

VIROVÁ MYOKARDITIDA - ZÁHADNÉ ONEMOCNĚNÍ

prof. MUDr. Jiří Kvasnička, CSc.

I. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Virová myokarditida je dobře definovaným, ale často obtížně diagnostikovatelným onemocněním. Postihuje většinou mladé jedince s relativně nízkou incidencí. Experimentální nálezy z posledních let ujasnily komplikované biologické procesy, které mohou být virovým poškozením myokardu nastartovány. Klinické příznaky jsou značně variabilní a nespecifické. Někteří nemocní přicházejí k lékaři pod diagnózou akutního infarktu myokardu s normálním nálezem na koronárních arteriích, u některých se rozvine dysfunkce levé komory s různým klinickým průběhem, jiní mohou být v iniciálních stádiích nemoci asymptomatictí a projevem onemocnění myokardu může být teprve selhání levé komory při dilatované kardiomyopatii se špatnou prognózou. Prvým objektivním příznakem zánětu srdečního svalu může být nevýrazná elektrokardiografická (EKG) patologie – početné ektopické stahy, nevýrazné abnormality repolarizace nebo porucha atrioventrikulárního převodu (AV) vedení – ale také náhlá srdeční smrt. V současné době neposkytuje ani biopsie myokardu klíč k efektivní léčbě a její indikace je proto nejednoznačná. Na druhé straně lze doufat, že právě tkáňový vzorek myokardu, vyšetřený moderními imunohistochemickými a molekulárně biologickými metodami přinese údaje, nutné pro cílenou a efektivní léčbu.

Klíčová slova: myokarditida, nehistologická diagnóza, experimentální nálezy, klinické projevy.

VIRAL MYOCARDITIS - MYSTERIOUS DISORDER

Viral myocarditis is a well-defined pathological entity that is often difficult to recognize clinically. It is relatively rare and involves mainly young individuals. Recent experimental findings have improved understanding of the complicated biological processes triggered by the viral infection. Clinical symptoms and signs are highly variable and nonspecific. Some patients present with an acute myocardial infarction with normal coronaries, some develop a left ventricular dysfunction of nonuniform clinical course, others may initially be asymptomatic but end up in dilated cardiomyopathy with a grim prognosis. The only sign of acute myocarditis may be unimpressive EKG pathology – such as ectopics, abnormal repolarization or AV conduction impairment – but also a sudden death. At present, not even myocardial biopsy provides a clue for effective therapy and its indication is therefore equivocal. On the other hand, it is hoped that in the future a myocardial tissue specimen, examined by advanced immunohistological methods and by techniques of molecular biology, will provide data needed for effective treatment.

Key words: myocarditis, nonhistologic diagnosis, experimental findings, symptoms and signs.

Úvod

Před dvěma lety byla na Výročním sjezdu České kardiologické společnosti pracovní skupinou praktických lékařů vyžádána přednáška o myokarditidách. Od té doby se v české odborné literatuře objevilo téma myokarditidy ještě nejméně dvakrát, v zahraničním tisku byla v roce 2000 v New England Journal of Medicine publikována vynikající souborná práce (5). V lékařské veřejnosti tedy trvá zájem o myokarditidy. Vzhledem k tomu, že u dospělých je jejich výskyt nízký, je zajímavé položit si otázku, proč tomu tak je. Odpovědí může být samozřejmě několik. Je však možné, že právě závažnost nemoci, resp. jejích důsledků (dilatovaná kardiomyopatie) na jedné straně a nízký výskyt v každodenní praxi na straně druhé, nás neodbytně staví před otázku, zda je myokarditida skutečně tak vzácným onemocněním nebo zda jenom neděláme vše potřebné pro to, abychom ji diagnostikovali častěji. V tomto krátkém a trochu netradičně pojatém sdělení bude uveden stručný výčet známých faktů, ale také současný pohled na některé nevyjasněné otázky. Experimentální nálezy nelze opominout, protože mají často zcela evidentní implikace pro klinickou praxi.

