), se corelează, de asemenea, cu miocardita la pacienții care prezintă dureri toracice și artere coronare normale.



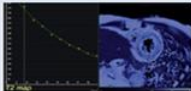
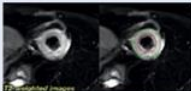
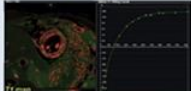
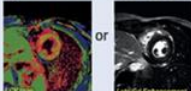



**Figura 6.** RMN cardiacă la bărbat de 24 ani cu miocardită acută. Scanările oferite de dr. Jeannette Schultz-Menger [55]. RMN cardiacă este din ce în ce mai utilizată pentru a evalua miocardita acută suspectată și pentru a localiza locurile pentru biopsia endomiocardică, cu detalii suplimentare afișate la LGE (panoul A, săgeți), în imagine patru camere (panoul B, săgeți) și în imagine trei camere ponderate T2 (panourile C și D, săgeți).

Într-un studiu recent al sensibilității și specificității RMN cardiace în miocardita suspectată cu debut al simptomelor mai mult de 14 zile, sensibilitatea a fost 63%, iar specificitatea- 40% [51].

Deoarece sensibilitatea și specificitatea RMN cardiace scade odată cu durata bolii, ea funcționează cel mai bine în miocardita acută sau în durerea toracică cu troponină crescută. Ambele secvențe T1 și T2 ar trebui să fie utilizate pentru a optimiza sensibilitatea și specificitatea acestei investigații [52].

Deși majoritatea tehnicilor de imagistică nucleară sunt auxiliare în evaluarea suspiciunii de miocardită, imagistica prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET) rămâne utilă pentru diagnosticarea sarcoidozei cardiace [53]. Isiguzo și colegii săi au arătat sensibilitatea crescută a acestei investigații la pacienții cu sarcoidoză cardiacă [54]. Datele prezente sugerează, că pacienții cu cardiomiopatie sau aritmii ventriculare datorită sarcoidozei cardiace pot beneficia de terapia cu steroizi. Secvențele RMN cardiace la pacient cu miocardită acută sunt prezentate în *figura 6*.

Criteriile Lake Louise 2018 pentru miocardită la RMN cardiacă sunt prezentate în *figura 7* și includ criteriile principale și de susținere.

Criteriile Lake Louise 2018		Exemple de imagini RMC	
Criterii principale	Edem miocardic (mapping-T2 sau imagini T2W)	Creșterea regională sau globală a T2 nativ 	Creșterea regională sau globală a intensității semnalului T2 
	Injurie miocardică non-ischemică (T1, ECV sau LGE anormal)	Creșterea regională sau globală a T1 nativ 	Creșterea regională sau globală a ECV  or Creșterea regională sau globală a semnalului LGE 
Criterii de susținere	Pericardită (Efuziune sau LGE, T2 sau T1 anormale)	Efuziune pericardică 	Hipokinezie regională sau globală 
	Disfuncție sistolică a VS (Anomalia mișcării peretelui regională sau globală)		

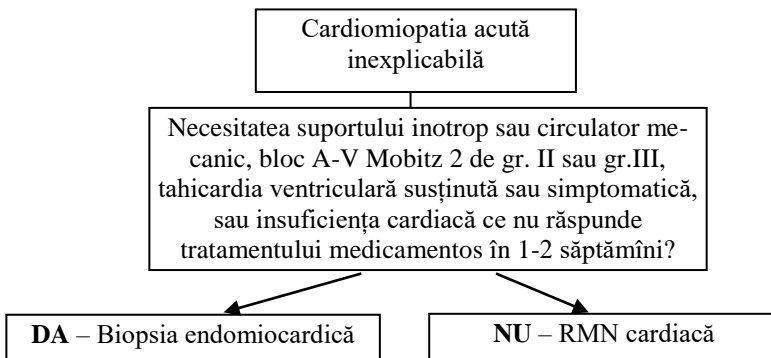
**Figura 7.** Criteriile Lake Louise 2018 pentru miocardită la RMN cardiac

### IV.3. Biopsia endomiocardică

Biopsia endomiocardică (BEM) rămâne esențială pentru diagnosticarea unor forme specifice de miocardită [56]. Rata complicațiilor majore după BEM este mai mică de 1 din 1000 când procedura este efectuată de operatori experimentați [57]. Deoarece miocardita poate implica doar regiuni ale unui singur ventricul, mai multe centre efectuează în mod obișnuit biopsia ventriculară stângă și dreaptă [58].

Scenariile clinice în care BEM este cea mai utilă sunt MCG și miocardita fulminantă limfocitară. MCG trebuie luată în considerare în CMD acută care nu răspunde la terapia optimă sau este complicată cu blocuri cardiace grad înalt sau tahicardie ventriculară susținută. Utilizarea terapiei imunosupresoare care include ciclosporina crește probabilitatea supraviețuirii fără transplant la pacienții cu MCG ale căror simptome au o durată mai mică de 6 luni [59].

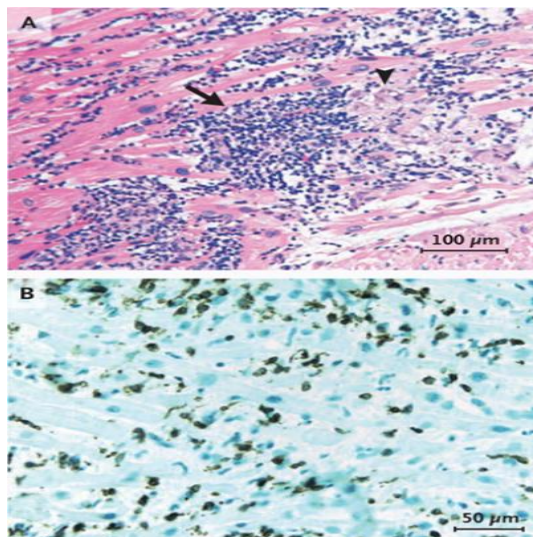
Histologic, MCG este definită ca un infiltrat inflamator difuz sau multifocal al limfocitelor și celulelor gigante multinucleate în absența granulomului. Spre deosebire de sarcoidoza cardiacă, în care se găsesc celulele gigante în interiorul granulomului, în MCG celulele gigante sunt adesea situate la marginile inflamației, unde sunt prezente leziunile cardiomiocitului. Eozinofilele sunt semnificativ mai frecvente în MCG, în timp ce fibroza este mai frecventă în sarcoidoza cardiacă. Imunohistochimia poate fi benefică în diferențierea MCG de sarcoidoza cardiacă.



