

# Estratègies contemporànies en el diagnòstic i el maneig de la miocarditis aguda en edat pediàtrica

Roger Esmel i Vilomara<sup>1, 2, 3</sup>, Ferran Gran Ipiña<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>Cardiologia pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>2</sup>Cardiologia pediàtrica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>3</sup>Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

## RESUM

**Introducció.** La miocarditis és una malaltia infreqüent i greu, amb taxes de mortalitat elevades i seqüeles rellevants, i a més manca d'un protocol diagnòstic i terapèutic universalment acceptat. Inicialment sol passar desapercibuda, ja que es confon amb patologia vírica banal, i posteriorment pot causar quadres molt greus. Abordar aquesta entitat planteja reptes des de la tria d'eines diagnòstiques fins a la gestió post-recuperació.

**Objectiu.** Aquest estudi explora l'evolució del concepte de miocarditis, les diverses causes i les estratègies diagnòstiques i terapèutiques des dels primers registres fins als coneixements contemporanis.

**Mètode.** Mitjançant una revisió bibliogràfica estructurada, s'analitza el concepte, les explicacions sobre causes i teories fisiopatològiques, i les diverses tècniques diagnòstiques i terapèutiques disponibles al llarg del temps.

**Resultats.** Les causes de la miocarditis són diverses, i inclou factors infecciosos i mecanismes immunològics; a més, en la seva fisiopatologia hi té un paper especial la resposta immunològica. Es destaca l'heterogeneïtat clínica, que caracteritza els diferents subgrups de miocarditis no complicada i complicada. Les eines diagnòstiques com la resonància magnètica i la biòpsia endomiocàrdica tenen un paper essencial per guiar el diagnòstic. Finalment, es destaca la variabilitat en les guies de maneig i les opcions terapèutiques, amb un èmfasi particular en l'ús de fàrmacs immunosupressors i antivirals.

**Conclusions.** La miocarditis en edat pediàtrica presenta desafiaments diagnòstics i múltiples opcions terapèutiques, amb graus variables d'evidència. La comprensió dels

mecanismes patològics és crucial per desenvolupar teràpies més eficaces. L'avenç continu en la recerca és essencial per millorar la gestió d'aquesta malaltia miocàrdica crítica.

**Paraules clau:** Miocarditis. Resonància magnètica. Biòpsia endomiocàrdica. Miocardiopatia inflamatòria. Insuficiència cardíaca.

## ESTRATEGIAS CONTEMPORÁNEAS EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA MIOCARDITIS AGUDA EN EDAD PEDIÁTRICA

**Introducción.** La miocarditis es una enfermedad infrecuente y grave, con elevadas tasas de mortalidad y secuelas relevantes, además de carecer de un protocolo diagnóstico y terapéutico universalmente aceptado. Inicialmente suele pasar desapercibida, confundiendo con patología vírica banal, pudiendo causar posteriormente cuadros muy severos. Su abordabilidad plantea retos desde la elección de herramientas diagnósticas hasta la gestión post-recuperación.

**Objetivo.** Este estudio explora la evolución del concepto de miocarditis, sus diversas causas y las estrategias diagnósticas y terapéuticas desde los primeros registros hasta los conocimientos contemporáneos.

**Método.** Mediante una revisión bibliográfica estructurada, se analiza el concepto, las explicaciones sobre causas y teorías fisiopatológicas, y las diversas técnicas diagnósticas y terapéuticas disponibles a lo largo del tiempo.

**Resultados.** Las causas de la miocarditis son diversas e incluyen factores infecciosos y mecanismos inmunológicos; además, en su fisiopatología tiene un papel especial la respuesta inmunológica. Se destaca la heterogeneidad clínica, caracterizando los diferentes subgrupos de miocarditis no complicada y complicada. Herramientas diagnósticas como la resonancia magnética y la biopsia endomiocárdica tienen un papel esencial para guiar el diagnóstico. Finalmente, se destaca la variabilidad en las guías de manejo y opciones terapéuticas, con énfasis particular en el uso de fármacos inmunosupresores y antivirales.

**Conclusiones.** La miocarditis en edad pediátrica presenta desafíos diagnósticos y múltiples opciones terapéuticas, con grados variables de evidencia. La comprensión de los mecanismos patológicos es crucial para desarrollar terapias más eficaces. El avance continuo en la investigación es esencial para mejorar la gestión de esta enfermedad miocárdica crítica.

**Palabras clave:** Miocarditis. Resonancia magnética. Biopsia endomiocárdica. Miocardiopatía inflamatoria. Insuficiencia cardíaca.

## Correspondència

Roger Esmel-Vilomara  
Cardiologia Pediàtrica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
C/ Sant Quintí, 89. 08025 Barcelona  
resmel@santpau.cat

Treball rebut: 24.01.2024 - Treball acceptat: 18.03.2024

Esmel-Vilomara R, Gran-Ipiña F.  
Estratègies contemporànies en el diagnòstic i el maneig de la miocarditis aguda en edat pediàtrica.  
Pediàtr Catalana. 2024;84(3):109-21.

## CONTEMPORARY STRATEGIES ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ACUTE MYOCARDITIS IN PEDIATRIC PATIENTS

**Introduction.** Myocarditis is an infrequent and serious disease, characterized by high mortality rates and significant sequelae, lacking a universally accepted diagnostic and therapeutic protocolized approach. It often goes unnoticed initially, being confused with common viral pathology and potentially leading to severe outcomes. Its manageability is challenging, from the selection of diagnostic tools to post-recovery care.

**Objective.** This study explores the evolution of the concept of myocarditis, its various causes, and diagnostic and therapeutic strategies from the earliest records to contemporary knowledge.

**Method.** Through a structured literature review, the concept, causes and pathophysiological theories are analyzed, as well as the different diagnostic and therapeutic techniques available over time.

**Results.** Myocarditis has diverse causes, including infectious factors and immunological mechanisms, with the immune response playing a crucial role in its pathophysiology. Clinical heterogeneity is emphasized, characterizing different subgroups of uncomplicated and complicated myocarditis. Diagnostic tools such as magnetic resonance imaging and endomyocardial biopsy play an essential role in guiding diagnosis. Finally, the variability in management guidelines and therapeutic options is highlighted, with a particular emphasis on the use of immunosuppressive drugs and antivirals.

**Conclusions.** Myocarditis in pediatric patients present diagnostic challenges and multiple therapeutic options, with varying levels of evidence. Understanding the pathological mechanisms is crucial for developing more effective therapies. Continuous advancement in research is essential to improve the management of this critical myocardial disease.

**Keywords:** Myocarditis. Magnetic resonance. Endomyocardial biopsy. Inflammatory cardiomyopathy. Heart failure.

## Introducció

La miocarditis és una malaltia caracteritzada per la lesió inflamatòria del miocardi, que també pot afectar el sistema de conducció i el pericardi<sup>1-3</sup>. Es tracta d'una malaltia poc freqüent i potencialment greu, amb altes taxes de mortalitat, seqüeles significatives com la miocardiopatia dilatada, i sense un protocol terapèutic d'acceptació universal<sup>4-5</sup>. A més, sol passar desapercibuda, ja que es confon amb patologia vírica banal fins en el 83% de les primeres valoracions mèdiques<sup>6</sup>, incloent-hi les valoracions que es fan durant el quadre viral que pot precedir la miocarditis. Atès que té una clínica heterogènia<sup>3, 7</sup>, la manera d'abordar-la representa un repte, des de l'elecció dels estudis diagnòstics adequats fins a l'agressivitat de la intervenció i l'abast del seguiment després de la recuperació<sup>5</sup>.

L'evidència científica en relació amb la miocarditis en pediatria és reduïda, i la seva gravetat i la baixa incidència impedeixen l'elaboració d'estudis robustos. A més, rarament es fa un diagnòstic histopatològic i la resta d'estudis són poc específics. Donada la variabilitat dels criteris diagnòstics pediàtrics estandarditzats i les diferències en la interpretació, les definicions han anat canviant al llarg dels darrers anys<sup>1, 8</sup>.

Les més acceptades són:

- **Miocarditis aguda:** malaltia inflamatòria del miocardi diagnosticada per criteris histològics, immunològics o immunohistoquímics<sup>7</sup>. Es considera aguda quan la durada és inferior a un mes<sup>1</sup>.
- **Miocardiopatia inflamatòria:** diagnòstic histològic (miocarditis) i també funcional, caracteritzat per la inflamació miocàrdica associada a disfunció sistòlica i/o diastòlica i remodelat ventricular<sup>2, 7, 9</sup>. Aquest diagnòstic no és exclusiu, sinó que és compatible amb d'altres (miocardiopatia dilatada, miocardiopatia no dilatada del ventricle esquerre, etc.)<sup>7</sup>.
- **Miocardiopatia inflamatòria crònica:** afectació clínica persistent (> 1 mes) que, atès el remodelat ventricular progressiu, sol consistir en insuficiència cardíaca (IC) crònica amb estabilitat hemodinàmica. Els canvis histològics demostren inflamació crònica (infiltrats inflamatoris menys marcats juntament amb fibrosi, hipertròfia dels miòcits o necrosi)<sup>1, 10</sup>.

