

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V11210886

# Myokarditis og udvikling af dilateret kardiomyopati

Christian Bo Poulsen<sup>1</sup>, Kaspar René Nielsen<sup>1</sup>, Malene Møller Jørgensen<sup>1</sup>, Kasper Rossing<sup>2</sup> & Henning Bundgaard<sup>2</sup>

1) Klinisk Immunologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 2) Afdeling for Hjertesygdomme, Hjertecenteret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2022;184:V11210886

**HOVEDBUDSKABER**

- Myokarditis skønnes at være årsag til dilateret kardiomyopati i 9-16% af tilfældene.
- Forekomsten af immunmedieret myokarditis er stigende.
- Behandling med steroid er afgørende ved immunmedieret myokarditis som kardial sakoidose, eosinofil myokarditis og kæmpecellemyokarditis.

Kardiomyopati er en samlet betegnelse for hjertemuskel sygdomme, som kendetegnes ved anatomiske eller funktionelle abnormiteter i myokardiet, der reducerer hjertets systoliske og/eller diastoliske funktion og dermed påvirker hjertets pumpefunktion. En af de hyppigste former er dilateret kardiomyopati (DCM), der er karakteriseret ved dilatation og nedsat systolisk funktion af myokardiet. Det medfører fald i uddrivningsfraktion (EF), stigning i hjertets fyldningstryk og reduktion af cardiac output. DCM har en estimeret prævalens på 1:250-1:500 og er forbundet med stor risiko for udvikling af hjertesvigt og tidlig død [1]. Sygdomsfremkaldende patogener genvarianter kan identificeres hos 40-50% af patienterne med DCM, mens der hos de resterende 50-60% ikke er en oplagt genetisk årsag [2]. Hos patienter med DCM kan der i biopsier identificeres myokarditis som den udløsende årsag hos 9-16% [3]. Omvendt ses der ved biopsiverificeret myokarditis progression til DCM i 30% af tilfældene blandt voksne, mens antallet er højere for børn, nemlig 46% [3, 4]. Brugen af immuncheckpointhæmmere (ICI) i onkologien og senest fremkomsten af COVID-19 samt vacciner mod COVID-19, der alle kan inducere myokarditis, har sat nyt fokus på inflammation som en vigtig ætiologisk faktor for udvikling af kardiomyopati. I denne artikel fokuserer vi på de inflammatoriske processer i myokardiet, der kan føre til udvikling af DCM, og beskriver kort de terapeutiske muligheder.

**KLASSIFIKATION**

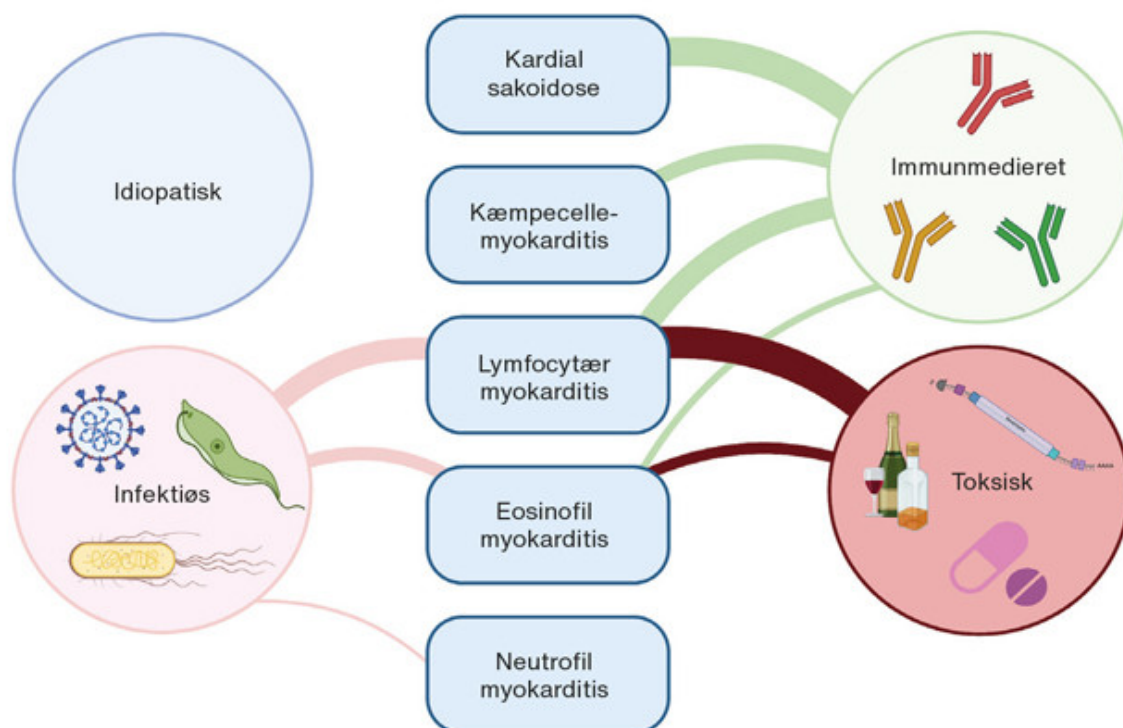
Myokarditis inddeles i fire undergrupper ud fra ætiologien: infektiøs, immunmedieret, toksisk og idiopatisk. Eksempler på de enkelte typer ses i (Tabel 1). Foruden en ætiologisk inddeling klassificeres myokarditis i histologiske undertyper (Figur 1).

