



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

# MIOCARDITIS VIRALES COMO CAUSA DE MUERTE SÚBITA, APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN PATOLOGÍA FORENSE

Maikel Vargas Sanabria \*

### Resumen:

*En Costa Rica, como en el resto del hemisferio occidental, las muertes súbitas tienen principalmente un origen cardíaco. Dentro de este grupo predominan abrumadoramente las que se originan por cardiopatía isquémica, sin embargo no hay que dejar de lado el grupo de las miocarditis. Estas enfermedades la mayor parte de las veces pasan desapercibidas, pero en ocasiones debutan con muerte súbita y es aquí donde cobran importancia médico legal. En el presente artículo se hace una revisión de las miocarditis, con énfasis en las de origen viral, que morfológicamente puede sospecharse su diagnóstico, pero la confirmación del mismo debe ser molecular, siendo una de las indicaciones de este tipo de estudios en patología forense.*

### Palabras clave:

*Miocarditis, miocarditis virales, coxsackie, echovirus, muerte súbita, patología forense*

### Summary:

*In Costa Rica, as in the rest of the western hemisphere, sudden deaths are mainly of cardiac origin. Within this group overwhelmingly dominate those originating from ischemic heart disease; however there is no need to set aside the group of myocarditis. These diseases most often go unnoticed, but sometimes present with sudden death and this is where forensic become important. This article is a review of the myocarditis, with emphasis on the viral origin which morphologically diagnosis may be suspected, but confirmation of the same should be molecular, one of the indications of this type of study in forensic pathology.*

### Keywords:

*Myocarditis, viral myocarditis, coxsackievirus, echovirus, sudden death, forensic pathology*

\* Médico Forense, Sección de Patología Forense, Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial. Residente de cuarto año de Anatomía Patológica, Hospital San Juan de Dios. Profesor Asociado, Departamento de Anatomía, Universidad de Costa Rica. [mvalgassa@gmail.com](mailto:mvalgassa@gmail.com)

**Recibido para publicación: 30 de abril de 2013. Aceptado: 15 de junio de 2013**



## Introducción

Si bien la mayoría de muertes súbitas de origen cardiovascular se deben a cardiopatía isquémica en nuestro país en particular y en todo el hemisferio occidental en general <sup>(1-20)</sup>, existe un grupo que llama la atención tanto por su grupo etario como por sus hallazgos microscópicos. Se trata de las miocarditis, la mayoría de probable origen viral, que muchas veces pasan desapercibidas, pues son asintomáticas en la mayoría de pacientes, pero en algunos otros produce muerte súbita y es donde adquiere importancia médico legal. Su diagnóstico morfológico es probable, su diagnóstico definitivo requiere de técnicas inmunohistoquímicas y moleculares, que se discutirán en la presente revisión.

## Definición

La miocarditis se define como la inflamación del miocardio asociada con necrosis y degeneración de fibras miocárdicas <sup>(1, 21)</sup>.

## Epidemiología

Su incidencia es desconocida porque muchos de los casos son asintomáticos, por lo cual pasan desapercibidos. Puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente en niños de entre 1 y 10 años <sup>(1)</sup>; se ha descrito en neonatos con consecuencias devastadoras <sup>(22)</sup>. Geográficamente algunos de los subtipos tienen una distribución claramente establecida, como la que es producida por el mal de Chagas, que es endémica de Sudamérica <sup>(3, 23)</sup> y que se ha descrito también en Costa Rica desde 1955 <sup>(24)</sup>.