L'objectiu d'aquesta revisió és analitzar l'evidència actual sobre el diagnòstic i el tractament de la miocarditis aguda per ajudar els pediatres a enfocar aquesta entitat en la pràctica clínica.

## Epidemiologia

La incidència real és difícil de calcular ja que els criteris diagnòstics són divergents<sup>8</sup> i pot ser infradiagnosticada<sup>6</sup>, però s'estima una incidència pediàtrica de 2 de cada 100.000 infants/any<sup>11</sup>. La incidència augmenta amb l'edat, tot i que s'observen dos pics: abans dels 2 anys i a partir dels 13<sup>8, 11-12</sup>. La proporció de cada gènere sol ser equivalent fins als 6 anys, però a partir d'aquest moment la proporció masculina augmenta fins al 64-77%<sup>11, 13</sup>, i a més el sexe masculí presenta un pronòstic pitjor.

## Etiologia

Malgrat que l'etiologia sovint roman sense determinar, hi ha múltiples agents infecciosos, malalties sistèmiques, fàrmacs i tòxics que poden causar la malaltia (Taula I)<sup>2-3, 14</sup>. Les causes infeccioses són les principals, i els virus són els agents més destacats<sup>5, 7</sup>. La prevalença i la proporció de les diferents etiologies poden variar amb el temps i amb les àrees geogràfiques, responent a epidèmies, malalties endèmiques o a l'ús de certs fàrmacs<sup>1-2, 15</sup>. Pel que fa als virus, la predominança d'adenovirus i enterovirus observada als estudis més antics ha estat superada darrerament pel parvovirus B19 (PVB19) i l'herpesvirus humà 6, juntament amb el recent SARS-CoV-2<sup>2, 15-18</sup>. A causa de l'escàs ús de la biòpsia endomiocàrdica (BEM) i l'anàlisi microbiològica de les mostres obtingudes, la distribució etiològica de la miocarditis és, en gran mesura, desconeguda<sup>9</sup>.

TAULA I

**Causes de miocarditis** <sup>5, 7, 9</sup>

Miocarditis infecciosa	
<b>Virus</b>	<i>ADN virus:</i> parvovirus B19, herpesvirus (herpesvirus humà 6, citomegalovirus, herpesvirus simple, virus varicel·la-zòster), adenovirus, virus Epstein-Barr, virus de la verola, virus vacunals. <i>ARN virus:</i> enterovirus (coxsackievirus A i B), coronavirus (SARS-Cov-2), influença A, B i C, poliovirus, virus respiratori sincitial, virus de la parotiditis, del xarampió, de la rubèola, de l'hepatitis, del dengue, de la febre groga, del chikungunya, de la ràbia, de la febre de Lassa, de Junin, i de la immunodeficiència humana (VIH).
<b>Bacteris</b>	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, Chlamydia, Clostridium difficile, Salmonella, Corynebacterium diphtheriae, Haemophilus influenzae, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Francisella tularensis, Brucella, Borrelia burgdorferi</i> (malaltia de Lyme) i <i>recurrentis, Treponema pallidum</i> (sífilis), <i>Leptospira</i> (malaltia de Weil), <i>Coxiella burnetii</i> (febre Q), <i>Rickettsia rickettsii</i> (febre de les Muntanyes Rocalloses) i <i>tsutsugamuschi</i> .
<b>Paràsits</b>	<i>Trichinella spiralis, Taenia solium, Echinococcus granulosus.</i>
<b>Fongs</b>	<i>Actinomyces, Aspergillus, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Histoplasma, Cryptococcus,</i> mucormicosi, <i>Strongyloides, Nocardia, Sporothrix.</i>
<b>Protozous</b>	<i>Trypanosoma cruzi</i> (malaltia de Chagas), <i>Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmania, Balantidium, Sacrocystis, Plasmodium falciparum</i> (malària).
Miocarditis autoimmunitària	
<b>Associada a malalties autoimmunitàries o trastorns de la immunitat</b>	Lupus eritematós sistèmic, artritis reumatoide, granulomatosi eosinofílica amb poliangiïtis (Churg-Strauss), granulomatosi amb poliangiïtis (Wegener), malaltia de Kawasaki, malaltia inflamatòria intestinal, esclerodèrmia, polimiositis, miastènia gravis, tirotoxicosi, sarcoïdosi, miocarditis de cèl·lules gegants, febre reumàtica.
<b>Eosinofílica</b>	Hipersensibilitat: fàrmacs (beta-lactàmics, tetraciclins, fluoroquinolones, colquicina, furosemda, isoniazida, lidocaïna, sulfonamides, fenitoïna, fenilbutazona, metildopa, tiazides, amitriptilina), toxoide tetànic, vacunes, malaltia del sèrum. Síndrome hipereosinofílica.
<b>Mediada per autoantígens</b>	Post-trasplantament.
Miocarditis tòxica	
<b>Fàrmacs</b>	Ciclofosfamida, inhibidors de punts de control immunitari (ICI), antraciclins, fluorouracil, liti, catecolamines, hematina, interleucina-2, clozapina.
<b>Drogues</b>	Amfetamines, cocaïna, alcohol.
<b>Metalls pesants</b>	Coure, ferro, plom.
<b>Hormones</b>	Feocromocitoma, dèficit de vitamina B1 (beri-beri).
<b>Agents físics</b>	Radiació, descàrrega elèctrica.
<b>Miscel·lània</b>	Picades d'escorpi, d'abelles, vespes o aranyes, mossegades de serp, monòxid de carboni, fòsfor, arsènic, azida de sodi, inhalació d'hidrocarburs.

## Fisiopatologia

La fisiopatologia de la miocarditis (Fig. 1) varia segons cada causa específica <sup>5</sup>. Pel que fa a les miocarditis víriques, que són les més freqüents, cal distingir entre:

- **Miocarditis mediada per virus:** citotoxicitat viral directa a nivell miocàrdic. Actualment no se sap quins virus, a part dels enterovirus, podrien causar dany miocàrdic directe <sup>1, 9</sup>.
- **Miocarditis immunomediada:** dany causat per la resposta immunitària desencadenada per infeccions víriques (per exemple, grip o coronavirus), en absència de genoma viral al miocardi <sup>2-3</sup>.

Excepte els enterovirus (com ara el coxsackievirus), la capacitat dels quals de causar dany miocàrdic

directe s'ha demostrat <sup>7</sup>, l'evidència actual suggereix que les reaccions immunomediades són el mecanisme causal principal per a la resta de virus. Tot i que encara hi ha certa controvèrsia, se sospita que el mecanisme causal de la lesió miocàrdica seria el mimetisme molecular entre antígens vírics i cardíacs, que causaria una infiltració autoreactiva de limfòcits T al miocardi, faria progressar la inflamació i contribuiria al remodelat patològic del miocardi <sup>1-3, 19</sup>. El PVB19, el virus més comú en aquest àmbit, podria causar miocarditis tant mediada per virus com immunomediada, sobretot en els infants <sup>1, 17, 20</sup>.

El mecanisme fisiopatològic més estudiat és el del coxsackievirus. El virus penetra al miocardi utilitzant els receptors CAR (receptors de coxsackievirus i adenovirus), altament expressats en teixit cardíac <sup>21</sup>, i causa necrosi de miòcits per la replicació viral (**meca-**