**Figura 8.** Algoritm pentru evaluarea suspiciunii de miocardită în contextul cardiomiopatiei acute inexplicabile [1]



Criteriile de diferențiere histologică utilizate pentru definirea miocarditelor sunt responsabile pentru câteva variante. Criteriile standarte Dallas definesc miocarditele idiopatice ca o infiltrație inflamatorie a miocardului, cu necroza și/sau degenerarea adiacentă a miocitelor, ce nu este tipică pentru leziunile ischemice asociate cu boala arterelor coronariene [60]. Aceste principii au fost criticate din cauza variabilității interpretării, lipsei valorii de prognostic și sensibilității scăzute datorate unor prelevări eronate de probe. Petele imunohistochimice specifice ce detectează antigenii celulari, așa cum este anti-CD3 (T limfocit), anti-CD68 (macrofagi) și clasa I și II a antigenilor leucocitari umani, pot avea o sensibilitate crescută pentru infiltrate mici spre deosebire de petele de hematoxilinozin. Markerii activității complementului ca CD4, la fel pot fi detectați în miocardul unei inimi cardiomiopatie. Noile pete imunohistochimice au o valoare predictivă crescută pentru evenimentele cardiovasculare comparativ cu criteriile Dallas [61].



**Figura 9.** Infiltrat limfocitar și histiocitar și T limfocite în secțiuni ale miocardului unui pacient cu miocardită acută. **Panelul A** prezintă miocardita acută cu infiltrate limfocitare și histiocitare răspândite asociate cu afectarea miocardului (hematoxilina și eozină). **Panelul B** prezintă imunocolorarea limfocitelor T CD3 la pacient cu miocardită acută. (Courtesy Dylan Miller, MD. From Cooper LT: Myocarditis. N Engl J Med 2009; 360:1526.)

Prezența genomului viral în țesutul cardiac poate indica o infecție miocardică activă. În situații de posttransplantare, prezența genomului viral în biopsia miocardului prezice epizodul de respingere cu pierderea grefei la copii [62].

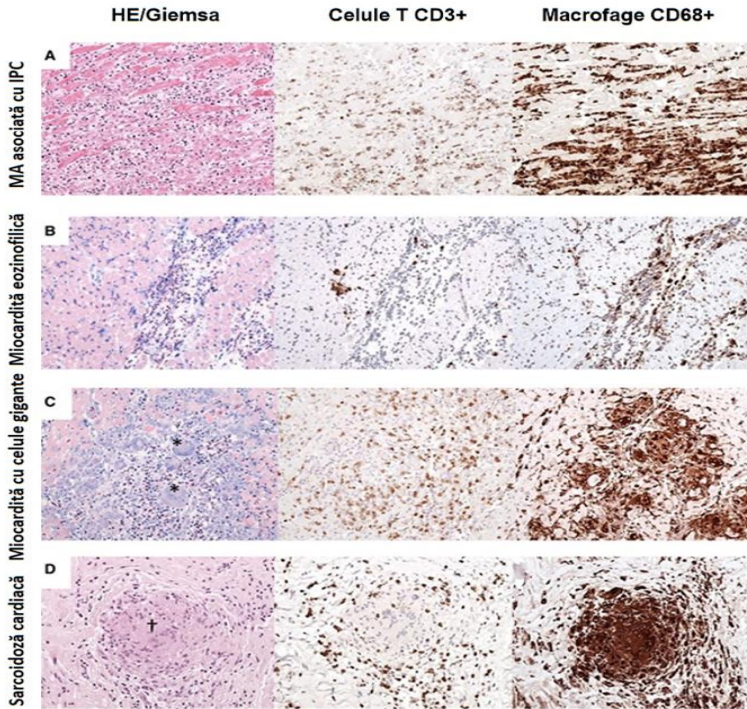
Virusii pentru care se face testarea la cei suspecți cu miocardită, sunt B19V, adenovirus, citomegalovirus, enterovirus, virusul Ebstein-Barr, virusul hepatitei C, virusul herpes simplex 1,2 și 6 și virusul influenza A și B. Pentru studii epidemiologice, în care BEM nu este eligibilă, clasificarea se bazează pe sindroame clinice, biomarkeri, și/sau imagini anormale.

Criteriile Dallas a miocarditei la biopsia endomiocardică sunt prezentate în *tabelul 1*.

*Tabelul 1*

**Diagnosticul miocarditei conform biopsiei endomiocardice:  
Criteriile Dallas**

<b>Definiție</b>		
Miocardita idiopatică: „un infiltrat inflamator al miocardului cu necroza și/sau degenerarea miocitelor adiacente, ce nu sunt tipice pentru leziuni ischemice asociate cu boala arterelor coronariene”		
<b>Clasificarea</b>		
<u>Prima biopsie</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miocardita cu sau fără fibroză</li> <li>• Miocardita la limită (repetarea biopsiei poate fi indicată)</li> <li>• Nu este miocardită</li> </ul>		
<u>Biopsie repetată</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miocardita în desfășurare (persistentă) cu sau fără fibroză</li> <li>• Miocardita în rezolvare (în vindecare) cu sau fără fibroză</li> <li>• Miocardita rezolvată (vindecată) cu sau fără fibroză</li> </ul>		
<b>Descriptori</b>		
	Infiltrat inflamator	Fibroza
Distribuția	focal, confluent, difuz	endocardică, interstițială
Mărime	ușoară, moderată, severă	ușoară, moderată, severă
Tip	limfocitic, eozinofilic, granulomatos, celule gigante, neutrofilic, mixt	perivasculară, de substituție



**Figura 10.** Diferite modele de inflamație miocardică demonstrate prin colorații histologice și imunohistologice la biopsia endomiocardică. **A.** Miocardita acută asociată cu inhibitorul punctului de control imun (ICI) dezvăluie frecvent infiltrate mononucleare difuze compuse din celule T CD3+ și macrofage CD68+. Pe baza colorațiilor hematoxilin-eozină (HE) și imunohistologice, miocardita asociată ICI seamănă cu o miocardită limfocitară difuză. **B.** În miocardita eozinofilică, celulele inflamatorii proeminente sunt granulocitele eozinofile (Giemsa) și macrofagele. **C.** Miocardita cu celule gigante se caracterizează prin infiltrate mari mononucleate cu prezența celulelor gigante și eozinofile (Giemsa). **D.** Sarcoidoza cardiacă poate fi diferențiată de miocardita cu celule gigante prin prezența granulomului și absența necrozei miocitelor. CD indică un grup de diferențiere.