## Etiología

Existen múltiples causas de miocarditis. Se clasifican en infecciosas y no infecciosas <sup>(1)</sup>. Las infecciosas incluyen virus, clamidias (*C. psitacci*), rickettsias (*R. typhi*), bacterias (*C. diphtheriae*, *N. meningitidis*, *Borrelia sp*, *Leptospira sp* <sup>(25)</sup>), hongos (*Candida* y *Aspergillus sp* <sup>(26)</sup>), asociado este último o no a terapia inmunosupresora con corticoesteroides <sup>(27)</sup>, protozoos (toxoplasmosis <sup>(28)</sup>, enfermedad de Chagas) y helmintos (triquinosis). Las no infecciosas pueden ser reacciones de mecanismo inmunológico como en el lupus eritematoso sistémico, la fiebre reumática y la esclerodermia; hipersensibilidad a fármacos (como penicilina, sulfonamidas, metildopa, inhibidores de la monoaminoxidasa <sup>(29)</sup>, dapsona <sup>(30)</sup>, algunos otros anticonvulsivantes, antibióticos y antipsicóticos e incluso después de ciertas vacunas <sup>(31)</sup>); rechazo del trasplante; y agentes físicos como la radiación <sup>(21)</sup>; drogas de abuso como la cocaína <sup>(20)</sup> o bien desconocida como la sarcoidosis y la miocarditis de células gigantes.

De ellas la causa más común son los virus <sup>(3)</sup>. Se ha mencionado dentro de ellos como los principales responsables a los virus coxsackie A y B, con predominio de éste último <sup>(21, 23)</sup>, los adenovirus, echovirus, virus de la influenza y el de la inmunodeficiencia humana <sup>(1)</sup>; sin embargo pueden ser muchos otros como el parvovirus <sup>(32)</sup>, el citomegalovirus <sup>(3)</sup>, el virus de encefalomiocarditis <sup>(33)</sup>, el Epstein Barr <sup>(34)</sup> e incluso el dengue <sup>(35)</sup>.

## Patogenia

En el entendido de que la miocarditis viral es la principal etiología de esta enfermedad, se ha estudiado más a fondo su patogenia (Figura 1). Los dos virus que más comúnmente producen miocarditis viral, el coxsackie y el adenovirus ingresan dentro de la fibra miocárdica después de unirse al mismo receptor de superficie, el receptor coxsackie-adenovirus (CAR), el cual pertenece a la familia de moléculas de adhesión intercelular y es especialmente abundante en niños, lo que explica la incidencia aumentada en este grupo etario <sup>(20)</sup>. Una vez dentro del miocito estos virus producen proteasas que les sirven para su replicación,



pero que también se unen a proteínas como la distrofina y producen disfunción miocárdica. Todo esto produce una respuesta inmune por toxicidad directa del virus o por reacciones mediadas por linfocitos T contra los miocitos infectados <sup>(1)</sup>. Otros autores creen que se produce una respuesta autoinmune por reacción inmunológica cruzada inducida por virus <sup>(21)</sup>

## Diagnóstico

Clínicamente el diagnóstico es muy difícil, pues como se dijo previamente esta enfermedad puede ser asintomática y autolimitada, o bien debutar como un cuadro de muerte súbita, y las veces que se manifiesta lo hace con síntomas y signos muy inespecíficos como disnea, palpitaciones, fiebre y fatiga <sup>(31)</sup>; o bien cuando ha evolucionado a una cardiomiopatía dilatada se deja ver como un cuadro de insuficiencia cardíaca. Asimismo puede estar enmascarada por otras patologías, como en casos aislados que se ha presentado concomitantemente con pericarditis <sup>(36)</sup> o en neonatos con deficiencias de la beta oxidación de ácidos grasos <sup>(37)</sup>. Frecuentemente hay historia previa de enfermedad febril de las vías respiratorias altas y puede estar activa una nasofaringitis o amigdalitis viral, circunstancia en la cual es útil aislar los virus de los líquidos corporales. Electrocardiográficamente también resulta un cuadro inespecífico caracterizado por alteraciones transitorias del segmento ST y de la onda T. En algunos pacientes simula un cuadro de infarto agudo del miocardio con dolor precordial, enzimas elevadas y alteraciones electrocardiográficas <sup>(23)</sup>. Recientemente se ha utilizado la resonancia magnética para localizar sitios sospechosos de miocarditis en el corazón y tomar de estos la biopsia para garantizar una mejor sensibilidad de este procedimiento invasivo <sup>(31, 38)</sup>

