

## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):42-48

### Çocuklarda miyokardit/miyoperikarditlerde güncel yaklaşım tanı, tedavi ve izlem

#### Current approach to myocarditis/myopericarditis in children diagnosis, treatment and follow-up

 Derya Duman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji BD, Mersin, Türkiye,

#### Miyokardit/miyoperikardit sınıflaması ve tanımlamalar

Miyokardit kalp kas dokusunun inflamasyonudur. Patologlar miyokarditi miyozitlerin nekroz ve dejenerasyonu ile giden inflamatuvar infiltrasyon olarak tanımlarlar.

Miyoselüler hasar sonrası miyokardiyal disfonksiyon ve kalp yetmezliği gelişebilir. Dilate kardiyomyopatinin (DKMP) en sık nedeni geçirilmiş miyokardittir.

Klinik prezentasyonu, insidental olarak laboratuvar bulguları tespit edilen asemptomatik hastalardan, kardiyojenik şok ve ani ölümlü başvuran hastalara kadar oldukça geniş bir spektrumda olduğu için her miyokardit hastası tanı almayabilir ve bu nedenle gerçek insidansı bilinmemektedir.

Miyokard tutulumu dışında perikard tutulumu da varsa miyoperikardit adını alır.

#### Epidemiyoloji

Miyokardit/miyoperikarditin gerçek insidansı tam bilinmemekle beraber yapılan

son bir çalışmada insidans 100.000 çocukta 1-2 olarak bildirilmiştir<sup>1</sup>.

Hastalık bebeklik ve adölesan dönemde iki pik yapar. Otopsi çalışmalarında tüm pediatrik ölümlerde %2 oranında miyokardit tanısı konmuştur<sup>2</sup>. Non-travmatik ani çocuk ölümlerinin %27'sinin etyolojisinde miyokardit tespit edilmiştir<sup>3</sup>. Pediatri servisi taburculuklarının %0,05'ini miyokardit vakaları oluşturmaktadır<sup>4</sup>. Pediatri servislerine yatırılan vakaların büyük çoğunluğu (%80) yoğun bakımda takip edilmekteyken, vakaların daha az bir kısmında (%4-19) ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) ve/veya ventriküler assist device (VAD) ihtiyacı olabilmektedir<sup>5</sup>.

#### Doğal Seyir

Tüm vakaların 2/3'ünde tam düzelme izlenir. Burada önemli prognostik faktör sol ventrikül fonksiyonudur. Sol ventrikül kasılma gücünü gösteren ekokardiyografide bakılan ejeksiyon fraksiyon değeri %35 altında olan hastalarda düzelme oranı çok daha azdır. Bu hastaların %25'inde transplantasyon ve ölüm görülürken, %50'sinde kronik dilate KMP olur. %25 hastada ise düzelme görülür.

Yazının geliş tarihi: 26.03.2022

Yazının kabul tarihi:26.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Derya Duman, Doktor Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Mersin, Tel: 0505 7276489, E-posta: drderyaduman@gmail.com

## Etkenler

Etiyolojide sıklıkla enfeksiyöz, nedenler, bunlar arasında da virüsler önde gelir. Enteroviruslar, koksakivirus, ekovirus, poliovirus ve adenovirus ilk sıralarda etken olarak yer alırlar. Ancak son yıllarda parvovirus B19 (PVB19) miyokarditli vakalarda en çok izole edilen ajan haline geldi<sup>6</sup>. Koroner arter inflamasyonu, sistolik disfonksiyon yanısıra, erişkinlerde izole diyastolik disfonksiyonlu hastaların PCR'larında da %50 oranında PVB19 saptanmaktadır.

Aşılmanın kısıtlı olduğu bölgelerde, daha nadir olarak bakteriyel etkenler görülebilir.

Otoimmün hastalıklar, toksinler ve hipersensitivite reaksiyonlarına bağlı da miyokardit olabilir.

