

UDK 616.127-002-07  
COBISS.SR-ID 46384393

## **SAVREMENI KRITIČKI PRISTUP DIJAGNOZI AKUTNIH VIRUSNIH MIOKARDITA I INFLAMATORNIH KARDIOMIOPATIJA U KLINIČKOJ PRAKSI – FOKUS NA ULOGE EHOKARDIOGRAFIJE I ANTIVIRUSNIH ANTITELA.**

*Dušan Bastać (1), Biserka Tirmenštajn-Janković (2), Predrag Marušić (3), Zoran Joksimović (4), Vojkan Čvorović (5), Mila Bastać (6), Anastasija Raščanin (1), Bratimirka Jelenković (7), Brankica Vasić (7)*

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", ZAJEČAR; (2) NEFROLOŠKI ODSEK ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR; (3) ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE ZAJEČAR; (4) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "JOKSIMOVIĆ", BOR; (5) POLIKLINIKA BELMEDIC, BEOGRAD; (6) MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA, ZAJEČAR; (6) PEDIJATRIJSKA SLUŽBA, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR

**Sažetak:** ZNAČAJ PROBLEMA: Dijagnoza akutnog virusnog miokarditisa je jedna od dijagnoza koje se najteže postavljaju u kardiologiji i medicini uopšte. Ehokardiografija i kardiomagnetna rezonaca imaju presudnu ulogu u kliničkoj dijagnozi a serumski titar antivirusnih antitela na kardiotropne virusne još uvek se neopravdano koristi za dijagnozu miokardita u svakodnevnoj praksi. **CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Analizirati učestalost i značaj ehokardiografskih parametara u dijagnozi klinički suspektnog akutnog virusnog miokardita, utvrditi kakvu ulogu ima dinamika titra antivirusnih antitela (AVA) za dijagnozu miokardita i izvršiti komparaciju virusne serologije u odnosu na ehokardiografske parametre dijastolne i sistolne funkcije leve komore. **METODOLOGIJA:** Urađena je retrogradna transverzalna studija u desetogodišnjem periodu od 2006. do 2015. godine, gde je analizirano 126 konsekutivnih pacijenata iz baze podataka Internističke ordinacije "Dr Bastać", sa radnom dijagnozom klinički suspektnog virusnog miokarditisa. Oni su klinički, EKG, ehokardiografski i serološki praćeni 4 do 8 nedelja zbog dinamike titra AVA. Ispitanica grupa (A) podeljena je na podgrupe: A1 sa povišenim titrom AVA klase IgM kod 43 (32%) ispitanika i podgrupu A2 bez povišenog titra IgM od 83 (68%) pacijenata. Kontrolna grupa zdravih (B) od 103 osobe je bila komparabilna. Statistička obrada je rađena u bazi EXCELL putem deskriptivne statistike, Studentovog-T testa i  $Hi^2$  testa. **REZULTATI:** Klinički suspekstan miokarditis ( $\geq 2$  ESC kriterijuma) imalo je 126 pacijenata. Dijastolna disfunkcija leve komore u 39/126(31%) pacijenata je bio dominantni ehokardiografski kriterijum za klinički suspekstan miokardit. Snižena ejekciona frakcija ( $EF < 50\%$ ) izmerena je kod 19/126 (15%), praćena sa dilatacijom leve komore. Regionalna sistolna disfunkcija utvrđena je u 21/126 (17%) a promene u teksturi miokarda u 17 (13%) ispitanika. Klinička verovatnoća virusne etiologije je dijagnostički potkrepljena povišenim titrom antitela klase IgM kod 43 (32%) ispitanika (A1) gde dominiraju IgM antitela na virus Parvo B 19 u 36/43 pacijenata (84%). Većina je bila bez povišenog titra IgM antitela A2(68%). Jasna dinamika titra IgM antitela zabeležen je u 23 osobe, pad titra IgM uz rast IgG titra (serokonverzija) u 13 bolesnika. Određivanje antisučeljivih-autoantitela (AHA) je urađeno kod težih 17 slučajeva, od toga je 9 imalo pozitivna AHA. Komparacijom podgrupa A1 i A2 nije nađena statistički značajna razlika u ehokardiografskim parametrima. Grupa A klinički suspektnog miokardita u odnosu na kontrolnu grupu B ima statistički visoko značajno niže parametre globalne sistolne ( $EF = 59,1 \pm 7,6$  vs.  $63 \pm 7,9$ ;  $p < 0,001$ ), longitudinalne sistolne ( $S' = 6,9 \pm 1,3$  vs.  $9,9 \pm 2,1$ ) i dijastolne funkcije ( $E/e' = 11,9 \pm 4,8$  vs.  $8,7 \pm 4,6$ ;  $p < 0,001$ ), te visoko statistički značajno povećanje teledijastolne dimenzije leve komore, indeksa mase miokarda i dimenzije leve pretkomore. **ZAKLJUČAK:** Dijagnoza akutnih virusnih miokardita u kliničkoj praksi postavlja se na osnovu kliničke slike, EKG i ehokardiografije koje upućuju na miokardit uz isključenje kardioloških komorbiditeta, na osnovu ESC kriterijuma za suspekstan klinički miokarditis. A je imala visoko statistički značajno niže parametre sistolne i dijastolne funkcije u odnosu na kontrolnu grupu B. Normalan EKG i ehokardiografija ne mogu da služe za isključenje dijagnoze miokardita. Komparacijom A1 i A2 nije nađena statistički značajna razlika u ehokardiografskim parametrima. Senzitivnost IgM titra na kardiotropne virusne je niska i ne treba je koristiti u rutinskoj dijagnozi miokardita.

**Ključne reči:** Akutni virusni miokarditis, Inflamatorna kardiomiopatija, serumska antitela na kardiotropne virusne, ehokardiografija, sistolna disfunkcija leve komore, dijastolna disfunkcija leve komore

**UVOD**

Klinička slika miokarditisa je raznovrsna [1]. Miokarditis (MY) može biti uzrok iznenadne srčane smrti kod mlađih odraslih osoba bez poznatih srčanih oboljenja u 20%, idiopatske ventrikularne tahikardije (VT) u 30%, akutne srčane insuficijencije u 10% [2,3]. MY je jedan od vodećih uzroka iznenadne srčane smrti i dilatacione kardiomiopatije (DCM) u mlađih osoba [4,5]. U kliničkoj seriji iznenadne srčane smrti, MY je treći vodeći uzrok posle hipertrofične kardiomiopatije i kongenitalnih i aterosklerotskih bolesti koronarnih arterija [6]. Autopsijske studije pokazuju da je MY je čest uzrok DCM kod biopsijom dokazanog miokardita ali sa velikom varijacijom od serije do serije: od 0,5% do 67%, medijana je 10,3%. Zbog mogućnosti klinički tihog toka bolesti i retke biopsije miokarda, tačna učestalost: incidencija prevalencijske MY i inflamatorne kardiomiopatije (ICM) nije poznata [7,8].

Miokarditis (MY) ili inflamacija miokarda može biti rezultat multiplih uzroka, ali je uobičajeno vezana za infektivne agense i više od 20 virusa koji oštećuju miokard direktnom invazijom, produkcijom kardiotoksičnih supstanci i inflamacijom, sa ili bez perzistentne infekcije kao i autoimune reakcije na srčane epitope [7,9,10,11]. AVMY je jedan od najvećih izazova u pogledu kako dijagnoze, tako i terapije [7,12]. Klinička klasifikacija AVMY [7,13]:

1. Moguć subklinički akutni miokarditis (tipični virusni sindrom bez srčanih simptoma a sa EKG promenama, pozitivnim biomarkerima CKMB i troponin, uz ehokardiografski nalaz: pad EF i regionalne anomalije pokretljivoosti zidova leve komore i promene u teksturi miokarda)
2. Verovatan klinički akutni miokarditis (sve predhodno+ simptomi: bol, kratkoća daha, palpitacije etc.)
3. Definitivni miokarditis (potvrđen patohistološki, imunohistohemijski i PCR virusni genom putem EMB)  
Ova klasifikacija još uvek nije revidirana putem kardiomagnetne rezonance (CMR), što bi bilo neophodno.

Termin ICM uveden 1995 od strane Svetske zdravstvene organizacije [14] i podrazumeva miokarditis sa sistolnom disfunkcijom i/ili dilatacijom leve komore, ali on ne opisuje fenotip i ne definiše uročnika [15]. Po toku se virusni miokarditisi dele na subakutni i

hronični, često se govori o njima ali retko se dokazuju [15].

Postoji promena najčešće vrste uzročnika virusnih miokardita, ranije su to bili Koksaki B virusi i adenovirusi a poslednje dve decenije Parvo B19, herpes virus tip 6, hepatitis C virus, a sada redje koksaki B virusi, adenovirusi, Epštajn-Bar-ov virus i Citomegalovirus. [7,11,12]. Miokarditis takođe može da se razvije u bolesnika sa HIV infekcijom, hepatitisom C ili Lajmskom bolešću [7,11,12]. Najskorije od 2019 u toku COVID 19 epidemije javljaju se dokazani slučajevi miokarditisa izazvanog virusom SARS CoV-2, ali se o tome još nedovoljno zna [16-20].