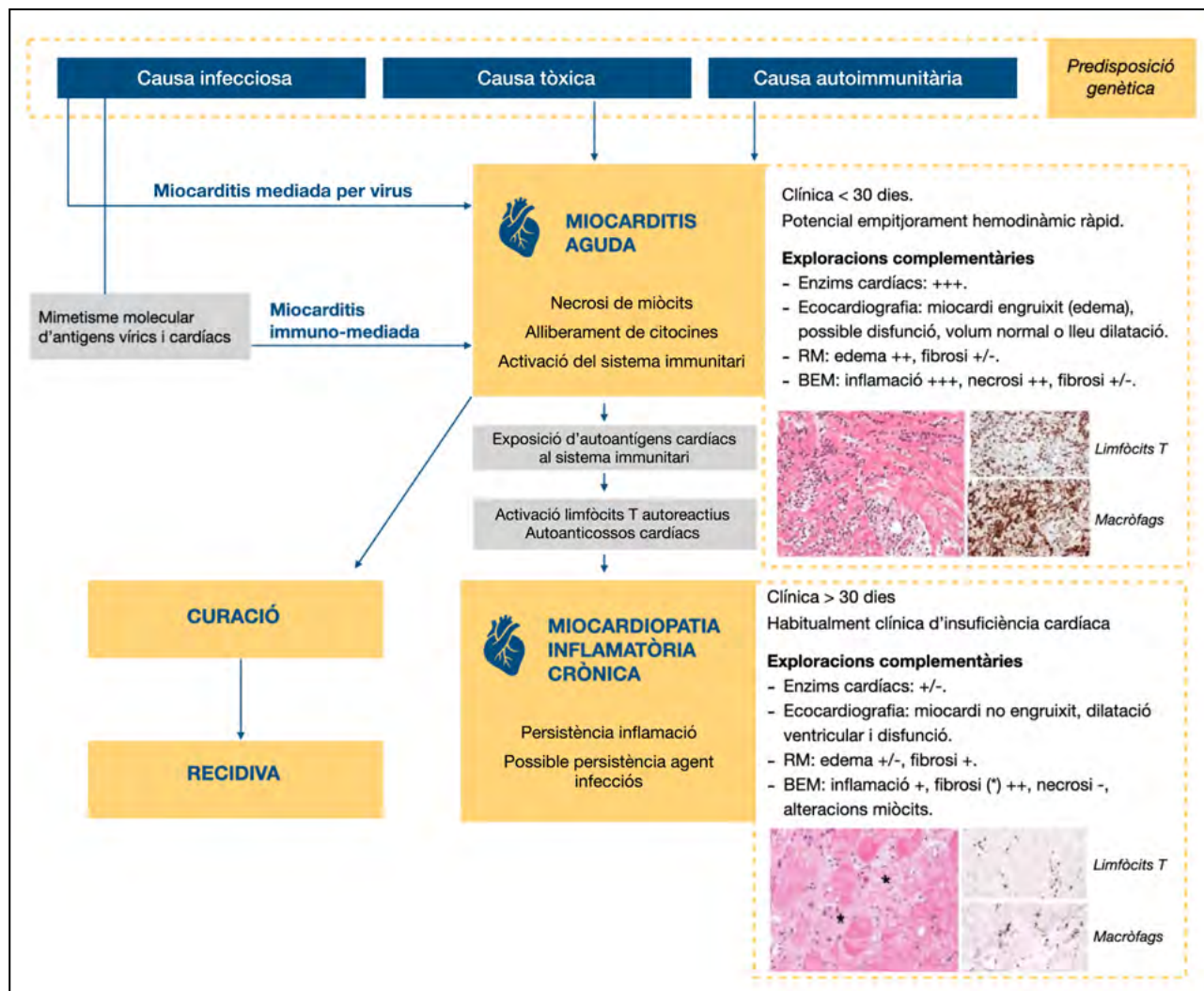


Fig. 1. Fisiopatologia de la miocarditis<sup>4,7</sup>. RM: ressonància magnètica; BEM: biòpsia endomiocàrdica.

nisme mediat per virus) les primeres dues setmanes<sup>22</sup>. L'expressió del receptor CAR, implicat en la cardiomorfogènesi, és màxima en el període perinatal i disminueix amb l'edat, per això afecta sobretot els noutats<sup>16, 21</sup>.

Seguidament, la lesió vírica del miocardi provoca una resposta inflamatòria patològica que inclou el sistema immunitari innat i l'adaptatiu (**mecanisme immunomeditat**). El sistema immunitari innat s'activa mitjançant TLR (receptors de tipus Toll), especialment els TLR-3 i TLR-4, que detecten patrons moleculars associats a patògens o a dany cel·lular. Quan s'activen les cèl·lules *natural killer* (NK) i els macròfags, s'allibera interferó de tipus I en l'intent d'eliminar el virus. Posteriorment es desencadena la resposta immunitària adaptativa amb la proliferació de limfòcits T i B antigen específics. És important destacar que, en aquest punt, les cèl·lules T poden atacar tant proteïnes virals com el miocardi mateix, mitjançant el mimetisme molecular. Els miòcits que queden danyats alliberen miosina, que actua com a lligand per als TLR, i potencien la resposta inflamatò-

ria<sup>2, 5, 7, 9</sup>. L'activació de cèl·lules B i la producció d'autoanticossos cardíacs (per exemple, contra la miosina o els receptors  $\beta$ 1-adrenèrgics) contribueixen a perpetuar la inflamació miocàrdica, especialment si persisteix la replicació viral, i s'associen a un pitjor pronòstic i un risc més alt de desembocar en una disfunció miocàrdica crònica<sup>7, 22-23</sup>.

### Genètica cardiovascular

Estudis recents han demostrat que entre el 8% i el 22% dels pacients inicialment diagnosticats de miocarditis poden ser portadors de variants genètiques patogèniques en gens associats a miocardiopaties, fet que comporta un pronòstic pitjor<sup>24-25</sup>. És possible que els portadors romanguin asimptomàtics fins a l'aparició d'un desencadenant ambiental, i l'activació de la cascada inflamatòria i la resposta immunitària són els causants de disfunció miocàrdica en pacients predisposats genèticament<sup>25</sup>. D'altra banda, la detecció d'inflamació en pacients amb miocardiopatia dilatada o amb miocardiopatia arritmogènica del ventricle dret pot conduir a diagnòstics erronis de

TAULA II

Síntomes i signes més freqüents en població pediàtrica<sup>5</sup>

Síntomes	Signes	Esdeveniments associats
Fatiga (25-70%)	Taquipnea (52-60%)	Pròdroms virals (41-69%)
Dificultat respiratòria (35-69%)	Taquicàrdia (32-57%)	Arrítmies (11-45%)
Febre (31-58%)	Hepatomegàlia (21-50%)	Síncope (4-10%)
Nàusees, vòmits, dolor abdominal (28-48%)	Destret respiratori (21-47%)	Mort sobtada cardíaca (% desconegut en edat pediàtrica)
Rinorrea (38-44%)	Buf cardíac (26%)	
Dolor toràcic (24-42%)	Ritme de galop (20%)	
Dispnea (22-25%)	Polsos disminuïts (16-21%)	
Tos (17-44%)	Edemes (7%)	
Palpitacions (16%)	Cianosi (2%)	
Diarrea (8%)		

miocarditis, ja que la inflamació pot ser desencadenada per la IC mateix<sup>24, 26</sup>. Així doncs, es planteja la qüestió de si la miocarditis pot ser el resultat d'una predisposició genètica o si els criteris histològics actuals són poc específics i poden provocar diagnòstics erronis de miocarditis.

### Clínica

La presentació clínica (Taula II) pot variar de formes asimptomàtiques o subclíniques a xoc cardiogènic<sup>1, 5, 7</sup>, i també és una causa relativament freqüent de mort sobtada en joves (6-10% en sèries basades en autòpsies)<sup>27</sup>. Els signes i els símptomes presents són heterogenis i inespecífics, per la qual cosa la malaltia pot passar desapercebuda<sup>6, 22</sup>. S'estima que entre el 41% i el 69% dels casos pediàtrics de miocarditis estan precedits per pròdroms virals, sovint febrils<sup>5, 28</sup>.

Les miocarditis es poden classificar en no complicades i complicades (disfunció ventricular, trastorns del ritme o xoc cardiogènic)<sup>1, 7, 29</sup>. Comparant-ho amb la població adulta, els infants solen presentar quadres més greus, sobretot els lactants, que presenten miocarditis complicades en el 38% dels casos<sup>8</sup>. Se'n poden identificar quatre grans grups:

- Miocarditis no complicada o pseudoinfart:** dolor toràcic associat a alteracions electrocardiogràfiques (sovint elevació del segment ST) i elevació de troponines. Representen la majoria de casos<sup>3, 29</sup> i solen afectar els més grans de 10 anys<sup>4</sup>.
- Complicada amb patró cardiomiopàtic:** comporta disfunció sistòlica i clínica d'IC<sup>3, 29</sup>.
- Complicada amb trastorns del ritme:** sobretot taquicàrdies ventriculars i supraventriculars. Els bloquejos auriculoventriculars solen ser una presentació rara<sup>8, 30</sup>. Els trastorns del ritme poden aparèixer durant tot l'ingrés i tenen risc de recurrència després de l'alta<sup>30</sup>.

4. **Fulminant:** inestabilitat hemodinàmica per xoc cardiogènic, que requereix inòtrops o assistència mecànica circulatòria (AMC)<sup>10, 31</sup>. És més freqüent en població pediàtrica que en adults i comporta un elevat risc de mort o transplantament<sup>10, 13</sup>.

### Diagnòstic

Si bé els experts encara divergeixen entre advocar per una definició histològica o una de principalment clínica, en la pràctica clínica habitual el diagnòstic se sol basar principalment en la clínica, l'elevació de troponines i la identificació no invasiva d'inflamació mitjançant ressonància magnètica (RM)<sup>3, 12-13</sup>. La figura 2 mostra un esquema del diagnòstic, el maneig i el seguiment de la miocarditis aguda.

A nivell teòric, la guia americana pediàtrica del 2021<sup>5</sup> reconeix quatre estrats per arribar al diagnòstic: possible miocarditis, sospita clínica, sospita clínica confirmada per RM i confirmada per biòpsia. Així i tot, un resultat negatiu de la BEM o de la RM no necessàriament descartaria el diagnòstic. En canvi, a Europa, les darreres guies<sup>7</sup> són del 2013 i estan enfocades al pacient adult, i diferencien essencialment entre sospita clínica i diagnòstic confirmat histològicament, sempre havent descartat abans altres cardiopaties. La sospita clínica de miocarditis inclou criteris clínics i troballes compatibles en proves diagnòstiques (biomarcadors, ECG, ecocardiografia o RM).

### Exploracions complementàries

#### Radiografia de tòrax

La troballa més freqüent sol ser cardiomegàlia<sup>4, 6</sup>.