Virová myokarditida: definice

Pojem myocarditis sám o sobě jasně říká, že jde o zánět srdečního svalu. Tím okamžikem však začíná problém. Co zánět srdečního svalu již je a co ještě není? Snaha o zave-

dení všeobecně přijatelných kritérií vedla v roce 1986 morfology k formulaci tzv. Dallaských kritérií (1). Podle nich je průkazný „zánětlivý infiltrát v myokardu s nekrózami nebo degenerativními změnami přítomných myocytů...“. Tato kritéria sice samotný pojem vymezují, ale nedovolují ani kvantifikaci ani eventuální další utřídění zánětu tak, jak je známe např. z biopsií na játrech. Pravděpodobně největší limitací histologie je disperzita zánětlivého nálezu v postiženém myokardu: zánět nepostihuje myokard difúzně, ale disperzně, v ložiskách. Ani odběr většího počtu biopsií vzorků nezaručuje záchyt ložiska a nevylučuje tedy možnost falešně negativního nálezu. Současná imunobiochemie a molekulární biologie nabízejí metodické postupy (imunohistochemické stanovení míry exprese HLA (Human Leucocyte Antigens) antigenů II. třídy (10, 24), adhezivních molekul na povrchu myocytu (20) a vyšší koncentrace cytokinů v intersticiu), kterými lze zánět myokardu pravděpodobně určit s větší spolehlivostí a s podstatně menším rizikem falešné negativity. Imunohistochemicky lze navíc charakterizovat tkáňovou odpověď, určit vlastnosti přítomných zánětlivých elementů a tím upřesnit charakter a snad i kvantifikovat probíhající zánět.

Průkaz zánětu myokardu ovšem neříká sám o sobě nic o možné souvislosti s virovým onemocněním. Při pozitivním biopsiálním průkazu zánětu myokardu je na virový původ často usuzováno z růstu protilátek proti kardiospecifickým virům (zejména enteroviry, ale také adenoviry i jiné).

To ale v současné době, kdy virovou deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) a ribonukleovou kyselinu (RNA) lze prokázat přímo v odebraném vzorku pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) (21, 23), nelze považovat za dostačující. Analýza tkáňového vzorku by tedy měla obsahovat nejenom odpověď na otázku, zda myokard je postižen zánětem, ale také na otázku, zda je myokarditida virového původu (průkaz virového DNA), zda trvá replikace viru (tj. o tom zda jde o aktivně probíhající virové onemocnění) nebo zda je naopak zánět projevem autoimunitních pochodů, které již s virovým patogenem nemusejí souviset (21). Průkaz aktivní virové infekce v myokardu má význam i pro predikci dalšího průběhu nemoci: signalizuje totiž nepříznivou prognózu (23).

Myokarditida v experimentu. V čem jsou nálezy relevantní pro klinika?

Inokulace kardiotropního RNA viru vede u imunosuprimovaných nebo vnímavých myši k průniku viru do myocyty a po translaci dochází uvnitř buňky ke tvorbě virového proteinu. Po opakovaných replikacích proniká někdy virus zpět do buněčného intersticia. V prvních 4 dnech dochází často k těžkému postižení myokardu a ke zhoršení funkce srdce až ke smrti zvířete, ačkoliv v myokardu samém ještě nedochází ke změnám histologicky identifikovatelným jako zánět(!). Typické histologické známky zánětu se rozvíjejí teprve v druhé fázi onemocnění, kdy do tkáně pronikají NK (natural killer) buňky a makrofágy, exprimující prozánětlivé cytokiny. NK buňky selektivně napadají a destrukují virem postižené myocyty. Důsledky jsou příznivé i nepříznivé: může být eliminován původce nemoci, zároveň jsou však poškozeny buňky, které dospělý organizmus nedovede plnohodnotně nahradit, a jsou obnažovány a modifikovány strukturální součásti buněk (mitochondrie, těžké řetězce myosinu, membránové receptory aj.), které mohou nastartovat autoimunitní procesy. Myokard je infiltrován T buňkami (cytotoxickými formami i „helpy“), exprimujícími CD4 nebo CD8 koreceptorové molekuly, na povrchu myocyty jsou ve zvýšené míře exprimovány HLA antigeny II. třídy a up-regulovány adhezivní molekuly indukované např. interferonem- γ . Proti virovému poškození myokardu se organizmus brání nejenom aktivací imunity buněčné, ale i imunity humorální. Je stimulována tvorba virus neutralizujících protilátek B lymfocyty (12).