**TABEL 1** Eksempler på agens, der kan udløse myokarditis [7], samt kliniske og parakliniske fund for myokarditis ved indlæggelse. I alt var der 443 patienter i undersøgelsen [6].

	Eksempler	Forekomst, %
<i>Ætologi</i>		
Infektios:		
Virus	COVID-19, cytomegalovirus, influenza A og influenza B, parvovirus B19, hepatitis B og hepatitis C, hiv	
Bakterier	Stafylokokker, streptokokker, Mycoplasma pneumoniae	
Protozoer	Trypanosoma cruzi (Chagas' sygdom), Toxoplasma gondii	
Spirokæter	Borrelia burgdorferi, leptospirose	
Svampe	Aspergillus, Candida	
Parasitter	Coxiella burnetii	
Immunmedieret	Kæmpecellemyokarditis, sarkoidose, systemisk lupus erythematosus, sklerodermi, dermatomyositis, ANCA-associeret vaskulitis	
Toksisk:		
Endogent	Fæokromocytom, thiaminmangel (beriberi)	
Fysisk påvirkning	Røntgenstråling	
Kemisk	Alkohol, amfetamin, kokain	
Medicinsk	Anabole steroider, antracykliner, ampicillin, ciprofloxacin, clozapin, lithium, trastuzumab, pembrolizumab, ipilimumab	
<i>Kliniske og parakliniske fund</i>		
Symptomer:		
Brystsmerter		87
Feber		65
Halssmerter		37
Gastrointestinale symptomer		29
Dyspnø		19
Synkope		6
Øvre luftvejs-symptomer		2
EKG-forandringer:		
ST-elevationer		58
Uspecifikke ST-forandringer		24
Grenblok		5
AV-blok		3
Normalt ekg		14
Biokemi:		
Forhøjet niveau af troponin T/I eller CK-MB		99

ANCA = antineutrofilocyt-cytoplasmatiske antistof; AV = atrioventrikulær; CK-MB = kreatininkinase - myocardial band.