#### Electrocardiograma

Imprescindible davant d'una sospita de miocarditis. Està alterat entre el 85% i el 96% dels casos, tot i que les troballes no són específiques<sup>3, 18, 29</sup>. Mentre

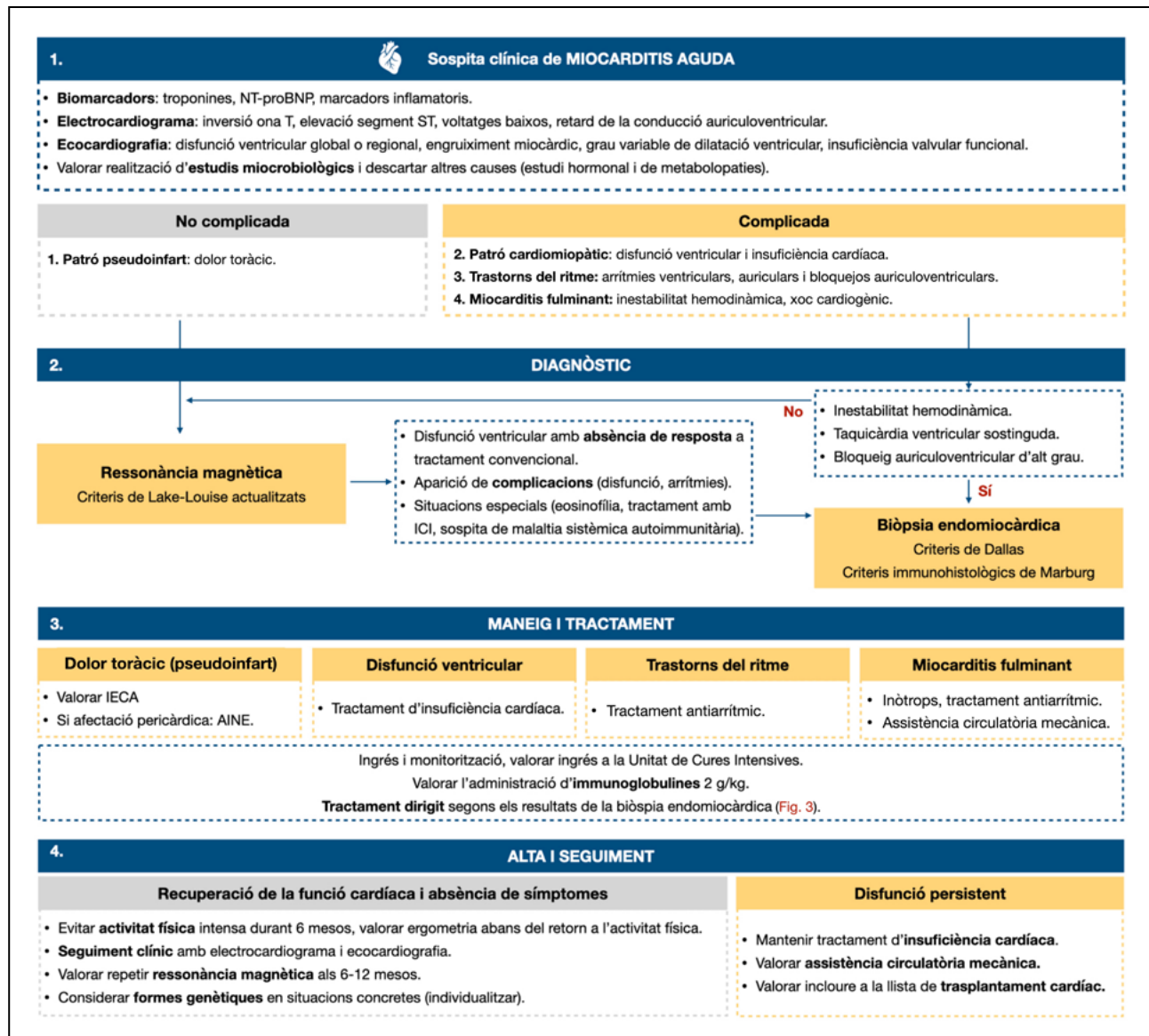


Fig. 2. Esquema del diagnòstic, maneig i seguiment de la miocarditis aguda<sup>3,5</sup>.  
 ICI: inhibidors de punts de control immunitari; IECA: inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina; AINE: antiinflamatoris no esteroïdes.

que en adults destaca l'elevació còncava i generalitzada del segment ST<sup>7,18,29</sup>, en pediatria s'han descrit amb més freqüència altres patrons, com la inversió de l'ona T o la disminució dels voltatges<sup>5,17</sup>. La presència de fibril·lació o taquicàrdia ventricular, supra-ventricular, bloqueig auriculoventricular i alteracions de la conducció intraventricular (QRS >120ms) suggereixen formes d'alt risc<sup>5,10,32</sup>.

### Biomarcadors analítics

Encara que poden identificar dany miocàrdic i ajudar amb el diagnòstic, no tenen especificitat per diferenciar la miocarditis d'altres causes de disfunció miocàrdica<sup>4-5,7,33</sup>.

- Marcadors inflamatoris (proteïna C reactiva, velocitat de sedimentació globular, leucòcits): la seva elevació es pot atribuir a qualsevol causa inflamatòria<sup>5,7,33</sup>.

- Marcadors de necrosi miocàrdica (troponines, creatina-cinasa): les troponines es troben elevades entre el 64% i el 100% dels pacients<sup>3-4</sup> i són altament sensibles al dany cardíac. Els seus nivells es correlacionen amb el risc de mortalitat o de requerir AMC, però no amb la disfunció o les arrítmies<sup>12,34</sup>. La creatina-cinasa és menys sensible i específica<sup>4,7</sup>.
- Propèptid natriurètic tipus B N-terminal (NT-pro-BNP): reflecteix la sobrecàrrega ventricular de pressió i volum i els nivells elevats s'associen amb un pitjor pronòstic<sup>12,33</sup>.

### Ecocardiografia

Tot i que les troballes no són específiques<sup>35</sup>, continua sent una eina diagnòstica de primera línia, imprescindible per al seguiment<sup>7,33</sup>. El ventall d'alteracions ecogràfiques inclou<sup>3,5</sup>:

- Disfunció sistodiastòlica de ventricle esquerre o biventricular, incloent-hi segmentarisme. L'estudi bidimensional de seguiment de píxels ecogràfics (*speckle-tracking*) aporta un valor afegit, sobretot en pacients amb fracció d'ejecció preservada, ja que l'*strain* longitudinal global s'ha relacionat amb la quantitat d'edema miocàrdic<sup>10-18</sup>.
- Dilatació ventricular esquerra, tot i que en fases inicials pot no estar present<sup>5</sup>.
- Engruiximent miocàrdic i hiperecogenicitat, per edema de la paret.
- Vessament pericàrdic.
- Insuficiència funcional en vàlvules auriculoventriculars.

### Estudis microbiològics

Les serologies en sang perifèrica rarament són informatives, excepte en el cas que se sospiti directament un determinat agent causal, però encara que no impliquin una infecció miocàrdica indiquen la interacció del sistema immunitari amb un agent infecciosos. Tot i que les guies clíniques actuals no les recomanen per la manca d'utilitat diagnòstica i sobretot d'especificitat, en la pràctica clínica se solen fer rutinàriament<sup>7, 33</sup>.

Pel que fa a la PCR (reacció en cadena de la polimerasa) pels virus implicats en la miocarditis, permet identificar el genoma viral en sang perifèrica, femta i secrecions respiratòries en aproximadament un terç dels pacients. Se sol utilitzar com a substitut de la PCR en teixit miocàrdic (que s'explica més endavant), tot i que la correlació de les mostres perifèriques amb la malaltia és pobra i no hauria de substituir la PCR viral en miocardi, tret que la realització de BEM fos inviable<sup>5, 7, 17</sup>.

### Tomografia per emissió de positrons (PET)

Es podria considerar com a alternativa en els pacients estables que presentin contraindicació per la RM o davant de la sospita de malalties autoimmunitàries sistèmiques amb afectació potencial d'altres òrgans (sobretot sarcoïdosi)<sup>1, 7, 33</sup>.

### Biòpsia endomiocàrdica (BEM)

És l'estàndard de referència per al diagnòstic de miocarditis, ja que és l'únic mètode que permet alhora confirmar la inflamació i identificar l'etiologia subjacent<sup>2, 5, 7, 36</sup>.

Donada la naturalesa focal i irregular de la inflamació en el miocardi, se suggereix la presa de cinc o més mostres de teixit per reduir l'error de mostreig de la biòpsia i augmentar-ne la sensibilitat<sup>7, 37-38</sup>. El risc de complicacions en centres experts està situat en l'1% i el 2% en adults i solen consistir en arrítmies, vessament pericàrdic o taponament per perforació, trauma valvular i bloqueig auriculoventricular transitori, a part de les complicacions locals al punt de punció<sup>36-38</sup>. Són més freqüents en els pacients més inestables hemodinàmicament<sup>38</sup>.

La BEM està molt infrautilitzada<sup>1, 29</sup>, i de fet, en població pediàtrica el diagnòstic sovint es basa només en la clínica, ja que la BEM es percep com un procediment d'alt risc<sup>12-13</sup>. Actualment, el paper que té en la determinació de l'etiologia de la IC en nadons i lactants encara és poc definit<sup>5</sup>. Les seves indicacions segons les diferents guies clíniques es presenten a la taula III.

