

소아 심근염과 심근증

충남대학교 의과대학 소아과학교실

길 홍 량

The myocarditis and cardiomyopathy in children

Hong Ryang Kil, M.D.

Department of Pediatrics, Chugnam National University, College of Medicine, Daejeon, Korea

Myocarditis represent an important condition encountered by general pediatricians & general practitioners. Its presentation is varied, and therefore a high index of suspicion must be maintained when the possibility of myocarditis is raised. A progression from viral myocarditis to dilated cardiomyopathy has long been hypothesized. Treatment is initially aimed at achieving hemodynamic stability and is largely supportive. There is currently little evidence to support the immunomodulatory or specific antiviral therapies. Pediatric cardiomyopathies are a heterogeneous group of disorders with diverse genetic, infectious, mitochondrial and metabolic etiologies. The timing and severity of presentation vary according to cardiomyopathy type as well as genetic and ethnic factors. The behavior of specific cardiomyopathies can be predicted by morphological and functional attributes, as well as underlying patient characteristics. (**Korean J Pediatr 2007;50:1049-1054**)

Key Words : Myocarditis, Cardiomyopathy, Treatment, Children

서 론

심근염의 임상경과는 발열과 근육통같은 비특이적인 전신증상부터 급작스런 심혈관 허탈 혹은 급사에 이르기까지 다양하다. 이러한 다양한 임상경과로 인하여 심근염의 전반적인 빈도를 알기가 어렵다. 사후자료에 따르면 심근염이 젊은 성인 급성심장사의 8.6-12%를 차지한다^{1, 2)}. 또한 원인도 다양해서 임상들이 심근염을 확인하기도 어렵고, 적절한 진단기준을 도출하기도 어렵다. 1986년 Dallas 병리학적 진단기준이 마련되었으나 제한점이 많아 널리 사용되지 못하는 실정이다. 최근 들어 심근조직에서 다양한 바이러스 genome과 면역조직학적 염색을 통한 HLA 확인이 가능하게 됨에 따라 심근염과 심근증의 일부에서 그 원인을 확인할 수도 있다³⁾. 소아기 심근증은 다양한 원인과 임상적 표현형을 갖은 이질적인 질환이다. 임상발현의 시기와 중증도는 심근증의 원인, 표현형 및 유전적 요소에 따라 다르게 나타난다.

본 론

1. 심근염

1) 원인

바이러스성 심근염이 가장 흔하며 enterovirus, 특히 coxsackivirus B군이 주요한 원인 바이러스이다. 심근에서 연쇄중합반응 (polymerase chain reaction, PCR)을 이용한 연구결과에서는 adenovirus가 coxsackivirus 보다 흔하다^{4, 5)}. 일본에서는 Hepatitis C virus, 독일에서는 Parvovirus B19가 흔하게 발견되고 있다^{5, 6)}. 이러한 조건을 미루어볼 때 연령과 지역적인 차이가 급만성 심근염의 원인에 영향을 미칠 수 있다.

Bowel 등^{5, 6)}은 근육생검으로 확인된 624명을 대상으로 바이러스 genome을 38%에서 확인할 수 있었고, 빈도순으로 보면 adenovirus, enterovirus, cytomegalovirus 순이었다. Human immunodeficiency virus(HIV)도 cardiotropic 바이러스 감염과 관계가 되며 HIV 환자의 사후조사에서 67%에서 심근염의 병리학적 소견을 보였다⁷⁾. HIV 심근염은 일반적 임파구성 심근염보다 그 예후가 매우 불량하여 주요한 사망의 예측인자이다⁸⁾. 약물에 의한 과민반응은 심근염의 원인이 될 수 있으며 그 예로 항우울제, 항생제(penicillin, cephalosporin, sulfonamide), 항정

접수 : 2007년 9월 13일, 승인 : 2007년 10월 25일
 책임저자 : 길홍량, 충남대학교 의과대학 소아과학교실
 Correspondence : Hong Ryang Kil, M.D.
 Tel : 042)280-7251 Fax : 042)255-3158
 E-mail : gilhong@cnu.ac.kr

신병약(clozapine) 등이 있으며, 자가면역질환으로 celiac 병, Whipple 병, 류마티스성 질환, 전신성 경화증 등에서 심근염이 동반될 수 있다⁹⁾.