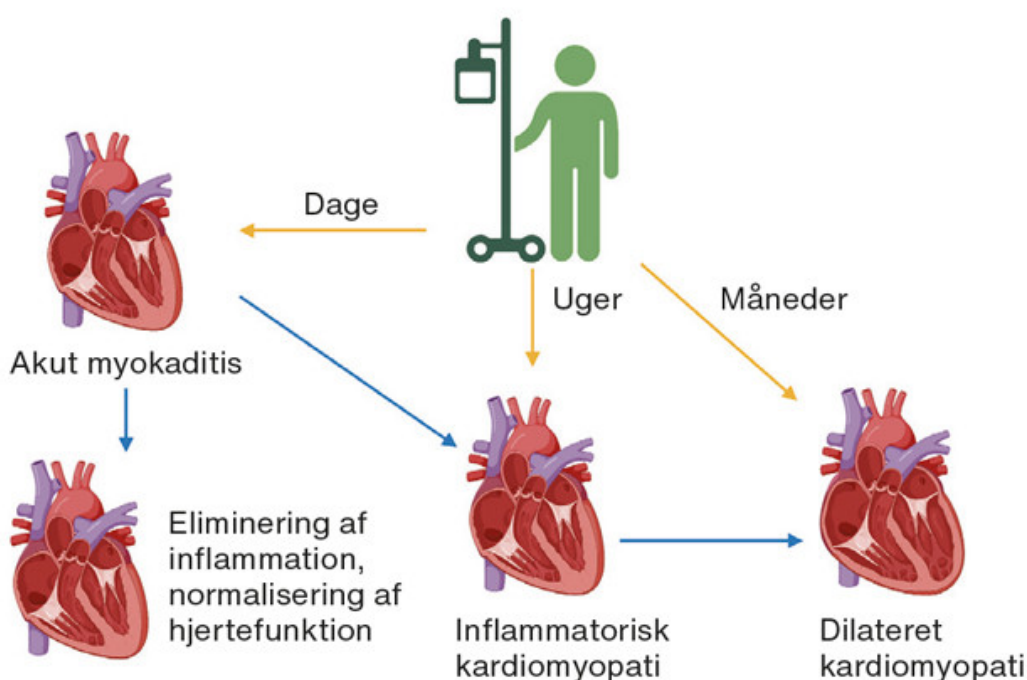
**FIGUR 1** Hyppigste årsager til myokarditis i relation til histologiske karakteristika. Tykkelsen på pilene repræsenterer hyppigheden af de histologiske undertyper. Lymfocytær myokarditis er den hyppigste histologiske diagnose og er kendetegnet ved infiltration af primært T-celler og et mindre antal makrofager og neutrofilocyter. Ved kæmpecellemyokarditis ses infiltration af makrofager, lymfocytter og kæmpeceller, hvis oprindelse er uklar. Kardial sarkoidose er kendetegnet ved epiteloïdcellegranulomer omringet af CD4 T-celler og enkelte kæmpeceller. Ved eosinofil myokarditis findes overvægt af eosinofil granulocytinfiltration i myokardiet samt tilstedeværelse af T-celler og makrofager. Neutrofil myokarditis er kendetegnet ved neutrofilocytinfiltration ofte med dannelse af mikroabscesser i myokardiet. Toksisk myokarditis er en bred diagnose, der histologisk kan vise sig meget forskelligt bl.a. som eosinofil myokarditis og ved immune checkpoint-inhibitorer som lymfocytær myokarditis [7].



## KLINISK PRÆSENTATION

Den kliniske præsentation af myokarditis spænder fra akutte og fulminante forløb (dage) med ubehandlet høj dødelighed som ved fulminant lymfocytær myokarditis og sjældnere kæmpecellemyokarditis til subakut (uger) med brystmerter, feber og forhøjede koronarmarkører eller kronisk over måneder, hvor gradvist tiltagende hjertesvigtssymptomer er den primære årsag til kontakt med sundhedssektoren (Figur 2) [3]. Ved påvisning af inflammation i myokardiet og påvirket systolisk eller diastolisk funktion med varighed over en måned betegnes tilstanden inflammatorisk kardiomyopati (IK) [3].

**FIGUR 2** Forenklet præsentation af forløb for myokarditis. Akut myokarditis er kendetegnet ved brystsmerter, feber og tegn på myokardiepåvirkning enten biokemisk eller ekkokardiografisk samt kort symptomvarighed på < 30 dage. Afhængigt af den udløsende årsag kan tilstanden enten regrediere med eliminering af inflammation og normalisering af hjertefunktion eller blive kronisk med varierende grader af hjertepåvirkning (inflammatorisk kardiomyopati) defineret som myokarditis med symptomvarighed > 30 dage. Tilstanden kan stabilisere sig, men i ca. 30% af de biopsiverificerede tilfælde videreudvikler den sig fra myokarditis til dilateret kardiomyopati [3]. Patienten kan have et bredt spektrum af symptomer og grader af myokardiepåvirkning (orange pile). De blå pile viser muligt forløb af myokarditis.