Las pocas veces que se sospecha clínicamente y se realiza una biopsia miocárdica se aplican los criterios de Dallas <sup>(23)</sup> (ver más adelante) para su diagnóstico, el cual es difícil; y aislar el agente etiológico lo es aún más, aunque recientemente la identificación de secuencias de ADN o ARN en el miocardio mediante reacción en cadena de la polimerasa permiten identificar la causa en algunos casos <sup>(3)</sup>. La biopsia miocárdica tiene indicaciones precisas y se realiza solamente en casos seleccionados por ser un procedimiento invasivo <sup>(20, 31)</sup>

## Patología

El corazón puede afectarse focal o difusamente. Macroscópicamente se observa el miocardio moteado o “atigrado”, con áreas hemorrágicas o reblandecidas e incluso trombos murales.

Histopatológicamente las miocarditis reflejan cronológicamente su patogenia, pues inicia con afectación focal o difusa del miocardio con inflamación polimorfonuclear inicial, que es sustituida rápidamente por infiltrado mononuclear, principalmente linfocitos T y macrófagos, que infiltran las fibras miocárdicas extensamente y producen necrosis focal de los miocitos adyacentes a las células inflamatorias y edema intersticial. El infiltrado más común es predominantemente linfocítico <sup>(39)</sup>, el cual se ha señalado como inequívoco de miocarditis viral <sup>(21)</sup>, aunque en otras variedades no relacionadas con virus, hay predominio de eosinófilos (miocarditis por hipersensibilidad), de células gigantes (miocarditis homónima) o incluso es posible visualizar el agente etiológico (miocarditis chagásica) <sup>(3)</sup>.

Lo anterior frecuentemente se ve en material de autopsia, pero las pocas veces que se efectúa una biopsia miocárdica se aplican los criterios de Dallas, que exigen demostrar tanto el infiltrado inflamatorio mononuclear como la necrosis de células miocárdicas. Si ésta última no se encuentra se diagnostica como “límitrofe”. Estos criterios han recibido críticas <sup>(40)</sup> principalmente por su variabilidad de interpretación, falta de valor pronóstico, discrepancia con otros marcadores de infección viral <sup>(20)</sup> y desde el punto de vista patogénico, si la enfermedad se encuentra en forma focal, es difícil que en el sitio preciso de la biopsia se encuentre la alteración histopatológica. Se ha sugerido que a estas biopsias debe aplicárseles un panel de inmunohistoquímica que incluya al menos los anticuerpos CD3, CD4, CD20 y CD 68 <sup>(31)</sup>.



## Evolución y pronóstico

La evolución de la enfermedad tiene un amplio espectro, pues va desde los pacientes asintomáticos que se mencionaron previamente, hasta los que fallecen de muerte súbita por trastornos del ritmo <sup>(1)</sup>, pasando por aquellos que se complican con cardiomiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca <sup>(3)</sup>. En estos últimos los mecanismos que llevan a este estado crónico han sido pobremente comprendidos, pero la matriz extracelular remodelada por metaloproteinasas parece ser importante para esta progresión específica, lo cual podría tener un valor para tratamientos moleculares a desarrollar en el futuro <sup>(41)</sup>. Las muertes súbitas por miocarditis son verdaderamente trágicas pues muchas veces se trata de niños o jóvenes completamente sanos <sup>(42)</sup> que se desvanecen y fallecen frente a sus familiares <sup>(19)</sup>, lo cual también tiene un profundo impacto social <sup>(43)</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento debe ir acorde con el agente etiológico que se sospeche, sin embargo para las miocarditis virales no existe uno definido, únicamente se utilizan medidas de soporte. Se ha experimentado con antivirales e inmunomoduladores <sup>(44)</sup> en modelos animales, lo cual no se ha evidenciado aún que sea de utilidad en humanos <sup>(1)</sup>; se ha postulado que los receptores tipo Toll, los más importantes en la inmunidad innata y con evidencia de participación activa en el desarrollo de las miocarditis <sup>(45)</sup>, podrían ser el blanco de medidas terapéuticas para disminuir la inflamación en diversas enfermedades del músculo cardiaco, no sólo las miocarditis <sup>(46)</sup>. Asimismo, recientemente se ha pensado desarrollar una vacuna contra uno de los agentes etiológicos más importantes en esta enfermedad: el Coxsackie virus tipo B3, sin embargo todavía no hay ninguna disponible comercialmente <sup>(47)</sup>. Para la miocarditis de células gigantes se inicia con glucocorticoides <sup>(23)</sup>, pero su pronóstico es bastante sombrío <sup>(48)</sup>. En casos cuya evolución haya desembocado en una cardiomiopatía dilatada con insuficiencia cardiaca severa, sobre todo en niños, se ha sugerido la posibilidad de un trasplante de corazón <sup>(31)</sup>.