2) 병인

동물실험을 통하여 얻어진 결과를 토대로 심근염 발생에는 3 가지 필수적인 단계가 관여한다고 알려져 있다¹⁰⁾. 첫째 단계는 원인균 혹은 원인인자가 심근침범을 통하여 바이러스 복제가 일어나고, 바이러스 genome이 세포 내에 지속되면 cleaving dystrophin 혹은 eukaryotic initiating factor 4에 의하여 심근세포의 기능부전이 일어난다. 두 번째 단계는 면역학적 활성화가 일어나 NK 세포 혹은 macrophage 등의 면역세포침윤을 통하여 전염증사이토카인(proinflammatory cytokine), 특히 IL-1, IL-2, TNF, interferon- γ 등이 유리된다. 세 번째 단계는 T세포가 활성화되는 단계이다. 심근에서 바이러스제거는 주로 B림파구에 의하여 조절되고, 심근염의 발생과 중증도는 T 림파구를 통한 세포매개성 면역에 의하여 결정된다. B세포의 clonal expansion 이 일어나 심근세포괴사(myocytolysis), 부가적인 국소염증반응, 그리고 순환 항심장항체(circulating anti-heart antibody)가 생성된다. 이러한 반응은 숙주의 방어체계와 특이 감염인자에 따라 다르게 나타날 수 있다. 심근염에서 발견되는 바이러스 RNA, 특히 Coxsackivirus B3는 지속되는 낮은 정도의 바이러스 복제를 의미하며 감염에 대한 면역학적 반응으로 apoptotic cell death을 포함하는 지속적인 심근손상을 초래할 수 있다¹¹⁾. 바이러스 감염에 의하여 발현된 세포매개성 자가면역기전이 확장형 심근증의 병인에서 관여한다(Fig. 1).

3) 임상 경과

대부분은 무증상의 가벼운 임상경과를 나타내는 반면, 전격성 심근염 형태로 새롭게 발생한 심근증의 경과를 취하기도 한다. 발열, 근육통과 같은 바이러스 전구증상은 확진된 심근염의 10-80%에서 나타난다¹²⁻¹⁴⁾. 심근염의 임상경과와 조직병리학적 소견

사이에 관련성은 없다¹⁵⁾. Lieberman 등¹⁶⁾은 활성심근염(active myocarditis)와 구분하여 전격성심근염(fulminant myocarditis)을 기술하였는데, 고용량의 vasopressor 혹은 기계적 순환보조장치를 필요로 할 정도의 심한 혈역학적 장애로 나타나는 경우로 정의하였다. 전격성 심근염은 약 10.2%에서 나타나며, 특징적인 바이러스 전구증상, 발열, 급작스런 발생 등을 특징으로 한다. 이러한 환자들은 심한 좌심실부전을 보이거나 좌심실의 내경의 증가는 미미하다. 심근염은 급성관동맥증후군의 형태로 나타나기도 하는데 troponin 상승, 급성 심근허혈을 시사하는 특징적인 심전도소견, 심실벽의 이상 운동 등을 동반한다^{17, 18)}. 임상자들은 관상동맥질환의 위험요소가 없는 젊은 성인 혹은 소아에서 급성 관동맥증후군이 나타나거나, 심전도 소견이 관상동맥의 영역과 맞지 않는 경우, 혹은 심실벽운동 이상이 분절로 나타나지 않고 전체 심실벽에 나타나는 경우에서는 반드시 급성 심근염의 가능성을 염두에 두어야 한다. 심장전도계에 다양한 영향을 미쳐 심실빈맥은 약 5%정도에서 나타난다¹⁹⁾.

4) 진단적 평가

(1) 생검

Dallas 진단기준이 심근염의 병리조직학적 기준이 되고 있으나 많은 제한점이 있어 현재 미국심장학회에서는 심근생검을 class IIb 권장 사항으로 정하고 있다²⁰⁾. 그럼에도 불구하고 심근생검은 약 심근염의 10-20%정도에서 진단적 정보를 제공하고 있고, 아직까지 표준적 기준으로 남아있다²¹⁾.

(2) cardiac biomarker

혈중 cardiac biomarker로 CK 혹은 CK isoform(CK-MB)은 낮은 예측율로 인하여 심근염의 선별검사로 사용되지 않고 그 대신 troponin이 주로 이용된다. troponin T는 0.1 ng/mL 이상을 cut-off 치료 하였을 때 감수도 53%, 특이도 94%을 나타내며, troponin I 도 유사한 결과를 보인다.