Najveći broj bolesnika sa akutnim virusnim miokarditom se oporavi bez sekvela, ali jedan deo bolesnika progredira u hroničnu inflamatornu i dilatacionu kardiomiopatiju, srčanu insuficijenciju i bude kandidat za transplantaciju srca [1,5,12, 13,15].

Do danas ne postoji takozvani neinvazivni zlatni standard za dijagnozu AVMY zbog niske specifičnosti i senzitivnosti tradicionalnih dijagnostičkih testova, ali razvoj kardiomagnetne rezonance je obećavajući [12,21,22]. Endomikardna biopsija sa patohistološkim pregledom i prisustvom virusnog genoma jesu najpouzdanije metode, ako se dobiju reprezentativni uzorci miokarda [7,9] i ona omogućavaju primenu terapijskog algoritma, ali je ova invazivna dijagnostika uglavnom rezervisana za teže i nejasne slučajeve inflamatornih kardiomiopatija. Zato klinička slika, EKG, biomarkeri i imaging metode, prvenstveno u praksi najlakše izvodljiva ehokardiografija i sve više magnetna rezonanca, mogu u vidu mozaika da komplementarno slože dijagnozu miokardita na osnovu kliničke slike i različitih dijagnoističkih kategorija sa ESC skorom od 2 i više bodova [11,12].

Glavne tegobe AVMY su uobičajeno: umor, palpitacije, bol u grudima, nedostatak vazduha pri naporu a fizikalnim pregledom se otkriva tahikardija, oslabljen prvi ton S1 i često ritam S3 galopa i de novo mezosistolni šum [13,15,21]. Uobičajeni EKG nespecifični nalaz kod klinički suspektnog AVMY je najčešće sinusna tahikardija i razne disritmije: ventrikularne i supraventrikularne ekstrasistole, retko ventrikularna tahikardija i atrijalna fibrilacija i redje bradikardija i srčani blokovi; EKG promene u ST segmentu i T talasu su dosta specifične za leziju miokarda: tranzitorne

promene u ST segmentu i T talasu, depresija ili elevacija ST segmenta, duboki negativni T talasi, blok leve grane Hissovog snopa i nekad slika infarkta miokarda [13,15, 21].

Laboratorijski se otkrivaju povišeni srčani troponini a postoje i noviji markeri. Kod dece sa fulminantnim miokarditisom, viši nivo kreatinina, laktata i aspartat-transaminaze (AST) u serumu povezan je sa povećanim mortalitetom u bolnici [23]. Natriuretički peptid (NT-pro-BNP) je povišen kod dece sa akutnom ICM-om i generalno brzo opada pri oporavku funkciju leve komore [24]. Kod odraslih su veće koncentracije interleukina-10 povezane sa povećanim rizikom od smrti. Zabeleženo je da antitela na miokard (AHA) predviđaju povećan rizik od smrti ili potrebu za transplantacijom. [25]. Titrovi cirkulišućih virusnih antitela nisu u dobroj korelaciji sa tkivnim virusnim genomima i zbog niske senzitivnosti retko su za korisni za dijagnostičku upotrebu u praksi [11,12, 26].

**NEINVAZIVNE SLIKOVNE TEHNIKE SNIMANJA (imaging).** Koncept imidžinga je evoluirao od monomodaliteta u multimodalitet imidžing strategiju gde svaki test dodaje informacije koje povećavaju specifičnost dijagnostičkog markera za dijagnozu miokarditisa. Transtoraksna Ehokardiografija (TTE) je najdostupnija metoda uz bolesničku postelju a kojom može da se posumnja na miokarditis. Ehokardiografski znaci klinički suspektog AVMY su variabilni i heterogeni: najčešće disfunkcija leve komore uz poremećaje regionalne segmentne kinetike, dilatacija leve komore ili perikardni izliv, retko intrakardijalni tromb ali nalaz može da bude i normalan [11,12,27]. Kada je ehokardiografski prozor neadekvatan, važan korak u dijagnostici je transsezofagusna ehokardiografija [28]. Imidžing deformacije putem spekl trekking strejn ehokardiografije (speckle tracking strain) obično pokazuje snižen longitudinalni patern deformacije miokarda ali to je takođe nespecifičan znak bolesti miokarda. Prednost metode je što može da prepozna rane promene funkcije miokarda pre nego što ih vidimo uz pomoć „običnih“ ili konvencionalnih metoda koje se zasnivaju na merenju ejekcione frakcije leve komore(EF). [29,30,31,32,33]. Sniženje globalne longitudinalne deformacije (GLS) ima dijagnostičku vrednost i utiče na prognozu bolesti kod inflamatorne kardiomiopatije i srčane insuficijencije. Srčana magnetna rezonanca (CMR) je korisna u postavljanju

dijagnoze AVMY i za praćenje napredovanja bolesti, a prisustvo kasnog nakupljanja gadolinijuma (LGE) je najbolji nezavisni prediktor za srčani mortalitet [21,34,35]. CMR pokazuje a vezivanje gadolinijuma u medijalnom delu miokarda leve komore i subepikardno, što se potpuno razlikuje od nalaza kod ishemiske kardiomiopatije [9,11,12,35].

**Endomiokardna biopsija** (EMB) sa patohistološkim pregledom i prisustvom virusnog genoma putem PCR i imunohistohemijskih dokaza inflamacije jesu najpouzdanije metode i omogućavaju primenu terapijskog algoritma, ali je ova invazivna dijagnostika uglavnom rezervisna za teške slučajeve i kardiomiopatije. [7,9]. Ako uzorci miokarda nisu reprezentativni mogući su lažno negativni nalazi EMB. Ipak većina autoriteta podržava koncept da EMB treba da bude zlatni standard za dijagnozu definitivnog miokarditisa. [7,9,11,12].

U osnovi lečenja AVMY je lečenje srčane insuficijencije i aritmija. Specifično lečenje za fulminantni i akutni AVMY je antivursna terapija a za posvirusni hronični autoreaktivni miokarditis je imunosupresivna terapija kortikosteroidima i ciklosporinom [36] te u najnovije vreme CD3 muromonab-om [22].

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Analizirati vrstu i značaj ehokardiografskih parametara i karakteristika u dijagnozi klinički suspektnih akutnih virusnih miokarditisa u svakodnevnoj praksi. Utvrditi kakvu ulogu ima dinamika titra antivirusnih antitela za dijagnozu klinički suspektog akutnog virusnog miokarditisa i izvršiti komparaciju virusne serologije u odnosu na ehokardiografske parametre dijastolne i sistolne funkcije leve komore.

## MATERIJAL I METODE

Urađena je retrogradna transverzalna studija u desetogodišnjem periodu od 2006. do 2015. godine gde je izdvojeno iz baze podataka Internističke ordinacije "Dr Bastać", 126 konsekutivnih pacijenata klinički suspektnih na akutni virusni miokardit (grupa A) koji su klinički, ehokardiografski i serološki praćeni zbog dinamike titra antitela na kardiotropne virusne. Ispitivana grupa (A) je bila prosečne starosti  $43,3 \pm 8,9$  godina, indeksa telesne mase BMI  $27,8 \pm 5,9$ , dominira ženski pol-78 (62%). Srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska na dolasku su bile  $-127 \pm 14 / 78 \pm 11$  mmHg. Kontrolna grupa (B) je bila komparabilnih

karakteristika: 103 osobe prosečne starosti  $46 \pm 12$  godina, indeksa telesne mase BMI  $29,3 \pm 6,4$ , 53 osobe (52%) ženskog pola. Srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska na dolasku su bile  $136 \pm 14$  /  $71 \pm 11$  mmHg. **Kriterijumi isključivanja** Odsustvo hipertenzije, poznate koronarne bolesti, valvularnih mana drugih relevantnih bolesti i sa niskom pre-test verovatnoćom (PTP)  $<15\%$  na ishemijsku bolest srca. **Kriterijumi**

**uključivanja:** korišćeni su najpre kriterijumi Dennerta i saradnika iz 2007 [7] a kasnije su re-evaluirani putem kriterijuma Radne grupe za bolesti miokarda i perikarda Evropskog udruženja kardiologa iz 2013 godine za klinički suspektan miokarditis [11]. Bilo je potrebno da imaju najmanje 2 kriterijuma: najmanje jedan iz grupe kliničkih prezentacija i najmanje jedan iz grupe dijagnostičkih kategorija što je prikazano na TABELI 1 [11]:

TABELA 1. Kriterijumi Radne grupe za bolesti miokarda i perikarda Evropskog udruženja kardiologa iz 2013. godine za klinički suspektan miokarditis [11]