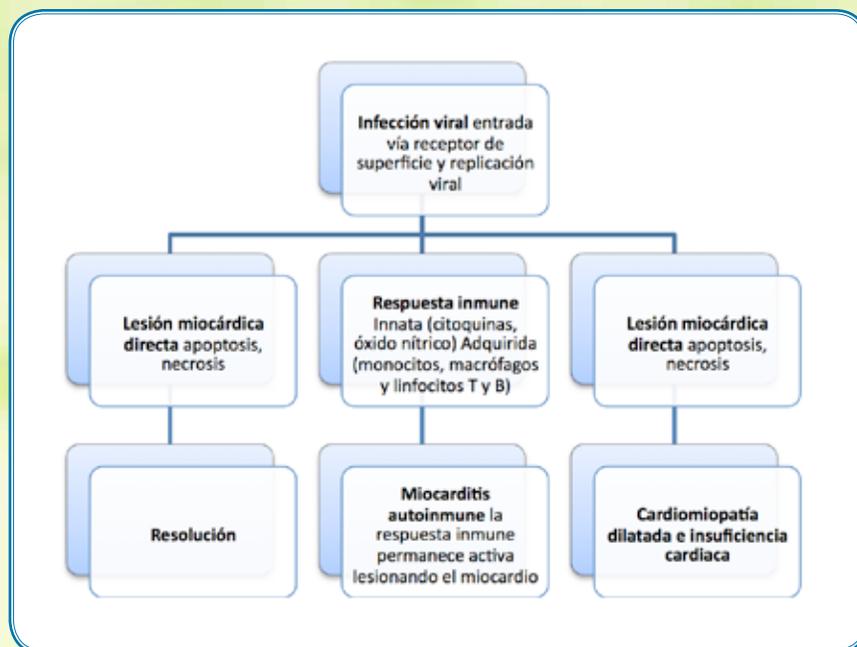
## Miocarditis inducida por virus Coxsackie tipo B

Algunos experimentos en animales con el virus Coxsackie tipo B3 han inducido un daño significativo en las células miocárdicas y muerte súbita dentro de la primera semana de infección <sup>(49)</sup>. Este hecho, aunado a que este virus es el principal involucrado en la miocarditis viral, como se mencionó previamente, orienta esta investigación hacia la detección molecular de este agente etiológico en Costa Rica como responsable de las muertes súbitas de origen cardiovascular no isquémico y por tanto, en grupos de edad mucho menores. Su detección molecular puede realizarse por métodos inmunohistoquímicos (en forma menos específica dentro de los enterovirus) y por medio de ensayos de reacción en cadena polimerasa (PCR) <sup>(50)</sup>.