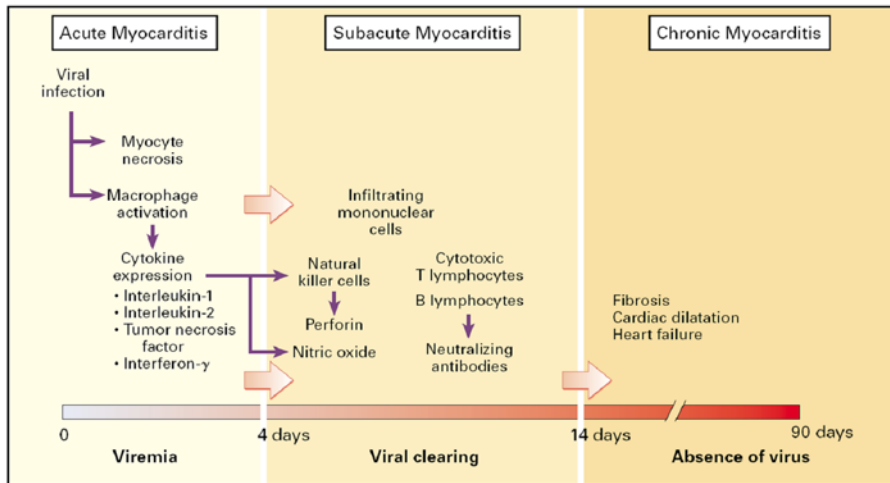


Fig. 1. Time course of experimental viral myocarditis in mice: mechanisms of inflammation and cell death.

(3) 면역학적 접근방법

면역조직화학적 염색법은 침윤된 임파구의 아형분석에 정확한 정보를 제공하며, MHC 항원의 활성화(up-regulation)을 정량화할 수 있다²²⁾. MHC 발현은 심근손상의 만성적 형태를 나타낼 뿐 임상양상에는 영향을 주지 않으며, 심근염 진단의 감수도와 특이도는 각각 80%, 85%로 알려져 있으나 Dallas 진단기준에 의한 조직병리학적 소견과 연관성은 없다.

(4) 심근영상

초기에 시행할 수 있는 심초음파검사 소견은 다양하게 나타나고 상대적으로 비특이적이다. 좌심실기능부전이 흔히 나타나지만(69%), 좌심실 확장은 미미할 수 있어서 급성 확장성심근증과 동일한 소견을 보일 수 있다. 심부전이 아닌 흉통이나 심장차단으로 발현한 경우에는 심실기능이 보존되어 있는 경우가 많다. 국소심실벽운동이상은 64%에서 나타나며, 가역적인 좌심실비대도 약 15%에서 보이며 특징적으로 수개월 이내에 호전된다. 초음파조직 특성(ultrasonic tissue characterization)은 건강한 심근과 심근염을 구별해내는데 매우 효과적이어서 그 감수도와 특이도는 각각 100%와 90%에 달한다²³⁾. Gallium 67은 심근염증의 정도를 파악할 수 있는 반면에 antimyosin 심장섭취도는 심근세포의 괴사의 정도를 확인할 수 있는 장점이 있다. 조영증강 MRI는 심근염증과 심근세포 손상의 진단에 유용하며, T1과 T2 이완시간과 spin density를 측정하여 정확한 조직특성을 확인할 수도 있다. 국소적인 심근조영증강과 심실벽운동 이상이 동반되어 있으면 심근염을 의심해 볼 수 있다. MRI는 심근생검을 시행해야 할 환자를 확인할 수 있을 뿐만 아니라 심근의 비정상적 부분을 파악하여 심근생검의 위치선정에도 도움을 줄 수 있다. MRI는 자연경과뿐만 아니라 치료에 대한 심근반응 정도를 비침습적으로 평가할 수 있다.