ESC KRITERIJUMI ZA KLINIČKI SUSPEKTAN MIOKARDITIS:	
JEDAN ILI VIŠE $\geq 1$ -KRITERIJUMA KLINIČKIH PREZENTACIJA (1-5)	$\geq 1$ DG KRITERIJUMA IZ RAZLIČITIH KATEGORIJA (I-IV),
1. SLIČNA AKUTNOM KORONARNOM SINDROMU	I. EKG: EKG/HOLTER/ STRES TEST-nove abnormalnosti, bilo šta od sledećeg: 1. blok I-III stepena ili blok grane, 2. ST/T promene-ST elevacija/depresija ili bez, inverzija T talasa 3. sinusni arrest, VT ili komorski flater i asistolija, 4. AF, 5. redukovana amplituda R zubca, 6. intraventrikularni blok 7. Q zubac 8. niska volatža 9. česte VES 10. PSVT
2. De novo ILI POGORŠAVAJUĆA SRČANA INSUFICIJENCIJA u odsustvu koronarne bolesti i drugih poznatih uzroka srčen slabosti	II. MARKERI MIOKARDIOCITOLIZE (troponini I, T )
3. HRONIČNA SRČANA INSUFICIJENCIJA	III FUNKCIONALNE I STRUKTURNJE ANOMALIJE MIOKARDA-EHOKARDIOGRAFIJA , CMR, PET, PET CT SKEN Nove, drugačije, neobjašnjene LV i/ili RV strukturne i funkcijeske abnormalnosti: 1. regionalni poremećaji kinetike segmenata ili 2. globalne sistolne ili dijast. anomalije sa ili bez: 3. dilatacije komora, sa ili bez 4. povećane debljine zida, sa ili bez 5.perikardnog izliva i sa ili bez 6.endokavitarnog tromba
4. PALPITACIJE I/ILI NEOBJAŠNJENI SIMPTOMI ARITMIJE I/ILI PRESINKOPA I SINKOPA I/ILI REANIMIRANI PACIJENTI	IV. KARAKTERIZACIJA TKIVA na Kardiomagnetnoj rezonanci (CMR) -edem, kasno nakupljanje gadolinijuma mezomikardno ili subepikardno (LGE) klasični miokardni obrazac
5. NEOBJAŠNJENI KARDIOGENI ŠOK	Ako je pacijent asimptomatičan- 2 ili više kriterijuma iz različitih Dg. kategorija

**METODOLOGIJA.** Uz rutinske kliničke metode: anamneza i fizikalni pregled, EKG, antropometrija, osnovna biohemija krvi, svima je rađena ehokardiografija i serologija IgM i IgG antivirusnih antitela. U pojedinačnim slučajevima je rađena radiografija toraksa, te troponin T, pro BNP i D dimer. Vrlo retko je finalizovan predloženi pregled na kardiomagnetnoj rezonanci, dok je endomiokardna biopsija urađena samo kod 2 pacijenta

**EHOKARDIOGRAFIJA.** Ehokardiografski pregledi su obavljeni pomoću aparata marke „Toshiba Power Vision 6000“, Toshiba Xario CV i GE Vivid 7 multifrekventnim sektorskim sondama od 2,0 do 4,5 MHz sa harmonskom slikom (harmonic imaging). Svi ispitanci su podvrgnuti pregledu standardnim protokolom prema tada važećim preporukama [37,38] a

interpretirani su u svetu najnovijih preporuka za standarde u izvođenu ehokardiografije [39,40]. Ehokardiografski pregledi su vršeni metodama konvencionalne M-mode i dvodimenzionalne (B-mod) ehokardiografije, a takođe je izvršena i Doppler analiza transmitralnog protoka tokom dijastole, kao i pregled metodom pulsнog tkivnog (Tissue) Doppler-a. Od strukturalnih parametara, izmereni su između ostalih: dijametar leve pretkomore (LA), teledijastolni dijametar leve komore (LVEDD), telesistolni dijametar leve komore (LVESD), debljina zadnjeg zida leve komore (PWTd) i interventrikularnog septuma u dijastoli (IVSTd). Kriterijum za dilataciju leve komore bio je teledijastolna dimenzija leve komore  $\geq 54$ mm za žene i  $\geq 59$ mm za muškarce) [37]. Volumeni leve komore i ejekcione frakcije

leve komore (EF) su automatski izračunavani putem Teicholtz metode i biplejn Simpsonovog pravila [37] a zatim su izračunati masa leve

$$(LVMI \text{ (g/m}^2\text{)} = [(TDD + ZZd + IVSd)^3 - TDD^3] \times 1.05-13.4 / \text{BSA (m}^2\text{)} [37]$$

Normalna masa miokarda je za muški pol do 224 g a za ženski do 162g. Indeks mase miokarda je za ženski pol manje od 95 g/m<sup>2</sup>, za muški manje od 115 g/m<sup>2</sup>. Dijastolna funkcija je procenjena merenjem maksimalne brzine rane (E) i kasne (A) faze komorskog punjenja, vreme decelacije E brzine(DTE, normalno 160-200 ms), kao i izračunavanjem odnosa E/A (normalno E/A ≥0.8). Tehnikom tkivnog Doppler-a, izvršena su merenja tkivnih dijastolnih (e') i sistolnih brzina (S') miokarda na septalnoj i lateralnoj strani mitralnog anulusa i uzimana je srednja vrednost (e'), a potom je izračunat odnos E/e' [38], kao surrogat pritiska punjenja leve komore Dijastolna funkcija je kategorizovana kao:

- (a) normalna ( E/A ≥0.8 - <1.5, vreme decelacije E brzine-DTE >160 ms, srednji E/e'≤8);
- (b) Stepen 1, oštećena relaksacija (E/A <0.8, DTE >200 ms, srednji E/e'≤8);
- (c) Stepen 2, Pseudonormalizacija (E/A ≥0.8 and <1.5, DTE 160–200 ms, srednja E/e' = 9–12);
- (d) Stepen 3, Retstiktivni obrazac (E/A ≥1.5, DTE <160 ms, srednja E/e' ≥13).

Regionalni poremećaji u kontraktilnosti leve komore jesu segmentne hipokinezije, akinezije, diskinezije. Promene u teksturi miokarda; hiperehogene ektenzivne subendokardne ili transmuralne zone su jasan nalaz dok ovalne hiperehogene zone miokarda najčešće u intraventrikularnom septumu su

komore (LVM) formulom po Devereux-u i indeks mase leve komore (LVMI).

kontraverzan parametar. Značajne su samo ekstenzivne zone ili 3 manje zone prečnika ≥3mm ili pak transmuralno zahvatanje (znaci fibroze i cicatrixa) uz hipokineziju. Na osnovu gore navedenih kriterijuma se postavlja klinički suspektan miokarditis-tim pacijentima se (do 2015) rutinski određivao serumski nivo antitela IgM I IgG na Parvo B19, Koksaki i Adenovirus, a izuzetno i na ređe potencijalne izazivače (Ebštajn Bar virus, citomegalovirus, virus influence, hepatitis C) određivan iz 2 uzorka uparenih seruma na 2 do 8 nedelja. Antivirusna antitela i antisrčana antitela su određivana enzimo-imunološkom metodom (ELISA). **Na osnovu pozitivnosti IgM antivirusnih antitela ispitivana grupa (A) je podeljena na podgrupe:** A1 sa povišenim titrom antitela klase IgM kod 43 (32%) ispitanih (PODGRUPA A1) i A2 bez povišenog titra IgM antitela (Grupa A2)-83(68%) pacijenata. (PODGRUPA A2). Statsistička obrada je rađena u bazi EXCEL putem metoda deskriptivne statistike, Studentovog-T testa i Hi<sup>2</sup> testa.

## REZULTATI

Klinički suspektan miokarditis (grupa A) sa ≥2 ESC kriterijuma imalo je 126 pacijenata (GRUPA A). Najčešći simptomi su bile palpitacije 107/126 (85%), bol u grudima 83/126 (66%) i zamaranje, osećaj umora, nedostatak vazduha i dispneja na napor 62/126 (49%) u raznim kombinacijama (TABELA 2)

**TABELA 2 Simptomi, fizikalni znaci i EKG promene kod pacijenata grupe A sa suspektnim miokarditisom i/ili inflamatornom kardiomiopatijom**

62

Simptomi i fizikalni znaci kod klinički suspektnog miokarditisa - kliničke prezentacije	Grupa A N=126	%
<b>SIMPTOMI - KLINIČKE PREZENTACIJE</b>		
I. Palpitacije	106	84%
II. Bol u grudima: anginozni, perikardni ili pseudohemični	83	66%
III. Zamaranje, osećaj umora, Dispneja-nedostatak vazduha pri naporu	62	49%
IV. Simptomi i znaci hronične srčane insuficijencije	21	17%
V. Životno ugrožavajuća stanja: Akutna srčana insuficijencija	3	2%
<b>FIZIKALNI ZNACI</b>		
Tahikardija >90/min u miru	106	84%
Bradikardija<50/min u miru	3	2,4%
Nepravilan srčani ritam-disritmije	102	81%
Mukli tonovi/ritam galopa	3	2,4%
De novo sistolni šum	2	1,6%
Perikardno trenje	2	1,6%
<b>EKG PROMENE</b>		
BILO KOJE	112	89%
TACHYCARDIA SINUALIS	106	84%
ARRHYTHMIA EXTRASYSTOLICA VENTRICULARIS VES	78	62 %
ARRHYTHMIA EXTRASYSTOLICA SUPRAVENTRICULARIS	34	27%
DIFUZNA DEPRESIJA ST SEGMENTA	33	26%
NEGATIVNI T TALASI	30	24%
BLOK LEVE GRANE HISVOG SNOPA	9	7%
SINUSNA BRADIKARDIJA <50 SA AV BLOKOM GRADUS I	6	5%
AV BLOKOVI DRUGOG II I TREĆEG III STEPENA	3	2,5%
NORMALAN EKG	14	11%

U fizikalnom nalazu kod suspektnog miokardita (TABELA 2) dominirala je tahikardija 106/126 (84%), nepravilan srčani ritam 102/126 (81%) a dosta ređe su bile teže kliničke forme: znaci srčane dekompenzacije 21/126 (17%), (kasnoinspiratori pukoti na plućima, tahipneja, dispneja, dispneje u miru, nabrekle vene na vratu, kasnoinspiratori pukoti na plućima, hepatomegalija, periferni edemi). Objektivni, fizikalni nalaz je bio normalan u 14 /126 (11%) ispitanika

Od 126 slučajeva grupe A većina je imala neke EKG promene-112/126 (89%), a sa normalnim EKG je bilo samo 14/126 (11%) ali kod njih su nađene ehokardiografske promene. Analizom EKG-a (TABELA 2) registruje se visoka učestalost nespecifičnih poremećaja-disritmija: sinusna tahikardija u 112/126 (89%), ventrikularne ekstrasistole 78/126 (62%), supraventrikularne ekstrasistole 24/126 (19%) i elektropatoloških promena za klinički suspektan miokarditis: difuzna depresija ST segmenta 33/126 (26%), difuzno negativni T talasi 30/126 (24%) i blok leve grane Hisovog snopa u 9(7%) bolesnika.