S'han proposat diferents criteris i procediments per al diagnòstic:

**Criteris de Dallas:** presència d'infiltrat inflamatori associat a degeneració dels miòcits adjacents i necrosi d'origen no isquèmic<sup>39</sup>.

TAULA III

#### Indicacions per a la realització de biòpsia endomiocàrdica

ESC Position Statement (2013) <sup>7</sup>	AHA Scientific Statement (2020) <sup>31</sup>	Expert Consensus Document (2020) <sup>1</sup>	Trilateral Cooperation Project (ESC, HFSA, JHFS) <sup>38</sup>
Tots els pacients amb sospita clínica de miocarditis, independentment de la presentació clínica. Es pot valorar repetir per controlar la resposta al tractament etiològic dirigit o si se sospita un error de mostreig en un pacient amb IC d'evolució inexplicada.	Miocardiopatia aguda inexplicada amb: – Requeriment d'inotrópics o AMC. – BAV de segon grau Mobitz 2 o superior. – Taquicàrdia ventricular sostinguda o simptomàtica. – Manca de resposta al tractament en 1-2 setmanes. Davant la sospita de situacions especials: miocarditis eosinofílica, per hidroxicloroquina i sarcoïdosi.	Miocarditis complicada: – Fulminant (xoc cardiogènic). – IC aguda. – Arrítmies ventriculars. – BAV d'alt grau. Situacions especials: miocarditis associada a ICI, eosinofílica. Formes persistents o recurrents.	Miocarditis complicada: – Fulminant (xoc cardiogènic). – IC aguda. – Arrítmies ventriculars. – BAV d'alt grau. També es pot considerar en pacients estables davant de la sospita de miocarditis.

ESC: *European Society of Cardiology*; IC: insuficiència cardíaca; AHA: *American Heart Association*; AMC: assistència mecànica circulatòria; BAV: bloqueig auriculoventricular; ICI: inhibidors de punts de control immunitari; HFSA: *Heart Failure Society of America*; JHFS: *Japanese Heart Failure Society*.

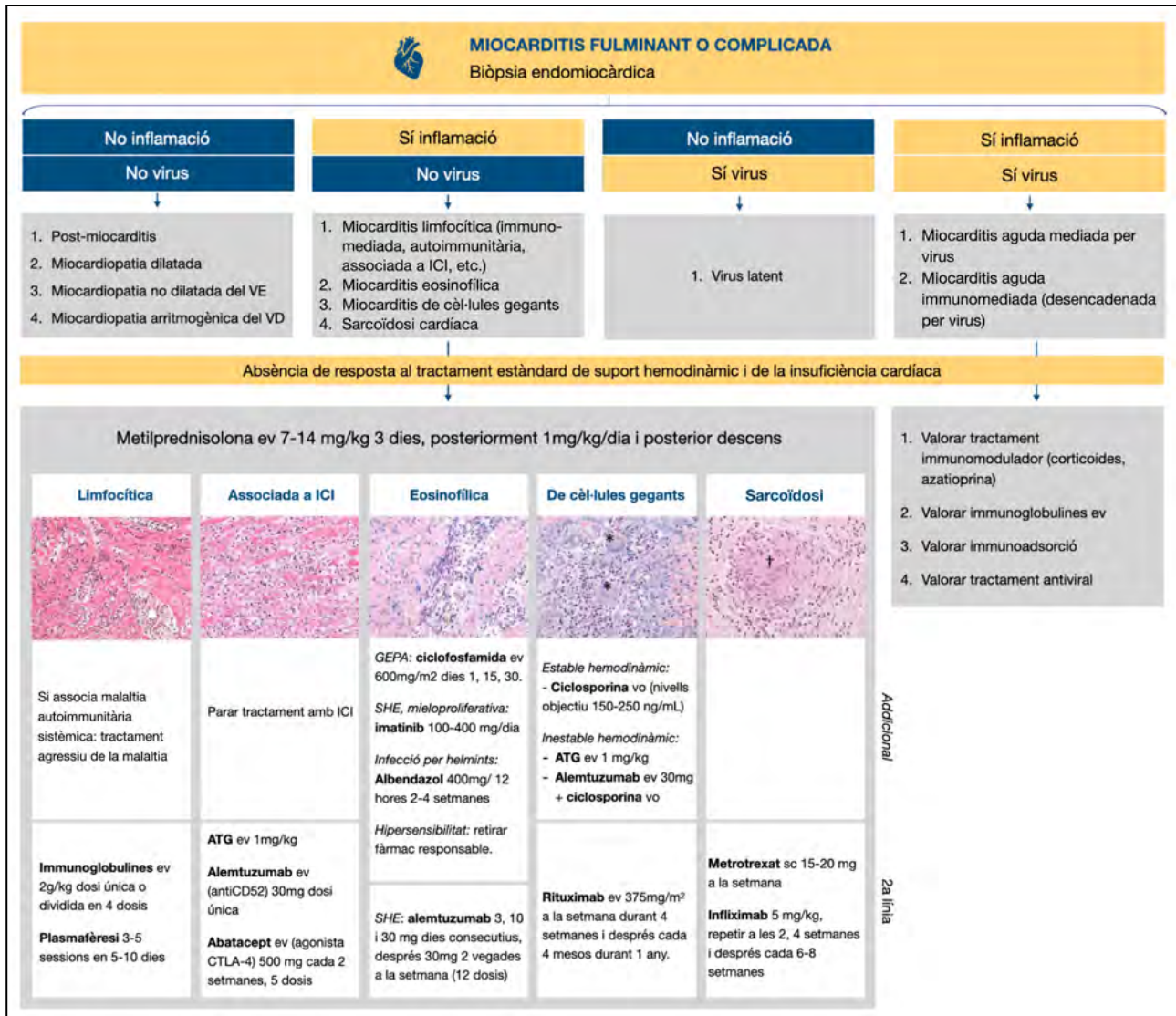


Fig. 3. Opcions terapèutiques de les miocarditis complicades segons les troballes a la biòpsia endomiocàrdica<sup>1,3,5</sup>. A les imatges histològiques: - Miocarditis limfocítica i associada a ICI (s'observen infiltrats mononuclears difusos). - Eosinofílica (predominança de granulòcits eosinofílics i macròfags). - De cèl·lules gegants (infiltrats mononuclears, cèl·lules gegants (\*) i eosinòfils). - Sarcoidosi: destaca la presència de granulomes (†) i l'absència de miòcits necròtics. ev: endovenós; vo: via oral; sc: subcutani; ICI: inhibidors de punts de control immunitari; ATG: globulina antitímocítica; GEPA: granulomatosi eosinofílica amb poliangiïtis; SHE: síndrome hipereosinofílica; DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms.

**Criteris immunohistoquímics de Marburg:**  $\geq 14$  leucòcits/mm<sup>2</sup>, incloent fins a 4 monòcits/mm<sup>2</sup> amb presència de limfòcits T CD3+  $\geq 7$  cèl·lules/mm<sup>2</sup><sup>7,40</sup>. Proporcionen més sensibilitat i un valor diagnòstic superior als criteris de Dallas<sup>40</sup>.

Les troballes histològiques permeten classificar la miocarditis<sup>3,36</sup> (Fig. 3).

**Miocarditis limfocítica:** és el tipus histològic més comú de miocarditis i es pot associar a múltiples causes, com ara virus, fàrmacs i trastorns autoimmunitaris<sup>3,10</sup>. La BEM revelarà un infiltrat inflamatori irregular o difús principalment de limfòcits i macròfags<sup>36,38</sup>.

**Miocarditis de cèl·lules gegants:** necrosi de miòcits i infiltrats inflamatoris difusos o multifocals, amb limfòcits T, cèl·lules gegants multinucleades deriva-

des de macròfags i granulòcits eosinofílics. Sol ser idiopàtica o associada a trastorns autoimmunitaris. Implica mal pronòstic i un dels objectius principals de la BEM seria detectar-la precoçment<sup>10</sup>.

**Miocarditis granulomatosa (sarcoidosi):** granulomes no necrosants amb macròfags i cèl·lules gegants multinucleades, envoltats de fibrosi i infiltrat limfocític<sup>1,36</sup>.

**Miocarditis eosinofílica:** infiltrat inflamatori intersticial predominantment eosinofílic, sovint sense dany dels miòcits. Sovint s'acompanya d'eosinofília perifèrica per hipersensibilitat, infecció parasitària, síndrome de Churg-Strauss, etc<sup>41</sup>.

La PCR quantitativa en teixit cardíac permet detectar genoma viral de manera sensible i específica i així completar l'estudi immunohistològic<sup>5</sup>. Actual-



ment, l'evidència no permet establir-ne l'ús com a indicació rutinària <sup>2, 4, 42</sup>, i les societats científiques difereixen en el seu posicionament: algunes en recomanen l'ús rutinari i altres només en casos d'incertesa diagnòstica <sup>7, 31, 38</sup>.

