

Miocardiomatia Dilatada. Doença de Etiologia ainda Desconhecida?

Beatriz Piva e Mattos, Alcides José Zago
Porto Alegre, RS

No grupo das afecções miocárdicas de etiologia desconhecida, modernamente designadas como miocardiopatias¹, a forma dilatada constitui-se na entidade predominante^{2,3}.

A miocardiopatia dilatada (MCD), descrita nos primórdios deste século⁴, manteve-se por longos anos na obscuridade. Os estudos iniciais, fundamentados em achados de necropsia, originaram descrições de caráter eminentemente morfológico, que não refletiam o comprometimento funcional do miocárdio. Somente nos anos 50, esboçaram-se as primeiras tentativas de estabelecer conceitos baseados também em aspectos clínicos^{5,6}. No entanto, a grande limitação da propedêutica especializada, ora disponível, impediu, ainda por alguns anos, a individualização da MCD como entidade nosológica, permanecendo o seu diagnóstico restrito às manifestações sindrômicas ou ocultado por outras cardiopatias. Na década seguinte, o advento da cineangiocardiografia trouxe decisiva contribuição, possibilitando a Goodwin e col⁷⁻¹⁰, em trabalhos fundamentais, instituírem uma sistematização baseada em aspectos não só morfológicos, mas também clínicos e funcionais. A definição dos critérios diagnósticos e a sua posterior oficialização pela Organização Mundial de Saúde¹, em 1980, aliadas ao surgimento de novos métodos de investigação como a eco-dopplercardiografia e a biópsia endomiocárdica, não só favoreceram a identificação dos portadores da doença, mas possibilitaram o reconhecimento de prováveis mecanismos etiopatogênicos e a descrição das principais manifestações fisiopatológicas.

A MCD é uma doença primária do miocárdio, caracterizada pela presença de dilatação e de hipocinesia ventricular, evidenciada na ausência de outras anomalias cardíacas estruturais. Acomete de forma difusa ambos os ventrículos, embora possa predominar o comprometimento de uma só câmara^{1,7-10}. Incide em qualquer faixa etária, mas é mais freqüente em adultos jovens e na maturidade^{3,11}. Os dados epidemiológicos oriundos dos Estados Unidos da América e de países europeus, empregando metodologias diversas, apontam uma incidência de 0,7 a 7,5 casos/100.000 habitantes/ano^{3,12,13} e uma prevalência de 8,3 a 36,5 casos para cada 100.000 habitan-

tes^{3,14}. O estudo de Olmsted County³ documentou grande incremento na incidência da doença na última década, passando de 3,9 casos/100.000 habitantes/ano no período 1975-1979 para 7,9 casos de 1980 a 1984. Não há referências específicas em comunidades de outros continentes. Presume-se que a incidência real ultrapasse os valores referidos por esses estudos.

A MCD é considerada uma doença multifatorial, decorrente da ação agressora exercida por diversos agentes sobre o miocárdio. Fatores como alcoolismo, gestação e hipertensão arterial sistêmica, ocasionalmente associados, teriam ação predisponente e potencializadora⁷⁻¹¹. Embora identificada como moléstia adquirida, já foi assinalada a possibilidade de transmissão genética heterogênea, baseada na detecção esporádica de casos em outros membros do grupamento familiar^{15,16}. Na verdade, essas formas não mereceriam individualização, pois teriam comportamento semelhante àquelas sem aparente caráter familiar¹¹, ainda que investigação recente tenha descrito anomalia mitocondrial especificamente associada¹⁷.

Estudos realizados a partir da última década evidenciam a participação de múltiplos mecanismos na patogenia da MCD, os quais podem ser reunidos em dois grupos distintos: os que identificam distúrbios primários do metabolismo miocárdico e aqueles que consideram a etiologia viral/auto-imune.

Distúrbios metabólicos

A teoria metabólica atribui a disfunção contrátil à deficiência de substâncias essenciais ou a alterações iônicas e biomoleculares, que modificariam processos celulares relacionados à produção de energia. Deficiência de carnitina, tiamina ou selênio determinam quadros semelhantes; todavia, por definição constituem-se em doenças específicas do miocárdio¹. Depleção focal de catecolaminas, sub-regulação de receptores beta-adrenérgicos¹⁸ e deficiência de desidrogenase succínica¹⁹, já descritas na MCD, também incidem em outras afecções acompanhadas por insuficiência cardíaca (IC).