**Analizom parametara merenih transstorakalnom ehokardiografijom (TTE), u**

zastupljenosti ehokardiografskih kriterijumima za klinički suspektan miokardit grupe A (TABELA 3) dominirala je dijastolna disfunkcija leve komore u 39/126 (31%), od toga je 17 (14%) imalo težu dijastolnu disfunkciju gradus III.

Globalna sistolna disfunkcija leve komore kvantifikovana putem ejekcione frakcije leve komore (EF) manje od 50% ( $EF<50\%$ ) nađena je kod 19/126 (15%) i kod svih je bila prisutna blaga do umerena dilatacija leve komore i kriterijumi za inflamatornu kardiomiopatiju (ICM). Povećana masa miokarda leve komore i indeks mase miokarda leve komore (LVMi) usled mogućeg edema miokarda registrovan je u 16 pts (13%) od ovih 19 pacijenata. Regionalna sistolna disfunkcija (hipokinezija 2 ili više miokardnih segmenata leve komore) koji najčešće nisu po distribuciji perfuzije koronarnih arterija, utvrđena je u 21/126 (17%), uz prisutan cicatrix u 11 pacijenata. Najčešće infero-postero-lateralno. Akinezije miokarda nije bilo u ispitivanoj grupi a diskinezija septuma je bila prisutna u bloku leve grane (nije uzimana u obzir) kod 9 bolesnika (7%). Promene u teksturi miokarda-ekstenzivne hiperehogene zone miokarda i fibroza-cicatrix

nadjene su u 17 (13%) ispitanika. Ipak 24/126 (19%) pacijenata je imalo potpuno normalan

ehokardiografski nalaz ali uz kliničke i EKG kriterijume za miokarditis.

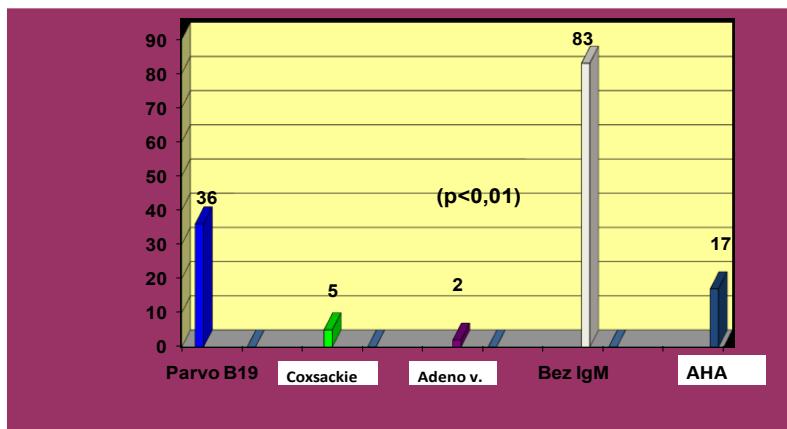
TABELA 3. EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI U INDIVIDUALNOJ DISTRIBUCIJI kod klinički suspektnog mioakrdita (grupa A)

EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI	GRUPA A, N=126 pacijenata	PROCENAT
<b>Patološki nalaz na ehokardiografiji</b>	102	81%
Normalan ehokardiografski nalaz	24	(19%)
Dijastolna disfunkcija reperzentovana odnosom -E/e' ≥9	39	(31%)
Teška dijastolna disfunkcija gradus III (E/e' prim ≥13) u 17 pacijenata,	17	13,5%
Regionalna sistolna disfunkcija uz normalnu EF hipokinezija segmenata miokarda	21	(17%)
Promene u teksturi miokarda-signifikantne hiperehogene zone (fibroza-cicatrix)	17	13,5%
Sistolna disfunkcija - EF <50% i Dilatacija leve komore	19	(15%)
Povećana masa miokarda	16	(13%)
Perikardni izliv-Myopericarditis	4	(3%)
Mitralna regurgitacija zbog disfunkcije papilarnih mišića	3	3%

Kod pacijenata sa klinički suspektnim miokarditidom je klinička verovatnoća virusne etiologije je dijagnostički potkrepljena povišenim titrom

antitela klase IgM kod 43 (32%) ispitanika-(podgrupa A1) (GRAFIKON 1) dok je većina je bila bez povišenog titra IgM antitela (Grupa A2)-83 (68%) pacijenata.

GRAFIKON 1. Distribucija IgM serološke pozitivnosti kod 43 (34%) od 126 ispitivanih pacijenata na suspektnu skorašnju infekciju virusom i dokaz autoimunog odgovora putem povišenog serumskog titra AHA antitela



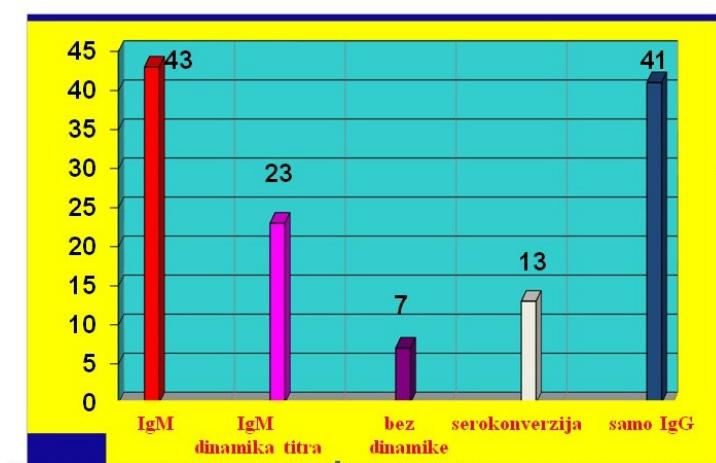
Postoji dominacija IgM antitela na virus Parvo B 19 u 36/43 (84%) pacijenata( $p<0,01$ ) a samo u 5/43 (12%) slučajeva na Coxsackie B i u 2/43 (5%) pacijenta na Adenovirus. Većina pacijenata je bila bez povišenog titra IgM antitela-(podgrupa A2) od 83 (68%) pacijenata a oko polovine njih -41/126 (32%) ima samo povišen serumski titar IgG antitela na

kardiotropne koji nema dijagnostički značaj sam za sebe, bez dinamike titra IgM antitela.

Jasna dinamika titra IgM je zabeležena kod 23/126 (18%) ispitivane osobe a pad titra uz rast IgG titra (serokonverzija) u 13/126 (10%) bolesnika, dok je bez uhvaćene dinamike titra bilo 7 bolesnika (GRAFIKON 2).

**GRAFIKON 2.** Dinamika titra IgM antitela na kardiotropne viruse i serokonverzija IgM u IgG kod 43 pacijenata podgrupe A1

64



Povišen titar IgG antitela nema dijagnostički značaj sam za sebe, bez dinamike titra IgM antitela. U grupi A2 bez IgAM povišen serumski titar IgG antitela na kardiotropne viruse imalo je 41/126 (32%) (grafikon 2), najčešće na parvo B19, adenovirus i kokksaki B. Čak 42/126 bolesnika (33%) nije imala povišen titar ni IgM ni IgG antivirusnih antitela, ali su imali jasne kriterijume (2 i više) za klinički miokarditis a od njih je 8 imalo povišena

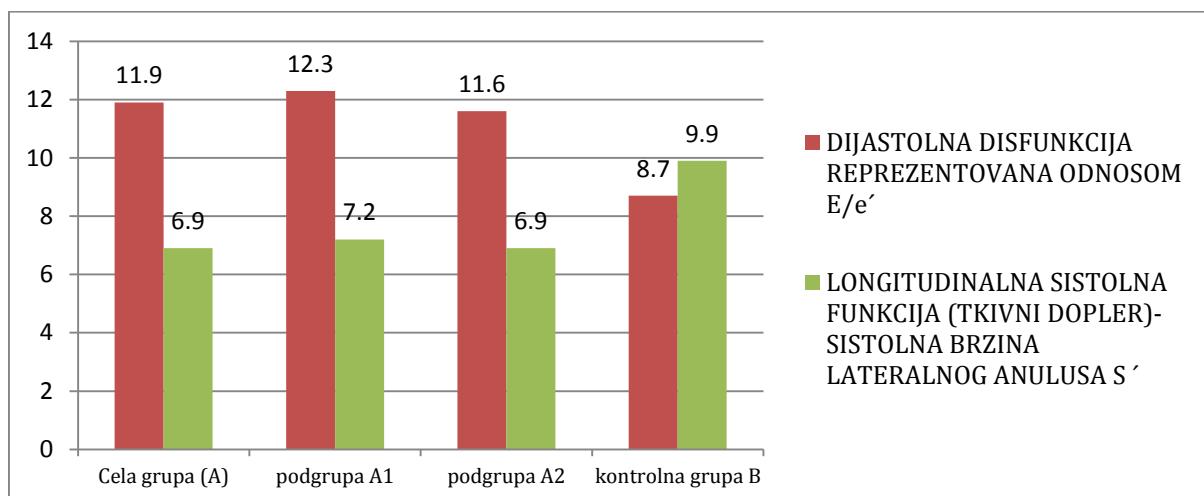
antisrčana antitela i znake inflamatorne CMP. Određivanje antisrčanih autoantitela (AHA) koje je novijeg datuma urađeno kod težih slučajeva 17 inflamatorne kardiomiopatije (GRAFIKON 1) i od toga su 8 njih imali antimiokardna autoantitela, ali njihova uloga nije još definisana.