### Ressonància magnètica cardíaca

És una eina diagnòstica no invasiva que permet la caracterització tissular, incloent-hi la quantificació de la inflamació i la fibrosi <sup>3, 43</sup>. Tot i que no substitueix la BEM, es pot considerar com a alternativa en els pacients clínicament estables <sup>7</sup>. En els pacients que presenten formes complicades de miocarditis no hauria de substituir la BEM <sup>7, 37, 42</sup>.

La RM és l'estàndard de referència per a la quantificació de volums ventriculars, fracció d'ejecció i massa miocàrdica <sup>5, 43</sup>, i també permet identificar inflamació i necrosi: és típica la identificació d'àrees irregulars d'edema subepicàrdic amb un grau variable d'extensió intramiocàrdica <sup>44-45</sup>. L'edema tendeix a disminuir 4 setmanes després de l'inici de la malaltia, per tant la RM s'hauria de fer en les primeres 2-3 setmanes perquè la fiabilitat diagnòstica sigui millor <sup>1, 44</sup>.

Els criteris de Lake Louise (Taula IV), publicats l'any 2009 com a part d'un consens internacional, permetien arribar a un probable diagnòstic de miocarditis si es complien dos dels tres criteris establerts <sup>35</sup> amb un 74% de sensibilitat i un 86% d'especificitat <sup>46-47</sup>. L'any 2018 els criteris es van actualitzar incloent-hi els mapatges tissulars, i un sol criteri confirmaria el diagnòstic davant de la sospita clínica <sup>43</sup>. Els criteris actualitzats augmenten la sensibilitat diagnòstica fins al 87,5% i l'especificitat fins al 96,2% <sup>40, 48</sup>, principalment a expenses del mapatge T1 natiu <sup>45-46</sup>.

La RM també és útil en el seguiment, habitualment es fa al cap de 6-12 mesos del diagnòstic i permet detectar fibrosi i inflamació residual <sup>1</sup>. La fibrosi persistent sense edema associat és un marcador de mal pronòstic, així com la identificació d'edema a la capa mitjana del septe interventricular <sup>49-51</sup>.

### Estudis genètics

S'haurien de considerar en les formes familiars de miocarditis, miocarditis recurrents o davant de persistència d'afectació radiològica extensa o patrons d'alt risc (afectació septal i en anell). També es pot considerar si hi ha antecedents d'arrítmies ventriculars o antecedents familiars de mort sobtada <sup>3, 24</sup>.

## Tractament

### Tractament general

Davant d'un pacient amb sospita de miocarditis, sempre es recomana l'ingrés per monitorar-lo, ja que la situació pot evolucionar de manera ràpida i imprevisible a una forma complicada <sup>5, 7</sup>; alguns autors fins i tot consideren que l'ingrés hauria de ser d'entrada sempre en unitats de cures intensives <sup>52</sup>.

Actualment no hi ha unes directrius específiques per al maneig de la miocarditis en pediatria, i l'evidència es limita al tractament de la IC i les arrítmies <sup>4, 13, 52</sup>. El tractament es basa en la clínica i l'etiologia, per la qual cosa cal classificar els pacients en formes complicades i no complicades <sup>3</sup>:

- **No complicada (pseudoinfant)**: la detecció de lesions subclíniques i fibrosi per RM és crucial per identificar els pacients que es poden beneficiar de l'ús de fàrmacs que prevenen la remodelació ventricular, com els inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA). La durada òptima del tractament no és clara, ja que, fins i tot amb resultats normals en les proves diagnòstiques, un miocardi lesionat pot experimentar una remodelació progressiva i desenvolupar una miocardiopatia en el futur <sup>5</sup>. D'altra banda, l'ús d'antiinflamatoris no esteroïdes (AINE) pot ser d'utilitat si s'associa vesament pericàrdic <sup>3, 53</sup>.
- **Patró cardiomiopàtic**: en pacients amb disfunció ventricular però hemodinàmicament estables, es recomana tractament estàndard de la IC <sup>5</sup>.

TAULA IV

### Criteris diagnòstics de miocarditis per ressonància magnètica <sup>43</sup>

Criteris de Lake Louise (2009)	Criteris de Lake Louise actualitzats (2018)
1. Hiperintensitat en imatge potenciada en T2 (edema). 2. Captació precoç de gadolini (hiperèmia). 3. Captació tardana de gadolini (necrosi o fibrosi).	1. Imatge potenciada en T1 (edema). Un dels següents: - Mapatge T1 natiu augmentat. - Volum extracel·lular augmentat. - Captació tardana de gadolini. 2. Imatge potenciada en T2 (necrosi o fibrosi miocàrdica no isquèmica). Un dels següents: - Mapatge T1 augmentat. - Hiperintensitat en imatge potenciada en T2.

- **Trastorns del ritme:** no hi ha tractaments antiarrítmics específics per a les miocarditis<sup>34</sup>.
- **Fulminant (xoc cardiogènic):** hi ha poques estratègies basades en l'evidència per a la miocarditis fulminant<sup>42</sup>, però el suport és similar a altres escenaris de xoc cardiogènic. Cal tractar la baixa despesa cardíaca amb inòtrops; no obstant això, dosis elevades poden augmentar el consum d'oxigen del miocardi, i reduir-ne la probabilitat de recuperació<sup>5,12</sup>. Entre el 14% i el 23% dels infants afectats requereixen una AMC com l'ECMO (oxigenació per membrana extracorpòria)<sup>13</sup>, sobretot els més petits (0-2 anys), habitualment com a pont a la recuperació<sup>1,31</sup>. Si no hi ha possibilitat de retirar l'ECMO després de 2-3 setmanes, es pot considerar una AMC a llarg termini i s'hauria de valorar el trasplantament cardíac<sup>1,5</sup>.

## Tractament etiològic

### Immunosupressió

Actualment no hi ha evidència científica suficient per recomanar-la<sup>1,5</sup> i en la majoria d'estudis no comporta diferències en termes de mortalitat i trasplantament<sup>4,12</sup>. Tot i això, en alguns estudis se suggereix una millora de la funció cardíaca associada al tractament immunosupressor<sup>54-55</sup>, sobretot si hi ha refractarietat al tractament de suport hemodinàmic o de la IC crònica<sup>2</sup>. Les principals recomanacions terapèutiques inclouen la immunosupressió quan es descarta una infecció vírica en la BEM<sup>1,4,7</sup> i en el context de trastorns autoimmunitaris o de formes aïllades amb histologia específica<sup>42</sup> (Fig. 3); en la resta de situacions, deixen a elecció de cada centre el seu possible ús<sup>5</sup>. En miocarditis complicades, es pot plantejar la immunosupressió sense esperar a la realització de BEM, i de manera més urgent en les situacions fulminants<sup>1,31,42</sup>.

Tot i que algunes guies clíniques la contraindiquen si es detecta un virus al miocardi<sup>7</sup>, el mecanisme immunomeditat és la principal causa de lesió miocàrdica en les miocarditis víriques<sup>2</sup>, i modular la cascada inflamatòria podria ser d'utilitat<sup>56</sup>. N'és un exemple la miocarditis per PVB19, en què el mecanisme lesional sembla ser tant mediat per virus com immunomeditat<sup>1</sup> i la immunosupressió no n'agreuja la replicació viral<sup>56</sup>. A més, la identificació de PVB19 a la BEM pot reflectir una infecció latent i no tenir paper patogènic, ja que també pot ser identificat en una proporció important de persones sanes<sup>20</sup>. És per aquests motius que la identificació d'un virus al miocardi no seria una contraindicació absoluta per la immunosupressió i pot ser beneficiosa. El mateix raonament no es pot aplicar davant de certs virus com el coxsackievirus, en què el mecanisme lesional és principalment mediat per virus i la persistència viral agreuja el dany miocàrdic<sup>2,9</sup>, o en pacients immunodeprimits<sup>1</sup>.

- **Corticoteràpia:** són els fàrmacs immunosupressors d'elecció inicial i actualment s'utilitzen de manera empírica en aproximadament el 25% de les miocarditis pediàtriques<sup>12,13</sup>, però el seu ús és controvertit<sup>3</sup> i l'impacte clínic que tenen es manté incert<sup>12,42</sup>. Una revisió sistemàtica sobre el tema destaca l'efecte neutre sobre la supervivència i la necessitat de trasplantament, però una millora significativa de la disfunció miocàrdica<sup>55</sup>. Davant de miocarditis complicades, se'n pot recomanar l'administració de manera empírica<sup>31,42</sup>.
- **Altres (micofenolat, ciclosporina, azatioprina, metotrexat):** el manteniment a base de dosis baixes de corticoides associats a un d'aquests immunosupressors com a estalviador d'esteroides pot ser d'utilitat en pacients amb evidència d'inflamació residual o lesió persistent<sup>2,54</sup>.

### Immunoglobulines

No hi ha evidència suficient per recomanar-ne l'ús de manera generalitzada<sup>1,4,57</sup>. Tanmateix, tenen efecte antiinflamatori i modulador de la resposta immunitària, i també s'ha suggerit que milloren la funció ventricular i la supervivència en la IC crònica, independentment de la seva etiologia<sup>58</sup>. Es consideren un tractament segur<sup>5</sup>, per la qual cosa s'utilitzen freqüentment en els pacients pediàtrics amb miocarditis complicades<sup>12,13</sup>.