Ciddi akut solunumsal sendrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2)'a bağlı akut COVID-19 ve multisistem inflamatuvar hastalık (MIS-C) akut miyokarditle benzer bir klinikle karşımıza çıkabilir.

Ancak bu iki durum direkt miyokarditten ziyade, virüsün ikincil etkileriyle ilgilidir. Nasıl ki sepsiste tüm organlar etkileniyorsa, ikincil etkilenim olarak kalp kası tutulumu/miyokardit olabilir.

Çok nadir olarak mRNA SARS-CoV-2 aşılı sonrası miyokardit ve/veya perikardit vakaları da bildirilmiştir.

2009 yılındaki influenza A H1N1 salgınında da miyokarditle ilişkili birçok vaka bildirilmiştir.

## Patogenez

Virüsle enfeksiyon sonrası patofizyolojide 3 aşama vardır. Faz 1'de virüsün hücreye girişi, çoğalması ve immün sistemin sitokin salınımı ve yanıtı ile direkt miyokardiyal hasar oluşur. Bu faza viral enfeksiyon fazı denir. 1-4 gün arasında izlenir.

Faz 2 otoimmünite ve inflamatuvar fazdır. İmmün sistem aktivasyonu ile T ve B hücrelerini içeren, antikor yanıtı ile sonuçlanan immün yanıt görülür. Miyokard spesifik antijen ve viral proteinler arasındaki moleküler benzerlik sonucu cross reaksiyon gelişir. Bu benzerlik miyokardiyal hasara neden olur. Enfekte bireyde immün sistemin modülasyonu, immün cevap doku hasarının genişliğini ve hastanın prognozunu etkilemede önemlidir. Faz 2 de 1-4 hafta arası devam eder.

Faz 3 ise dilate kardiyomiyopati fazıdır. İnflamasyon ve viral enfeksiyonunun rezolüsyonu ile kronik DKMP'ye gidiş ile karakterizedir. DKMP'ye giden vakalarda bu sonuç 3 nedene bağlı olabilir: İlk fazda geniş bir miyokardiyal hasar olursa, ve/veya viral enfeksiyon geçtiğinde bile persistan immün yanıt devam ederse, ve/veya virüsün yetersiz eliminasyonu sonucu viral enfeksiyon ve hücre hasarı devam ederse kardiyomiyopati gelişimi ile sonuçlanabilir.

## Klinik

Viral prodrom, viral bir enfeksiyon sonrası non-spesifik semptomla görülebilir. Klinik yelpaze asemptomatik vakalardan, kalp yetmezliği, aritmiler ve fulminan miyokardite kadar geniş bir spektrumda görülebilir.

Bir-İki hafta öncesinde sıklıkla solunum yolu veya gastrointesinal hastalık öyküsü vardır: Ateş, myalji, keyifsizlik gibi prodromal semptomlarla klinik başlar. Sonrasında, göğüs ağrısı, dispne, egzersiz intoleransı, senkop, takipne gibi non-spesifik semptomlar görülür. Basvuru veya yatış sürecinde hastaların %45'inde ventriküler ve supraventriküler aritmiler izlenir. Kalp blokları dahi görülebilir.

Takepne, respiratuar distress, karın ağrısı, iştahsızlık, istirahatle taşikardi, kusma gibi bulgular başka hastalıklarla karıştırmaya ve tanıda gecikmeye neden olabilir. Daha az bir hasta grubunda ise en

korkulan düşük kardiyak debi, hipotansiyon, bozulmuş perfüzyon, zayıf nabızlar, asidoz, malign aritmiler ile beraber kardiyovasküler şok kliniği ve ölüm görülebilir. Tanı öncesi birden çok başvuru ve tetkik sürecinden hasta geçer.

### **Fizik Muayene**

Fizik muayenede solunum sistemi bulguları, takipne, iç çekme, retraksiyon, taşikardi, letarji, hepatomegali, üfürüm veya gallop ritmi, hipotansiyon, solukluk, periferik ödem, hipoksi/siyanoz görülebilir.