Kvantitativni ehokardiografski parametri kod pacijenata sa klinički suspektnim miokarditisom su prikazani na TABELI 4 i GRAFIKONIMA 3 i 4

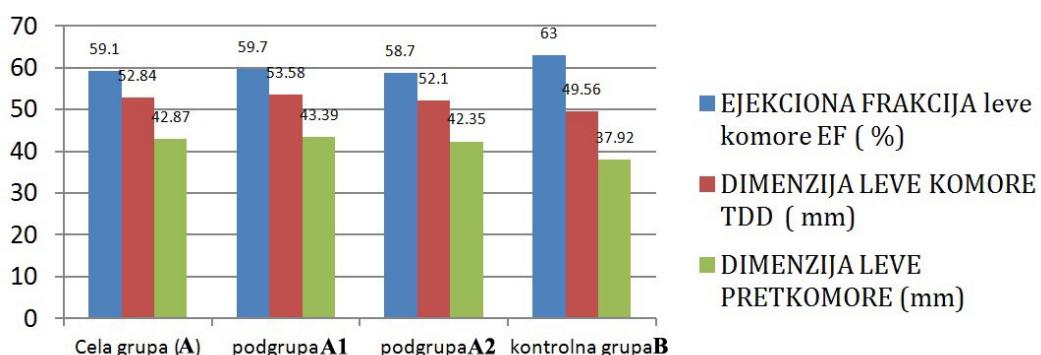
**TABELA 4.** Kvantitativni ehokardiografski parametri u odnosu na virusnu serologiju kod klinički suspektnog miokardita

KVANTITATIVNI EHOKARDIOGRAFSKI Xsr±SD	Cela grupa (A) N=126	podgrupa A1 N=43/126 (34,1%) POZITIVNA IgM	podgrupa A2 N=83/126 (66%) NEGATIVNA IgM	kontrolna grupa B N=103	Statistički Značajnost razlike studentov T-test p NS=NESIGNIFIKANTNA
DIJASTOLNA DISFUNKCIJA REPREZENTOVANA ODНОСОМ E/e'	11,9± 4,8	12,3±5,3	11,6±4,7	8,7±4,6	A vs B, <0,001 A1 VS A2 0,400 , NS A1 VS B <0,001 A2 vs B, 0,00019
LONGITUDINALNA SISTOLNA FUNKCIJA(TKIVNI DOPLER)-SISTOLNA BRZINA LATERALNOG ANULUSA S'	6,9± 1,3	7,2 ± 1,4	6,9± 1,2	9,9± 2,1	A vs B <0,001 A1 VS A2 0,300 , NS A1 Vs B- <0,0001 A2 vs B- <0,0001
DIMENZIJA LEVE PRETKOMORE (mm)	42,87±4,60	43,39 ±4,43	42,35 ±4,74	37,92± 3,72	A vs B <0,001 A1 VS A2, 0,113, NS A1 VS B <0,001 A2 vs B, <0,001
EJEKCIJONA FRAKCIJA leve komore EF (%)	59,1±7,6	59,7±6,9	58,7±8,2	63±7,9	A VS B <0,001 A1 vs A2- 0,554 NS A1 Vs B- 0,0004 A2 vs B- 0,0001
DIMENZIJA LEVE KOMORE TDD (mm)	52,84± 5,85	53,58± 6,05	52,10 ±5,57	49,56±4,26	A vs B <0,001 A1 VS A2 0,076 NS A1 VS B <0,001 A2 vs B, 0,0004
INDEKS MASE MIOKARDA g/m <sup>2</sup>	121,8±28,5	123,3±29,6	119,5±30,9	98,1± 20.2	A vs B <0,001 A1 vs A2 0,425 NS A1 VS B <0,001 A2 vs B <0,001

GRAFIKON 3. kvantitativni ehokardiografski parametri tkivnog Dopplera: dijastolna funkcije i longitudinalna sistolna funkcija u odnosu na virusnu serologiju kod klinički suspektnog miokardita



GRAFIKON 4. Ehokardiografski parametri sistolne funkcije i dimenzija leve komore i pretkomore u odnosu na virusnu serologiju kod klinički suspektnog miokardita



Cela grupa G klinički suspektnog miokardita u odnosu na kontrolnu grupu C ima statistički visoko značajno snižene parametre sistolne funkcije ( $EF=59,1\pm7,6\%$  vs.  $63\pm7,9\%$ ;  $p<0,001$ ) (tabela 4 i grafikon 3) uključujući i longitudinalnu sistolnu funkciju  $S'$  putem tkivnog doplera  $6,9\pm1,3$  cm/s vs.  $9,9\pm2,1$ ;  $p<0,001$  (tabela 4 i grafikon 4).

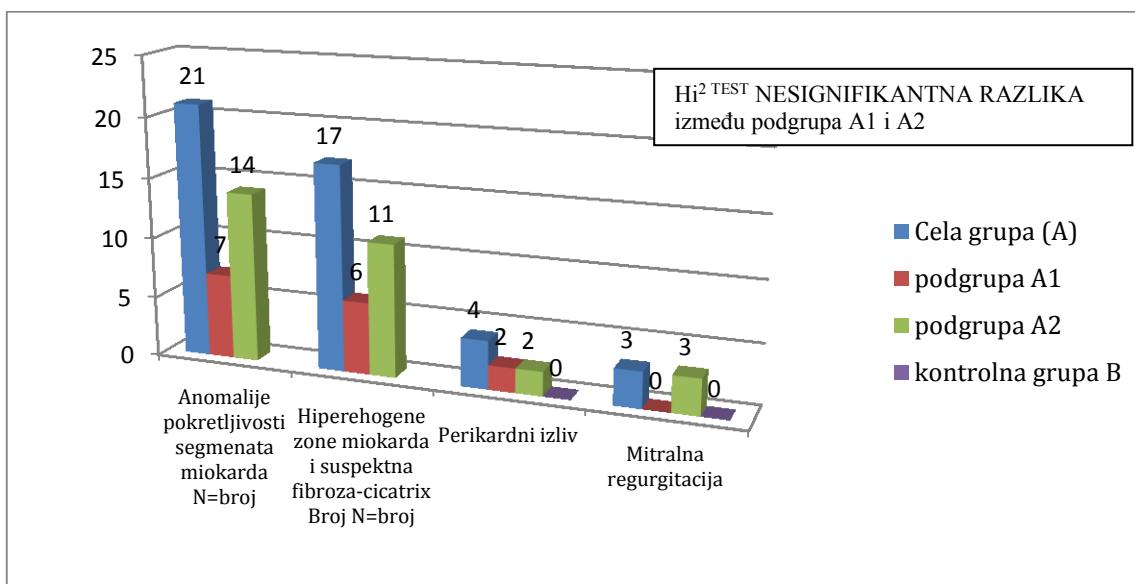
Dijastolna disfunkcija ( $E/e'11,9\pm4,8$  vs.  $8,7\pm4,6$ ;  $p<0,001$ ) prikazana na tabeli 4 i grafikonu 3, je visoko značajno izražena u ispitivanoj grupi vs kontrolna grupa. Povećanje teledijastolne dimenzije leve komore (TDD, EDD), indeksa mase miokarda (LVMi) i dimenzije leve pretkomore (TABELA 4 i GRAFIKON 4) je statistički visoko značajno povećana u grupi klinički suspektnog miokarditisa. Cela grupa g klinički suspektnog

miokardita ima indeks mase miokarda statistički značajno veći, što se objašnjava edemom miokrda a ne hipertrofijom kao u hipertenziji.

Komparacijom podgrupa A i B nije nađena statistički značajna razlika, izmedju IgM pozitivnih i IgM negativnih pacijenata u odnosu na kvantitativne ehokardiografske promene (TABELA 4 i GRAFIKONI 3 i 4) što znači da povišen titar IgM antitela i serokonverzija ne ukazuju na stepen oštećenja miokarda i samim tim na težu formu miokarditisa.

Kvalitativne ehokardiografske promene su prikazane na GRAFIKONU 5. Ove promene se ne javljaju u kontrolnoj grupi, što ukazuje na njihovu dobru specifičnost. Kao iza kvantitativne ehokardiografske parametre nema statistički značajne razlike između podgrupa A i B ( $\chi^2$  test nesignifikantne razlike).