5) 자연 경과

심근경색과 유사한 임상발현을 보이는 경우에는 대개 이전의 건강한 상태로 회복되는 것이 보통이다^{17, 18)}. 또한 경한 심실부전(좌심실구출율 40-50%)인 경우에도 특징적으로 수주 혹은 수개월 이내에 회복된다. 심한 심실부전(좌심실구출율 <35%, 심한 심실확장기말 내경의 확장)의 임상경과를 보이는 경우 약 50%에서는 만성심실부전으로, 25%에서는 심장이식 혹은 사망으로, 나머지 25%는 자연적 호전을 보인다²⁴⁾. 전격성 심근염은 양호한 예후를 나타내어 장기생존율이 90% 이상이다²⁵⁾. 심근생검으로 확진된 심근염의 1년과 4.3년의 사망률은 각각 20%, 56%이다¹²⁾. Mayo 클리닉 임상연구에서도 심근염의 5년 생존율은 50%로 비슷한 결과를 보이고 있다²⁶⁾. 거대세포 심근염의 생존율은 더욱 낮아서 20% 미만이다¹⁹⁾. 불량한 예후를 나타내는 임상소견으로 실신, 각차단, 심실구출율 40% 미만, 심부전의 진행(NYHA class III 혹은 IV), 좌심실충만압력 상승, 폐동맥고혈압 등이 알려져 있으나 장기예후를 평가하기에는 제한점이 많다²⁷⁾. 혈중 Fas와 Fas ligand가 사망한 심근염환자에서 의미 있게 증가되어 있어서 사이토카인 활성화가 중요한 예후정보로 이용될 수도

있음을 보여준다.

6) 치료

보존적 치료를 시행하며 전격성 심근염의 경우 vasopressor 혹은 수축촉진제를 포함하는 적극적인 약물요법과 혈액학적 보조요법이 필요하다. 심실충만압이 증가되어 있는 경우에는 이뇨제와 혈관확장제를 사용하며 불응성 심인성 속에는 심실보조장치 혹은 ECMO가 이용될 수도 있다²⁸⁾. 초기 혈액학적 안정화 이후에 좌심실기능부전의 관리를 위하여 미국심장학회에서는 모든 환자에게 angiotensin-converting enzyme 억제제와 베타차단제를 사용하고, NYHA class III 혹은 IV가 지속되는 경우에는 선택적으로 aldosterone 길항제를 사용할 것을 권장하고 있다²⁰⁾. 바이러스성 심근염에서 장기적 심근손상이 비정상적인 세포성 혹은 체액성면역과 관계되기 때문에 그동안 면역억제제에 대한 많은 시도가 이루어져 왔으나 면역억제요법은 전신적인 자가면역질환과 거대세포 심근염에서는 선택적으로 사용될 수 있으나, 바이러스성 심근염에서는 통상적인 치료법으로 사용될 수 없다^{12, 29)}. 면역조절요법으로 정맥 내 면역글로블린은 항바이러스 항체를 제공하고 항염증작용을 통하여 바이러스 심근염을 억제할 수 있다. 그러나 최근에 발생한 심부전과 확장성 심근증환자를 대상으로한 연구에서 정맥 내 면역글로블린요법도 6개월 혹은 12개월의 사망률과 좌심실 구출율의 향상에서 유의한 차이가 없었다³⁰⁾. 그러나 소아를 대상으로 체계적인 연구결과가 없는 실정으로서 최근 Cochrane review에서는 바이러스성 심근염으로 추정되는 환자의 관리에 정맥 내 면역글로블린의 사용은 정당화할 수 없다는 결론을 맺고 있다. 또한 일부 연구결과에서 항바이러스제로 interferon- α 와 interferon- β 가 심근염과 심근증에서 혈액학적 및 임상적 호전을 보인다고 하였으나 아직은 정확한 대조군연구를 통한 검증이 필요한 실정이다³¹⁾.

2. 심근증

심근증의 치료성적은 20세기 후반의 선천성심질환의 성공적 치료와는 대조적으로 사망률이나 심이식의 필요성을 낮추지 못하는 실정이다³²⁾. 증상이 있는 심근증의 40%정도에서 궁극적으로 사망하거나 심이식이 필요로 한다. 심근증으로 심이식을 받는 환자의 비율은 과거 10년간 감소하지 않고 있다. 심근증의 분류는 원인, 형태, 혹은 생리적 특성 등에 따라 다양한 분류방법이 사용되고 있으나 기저 생리적인 측면은 반영하지 못하는 제한점에도 불구하고 형태학적 특징에 근거한 확장형, 비후형, 제한형, 부정맥유발형 우심실(arrhythmogenic RV dysplasia), 미분류의 5가지로 구분하는 분류법이 사용되고 있다. 최근 미국과 호주의 연구에 의하면 소아심근증의 연간 발생률은 인구 10만 명당 1.13-1.24명으로 알려져 이전의 발생률보다 높다³³⁾. 이러한 발생률은 임프증, 윌름씨 증양, 신경섬유종의 유병율과 유사하다. 생후 1년 이내에 심근증의 발생이 가장 높아 전체 심근증의 절반을 차지하며 다른 연령대에 비하여 8-12배가량 높다. 이러한 결과로 볼 때 영아기 심부전 환자에서 가족력이 있을 때에는 심근