Snaha organizmu o eliminaci viru je úspěšná jen někdy. Zhruba u 50% nemocných s několika měsíci trvajícím onemocněním vzbuzujícím klinické podezření na myokarditidu je v srdečním svalu stále prokazatelný virový genom. Na druhé straně však existují i nemocní, u kterých je klinicky jednoznačné podezření na původně virové onemocnění srdce, ale v době, kdy obtíže konečně přivedou pacienta k lékaři, již v ireverzibilně poškozené svalovině komor nelze nalézt ani virový genom ani změny charakteristické pro zánět. Nemocný je pak kvalifikován jako dilatovaná kardiomyopatie bez prokazatelné souvislosti s původně zánětlivým onemocněním srdečního svalu. Jde tedy o velmi komplexní a komplikovaný proces, kde jsou ve velmi delikátní

rovnováze mechanismy celulární a humorální imunity nutné pro eliminaci viru, procesy reparace postižené tkáně a potenciálně nebezpečné imunitní pochody spouštěné poškozením tkáně (5, 12).

Z těchto nálezu je ihned zřejmé, že klinicky běžně používaná imunosupresiva (např. kortikoidy) mohou mít v některých stadiích nemoci vliv příznivý (pokud potlačí autoimunitní děje poškozující myokard v době, kdy virus byl již eliminován), ale v jiných stadiích vliv vysloveně nepříznivý (pokud inhibují tvorbu virus neutralizujících protilátek, napomáhajících při eliminaci replikujícího se viru). Za těchto okolností nemůže ani průkaz aktivity imunitních dějů v myokardu být sám o sobě – tedy bez informace o aktivitě základního virového onemocnění – jednoznačnou indikací ke snaze o imunomodulaci, která proto není doporučována (9). Průkaz replikujícího se virového genomu v myokardu sice nabízí možnost kauzální protivirové léčby, její efektivita však dosud nebyla prokázána.

Klinické projevy myokarditidy. Kdy na myokarditidu myslet a jak ji diagnostikovat?

Klinický obraz myokarditid je velice různorodý. Uvedený výčet příznaků či syndromů, kterými se myokarditida může klinicky projevit, je uveden v arbitrárním pořadí podle předpokládané častosti. Je zřejmé, že nejčastější projevy jsou zároveň nejméně specifické.

Zvýšený výskyt ektopických stahů (síňových nebo komorových) nemá pravděpodobně sám o sobě u dospělých pacientů význam téměř žádný a u dětí menší, než je mu často přisuzován. Jde jednak o nález s velmi nízkou reprodukcibilitou – počet ektopických stahů zjišťovaný v několika dnech za sebou se obvykle značně liší (18), jednak o nález, který může souviset s izolovanou a někdy mikroskopickou abnormalitou vodivého systému nezářlivého původu. Za příznak svědčící pro myokarditidu lze zvýšený počet ektopických stahů považovat pouze v případě, kdy je abnormální nález opakovaně potvrzen holterovským monitorováním, kdy ektopie ustoupí spolu s ústupem jiných projevů myokarditidy a kdy je výskyt ektopií provázen dalšími příznaky zánětlivého postižení myokardu.

Nespecifické repolarizační změny EKG křivky jsou jako diagnostický prvek udávány pravděpodobně nejčastěji. Při bližší analýze však zjistíme, že jde pouze o značně rozšířenou, ale nijak nepotvrzenou domněnku: v literatuře totiž chybí práce, jež by u nemocných s „podezřelými“ EKG změnami zjišťovaly častost biopticky prokazatelné myokarditidy. Snad v jediné práci tohoto typu nalezl Nagawa a spol. v roce 1999 12 dětí, u kterých byly při rozsáhlém EKG screeningu zjištěny nespecifické repolarizační (STT) změny EKG. Myokarditida byla histologicky potvrzena u 4 dětí, jenom u 2 z nich byl současně abnormální nález při ultrazvukovém (UZ) vyšetření srdce (19). Tyto výsledky není snadné interpretovat. Byly negativní nálezy u 8 dětí falešně negativní nebo měly EKG změny jiný původ než zánět? Nelze vyloučit ani možnost, že u některých nemocných probíhají iniciační fáze klinicky málo symptomatické myokarditidy se subchronickým průběhem bez