Yapılan bir araştırmada en sık görülen iki fizik muayene bulgusunun takipne ve nefes darlığı olduğu tespit edilmiştir<sup>7</sup>. Yine yapılan başka bir çalışmada ise gastrointestinal semptomlar ve halsizlik, özellikle kalp fonksiyonlarının etkilendiği hastalarda en sık görülen semptomlar arasında yer almaktadır<sup>8</sup>.

### **Tanı**

#### **Elektrokardiyografi**

Spesifik veya sensitif bir bulgu yoktur. Sıklıkla anormaldir. Sinüs taşikardisi, QRS voltaj azalması, ST ve T değişiklikleri (diffüz veya bölgesel), geniş, çentikli Q dalgaları, supraventriküler ve ventriküler aritmiler, AV blok izlenebilir.

Eşlik eden perikardiyal tutulumda diffüz ST segment elevasyonları vardır.

#### **Göğüs Grafisi**

Hastaların %50'sinde anormaldir. Kardiyomegali vardır. Pulmoner ödem bulguları, efüzyon, kronik olgularda karinal açıda genişleme olabilir.

#### **Laboratuvar**

İnflamatuvar belirteçler non-spesifiktir. Hemogram, sedimentasyon, CRP, viral antikorlar, serum kardiyak antikorlar bakılabilir. CRP ve sedimentasyon yüksek olabilir. Kardiyak belirteçler ise CK, CK-MB, troponin I ve T, beyin natriüretik peptid (BNP) ve NT-proBNP'dir.

Troponin hastaların çoğunda artar. Miyokardit açısından otopsi pozitif olan bazı hastalarda ise troponin değerinin ilk başta negatif ölçüldüğü de görülmüştür. Hastalık şiddeti ile ilişkili değildir<sup>8</sup>.

BNP, konjestif kalp yetmezliği ve primer pulmoner patoloji ayrımında faydalıdır. Konjestif kalp yetmezliği ve kalp tutulumu olan durumlarda BNP artışının daha belirgin olmasını bekleriz. Tanı ve kalp yetmezliği kliniğinin takibinde faydalı olabilir.

#### **Troponin**

Kardiyomyositlerde (Tn c, I, T) 3 formu bulunan proteinlerdir. Sarkomerde (%95) ve sitozoldedir. Tropomyozin ile etkileşerek troponin-tropomyozin kompleksini oluşturur ve kasılmada rol oynar.

İrreversibl myokardiyal hasarda kan düzeyi artar. cTn I ve T 3-4 saat içinde yükselir. High sensitif troponin (HsTn) de bakılabilir.

Oksidatif stres, inflamatuvar sitokinler, katekolamin artışı, miyokardiyal duvar stresi, miyokardiyal iskemi, infiltratif durumlar, direkt travma, miyokardiyal hücreleri etkileyerek apoptozis, artmış membran geçişi, hücre hasarı ve nekroza neden olarak troponin düzeyinde yükselmeye neden olabilir. Bu nedenle kalp dışı pulmoner tromboemboli gibi solunum sisteminin etkilendiği durumlarda, aort disseksiyonu gibi kardiyovasküler hastalıklarda, akut gastrointestinal kanama ve hastalıklarda, şok durumunda da miyokardiyal beslenme etkilenecek bu durumlarda da troponin yükselebilir. Ayırıcı tanıya öykü, fizik muayene, laboratuvar ve diğer bulgular kullanılmalıdır.

Yapılan bir çalışmada, kardiyak troponin T değeri <0,01 ng/ml'den küçükse miyokardit tanısının ekarte edilebileceği bildirilmiştir<sup>9</sup>.

Çok nadir olarak yanlış pozitif sonuçlar görülebilir. Bu durumlar: fibrinli örnekler, endojen antikorlar, romatoid

faktörler, heterotopik antikorlar, hayvanlarla sık temas, immünoterapi, ultrasantrifüj, heterofilik antikor bloklama nedeni ile olabilir.

Troponin değerinin çok yüksek olması, her zaman kliniğin ve prognozun kötü olacağı anlamına gelmez<sup>8</sup>.

