

# La Clinica Terapeutica

ARTICOLI  
ORIGINALI

Mario Sangiorgi - Dario Cannata (\*) - Pietro Vincenzo Fragola  
Giuseppe Cannata

*II Università di Roma «Tor Vergata»  
Clinica Medica Generale e Terapia Medica  
Titolare: Prof. M. Sangiorgi  
Malattie dell'Apparato Cardiovascolare\*  
Titolare: Prof. D. Cannata*

## Le miocarditi: attuali concetti eziopatogenetici e nosografici

### INTRODUZIONE E DEFINIZIONE

Nel vasto e polimorfo capitolo delle malattie del miocardio, le « miocarditi » dovrebbero avere una precisa collocazione secondo i concetti della patologia classica che ha riservato tale denominazione alle affezioni ad impronta eminentemente infiammatoria interstiziale, in contrapposizione al carattere tipicamente degenerativo parenchimale delle « miocardosi ». Inoltre la nozione di uno stretto rapporto fra infiammazione ed infezione ha fatto riconoscere anzitutto un'eziologia infettiva delle miocarditi.

Però questa distinzione istopatologica elementare non può trovare una rispondenza rigorosa nel complesso nosografismo delle miocardiopatie, sia perché in realtà i pro-

cessi flogistici e quelli degenerativi finiscono quasi sempre per coesistere, sia perché è ormai dimostrato che a livello cellulare e subcellulare esiste una notevole uniformità della sequenza di eventi che caratterizzano la risposta del tessuto miocardico all'insulto degli agenti più diversi, infettivi, tossici, dismetabolici, ecc.: alterazioni della permeabilità della membrana cellulare, danno mitocondriale e lisosomiale, liberazione di enzimi, aggressione delle cellule adiacenti, produzione di materiale proteico alterato e capace a sua volta di agire antigenicamente e di stimolare le cellule immunocompetenti (79-81). Sicché in ultima analisi anche stimoli non infettivi e primitivamente citotossici possono indurre quadri tipicamente infiammatori, talora autoperpetuanti secondo i modelli della patologia autoimmu-

nitaria (95, 134); per altro verso, non sono pochi gli agenti infettivi dei quali è stato accertato o postulato un siffatto meccanismo primitivamente parenchimatossico e disreattivo a livello miocardico (31, 69, 162).

Anche sul piano clinico riesce difficile attribuire alle miocarditi dei confini precisi, dato che il quadro fisiopatologico e semeiologico cardiovascolare delle miocardio-patie infiammatorie e degenerative è sostanzialmente uniforme. Ancor meno sarebbe accettabile una distinzione di ordine patogenetico, posto che i diversi meccanismi con cui può istituirsi il danno miocardico (flogistici, disreattivi, tossici, dismetabolici, distrofici) sono generalmente fra loro concatenati e variamente combinati.

Non può quindi sorprendere che le trattazioni più moderne siano fondate su una base concettualmente unitaria di tutte le malattie del miocardio, semplicemente catalogate secondo criteri eziologici o morfologici. Però taluni autori, riprendendo in sostanza il vecchio concetto virchowiano di infiammazione interstiziale e parenchimatosa, le indicano tutte con la denominazione di « miocarditi », escludendone solo le forme distrofiche protopatiche: ne sono un importante esempio le due classificazioni proposte recentemente da Thurner (156), l'una eziologica e l'altra morfologica; altri invece, come McKinney (106) e Sangiorgi e Cannata (140), hanno preferito adottare la denominazione meno impegnativa di « cardiomiopatie » o di « miocardio-patie » e conservare il termine di miocardite per alcune particolari forme cui esso indiscutibilmente appartiene per una consuetudine avvalorata da un insieme di caratteri clinico-nosografici, eziopatogenetici ed istopatologici, dalla cui complessiva valutazione il classico concetto di miocardite può trarre ancor oggi un'effettiva validità.

Vi rientrano anzitutto i casi di compro-

missione miocardica nel corso di *processi infettivi di varia eziologia*, in cui la miocardio-patia può assumere varia importanza ed individualità nel contesto della malattia generale; sono queste le miocarditi nel senso più classico, il cui nosografismo si è andato però modificando negli ultimi decenni, in rapporto con la patomorfosi delle varie malattie infettive e con le variazioni epidemiologiche legate principalmente ai progressi nel campo della loro profilassi e terapia. Un altro importante gruppo di miocarditi è causato invece da *agenti chimici, specialmente farmaci*, capaci di provocare lesioni miocardiche di tipo eminentemente flogistico con meccanismo immuno-allergico e talora autoimmunitario; come si è detto in precedenza, poiché un analogo meccanismo può essere operante in talune miocarditi infettive, i confini fra questi due gruppi eziologici appaiono sfumati dal punto di vista patogenetico. Nell'ambito delle miocarditi disreattive sono ancora da considerare quelle in corso di *connettiviti*. Infine rientrano fra le miocarditi in senso stretto alcune forme di eziologia ancora sconosciuta, come la miocardite acuta idiopatica interstiziale di Fiedler e la miocardite a cellule giganti, casi di miocardio-patia congestiva idiopatica cronica e di forme affini delle regioni tropicali, di cui viene prospettata un'eziopatogenesi infettiva od immuno-allergica.

Per tutte queste forme è valida la definizione di miocardite, intesa come « un'affezione del muscolo cardiaco di eziologia nota od ancora imprecisata, caratterizzata sul piano istopatologico dalla flogosi essudativo-infiltrativa o granulomatosa interstiziale preminente rispetto ai fenomeni regressivi miocellulari in varia misura associati, sul piano fisiopatologico da un'alterazione primaria della funzione contrattile e di quella di formazione e conduzione degli stimoli, sul piano clinico-semeiologico dai segni della compromissione miocardica e dai segni

generali del processo morboso responsabile della cardiopatia ove esso sia palese ».

Tale definizione limitativa ci consente di conservare al termine di miocardite un contenuto semantico che esso tende altrimenti a perdere e di attribuire dei confini oggettivi alla nostra esposizione, nei confronti delle altre affezioni miocardiche di cui l'eventuale e facoltativo aspetto flogistico costituisce un epifenomeno rispetto alla primitiva e fondamentale alterazione regressiva parenchimale.

#### EZIOPATOGENESI E CLASSIFICAZIONE DELLE MIOCARDITI

Essendo state prospettate nelle linee generali l'eziologia e la patogenesi delle miocarditi, è opportuno ora puntualizzarne alcuni particolari aspetti, utili per un inquadramento nosografico attuale di queste affezioni.

Tutti i microrganismi patogeni sono potenzialmente idonei a ledere il miocardio, ma il loro cardiotropismo è molto diverso, sicché le miocarditi infettive possono avere frequenza ed importanza anatomo-clinica estremamente varia. Oltre alla natura dell'agente causale, non vi è dubbio che concorrano a condizionare l'evenienza e la gravità dell'interessamento miocardico molteplici fattori individuali, sia di ordine generale, legati alla recettività del soggetto, sia di ordine locale, come preesistenti alterazioni che rendano il miocardio più vulnerabile. La differente recettività legata alle caratteristiche individuali (sesso, età, reattività del sistema immunitario), costituendo il terreno per le molteplici espressioni patologiche delle noxae infettive, condiziona la localizzazione cardiaca anzitutto nel senso che una maggiore gravità di un processo infettivo generale può comportare una maggiore incidenza e gravità delle sue complicanze. Tuttavia l'intervento della recettività di organo, il cui fondamento non di rado sfugge, può giustificare la variabile frequenza della complicanza miocardica in particolare e la possibilità di severe lesioni miocardiche nel contesto di un quadro clinico generale di modesta importanza o addirittura disgiunte da sintomi generali apprezzabili: è evidente l'interesse di tale eventualità per l'interpretazione eziopatogenetica di talune

miocarditi idiopatiche di cui si prospetta un'eziologia infettiva.

È difficile valutare l'incidenza della miocardite nelle varie malattie infettive, posto che la certezza della diagnosi può essere data dal riscontro anatomo-patologico solo nella ristretta percentuale dei casi mortali, mentre nella grande maggioranza dei casi ad evoluzione favorevole il solo criterio clinico-elettrocardiografico non fornisce elementi univoci, tant'è vero che esami autoptici eseguiti per altre cause rivelano non di rado miocarditi insospettite in vita (117, 142, 143) e per altro verso le stesse alterazioni elettrocardiografiche possono non essere sempre sicuramente significative di lesioni miocardiche specifiche. Comunque indagini cardiologiche sempre più approfondite, corredate dai reperti elettrocardiografici, batteriologici, virologici, immunologici, biotici, potranno fornire indubbiamente utili elementi di giudizio in merito all'esistenza ed alla natura di miocarditi clinicamente obsolete.

In considerazione di tale difficoltà di valutazione, non riteniamo utile riferire le percentuali di incidenza rilevate dalle varie statistiche, non omogenee e rese ancor meno attendibili dal continuo variare dell'epidemiologia delle malattie infettive. In effetti, l'impiego delle terapie chemio-antibiotiche e della profilassi sistematica ha modificato profondamente sia la frequenza di molte malattie infettive che il loro decorso, riducendo sostanzialmente l'evenienza di miocarditi infettive relativamente frequenti. Ciò si è verificato in particolare per quanto riguarda le miocarditi di eziologia batterica, che oggi devono ritenersi rare ed in continua diminuzione.

Fra gli agenti batterici che possono essere causa diretta o mediata di miocarditi figurano principalmente gli streptococchi emolitici, gli stafilococchi, i meningococchi, i pneumococchi. La miocardite è notoriamente una complicanza importante della difterite, ma è divenuta molto rara in rapporto con la vaccinazione e con la sieroterapia antidifterica; meno rilevante è la complicanza miocardica in corso di tifo e di brucellosi. L'infezione tubercolare può provocare lesioni miocardiche infiltrative diffuse, miliari o nodulari; forme primitive di miocardite interstiziale diffusa e forme gommose localizzate si verificano nella sifilide terziaria, ma sono molto più rare delle lesioni miocardiche conseguenti alla coronarite ostiale. Hanno infine scarsa rilevanza clini-

ca sporadiche complicanze miocarditiche in corso di varie altre infezioni batteriche.

Alla rarefazione dei casi di miocardite batterica si contrappone l'importanza sempre maggiore che sono venute assumendo le forme di *eziologia virale* accertata o presunta. Infatti le miocarditi da virus sono di grande attualità, senza però che se ne possa ancora precisare l'effettiva consistenza: il cardiotropismo particolarmente miocardico di parecchi ceppi virali è chiaramente riconosciuto, ma l'approfondimento delle ricerche epidemiologiche e virologiche tende ad ampliare il campo delle miocarditi virali e ad includervi forme di oscura eziologia. I virus cardiotropi più importanti sarebbero gli enterovirus e specialmente i Coxsackie B (tipi 1-5) e gli Echo (tipi 9, 11 e 22), ma sicuramente molte altre infezioni virali possono essere complicate da miocardite, fra queste la poliomielite, l'influenza, la parotite, il morbillo, la rosolia, il dengue, la febbre gialla, l'herpes simplex, la varicella e l'herpes zoster, la mononucleosi, l'epatite, l'encefalomiocardite, ecc.

La miocardite è una complicanza frequente delle *infezioni da rickettsie*, specialmente da R. tsu-tsumamushi (febbre fluviale del Giappone), da R. prowazeki (tifo esantematico), da R. mooseri (tifo murino), da R. conori (febbre eruttiva mediterranea di Carducci), da R. rickettsi (febbre purpurica delle Montagne Rocciose), eccezionalmente da R. burneti (febbre Q), quale espressione del tropismo elettivo delle rickettsie per le cellule endoteliali dei piccoli vasi, che nel miocardio come negli altri organi si traduce in una proliferazione endoteliale ed infiltrazione interstiziale perivascolare.

Fra le *infezioni protozoarie*, la miocardite è presente in forma acuta o cronica nella grande maggioranza dei casi di morbo di Chagas, dovuto al Trypanosoma cruzi, che costituisce la più importante causa di cardiopatia in alcune regioni dell'America meridionale come in Argentina (124). Anche il Toxoplasma gondii provoca spesso miocardite, eventualmente associata alle altre manifestazioni della toxoplasmosi (corioretinite, epatite, polmonite, linfadenite), ed anzi è probabile che molti casi di miocardipatia apparentemente primitiva siano da attribuire ad infezione toxoplasmica (5, 82). La compromissione miocardica è invece rara e di scarsa rilevanza clinica nella leishmaniosi viscerale e nella tripanosomiasi africana, mentre nella malaria le lesioni miocardiche sono secondarie all'occlusione dei ca-

pillari coronarici infarciti di emazie parassitate.

Anche vari *metazoi* possono provocare una miocardite: questa è frequente nell'infestazione da Trichinella spiralis, quale espressione della reazione tessutale miocardica ai fattori antigenici del parassita o di una sua azione tossico-metabolica diretta; inoltre deve essere tenuta presente la possibilità di una miocardite filariosica, schistosomiasica, anchilostomiasica; lesioni di tipo miocarditico delle regioni pericistiche possono verificarsi nei rari casi di echinococcosi cardiaca.