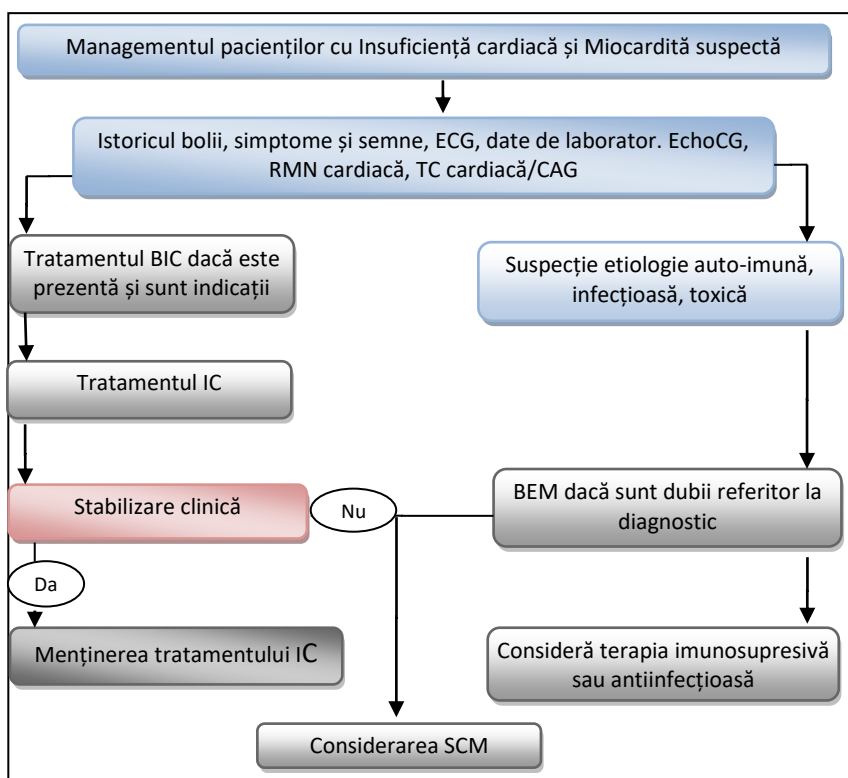
**TRATAMENT, PROGNOSTIC, PERSPECTIVE DE VIITOR****V.1 Tratamentul miocarditei acute**

Echipa multidisciplinară (cardiolog, infecționist, reumatolog, imunolog și/sau pneumolog) este frecvent implicată în determinarea etiologiei și managementului în cazul suspectării miocarditei [63]. Dacă cauza specifică este identificată, tratamentul (dacă este disponibil) este direcționat procesului etiologic cum sunt antibioticele în cazul infecțiilor bacteriene sau corticosteroizii/alte imunosupresoare în cazul bolilor imune. Dovezi puternice ale tratamentului imunosupresor sunt în sarcoidoză, miocardita cu celule gigante și boala reumatică autoimună [64,65].

Totuși, frecvent etiologia nu este identificată sau este etiologia virală pentru care nu este tratament specific și/sau tratamentul specific nu este disponibil. Tratamentul acestor cazuri frecvent este de suport cu managementul complicațiilor asociate cum sunt aritmiile sau insuficiență, cardiac iar cazurile severe sunt internate în secția de terapie intensivă. Sunt dovezi care sugerează beneficiul terapiei imunosupresive selective la pacienții cu miocardită cronică [66]. Totuși, actual nu este de rutină și implică discuții în echipa multidisciplinară până la inițiere. În cazuri rare, imunosupresia empirică poate fi testată la pacienții în stare critică care nu pot fi supuși unei biopsii endomiocardice, în special, atunci când se suspectează miocardita cu celule gigante.

Datele din serii controlate de caz privind utilizarea imunoglobulinei intravenoase (IVIG) și a medicamentelor imunosupresoare sunt neutre până la favorabile în literatura pediatrică. Tratamentul infecției virale poate fi util în gestionarea bolilor cardiace virale posttransplant la copii [1]. Cu toate acestea, numai pacienților adulți cu CMD cronică și genomi virali detectați prin testul PCR pe țesutul de biopsie cardiacă administrarea 6 mIU de interferon- $\beta$  de trei ori pe săptămână poate reduce infecția cardiacă cu enterovirus sau adenovirus [29]. Poate fi luat în considerare un curs scurt de imunosupresie la pacienții cu CMD cronică care nu răspund la managementul insuficienței cardiace bazat pe ghiduri.

Terapia de primă linie pentru toți pacienții cu miocardită și insuficiență cardiacă este terapia de susținere. O mică parte din pacienți vor necesita suport hemodinamic care variază de la vasopresori până la balon de contrapulsare în aortă și dispozitive de asistare ventriculară. La pacienții care prezintă CMD acută și sindrom de insuficiență cardiacă, ghidul SEC de management a ICA și ICC trebuie de urmat [67]. Experiența clinică sugerează că, farmacoterapia standard este eficientă în miocardită, deși nu s-au făcut studii privind managementul insuficienței cardiace în miocardită (figura 11) [1].



**Figura 11.** Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă și miocardită acută. BIC - boala ischemică a cordului; CAG - coronaroangiografia; RMN - rezonanța magnetică nucleară; TC - tomografia computerizată; ECG - electrocardiograma; BEM - biopsia endomiocardială; IC - insuficiența cardiacă; SCM - suport circulator mecanic [67].

Antiinflamatoarele non-steroidiene (AINS), care sunt tratamentul de bază în pericardite, nu sunt recomandate în miocardite, deoarece au fost inefective și au exacerbat miocardita pe modele de animale [68]. Deasemenea, AINS sunt evitate în insuficiența cardiacă datorită riscului de agravare a IC [69].

Pacienții cu aritmii ventriculare sau blocuri cardiace induse de miocardita acută trebuie spitalizați pentru monitorizare electrocardiografică. Aritmiile se rezolvă de obicei după câteva săptămâni. Ghidurile ACC / AHA / ESC pentru managementul aritmiilor recomandă ca aritmiile acute în cadrul miocarditei să fie gestionate în mod convențional. În general, indicațiile pentru implantarea cardioverterului defibrilator sunt la fel ca și în cazul CMD non-ischemice. În cadrul MCG sau sarcoidozei cardiace, rata crescută a aritmiilor ventriculare poate justifica luarea în considerare implantarea timpurie a unui cardioverter defibrilator. Suportul circulator mecanic sau oxigenarea membranară extracorporală poate fi o punte spre transplant sau recuperare la pacienții cu șoc cardiogen, în ciuda unui tratament medicamentos optim administrat. La pacienții care se recuperează, timpul de recuperare în miocardita acută variază de la câteva săptămâni până la câteva luni. Transplantul este, de asemenea, un tratament eficient pentru pacienții cu miocardită care au insuficiență cardiacă refractară în ciuda tratamentului medicamentos optim și a suportului circulator mecanic. Ratele de supraviețuire după transplant pentru miocardită sunt similare cu ratele de supraviețuire pentru alte cauze ale transplantului cardiac.

Pacienții cu miocardită fulminantă/compromiși hemodinamic semnificativ pot necesita suport inotrop și, în unele cazuri, folosirea suportului circulator mecanic (VA-ECMO) [32]. Internarea precoce în secția de terapie intensivă pentru tratament inotrop și/sau tratament antiaritmie sau suport circulator mecanic poate fi necesară. Pacienții cu miocardită și IC sau aritmii refractare la tratament pot fi eligibili pentru transplant cardiac sau implantare de dispozitiv de asistare a VS.