### Antivirals

Tot i que no se n'ha demostrat rigorosament l'efecte en miocarditis, cal considerar-los davant d'una infecció activa, tenint en compte l'efecte que tenen en infeccions no cardíques<sup>2,5</sup>.

- Els nivells sèrics d'**interferó-1β (IFN-1β)** estan disminuïts en pacients amb miocarditis. L'administració durant 6 mesos en pacients amb miocardiopaties cròniques associades a infecció per enterovirus o adenovirus va demostrar afavorir l'eliminació viral del miocardi, reduint la progressió de la lesió induïda i millorant la funció ventricular<sup>59</sup>, i s'associa a un augment de la supervivència a llarg termini<sup>23</sup>. També s'ha descrit una millora en la miocardiopatia crònica associada a infeccions per PVB19<sup>17,60</sup>.
- Altres fàrmacs antivirals són l'**aciclovir** per a l'herpes simple, el **ganciclovir/valganciclovir** per al citomegalovirus i l'herpes 6, l'**oseltamivir** per a la grip, el **cidofovir** per a l'adenovirus i el **remdesivir** per al SARS-CoV-22,<sup>4-5</sup> encara que la seva eficàcia no està provada en la miocarditis<sup>7</sup>.

Davant d'una miocarditis complicada, es recomanaria l'administració inicial de tractament immunosupressor i posteriorment, segons els resultats histopatològics obtinguts a la BEM, ajustar el tractament antiviral i immunosupressor<sup>3,9,42</sup> (Fig. 3).

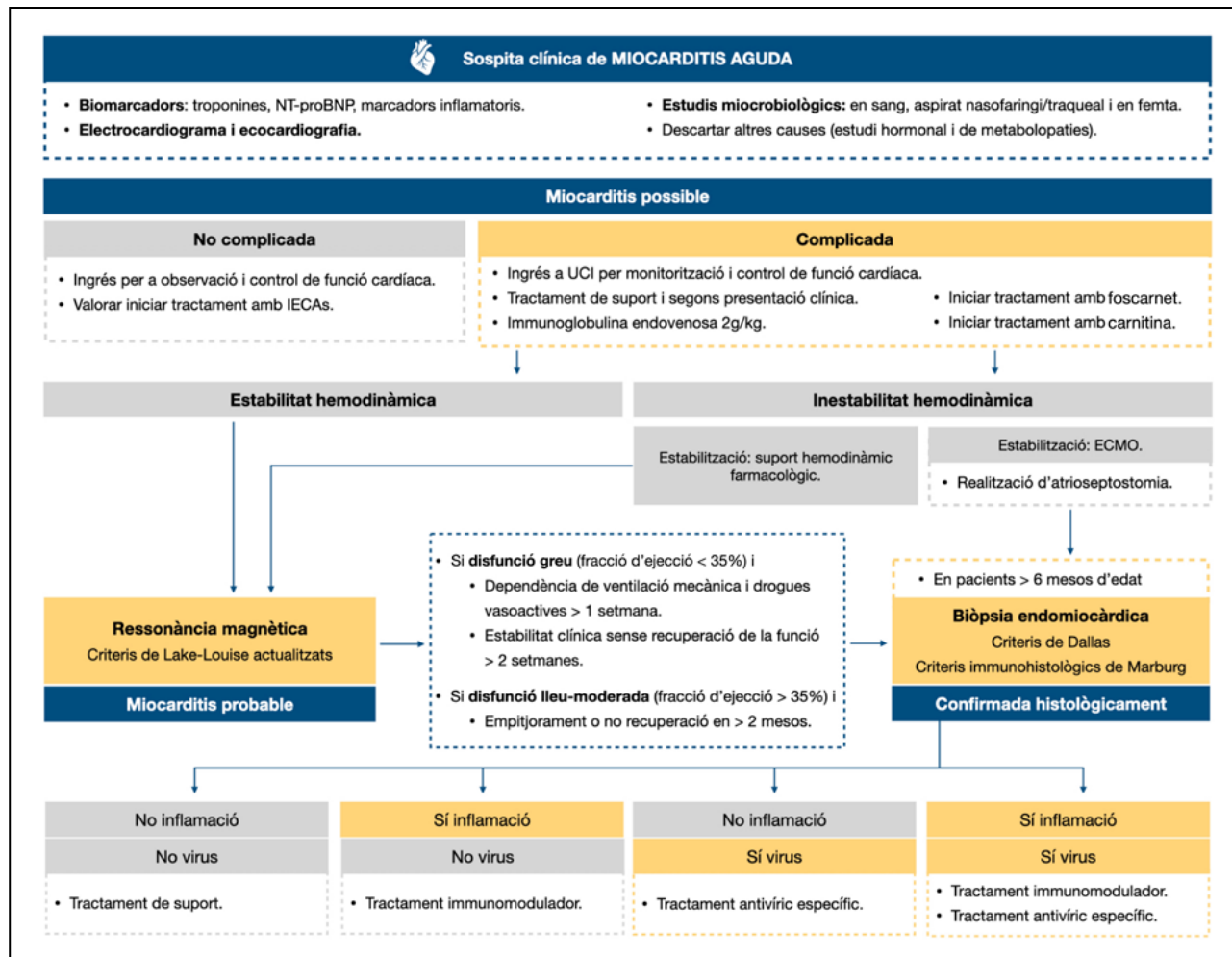


Fig. 4. Algoritme diagnòstic i terapèutic als centres dels autors.

La figura 4 mostra la nostra proposta d'algoritme diagnosticoterapèutic, en ús localment des del 2017.

## Seguiment

Es recomana un seguiment a llarg termini dels pacients que han patit miocarditis<sup>7</sup>. S'inclou ECG, ecocardiograma i analítiques amb marcadors cardíacs en una freqüència similar a la que requeriria una IC aguda de diagnòstic recent en una miocardiopatia<sup>5</sup>. Hi ha certa controvèrsia al voltant de la necessitat de biòpsia o RM de seguiment; pragmàticament, si la funció ventricular o els biomarcadors segueixen alterats, és raonable repetir-les i, si l'episodi sembla resolt, es pot repetir la RM al cap de 6-12 mesos per detectar l'edema o la fibrosi residual<sup>1,5</sup>.

Pel que fa a les recomanacions de pràctica esportiva, l'exercici està contraindicat en la fase aguda, ja que pot precipitar arrítmies i agreujar el dany miocàrdic, i s'hauria de restringir durant almenys 6 mesos, independentment de la gravetat de l'episodi. El reinici de l'esport està condicionat a la normalització de la funció cardíaca i dels enzims cardíacs<sup>4,7</sup>,

i sovint també es recomana fer una ergometria abans de tornar a l'activitat esportiva, a partir dels 6 mesos de l'episodi<sup>1,5</sup>.

## Pronòstic

Els pacients amb miocarditis poden tenir una recuperació clínica espontània parcial o total. Tanmateix, la malaltia pot continuar subclínicament i conduir a una miocardiopatia dilatada fins en el 30% dels casos<sup>7</sup>. El risc global de mortalitat o trasplantament cardíac en pacients pediàtrics es troba entre el 2% i el 13%, i és més elevat en els més petits<sup>12-13</sup>. Tot i que la recurrència és extraordinàriament rara, algunes miocarditis poden recaure anys després del primer episodi. La gran majoria dels casos descrits inclouen adults, amb només quatre casos descrits en infants<sup>17</sup>.

El pronòstic de la miocarditis varia segons l'etiologia subjacent i la presentació clínica inicial<sup>10,18</sup>. Els pacients amb presentació no complicada solen tenir un bon pronòstic, amb una mortalitat propera al 0%<sup>29</sup>. En canvi, els pacients que presenten arrítmies, dis-

funció ventricular o símptomes d'IC tenen associat un pitjor pronòstic tant a curt com a llarg termini, amb un risc global de mort o trasplantament de fins al 48%<sup>10, 18</sup>. La disfunció sistòlica inicial ha estat identificada com el factor predictor més potent d'esdeveniments adversos<sup>18</sup>, així com el requeriment d'ECMO, amb una mortalitat associada del 66% en els pacients pediàtrics<sup>11</sup>. Altres factors associats a mal pronòstic serien la histologia de cèl·lules gegants, l'eixamplament del QRS >120 ms en el primer electrocardiograma<sup>10</sup> i la presència de fibrosi, sobretot a la zona anteroseptal esquerra<sup>2, 51</sup>.

Finalment, donada la seva potencial gravetat i la diversitat de presentacions clíniques, el reconeixement precoç de la miocarditis des d'atenció primària o d'urgències és fonamental per orientar el maneig terapèutic i millorar els resultats clínics. El diagnòstic precoç de la miocarditis permet implementar intervencions terapèutiques específiques, que poden prevenir la mort sobtada o respondre a la progressió cap a la disfunció cardíaca greu i les arrítmies. La identificació de causes subjacents pot influir en l'abordatge terapèutic i en la prevenció de recurrències.