## Conclusiones y recomendaciones

Actualmente en patología quirúrgica es impensable un servicio sin inmunohistoquímica y cada vez es más importante complementar el diagnóstico con técnicas moleculares. Por esta razón la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal de Costa Rica debe ir buscando la posibilidad de establecer convenios de colaboración con otras instituciones del estado como la Caja Costarricense del Seguro Social, la Universidad de Costa Rica y en Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA) para que además de los invaluable servicios que hasta ahora complementan las pericias que se realizan en nuestra sección, brinden la posibilidad del diagnóstico inmunohistoquímico y molecular. Y por qué no, que dentro de la misma institución se puedan establecer en el laboratorio de histotecnología la posibilidad de contar con las tinciones inmunohistoquímicas básicas de utilidad para la Sección, no solo para las miocarditis virales, sino para enfermedades infecciosas y patrones de morfología dudosos como la

isquemia miocárdica reciente. Asimismo, las técnicas moleculares podrían implementarse en colaboración con el Departamento de Laboratorios de Ciencias Forenses que incluso comparte el edificio con nuestro Departamento.



**Figura 1:** Patogenia de la miocarditis viral, con la salvedad de que el cualquier momento del proceso se puede presentar muerte súbita. Tomado y adaptado de Blauwet y Cooper. *Myocarditis (2010) Progress in Cardiovascular Dis. 52: 274-88*

## REFERENCIAS

- 1- Rubin, R., Strayer, D.S. & Rubin, E. (2012) Rubin's Pathology. Clinicopathological Foundations of Medicine. (6° ed). Philadelphia, United States of America: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins.
- 2- Ministerio de Salud de Costa Rica (2011). Indicadores básicos 2012. Recuperado el 29 de enero de 2012 de [http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/inicio-vigilancia-indicadores-salud-ms/cat\\_view/121-vigilancia-de-la-salud/155-indicadores-de-salud/156-basicos/312-2010](http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/inicio-vigilancia-indicadores-salud-ms/cat_view/121-vigilancia-de-la-salud/155-indicadores-de-salud/156-basicos/312-2010)
- 3- Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N, & Aster, J. (2010) Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. (8° ed). Philadelphia, United States of America: Saunders Elsevier.
- 4- De Teresa, E. y Adamuz, M. (2005, Enero). Muerte súbita en el deporte. Revista Científica en Medicina del Deporte, 1. Recuperado el 30 de enero de 2012 de <http://www.juntadeandalucia.es/turismocomercioydeporte/publicaciones/12748.pdf>
- 5- Cruz, E., Hernández, M. y Borja, B. (2005, May-Jun). Muerte súbita en atletas jóvenes. Trabajo de revisión. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. XIX, 3, pp 103-115. Recuperado el 30 de enero de 2012 de <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2005/ti053c.pdf>