## V.2. Prognostic

Majoritatea pacienților cu miocardită acută recuperează și inflamația miocardică se rezolvă spontan, fără tratament specific. Reducerea valorilor markerilor inflamatori, declinul nivelelor biomarkerilor cardiaci, îmbunătățirea funcției cardiace și absența aritmiei sunt indicatori a îmbunătățirii clinice și servesc drept instrumente utile de monitorizare. Timp de 3 luni după externare, pacienții trebuie urmăriți de un cardiolog, în mod ideal într-o clinică specializată; momentul depinde de starea lor clinică la externare. După stabilirea diagnosticului de miocardită, se recomandă abținerea de la participarea la sporturi de competiție/exerciții intense timp de 3-6 luni pentru a reduce riscul de remodelare cardiacă și de moarte subită cardiacă [70].

Prezența acumulării tardive al gadoliniului în regiunea anteroseptală [71] și FEVS scăzută la RMN cardiacă inițială (la momentul stabilirii diagnosticului) s-au dovedit a fi predictorii importanți ale evenimentelor cardiovasculare adverse în miocardita acută [72]. Repetarea RMN este utilă în urmărirea miocarditei acute și poate fi efectuată, de obicei, la 6-12 luni după evenimentul acut, dar poate fi efectuată mai devreme, în funcție de starea clinică a pacientului [72], în special când se suspectă un proces activ. Dacă există dovezi a inflamației miocardice în curs de desfășurare, poate fi efectuată o biopsie endomiocardică cu scopul de a ghida un tratament specific suplimentar.

Recurența miocarditei acute este rară, circa 1,1% [73]. Cu toate acestea, până la 30% din cazurile de miocardită dovedită prin biopsie progresează spre cardiomiopatie dilatativă [74], în special la persoanele cu FEVS important redusă [75]. Datele UK NHS pentru pacienții internați cu miocardită indică o mortalitate de 4%, dintre care 20% este atribuită cardiomiopatiei dilatative non-ischemice [76].

Cu toate acestea, prognosticul miocarditei poate varia foarte mult în funcție de etiologie/clasificare. Miocardita cu celule gigante prezintă cel mai prost prognostic cu o rată de aproximativ 90% de deces sau transplant cardiac și o supraviețuire medie de 5,5 luni de la debutul simptomelor [77]. Totuși, în ultimii ani rezultatele s-au îmbunătățit semn-

ficativ odată cu utilizarea terapiei imunosupresive cu reducerea semnificativă a necesității de suport circulator mecanic și/sau transplantului cardiac la această categorie de pacienți [78].

### V.3. Perspective de viitor

Una dintre lacunele majore în gestionarea miocarditei este lipsa unui test noninvaziv sensibil și specific. În acest sens, tehnicile de diagnostic evoluează pentru a identifica noi baze de biomarkeri sanguini care reflectă inflamația cardiacă prin analiza proteomică a țesuturilor atât din modele de laborator, cât și în probele prelevate de la pacienți [27]. Mai mult, cu o mai bună înțelegere a mecanismelor fiziopatologice sunt descoperite și evaluate noi terapii în studiile clinice. Aceste tratamente noi, inclusiv terapii pe bază de celule care inhibă selectiv răspunsurile celulelor T, induc apoptoza celulelor T activate și creșterea celulelor Treg, vor fi evaluate în trialurile clinice planificate. Studiile axate pe markerii genomici din probele de biopsie și sângele periferic ar trebui să ajute la rafinarea evaluării și terapiei țintă la această categorie de pacienți [1].

#### Caz clinic 1

**Bărbat, 61 ani**, ex-fumător, fără patologii cardiovasculare cunoscute, s-a prezentat în Departamentul de Urgență pentru dispnee inspiratorie la efort fizic minimal și în repaus, dispnee paroxistică nocturnă, palpitații cardiace, hemoptizie, edeme gambiene, fatigabilitate.

Pacientul a fost diagnosticat cu infecție COVID-19 o lună în urmă și a primit tratament în staționar. Ulterior, 3 săptămâni mai târziu, a apărut dispneea inspiratorie la efort fizic minimal, palpitațiile cardiace, edemele gambiene, hemoptizia.

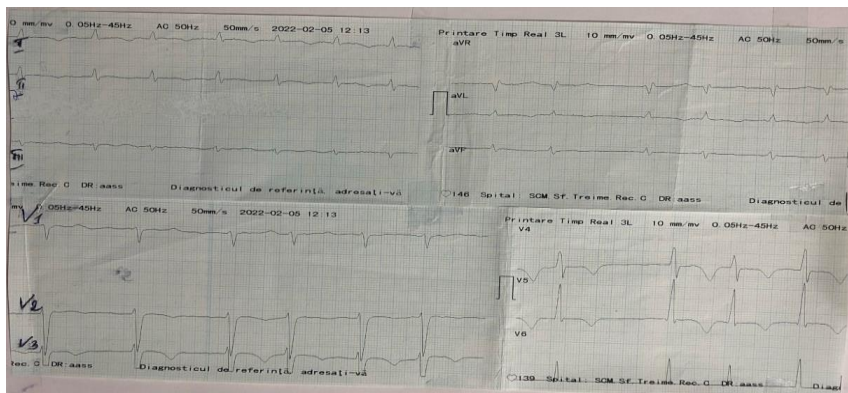
**Anamneza familială** – nu este agravată.

**Date obiective:** Tegumentele sunt palide, curate, edeme gambiene, cianoza buzelor. Tipul constituțional- normostenic, supraponderal (IMC-28.5 kg/m<sup>2</sup>). FR-24 r/min. Percutor în plămâni submatitate pulmonară bilateral. Auscultativ – respirație aspră, raluri umede bazal

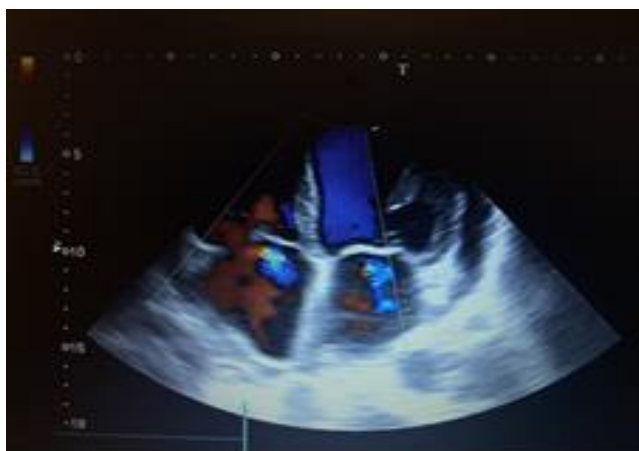


bilateral. Zgomotele cardiace sunt aritmice, atenuate, suflu sistolic la apex, accentul zgomotului II pe a. pulmonară. FCC-120 b/min, TA-90/60 mmHg.

**Datele investigațiilor de laborator:** Hb-139 g/L, Er- $4.88 \times 10^6$ , Glucoza-5.38 mmol/L, CT-3.6 mmol/L, TG-0.93 mmol/L, HDL-C-0.59 mmol/l, LDL-C-2.68 mmol/L.