De hyppigste kliniske og parakliniske fund ved myokarditis er sammenfattet i Tabel 1 [5, 6]. Ekkokardiografi kan i det tidlige sygdomsforløb vise en normaldimensioneret eller let hypertrofisk venstre ventrikel selv ved svært nedsat EF. Derudover ses ofte en mindre perikardieeffusion som udtryk for perimyokarditis. I de kroniske forløb ses dilatation og vægudtyndning af venstre ventrikel, og det ekkokardiografiske billede kan sjældent skelnes fra DCM af anden årsag [5].

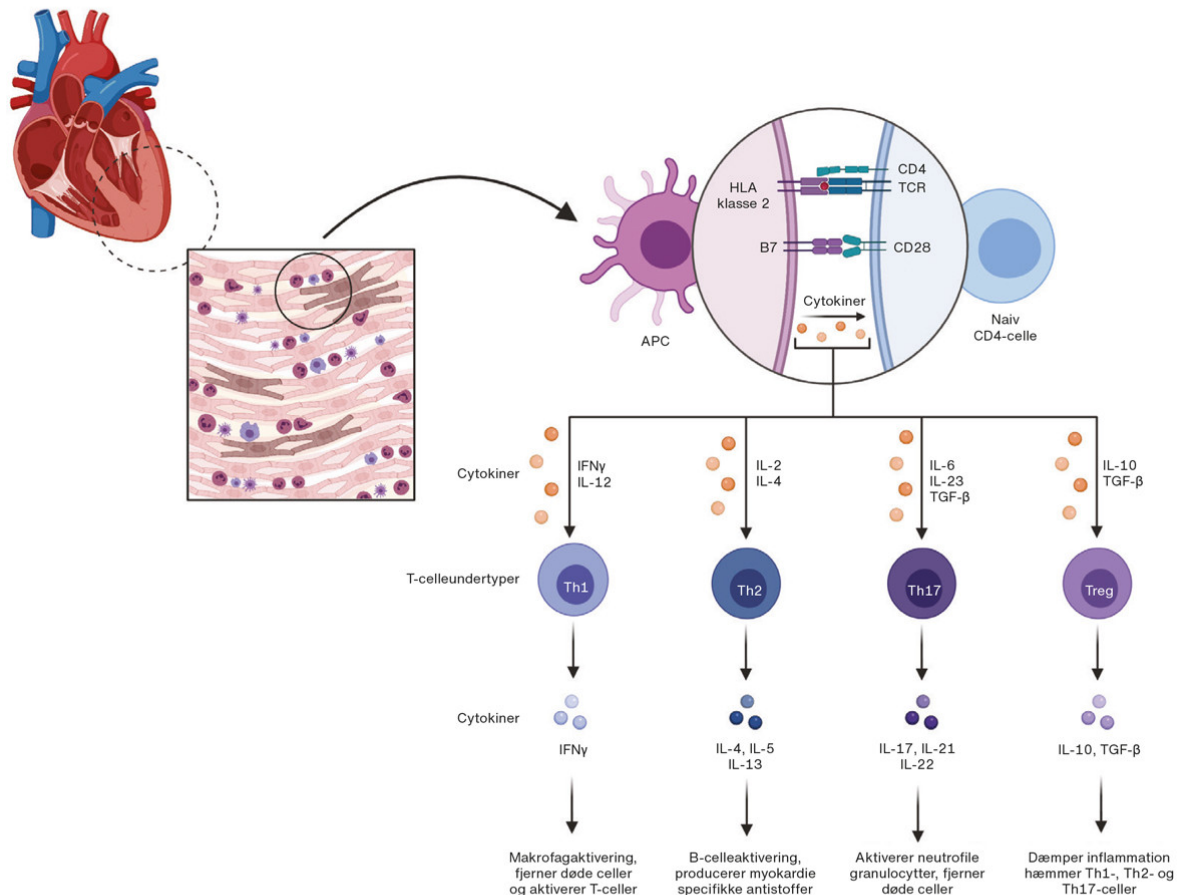
## Patofysiologi

Patofysiologien ved de enkelte ætiologiske årsager er forskellig. For immunmedierede og infektiøse agens er

lymfocytær myokarditis den hyppigste forekommende histologiske undertype, og udviklingen heraf er kort beskrevet i **Figur 3** [7].