### **Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Son zamanlarda miyokardit/miyoperikardit tanısında non-invaziv bir yöntem olarak kardiyak MRG kullanılmaktadır.

İnflamasyon lokalizasyonu ve yaygınlığını gösterir. Fonksiyonel bilgi sağlar. Miyokardit ilişkili MRG bulguları (Lake Lois Kriterleri):

1-Ödem: artmış T2 sinyal yoğunluğu.

2-Hiperemi: Erken miyokardiyal kontrast tutulumu (iskelet kasına göre).

3-Skar ve nekroz: Geç Gadolinyum tutulumu. İle karakterizedir.

Üç bulgudan ikisinin varlığı %80 oranında tanı doğruluğuna sahiptir ve tanı miyokardit lehinedir.

Özet olarak; klinik bulgulardan akut göğüs ağrısı, yeni başlayan (<3 ay) veya kötüleşen kalp yetmezliği bulguları, subakut/kronik (>3ay) veya kötüleşen kalp yetmezliği bulguları, çarpıntı, aritmik semptomlar, senkop, atlatılmış kardiyak arrest, açıklanamayan kardiyojenik şok varlığında, diğer tanısal kriterlerden EKG/Holter/Efor testi anormallikleri, artmış kardiyak troponinler, ekokardiyografi /anjiyografi/MRG'de yapısal veya fonksiyonel anormallikler, MRG'de ödem ve/veya tutulum da eşlik ediyorsa akut miyokarditten şüphelenilmelidir<sup>10</sup>.

Farklı kategorilerden, 1 klinik + 1 tanısal kriter; veya asemptomatik hastada 2 tanısal kriter varsa ve KAH, KKH, yokluğunda şüpheli akut miyokardit tanısı konulabilir (10).

### **Endomiyokardiyal biyopsi**

Altın standart tanı yöntemi endomiyokardiyal biyopsidir (EMB). Anjiyografik olarak sağ ventrikül miyokarddan punch biyopsi yapılır.

Dallas kriterleri; inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve miyosit nekrozu patolojide beklenir. İmmünohistokimya, viral genom analizi, viral kültür bu sayede yapılabilir.

Ancak sensitivite %30 civarı kadar düşüktür. Yamalı patern tutulumu olabileceği için yanlış örnekleme olabilir. Yorumlayan kişiye göre değişkenlik olabilir. Komplikasyon riski de mevcuttur. Bu nedenle rutin olarak yapılmaz.

Çocuklarda fulminan miyokardit, akut açıklanamayan kalp yetmezliği, idiyopatik DKMP olan durumlarda EMB yapılabilir<sup>10</sup>. Mümkün olduğunca erken yapılmalı ve yeteri kadar örnek (en az 3 x 1-2 mm) alınmalıdır. Sağ ventrikülün septal duvarından (kalın kısımdan) biyopsi örneği almak gerekmektedir.

### **Koroner Anjiyografi**

Koroner anjiyografi genelde gerekmemekle beraber akut koroner sendromdan tam bir ayırıcı tanı yapılamıyorsa, hastada risk faktörleri varsa, uygun medikal tedaviye karşın kalp yetmezliği bulgularında ve kliniğinde kötüleşme oluyorsa, hemodinamik durumu ve koronerleri değerlendirmek açısından koroner görüntüleme ve anjiyografi yapılabilir.

Koroner arter tutulumu açısından risk faktörleri hiperlipidemi, erken yaşta miyokard infarktüsü öyküsü, obezite, tromboze meyil yaratan durumlar, pıhtılaşma faktör bozuklukları olarak sayılabilir.

### **Tedavi**

Konvansiyonel medikal tedavi verilebilir. Belirgin bir spesifik tedavi yoktur. Semptomlara yönelik tedavi verilebilir.

Hemodinamik instabil, hipotansif bir hastayı yoğun bakımda izlemek gerekir. Mekanik kardiyopulmoner destek, ECMO, VAD gereksinimi olabilir.