## Bibliografia

1. 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.
2. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(3):169-93.
3. Ammirati E, Moselehi JJ. Diagnosis and Treatment of Acute Myocarditis: A Review. *JAMA.* 2023;329(13):1098-113.
4. Howard A, Hasan A, Brownlee J, Mehmood N, Ali M, Mehta S, et al. Pediatric Myocarditis Protocol: An Algorithm for Early Identification and Management with Retrospective Analysis for Validation. *Pediatr Cardiol.* 2020;41(2):316-26.
5. Law YM, Lal AK, Chen S, Čiháková D, Cooper LT, Deshpande S, et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(6):e123-35.
6. Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med.* 2009;27(8):942-7.
7. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, 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.
8. Messroghli DR, Pickardt T, Fischer M, Opgen-Rhein B, Papakostas K, Böcker D, et al. Toward evidence-based diagnosis of myocarditis in children and adolescents: Rationale, design, and first baseline data of MYKKE, a multicenter registry and study platform. *Am Heart J.* 2017;187:133-44.
9. Trachtenberg BH, Hare JM. Inflammatory Cardiomyopathic Syndromes. *Circ Res.* 2017;121(7):803-18.
10. Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, Merlo M, Cipriani M, Potena L, et al. Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):299-311.
11. Arola A, Pikkarainen E, Sipilä JO, Pykärä J, Rautava P, Kytö V. Occurrence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationwide Study in Finland. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e005306.
12. Butts RJ, Boyle GJ, Deshpande SR, Gambetta K, Knecht KR, Prada-Ruiz CA, et al. Characteristics of Clinically Diagnosed Pediatric Myocarditis in a Contemporary Multi-Center Cohort. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(6):1175-82.
13. Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W, Spurney CF, Klugman D. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(5):622-7.
14. Nguyen LS, Cooper LT, Kerneis M, Funck-Brentano C, Silvain J, Brec-hot N, et al. Systematic analysis of drug-associated myocarditis reported in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Nat Commun.* 2022;13(1):25.
15. Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, Hendren NS, Grodin JL, Cannistraci CV, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis. *Circulation.* 2022;145(15):1123-39.
16. Esmel-Vilomara R, Dolader P, Giralt G, Ferrer Q, Gran F. Coxsackievirus-induced myocarditis. *An Pediatr (Barc).* 2022;97(5):354-6.
17. Esmel-Vilomara R, Dolader P, Izquierdo-Blasco J, Balcells J, Sorlí M, Escudero F, et al. Parvovirus B19 myocarditis in children: a diagnostic and therapeutic approach. *Eur J Pediatr.* 2022;181(5):2045-53.
18. Younis A, Matetzky S, Mulla W, Masalha E, Afel Y, Chernomordik F, et al. Epidemiology Characteristics and Outcome of Patients with Clinically Diagnosed Acute Myocarditis. *Am J Med.* 2020;133(4):492-9.
19. Gil-Cruz C, Perez-Shibayama C, De Martin A, Ronchi F, van der Borghet K, Niederer R, et al. Microbiota-derived peptide mimics drive lethal inflammatory cardiomyopathy. *Science.* 2019;366(6467):881-6.
20. Verdonshot J, Hazebroek M, Merken J, Debing Y, Dennert R, Brunner-La Rocca HP, et al. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(12):1430-41.
21. Fischer R, Poller W, Schultheiss HP, Gotthardt M. CAR-diology—a virus receptor in the healthy and diseased heart. *J Mol Med. (Berl)* 2009;87(9):879-84.
22. Caforio ALP, Marcolongo R, Jahns R, Fu M, Felix SB, Iliceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Fail Rev.* 2013;18(6):715-32.
23. Kühl U, Lassner D, von Schlippenbach J, Poller W, Schultheiss HP. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(14):1295-6.
24. Lota AS, Hazebroek MR, Theotokis P, Wassall R, Salmi S, Halliday BP, et al. Genetic Architecture of Acute Myocarditis and the Overlap with Inherited Cardiomyopathy. *Circulation.* 2022;146(15):1123-34.
25. Belkaya S, Kontorovich AR, Byun M, Mulero-Navarro S, Bajolle F, Co-bat A, et al. Autosomal Recessive Cardiomyopathy Presenting as Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(13):1653-65.
26. Esmel-Vilomara R, Rianza L, Dolader P, Sabaté-Rotés A, Rosés-Noguer F, Gran F. New-onset heart failure in infants: when the aetiological diagnosis becomes a challenge. *Eur J Pediatr.* 2024;183(1):493-8.
27. Lynge TH, Nielsen TS, Gregers Winkel B, Tfelt-Hansen J, Banner J. Sudden cardiac death caused by myocarditis in persons aged 1-49 years: a nationwide study of 14 294 deaths in Denmark. *Forensic Sci Res.* 2019;4(3):247-56.
28. Suthar D, Dodd DA, Godown J. Identifying Non-invasive Tools to Distinguish Acute Myocarditis from Dilated Cardiomyopathy in Children. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(6):1134-8.
29. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients with Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation.* 2018;138(11):1088-99.
30. Gentile P, Merlo M, Peretto G, Ammirati E, Sala S, Della Bella P, et al. Post-discharge arrhythmic risk stratification of patients with acute myocarditis and life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(12):2045-54.
31. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moselehi JJ, Pang PS, Sabe MA, et al. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(6):e69-92.
32. Ichikawa R, Sumitomo N, Komori A, Abe Y, Nakamura T, Fukuhara J, et al. The follow-up evaluation of electrocardiogram and arrhythmias in children with fulminant myocarditis. *Circ J.* 2011;75(4):932-8.
33. Crisci G, Bobbio E, Gentile P, Bromage DI, Bollano E, Ferone E, et al. Biomarkers in Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Updated Review of the Literature. *JCM.* 2023;12(23):7214.
34. Miyake CY, Teele SA, Chen L, Motonaga KS, Dubin AM, Balasubramanian S, et al. In-hospital arrhythmia development and outcomes in pediatric patients with acute myocarditis. *Am J Cardiol.* 2014;113(3):535-40.
35. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87.

36. Ammirati E, Buono A, Moroni F, Gigli L, Power JR, Ciabatti M, et al. State-of-the-Art of Endomyocardial Biopsy on Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(5):597-609.
37. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation.* 2007;116(19):2216-33.
38. Seferović PM, Tsutsui H, McNamara DM, Ristić AD, Basso C, Bozkurt B, et al. Heart Failure Association of the ESC, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society Position statement on endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):854-71.
39. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol.* 1987;18(6):619-24.
40. Katzmann JL, Schlattmann P, Rigopoulos AG, Noutsias E, Bigalke B, Pauschinger M, et al. Meta-analysis on the immunohistological detection of inflammatory cardiomyopathy in endomyocardial biopsies. *Heart Fail Rev.* 2020;25(2):277-94.
41. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, Klingel K, Camici PG, Ammirati E. Eosinophilic Myocarditis: Characteristics, Treatment, and Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2363-75.
42. Veronese G, Ammirati E, Chen C, Klingel K, Suzuki M, Okumura T, et al. Management perspectives from the 2019 Wuhan international workshop on fulminant myocarditis. *Int J Cardiol.* 2021;324:131-8.
43. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-76.
44. Luetkens JA, Homs R, Dabir D, Kuetting DL, Marx C, Doerner J, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance for Short-Term Follow-Up in Acute Myocarditis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7):e003603.
45. Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidich AB, Karvounis C, Antoniadis C, Karamitsos TD. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(11):1583-90.
46. Pan JA, Lee YJ, Salerno M. Diagnostic Performance of Extracellular Volume, Native T1, and T2 Mapping Versus Lake Louise Criteria by Cardiac Magnetic Resonance for Detection of Acute Myocarditis: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(7):e007598.
47. Lagan J, Schmitt M, Miller CA. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(1):35-54.
48. Luetkens JA, Faron A, Isaak A, Dabir D, Kuetting D, Feisst A, et al. Comparison of Original and 2018 Lake Louise Criteria for Diagnosis of Acute Myocarditis: Results of a Validation Cohort. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2019;1(3):e190010.
49. Aquaro GD, Ghebru Habtemicael Y, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, et al. Prognostic Value of Repeating Cardiac Magnetic Resonance in Patients with Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(20):2439-48.
50. 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):1964-76.
51. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra 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):1977-87.
52. Bergmann KR, Kharbanda A, Haveman L. Myocarditis and Pericarditis in the Pediatric Patient: Validated Management Strategies. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2015;12(7):1-22.
53. Berg J, Lovrinovic M, Baltensperger N, Kissel CK, Kottwitz J, Manka R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in acute myopericarditis: 12-month clinical follow-up. *Open Heart.* 2019;6(1):e000990.
54. 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.
55. Caldeira D, Lopes LR, Vaz-Carneiro A, Costa J. Cochrane Corner: Corticosteroids for viral myocarditis. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(1):65-7.
56. Tschöpe C, Elsanhoury A, Schlieker S, Van Linthout S, Kühl U. Immunosuppression in inflammatory cardiomyopathy and parvovirus B19 persistence. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1468-9.
57. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Sebastiani M, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(8):CD004370.
58. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, Wikeby L, Andreassen AK, Ihlen H, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2001;103(2):220-5.
59. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2003;107(22):2793-8.
60. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, Waagstein F, Kapp JF, Wegscheider K, 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.