**FIGUR 3** De cellulære processer ved lymfocytær myokarditis. En initial påvirkning af kardiomyocytter igangsætter aktivering af det innate immunsystem (makrofager og dendritiske celler), der naturligt er indlejret i myokardiet. Gennem cytokinfrigivelse rekrutteres yderligere innate immunceller til hjertet, og over dage dræneres de antigenpræsenterende celler (APC) til regionale lymfeknuder, hvor aktivering af naive CD8- og CD4-positive T-celler finder sted. Der skabes herved et proinflammatorisk miljø, som involverer Th1, Th2, Th17 og autoreaktive B-celler, der overordnet har til formål at fjerne beskadigede kardiomyocytter.

For at balancere denne proces sker der hæmning af T-cellerne via aktivering af deres overfladereceptorer: programmeret death 1 (PD-1) og cytotoxic T-lymfocyte antigen-4 (CTLA-4) også benævnet immune checkpoints. Aktivering af regulatoriske T-celler bidrager ligeledes ved at fremme heling og modvirker udvikling af kronisk inflammation og progression til dilateret kardiomyopati [30]. I modsætning til dette viser biopsimateriale fra patienter med COVID-19 og fra COVID-19-vaccinerede fravær af myokardienekroser og en øget tilstedeværelse af makrofager og varierende forekomst af lymfocytter [13].



APC = antigenpræsenterende celle (dendritiske celler, makrofager); HLA, human leukocyt-antigen; IFN $\gamma$  = interferon gamma, IL = interleukin. TCR = T-cellerreceptor; TGF- $\beta$  = transforming growth factor  $\beta$ ; Treg = regulerende T-celle.

## FOREKOMST, FORLØB OG PROGNOSE

Prævalensen af myokarditis som samlet diagnose anslås på verdensplan at ligge på 10,6-105,6 pr. 100.000, men fordelingen opgjort på de enkelte undertyper kendes ikke [8].

I et observationelt fransk registerstudie med skadestuepatienter indlagt akut for brystmerter (n = 1.339) var myokarditis den næsthøypigste hjertelaterede diagnose (3%), og 33% af de patienter, som initialt var diagnosticeret med AMI uden obstruktiv koronarsygdom (MINOCA), havde myokarditis som udløsende årsag [9]. I et italiensk studie, der inkluderede indlagte patienter med myokardiebiopsiverificeret myokarditis i perioden fra 1981 til 2009 (n = 82) kunne 47% karakteriseres som havende IK, mens de resterende 53% opnåede normalisering eller nærmormalisering af hjertets pumpefunktion efter seks måneders opfølgning [10]. Tilsvarende tendens er rapporteret for børn, hvor 46% af 485 patienter med DCM med kendt ætiologi havde

myokarditis som udløsende årsag [4]. I et enkelt studie (n = 175) fandt man, at prognosen var bedre ved IK end ved idiopatisk DCM med en incidens af kardiovaskulær død eller hjertetransplantation på 2,5 mod 4,7 tilfælde/100 patienter/år for hhv. IK og DCM [11]. I et dansk registerstudie har man efterfølgende påvist, at langtidsprognosen (middelfollowuptid: 8,5 år) for patienter udskrevet i live efter førstegangstilfælde af myokarditis (n = 1.557) i forhold til matchede kontrolpersoner fra baggrundsbefolkningen er associeret med øget risiko for udvikling af hjertesvigt (fire fold øget) og for død (fordoblet) selv blandt de patienter, som havde normal EF efter indlæggelse med myokarditis [12].

## COVID-19

Myokarditis forårsaget af COVID-19-infektion eller mRNA-vaccination har haft stor bevågenhed. Prævalensen af myokarditis ved COVID-19 er omdiskuteret, men estimeres til 22 pr. 100.000 [13]. Ved mRNA-vaccination ses højere prævalens (1:20.000) hos de 16-30-årige og lavere 1:100.000 for den øvrige befolkning [14]. Myokarditis har histologisk været vanskelig at påvise i myokardiebiopsier, og den nuværende forståelse peger derfor på en cytokinmedieret proces som årsag til myokardiepåvirkningen [13]. Hvor mange der efter myokarditis relateret til COVID-19-infektion eller vaccination udvikler kronisk behandlingskrævende hjertesvigt, er fortsat uafklaret.