Infine fra le miocarditi infettive sono comprese alcune forme dovute a vari *miceti*, quali il Coccidioides immitis, l'Histoplasma capsulatum ed il Blastomyces, particolarmente diffusi nel continente americano, le Candidae, gli Aspergilli, il Cryptococcus neoformans; danno raramente localizzazioni miocardiche gli Actinomiceti, microrganismi intermedi fra i funghi ed i batteri, che in effetti nella classificazione di Bergey sono inclusi fra gli schizomiceti. Il miocardio può essere interessato per contiguità da lesioni micotiche polmonari e pericardiche oppure per disseminazione ematogena coronarica.

Sul piano *patogenetico*, le *miocarditi infettive* possono essere dovute anzitutto all'*impianto diretto nel miocardio*, dei vari agenti patogeni. Invece un'*azione diretta di tossine* sul tessuto miocardico, quale si verifica tipicamente per l'esotossina difterica, giustificherebbe piuttosto un danno primitivamente degenerativo delle fibrocellule muscolari, al quale dovrebbe considerarsi secondaria un'eventuale flogosi interstiziale (61); tuttavia la possibilità di lesioni miocardiche primitivamente infiammatorie di ordine tossico è stata prospettata già da Mallony nel 1908 (98) per la difterite ed ivi è forse giustificabile anche dall'azione infiammatoria oltre che necrotizzante della tossina stessa. Peraltro, la patogenesi delle miocarditi infettive abbraccia attualmente una complessa gamma di combinazioni, alla luce delle moderne concezioni che affiancano agli elementari meccanismi patogenetici diretti altri *meccanismi mediati di tipo immuno-allergico*.

Questi ultimi forniscono l'interpretazione più attendibile di vari processi flogistici a distanza di origine batterica, la cui espressione tipica è costituita dalle cosiddette infezioni focali, particolarmente legate alla patologia streptococcica. Senza soffermarci ad analizzare

la dottrina della patologia focale, ci limitiamo a ricordare che le attuali acquisizioni negano importanza alla teoria di Rosenow (125, 126) dell'organotropismo elettivo di taluni germi per quanto riguarda le affezioni focali cardiache, le quali vengono invece attribuite ad una patogenesi immuno-allergica, originariamente prospettata da Berger (10) e che coinvolge nelle singole manifestazioni cliniche focali i vari modelli di immunoreazioni patogene (27, 147). In effetti è noto da tempo che gli streptococchi, in particolare quelli di gruppo A, contengono sulla loro parete cellulare antigeni capaci di indurre la produzione di anticorpi antibatterici reagenti in via crociata verso costituenti antigenici del miocardio (eteroimmunità crociata); essi inoltre possono stimolare la produzione di anticorpi antimiocardio favorendo la liberazione di antigeni intracellulari attraverso la loro azione lesiva sulle fibrocellule miocardiche (autoimmunità). Per il periodo di latenza che le caratterizza, queste miocarditi di tipo immunologico appartengono alle forme tardive (« Spät-Myokarditis » degli autori tedeschi), rispetto alle forme precoci di natura tossica diretta (« Früh-Myokarditis »), di cui è un tipico esempio la cosiddetta miocardite precoce scarlattinosa dovuta alla tossina eritrogenica. L'ipotesi di un automantenimento del processo immunologico a livello miocardico secondo gli schemi della patologia autoimmunitaria, dovuto probabilmente ad un'immunità di tipo ritardato, potrebbe spiegare l'evoluitività delle forme a decorso protratto.

Anche per quanto riguarda le miocarditi virali è stata prospettata la possibilità dell'intervento di meccanismi patogenetici di tipo immuno-allergico e particolarmente autoimmunitario correlati con le alterazioni miocellulari provocate dai virus (79-81): infatti l'effetto citotossico diretto realizzerebbe, attraverso un aumento della permeabilità della membrana cellulare ed i conseguenti squilibri elettrolitici, alterazioni mitocondriali e lisosomiali e quindi delle altre strutture citoplasmatiche fino alla lisi delle miocellule, con liberazione di enzimi capaci di aggredire le cellule adiacenti e produzione a catena di materiale cellulare chimicamente alterato e pertanto capace sia di stimolare direttamente la flogosi interstiziale (danno tessutale condizionato) (118), sia di agire come antigene ed avviare reazioni immuno-allergiche anche di tipo autoaggressivo. L'ipotesi immunitaria trova conforto, oltre che nell'identificazione di autoanticorpi antimiocar-

dio con la tecnica dell'immunofluorescenza, nell'eventuale esistenza di un periodo di latenza fra l'esordio dell'infezione virale e la manifestazione miocarditica (135) e, sul piano sperimentale, nella descrizione di reperti istologici sovrapponibili a quelli della cardite reumatica in animali inoculati con virus Coxsackie B (16, 152).

In generale si deve comunque ritenere che, essendo attivabili in qualsiasi processo infettivo od anche di altra natura i vari tipi di immunoreazioni patogene, le rispettive manifestazioni miocarditiche possano assumere una particolare fisionomia uniforme sulla base della comune componente immunologica: la relativa espressione istologica sarebbe costituita da una miocardite interstiziale con aspetti granulomatosi focali aspecifici, osservabile in condizioni eziologiche ampiamente diverse (79-81) e di cui parleremo successivamente.

La maggioranza degli *agenti chimici* responsabili di miocardiopatie esercitano un'azione *tossica diretta* sulla fibrocellula miocardica, determinando alterazioni esclusivamente o prevalentemente degenerative e necrobiotiche, che non configurano il quadro della miocardite secondo la definizione che ne abbiamo adottato. Varie sostanze però, particolarmente farmaci, possono provocare lesioni miocardiche a carattere eminentemente flogistico interstiziale, talora con spiccata componente eosinofila ed anche di tipo granulomatoso, mentre la componente degenerativa parenchimale assume minore rilievo. Fra queste sostanze figurano principalmente i sulfamidici, alcuni antibiotici (penicillina, tetracicline), l'alfa-metildopa, il fenilbutazone, l'emetina, i preparati arsenicali e mercuriali, il litio carbonato, la clorpromazina, i fenotiazinici, la cui azione flogistica a livello del miocardio può essere il risultato di un meccanismo patogenetico di tipo disreattivo non strettamente dipendente dalle loro proprietà farmacologiche e tossiche (44, 112, 122, 146).

La patologia disreattiva riveste ovviamente importanza assoluta per le miocarditi che si osservano in corso di *connettiviti*, quali in particolare il lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide, la dermatomiosite, la sclerosi sistemica progressiva e la malattia di Bechet, e la cui eziopatogenesi si identifica con quella della malattia generale, nel cui quadro la complicità miocarditica figura in associazione alle alterazioni di vari altri organi (40). Nel contesto delle miocarditi immunologiche va ricorda-

TABELLA 1. — *Classificazione eziopatogenetica delle miocarditi.*

A. MIOCARDITI SECONDARIE A CAUSE GENERALI E MALATTIE NOTE

- a) Agenti infettivi (azione diretta o con meccanismo immuno-allergico)
- batteri, bacilli, spirochete: streptococco, stafilococco, meningococco, pneumococco, difterite, tifo, brucella, tubercolosi, sifilide, ecc.
  - virus: Coxsackie, poliomielite, Echo, influenza, rosolia, parotite, epatite, morbillo, varicella-zoster, herpes simplex, rabbia, febbre gialla, mononucleosi, ecc.
  - rickettsie: r. tsu-tsumamushi, r. prowazeki, r. mooseri, r. conori, r. rickettsi, r. burneti
  - protozoi: tripanosoma cruzi, toxoplasma, leishmania
  - metazoi: trichinella, filaria, schistosoma, anchilostoma, echinococco
  - miceti: coccidioides, histoplasma, blastomyces, candida, aspergillus, cryptococcus, actinomyces
- b) Agenti chimici (con meccanismo tossico-disreattivo)
- sulfamidici, antibiotici, alfa-metildopa, fenilbutazone, emetina, preparati arsenicali e mercuriali, litio carbonato, clorpromazina, fenotiazinici
- c) Connettiviti
- lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, dermatomiosite, sclerosi sistemica progressiva, malattia di Bechet

B. MIOCARDITI PRIMITIVE DI Eziologia sconosciuta (origine multifattoriale, eventualmente attraverso meccanismi disreattivi)

- miocardite acuta idiopatica interstiziale tipo Fiedler
- miocardite a cellule giganti
- altre miocardiopatie primitive a possibile impronta miocarditica

ta ancora l'associazione di miocardite granulomatosa con casi di timoma.

Alle miocarditi menzionate finora, la cui eziopatogenesi è riconducibile nell'ambito di processi morbosi definiti, si contrappongono alcune affezioni apparentemente esclusive del miocardio, di eziologia sconosciuta e perciò tuttora inquadrata fra le *miocardiopatie primitive o idiopatiche*, pur essendone riconosciuto il carattere flogistico. Si tratta di forme congestive, ad andamento acuto o subacuto, come la miocardite acuta idiopatica descritta da Fiedler nel 1899 (45) e la miocardite a cellule giganti, oppure ad andamento cronico, come talune forme di miocardiopatia congestiva idiopatica cronica e di miocardiopatie affini diffuse nelle regioni tropicali. In effetti la maggioranza degli autori concorda nel ritenere che queste miocardiopatie siano la conseguenza di processi lesivi acquisiti acuti o protratti e sono state prospettate noxae varie di ordine infettivo, particolarmente virale (109 bis), tossico, dismetabolico, che agiscano eventualmente attraverso meccanismi disreattivi ed autoimmunitari in soggetti predisposti. Pertanto si tratterebbe di miocardiopatie di origine multifattoriale solo apparentemente primitive, la cui eziologia è destinata ad essere chiarita nei singoli casi con l'affinamento delle tecniche diagnostiche.

Avendo preso in considerazione con sufficiente completezza i vari fattori eziopatogenetici delle miocarditi, riteniamo opportuno riferire ad essi, con gli stessi criteri già seguiti per le miocardiopatie in generale (140), una classificazione sicuramente la più accettabile, in quanto esente da artificiose discriminazioni che non troverebbero riscontro nella sostanziale unità anatomico-istologica, fisiopatologica e clinico-emeiologica di queste affezioni (Tabella 1).

#### ASPETTI ANATOMO-ISTOLOGICI

I vari agenti eziologici che siamo venuti considerando possono determinare alterazioni anatomico-istologiche cardiache non dissimili, dalla cui sostanziale uniformità dipende la mancanza di specificità delle manifestazioni clinico-funzionali cardiovascolari relative a miocarditi di diversa eziologia.

In generale, le miocarditi appartengono al gruppo delle miocardiopatie « congestive » o « dilatative » della classificazione di Goodwin (56), in cui predominano i segni della defi-

cienza contrattile ventricolare con dilatazione cardiaca, evolvente verso lo scompenso congestizio iposistolico, anche se in casi particolari lo sviluppo di una cospicua fibrosi od ipertrofia-fibrosi parietale può associare disturbi del riempimento ventricolare tipici delle forme « costrittive ». Si deve però tener presente la possibilità di miocarditi senza rilevanti alterazioni della contrattilità, in cui solo la presenza di aritmie denuncia la flogosi miocardica (151), sia nel contesto del miocardio comune, sia preminentemente a carico del sistema specifico (miocarditi « ad impronta aritmica » (140)).

Il quadro anatomo-istologico e le rispettive manifestazioni clinico-funzionali possono però presentare nei singoli casi differenze anche cospicue, inerenti da un lato alla varia combinazione delle due componenti strutturali flogistica e degenerativa che quasi sempre coesistono, dall'altro all'intensità, estensione, rapidità e durata di esse.

Macroscopicamente il cuore può apparire di volume normale, oppure ingrandito in varia misura per la dilatazione delle cavità e per l'ispessimento delle pareti degli atri e soprattutto di entrambi i ventricoli, in cui si possono trovare trombi murali: coesistono non infrequentemente lesioni del pericardio e dell'endocardio parietale e valvolare in rapporto con l'interessamento di queste strutture da parte della stessa noxa che ha aggredito il miocardio. Alla sezione il miocardio appare talora pallido, talora invece più scuro del normale, di consistenza spesso diminuita fino alla flaccidezza, raramente aumentata per la presenza di una pronunziata componente fibrotica relativa ad un decorso prolungato del processo miocarditico.