*Figura 12.* ECG în 12 derivații



*Figura 13.* Ecocardiografia, apical 4 camere

### ***Strategia diagnostică***

1. Formularea și argumentarea diagnosticului prezumtiv.
2. Investigații de laborator cu argumentarea necesității efectuării acestora.
3. Descrierea electrocardiografelei.
4. Descrierea EchoCG.
5. Investigații instrumentale cu argumentarea necesității efectuării acestora.
6. Diagnosticul final.

### ***Strategia terapeutică***

7. Tactica curativa, regimul, dieta.
8. Tratament medicamentos și/sau chirurgical.

### **Răspuns:**

**Diagnosticul prezumtiv** – Prezența dispneei inspiratorii la efort fizic minimal și în repaus, dispneei paroxistice nocturne, palpitațiilor cardiace, hemoptiziei, edemelor gambiene, fatigabilității care au apărut după infecția COVID-19 sunt în favoarea **Miocarditei acute de etiologie virală (SARS-COV2) care s-a complicat cu insuficiență cardiacă congestivă.**

**Investigații de laborator adiționale** – Pentru confirmarea diagnosticului sunt necesare de efectuat analiza generală a sângelui completă, unde vom determina prezența leucocitozei cu devierea formulei leucocitare spre stânga pe contul creșterii neutrofilelor nesegmentate, majorarea limfocitelor și vitezei de sedimentare a hematiilor. De asemenea vor fi majorați markerii inflamatori- proteina-C-reactivă și complecșii imuni circulanți și markerii de injurie miocardică- troponina T sau I. Deoarece Miocardita acută s-a complicat cu sindromul de insuficiență cardiacă peptidele natriuretice cerebrale (NT-proBNP și pro-BNP) vor fi elevate. Efectuarea reacției de polimerizare în lanț pentru detectarea genomului viral pentru infecția SARS-COV-2 ne permite depistarea etiologiei miocarditei acute.

**Descrierea ECG** – Fibrilație atrială cu alura A-V-80-160 c/min. AEC- orizontală. Dereglarea difuză a proceselor de repolarizare.

**EchoCG** – Cardiomegalie, regurgitare VM gr.III și VTr gr. III-IV, lichid în cantitate moderată în cavitatea pericardului (PLVS-13 mm) în incidența apical 4 camere. De asemenea, s-a determinat dilatare consi-

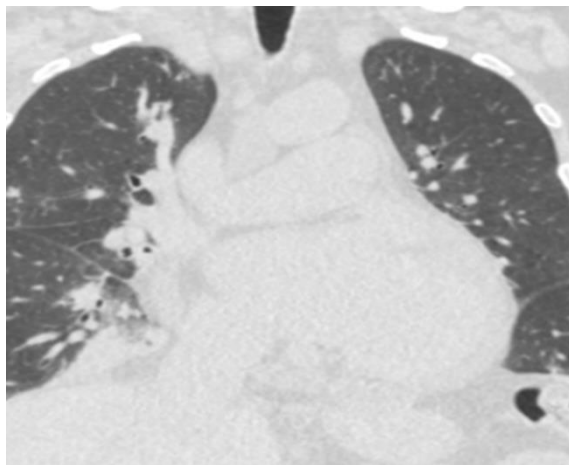
derabilă AS (64 mm), AD (52 mm), VD (40 mm), scădere difuză severă a funcției contractile a miocardului VS (FE-25-27%), semne de hipertensiune pulmonară (PSAP-55-60 mmHg).

**Investigații instrumentale adiționale** includ Ro-grafia cutiei toracice, care permite evidențierea prezenței stazei venoase pulmonare și infiltratelor pulmonare de tip „sticlă mată”, caracteristice pentru Pneumonia virală provocată de infecția SARS-COV-2.

Pentru precizarea diagnosticului este necesar de efectuat RMN cardiacă care va determina prezența cardiomegaliei cu regurgitare mitrală și tricuspidală secundare, reducerea contractilității globale și regionale VS și/sau VD. Pentru determinarea modificărilor morfologice în miocard se va efectua biopsia endomiocardială (după disponibilitate).

**Anfiografia arterelor pulmonare prin CT** a depistat prezența trombilor în lumenul arterelor pulmonare subsegmentare drepte și stângi, opacități tip „sticlă mată” bilateral, revărsat pleural bilateral, cardiomegalie, efuziune pericardică.

**Diagnosticul final** – rezultatele investigațiilor de laborator și instrumentate sunt în favoarea **Miopericarditei secundare infecției SARS-COV-2, complicată cu fibrilație atrială, tromboembolism pulmonar și insuficiență cardiacă congestivă.**



**Figura 14.** Anfiografia arterelor pulmonare prin CT

**Tratamentul** include repausul la pat, întreruperea antrenamentelor pentru cel puțin 6 luni pentru sportivii de performanță. Tratamentul insuficienței cardiace conform Ghidului european de tratament al ICC și ICA din 2022 va include: beta-blocante, anticoagulante, IEC Ag II/sau BRAg II, inhibitori SGLT-2 (Dapagliflozina sau Empagliflozina), nitrați, diuretice de ansă, antagoniști de aldosteron, antibiotice și O2-terapie. Tratamentul antiviral va fi administrat dacă PCR pentru infecția SARS-COV-2 va fi pozitivă.

## **Caz clinic 2**

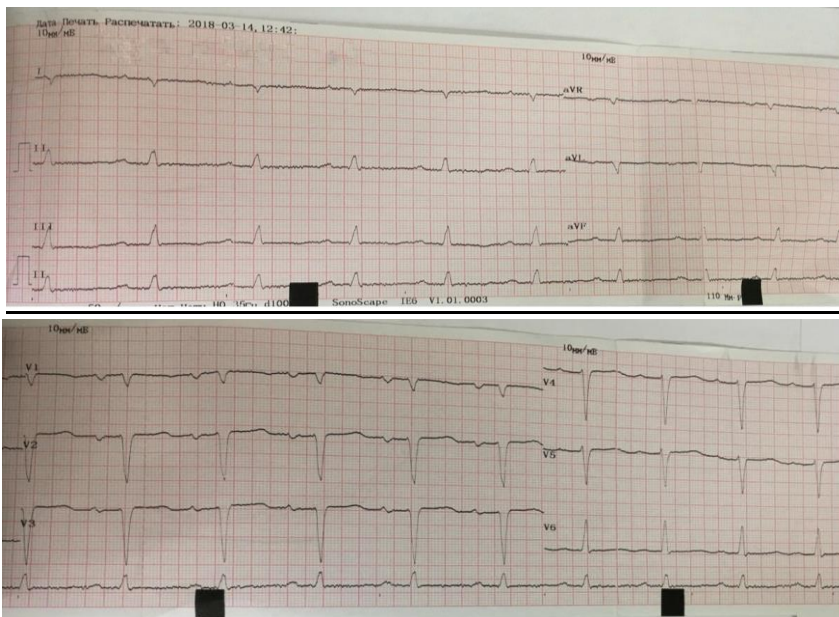
**Pacientă, 41 ani**, fără istoric de boli cardiovasculare, s-a prezentat în Departamentul de Urgență pentru dispnee inspiratorie la efort fizic minimal, dispnee paroxistică nocturnă, palpitații cardiace, senzație de greutate în regiunea hipocondriului drept la efort fizic minimal, tuse uscată. Simptomele au debutat peste 3 luni după finisarea tratamentului chimioterapeutic pentru Cr glandei mamare.