## Sarkoidose

Prævalensen af sarkoidose angives at være 152-215 pr. 100.000, hvoraf 2-7% skønnes at have hjerteinvolvering [15]. I et enkelt studie har man fundet øget mortalitet i forhold til matchede kontrolpersoner på 10,88% ved en medianopfølgingsperiode på 8,2 år [16].

## Kæmpecellemyokarditis

For kæmpecellemyokarditis er prævalensen ukendt, men ud fra autopsimateriale anslås incidensen at være 0,007-0,051% blandt alle obducerede i en asiatisk population [17]. Medianoverlevelsen uden immunsupprimerende behandling er svært reduceret (ca. et halvt år), men kan forlænges betydeligt ved behandling [18].

## Eosinofil myokarditis

Incidensen og prævalensen af eosinofil myokarditis er ukendt. Denne form for myokarditis har høj mortalitet (22,3%) blandt hospitaliserede patienter, og som ved kæmpecellemyokarditis er hurtig diagnostik og behandling vigtig [19].

## Immunchekpointhæmmerudløst myokarditis

Prævalensen af ICI-udløst myokarditis forårsaget af bl.a. CTLA-4- eller programmed death (PD)-1-hæmmer estimeres at være ca. 1%. Histologisk klassificeres denne type som lymfocytær myokarditis [21]. Mediantid fra indgift til udvikling af symptomer er opgjort til 16 dage med et spænd på 1-196 dage. Gennemsnitligt fik patienterne to behandlinger før symptomdebut [21]. I de sværeste tilfælde er mortaliteten høj – op til 46% (n = 46) opgjort i en enkelt case serie (n = 101) fra WHO's VigiBase. Men selv i mildere tilfælde er myokardiepåvirkningen – bedømt ud fra troponinmåling – associeret med øget risiko for supraventrikulære arytmier og hjertesvigt [20].

## DIAGNOSTIK OG BEHANDLING

Kombinationen af symptomer og biokemiske forandringer sammenholdt med EKG-fund og ekkokardiografiske fund kan henlede opmærksomheden på myokarditis, men diagnosen stilles først endegyldigt ved påvisning af inflammatoriske celler og myocytolyse i myokardiebiopsi jf. Dallaskriterierne [22]. Risikoen for komplikationer ved myokardiebioptering gør, at undersøgelsen kræver stor mistanke om specifik ætiologi (sarkoidose, eosinofil

myokarditis og kæmpecellemyokarditis), eller at patienten er diagnostisk uafklaret og kredsløbsmæssigt truet [23]. Sensitiviteten ved biopsi kan være lav, da inflammation i myokardiet ofte er fokal, hvilket særligt er gældende for kardial sarkoidose. Hjerte-MR-skanning har derfor vundet indpas i diagnostikken af myokarditis og IK over de seneste ti år og har i dag en fremtrædende plads. Ud over præcis bestemmelse af EF kan man vha. MR-skanning også ved brug af kontrast karakterisere graden af fibrose (late gadolinium enhancement (LGE)). Ved myokarditis vil LGE typisk have et subepikardielt og midtmyokardielt noniskæmisk mønster (Lake Louise-kriterierne). Desuden kan man vha. MR-skanning påvise tilstedeværelsen af ødem i myokardiet som udtryk for aktiv inflammation [5]. LGE-udbredelsen ved myokarditis er dynamisk og har i et studie (n = 49) vist sig at blive reduceret med i gennemsnit 42% i månederne efter diagnosen, men LGE er fortsat associeret med kardiovaskulære events hazard ratio: 1,05, 95% konfidens-interval: 1,02-1,08 over 4,7 års opfølgningstid (n = 670) [24, 25]. I de tilfælde, hvor der er kontraindikationer mod hjerte-MR-skanning, kan FDG-PET overvejes, men har ikke en rutineplads i udredningen af infektiøst betinget myokarditis eller IK [5]. I Danmark anvendes FDG-PET inden for myokardiesygdomme til diagnostik og monitorering af kardial sarkoidose og komplementerer hjerte-MR-skanning i den initiale udredning.