L'esame istologico dimostra i vari aspetti della flogosi, dall'edema infiammatorio interstiziale, all'infiltrazione cellulare interstiziale e perivascolare granulocitaria o più spesso linfomonoculare, alla fibrosi; vi possono essere emorragie interstiziali e subendocardiche. Alla componente infiltrativa si associa in misura più o meno rilevante quella degenerativa parenchimale, rappresentata da alterazioni di vario tipo e grado delle fibrocellule miocardiche, dal rigonfiamento torbido alla degenerazione ialina, vacuolare, grassa, alla necrosi ed alla citolisi. L'entità del danno parenchimale, in gran parte espressione della sofferenza miocellulare indotta dalla flogosi interstiziale ma in parte anche primitivo, condiziona eminentemente

la compromissione funzionale cardiaca ed il rispettivo quadro sintomatologico ed è proprio allo stato di relativa conservazione delle miofibre che può essere riferita un'eventuale disparità fra la severità del reperto istologico miocarditico e lo scarso rilievo della sintomatologia cardiovascolare, come ad esempio nel tsu-tsugamushi (70).

Pur nella vasta gamma di possibili combinazioni delle varie componenti strutturali, i reperti istologici della flogosi miocardica ripetono in sostanza pochi modelli fondamentali, nei quali per lo più si confondono le diverse eziologie, mentre solo alcuni di essi rispecchiano determinati fattori causali.

La *miocardite purulenta*, caratterizzata da microascessi disseminati, per infiltrazione di polimorfonucleati neutrofilici intorno a fibrocellule necrotiche (necrosi miocardica focale suppurativa), talora da grosse sacche ascessuali, è notevolmente rara. Essa è dovuta all'impianto di agenti microbici nel miocardio, per disseminazione ematogena coronarica (miocardite purulenta metastatica) o per contiguità da processi suppurativi vicini, e si osserva in corso di infezioni piemiche (stafilococco, streptococco, meningococco, gonococco, ecc.), nell'actinomicosi, i cui tipici granuli si riscontrano nel contesto dei focolai ascessuali, nella candidosi e nell'aspergillosi, con presenza di elementi miceliali.

Sono di gran lunga più frequenti le *miocarditi interstiziali*, che Thurner (156) distingue in « miocarditi interstiziali a cellule rotonde con degenerazione parenchimale e fibrosi » (soprattutto da cause tossiche come nella difterite), « miocarditi interstiziali a cellule rotonde con immagini di miolisi e fibrosi » (dovute soprattutto ad infezioni virali), « miocarditi interstiziali prevalentemente sierose senza rilevanti lesioni parenchimali » (in particolare da cause tossiche e virali), mentre indica a parte le « miocarditi eosinofile », legate a meccanismi di ipersensibilità specialmente da farmaci. Sembra trattarsi in effetti di un quadro sostanzialmente unitario, che comprende la grande maggioranza delle flogosi miocardiche e la cui variabilità relativa anche ad una stessa noxa riguarda sia la disposizione degli infiltrati, ora diffusi ora più spesso sotto forma di focolai circoscritti più o meno disseminati (miocardite focale), sia la loro composizione, in cui comunque prevalgono gli elementi mononucleati generalmente di tipo linfocitario, diversamente commisti a plasmacellule, granulo-

citi neutrofili ed eosinofili, elementi istiocitari, fibroblasti ed in certe condizioni cellule giganti multinucleate. La sostanziale univocità dei reperti istologici dovuti a noxae diverse note od imprecisate in patologia umana, ai quali corrispondono quelli ottenuti in varie condizioni sperimentali (35, 53, 54, 78, 80, 108, 113, 132), è stata ripetutamente sottolineata (79-81, 118, 161) ed ha suggerito un'ipotesi immunitaria estensiva del meccanismo di azione dei vari fattori patogeni, in quanto capaci di attivare, attraverso un comune processo citolesivo cui abbiamo già avuto occasione di accennare, una reazione autoimmunitaria eventualmente perpetuantesi, di cui la miocardite interstiziale aspecifica, più spesso di tipo granulomatoso focale, sarebbe l'espressione istologica. Anche sotto questo aspetto è interessante il rilievo al microscopio elettronico delle prime alterazioni ultrastrutturali — rigonfiamento e rottura dei mitocondri, deplezione dei granuli di glicogeno, dilatazione del reticolo sarcoplasmatico (79-81) — da cui dipenderebbe, con la liberazione degli enzimi lisosomiali e l'aggressione degli elementi contigui, una modificazione eventualmente ripetitiva del carattere antigenico delle cellule miocardiche. È evidente che ulteriori indagini dovranno comprovare la validità di questa impostazione unitaria delle miocarditi, la quale accomuna sul piano patogenetico e morfologico situazioni classicamente distinte, dalle miocarditi batteriche alle forme virali, a quelle protozoarie, alle miocarditi interstiziali idiopatiche, sfumandone i confini verso le forme strettamente disreattive.

Secondo il criterio classico seguito attualmente anche da Thurner (156), il termine di *miocardite granulomatoso* è riservato più specificamente alle forme in cui il reperto istologico ripete lesioni granulomatosose tipiche e riconoscibili delle rispettive malattie: miocardite reumatica vera di Aschoff-Geipel, miocardite tubercolare, luetica, parassitaria, miocardite a cellule giganti; è da ricordare che talora gli stessi agenti possono provocare anche delle miocarditi interstiziali diffuse.

Importanti dati di ordine istopatologico e nosografico risultano dalla dimostrazione di chiari quadri di miocardite infiammatoria subacuta nelle biopsie endomiocardiche di pazienti la cui sola manifestazione della miocardipatia era rappresentata da aritmie ipercinetiche ventricolari, in assenza di apprezzabili segni clinici, emodinamici ed angiografici di cardiopatia congestiva (151): i reperti istologi-

ci erano caratterizzati prevalentemente da infiltrati di cellule rotonde, comprendenti linfociti, istiociti e mastociti, con rari leucociti neutrofili ed eosinofili e focolai di fibrosi interstiziale, associati a fenomeni degenerativo-necrotici miocellulari presumibilmente secondari al processo infiammatorio.

Oltre allo studio delle alterazioni tessutali apprezzabili in microscopia ottica e delle lesioni ultrastrutturali, si è dimostrato di grande interesse l'impiego delle tecniche di immunofluorescenza. Mediante la tecnica dell'immunofluorescenza diretta effettuata su prelievi bioptici di tessuto miocardico, si può dimostrare la presenza di anticorpi antimiocardio rivolti verso costituenti della fibrocellula cardiaca la cui capacità antigenica è stata già da tempo dimostrata (68, 94, 96): gli antigeni bersaglio di questi auto-anticorpi possono essere individuati nel sarcolemma, negli spazi subsarcolemmici, nel sarcoplasma intermiofibrillare, nei mitocondri, nelle bande trasversali e nelle strie intercalari delle miofibrille (12, 41, 42, 64, 67, 145 bis). Burch e collaboratori (20) hanno identificato gli antigeni del virus Cocksackie B, in base alla localizzazione intracitoplasmica della fluorescenza nelle miofibre e nei fibrociti della valvola mitrale, in oltre il 30% dei cuori provenienti da autopsie routinarie, nei quali vi era il reperto istologico di una miocardite interstiziale focale. Lo sviluppo delle indagini in tal senso potrà indubbiamente contribuire ad una migliore conoscenza dell'eziopatogenesi delle miocarditi e dei suoi rapporti con i rispettivi quadri istologici.

#### ASPETTI FISIOPATOLOGICI E CLINICI

Le ripercussioni del danno anatomico sulla funzione cardiaca dipendono dalla severità ed estensione delle lesioni a carico del miocardio comune e del tessuto specifico e dalla rapidità con cui esse si instaurano.

In molte condizioni di flogosi miocardica le lesioni non sono tali da compromettere apprezzabilmente la funzione inotropa del cuore e la compromissione miocardica può essere dimostrata solo dalla presenza di anomalie elettrocardiografiche generiche della ripolarizzazione ventricolare e da alterazioni di vario tipo e grado del batmotropismo e del dromotropismo, che talora denunciano l'interessamento elettivo del sistema specifico.

Tutte le *turbe del batmotropismo* si posso-

no osservare nelle miocarditi, dall'extrasistolia atriale o ventricolare, monotopa o politopa, sporadica o ritmata od a salve, alle varie tachicardie eterotopie, quali la tachicardia parossistica atriale o ventricolare, il flutter e la fibrillazione atriale. Riveste particolare gravità l'evenienza di extrasistoli ventricolari politope specialmente se a salve, che possono essere premonitrici di flutter e fibrillazione ventricolare, non infrequenti cause di morte. Anche *le turbe della conduzione* si manifestano nelle miocarditi con aspetti molto vari, dalla forma più lieve di allungamento del tempo di conduzione atrioventricolare fino ai gradi più avanzati di blocco atrioventricolare ed intraventricolare: il più delle volte esse sono espressione di lesioni del sistema hisiano nelle sue varie sezioni, ma talora possono essere la conseguenza di lesioni miocardiche periferiche diffuse, specialmente i blocchi intraventricolari, ed accompagnarsi a segni più o meno severi di sofferenza cinetica; l'evoluzione verso il blocco atrioventricolare completo con arresto ventricolare può condurre alla sindrome sincope di Morgagni-Adams-Stokes ed essere causa di morte improvvisa.

Ove l'interessamento del tessuto contrattile comprometta in misura più o meno rilevante l'inotropismo miocardico, i meccanismi di adattamento idonei al mantenimento di un'adeguata portata circolatoria hanno la possibilità di svilupparsi diversamente in rapporto alla gravità del danno subito dalle miofibre, alla rapidità con cui esso si instaura, agli strati di parete prevalentemente interessati, al numero degli elementi rimasti indenni: da tutti questi fattori dipende la varietà dei quadri clinico-funzionali che caratterizzano le miocarditi indipendentemente dalla loro eziologia.

Un danno contenuto entro certi limiti potrebbe ancora consentire al tessuto indenne di sviluppare esclusivamente il fisiologico meccanismo di « compenso omeometrico » rappresentato da un aumento della contrattilità senza allungamento delle fibre e quindi senza dilatazione delle cavità, quale espressione di un miglioramento della qualità e della velocità dei processi, modulati dal calcio e soggetti ad un controllo neuro-umorale simpatico-adrenergico, che sono alla base del meccanismo di contrazione cioè dell'interazione fra i filamenti di actina e di miosina. Invece nelle forme più gravi acute o subacute l'impossibilità di sopperire direttamente al deficit inotropo mediante un adeguato aumento dell'efficienza contrat-

tile comporta anzitutto un aumento del volume e della pressione telediastolica ventricolare, con dilatazione delle cavità per allungamento delle fibre, che permette un aumento della forza di contrazione secondo il principio di Maestrini-Frank-Starling. Però tale forma di « compenso eterometrico » viene notoriamente a mancare allorché la distensione delle fibre supera il valore ottimale di lunghezza dei sarcomeri (2,2 micron) che consente lo sviluppo di una maggiore interazione fra i filamenti di actina e di miosina ed allora, se la rapidità degli eventi non consente l'instaurazione di un certo grado di ipertrofia, il cuore diviene flaccido e la funzione ventricolare scade sempre più verso il quadro dello scompenso acuto o subacuto spesso irreversibile. Nelle forme meno severe ed a decorso più lento i meccanismi di compenso all'alterata funzione inotropica — aumento della contrattilità, dilatazione, ipertrofia — si integrano vicendevolmente. Quanto più è risparmiata la contrattilità in rapporto al numero delle fibre rimaste indenni, tanto meno sono rilevanti la dilatazione e l'ipertrofia; la dilatazione prevale sull'ipertrofia quanto più gravemente ed acutamente si è instaurata la compromissione miocardica, mentre l'ipertrofia ha maggiore possibilità di svilupparsi nelle forme ad andamento più protratto, ma non tanto da predominare sulla dilatazione, sicché l'ingrandimento delle cavità ventricolari a pareti sottili o moderatamente ipertrofiche costituisce l'aspetto saliente delle miocarditi come delle miocardiopatie congestive in generale.

E pertanto evidente che nelle miocarditi il perturbamento emodinamico della iposistolia ventricolare, rappresentato essenzialmente dall'aumento del residuo sistolico e della pressione telediastolica ventricolare, dalla diminuzione della gittata e della portata circolatoria può venire ad inserirsi nel contesto di una malattia generale o manifestarsi isolatamente con modalità ed in tempi molto diversi.

Il più delle volte il *quadro clinico* è rappresentato inizialmente da tachicardia, precordialgie, dispnea prima da sforzo e poi anche a riposo, fino alla comparsa più o meno graduale dei segni conclamati di insufficienza congestizia (cianosi, edemi periferici, segni di stasi epatica, pomonare e di altri distretti), ove non intervenga la guarigione del processo morboso con reliquati anatomici funzionalmente irrilevanti o non si verificano complicanze accidentali quali embolie, arresto cardiaco, fibril-

lazione ventricolare. In casi di particolare gravità i sintomi di esordio possono essere già quelli di uno stato conclamato di insufficienza cardiocircolatoria.