**Anamneza patologică** – Carcinom ductal invaziv slab diferențiat al glandei mamare stângi T1N0M0 st.I (mastectomie sectorală pe stînga+ chimioterapie (Doxorubicină+Ciclofosfan (N6)+ radioterapie- 21 zile).

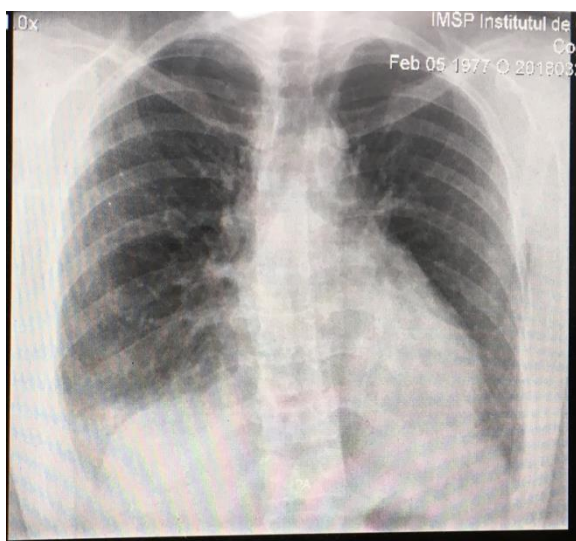
**Anamneza familială** – nu este agravată.

**Date obiective:** Tegumentele sunt palide, curate, edeme gambiene. Tipul constituțional – normostenic, normoponderal (IMC-22.5 kg/m<sup>2</sup>). FR-16 r/min, SpO2-98%. Cutia toracică este normal conformată. Ambii plămîni participă în actul de respirație. Percutor – submatitate pulmonară, bazal pe dreapta- matitate. Auscultativ- respirație aspră, atenuată bazal pe dreapta. Zgomotele cardiace sunt ritmice, accentul zg.I în punctul I de auscultație, suflu sistolic în punctul I și IV de auscultație. FCC-88 b/min, TA-110/70 mmHg.

**Datele investigațiilor de laborator:** Hb-154 g/L, L-10.6x10<sup>9</sup>, Glucoza-4.22 mmol/L, Creatinina-116 μmol/L, Ureea-4.22 mmol/L, ALT-140 U/L, AST-113 U/L.



**Figura 15.** ECG în 12 derivații



**Figura 16.** Ro- grafia cutiei toracice, incidența AP

### *Strategia diagnostică*

1. Formularea și argumentarea diagnosticului prezumtiv.
2. Investigații de laborator cu argumentarea necesității efectuării acestora.
3. Descrierea electrocardiogramei.
4. Descrierea Ro-grafiei cutiei toracice.
5. Investigații instrumentale cu argumentarea necesității efectuării acestora.
6. Diagnosticul final.

### *Strategia terapeutică*

7. Tactica curativa, regimul, dieta.
8. Tratament medicamentos și/sau chirurgical.

### **Răspuns:**

**Diagnosticul prezumtiv** – Prezența dispneei inspiratorii la efort fizic minimal, dispneei paroxistice nocturne, palpitațiilor cardiace, senzațiilor de greutate în regiunea hipocondriului drept la efort fizic minimal, tusei uscate, care au debutat peste 3 luni după finisarea tratamentului chimioterapeutic pentru Cr glandei mamare sunt în favoarea **Miocarditei de etiologie toxico-medicamentoasă (postchimioterapie și radioterapie) care s-a complicat cu insuficiență cardiacă congestivă.**

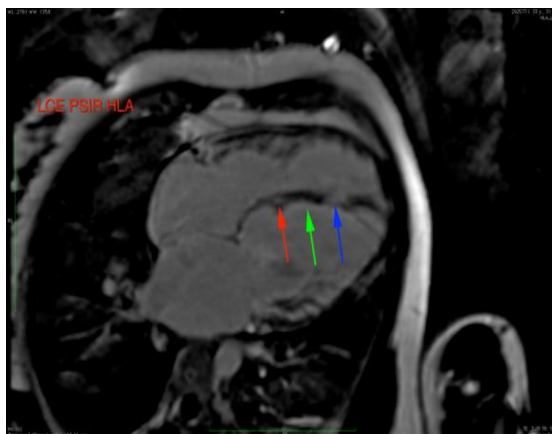
**Investigații de laborator adiționale** – Pentru confirmarea diagnosticului sunt necesari de efectuat markerii inflamatori – proteina-C-reactivă și complecșii imuni circulanți, markerii de injurie miocardică-troponina T sau I. Deoarece Miocardita acută s-a complicat cu sindromul de insuficiență cardiacă peptidele natriuretice cerebrale (NT-proBNP și proBNP) vor fi elevate. Majorarea enzimelor hepatice (ALT, AST) impune evaluarea marcherilor Hepatitei virale (HbsAg, anti Hbcor sumar, anti HCV, anti HVD).

**Descrierea ECG** – ritm sinusal cu FCC-110/min. AEC - verticală. Creșterea lentă a undei „R” în V1-V5. Semne de hipertrofie VS. Dereglarea difuză a proceselor de repolarizare.

**Descrierea Ro-grafiei cutiei toracice** – Bronhopatie cronică obstructivă. Stază venoasă. HTP. Hipertransparent lobul superior stâng. Obliterate sinusurile, mai mult drept. Cord dilatat. Aorta alungită și derulată.

Pentru a determina caracterul modificărilor structurale și funcționale se va efectua Ecocardiografia bidimensională, care va determina prezența cardiomegaliei, regurgitărilor secundare pe VM și VTr, reducerea contractilității globale/și sau regionale VS/și sau VD, prezența lichidului în cavitatea pericardului.

Pentru precizarea diagnosticului a fost necesară efectuarea RMN cardiace, care a determinat dilatarea moderată VS cu disfuncție sistolică globală severă (FE VS-25%), VD cu volume normale și disfuncție sistolică globală moderată (FE VD-34%), regurgitarea VM gr.II. Pleurezie pe dreapta posterior mediu și bazal, grosimea stratului până la 3 cm.