Stabil bir hastada diüretik, Anjiyotensin Dnüşürücü Enzim (ACE) inhibitörü, beta blokörler verilerek egzersiz kısıtlaması yapılabilir.

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD) miyokard tutulumunun belirgin olduğu, fonksiyonların bozulduğu hastalarda verilmemelidir.

### **Medikal Tedavi-1**

#### **Diüretikler**

İlk seçenek tedavidir. Torasemid remodelling üzerine olumlu etki yapar.

#### **İnotroplar**

Milrinon, adrenalin, dopamin, dobutamin, ve seçili vakalarda levosimendan verilebilir.

#### **ACE inhibitörleri**

Anti-inflamatuvardır. Anti-fibrotik etki yapar. Fonksiyonel kapasitede artışa neden olur. Mortalitede azalma görülür. Hemodinamik stabil olan ve hipotansif olmayan hastalarda verilebilir.

#### **Beta blokörler**

Kardiyoprotektif etki yaparlar. İnflamatuvar sitokin supresyonunu sağlarlar. Karvedilol fonksiyonlarda da iyileşme yapabilir.

### **Medikal tedavi - 2**

Aspirin veya NSAİD akut veya subakut dönemde zararlı etkiye neden olurlar. Geç dönemde etkinlikleri az veya yoktur. Antiagregan dozda aspirin, koroner tromboz açısından daha önce belirtilen risk faktörlerinin olduğu hastalarda verilebilir.

### **Medikal Tedavi-3**

Kliniğin kötü gittiği, morbiditenin yüksek olduğu seçili hastalarda, antiviral tedavi, immünmodülatör tedavi,

kortikosteroidler, intravenöz immunglobulin (İViG), siklosporin/azatioprin başlanabilir.

#### **İViG**

İmmüsupresyon tedavidir. Viral klerensin artmasını ve patojen nötralizasyonunu, inflamatuvar sitokin klerensini sağlar. Böylece kardiyomiyosit hasarında azalma sağlar. 2 gr/kg dozunda verilir. Baş ağrısı, halsizlik, döküntü, kaşıntı, bulantı, ishal, kusma ve ateş gibi yan etkilere dikkat edilmelidir.

İViG ile ilgili yapılmış çalışmalarda İViG tedavisinin aslında prognoz ve mortaliteye belirgin katkısı olmadığı, ama uzun dönem morbiditede azalma ve kalp fonksiyonlarında iyileşme sağladığını bildiren yayınlar vardır<sup>11,12</sup>. Bu konuda çocuklarda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Hastanın kliniğine ve hemodinamik durumuna göre; özellikle hipotansif, sol ventrikül fonksiyonlarının belirgin etkilenmiş olduğu hastalarda İViG verilebilir.

### **Prognoz ve Mortalite**

Hastaların çoğu ventrikül fonksiyonlarında, uzun dönemde kardiyak bozulma olmadan (aritmler dahil) iyileşmektedir. Küçük bir kısımda dilate kardiyomiyopati gelişebilir.

Akut hastalık sırasında mortalite %6 -14 arasında değişebilmektedir. Persistan ventriküler disfonksiyon, kalp yetmezliği veya kalp transplantasyonuna bağlı geç dönemde ölüm oranı %5'in altındadır.

Artmış ölüm riski ile ilişkili faktörler:

1. Fulminant seyir göstermesi.
2. Ciddi deprese sol ventrikül fonksiyonu (Ejeksiyon fraksiyonu <%30 veya fraksiyonel kısalma Z skoru <-2SD olması).
3. ECMO veya VAD gibi mekanik dolaşım desteği ihtiyacı.
4. İntravenöz inotropik tedavi ihtiyacı.
5. Taşiaritmiler.

6. Pik BNP değerinin >10.000 pg/mL olması.

### Miyoperikardit-perimiyokardit

Perikard ve miyokardın birlikte tutulumu sonucu görülen klinik duruma denir.