I segni obiettivi cardiaci, assolutamente privi di specificità, sono quelli comuni agli stati di dilatazione-ipertrofia e di ridotta contrattilità miocardica: aumento globale delle dimensioni cardiache, con diminuzione della pulsatilità dei margini, documentabile con l'esame radiologico; ottundimento o parafronia del primo tono per riduzione della velocità di ascesa della pressione intraventricolare durante la fase isovolumetrica; ritmi di galoppo; alternanza meccanica; rumori di soffio da rigurgito mitralico o tricuspideale, per sfiancamento dell'anello fibroso di sostegno dovuto alla perdita del tono del miocardio, per stiramento delle corde tendinee o per eventuale disfunzione dei muscoli papillari lesi.

La situazione anatomico-funzionale può essere precisata nei singoli casi con le varie tecniche strumentali inerte ed invasive.

Con l'esame poligrafico si possono documentare le alterazioni della contrattilità: il tempo di eiezione risulta generalmente accorciato, mentre il tempo di pre-eiezione è costantemente allungato, per aumento del tempo di deformazione e del tempo di contrazione isometrica; pertanto il rapporto tempo di pre-eiezione/tempo di eiezione risulta in genere aumentato.

All'esame ecocardiografico possono risultare evidenti la dilatazione delle cavità ventricolari, la riduzione od il modesto aumento di spessore delle pareti, la diminuzione uniforme dell'escursione del setto e della parete posteriore, anomalie di movimento dei lembi mitralici e tricuspideali; in varia misura possono essere alterati i parametri ecocardiografici di funzione ventricolare.

Le metodiche radioisotopiche, oltre a dimostrare anch'esse le caratteristiche alterazioni morfologiche e funzionali delle cavità e delle pareti ventricolari nelle forme ad impronta dilatativa conclamata, possono documentare negli scintigrammi perfusionali con tallio-201 eventuali difetti di captazione non infrequenti in queste forme (20bis); inoltre la ventricolografia con tecnezio-99m si è dimostrata particolarmente sensibile a rivelare, in casi di miocardite virale sia durante l'episodio acuto che dopo la sua risoluzione, la presenza di disfunzioni ventricolari globali o segmentarie subcliniche, possibilmente premonitrici dello svilup-

po di una cardiomiopatia dilatativa causata dalla miocardite virale (109 bis).

Il cateterismo cardiaco può rivelare l'eventuale riduzione della funzione emodinamica, espressa dall'aumento della pressione telediastolica ventricolare, dalla diminuzione della gittata sistolica, della portata circolatoria e dell'indice cardiaco e della frazione di eiezione. La curva tensiografica ventricolare può dimostrare l'alterazione propria delle miocardiopatie congestive, cioè un'ascesa molto lenta sia durante la contrazione isovolumetrica che nel periodo di eiezione, nel quale non si distingue il passaggio fra la fase rapida e la fase lenta. La velocità di sviluppo della tensione durante la fase di contrazione isovolumetrica, misurata dal tracciato della prima derivata dalla pressione ventricolare, risulta particolarmente diminuita in caso di riduzione della funzione contrattile.

Lo studio ventricolografico può dimostrare immagini cavitari più o meno dilatate, con pareti sottili o modicamente ispessite, ipocinetiche, con ridotta differenza fra diametro sistolico e diastolico, con abbondante residuo sistolico.

Ancora una volta va però sottolineato che un processo miocarditico chiaramente documentato dall'esame istologico può essere compatibile con l'assenza di segni clinici, emodinamici ed angiografici di cardiopatia congestiva (151).

Per quanto riguarda i segni elettrocardiografici del danno miocardico (alterazioni primarie della ripolarizzazione, quadri di sovraccarico-ipertrofia ventricolare, blocchi intraventricolari mono- o plurifascicolari, oltre alle varie aritmie batmotrope e dromotrope), si deve tener presente che non esistono reperti elettrocardiografici peculiari delle miocarditi e tanto meno delle varie noxae responsabili di esse. Se indubbiamente le alterazioni elettrocardiografiche più rilevanti appartengono ai quadri miocarditici più severi, tuttavia non esiste uno stretto rapporto fra l'entità del danno anatomico-funzionale e la sua espressione elettrocardiografica. Infatti è possibile non solo che lesioni lievi e circoscritte non si traducano in apprezzabili anomalie dell'elettrocardiogramma, ma anche che gravi lesioni miocardiche si accompagnino ad alterazioni elettrocardiografiche modeste; per altro verso, come si è detto, i segni elettrocardiografici possono costituire l'unica manifestazione di lesioni clinicamente obsolete. A volte il quadro elettrocardiografico evolve parallelamente al quadro

anatomo-clinico e può normalizzarsi con la guarigione della malattia, ma è anche possibile che alterazioni elettrocardiografiche persistano anche dopo la guarigione clinica quale espressione degli esiti del processo miocarditico.

## RILIEVI SU ALCUNE PARTICOLARI MIocardITI

### MIocardITI VIRALI

Fra le numerose categorie di miocarditi che siamo venuti menzionando, si impongono ad una speciale considerazione, per la pressante attualità della loro epidemiologia e per i problemi eziopatogenetici e diagnostici che esse propongono, le miocarditi virali ed alcune miocardiopatie idiopatiche ad impronta flogistica più o meno pronunziata, alle quali perciò riteniamo opportuno riservare dei riferimenti più dettagliati.

L'eziologia virale delle miocarditi ha richiamato notoriamente negli ultimi decenni un particolare interesse. Se è vero che l'incremento delle miocarditi virali deve considerarsi in parte solo apparente, in rapporto con il perfezionamento dei mezzi diagnostici che ha permesso di riconoscere la natura virale di forme prima misconosciute, non vi è dubbio però che la patologia miocardica dovuta ad alcuni virus ha avuto in effetti una notevole espansione. Per quanto concerne in particolare gli enterovirus, è stata prospettata la possibilità che l'eliminazione del virus poliomielitico dal tratto gastro-intestinale in conseguenza della vaccinazione su larga scala abbia favorito lo sviluppo di altri enterovirus, specialmente dei Cocksackie, ad elevato cardiotropismo (83). Inoltre il miglioramento delle condizioni igieniche, riducendo nell'infanzia le occasioni di contagio endemico e di immunizzazione subclinica, potrebbe esporre nell'età adulta alle infezioni da enterovirus ed alle rispettive manifestazioni cliniche anche in forma epidemica, mentre la mancanza dell'immunità nelle madri e quindi della relativa protezione passiva dei neonati spiegherebbe l'incidenza epidemica di gravi infezioni neonatali da virus Cocksackie accompagnate da miocardite (59, 160).

Numerosi virus possono provocare una miocardite, ma per molti di essi la localizzazione miocardica riveste modesta rilevanza clinica e spesso costituisce un reperto casuale o può essere rilevata da sistematiche indagini

cardiologiche ed istopatologiche, le quali hanno dimostrato una notevole frequenza di lesioni miocarditiche clinicamente obsolete (117).

Quelli che hanno la massima importanza nell'eziologia delle miocarditi sono indubbiamente gli enterovirus e soprattutto i *Cocksackie*. Infatti, dopo la scoperta del virus da parte di Dalldorf e Sickles (34) ed il suo isolamento in casi di miocardite infantile (51, 66) e dell'adulto (49, 114), si sono moltiplicate le segnalazioni di miocarditi da virus Cocksackie, più frequentemente in corso di infezioni da Cocksackie B, il che potrebbe dipendere non solo da un'incidenza eziologica effettivamente minore dei virus del gruppo A ma anche dalla difficoltà del loro isolamento nelle culture di routine e dal grande numero di sierotipi compresi in questo gruppo (17, 59, 118). Oltre alle numerose segnalazioni di casi sporadici o ad impronta endemica, sono note le epidemie di miocardite da Cocksackie, come quelle neonatali verificatesi nel Sud Africa (51, 66) e la « miocardite di Salisburgo » (156), protrattasi per dieci anni con un massimo di mortalità nel 1965-1966 per decrescere poi gradualmente fino a potersi considerare spenta da alcuni anni.

La reale incidenza delle carditi da virus Cocksackie è difficilmente precisabile, perché, come rilevano Grist e Bell (59), la maggior parte dei contributi casistici manca di specifici riferimenti alla popolazione di fondo, per quanto riguarda sia i soggetti affetti da cardiopatie analoghe non legate all'infezione, sia i casi di infezioni coxsackiosiche non accompagnate da cardiopatie. Da una statistica eseguita in Gran Bretagna dal Servizio Sanitario Pubblico (121) durante l'epidemia europea del 1965, risulterebbe una frequenza di localizzazioni cardiovascolari nel 5% dei casi di infezione da virus Cocksackie B, mentre durante la stessa epidemia Lapinleimu e collaboratori (77) riscontrarono in Finlandia il 12% di complicanze cardiache: la « miopericardite » figurava nel 33% dei casi ospedalizzati per forme particolarmente gravi dell'infezione (63). Per altro verso, Grist e Bell (59) ritengono che l'infezione da virus Cocksackie B sia dimostrabile fin nel 39% delle miocarditi e pericarditi di eziologia altrimenti inspiegabile e che una parte dei rimanenti casi debba essere attribuita verosimilmente ad infezioni da virus Cocksackie A ed ECHO. Inoltre il rilievo di antigeni virali Cocksackie nel miocardio mediante la tecnica dell'immunofluorescenza in una larga

percentuale di prelievi effettuati in corso di autopsie routinarie (15, 20) dimostrerebbe l'alta incidenza di tale localizzazione clinicamente misconosciuta. Vero è tuttavia che la presenza del virus nel miocardio non equivale a miocardite, potendo in alcuni casi il virus restare latente nel tessuto miocardico e la sua capacità di sviluppare la malattia essere subordinata all'intervento di fattori « condizionanti » (15, 17, 129): tale concetto, originato dalle osservazioni sperimentali di Pearce (120) ed ulteriormente avvalorato dalle ricerche di numerosi autori (1, 83, 157), afferma in generale l'influenza sull'espressività e sul decorso di un'infezione virale miocardica da parte di numerosi « pre-stress » o fattori « condizionanti », rappresentati da sforzi fisici, infezioni batteriche, cardiopatie preesistenti, malnutrizione, intossicazioni, radiazioni ionizzanti, gravidanza, ecc.

Nel bambino la miocardite da virus Coxsackie è sempre una malattia molto grave e spesso mortale, che può assumere un decorso fulminante con rapida evoluzione verso l'insufficienza congestizia acuta ed il collasso circolatorio; talora si accompagna a manifestazioni meningo-encefalitiche, epatitiche, ecc. Nell'adulto invece la miocardite, molto spesso associata a pericardite, talora nel quadro della mialgia epidemica di Bornholm, è considerata una malattia a decorso benigno, ma divengono sempre più numerose le segnalazioni di casi ad evoluzione grave, caratterizzati da severe aritmie, ipocinesia miocardica fino allo scompenso, essudazione pericardica rilevante. La dimostrazione dell'antigene virale con la tecnica dell'immunofluorescenza su materiale autoptico (15, 20) e soprattutto i risultati sperimentali (16, 38, 89, 152) dimostrerebbero che la malattia può interessare anche l'endocardio sia parietale che valvolare, però, tranne qualche caso dubbio (149), manca una documentazione anatomo-istologica e clinica di tale localizzazione, che resta tuttora sul piano delle ipotesi, nell'ambito del complesso ed attuale problema dell'eziologia virale delle valvulopatie e degli eventuali rapporti eziopatogenetici fra virus e cardite reumatica (18, 150).

L'accertamento eziologico autoptico si basa anzitutto sull'identificazione del virus nel tessuto miocardico, mediante isolamento in colture di tessuto di rene di scimmia e di amnios umano per quanto riguarda i Coxsackie B, mentre l'identificazione dei virus del gruppo A richiede l'inoculazione nel topino neonato. È interessante ricordare che il virus Coxsackie

è isolato raramente dal cuore più tardi del nono giorno dall'inizio dell'infezione (84), il che contribuisce all'ipotesi di un meccanismo immunologico che si protrae oltre l'azione immediata del virus. L'osservazione al microscopio elettronico localizza le particelle virali lungo i tubuli del reticolo sarcoplasmico (70). Per quanto riguarda il quadro istologico, oltre ai reperti abituali di miocardite interstiziale aspecifica prevalentemente linfocitaria e mononucleare con aree di necrosi muscolare, sono da segnalare le lesioni strettamente simili a quelle della miocardite reumatica ottenute sperimentalmente (16, 152).

La diagnosi clinica dovrebbe valersi dell'isolamento del virus dalle feci, dal liquido pericardico e pleurico, dal liquor e dal gargarizzato orofaringeo e della sua tipizzazione mediante gli antisieri, ma spesso le possibilità di coltura sono superate al momento della comparsa dei segni clinici ed elettrocardiografici di interessamento miocardico (85), anche a causa del caratteristico periodo di latenza fra l'esordio dell'infezione virale e la manifestazione clinica miocardica, che implica suggestivamente l'attivazione di un meccanismo autoimmuno (135, 162). Per quanto riguarda le indagini sierologiche, si considera probativo un movimento del tasso degli anticorpi neutralizzanti o fissanti il complemento di almeno quattro volte in aumento nella fase acuta della malattia od in decremento nella fase di convalescenza (60).