**Figura 17.** RMN cardiacă- Axul orizontal lung a ventriculului stîng (HLA).

Imagina contrastării tardive > 10 min poscontrast (agent bazat pe gadolinium). Se vizualizează patern non-ischemic heterogen de contrastare a miocardului septului interventricular: nodular intramural (săgeata roșie), subendocardial liniar (săgeata verde) și transmural focal (săgeata albastră).

**Tratamentul** include repausul la pat, întreruperea antrenamentelor pentru cel puțin 6 luni pentru sportivii de performanță. Tratamentul insuficienței cardiace conform Ghidului european de tratament al ICC și ICA din 2022 va include: beta-blocante, IEC Ag II/sau BRAg II, inhibitori SGLT-2 (Dapagliflozina sau Empagliflozina), diuretice de ansă, antagoniști de aldosteron (Spironolactonă sau Finerenonă).

## **SARCINI PENTRU LUCRU INDIVIDUAL AL STUDENTULUI:**

1. examinarea pacienților cu miocardită acută,
2. stabilirea planului de investigații de laborator și imagistice,
3. înregistrarea și descrierea electrocardiogramei la pacienții cu miocardită acută,
4. descrierea clișeelelor radiologice la acești pacienți,
5. descrierea datelor ecocardiografice și RMN cardiacă la pacienții cu miocardită acută,
6. selectarea tratamentului optim pentru această patologie.



## TESTE DE AUTOCONTROL

1. Miocardita acută reprezintă inflamația:

- a. miocardului
- b. epicardului
- c. pericardului
- d. endocardului
- e. pleurei

Răspuns corect: a.

2. Selectați persoanele care mai frecvent dezvoltă miocardita acută:

- a. copiii
- b. adulții tineri
- c. adulții adulți
- d. adulții bătrâni
- e. vârstnicii

Răspuns corect: a, b, e

3. Enumerați modificările ECG în miocardita acută:

- a. supradenivelarea/subdenivelarea difuză a segmentului ST
- b. unde T inversate
- c. unde Q patologice în derivațiile pectorale
- d. microvoltaj
- e. subdenivelarea segmentului PR

Răspuns corect: a, b, c, d

4. Ecocardiografia la pacient cu miocardită acută relevă:

- a. efuziune pericardică
- b. tulburări de cinetică parietală
- c. vegetații pe valve
- d. dilatarea VS/VD
- e. scăderea contractilității globale

Răspuns corect: b, d, e

5. Selectați tratamentul în miocardita acută:
- a. tratamentul etiologic (antibacterial, antiviral, anti TBC, etc.)
  - b. nitrați
  - c. diuretice de ansă
  - d. antiinflamatoare non-steroidiene
  - e. IEC/BRA II

Răspuns corect: a, c, e

6. Selectați durata de majorare a troponinei în miocardita acută:
- a. ore
  - b. zile
  - c. o săptămână
  - d. săptămâni
  - e. luni

Răspuns corect: d, e

7. Notați care miocardită se consideră cronică:
- a. cu durată > 1 lună
  - b. cu durată > 3 luni
  - c. cu durată > 4 luni
  - d. cu durată > 2 luni
  - e. cu durată < 1 lună

Răspuns corect: b

8. Enumerați sindroamele clinice de prezentare a miocarditei acute:
- a. sindromul de insuficiență cardiacă acută
  - b. sindrom coronarian acut
  - c. aritmii maligne
  - d. urgență hipertensivă
  - e. sindromul de insuficiență cardiacă cronică

Răspuns: a,b,c,e

9. Selectați investigația care este considerată „standartul de aur” în miocardita acută:
- a. ecocardiografia
  - b. radiografia cutiei toracice
  - c. biopsia endomiocardică
  - d. electrocardiograma
  - e. rezonanța magnetică cardiacă

Răspuns: c

10. Alegeți miocardita cu evoluție cea mai nefavorabilă:
- a. miocardita acută
  - b. miocardita cu celule gigante
  - c. miocardita cronică activă
  - d. miocardita fulminantă
  - e. miocardita eozinofilică

Răspuns: b

## BIBLIOGRAFIE

1. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Eleventh edition. P. 1617-1629.
2. Fung G, Luo H, Qiu Y, et al. Myocarditis. *Circ Res*. 2016;118(3):496-514.
3. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020 Nov; 13(11): e007405.
4. Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, Guttman O. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2021 Sep; 21(5): e505-e510.
5. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet*. 2012; 379:738-747.
6. Wang H, Wolock TM, Carter A, et al. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2015: the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet HIV*. 2016;3: e361-e387.
7. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, Messere J, Cox GF, Lurie PR, Hsu D, Canter C, Wilkinson JD, Lipshultz SE. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006; 296:1867-1876.
8. Kuhl, U. et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with „idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005;111:887-893.
9. Yen, M. H. et al. Effect of intravenous immunoglobulin for neonates with severe enteroviral infections with emphasis on the timing of administration. *J. Clin. Virol*. 2015; 64:92-96.
10. Woodruff, J. F. Viral myocarditis. A review. *Am. J. Pathol*. 1980; 101: 425-484.
11. Smith, W. G. Coxsackie B myopericarditis in adults. *Am. Heart J*. 1970; 80: 34-46.
12. Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054-1062 (2020).
13. Coronado, M. J. et al. Elevated sera sST2 is associated with heart failure in men  $\leq 50$  years old with myocarditis. *J. Am. Heart Assoc*. 2019; 8: e008968.
14. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nature Reviews Cardiology*. 2021; volume 18: p.169–193.15. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009; 360:1526-1538.
15. Ammirati, E. et al. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis. *Circulation*. 2018; 138: 1088-1099.

16. Youker KA, Assad-Kottner C, Cordero-Reyes AM, Trevino AR, Flores-Arredondo JH, Barrios R, Fernandez-Sada E, Estep JD, Bhimaraj A, Torre-Amione G. High proportion of patients with end-stage heart failure regardless of aetiology demonstrates anti-cardiac antibody deposition in failing myocardium: humoral activation, a potential contributor of disease progression. *Eur Heart J*. 2014; 35:1061-1068.
17. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT Jr. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2348-2364.
18. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(6):499-506.
19. Liu YL, Wu W, Xue Y, et al. MicroRNA-21 and -146b are involved in the pathogenesis of murine viral myocarditis by regulating TH-17 differentiation. *Arch Virol*. 2013;158(9):1953-1963.
20. Hemida MG, Ye X, Zhang HM, et al. MicroRNA-203 enhances coxsackievirus B3 replication through targeting zinc finger protein-148. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(2):277-291.
21. Ho BC, Yu SL, Chen JJ, et al. Enterovirus-induced miR-141 contributes to shutoff of host protein translation by targeting the translation initiation factor eIF4E. *Cell Host Microbe*. 2011;9(1):58-69.
22. Ye X, Hemida MG, Qiu Y, et al. MiR-126 promotes coxsackievirus replication by mediating cross-talk of ERK1/2 and Wnt/beta-catenin signal pathways. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(23): 4631-4644.
23. Kuhl U, Lassner D, Dorner A, et al. A distinct subgroup of cardiomyopathy patients characterized by transcriptionally active cardiotropic erythrovirus and altered cardiac gene expression. *Basic Res Cardiol*. 2013;108(5):372.
24. Coyne CB, Bergelson JM. Virus-induced Abl and Fyn kinase signals permit coxsackievirus entry through epithelial tight junctions. *Cell*. 2006;124(1):119-131.
25. Yajima T, Knowlton KU. Viral myocarditis: from the perspective of the virus. *Circulation*. 2009;119(19):2615-2624.
26. Lim BK, Peter AK, Xiong D, et al. Inhibition of Coxsackievirus-associated dystrophin cleavage prevents cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013;123(12):5146-5151.
27. Fung G, Luo H, Qiu Y, et al. Myocarditis. *Circ Res*. 2016;118(3):496-514.
28. Pankuweit S, Klingel K. Viral myocarditis: from experimental models to molecular diagnosis in patients. *Heart Fail Rev*. 2013;18(6):683-702.
29. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC)trial: Effects of interferon-beta treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(9):763-773.