Rutinemæssig serologisk screening for udløsende agens ved lymfocytær myokarditis er ofte negativ og udføres ikke, medmindre der er mistanke om en specifik årsag, hvor behandling er mulig som f.eks. ved hepatitis, hiv eller borreliose.

Den akutte behandling af myokarditis er symptomatisk og understøttende. I langt de fleste tilfælde vil forløbet være mildt og selvlimiterende og kan håndteres på et lokalsygehus. Ved betydende hæmodynamisk påvirkning bør patienten konfereres mhp. overflytning til et hjertecenter med mulighed for diagnostisk myokardiebiopsi og mekanisk kredsløbstøtte. Afhængigt af ætiologien kan immunmodulerende behandling overvejes, som det anføres i de nyeste europæiske guidelines for behandling af kronisk hjertesvigt [26]. Ved lymfocytær myokarditis er der ingen sikker evidens for effekten af immunsupprimerende behandling, som derfor ikke anbefales rutinemæssigt. Ved kæmpecellemyokarditis, kardial sarkoidose, eosinofil myokarditis og ICI-udløst myokarditis institueres behandling med højdosisteroid hurtigst muligt. Kasuistisk har plasmaferesebehandling været forsøgt ved fulminante forløb af ICI-udløst myokarditis og har resulteret i revertering af tilstanden og normalisering af EF [27]. Længerevarende behandling med steroid og anden immunsuppression (calcineurinhæmmer, tacrolimus eller antimetabolitter) er indiceret i de sjældne tilfælde med kæmpecellemyokarditis, eller i visse tilfælde ved eosinofil myokarditis og kardial sarkoidose.

Ved IK følger behandlingen Dansk Cardiologisk Selskabs rekommandationer for kronisk hjertesvigt.

Indikationen for ICD-implantation er som ved hjertesvigt af anden årsag: symptomer svarende til NYHA-klasse II-III, maksimalt tålt dosis antikongestiv behandling og fortsat EF  $\leq$  35%. Ved kardial sarkoidose er anbefalingen ud over ovennævnte at tilbyde ICD-implantation, såfremt patienten har dokumenteret VT/VF eller AV-blok [28].

Uagtet EF anbefaler det europæiske kardiologiske selskab årlig opfølgning af patienter med tidligere myokarditis pga. risikoen for progression til DCM [29]. I Danmark sker opfølgning efter akut myokarditis efter en individuel vurdering, hvor faktorer som reduceret EF, udbredt LGE ved MR-skanning, AV-blok og ventrikulære arytmier indikerer behov for tættere opfølgning [29]. I ESC 2020-guidelines anføres, at fysisk aktivitet på konkurrence- eller motionsplan udsættes i 3-6 måneder, til der ikke er tegn på igangværende inflammation [29]. For patienter med bevaret EF samt fravær af kliniske symptomer og normale koronarmarkører kan moderat aktivitet genoptages efter individuel vurdering. Modsat for patienter, som i efterforløbet af myokarditis har ekstensiv arvævsdannelse i venstre ventrikel på hjerte MR-skanning (> 20% LGE) – her frarådes fortsat moderat til hård fysisk aktivitet [29].

## KONKLUSION

Immunsystemets rolle i udvikling af kardiovaskulær sygdom erkendes i stigende omfang og repræsenterer formentlig et potentiale for forbedret intervention. Forekomsten af immunmedieret hjertesygdom må forventes at stige i takt med udbredelsen af pandemier, nye vacciner og ICI-behandling inden for onkologien. Serologiske og billeddiagnostiske undersøgelser anvendes i stigende grad til karakteristik af myokarditis. Forbedret diagnostik, identifikation af risikofaktorer for udvikling af myokarditis og nye behandlinger er afgørende for at forhindre udvikling af IK og på sigt DCM.