Si deve infine sottolineare la possibilità che l'infezione da virus Coxsackie, facilmente trasmissibile per via transplacentare, talora particolarmente virulenta durante la gravidanza ma eventualmente anche a decorso subclinico od asintomatico nella madre, sia responsabile di malformazioni cardiache se occorre durante i primi stadi dello sviluppo embrionale (13, 59) e di miocardite neonatale o di mortalità fetale se l'infezione colpisce il feto più tardivamente: Burch e Giles (17) hanno osservato sperimentalmente nella topina gravida che il virus Coxsackie non solo determina nel feto una miocardite acuta simile alla miocardite di Fiedler, ma provoca anche mortalità fetale. Nelle madri di bambini portatori di malformazioni cardiache Brown e Evans (13) hanno riscontrato un'incidenza particolarmente alta di infezioni da virus Coxsackie B ed A; in due casi di cardiopatia congenita Levi e Proto (85) hanno potuto dimostrare la presenza di anticorpi fissanti il complemento sia nel-

la madre che nel neonato. Appare più complesso il problema se il virus acquisito durante la vita intrauterina possa restare latente nel miocardio, per essere attivato da idonei fattori condizionanti e provocare miocardiopatie più o meno tardivamente dopo la nascita (17, 19).

In conclusione, le moderne acquisizioni conferiscono ai virus Cocksackie un interesse preminente nella patologia miocardica e cardiaca in generale e riconoscono nel loro elevato cardiotropismo un importante riferimento per l'interpretazione di molte cardiopatie di eziologia oscura.

Fra gli altri enterovirus, l'importanza epidemiologica dei virus *poliomielitici* si è estremamente ridotta in seguito alla vaccinazione antipolio, ma in passato il loro miocardiotropismo è stato ampiamente dimostrato. Per quanto l'interessamento miocardico nella poliomielite non abbia di solito espressioni cliniche di particolare rilievo, potendo restare asintomatico od essere denunziato da modeste turbe del ritmo e da generiche alterazioni elettrocardiografiche, la sua frequenza risulta obiettivamente considerevole dalle statistiche autoptiche di soggetti morti per poliomielite, in cui la miocardite è stata riscontrata fra il 40 ed il 90% dei casi (9, 92, 144), caratterizzata istologicamente nelle prime fasi da infiltrazione neutrofila e successivamente da aree focali di necrosi miocardica ed infiltrazione linfocitaria.

L'azione patogena miocardica dei virus *ECHO*, aventi caratteristiche fisico-chimiche, biologiche ed epidemiologiche analoghe a quelle dei virus poliomielitici e Cocksackie, è di acquisizione più recente, dopo l'isolamento del tipo 9 (111) e del tipo 22 (97) dal miocardio di soggetti morti per miocardite e le successive osservazioni ormai numerose (6, 86, 107, 109, 133), che conferiscono ai vari sierotipi del virus *ECHO* un ruolo importante ed attuale, dopo i Cocksackie, nell'eziologia delle miocarditi e forse di talune miocardiopatie idiopatiche. La miocardite da virus *ECHO* può essere asintomatica ed in tal caso sarebbe associata abitualmente a mialgia (87); le manifestazioni cardiache più comuni, nel quadro della sindrome febbrile, respiratoria e gastro-intestinale, sono rappresentate da aritmie (come in un caso di tachicardia atriale parossistica di Cherry e collaboratori (22) ed uno di tachicardia ventricolare di Meehan e Bertrand (107)), disturbi di conduzione ed alterazioni elettrocar-

diografiche generiche, ipocinesia miocardica, generalmente a decorso favorevole ma talora ad evoluzione rapidamente grave fino al collasso (39). Il reperto istologico dimostra anche qui aree di necrosi miocardica focale ed infiltrazione infiammatoria prevalentemente linfocitaria.

Per quanto riguarda gli altri virus il cui miocardiotropismo è stato dimostrato in varia misura, la loro importanza nell'eziologia delle miocarditi è certo minore di quella degli enterovirus.

Complicanze miocarditiche sono state descritte in numerosi pazienti affetti da *parotite*, specialmente nell'età adulta, ma sono pochi i riscontri istopatologici (74, 76, 99, 123), mentre la maggior parte delle segnalazioni riguarda alterazioni elettrocardiografiche e più raramente sintomi clinici di sofferenza miocardica.

Il virus della *rosolia*, oltre alle note malformazioni congenite (soprattutto difetti settali e pervietà del dotto arterioso), può provocare una grave miocardiopatia evolutiva nell'ambito della sindrome rubeolica congenita (« fetopatia rubeolica »): essa è caratterizzata da estese aree di necrosi miocardica senza fenomeni infiammatori interstiziali (per l'insufficiente capacità del cuore fetale di produrre una significativa risposta flogistica (106)), alterazioni elettrocardiografiche di tipo infartuale, insufficienza cardiaca generalmente irreversibile, con alta mortalità e morbilità neonatale (3). Sono invece infrequenti le manifestazioni miocardiche della rosolia acquisita (102), in cui sono stati descritti segni elettrocardiografici generici di danno miocardico e blocchi atrioventricolari (55, 88) in assenza di riscontri autoptici.

Chiari reperti istologici di miocardite interstiziale, con minuti focolai necrotici circondati da infiltrati di linfociti, istiociti e rari polimorfonucleati, sono stati descritti da Saphir e collaboratori (145) in quattro su sei soggetti deceduti per *epatite infettiva*, mentre la revisione di Lucke (90) di 125 casi mortali di epatite epidemica fra i militari dell'esercito americano non aveva rilevato alterazioni miocardiche, eccetto piccoli focolai emorragici; sul piano clinico sono stati descritti segni di ipotonia miocardica, edema polmonare e morte improvvisa (7). In alcuni casi di *siero-epatite*, Mc Kinney (106) ha osservato infiltrazione miocardica linfocitaria ed edema interstiziale pronunziato.

Ci limitiamo ad enunciare le non frequenti

segnalazioni di miocarditi documentate istologicamente in casi di *morbillo* (23, 26), *varicella* (62, 153, 155), *herpes simplex* (8, 127), *rabbia* (21, 128, 131), *febbre gialla* (14, 26), *mononucleosi infettiva* (48, 65). La miocardite è una complicanza importante della *vaccinazione antivaricellosa* (33, 47), ma è stata attribuita ad una reazione di ipersensibilità piuttosto che a viremia (70, 103).

Merita invece una particolare considerazione il problema controverso della compromissione miocardica nell'*influenza*, di notevole interesse per la grande diffusione di questa virus. Durante la pandemia influenzale del 1918-19 sono stati osservati su materiale autoptico numerosi casi di miocardiopatia (91, 93). Ricerche anatomopatologiche successive hanno fornito risultati discordanti, ora venendo riconosciuto un pronunziato miocardiotropismo dei virus influenzali (116, 130), documentato eziologicamente per la prima volta con l'isolamento dell'*influenza A* in due casi di Finland e collaboratori (46), ora invece essendo sottovalutato il ruolo dell'*influenza* nell'eziologia delle miocarditi (57).

Sono altrettanto discordanti le statistiche cliniche che si sono venute ampliando nelle ricorrenti pandemie influenzali. Dell'Acqua e collaboratori (37) riportano un solo caso clinico di miocardite su 325 pazienti osservati nel corso della pandemia del 1957-58, mentre nel rapporto del Bombay Influenza Research Committee (148) la frequenza clinica della miocardite influenzale viene indicata nel 3,3% dei casi leggeri e nel 5,7% dei casi gravi; Kass Wenger (70) afferma che la miocardite si verifica comunemente nei pazienti con influenza di gravità tale da richiedere l'ospedalizzazione. Sono notevolmente più elevate ma molto varie le percentuali riferite alle alterazioni elettrocardiografiche osservate anche in assenza di sintomi clinici, dall'8,4% (101) fino al 55% (4); le anomalie dell'elettrocardiogramma risultano indipendenti dalla gravità della malattia (158).

La difficoltà di valutazione dei dati clinici e morfologici è espressa chiaramente dalla sostanziale divergenza fra l'affermazione di Marcolongo e Carcassi (101) che la miocardite è una complicanza estremamente rara dell'*influenza* e la conclusione di Woodward e collaboratori (163), secondo i quali la presenza di lesioni miocardiche dovute all'*influenza* non è infrequente. Ma a prescindere dalla reale incidenza della complicanza miocarditica e dall'attendibilità dei parametri adottati, fra i qua-

li quello elettrocardiografico è certo il meno univoco per la possibilità di alterazioni aspecifiche non necessariamente legate ad una localizzazione miocardica della virosi, non vi è dubbio che i virus influenzali, particolarmente il tipo A (2, 25, 46) con il sottotipo A2 (158), siano capaci di provocare una miocardite interstiziale, chiaramente documentata in numerosi casi mortali dal reperto istologico di necrosi focale delle miofibre, edema interstiziale, infiltrazione di linfociti, plasmacellule, monociti e talora neutrofili ed eosinofili (46, 52, 91, 93, 105, 116, 158, 163). È altrettanto vero che, data la grande diffusione della malattia, un'incidenza sia pur limitata della complicanza miocarditica (quale risulterebbe anche dalle ricerche sperimentali di Zardi e collaboratori (164)) viene ad assumere in senso assoluto un'importanza rilevante e che, a parte i casi mortali in cui la miocardite costituisce un'ovvia constatazione autoptica ed i casi clinicamente conclamati, si deve tenere nella giusta considerazione la possibilità di processi miocarditici discreti clinicamente obsoleti, dei quali una prudente valutazione dell'elettrocardiogramma può denunciare l'esistenza: tali lesioni, come già hanno prospettato Marcolongo e Carcassi (101), potrebbero assumere carattere evolutivo e dare reliquati permanenti, motivando alcune miocardiopatie di eziologia oscura specialmente nell'età giovanile.

#### MIOCARDITI IDIOPATICHE

Il nosografismo delle miocardiopatie idiopatiche o primitive è attualmente oggetto di un processo di revisione, che si sviluppa decisamente nel senso di una restrizione dello spazio da esse occupato, attraverso il riconoscimento dei vari fattori eziopatogenetici, grazie al perfezionamento dei mezzi diagnostici ed all'ampliamento delle casistiche. È perciò possibile prospettare (136-140) una separazione delle vere miopatie cardiache primitive, disgenetiche o teratogenetiche, ad impronta distrofica (miocardiopatie ipertrofiche ostruttive e non ostruttive, blocchi ed altre aritmie familiari da malattia primitiva del sistema specifico, ecc.), dalle miocardiopatie di eziologia ancora non precisata, di tipo congestivo o talora congestivo-costrittivo, di cui si profilano attendibili ipotesi eziopatogenetiche relative a varie cause acquisite, fra cui sicuramente fattori flo- gistici. Rientrano fra queste le forme acute e

subacute, alcune forme di miocardiopatia congestiva idiopatica cronica, di miocardiopatia del periparto ed alcune miocardiopatie tropicali.

Le *miocardiopatie primitive acute o subacute* ad impronta flogistica riconoscono quale corrispettivo istopatologico più comune il quadro della «miocardite interstiziale idiopatica» tipo Fiedler (45) e della «miocardite a cellule giganti» (29, 32, 119, 142, 161). Le due forme non sono distinguibili per quanto riguarda il quadro clinico, caratterizzato essenzialmente da insufficienza cardiaca acuta o rapidamente progressiva, aritmie, arresto cardiaco, embolie polmonari. Il reperto istologico dimostra degenerazione e necrosi miocellulare ed infiltrazione interstiziale di elementi granulocitari in prevalenza eosinofili, di linfociti, plasmacellule ed istiociti; alcuni autori tengono distinta dalla miocardite interstiziale diffusa quella in cui sono presenti aree di tessuto granulomatoso con cellule giganti, di cui è controversa l'origine miogena od istiocitaria, ma vi è la tendenza a considerare entrambi gli aspetti istologici come varianti di un unico processo.

A queste forme acute o subacute, specie se ad andamento febbrile o se precedute da un episodio infettivo che spesso ha sede respiratoria, sembra addirsi con più verosimiglianza l'ipotesi eziopatogenetica infettiva, particolarmente virale, sostenuta fra gli altri da Covey (32), Tesluk (154), in Italia da Marcolongo (100), Pansini e collaboratori (118) e nella nostra Scuola da Corsi e Sangiorgi (30), Corsi (28), che hanno indicato gli elementi clinici in base ai quali può fondatamente essere postulata la genesi infettiva di molti casi di miocardiopatia congestiva di eziologia oscura. Oltre ai virus ECHO, poliomielitici, influenzali, ai virus della rosolia e dell'encefalomiocardite, viene attribuita importanza soprattutto ai virus Cocksackie B, il cui cardiotropismo è stato precedentemente sottolineato; nella letteratura sono riportati numerosi casi di isolamento di enterovirus, specialmente Cocksackie B, dal miocardio di soggetti colpiti da cardiopatia di eziologia sconosciuta definita come «miocardite acuta isolata» (58). Sono stati prospettati anche altri agenti infettivi, quali batteri, il *Toxoplasma Gondii* (5, 28), ipotetici ma non dimostrati miceti (24, 104) per la forma a cellule giganti.