증에 대한 진단적평가가 포함되어야 한다. 두 번째로 발생률이 높은 시기는 사춘기이다. 심근증의 발생률에는 지역적, 인종적 차이를 보인다. 이러한 차이는 바이러스 감염에 대한 감수성이나 독소에 대한 노출 등 유전적 혹은 환경적 요인이 많이 관여가 된다. 성별에서도 많은 차이를 보이는데 이는 X 염색체에 포함된 유전자가 관여하는 신경근육질환에서 심근증의 발생이 높기 때문에 남자에서 더 높은 발생을 보인다. 전체 심근증의 9-20%에서 가족적 발생을 보이기 때문에 이들 가족들에 대한 선별검사가 매우 중요하다. 현재 심근증의 치료는 대개 심이식을 통하여 이루어지며, 장기생존이 가능하더라도 면역억제제의 병용투여로 인하여 정상적인 삶을 영위하기가 어려울 수도 있다. 현재 새로운 치료로 줄기세포 치료법이 시도가 되고 있고, 줄기세포는 심근세포로 분화하여 심기능 부진을 정상화 시킬 수 있다.

1) 확장형 심근증

소아기 확장형 심근증은 그 원인, 발현시기, 심부전의 정도에 따라 매우 다양한 임상경과를 나타낸다. 그 빈도는 인구 10만 명당 0.56이며 이는 성인에 비하여 10배정도 낮다^{34, 35)}. 심근염과 신경근육질환이 소아기 확장형 심근증의 가장 흔한 원인이며 가족성 심근증, 대사이상, 기형증후군은 적다. 그러나 영아기에서는 특발성, 대사이상, 및 기형증후군이 흔하다. 사망 혹은 심이식에 대한 위험인자로 5세 이후에 발생한 경우, 가족적 심근증, 초기에 낮은 심실구출률 Z 점수, 추적관찰 중 심근기능의 호전이 없는 경우 등이다³⁶⁾. 사망률이나 심이식과 소아기 심근증의 원인사이에는 뚜렷한 관련성은 없다. 환자치료, 새로운 치료법 개발 혹은 유전적 연구성과들에 막대한 비용이 지출되고 있음에도 불구하고 생존율은 아직도 매우 낮은 실정이라서 사망률이나 심이식 필요성을 낮추기 위해서는 새로운 치료법뿐만 아니라 조기진단을 위한 새로운 방법, 위험인자에 따른 환자의 구분 등이 매우 중요하다³⁷⁾. 그러므로 향후 예후에 영향을 미치는 환자특성의 확인과 기저질환에 대한 연구가 필요하다.

2) 비후형 심근증

비후형 심근증은 유전적 심장질환으로 심장의 sarcomere 단백질 신호전달에 관여하는 10개의 유전자 중 적어도 1개에서 missense mutation에 의하여 발생한다. 21%정도에서 가족력이 있으며 33%정도에서 확인할 수 있는 증후군이 발견된다. 영아기는 그 빈도도 가장 높고, 예후도 가장 나쁜 것으로 알려져 평균 연간사망률은 3.4%인 반면, 1세 이후까지 생존한 경우는 진단시 연령과 관계없이 유사한 생존율을 나타내어 1.5%정도의 연간사망률을 보인다. 소아기 비후형 심근증 대부분은 특발성이다. 사망 혹은 심이식에 대한 고위험인자로 가족력이 없는 경우, 중심성 좌심실비대(concentric hypertrophy), 진단 시 낮은 심실구출률 Z 점수, 추적관찰 중 좌심실두께가 증가하는 경우 등이다. 좌심실유출로의 협착은 30-50%정도에서 나타나며 전부하, 후부하, 수축력 등에 따라 다르게 나타난다³⁸⁾. 구출성수축기 잡음은 전부하 감소를 초래하는 자세를 취하면 증가하므로 협착이 거의 없는 경우(압력차 <30 mmHg)에는 잠재된 협착을 확인하기 위