výrazněji abnormálních nálezů na EKG. Sami jsme pozorovali nemocného s histologicky prokázanou myokarditidou, který při závažných klinických projevech dysfunkce levé komory měl při přijetí k hospitalizaci jen hraniční EKG křivku. Výrazné EKG změny se rozvinuly teprve ve 4. týdnu nemoci. Podobně jako početné ektopické stahy mohou mít i repolarizační abnormality na EKG diagnostickou cenu pouze tam, kde jde prokazatelně o čerstvou změnu (je nutno srovnat křivku se záznamem před začátkem onemocnění) a kde jsou navíc přítomny další příznaky zánětlivého postižení myokardu.

Reverzibilní porucha AV převodu (reverzibilní prodloužení PR intervalu) je jedním z mála relativně specifických EKG projevů zánětu myokardu. U nemocných s revmatickou myokarditidou provází prodloužení PR intervalu téměř vždy závažné postižení celého srdce. Prodloužení PR intervalu nesouvisící s medikací (z běžných léků prodlužuje AV převod digoxin, betablokátory, verapamil a diltiazem) by nás mělo nutit k opakovaným kontrolám EKG, umožňujícím posouzení reverzibility nálezu. Reverzibilní poruchy převodu jsou relativně časté u postižení srdce spirchetami při borelióze. Ireverzibilní porucha AV převodu může být projevem myokarditidy, ale také důsledkem degenerativních změn převodního systému.

Obraz akutního infarktu myokardu u mladých pacientů s negativním nálezem na koronarogramu je relativně častou, dobře definovanou, ale mnohdy opomíjenou klinickou manifestací myokarditidy (11). Dec ji biopticky prokázal u 11 z 34 takto diagnostikovaných pacientů (3). Pozitivní bioptické nálezy byly přítomny ve vysokém procentu nemocných (89 % při N = 18), vyšetřených v průběhu prvních 4 týdnů nemoci.

Klinické projevy (dušnost a měštnání v plicích) a **laboratorní průkaz poruchy systolické funkce levé komory** u nemocných bez známek koronární choroby (nejsou diagnostické Q vlny na EKG a je normální koronarogram) jsou důležitým komplexem příznaků s vysokou pravděpodobností pozitivního bioptického nálezu u nemocných, kde se prvé příznaky dysfunkce komory objevily několik dnů, nejvýš týdnů, před biopsií (15). Zvláštním typem onemocnění je **fulminantní myokarditida** (8), u které výrazná dysfunkce nezvětšené komory trvá několik dnů, vede k prudkému rozvoji těžkého plicního měštnání a je obvykle provázena hořečkou. Má při dlouhodobém sledování lepší prognózu než akutní myokarditida s pomalejším rozvojem klinických příznaků: 12 roků přežilo 93 % z 15 nemocných s fulminantní, ale jenom 45 % s pomaleji probíhající akutní myokarditidou (16). U nemocných, u kterých je interval mezi prvými příznaky selhání levé komory a bioptickým vyšetřením dlouhý, je nečastějším morfologickým nálezem dilatovaná kardiomyopatie, kde známky zánětu chybí. Může však jít i o onemocnění, které je v klasifikačním schématu WHO z roku 1995 uvedeno jako specifická „zánětlivá kardiomyopatie“. Histologickým vyšetřením 2 233 nemocných, kde byly známky srdečního selhání prvně zjištěny nejdéle 2 roky před biopsií, byly změny svědčící pro zánět srdečního svalu zjištěny jenom u 10 % vyšetřených.

Náhlá srdeční smrt. Postihuje zejména mladší jedince, kteří v době probíhajícího zánětu srdečního svalu jsou vystaveni větší fyzické zátěži (11, 4). Myokarditida je prokazována až u 5–20 % náhlých srdečních smrtí.