Molto più complesso è il problema eziopatogenetico della *miocardiopatia congestiva idio-*

*patica cronica*, considerata la forma congestiva per antonomasia, il cui decorso cronico o talora subacuto è quello di una miocardiopatia ipocinetica ad esordio subdolo e ad evoluzione verso l'insufficienza cardiocircolatoria destra e sinistra, eventualmente complicato da embolie sistemiche e polmonari e da aritmie batmotrope o dromotrope; queste ultime in rari casi possono aprire il quadro della malattia e costituire più o meno a lungo la prima manifestazione di una miocardiopatia primitiva ad iniziale impronta aritmica e successiva evoluzione congestiva, come è riferito da Kuhn e collaboratori (75) e da noi stessi è stato osservato. All'osservazione istopatologica può mancare un reperto attuale di tipo infiammatorio o questo essere rappresentato da una flogosi cronica discreta con elementi linfo-mononucleari, nel contesto di un quadro degenerativo e fibrotico predominante.

L'ipotesi flogistica da agenti infettivi, specialmente di natura virale, emessa in prima istanza, è accolta con riserva, ma sono indubbiamente suggestive le segnalazioni in letteratura di casi a chiara impronta miocarditica evoluti poi cronicamente con il quadro di una miocardiopatia congestiva (136).

Kawai (71) ha potuto dimostrare un'aumentata incidenza di anticorpi fissanti il complemento verso vari virus nel tessuto miocardico di pazienti con miocardiopatia primitiva congestiva rispetto a soggetti di controllo. Più recentemente Waterson (159), in una ricerca su 50 pazienti affetti da miocardiopatia primitiva congestiva e 50 soggetti di controllo, ha dimostrato che l'incidenza di anticorpi anti-virus Cocksackie B con il test della micro-neutralizzazione in cellule VERO, mentre non differiva significativamente fra i due gruppi fino alla diluizione di 1 : 512, alla diluizione di 1 : 1024 era invece positiva in 15 miocardiopatici rispetto ad un solo soggetto di controllo; inoltre ben 11 di questi 15 pazienti avevano una storia di cardiopatia da meno di un anno, in tutti decorsa con movimento febbrile. Questi dati lascerebbero presumere che casi di miocardite da virus Cocksackie possano evolvere verso una cardiopatia con le caratteristiche della forma congestiva idiopatica cronica, per quanto la ricerca di Waterson non consenta di escludere l'eventualità che il processo infettivo fosse solo sovrapposto alla miocardiopatia, possibilmente per una maggiore recettività dei soggetti cardiopatici.

Nella genesi delle miocardiopatie congestive

idiopatiche è stata attribuita importanza anche a fattori tossici, come l'alcool, che però dovrebbe essere considerato una concausa piuttosto che una causa esclusiva della cardiopatia (115), farmaci quali la penicillina ed i sulfamidici, probabilmente con meccanismi di tipo immuno-allergico (110), fattori carenziali specialmente di ordine proteico e vitaminico, particolarmente prospettati, oltre agli agenti infettivi, nella genesi delle *miocardipatie congestive tropicali*.

Una certa individualità nosografica e patogenetica, nell'ambito delle miocardipatie congestive primitive, compete alla *miocardipatia del peri-parto*, che notoriamente colpisce in prevalenza la razza negra e quella caucasica, ma è stata osservata anche in donne cinesi, coreane, arabe ed occasionalmente nelle nostre regioni (29, 50, 141). Essa si instaura nell'ultimo periodo della gravidanza o nel puerperio, con il quadro di una grave miocardipatia ipocinetica ad evoluzione spesso progressiva e fatale; il reperto anatomico-istologico dimostra flaccidità e dilatazione delle pareti ventricolari, talora con placche di ispessimento fibrocalcifico dell'endocardio, degenerazione e necrosi delle miofibre, edema interstiziale ed infiltrazione flogistica diffusa di linfociti, plasmacellule ed istiociti.

Essendo acquisito il concetto che la gravidanza ha un ruolo determinante e non occasionale nello sviluppo della cardiopatia, si ritiene che essa — attraverso momenti complessi di ordine emodinamico, neurogeno o endocrino-umorale — possa predisporre il miocardio all'insulto di agenti diversi, tossici, dismetabolici, ma soprattutto infettivi e particolarmente virali; in un caso di Sangiorgi e collaboratori (141) la miocardipatia era esordita dopo un'infezione da virus parotitico. È suggestiva per quest'ipotesi l'osservazione sperimentale che la topina gravida è più suscettibile al virus dell'encefalomiocardite.

In linea generale, pertanto, si tende a riconoscere che le miocardipatie congestive idiopatiche siano in realtà cardiopatie acquisite a genesi multifattoriale e che verosimilmente varie noxae possano concorrere anche nello stesso caso, contemporaneamente od in stadi successivi, a provocare le lesioni miocardiche, ora eminentemente flogistiche, ora prevalentemente degenerative. Sono però tuttora oggetto di discussione le modalità con cui i diversi fattori — infettivi, tossici, carenziali, dismetabolici — possano non tanto iniziare quanto

soprattutto perpetuare il danno miocardico nei casi ad evoluzione cronica, che sono indubbiamente la maggioranza. La sostanziale uniformità dei quadri clinici e dei reperti istopatologici ha suggerito di ricondurre miocardipatie di eziologia presumibilmente diversa ad un comune meccanismo patogenetico di tipo immuno-allergico, che attraverso i noti schemi della patologia disreattiva porti all'automantenimento del processo morboso, secondo l'ipotesi di Laufer e collaboratori (79-81) ripetutamente citata in precedenza. Le ricerche immunologiche hanno dato però risultati controversi (11, 72, 73) e non intendiamo qui affrontare su tale problema una disamina difficile quanto meritevole di ulteriori elementi di giudizio; si deve ricordare a questo riguardo la dimostrazione, su prelievi biotipici, che nelle miocardipatie dilatative il muscolo cardiaco lega immunoglobuline (IgA e IgG) in alta percentuale ed in stretto collegamento con gli stadi funzionali della malattia (12), anche se le implicazioni fisiopatologiche di questi reperti non sono chiare, potendo essi rappresentare solo un epifenomeno della cardiopatia: sembra comunque esservi in un certo numero di casi una corrispondenza fra la capacità del miocardio di legare immunoglobuline e la presenza di anticorpi umorali anti-cuore (anti-sarcolemma, anti-fibrillari ed anti-interfibrillari), che sono stati riscontrati nelle miocardipatie dilatative sia primitive che secondarie (95).

In conclusione, in mancanza di dati univoci e definitivi, si può tuttavia riaffermare il concetto che allo stato attuale la varietà delle ipotesi eziopatogenetiche e la difformità dei risultati in merito alle indagini virologiche ed immunologiche riflettano in effetti il polimorfismo nosografico del gruppo delle miocardipatie congestive idiopatiche, nel cui contesto sono ipotizzabili, anche se non ancora chiaramente precisabili, forme ad impronta diversa, non poche delle quali di tipo classicamente miocarditico.

#### RIASSUNTO

Affermata l'opportunità di conservare il termine di miocardite per le miocardipatie caratterizzate dalla preminente flogosi essudativo-infiltrativa o granulomatosa, ne vengono presi in considerazione i vari aspetti eziopatogenetici, con speciale attenzione alle moderne concezioni sui mec-

canismi mediati di tipo immuno-allergico. La sostanziale univocità dei reperti istologici dovuti a noxae diverse, particolarmente per quanto riguarda la miocardite interstiziale aspecifica, secondo recenti vedute sarebbe appunto l'espressione di un comune meccanismo di azione dei vari fattori patogeni in quanto capaci di attivare una reazione autoimmunitaria.

Le ripercussioni del danno anatomico sulla funzione cardiaca e le relative manifestazioni cliniche, dal quadro di cardiopatia dilatativa evolvendo verso lo scompenso congestizio alle semplici turbe del ritmo disgiunte da segni clinico-funzionali di cardiopatia organica, vengono riferite alla severità, rapidità ed estensione delle lesioni a carico del miocardio comune e del tessuto specifico, indipendentemente dalla loro eziologia.

Una speciale trattazione è riservata alle miocarditi virali ed alle miocardiopatie idiopatiche ad impronta flogistica più o meno pronunziata, per la pressante attualità della loro epidemiologia e per i complessi problemi eziopatogenetici e diagnostici che esse propongono.

#### SUMMARY

The authors consider that the term myocarditis should be retained for myocardial disease characterized by predominance of exudative-infiltrating or granulomatous inflammation. The various etiopathogenetic aspects are discussed with special reference to current views on immuno-allergically mediated mechanisms. According to current opinion, the substantial uniformity of histologic findings due to a variety of noxae, especially where non specific interstitial myocarditis is concerned, is believed to be the expression of a common mechanism of action of a variety of pathogenetic factors capable of triggering an autoimmune reaction.

The repercussions of anatomical injury on cardiac function and the corresponding clinical manifestations — from cardiac disease with heart dilatation leading to congestive heart failure to simple arrhythmias not accompanied by clinical or functional signs of organic heart disease — are related to the severity, speed and extension of damage to the myocardium and to specialized myocardial tissue regardless of their etiology. Viral myocarditis and idiopathic myocardial diseases with more or less marked phlogistic character are considered apart in view of the eminently topical character of their epidemiology and of the complex etiopathogenetic and diagnostic problems they present.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Abelmann W. H.: *Virus and the heart*. Circulation 44: 950, 1971.

2. Adams C. W.: *Post viral myopericarditis associated with the influenzae virus*. Am. J. Cardiol. 4: 56, 1959.
3. Ainger L. E.: *Heart disease in congenital rubella syndrome*. Cardiol. Dig. 2: 21, 1967.
4. Allegra G., Pancaldo R. e Niutta R.: *Reperti elettrocardiografici in infermi di influenza durante la recente pandemia*. Riforma Med. 72: 229, 1958.
5. Bachmann F., Keiser G. e Martenet A. C.: *Die erworbene Erwachsenentoxoplasmose*. Helv. Med. Acta 29: 74, 1962.
6. Bell E. J. e Grist N. R.: *Echo viruses, carditis, and acute pleurodynia*. Am. Heart J. 82: 133, 1971.
7. Bell H.: *Cardiac manifestations of viral hepatitis*. JAMA 218: 387, 1971.
8. Bell R. W. e Murphy W. M.: *Myocarditis in young military personnel: herpes simplex, trichinosis, meningococemia, carbon tetrachloride and idiopathic fibrous and giant cell types*. Am. Heart J. 74: 309, 1967.
9. Bengtsson E. e Nordenstam H.: *Cardiovascular complications of fatal cases of poliomyelitis*. Acta Med. Scand. 154: 95 (Suppl. 316), 1956.
10. Berger W.: *Die focale Infektion als Problem der Allergie*. Vehr. Dtsch. Ges. Inn. Med. 51: 455, 1939.
11. Bolte H. D. e Schultheiss P.: *Immunological results in myocardial diseases*. Postgrad. Med. J. 54: 500, 1978.
12. Bolte H. D., Schultheiss P., Cyran J. Goss F.: *Binding of immunoglobulins in the myocardium (biopsies) in cardiomyopathies*. In: *Myocardial biopsy*. Bolte H. D. (Ed.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 1980.
13. Brown G. C. e Evans T. N.: *Serological evidence of Coxsackie virus etiology of congenital heart disease*. JAMA 199: 183, 1967.
14. Bugher J. C.: *The pathology of yellow fever*. In: *Yellow Fever*. G. K. Strode (Ed.), McGraw Hill, New York, 1951.
15. Burch G. E. e Colcolough H. L.: *Viral valvulitis*. Am. Heart J. 78: 119, 1969.
16. Burch G. E., De Pasquale N. P., Sun S. C., Hale A. R. e Mogabgab W. J.: *Experimental coxsackievirus endocarditis*. JAMA 196: 349, 1966.
17. Burch G. E. e Giles T. D.: *The role of viruses in the production of heart disease*. Am. J. Cardiol. 29: 231, 1972.
18. Burch G. E., Giles T. D. e Colcolough H. L.: *Pathogenesis of «rheumatic» heart disease: Critique and theory*. Am. Heart J. 80: 556, 1970.
19. Burch G. E., Sun S. C., Chu K. C., Sohal R. S. e Colcolough H. L.: *Interstitial and Coxsackievirus B myocarditis in infants and children*. JAMA 203: 1, 1968.
20. Burch G. E., Sun S. C., Colcolough H. L.,