하여 부하검사(Valsalva 법, 운동)를 시행하여야 한다. 상염색체 우성을 나타내는 가족력이 많고 심실비대가 50대와 60대까지 임상적으로 확인하기 어렵기 때문에 심초음파검사를 가족구성원들에게 매 5년마다 그리고 12-18세 청소년기에는 매년 시행하며, 모든 환자들은 24시간 심전도와 운동부하검사를 시행하여야 한다. 증상을 호전시키기 위한 치료는 좌심실유출로 협착을 증가시키는 catecholamine를 차단하고 이완기 심실충만을 향상시키기 위하여 심박동수를 감소시키는데 주안점을 두고 있다. 베타차단제가 증상이 있는 경우에 1차 선택약제가 되며 약 60-80%에서 효과적이다. 베타차단제에 반응하지 않는 경우에는 칼슘차단제인 verapamil를 사용할 수 있는데 심한증상, 폐동맥고혈압이 병발된 경우, 심한 좌심실유출로 협착이 있는 경우에 사망례가 보고되고 있기 때문에 주의가 요구된다. 그 외에 disopyramide도 선별적으로 사용할 수 있다³⁹⁾. 안정 시 좌심실유출로 협착이 30 mmHg 이상(부하검사 시 50 mmHg 이상)이고 정상생활을 방해받을 정도의 호흡곤란이나 흉통이 있는 경우에는 약물이외에 심실중격절제술, 양심실조율, 관상동맥 중격분지 알코올 절제술과 같은 침습적인 치료가 필요하며, 현재까지 효과, 합병증 등을 고려할 때 심실중격절제술이 표준 치료로 되어 있다⁴⁰⁾. 심장급사에 대한 위험인자로 병원외부에서 심정지 병력이 있는 경우, 지속적인 심실빈맥 혹은 세동, 심장급사의 가족력 등이 있으며, 급사에 대한 위험도를 평가하기 위한 전기생리학적 검사는 유용하지 않다. 심장급사를 예방하기 위해서는 심장 내 체세동기를 삽입할 수 있으나 심장급사의 위험요소가 없는 경우에는 약물치료만으로도 임상적 경과와 예후가 매우 좋은 것으로 알려져 있다.

3) 제한형 심근증

제한형 심근증은 전체 소아기심근증의 3% 미만을 차지할 정도가 그 가장 빈도가 가장 낮다³⁴⁾. 정상범위의 수축기 기능을 유지하면서 양질의 이완기충만 장애를 특징으로 하며 2차적인 심근증은 주로 침윤성 혹은 축적성 질환(infiltrative or stage disease)에서 나타난다.

결론

심근염은 심근세포의 활성화된 염증성 파괴를 일으키는 심근 감염과 자가면역의 최종산물이다. 다양한 임상경과, 검사실 소견, 및 원인들에 의하여 그 정확한 특성과 자연경과를 파악하기는 매우 어렵다. 심전도, 심초음파검사, 혈중 troponin, 및 MRI가 초기 진단적평가로 시행될 수 있다. 심근생검은 선별적으로(<5%) 시행될 수 있으며 MRI를 이용하여 정확한 생검부위를 확인할 수 있다. 심근생검을 통한 HLA 표현형과 바이러스 genome의 임상적 이용에 대한 긍정적인 연구결과가 기대된다. 현재 심근염의 치료는 아직도 보존적인 치료에 머물러 있다. 면역억제요법은 효과가 없다. interferon과 같은 항바이러스제의 조기투여가 가능성있는 치료법으로 대두가 되고 있으나 이에 대한 연구가 필요한 실정이다. 급성심근증의 표준치료는 혈액학적 및 심혈

관계의 보조요법이 추가 되고 있으며 필요에 따라 심실보조장치와 심이식이 이용될 있다. 급성심근염과 심근증에서 높은 자연회복율을 보이나, 만성 확장형 심근증은 5년 생존율이 50%미만으로 매우 불량하다. 증상 발현의 시기와 중증도는 심근증의 형과 유전적 요소에 따라 다르게 나타난다. 소아기 심근증의 진단과 관리에 여러 분야의 협진체계가 요구된다.