Výskyt a letalita nejčastějších klinických forem myokarditid

V diskuzi v roce 1973 prohlásil prof. Olson, tehdy přednosta patologie londýnského National Heart Institute, že lymfocytární (virová) myokarditida jako základní onemocnění vedoucí ke smrti dospělých neexistuje. I když to jistě není pravda, výrok se pravdě blíží: v sekčním materiálu Fingerlandova ústavu v Hradci Králové byla ze 47 433 pitev za posledních 50 let lymfocytární myokarditida příčinou smrti celkem 12×, z toho 10× u dětí a jenom 2× u dospělých. Navíc se zdá, že alespoň ve Spojených státech fatálně probíhajících lymfocytárních myokarditid ubývá, což je přisuzováno nižšímu výskytu virových pandemií postihujících myokard (17). Lymfocytární infiltrát lze nicméně zjistit až u 5–10 % jedinců, kteří v průběhu akutního virového onemocnění zemřou v důsledku úrazu. V populaci 20letých finských vojáků prezenční služby byla incidence biopticky neověřené akutní myokarditidy, probíhající pod obrazem akutního infarktu myokardu, 0,17/1000 jedinec-roků (11). V kohortách těchto nemocných však není popisován vyšší výskyt dilatované kardiomyopatie. Fulminantně probíhající myokarditida má ve Spojených státech incidenci 0,0001/1000 jedinec-roků a letalitu ještě zhruba 10× nižší (8). Náhlá srdeční smrt při větším fyzickém vypětí související s probíhající myokarditidou měla v uvedené finské studii incidenci asi 0,002/1000 jedinec-roků. Zdá se tedy, že u velké části nemocných proběhne myokarditida asymptomaticky nebo se symptomy nenutícími nemocného vyhledat kardiologa. U části z nich se rozvine dilatovaná kardiomyopatie s incidencí 0,02/1000 až 0,07/1000 jedinec-roků (7, 11).

Jak postupovat u nemocných s podezřením na myokarditidu?

Protože žádný z klinických projevů myokarditidy není zcela specifický, je třeba především vyloučit dobře léčitelná onemocnění, probíhající podobně. Ultrazvukovým vyšetřením a eventuálně koronarograficky je proto nutno vyloučit vrozené a chlopenní vady a koronární chorobu. Kromě toho je třeba zvážit využití dalších metod, které mohou pravděpodobnost zánětu srdečního svalu zvýšit: sérová hladina troponinu I i troponinu T je přínosnější než stanovení kardijspecifických enzymů (14, 22) a měla by být proto vyšetřena u všech nemocných s podezřením na myokarditidu (5). Cenná (ale drahá) může být antiomysinová scintigrafie (13) nebo vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) s kontrastem (6). Nejdůležitější informace přináší nepochybně biopsie myokardu, ta však není pro invazivitu jednoznačně indikována.

Antivirová, imunosupresivní ani imunomodulační terapie nejsou v současné době indikovány ani na podkladě histologického, imunohistochemického nebo molekulárně-bi-

ologického nálezu v biopticky odebraném vzorku myokardu, protože není evidence o tom, že by léčba nasazená dle bioptických nálezů zlepšila u léčených prognózu. Na druhé straně je vždy užitečné mít o nemoci s nejistou prognózou – a tou myokarditida vlastně vždy je – co nejvíc informací. Je třeba mít na paměti i to, že na pracovištích s programem transplantace srdce (kde biopsie myokardu je rutinním vyšetřením pro průkaz rejekce štěpu) je odběr tkáňových vzorků zatížen minimálním rizikem a jejich podrobné vyšetření je součástí běžného postupu.