- Sohal R. S. e De Pasquale N. P.: *Coxsackie B viral myocarditis and valvulitis identified in routine autopsy specimens by immunofluorescent techniques*. Am. Heart J. 74: 13, 1967.
- 20 bis. Cannata D.: *Diagnostica delle miocardiopatie dilatative ed ipertrofiche*. Simposio su: *Contributo dei radioisotopi alla diagnostica cardiologica*, Atti Accad. Lancisiana Roma 27: 23, 1982-83.
21. Cheetam H. D., Hart J., Coghill N. F. e Fox E.: *Rabies with myocarditis. Two cases in England*. Lancet 1: 921, 1970.
22. Cherry J. D., Jahn C. L. e Meyer T. C.: *Paroxysmal atrial tachycardia associated with ECHO 9 virus infection*. Am. Heart J. 73: 681, 1967.
23. Cohen H. A.: *Myocarditis in prodromal measles*. Am. J. Clin. Path. 40: 50, 1963.
24. Collyns J. A. H.: *Isolated granulomatous myocarditis*. Am. Heart J. 58: 630, 1959.
25. Coltman C. A. jr.: *Influenza myocarditis*. JAMA 180: 204, 1962.
26. Connell D. E.: *Myocardial degeneration in yellow fever*. Am. J. Path. 4: 431, 1928.
27. Coombs R. R. A. e Gell P. G. H.: *The classification of allergic reactions underlying disease*. In: *Clinical aspects of immunology*, P. G. H. Gell, R. R. A. Coombs (Eds.), Black. Sci. Publ., Oxford 193: 317, 1963.
28. Corsi V.: *Anatomic-clinic classification of myocardial pathology apparently primitive*. Proc. XIV Internat. Congr. Int. Med., Roma, 1978. Excerpta Medica, Amsterdam.
29. Corsi V., Giofrè M., Marchei P. e Tedeschi A.: *Miocardite isolata a cellule giganti verosimilmente infettiva virale (Osservazione anatomo-clinica)*. Cuore e Circolaz. 52: 1, 1968.
30. Corsi V. e Sangiorgi M.: *Miocardiopatie di etiologia incerta, presumibilmente infettiva virale*. Atti XXIV Congr. Soc. It. Cardiol. 2: 123, 1963.
31. Cossio P. M., Laguens R. P., Kreutzer E., Diez C., Segal A. e Arana R. M.: *Chagasic cardiopathy: Immunopathologic and morphologic studies in myocardial biopsies*. Am. J. Pathol. 86: 533, 1977.
32. Covey G. M.: *Isolated granulomatous myocarditis (Fiedler's myocarditis)*. Am. J. Clin. Path. 12: 160, 1942.
33. Dalgaard J. B.: *Fatal myocarditis following smallpox vaccination*. Am. Heart J. 54: 56, 1957.
34. Dalldorf G. e Sickles G. M.: *Unidentified, filtrable agent isolated from feces of children with paralysis*. Science 108: 61, 1948.
35. Davies A. M., Gery I., Rosenmann E. e Laufer A.: *Endotoxin as adjuvant in autoimmunity to cardiac tissue*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 114: 520, 1963.
36. Degan J. A.: *Visceral pathology in measles: A clinico-pathologic study of 100 cases*. Am. J. Med. Sci. 194: 104, 1937.
37. Dell'Acqua G., Farinelli A. e Manzoli U.: *L'influenza epidemica nei suoi aspetti clinico-biologici*. Cappelli, Bologna, 1959.
38. De Pasquale N. P., Burch G. E., Sun S. C., Hale A. R. e Mogabgab W. J.: *Experimental Coxsackie virus B4 valvulitis in cynomolgus monkeys*. Am. Heart J. 71: 678, 1966.
39. Drew J. H.: *Echo 11 virus outbreak in a nursery associated with myocarditis*. Aust. Paediatr. J. 9: 90, 1973.
40. Dubois E. L.: *Lupus erythematosus*. University of Southern California Press, Los Angeles, 1976.
41. Duheille J. e Petitier H.: *Etude immuno-histologique des auto-antigènes myocardiques*. C. R. Soc. Biol. 162, 1967.
42. Duheille J., Petitier H. e Faivre G.: *Attuali aspetti dell'auto-immunità cardiaca*. Minerva Med. 58: 4631, 1967.
43. Farber P. A. e Glasgow L. A.: *Viral myocarditis during pregnancy; encephalomyocarditis virus infection in mice*. Am. Heart J. 80: 96, 1970.
44. Fenoglio J. J., McAllister H. A. e Mullick F. G.: *Drug related myocarditis. I. Hypersensitivity myocarditis*. Hum. Pathol. 12: 900, 1981.
45. Fiedler A.: *Ueber akute interstitielle Myokarditis*. In: *Festschrift zur Feier des Fünfzigjährigen Bestehens des Stradtkrankenhauses zu Dresden-Friedrichstadt*, Bdensch, Dresden, 1899.
46. Finland M., Parker F. jr., Barnes M. W. e Joliffe L. S.: *Acute myocarditis in influenza A infections*. Am. J. Med. Sci. 209: 455, 1945.
47. Finlay-Jones L. R.: *Fatal myocarditis after vaccinations for smallpox*. New. Engl. J. Med. 270: 41, 1964.
48. Fish M. e Barton H. R.: *Heart involvement in infectious mononucleosis*. Arch. Int. Med. 101: 636, 1958.
49. Fletcher E. e Brennan C. F.: *Cardiac complications of Coxsackie-virus infection*. Lancet 2: 585, 1958.
50. Fragola P. V., Autore C., Picelli A., Borzi M. e Cannata D.: *Osservazioni clinico-strumentali e considerazioni prognostiche su un caso di cardiomiopatia del post-partum. Follow-up a 2 anni*. Progr. Med. 39: 721, 1983.
51. Gear J. H. S., Measroch V. e Prinsloo F. R.: *The medical and public health importance of the Coxsackie viruses*. South African Med. J. 30: 806, 1956.
52. Giles C. e Shuttleworth E. M.: *Post mortem findings in 46 influenza deaths*. Lancet 2: 1224, 1957.
53. Ginsburg I., Laufer A. e Rosenberg S. Z.: *Cardiac lesions produced in the rabbit by intramyocardial injections of various microorganisms*. Brit. J. Exp. Path. 41: 19, 1960.

54. Ginsburg I., Zeiri N., Boss Y. H., Bentwich Z. e Harris T.: *Organ lesions produced in rabbits following intratonsillar injection of group A streptococci and some of their extracellular products*. In: Proc. Symp. on Present State of Research on Group A Streptococci, I.C.C. Paris, 1966. Excerpta Medica, Amsterdam.
55. Goldfinger D., Schreiber W. e Wosika P. H.: *Permanent heart block following German measles*. Am. J. Med. 2: 320, 1947.
56. Goodwin J. F.: *The cardiomyopathies*. Royal College of Physicians Symposium, Edinburgh 1966.
57. Gore J. e Saphir O.: *Myocarditis: a classification of 1402 cases*. Am. Heart J. 34: 827, 1947.
58. Grist N. R.: *Coxsackie virus infections of the heart*. In: *Recent Advances in Clinical Virology*. Waterson A. P. (Ed.), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1: 141, 1977.
59. Grist N. R. e Bell E. J.: *Coxsackie viruses and the heart*. Am. Heart J. 77: 295, 1969.
60. Grist N. R., Ross C. A. C., Bell E. J. e Stott E. J.: *Diagnostic methods in clinical virology*. Blackwell, Oxford, 1966.
61. Gukelberg M.: *Neue experimentelle Arbeiten über Beginn und Ausbreitung der diphtheritischen Schädigung des Herzmuskels*. Z. Ges. Exp. Med. 97: 749, 1936.
62. Hackel D. B.: *Myocarditis in association with varicella*. Am. J. Path. 29: 369, 1953.
63. Helin M., Savola J. e Lapinleimu K.: *Cardiac manifestations during a Coxsackie B epidemic*. Brit. Med. J. 3: 97, 1968.
64. Hess E. V., Fink C. W., Taranta A. e Ziff M.: *Heart muscle antibodies in rheumatic fever and other diseases*. J. Clin. Invest. 43: 886, 1964.
65. Hoagland R. J.: *Mononucleosis and heart disease*. Am. J. Med. Sci. 248: 1, 1964.
66. Javett S. N., Heymann S., Mundel B., Pepler W. J., Lurie H. I., Gear J. H. S., Measroch V. e Kirsch Z.: *Myocarditis in the new born infant. A study of an outbreak associated with Coxsackie B Virus infection in a maternity home in Johannesburg*. J. Pediat. 48: 1, 1956.
67. Kaplan M. H.: *Auto-antibodies to heart and rheumatic fever; the induction of auto-immunity to heart by streptococcal antigen cross-reactive with heart*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 124: 903, 1965.
68. Kaplan M. H. e Meyserian M.: *An immunological cross-reaction between group A streptococcal cells and human heart tissue*. Lancet 1: 706, 1962.
69. Kaplan M. H., Meyserian M. e Kushner I.: *Immunologic studies of heart tissue. IV. Serologic reactions with human heart tissue as revealed by immunofluorescent methods: isoimmune, Wasserman, and autoimmune reactions*. J. Exper. Med. 113: 17, 1961.
70. Kass Wenger N.: *Myocarditis*. In: Hurst J. W. *The heart, arteries and veins*. McGraw-Hill Company A Blakiston Publication, 1978.
71. Kawai C.: *Idiopathic cardiomyopathy. A study on the infectious immune theory as a cause of the disease*. Jap. Circ. J. 35: 765, 1971.
72. Komajda M., Beaufils H., Moulias R., Marescot M. R., Drobinsky G. e Grosogeat Y.: *Etude immunologique dans les myocardopathies primitives non obstructives*. Ann. Méd. Int. 130: 547, 1979.
73. Komajda M., Beaufils H., Schmelck P. M., Munich A., Drobinsky G., Thomas D., Moulias R. e Grosogeat Y.: *Etude immunologique dans les myocardopathies dilatées*. Arch. Mal. Coeur, 1, 29, 1982.
74. Krakower C. A. e Roberg N. B.: *Clinical pathologic conference*. Am. Heart J. 63: 276, 1962.
75. Kuhn H., Breithardt G., Knieriem H. J., Kohler E., Losse B., Seipel L. e Loogen F.: *Prognosis and possible presymptomatic manifestations of congestive cardiomyopathy*. Postgrad. Med. J. 54: 451, 1978.
76. Kussy J. C.: *Fatal mumps myocarditis*. Minn. Med., 57: 285, 1974.
77. Lapinleimu K., Helin M. e Savola J.: *Cardiac manifestations during a Coxsackie B5 epidemic*. Third Scottish-Scandinavian Conference on Infectious Diseases, Turku, 1968.
78. Laranja F. S., Dias E., Nobrega G. e Miranda A.: *Chagas disease. A clinical, epidemiologic and pathological study*. Circulation 14: 1035, 1956.
79. Laufer A.: *Miocardite umana e sperimentale*. Gazzetta Sanit. 44: 217, 1973.
80. Laufer A. e Davies A. M.: *Experimental granulomatous myocarditis: genesis and immunological aspects*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 156: 91, 1969.
81. Laufer A., Davies A. M. e Ben-Ishay Z.: *Myocarditis*. Atti VII Congr. Intern. Accad. Intern. Patol., Milano, 1968, Accad. Naz. Lincei, 135: 91, 1970.
82. Leak D. e Meghji M.: *Toxoplasmic infection in cardiac disease*. Am. J. Cardiol. 43: 841, 1979.
83. Lerner A. M. e Wilson F. M.: *Virus myocardopathy*. Progr. Med. Virol. 15: 63, 1973.
84. Lerner A. M., Wilson F. M. e Reyes M. P.: *Enteroviruses and the heart (with special emphasis on the probable role of Coxsackie viruses, group B, types 1-5. 1. Epidemiological and experimental studies. 2. Observations in humans*. Mod. Conc. Cardiovasc. Dis. 44: 7-11, 1975.
85. Levi G. F. e Proto G.: *Cardiopatía da virus Coxsackie*. Giorn. It. Card. 2: 385, 1972.