References

- Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, Reeder GS, Gersh RJ, Edwards WD, et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:80-4.
- Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med J Aust* 2004;180:110-2.
- Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wodniecki J, Szczurek-Katanski S, Nozynski J, Zembala M, et al. Immunohistological diagnosis of myocarditis: potential role of sarcolemmal induction of the MHC and ICAM-1 in the detection of auto-immune mediated myocyte injury. *Eur Heart J* 1998;19:1564-72.
- Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, Pham V, Kuhl U, Schwimmbeck PL, et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;99:1348-54.
- Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:466-72.
- Panhowitz S, Lamparter S, Schoppet M, Maisch B. Parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Circulation* 2004;109:e179.
- Hofman P, Drici MD, Gibelin P, Michiels JF, Thyss A. Prevalence of toxoplasma myocarditis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Br Heart J* 1993;70:376-81.
- Pulerwitz TC, Cappola TP, Felker GM, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK. Mortality in primary and secondary myocarditis. *Am Heart J* 2004;147:746-50.
- Webb JG, Butany J, Langer G, Scott G, Liu PP. Myocarditis and myocardial hemorrhage associated with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 1990;150:1535-7.
- Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001;104:1076-82.
- Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999;99:1091-100.
- Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, et al. For the Myocarditis Treatment Trial Investigators. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995;333:269-75.
- Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart* 1997;78:539-43.
- Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;343:1388-98.
- Dec GW, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT, Mills J, Lee DC, et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies: clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985;312:885-90.
- Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1617-26.
- Dec GW, Waldman H, Southern J, Fallon JT, Hutter AM, Palacios I. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:85-9.
- Sarda L, Colin P, Boccara F, Daou D, Lebtahi R, Faraggi M, et al. Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:786-92.
- Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R. For the Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. Idiopathic giant-cell myocarditis: natural history and treatment. *N Engl J Med* 1997;336:1860-6.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2005;112:1825-52.
- Shanes JG, Ghali J, Billingham ME, Ferrans VJ, Fenoglio JJ, Edwards WD, et al. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation* 1987;75:401-5.
- Cassling RS, Linder J, Sears TD, Waller BF, Rogler WC, Wilson JE, et al. Quantitative evaluation of inflammation in biopsy specimens from idiopathically failing or irritable hearts: experience in 80 pediatric and adult patients. *Am Heart J* 1985;110:713-20.
- Lieback E, Hardouin I, Meyer R, Bellach J, Hetzer R. Clinical value of echocardiographic tissue characterization in the diagnosis of myocarditis. *Eur Heart J* 1996;17:135-42.
- Magnani JW, Dec W. Myocarditis-current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006;113:876-90.
- McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non-fulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342:690-5.
- Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, Reeder GS, Gersh RJ, Edwards WD, et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:80-4.
- Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, Olsen EG, Bowles NE, Cunningham L, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994;89:2582-9.
- Dec GW, Palacios I, Yasuda T, Fallon JT, Khaw BA, Strauss HW, et al. Antimyosin antibody cardiac imaging: its

- role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:97-104.
- 29) Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, Parker MM, Saffredini AF, Brenner M, et al. A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1989;321:1061-68.
- 30) McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:2254-59.
- 31) Miric M, Vasiljevic J, Bojic M, Popovic Z, Keserovic N, Pesic M. Long-term follow up of patients with dilated heart muscle disease treated with human leucocytic interferon alpha or thymic hormones: initial results. *Heart* 1996;75:596-601.
- 32) Weintraub RG, Nugent AW, Daubeney PE. Pediatric cardiomyopathy: The Australian experience. *Progress in Pediatric cardiology* 2007;23:17-24.
- 33) Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents: a nationwide study in Finland. *Am J Epidemiol* 1997;146:385-93.
- 34) Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003;348:1647-55.
- 35) Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003;348:1639-46.
- 36) Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, cause, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296:1867-76.
- 37) Triska AE, Trinkaus K, Chen SC. Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:391-7.
- 38) Braunwald E, Seidman CE, Sigwart U. Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;106:1312-6.
- 39) Pollick C. Muscular subaortic stenosis: hemodynamic and clinical improvement after disopyramide. *N Engl J Med* 1982;307:997-9.
- 40) Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Losse B, Schwartzkopff B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy-long-term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:213-8.