30. Zhou L, Chong MM, Littman DR. Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation. *Immunity*. 2009;30(5):646-655.
31. Liu P, Aitken K, Kong YY, et al. The tyrosine kinase p56lck is essential in coxsackievirus B3-mediated heart disease. *Nat Med*. 2000;6(4):429-434.
32. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, 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; 93:841-842.
33. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386:743-800.
34. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G. et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:3158-76.
35. Singh V, Mendirichaga R, Savani GT. et al. Comparison of utilization trends, indications, and complications of endomyocardial biopsy in native versus donor hearts (from the Nationwide Inpatient Sample 2002 to 2014). *Am J Cardiol* 2018; 121:356-63.
36. Tyler Z, Guttman OP, Dhinoja M. et al. The safety and feasibility of transitioning from transfemoral to transradial access left ventricular endomyocardial biopsy. *J Invasive Cardiol* 2020; 32: E349-54.
37. Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, et al. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart*. 2008;94(11):1456-1463.
38. Escher F, Westermann D, Gaub R, et al. Development of diastolic heart failure in a 6-year followup study in patients after acute myocarditis. *Heart*. 2011;97(9):709-714.
39. Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(3):303-309.
40. Yoshizawa A, Nagai S, Baba Y, et al. Autoimmunity against M2 muscarinic acetylcholine receptor induces myocarditis and leads to a dilated cardiomyopathy-like phenotype. *Eur J Immunol*. 2012;42(5):1152-1163.
41. Al-Biltagi M, Issa M, Hagar HA, et al. Circulating cardiac troponins levels and cardiac dysfunction in children with acute and fulminant viral myocarditis. *Acta Paediatr*. 2010;99(10):1510-1516.
42. Kaya Z, Katus HA, Rose NR. Cardiac troponins and autoimmunity: their role in the pathogenesis of myocarditis and of heart failure. *Clin Immunol*. 2010;134(1):80-88.

43. Teele SA, Allan CK, Laussen PC, et al. Management and outcomes in pediatric patients presenting with acute fulminant myocarditis. *J Pediatr.* 2011;158(4):638-643.e1.
44. Mlczoch E, Darbandi-Mesri F, Luckner D, Salzer-Muhar U. NT-pro BNP in acute childhood myocarditis. *J Pediatr.* 2012;160(1):178-179.
45. Caforio AL, Tona F, Bottaro S, et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity.* 2008;41(1):35-45.
46. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J.* 2011;32(7):897-903.
47. Imazio M, Cooper LT. Management of myopericarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(2):193-201.
48. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(4):398-405.
49. Francione M, Carbone I, Agati L, et al. Utility of T2-weighted short-tau inversion recovery (STIR) sequences in cardiac MRI: an overview of clinical applications in ischaemic and non-ischaemic heart disease. *Radiol Med.* 2011;116(1):32-46.
50. Grun 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(18):1604-1615.
51. Lurz P, Luecke C, Eitel I, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(15):1800-1811.
52. Kadkhodayan A, Chareonthaitawee P, Raman SV, Cooper LT. Imaging of Inflammation in Unexplained Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(5):603-617.
53. Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):329-336.
54. Isiguzo M, Brunken R, Tchou P, et al. Metabolism-perfusion imaging to predict disease activity in cardiac sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011;28(1):50-55.
55. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1526-1538.
56. Caforio AL, 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(33):2636-2648.
57. Holzmann M, Nicko A, Kuhl U, et al. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and pros-

- pective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circulation*. 2008;118(17):1722-1728.
58. Chimenti C, Frustaci A. Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathies: a retrospective study over a 28-year period. *Circulation*. 2013;128(14):1531-1541.
  59. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail*. 2013;6(1):15-22.
  60. 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(4):245-274.
  61. She RC, Hammond EH. Utility of immunofluorescence and electron microscopy in endomyocardial biopsies from patients with unexplained heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19(4): e99-e105.
  62. Moulik M, Breinholt JP, Dreyer WJ, et al. Viral endomyocardial infection is an independent predictor and potentially treatable risk factor for graft loss and coronary vasculopathy in pediatric cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(7):582-592.
  63. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020 Nov; 13(11): e007405.
  64. Belkaya S, Kontorovich AR, Byun M, Mulero-Navarro S, Bajolle F, Cobat A, Josowitz R, Itan Y, Quint R, Lorenzo L, et al. Autosomal recessive cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69: 1653-1665.
  65. Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, Reeder GS, Gersh BJ, Edwards WD, Rodeheffer RJ. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26: 80-84.
  66. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1995;333: 269-275.
  67. McDonagh TA, Marco Metra M, Adamo M, Gardner RS et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021, 00, 1-128.
  68. McCarthy RE, 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000;342: 690-695.



69. Magnani JW, Danik HJ, Dec GW, Jr, DiSalvo TG. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J* 2006;151: 463-470.
70. Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, Van Linthout S. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults. *Circ Res* 2019;124: 1568-83.
71. Georgiopoulou G, Figliozzi S, Sanguineti F. et al. Prognostic impact of late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;14: e011492.
72. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED. et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail* 2020;663-87.
73. Ammirati E, Cipriani M, Moro C. et al. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis multicenter Lombardy registry. *Circulation* 2018; 138: 1088-99.
74. Younis A, Matetzky S, Mulla W. et al. Epidemiology characteristics and outcome of patients with clinically diagnosed acute myocarditis. *Am J Med* 2020;133: 492-9. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001; 104:1076-82.
75. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001; 104:1076-82.
76. Lota AS, Halliday B, Tayal U. et al. Epidemiological trends and outcomes of acute myocarditis in the National Health Service of England. *Circulation* 2019; 140: A11463.
77. Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis – natural history and treatment. *N Engl J Med* 1997;336: 1860-6.
78. Bang V, Ganatra S, Shah SP. et al. Management of patients with giant cell myocarditis: JACC Review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;77: 1122-34.