86. Lewes D. e Rainford D. J.: *Echoviruses and carditis*. Lancet 1: 520, 1970.
87. Lewes D., Rainford D. J. e Lane W. F.: *Symptomless myocarditis and myalgia in viral and Mycoplasma pneumoniae infections*. Brit. Heart J. 36: 924, 1974.
88. Logue R. B. e Hanson J. F.: *Complete heart block in German measles*. Am. Heart J. 30: 205, 1945.
89. Lou T., Wenner H. A. e Kamitsuka P. S.: *Infected with B4 virus*. Arch. Forsch. Viruses. II. *Myocarditis in cynomolgus monkeys infected with B4 virus*. Arch. Forsch. Virusforsch. 10: 451, 1960.
90. Lucke B.: *The pathology of fatal epidemic hepatitis*. Am. J. Path. 20: 471, 1944.
91. Lucke B., Wight T. e Kime E.: *Pathologic anatomy and bacteriology of influenza*. Arch. Int. Med. 24: 154, 1919.
92. Ludden T. E. e Edwards J. E.: *Carditis in poliomyelitis*. Am. J. Path. 25: 357, 1949.
93. Mackenzie J.: *Cardiac complications of influenza*. Practitioner 102: 19, 1919.
94. Maisch B., Berg P. A. e Kochsiek K.: *Autoantibodies and serum inhibition factors (SIF) in patients with myocarditis*. Klin. Wochenschr. 58: 219, 1980.
95. Maisch B., Deeg P., Liebau G. e Kochsiek K.: *Diagnostic relevance of humoral and cytotoxic immune reactions in primary and secondary dilated cardiomyopathy*. Am. J. Cardiol. 52: 1072, 1983.
96. Maisch B., Trostel-Soeder R., Stechemesser E., Berg P. A. e Kochsiek K.: *Diagnostic relevance of humoral and cell mediated immune reactions in patients with acute viral myocarditis*. Clin. Exp. Immunol. 48: 533, 1982.
97. Maller H. M., Powars D. F., Horowitz R. E. e Portnoy B.: *Fatal myocarditis associated with ECHO virus, type 22, infection in a child with apparent immunological deficiency*. J. Pediat. 71: 204, 1967.
98. Mallony F. B.: *Bacteriology of Diphtheria*. Nuttal and Graham-Smith, Cambridge, 1908.
99. Manca C.: *La miocardite da parotite epidemica*. Arch. It. Anat. Ist. Pat. 10: 716, 1932.
100. Marcolongo F.: *Il danno miocardico obsoleto nella patologia infettiva minore come causa remota di miocardiopatia cronica*. Acta III Europaei de Cordis Scientia Conventus, Pars Prior, Roma, 1960. Excerpta Medica, Amsterdam.
101. Marcolongo F. e Carcassi U.: *L'apparato cardiovascolare nelle malattie da virus noti, endemiche in Italia*. Atti XX Congr. Soc. It. Cardiol., Rimini, 1958.
102. Martin C., Babin J. P., Kauffmann J. M. e Lafon M.: *La miocardite de la rubéole congenitale. A propos de trois observations*. Ann. Pédiat. 19: 727, 1972.
103. McAdam D. B. e Whitaker W.: *Cardiac complications after vaccination for smallpox*. Brit. Med. J. 2: 1099, 1962.
104. McCrea P. C. e Childers R. W.: *Two unusual cases of giant cell myocarditis associated with mitral stenosis and with Wegener's syndrome*. Brit. Heart J. 26: 490, 1969.
105. McCrumb F. R. jr., Guerin P. F., Baer G. K. e Woodward T. E.: *Clinical and pathologic studies in severe influenza infections*. Clin. Res. 6: 282, 1958.
106. McKinney B.: *Pathology of the cardiomyopathies*. Butterworths, London, 1974.
107. Meehan W. F. e Bertrand C. A.: *Ventricular tachycardia associated with Echovirus infection*. JAMA 212: 1701, 1970.
108. Melnick J. L. e Godman G. C.: *Pathogenesis of Coxsackie virus infection. Multiplication of virus and evolution of the muscle lesion in mice*. J. Exp. Med. 93: 247, 1951.
109. Midulla M., Marzetti G., Bona G. e Sabatino G.: *Myocarditis associated with ECHO type 7 infection in a leukemic child*. Acta Paediat. Scand. 65: 649, 1976.
- 109 bis. Miklozek C. L., Comc P. C., Royal H. D., Crumpacker C. S. e Abelmann W. H.: *Viral heart disease - A precursor of congestive cardiomyopathy*. In: *Viral heart disease*. Bolte H. D. (Ed.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 1984.
110. Miller W. V., Senhauser D. A. e Marit J. M.: *An inquiry into the nature of myocardial giant cells*. Missouri Med. 63: 811, 1966.
111. Monif G. R. G., Lee C. W. e Hsiung G. D.: *Isolated myocarditis with recovery of ECHO type 9 virus from the myocardium*. New Engl. J. Med. 277: 1353, 1967.
112. Mullick F. G. e McAllister H. A.: *Myocarditis associated with methyl dopa therapy*. JAMA 237: 1699, 1977.
113. Murphy G. E.: *Experimental and histologic investigation of the nature of rheumatic heart diseases*. In: *The Streptococcus, Rheumatic Fever and Glomerulonephritis*. Uhr J. W. (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1964.
114. Null F. C. jr. e Castle C. H.: *Adult pericarditis and myocarditis due to Coxsackie group B, type 5*. New Engl. J. Med. 261: 937, 1959.
115. Oakley C.: *Diagnosis and natural history of congested (dilated) cardiomyopathies*. Postgrad. Med. J. 54: 440, 1978.
116. Oseasohn R., Adelson L. e Kaji M.: *Clinico-pathologic study of 33 fatal cases of Asian influenza*. New Engl. J. Med. 260: 509, 1959.
117. Paukey G. A.: *Effect of viruses on the cardiovascular system*. Am. J. Med. Sci. 250: 103, 1965.
118. Pansini R., Farinelli A. e Longhini C.: *Le miocarditi virali*. Rec. Progr. Med. 47: 489, 1969.
119. Parrish J. A.: *Fiedler's myocarditis*. Brit. Heart J. 27: 458, 1965.

120. Pearce J. M.: *Cardiac lesions in rabbits produced by a filterable virus (Virus III)*. Arch. Path. 28: 827, 1939.
121. Public Health Laboratory Service: *Report to the director from various laboratories in the United Kingdom. Coxsackie B5 virus infection in the United Kingdom during 1965*. Brit. Med. J. 4: 675, 1967.
122. Plafker J.: *Penicillin-related nephritis and myocarditis. A case report*. South Med. J. 64: 852, 1971.
123. Roberts W. C. e Fox S. M. III: *Mumps of the heart. Clinical and pathologic features*. Circulation 32: 342, 1965.
124. Rosenbaum M. B.: *Chagasic myocardopathy*. Prog. Cardiovasc. Dis. 7: 199, 1964.
125. Rosenow E. C.: *Focal infection and elective localization of Streptococci in causation of disease; summary of results*. Acta Rheumatol. 3: 3, 1931.
126. Rosenow E. C.: *Focal infection and elective localization; review and newer findings*. Tr. Indiana Acad. Ophth. Otolaryng. 22: 80, 1938.
127. Ross C. A. e Stevenson J.: *Herpes simplex meningo-encephalitis*. Lancet 2: 682, 1961.
128. Ross E. e Armentrout S. A.: *Myocarditis associated with rabies*. New Engl. J. Med. 266: 1087, 1962.
129. Rossolini A. e Cellesi C.: *Le miocarditi da virus*. Rec. Progr. Med. 66: 3, 1979.
130. Roulet F.: *Ueber Myokarditis bei Grippe*. Virchow's Arch. 295: 438, 1935.
131. Roux F., Bourgeade A., Salatin J. J., Bondurand A., Ette M. e Bertrand E.: *L'atteinte cardiaque dans la rage humaine*. Coeur Méd. Intern. 15: 37, 1976.
132. Rubenstone A. I. e Saphir O.: *Myocardial reactions to induced necrosis and foreign bodies, with particular reference to the role of the Anitschkow cell*. Lab. Invest. 11: 791, 1962.
133. Russel S. J. M. e Bell E. J.: *Echoviruses and carditis*. Lancet 1: 784, 1970.
134. Sachs R. N., Kemeny F., Gattegno L., Huet B., Ferriere F., Amouroux J. e Lanfranchi J.: *Les complexes immuns circulants et déposés: témoins d'une dysregulation immunitaire as cours des myocardopathies primitives et alcooliques*. Ann. Med. Int. 133: 320, 1982.
135. Sanders V.: *Viral myocarditis*. Am. Heart J. 66: 707, 1963.
136. Sangiorgi M.: *Le cardiomiopatie primitive. Aspetti clinici e problemi etiopatogenetici*. Rec. Progr. Med. 57: 515, 1974.
137. Sangiorgi M.: *Classificazione e inquadramento nosografico delle cardiomiopatie primitive*. Atti Accad. Lancisiana Roma 21: 13, 1977.
138. Sangiorgi M.: *Myocardopathies of unknown etiology (Primary Cardiomyopathies)*. Lecture. Proc. XIV Internat. Congr. Int. Med., Roma 1978. Excerpta Medica, Amsterdam.
139. Sangiorgi M.: *Classificazione, epidemiologia ed ipotesi patogenetiche delle miocardipatie primitive*. Atti Giornate Cardiologiche Romane, 1980.
140. Sangiorgi M. e Cannata D.: *Malattie del miocardio*. In: Teodori U.: *Trattato di Patologia Medica*. Soc. Ed. Universo, Roma, 1980.
141. Sangiorgi M., Iacoboni M. e Rapisarda R.: *Su un caso di cardiomiopatia della gravidanza esordita dopo virus-parotite*. Boll. Soc. It. Cardiol. 19: 39, 1974.
142. Saphir O.: *Isolated myocarditis*. Am. Heart J. 24: 167, 1941.
143. Saphir O.: *Myocarditis. A general review, with an analysis of two hundred and forty cases*. Arch. Path. 32: 1000, 1941; 33: 88, 1942.
144. Saphir O.: *Visceral lesions in poliomyelitis*. Am. J. Path. 21: 99, 1945.
145. Saphir O., Ambomin G. D. e Yokoo H.: *Myocarditis in viral (epidemic) hepatitis*. Am. J. Med. Sci. 231: 168, 1956.
- 145 bis. Schultheiss H. P., Bolte H. D. e Schwimbeck P.: *Autoantibodies against the adenine nucleotide translocator in myocarditis and dilated cardiomyopathy*. In: *Viral heart disease*. Bolte H. D. (Ed.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 1984.
146. Seeverens H., De Bruin C. D. e Jordans J. G. M.: *Myocarditis and methyl dopa*. Acta Med. Scand. 211: 233, 1982.
147. Serafini U. e Morandini G.: *La patologia da stimoli focali (cosiddette «infezioni focali» o «malattie focali»)*. In: Serafini U.: *Nuovi orientamenti di medicina interna*. UTET, Torino 1972.
148. Silber E. N.: In: Luisada A. A.: *Cardiology*. McGraw-Hill, New York, 1959.
149. Smith W. G.: *Adult heart disease due to the Coxsackie virus group B*. Brit. Heart J. 28: 204, 1966.
150. Smith W. G.: *Coxsackie B myopericarditis in adults*. Am. Heart J. 80: 34, 1970.
151. Strain J. E., Grose R. M., Factor S. M. e Fisher J. D.: *Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease*. Circulation 68: 1171, 1983.
152. Sun S. C., Sohal R. S., Burch G. E., Chu K. C. e Colcolough H. L.: *Coxsackie virus B4 pancarditis in cynomolgus monkeys resembling rheumatic heart lesions*. Brit. J. Exper. Path. 48: 655, 1967.
153. Tatter D., Gerard P. W., Silverman A. H., Wane C. e Pearson H. E.: *Fatal varicella pericarditis in a child*. Am. J. Dis. Child. 68: 88, 1964.
154. Tesluk H.: *Giant-cell versus granulomatous myocarditis*. Am. J. Clin. Path. 26: 1326, 1956.
155. Thandroyen F. T., Asmal A. C. e Armstrong T. G.: *Varicella myocarditis producing congestive CMP*. Postgrad. Med. J. 57: 199, 1981.

156. Thurner J.: *Die Virusmyokarditis*. Med. Welt 28: 1276, 1977.
157. Tilles J. G., Elson S. H., Shaka J. A., Abelman W. H., Lerner A. M. e Finland M.: *Effects of exercise on Coxsackie A9 myocarditis in adult mice*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 117: 777, 1964.
158. Verel D., Warrack A. J. N., Potter C. W., Ward C. e Rickards D. F.: *Observations on the A2 england influenza epidemic: A clinicopathological study*. Am. Heart J. 92: 290, 1976.
159. Waterson A. P.: *Virological investigations in congestive cardiomyopathy*. Postgrad. Med. J. 54: 505, 1978.
160. Whitehead J. E. M.: *Silent infections and the epidemiology of viral carditis*. Am. Heart J. 85: 711, 1973.
161. Whitehead R.: *Isolated myocarditis*. Brit. Heart J. 27: 220, 1965.
162. Woodruff J. F.: *Viral myocarditis*. Am. J. Pathol. 101: 427, 1980.
163. Woodward T. E., McCrumb F. R., Carey T. N. e Togo Y.: *Viral and rickettsial causes of cardiac disease, including the Coxsackie virus etiology of pericarditis and myocarditis*. Ann. Int. Med. 53: 1130, 1960.
164. Zardi O., Gabrielli G., Giorgi G. e Sangiorgi M.: *Studio sulla localizzazione miocardica di alcuni stipiti di virus influenzale*. Med. Clin. Sper. 19: 225, 1969.

Prof. Mario Sangiorgi. Via C. Maes, 50 Roma  
Prof. Dario Cannata. Via L. Mancinelli, 49 - Roma  
Dott. Pietro Vincenzo Fragola. Via A. Torlonia, 12 - Roma  
Giuseppe Cannata. Via L. Mancinelli, 49 - Roma

Lavoro ricevuto il 19 luglio 1984