Eğer miyokard tutulumu ön planda ise perimiyokardit olarak adlandırılırken; perikard tutulumu ön planda ise miyoperikardit denilir.

Tipik göğüs ağrısı, perikardiyal sürtünme sesi, yaygın ST elevasyonu ve perikardiyal efüzyon bulguları gibi perikardit bulgularına ek olarak;

1. Klinik olarak takipne, çarpıntı gibi kalp yetmezliği bulguları varlığı ve miyokardın da etkilendiğini gösteren sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının hafif veya ağır olarak bozulması.
2. Ekokardiyografide sol ventrikül duvarının global ve bölgesel olarak kasılmanın azalması.
3. Yükselmiş troponin düzeyleri ve EKG'de daha önce görülmemeyen ST-T değişiklikleri veya aritmiler.
4. Kardiyak MRG gibi görüntüleme bulguları ile de miyokard tutulumunun olması.

Perikard tutulumuna ek olarak, bu dört durumdan biri de eşlik ediyorsa miyokard tutulumu da vardır ve miyoperikardit düşünülmelidir.

Tedavide, perikard tutulumunun ön planda olması ve miyokard fonksiyonlarının normal olması sebebiyle antiinflamatuvar tedavi (NSAİD ve kolşisin) verilebilir. Kolşisin tedavisi en az 3 ay devam ettirilmelidir. Tekrarlayan miyoperikardit vakalarında bu süre 6 aya kadar çıkartılabilir.

### İzlem ve Spor

Miyokardit geçirmiş atletler yarışmalı sporlardan en az 6 ay süreyle çekilmelidir<sup>5,10</sup>. Bu süre sonunda kardiyolog

tarafından ekokardiyografi, elektrokardiyografi, holter monitorizasyonu ve efor testi yapıldıktan ve bulgular normalleştikten sonra yarışmalı sporlara tekrar katılım sağlanabilir.

### İmmünizasyon /Aşılama

İVİG tedavisi alanlarda canlı aşılardan azalmış immunojenite nedeni ile en az 11 ay sonra yapılmalıdır.

Transplantasyona (tx) gidecek hastalarda, tx sonrası immunsupresif tedavi nedeni ile canlı aşılardan kontrendike olacağı için; azalmış etkinliğe rağmen tx öncesi aşılamaya yapılmalıdır.

**Yazar Katkısı:** Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: DD

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

### Kaynaklar

1. Kim J, Cho MJ. Acute Myocarditis in Children: a 10-year Nationwide Study (2007-2016) based on the Health Insurance Review and Assessment Service Database in Korea. *Korean Circ J.* 2020;50(11):1013-22.
2. Weber MA, Ashworth MT, Risdon RA, Malone M, Burch M, Sebire NJ. Clinicopathological features of paediatric deaths due to myocarditis: an autopsy series. *Arch Dis Child.* 2008;93(7):594-8.
3. Neuspiel DR, Kuller LH. Sudden and unexpected natural death in childhood and adolescence. *Jama.* 1985;254(10):1321-5.
4. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, Kirsh JA, Taylor G, Thull-Freedman J. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics.* 2007;120(6):1278-85.

5. Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation*. 2014;129(1):115-28.
6. Olejniczak M, Schwartz M, Webber E, Shaffer A, Perry TE. Viral Myocarditis-Incidence, Diagnosis and Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(6):1591-601.
7. Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med*. 2009;27(8):942-7.
8. Butts RJ, Boyle GJ, Deshpande SR, Gambetta K, Knecht KR, Prada-Ruiz CA, et al. Characteristics of Clinically Diagnosed Pediatric Myocarditis in a Contemporary Multi-Center Cohort. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(6):1175-82.
9. Eisenberg MA, Green-Hopkins I, Alexander ME, Chiang VW. Cardiac troponin T as a screening test for myocarditis in children. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(11):1173-8.
10. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 48a-48d.
11. Robinson JL, Hartling L, Crumley E, Vandermeer B, Klassen TP. A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005;5(1):12.
12. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation*. 1994;89(1):252-7.