- 6- Diccionario de la Real Academia Española. (22º ed). Recuperado el 30 de enero de 2012 de <http://buscon.rae.es/drael/>
- 7- Vargas, E. (1999). Medicina Legal. (2º ed). Distrito Federal, México: Trillas.
- 8- Calabuig, J. A. (2005). Medicina legal y toxicología. (6º ed). Barcelona, España: Masson.
- 9- Knight, B. (1999). Medicina Forense de Simpson. (2º ed). Distrito Federal, México: El Manual Moderno.
- 10- Di Maio, V. y Di Maio, D. (2001). Forensic Pathology. (2º ed) United States of America: CRC Press.
- 11- Vásquez, H. (2003). Investigación médico legal de la muerte. Buenos Aires, Argentina: Astrea.
- 12- Patitó, J. et al. (2003). Tratado de Medicina Legal y Elementos de Patología Forense. Buenos Aires, Argentina: Quórum.
- 13- Saukko, P. & Knight, B. (2004). Knight's Forensic Pathology. (3º ed). London, Great Britain: Arnold.
- 14- Reglamento de autopsias médico legales y hospitalarias. Ley N°17461-S del 12 de marzo de 1987. Recuperado el 30 de enero de 2012 de [http://ministeriopublico.poder-judicial.go.cr/publicaciones/legislacion\\_dia/2001/LegisAIDia-05-2001.pdf](http://ministeriopublico.poder-judicial.go.cr/publicaciones/legislacion_dia/2001/LegisAIDia-05-2001.pdf)
- 15- Vargas, M. y Flores, G. (2007). Hernia diafragmática postraumática latente, como causa de muerte súbita en un adulto mayor. Acta Médica Costarricense, 49 (4), 219-22.
- 16- Vargas, M. y Flores, G. (2006). Hemoperitoneo agudo espontáneo por ruptura de várices intraabdominales en un paciente con cirrosis hepática. Acta Médica Costarricense. 48 (3), 139-41.
- 17- Vargas, M. y Valerio, M. (2007). Arteritis de Takayasu de evolución fulminante en una paciente pediátrica. Acta Médica Costarricense. 49 (3), 163-6.
- 18- Valerio, M., Reyes, A. y Escobar, L. (1998). Estudio sobre muerte súbita en deportistas 1985-1995. Revista Medicina Legal de Costa Rica. 15 (1), 44-51
- 19- Iraheta, M. (2002). Muerte súbita de origen cardíaco. Estudio retrospectivo de autopsias médico legales realizadas en 1999 en la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal del Poder Judicial, Costa Rica. Trabajo final de graduación para optar por el título de especialista en Patología Forense. San Joaquín de Flores, Heredia, Costa Rica.
- 20- Blauwet, L. A. & Cooper, L. T. Myocarditis. (2010). Progress in Cardiovascular Diseases, 52, 274-288
- 21- Silver, M. D., Gottlieb, A. I. & Schoen, F. J. (2001) Cardiovascular Pathology. (3º ed). United States of America: Churchill Livingstone.
- 22- Freund, M. W, Kleinveld, G., Krediet, T. G., Van Loon, A. M. & Verboon, M. A. (2010). Arch Dis Chil Fetal Neonatal Ed 95:F206-F212
- 23- Longo, D. et al. (2006). Harrison Principles of Internal Medicine. (18º ed). United States of America: McGraw Hill.



- 24- Céspedes, R. & Aguilar, A. (1955). Miocarditis chagásica aguda mortal. *Rev. Biol. Trop.* 3(1), 31-42
- 25- De Biase, L., De Curtis, G., Paparoni, S., Sciarra, D. & Campa, P.P. (1987). Fatal leptospiral miocarditis. *G Ital Cardiol*, 17 (11), 992-4
- 26- Rouby, Y., Comborieu, E., Perrier, J. D., Saccharin, C. & Huerre, M. (1998, Nov.) A case of Aspergillus miocarditis associated with septic shock. *J Infect*, 37 (3), 295-7
- 27- Carrascosa, M., Herrera, R., Corral, J., Area, M., Zabaleta, M. & Rüchel, R. (2001). Fatal Aspergillus Myocarditis Following Short-term Corticoesteroid Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Scand J Infect Dis*, 34, 224-7
- 28- Chapman, N., MacLennan, W. J. & Rahilly, M. (1995). *Toxoplasma gondii* – an unusual case of myocarditis in old age. *Postgrad Med J*, 71, 168-9.
- 29- Waring, Ws. & Wallace, W. A. (2007, Nov.) Acute miocarditis after massive phenelzine overdose. *Eur J Clin Pharmacol* 63 (11), 1007-9
- 30- eo, R.Y., Tav, Y.K., Tan, C.H., Ng, V. & Oh, D.C. (2006, Nov.) Presumed dapson-induced drug hypersensitivity síndrome causing reversible hypersensitivity myocarditis and thyrotoxicosis. *Ann Acad Med Singapore*, 35 (11), 833-6
- 31- Cooper, L. T. (2009). Myocarditis. *N Engl J Med*, 360, 15.
- 32- avora, F., Gonzalez, L. F., Dalal, J. S., O'Malley, M. T., Zhao, R., Peng, H. Q. & Burke, A.P. (2008, Apr.) Fatal parvoviral miocarditis: a case report and review of literature. *Diagn Pathol*, 30 (3), 21
- 33- Gelmetti, D., Meroni, A., Brocchi, E., Koenen, F. & Cammarata, G. (2006). Pathogenesis of encephalomyocarditis experimental infection in young piglets: a potential animal model to study viral myocarditis. *Vet Res* 37(1), 15-23
- 34- Mutlu, H., Alam, M. & Ozbilgin, O. F. (2011). A rare case of Epstein-Barr virus-induced dilated cardiomyopathy. *Heart and Lung* 40, 81-87.
- 35- Lee, I.K., Lee, W. H., Liu, J.W. & Yang, K.D. (2010). Acute myocarditis in dengue hemorrhagic fever: a case report and review of cardiac complications in dengue-affected patients. *Int J Inf Dis*, 14, 919-22
- 36- Gorenbeyn, A. & Smally, A.J. (2004). A rare case of concomitant viral myocarditis and pericarditis in a 44-year-old patient. *The Journal of Emergency Medicine*, 27 (4), 355-9.
- 37- De Lonlay, P., Fournet, J.C. & Bonnet, D. (1998). Fatty acid  $\beta$ -oxidation deficiency masquerading as fulminant myocarditis. *International Journal of Cardiology*, 65, 287-9
- 38- Babu, S., McCarthy, K.P., Ho, S.Y., Magee, A.G., Kilner, P.J. & Sheppard, M.N. (2007). Myocarditis and Sudden Cardiac Death in the Young. Extensive fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in vivo and confirmed postmortem. *Circulation*, 116, 122-5.
- 39- Huber, S.A. (1997). Autoimmunity in miocarditis: relevance of animal models. *Clin Immunol Immunopathol* 83, 93.