I prosté **histologické vyšetření** myokardu má však svoji nepopíratelnou cenu: umožní nasadit cílenou léčbu tam, kde to je možné (např. při borelióze nebo sarkoidóze) nebo změni strategii léčebného postupu u onemocnění s velmi špatnou prognózou (urychlení transplantace srdce při obrovskobuněčné myokarditidě eventuálně amyloidóze). Při histologickém průkazu lymfocytární myokarditidy je, podobně jako u jiných autoimunních systémových onemocnění, jednoznačně indikován několikátý denní relativní klid, který budeme obtížněji doporučovat tam, kde histologická diagnóza chybí. Vyloučení větší fyzické zátěže by mělo pravděpodobně trvat do normalizace EKG nálezu u pacientů, kde myokarditida probíhá pod obrazem akutního in-

farktu myokardu, nebo do normalizace nebo alespoň stabilizace UZ nálezu na srdci u nemocných s myokarditidou provázenou systolickou dysfunkcí levé komory. Vzhledem k nízké incidenci všech forem myokarditidy však jednoznačná doporučení léčebného postupu opírající se o „evidence based“ informace chybí.

Závěr

Výskyt fatálních lymfocytárních myokarditid je zejména v dospělosti nízký a celosvětově pravděpodobně klesá. Naproti tomu prevalence i incidence dilatované kardiomyopatie, o jejíž patogenetické souvislosti s myokarditidou dnes pochybuje jen málokdo, jsou stále relativně vysoké. Je pravděpodobné, že dilatovaná kardiomyopatie je pozdním projevem virového poškození srdce, metody záchytu časných fází málo symptomatických myokarditid však nejsou známy. Lze doufat, že v budoucnu se bude efektivní léčba myokarditidy opírat o histologické, histochemické a molekulárně biologické nálezy v poškozeném myokardu. Pro obrovskou variabilitu klinického obrazu a průběhu nemoci a těžké důsledky nejméně symptomatických forem je myokarditida záhadným onemocněním.

Literatura

1. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1: 3–14.
2. Bowles NE, Richardson PJ, Olsen EGJ, Archard LC. Detection of Coxsackie-B-virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1986; 1: 1120–1123.
3. Dec GW, Pakacios IF, Fallon JT, et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histological correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985; 312: 885–890.
4. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1388–1392.
5. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1388–1398.
6. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, et al. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998; 97: 1802–1809.
7. Friman G, Wesslén L, Fohlman J, et al. The epidemiology of infectious myocarditis, lymphocytic myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl O): 36–41.
8. Hare JM, Baughman KL. Fulminant and acute myocarditis: the prognostic value of clinicopathological classification. *Hotline editorial. Eur Heart J* 2001; 22: 269–270.
9. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines: HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction – pharmacologic approaches. *J Card Fail* 2000; 5: 357–82. (See also Erratum *J Card Fail* 2000; 6: 74).
10. Herskowitz A, Ahmed-Ansari A, Neumann DA, et al. Induction of major histocompatibility complex antigens within the myocardium of patients with active myocarditis: a nonhistologic marker of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 624–632.
11. Karjalainen J, Hikkilä J. Incidence of three presentations of acute myocarditis in young men in military service. *Eur Heart J* 1999; 20: 1120–1125.
12. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death. Learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99: 1091–1100.
13. Kühl U, Lauer B, Souvatzoglou M, et al. Antimyosin scintigraphy and immunohistologic analysis of endomyocardial biopsy in patients with clinically suspected myocarditis – evidence of myocardial cell damage and inflammation in the absence of histologic signs of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1371–1376.
14. Lauer B, Niederau C, Kühl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354–1359.
15. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995; 333: 269–275.
16. McCarthy REI, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342: 690–695.
17. McCarthy REI, Hruban RH, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM. Association between the incidence of histopathologic myocarditis and non-polio enterovirus isolates in the United States (Abstr). *Circulation* 2000; 98 (Suppl I): I–296.
18. Morganroth J, Michelson EL, Horowitz LN, et al. Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopy frequency. *Circulation* 1978; 58: 408–414.
19. Nagawa M, Sato A, Ogawa H, et al. Detection and evaluation of asymptomatic myocarditis in schoolchildren: report of four cases. *Chest* 1999; 116: 340–345.
20. Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP, et al. Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 2124–2131.
21. Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation* 1999; 99: 889–895.
22. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163–168.
23. Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 2582–2589.
24. Wojnicz R, Niederau C, Kuehl U, et al. Immunohistological diagnosis of myocarditis: potential role of sarcolemmal induction of the MHC and ICAM-1 in the detection of autoimmune mediated myocyte injury. *Eur Heart J* 1998; 19: 1564–1572.