GRAFIKON 5. Kvalitativne ehokardiografske promene kod klinički suspektnog miokarditisa

**DISKUSIJA**

Do danas ne postoji takozvani zlatni standard za dijagnozu akutnog miokarditisa zbog niske specifičnosti i senzitivnosti tradicionalnih dijagnostičkih testova. Endomikardna biopsija sa patohistološkim pregledom, imunohistohemijom i prisustvom virusnog genoma jesu najpouzdanije metode i omogućavaju primenu terapijskog algoritma, ali

je ova invazivna dijagnostika uglavnom rezervisana za teže i nejasne slučajeve dilatacionih i/ili inflamatornih kardiomiopatijs. Akutni virusni miokarditis je generalno blaga i samoograničavajuća posledica sistemske infekcije kardiotropnim virusima [41]. Međutim, pacijenti mogu razviti privremeno ili trajno oštećenje srčane funkcije, uključujući akutnu kardiomiopatiju sa hemodinamskom

kompromitacijom ili teške aritmije. Akutni fulminatni miokardit je redak, javlja se prvenstveno u dece kao kardiogeni šok ili edem pluća a prepoznavanje na vreme spašava život. EF se najčešće se vraća skoro u normalu ali rezidualna dijastolna disfunkcija može da limitira veće napore kod nekih koji su preležali fulminantni miokardit [13]. Proporcija dilatacionih kardiomiopatijs (DCM) zbog virusne infekcije ostaje kontraverzna [42]. U najvećoj seriji od 1426 osoba dečjeg uzrasta miokarditis je uzrok DCM u 34% [43]. Precizno predviđanje KV rizika u ranijim fazama miokardita posebno je važno zbog pravovremene identifikacije visokorizičnih bolesnika [15].

Najveći broj objavljenih studija retko ima uključene i inicijalne i follow-up biopsije [44,45,46] i ima samo iznesene inicijalne nalaze EMB na početku simptoma. Serije bez EMB imaju postavljenu dijagnozu hroničnog miokardita na osnovu kliničke prezentacije, povišene inflamatorne markere i imidžing karakterizaciju kod pacijenata sa normalnom koronarografijom [47]. Predhodne studije procenjuju da se 30% DCM razvija iz miokardita [45,46,48,49].

Pacijenti sa akutnim miokarditisom uobičajeno se prezentuju sa bolom u grudima, dispnjom ili sa oba simptoma uz tahikardije i disritmije [1,13,50,51,52]. U nedavnoj seriji od 245 pacijenata sa klinički sumnjivim miokarditisom, najčešći simptomi su bili umor (82%), dispnea pri naporu (81%), aritmije (55%, supraventrikularna i ventrikularna), palpitacije (49%) i bol u grudima u mirovanju (26%) [53]. Ovo je saglasno sa našim rezultatima, gde su aritmije i palpitacije dominirale u 84%, dok je bol u grudima bio duplo češći (66%). Virusni prodrom groznice, mijalgije i respiratornih simptoma javlja se u između 20% i 80% slučajeva, pacijent može lako propustiti da prijavi prodrome, pa se na to ne može osloniti u dijagnozi.

Od naših 126 slučajeva klinički suspektnog miokardita većina je imala neke elektropatološke EKG promene-112/126 (89%), a sa normalnim EKG je bilo 14/126 (11%) te on ne može da posluži za isključenje miokardita. Ipak kod ovih 14 pacijenata su postojale ehokardiografske promene I kriterijumi kliničke prezentacije. Disritmije nemaju specifičnost za miokardit, dok EKG znaci oštećenja miokarda depresija ili elevacija ST, blok leve grane Hisovog snopa govore u prilog lezije miokarda ali ne ukazuju na uzrok. Procena senzitivnosti EKG za

miokarditis na oko 47%, dok je specifičnost vrlo niska [52]. Troponin na primer ima još nižu senzitivnost za miokarditis 34% ali dobru specifičnost preko 89% [52].

Analizom parametara merenih transtorakalnom ehokardiografijom u kriterijumima za klinički suspektan miokarditis dominirala je dijastolna disfunkcija leve komore, koju reprezentuje odnos E/e'prim $\geq 9$  u 39/126 (31%), od toga je 17 (14%) pacijenata, oko polovine imalo težu dijastolnu disfunkciju gradus III (E/e'prim  $\geq 14$ ). U jednoj seriji od 147 pacijenta sa jako redukovanim EF ( $23 \pm 8\%$ ), dijastolnu disfunkciju je imalo 42%, ali su to bili teži bolesnici sa inflamatornom kardiomiopatijom. Poboljšanje dijastolne funkcije u 58% tih pacijenata posle lečenja i praćenja oko 6 meseci je prognostički važno, isto kao i poboljšanje EF i nosi rastuću prognostičku vrednost za stratifikaciju rizika [54]. Globalna sistolna disfunkcija leve komore (EF<50%) nađena je kod samo 19/126(15%) naših pacijenata i kod svih je bila prisutna blaga dilatacija leve komore i kriterijumi za inflamatornu kardiomiopatiju. Značajno je veći broj bolesnika sa sistolnom disfunkcijom u italijanskoj studiji kod biopsijom dokazanom miokarditu u seriji od 41 pts [55], gde je sistolna difunkcija leve komore bila prisutna u 69% a regionalni poremećaji u kontraktilnosti u 64%, hipertrofija leve komore zbog edema miokarda u 20%, promene u teksturi miokarda 23%, ventrikularnu tromb u 15% i restriktivni patern punjenja leve komore u 7%. Većina naših pacijenata je imala normalnu ejekcionu frakciju njih 107 pts ili 85%, što je važan prognostički faktor u većini relevantnih studija [56,57,58]. U registru jednog nemačkog centra na 210 EMB-dokazanim miokarditima 50% ili tri puta više nego u našim rezultatima je imalo sniženu ejekcionu frakciju, zbog kliničkog spektra teških bolesnika sa miokarditom koji se šalju na EMB. Posle dvogodišneg praćenja i lečenja standardnom terapijom za srčanu insuficijenciju, 26% je normalizovalo EF a 27% je ostalo sa sniženom EF [59]. Studija Grun S. i saradnika [56] sa serijom od 222 konsekutivna pts sa EMB dokazanim virusnim miokarditom, iznosi mortalitet od 19% sa medijanom 4,7 godina. Generalno oko 1/4 bolesnika sa EMB dokazanim virusnim miokarditom razvija se u pravcu pogoršanja srčane funkcije i budu podvrnuti transplantaciji srca ili egzitiraju. [15]. Prediktori ishoda variraju u raznim studijama sa EMB:

Perzistencija NYHA klase III do IV, dilatacija leve pretkomore i poboljšanje EF unutar 6 meseci jesu nezavisni prediktori dugoročnog ishoda [42]. Kinderman I i saradnici iznose da visoka NYHA klasa, imunološki znaci inflamacije i nedostatak betablokatora u terapiji jesu prediktori lošeg ishoda a ne histološke karakteristike Dallas kriterijuma ili prisustvo virusnog genoma [10].

Regionalna sistolna disfunkcija po našim istraživanima bila je utvrđena u 21/126 (17%) i u ovim slučajevima mora se isključiti cicatrix posle asimptomatskog infarkta stres ehokardiografskim testom farmakološkim ili fizičkim opterećenjem a u inkonkluzivnim slučajevima MSCT ili invazivnom koronarografijom [60].

Ehokardiografija je odličan alat za dijagnozu i praćenje pacijenata sa miokarditom i DCM. Speckle tracking echokardiografija (slika deformacije miokarda) ima sve veći značaj u ranim stadijumima miokardita i detekciji progresije u kardiomiopatijsku [50].

Promena vrste virusa izazivača miokardita je u skladu sa drugim studijama [7,8,11,12], dok jedna od redih novijih studija iz Bugarske nalazi na serološku dominaciju Koksaki virusa kao mogućeg izazivača miokardita [61]. Jasna dinamika titra IgM je zabeležena kod malog broja pacijenata u 23/126 (18%) osoba sa dominacijom Parvo B19 antitela a pad titra uz rast IgG titra (serokonverzija) u 13/126 (10%) bolesnika. Povećanje dinamika titra cirkulišućih antivirusnih antitela od akutne ka subakutnoj i hroničnoj fazi može da potpomogne Dg virusnog miokardita sa mogućim spontanim oporavkom [13]. Senzitivnost antivirusnih antitela je niska i procenjena na osnovu više studija na 25-32% a specifičnost na 40% [52]. To govori za aktivni proces infekcije bilo gde u organizmu i ima doprinos mogućoj kauzalnoj dijagnozi samo uz jake dokaze zahvaćenosti miokarda putem važećih ESC kriterijuma za klinički suspektan miokarditis. U najznačajnijoj studiji na ovu temu, Mahfoud F. i saradnici [26] su ispitivali serologiju virusa i uporedivali je sa nalazom PCR putem endomikardne biopsije sa histološkim i imunohistohemijskim nalazom kod 124 pacijenta starosti  $40 \pm 15$  godina sa sumnjom na miokarditis. Virusni genom je detektovan u miokardu lančanom reakcijom polimeraze. Akutnu virusnu infekciju kardiotropnim virusima dijagnostikovali su putem IgM u