- 40- Dettmeyer, R., Baasner, A., Haag, C., Bruch, S. & Schlamann, M. (2009, Apr.). Immunohistochemical and molecular-pathological diagnosis of myocarditis in cases of suspected sudden infant death syndrome (SIDS) – a multicenter study. *Leg Med (Tokyo) Suppl 1*, S124-7
- 41- Westermann, D., Savvatis, K., Schultheiss, H.P. & Tschöpe, C. (2010) Immunomodulation and matrix metalloproteinases in viral myocarditis. *J Mol Cell Card*, 48, 468-73
- 42- Weber, M.A., Ashworth, M.T., Risdon, R.A., Malone, M., Burch, M. & Sebire, N.J. (2008, Jul.) Clinicopathological features of paediatric deaths due to myocarditis: an autopsy series. *Arch Dis Child*, 93(7), 594-8
- 43- Carturan, E., Basso, C. & Thiene, G. (2007, Dec.). Molecular investigation of sudden death. *G Ital Cardiol (Rome)* 8 (12), 752-9
- 44- Dennert, R., Velthuis, S., Schalla, S., Eurlings, L., Van Suylen, R. J., Van Paasen, P., Tervaert, J.W., Wolffs, P., Goossens, V.J., Bruggeman, C., Waltenberger, J., Crijns, H.J. & Heymans, S. (2010). Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load. *Antivir Ther*, 15 (2), 193-201
- 45- Vallejo, J.G. (2011) Role of Toll-like receptors in cardiovascular diseases. *Clinical Science*, 121, 1-10.
- 46- Hofmann, U., Ertl, G. & Frantz, S. (2011). Toll-like receptors as potential therapeutic targets in cardiac dysfunction. *Expert Opin Ther Targets*, 15 (6)
- 47- Kim, D.S. & Nam, J. H. (2010). Characterization of attenuated coxsackievirus B3 strains and prospects of their application as live-attenuated vaccines. *Expert Opin Biol Ther*, 10 (2).
- 48- Cooper, L. T., et al. (1997). Idiopathic giant cell myocarditis in natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med*, 336, 1860.
- 49- Cihakova, D. & Rose, N.R. (2008). Pathogenesis of Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. *Advances in Immunology*. 99, 4.
- 50- Andréoletti, L., Léveque, N., Boulagnon, C., Brasselet, C. & Fornes, P. (2009) Viral causes of human myocarditis. *Arch Cardiovasc dis*, 102, 559-68