**Korrespondance** *Christian Bo Poulsen*. E-mail: cbp1\_@hotmail.com

**Antaget** 27.april 2022

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 13. juni 2022

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V11210886

## SUMMARY

### **Myocarditis and development of dilated cardiomyopathy**

Christian Bo Poulsen, Kaspar Rene Nielsen, Malene Møller Jørgensen, Kasper Rossing & Henning Bundgaard

Ugeskr Læger 2022;184:V11210886

Inflammation is increasingly recognised as a causal factor in the development and progression of cardiovascular disease. With the introduction of immune checkpoint inhibitors in oncology and the ongoing COVID-19 pandemic the role of the immune system in myocardial inflammation (myocarditis) and subsequent inflammatory cardiomyopathy has once again regained attention. In this review, we want to bring myocardial inflammation to the clinician's attention and provide up-to-date knowledge on its diagnostic workup, prognostication, and current management recommendations.

## REFERENCER

1. Schultheiss H-P, Fairweather D, Caforio ALP et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:32.
2. Cannata' A, Artico J, Gentile P et al. Myocarditis evolving in cardiomyopathy: when genetics and offending causes work together. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl B):B90-B95.
3. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E 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.
4. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;296(15):1867-76.
5. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circulation Hear Fail*. 2020;13(11):e007405.
6. Ammirati E, Cipriani M, Moro C et al. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis. *Circulation*. 2018;138(11):1088-1099.
7. Leone O, Pieroni M, Rapezzi C et al. The spectrum of myocarditis: from pathology to the clinics. *Virchows Arch*. 2019;475(3):279-301.



8. Golpour A, Patriki D, Hanson PJ et al. Epidemiological impact of myocarditis. *J Clin Med*. 2021;10(4):603.
9. Charpentier S, Beaune S, Joly LM et al. Management of chest pain in the French emergency healthcare system. *Eur J Emerg Med*. 2018;25(6):404–10.
10. Anzini M, Merlo M, Sabbadini G et al. Long-term evolution and prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis. *Circulation*. 2013;128(22):2384–94.
11. Merlo M, Anzini M, Bussani R et al. Characterization and long-term prognosis of postmyocarditic dilated cardiomyopathy compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016;118(6):895–900.
12. Ghanizada M, Kristensen SL, Bundgaard H et al. Long-term prognosis following hospitalization for acute myocarditis – a matched nationwide cohort study. *Scand Cardiovasc J*. 2021;55(5):264-269.
13. Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev*. 2022;27(1):251–261.
14. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 2021;144(6):471-484.
15. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, et al. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1690-1699.
16. Yafasova A, Fosbøl EL, Schou M et al. Long-term adverse cardiac outcomes in patients with sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(7):767-777.
17. Xu J, Brooks EG. Giant cell myocarditis: a brief review. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(12):1429-1234.
18. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K et al. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail*. 2018;6(1):15–22.
19. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED et al. Eosinophilic myocarditis characteristics, treatment, and outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2363-75.
20. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1755-1764.
21. Matzen E, Bartels LE, Løgstrup B et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis in cancer patients: a case report and review of reported cases. *Cardiooncology*. 2021;7(1):27.
22. Leone O, Veinot JP, Angelini A et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(4):245–74.
23. Seferović PM, Tsutsui H, McNamara DM 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):854-871.
24. Ammirati E, Moroni F, Sormani P et al. Quantitative changes in late gadolinium enhancement at cardiac magnetic resonance in the early phase of acute myocarditis. *Int J Cardiol*. 2017;231:216-221.
25. Gräni C, Eichhorn C, Bière L et al. Comparison of myocardial fibrosis quantification methods by cardiovascular magnetic resonance imaging for risk stratification of patients with suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019;21(1):14.
26. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726.
27. Compton F, He L, Sarode R et al. Immune checkpoint inhibitor toxicity: a new indication for therapeutic plasma exchange? *J Clin Apher*. 2021;36(4):645-648.
28. Gilotra N, Okada D, Sharma A et al. Management of cardiac sarcoidosis in 2020. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(4):182-188.
29. Pelliccia A, Sharma S, Gati S et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42(1):17-96.
30. Blanton RM, Carrillo-Salinas FJ, Alcaide P. T-cell recruitment to the heart: friendly guests or unwelcome visitors? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(1):H124–40.