početnom uzorku ili serokonverzija IgG u narednom uzorku. Imunohistohemijski znaci upale bili su prisutni kod 54 pacijenta. Virusni genom je otkriven u miokardu 58 pacijenata (47%). Kod 20 pacijenata (16%), akutna virusna infekcija dijagnostikovana je serologijom, što je u skladu sa našim rezultatom od 18%. Ali samo kod 5 od 124 pacijenta (4%) postojali su serološki dokazi o infekciji istim virusom koju je otkrila EMB. Senzitivnost serologije virusa bila je samo 9% a specifičnost 77%. Nedostatak korelacije između serologije i EMB je dokaz protiv rutinske upotrebe virusne serologije kod svih pacijenata sa klinički suspektnim miokarditom. Senzitivnost virusne serologije je jako niska u odnosu na EKG i ehokardiografiju, a specifičnost umerena, te istu ne treba koristiti rutinski u evaluaciji miokardita, već u selekcionisanim slučajevima uz ESC kriterijume gde se ne radi CMR i EMB. Iz kliničkog iskustva se zna da je teško neke pacijente razuveriti da nemaju "Koksaki virus u srcu". Psihičko opterećenje pacijenata i vezivanja za "Koksaki bolest" za koji su ubedjeni da ga nose više godina samo na osnovu povećanih serumskih IgG antivirusnih antitela je kontraproduktivno sa socijalnomedicinskog stanovišta. Antisrčana antitela (AHA) nemaju ustanovljenu ulogu, jer se javljaju i u drugim bolestima (CAD, genetske CMP) a senzitivnost je slična kao i kod virusne serologije 25-30% i specifičnost oko 40% [52]. Međutim i sami patohistološki Dallas krititerijumi [52] bez imunohistologije i PCR imaju slabu senzitivnost 35 do 50% i dobру specifičnost 78 do 89%. Dopunjeni imunohistohemijom i PCR identifikacijom genoma virusa senzitivnost je zadovoljavajuća 65% do 70% a specifičnost 80 -100%. Nažalost čak i EMB ima lažno negativne nalaze, zavisno odakle su uzimani uzorci i da li je tehnički uzeto dovoljno tkiva.

Komparacijom grupe A i grupe B nije nađena statistički značajna razlika u ehokardiografskim parametrima, što znači da IgM antitela i serokonverzija ne ukazuju na teže forme miokardita. Nema do sada studija o ovom aspektu.

Cela grupa G klinički suspektnog miokardita u odnosu na kontrolnu grupu C ima statistički visoko značajno redukovane parametre globalne sistolne ( $EF=59,1 \pm 7,6$  vs.  $63 \pm 7,9$ ;  $p<0,001$ ) i longitudinalne sistolne funkcije ( $S'=6,9 \pm 1,3$  vs  $9,9 \pm 2,1$ ) što upućuje da ove suptilne promene mogu u svakodnevnoj

kliničkoj praksi da nas navedu da mislimo na miokarditis. U individualnoj distribuciji sistolna disfunkcija je upola manje zastupljena od dijastolne (15% Vs 31%). Dijastolna disfunkcija, uprkos kompleksnosti procene je još izraženije snažena u odnosu na kontrolnu grupu C, kada posmatramo najprezentativniji parametar E/e' ( $E/e' = 11,9 \pm 4,8$  vs.  $8,7 \pm 4,6$ ;  $p < 0,001$ ). Dilatacija leve pretkomore i leve komore su visoko značajno povećanih srednjih vrednosti u odnosu na kontrolnu grupu. Masa miokarda i indeks mase miokarda su moguće merilo edema miokarda kod miokardita i značano su većih srednjih vrednosti u ispitivanoj grupi vs. kontrolna grupa ( $121,8 \pm 28,5$  g/m<sup>2</sup> vs.  $98,1 \pm 20,2$ ,  $p < 0,001$ ) što je važno za postavljanje radne dijagnoze klinički suspektnog miokardita, praćenje toka bolesti i efekta lečenja. Sve ehokardiografske promene su, bez patognomoničnosti i specifičnosti za miokardit, ali imaju dobru dijagnostičku senzitivnost. Sposobnost ehokardiografskih parametara za predviđanje razvoja manifestne srčane insuficijencije mortaliteta i neželjenih KV događaja u populaciji inflamatorne kardiomiopatije je dokazana je u malom broju studija. Kod bolesnika sa klinički suspektnim miokarditom koji još nisu započeli lečenje srčane insuficijecije i/ili aritmija, potvrđena je povezanost i ejekcione frakcije i dijastolne disfunkcije sa KV mortalitetom [62,63,64]. Paradoksalno u skorašnjoj meta-analizi Chen-a WH. i srodnika prisustvo virusnog genoma ne pogoršava dugotrajnu prognozu pacijenata sa miokarditsom ili inflamatornom kardiomiopatijom. Ipak virus-pozitivni pacijenti koji nisu bili pod specifičnim antivirusnim tretmanom imaju lošiju prognozu od virus negativnih. Znači da rana dijagnoza prisustva virusne infekcije miokarda poboljšava prognozu pacijenata [64].

U ovom našem ispitivanju nismo imali konzistentne podatke o vrednost parametara kardijalnih biomarkera Troponina I i T kao i NT-pro BNP, što je objektivni nedostatak ove studije. Takođe tada nismo rutinski radili volumen indeks leve pretkomore (LAVI) koji je bolji pokazatelj dijastolne funkcije od dimenzije leve pretkomore. Ehokardiografija putem

deformacije miokarda spekl-treking tehnologijom (myocardial strain) će dati jači eho alat u evaluaciji klinički suspektnog miokarditisa.

### ZAKLJUČAK

Dijagnoza akutnih virusnih miokardita nije laka i postavlja se na osnovu kriterijuma za klinički suspektni miokarditis Evropskog udruženja kardiologa (ESC) koji uključuju kliničke prezentacije i 4 različite dijagnostičke kategorije, sa dominantnom ulogom EKG i ehokardiografije u svakodnevnoj kliničkoj praksi uz obavezno isključenje drugih kardiovaskularnih bolesti. Cela grupa klinički suspektnog miokarditisa G imala je visoko stistički značajno niže parametre sistolne i dijastolne funkcije u odnosu na kontrolnu grupu C. Dominirala je dijastolna disfunkcija leve komore u 31% gde je 17 pacijenata imalo težu dijastolnu disfunkciju gradus III i klinički srčanu insuficijenciju sa očuvanom ejekcionom frakcijom. Regionalna sistolna disfunkcija utvrđena je u 17% a globalna sistolna disfunkcija leve komore (EF<50%) kod 15% sa dilatacijom leve komore i kriterijumima za inflamatornu kardiomiopatiju. Promene u teksturi miokarda- hiperehogene zone miokarda i znaci fibroze-cicatrixu bili su prisutni u 13% ispitanih. te visoko značajno povećanje teledijastolne dimenzije leve komore, indeksa mase miokarda i dimenzije leve pretkomore Normalan ehokardiografski nalaz je imalo 24 (19%) pacijenta ali uz kliničke i EKG kriterijume za miokarditis. Ipak 81% pacijenata imalo je neku od ehokardiografskih patoloških promena, koje su specifičnije za dijagnozu od EKG promena. Normalan EKG i ehokardiografski nalaz ne mogu da služe za isključenje dijagnoze miokardita. Komparacijom podgrupa sa prisustvom dinamike titra antivirusnih IgM antitela (A) i bez iste (B) nije nađena statistički značajna razlika u ehokardiografskim parametrima. Senzitivnost IgM titra na kardiotropne viruse je jako niska i ne treba je koristiti u rutinskoj dijagnozi miokardita.

### LITERATURA:

1. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Rainieri C, Pini D, Sormani P, et al. Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis: multicenter lombardy registry.Circulation. 2018; 138(11):1088-1099. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319
2. Hosenpud JD, McAnulty JH, Niles NR. Unexpected myocardial disease in patients with life threatening arrhythmias. Br Heart J 1986;56(1):55-61. doi: 10.1136/hrt.56.1.55.

3. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hrurban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342(15):1077-84. doi: 10.1056/NEJM200004133421502.
4. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO et al : Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis. *Circulation* 2015;132(22):e273-80. doi: 10.1161/CIR.0000000000000239.
5. Harmon KG, Asif IM, Meleshewski JJ et al. Incidence and etiology of sudden cardiac arrest and death in High school Athletes in the United States. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1493-1502. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.07.021. Epub 2016 Sep 28.
6. Chandra N, Bastiaenen R, Papadakis M, Sharma S: Sudden cardiac death in young athletes: Practical challenges and diagnostic dilemmas. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):1027-2013. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1032.
7. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis Eur Heart J. 2008;29(17):2073-20 82. doi: 10.1093/eurheartj/ehn296. Epub 2008 Jul 9
8. Global Burden of Disease Study C. 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(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
9. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, 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):245-74. doi:10.1016/j.carpath.2011.10.001. Epub 2011 Dec 3.
10. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(9):779-92. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.074.
11. Caforio ALP, Pankweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, 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):2636-48. 2648a-2648d. doi: 10.1093/eurheartj/eht210. Epub 2013 Jul 3.
12. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020;13(11):e007405. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405. Epub 20 Nov 12.
13. Ikdawala NK, Stevenson LW and Loscalzo J. cardiomyopathy and myocarditis. IN: Jameson JL, Kasper DL, Lomgo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 20.th ed. New York: McGraw Hill; 2018.p. 1779-1797.
14. Richardson P, Mc Kenna W, Bristow M, 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(5):841-2. doi: 10.1161/01.cir.93.5.841.
15. Arbustini E, Agozzino M, Favalli V and Narula J. Myocarditis. IN: Valentim Fuster, Robert A. Harrington, Jagat Narula, Zubin J. Eapen, editors. *HURST'S The HEART*14th ed. New York: McGraw Hill; 2017.p. 1528-1560.
16. Raukar NP, Cooper LT. Implications of SARS-CoV-2-Associated Myocarditis in the Medical Evaluation of Athletes. *Sports Health*. 2021;13(2):145-148. doi: 10.1177/1941738120974747. Epub 2020 Nov 17.
17. Bhatia HS, Bui QM, King K, DeMaria A, Daniels LB. Subclinical left ventricular dysfunction in COVID-19. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2021;34:100770. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100770. Epub 2021 Mar 24.
18. Rathore SS, Rojas GA, Sondhi M, Pothuru S, Pydi R, Kancherla N, et al. Myocarditis associated with Covid-19 disease: A systematic review of published case reports and case series. *Int J Clin Pract*. 2021;e14470. doi: 10.1111/ijcp.14470.
19. Ozieranski K, Tyminska A, Jonik S, Marcolongo R, Baritussio A, Grabowski M, et al . Clinically Suspected Myocarditis in the Course of Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirus-2 Infection: Fact or Fiction? *J Card Fail*. 2021;27(1):92-96. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.11.002. Epub 2020 Nov 6.
20. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, ET AL. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1861-1862. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa286.
21. Leslie T Cooper and Kirk U. Knowlton, MYOCARDITIS IN: IN: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. *BRAUNWALD'S HEART DISEASE: A TEXTBOOK OF CARDIOVASCULAR MEDICINE* 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019 p 1617-1630.
22. Sanguineti F, Garot P, Mana M, et al. Cardiovascular magnetic resonance predictors of clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):78. doi: 10.1186/s12968-015-0185-2.
23. 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. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.10.015.
24. Mlczoček E, Darbandi-Mesri F, Luckner D, Salzer-Muhar U: NT-pro BNP in acute childhood myocarditis. *J Pediatr*. 2012; 160(1):178-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.065.
25. 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. doi: 10.1080/08916930701619235.
26. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehq493.
27. Marwick TH, De Maria AN, Blanchard DG and Zoghbi WA. Echocardiography, Dilated cardiomyopathy. IN: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ, editors. *HURST'S The HEART*14th ed. New York: McGraw Hill; 2017.p. 353-432.
28. Vojkan Čvorović i Ivan Stanković. *Transezofagijalna ehokardiografija* IN: Ivan Stanković, Aleksandar N. Nešković, Zorica Mladenović editors. *Klinička ehokardiografija* 1th ed. Beograd: ECHOS; 2021. p.477-490.
29. Escher F, Kasner M, Kühl U, Heymer J, Wilkenshoff U, Tschope C, Schultheiss HP. New echocardiographic findings correlate with intramyocardial inflammation in endomyocardial biopsies of patients with acute myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:875420. doi: 10.1155/2013/875420. Epub 2013 Mar 20.
30. Kasner M, Aleksandrov A, Escher F, Al-Saadi N, Makowski M, Spillmann F, et al. Multimodality imaging approach in the diagnosis of chronic myocarditis with preserved left ventricular ejection fraction (MCpEF): The role of 2D speckle-tracking echocardiography. *Int J Cardiol*. 2017;243:374-378. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.038.
31. Caspar T, Fichot M, Ohana M, El Ghannudi S, Morel O, Ohlmann P. Late Detection of Left Ventricular Dysfunction Using Two-Dimensional and Three-Dimensional Speckle-

- Tracking Echocardiography in Patients with History of Nonsevere Acute Myocarditis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(8):756-762. doi: 10.1016/j.echo.2017.04.002. Epub 2017 Jun 7.
32. Uziębło-Życzkowska B, Mielniczuk M, Ryczek R, Krzesiński P. Myocarditis successfully diagnosed and controlled with speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound.* 2020;18(1):19. doi: 10.1186/s12947-020-00203-4.
33. Trifunović-Zamaklar D, Gordana Krljanac. Analiza deformacije miokarda. IN: Ivan Stanković, Aleksandar N. Nešković, Zorica Mladenović editors. *Klinička ehokardiografija* 1th ed. Beograd: ECHOS; 2021. p.421-436.
34. Aquaro GD, Perfetti M, Camastrà G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, et al. Cardiac MR with late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY study. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(16):1977-1987. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.
35. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(16):1964-1976. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.050.
36. Frustaci A, Russo MA, chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009;30(16):1995-2002. doi: 10.1093/euroheartj/ehp249.
37. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/eihci/jev014.
38. Naghedi SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(12):1321-60. doi: 10.1093/eihci/jew082.
39. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *2019;32(1):1-64.* doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004. Epub 2018 Oct 1.
40. Dušan Bastač, Radosava Cvjetan i Angelina Stevanović. Izvođenje ehokardiografskog pregleda. IN: Ivan Stanković, Aleksandar N. Nešković, Zorica Mladenović editors. *Klinička ehokardiografija* 1th ed. Beograd: ECHOS; 2021. 71 .23-40.
41. Ischöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, Linthout S. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circulation Research.* 2019;124(11):1568-1583. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
42. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al.:Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008;118(6):639-48.. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769489.
43. Towbin JLA, Colan S, et al. Incidence, causes and outcome of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA.* 2006;296(15):1867-1876. doi: 10.1001/jama.296.15.1867.
44. 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):763-73. doi: 10.1007/s00392-016-0986-9.
45. Kuhl U, Paushchinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation.* 2005;112(13):1965-1970. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548156.
46. Kuhl U, Lassner D, von Schlippenback J, et al. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(14):1295-1296. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.026.
47. Cihakova D, Rose NR. Pathogenesis of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Adv Immunol.* 2008;99:95-114. doi: 10.1016/S0065-2776(08)00604-4.
48. Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, et al. Long-term evolution and prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis. *Circulation.* 2013;128(22):2384-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003092.
49. Caforio A, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J.* 2007;28(11):1326-33. doi: 10.1093/euroheartj/ehm076.
50. Thor Edvardsen : Cardiomyopathies, myocarditis and the transplanted heart IN John Camm et al. editors. *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, 3rd ed. 2019. p.457-460.
51. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(2):119-46. doi: 10.1093/ehjci/jeu210.
52. Peter Liu and Kenneth L. Baughman. Myocarditis IN Robert O. Bonow, Douglas L. Mann Douglas P. Zipes, Peter Libby editors. *BRAUNWALD'S HEART DISEASE: A TEXTBOOK OF CARDIOVASCULAR MEDICINE.* Philadelphia 9.th ed. 2012 p.1595-1610.
53. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al.: High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2005;111(7):887-93. doi: 10.1161/01.CIR.0000155616.07901.35.
54. Cavalcante JL, Marek J, Sheppard R, Starling RC, Mather PJ., Alexis JD et al. Diastolic function improvement is associated with favourable outcomes in patients with acute non-ischaemic cardiomyopathy: insights from the multicentre IMAC-2 trial *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(9):1027-35. doi: 10.1093/ehjci/jev311. /
55. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, et al. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol.* 1988;62(4):285-91. doi: 10.1016/0002-9149(88)90226-3.
56. 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):1604-15. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.007.
57. Abbate A, Sinagra G, Bussani R, et al. Apoptosis in patients with acute myocarditis. *Am J Cardiol.* 2009;104(7):995-1000. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.041.
58. Kim G, Ban GH, Lee HD, Sung SC, Kim H, Choi KH. Left ventricular end-diastolic dimension as a predictive factor of outcomes in children with acute myocarditis. *Cardiol Young* 2017;27(3):443-451. doi: 10.1017/S1047951116000706. Epub 2016 May 26.
59. McCarthy 3rd RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342(10):690-5. DOI: 10.1056/NEJM200003093421003.
60. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015; 131(10):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.

61. Ivanova SK, Angelova SG, Stoyanova AS, Georgieva IL, Nikolaeva-Glomb LK et al. Serological and Molecular Biological Studies of Parvovirus B19, Coxsackie B Viruses, and Adenoviruses as Potential Cardiotropic Viruses in Bulgaria. *Folia Med (Plovdiv)* 2016;58(4):250-256. doi: 10.1515/folmed-2016-0036
62. Younis A, Matetzky S, Mulla W, Masalha E, Afel Y, Chernomordik F, Fardman A, Goitein O, Ben-Zekry S, Peled Y, et al. Epidemiology characteristics and outcome of patients with clinically diagnosed acute myocarditis. *Am J Med.* 2020;133(4):492-499. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.015
63. White JA, Hansen R, Abdelhaleem A, Mikami Y, Peng M, Rivest S, Satriano A, et al. Natural history of myocardial injury and chamber remodeling in acute myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12(7):e008614. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008614.
64. Chen WH, Guo YS, Zhang DH and Zhang HJ. Long-Term Prognosis of Suspected Myocarditis and Cardiomyopathy Associated with Viral Infection of the Myocardial Tissue: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:9342792. doi: 10.1155/2019/9342792.