O comprometimento da microcirculação associado a distúrbios envolvendo os canais de cálcio poderiam conduzir a miocardiopatia, conforme demonstram estudos desenvolvidos em modelos experimentais²⁰. A reversão do processo obtida com a administração prévia de verapamil^{21,22} sugere que o maior influxo de cálcio e a conseqüente elevação das concentrações intracelulares intermediariam o espasmo arteriolar, o qual determina-

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - UFRGS

Correspondência: Beatriz Piva e Mattos

Rua Luciana de Abreu, 233/801- CEP 90570-060 - Porto Alegre, RS

Recebido para publicação em 12/4/95

Aceito em 12/6/95

ria necrose miocárdica focal e disfunção contrátil. No entanto, investigações complementares ainda se fazem necessárias para que esses mecanismos sejam responsabilizados pelo desenvolvimento da doença no homem. Embora a análise sistemática de biopsias endomiocárdicas não tenha revelado anomalias morfológicas afetando a microvasculatura²³⁻²⁴, distúrbios funcionais já foram observados²⁵. Estudo recente²⁶ evidenciou comprometimento da reserva de fluxo coronário com redução da capacidade de dilatação dos vasos de resistência. Dois fatores contribuiriam para esse efeito: a presença de disfunção ventricular, através do aumento da massa miocárdica e da elevação do estresse parietal, e a ocorrência de distúrbio intrínseco afetando os receptores endoteliais, que intermediam a vasodilatação.

O decréscimo na concentração de ATP e de seus metabólitos já foi demonstrada na MCD, através de espectroscopia por ressonância magnética²⁷. Os distúrbios celulares na geração de fosfatos de alta energia, ao se mostrarem reversíveis com a administração de dobutamina ou nitroglicerina^{25,28}, poderiam indicar disfunção mitocondrial secundária à redução da reserva vasodilatadora.

A etiologia viral/auto-imune

A participação de infecções virais e de mecanismos auto-ímmunes na etiopatogenia da MCD vem sendo evidenciada em inúmeros estudos nos últimos anos. O desenvolvimento de um processo inflamatório mediado a vírus culminaria, a partir da ativação de reações imunológicas, em lesão celular definitiva com perda irreversível de miócitos^{10,11,29-36}. A etiologia viral/autoimune, já sugerida em investigações preliminares^{5,6}, apóia-se em evidências clínicas, laboratoriais e histopatológicas, as quais indicam a presença de relação causal e temporal entre a miocardite viral e a MCD.

A suspeita de que infecções virais por Coxsackie B possam conduzir à cardiopatia definitiva, já foi assinalada durante epidemias, em que 12 a 15% dos pacientes desenvolveram manifestações clínicas e sorológicas subsequentes^{37,38}. História de infecção viral antecedendo o início dos sintomas é referida em 13 a 19% dos casos de MCD^{32,39}. Títulos sorológicos de anticorpos anti - Coxsackie B mais elevados do que em controles já foram identificados⁴⁰, porém a valorização dessas determinações ficaria prejudicada pelo caráter endêmico do vírus. Imunoglobulina-M Coxsackie B - específica já foi evidenciada em formas terminais de MCD⁴¹ e em pacientes com sintomatologia recente⁴². Sua detecção em etapas evolutivas precoces poderia indicar que a persistência ou mesmo a recorrência da infecção seriam responsáveis pela ativação do processo imunológico e posterior desenvolvimento da doença.

Embora o microorganismo não tenha ainda sido diretamente isolado de células miocárdicas de indivídu-

os imunologicamente competentes, técnicas de hibridização com DNA-complementar identificaram seqüências de RNA enteroviral em biopsias endomiocárdicas de portadores de miocardite e em corações com formas terminais de MCD^{43,44}. Esses resultados não foram confirmados em investigações subsequentes, na mesma proporção^{45,46}. A replicação viral em etapas evolutivas mais tardias não foi tampouco observada em estudo mais recente⁴⁷. O qual, através de metodologia mais específica e maior número de amostras, evidenciou genomas enterovirais em reduzida proporção de casos, incidência semelhante ao do grupo-controle.

A reprodução experimental da miocardite viral tem possibilitado a melhor compreensão dos fenômenos imunológicos envolvidos na patogenia da MCD^{37,48-50}. A inoculação do vírus em modelos animais resulta em replicação miocítica com infiltrado esparso e mínimo grau de necrose. Após a lise do vírus em torno do 14º dia, ocorre infiltração por linfócitos T e macrófagos que, conjuntamente com anticorpos liberados por células B, iniciam processo inflamatório intenso com destruição de miócitos infectados e de células íntegras. A severidade do processo está na dependência da suscetibilidade genética, idade, sexo, cepa viral e estresse físico. Seis meses após, um determinado contingente ainda evidencia infiltrado ativo, já com hipertrofia celular e fibrose intersticial. Um ano após, os achados são aqueles da MCD, sem manifestações inflamatórias, embora o quadro de IC possa surgir apenas tardiamente.

Ainda que essa seqüência não tenha sido integralmente documentada no homem, o quadro histopatológico da miocardite e da MCD muito se assemelha ao reproduzido experimentalmente. A miocardite viral caracteriza-se por infiltrado linfocitário e necrose e/ou degeneração de miócitos adjacentes⁵¹. A biopsia endomiocárdica evidencia miocardite linfocitária em 10 a 20% dos portadores de MCD⁵²⁻⁵⁶, indicando a presença de um vínculo entre essas duas entidades.

A patogenia da MCD, ainda que heterogênea, incluiria a participação da infecção viral, de processos imunológicos e também de fatores genéticos. A maior expressão dos genes HLA do complexo maior de histocompatibilidade (MHC), classe II do cromossoma 6, moduladores da resposta imunológica, poderia indicar predisposição genética para o desenvolvimento da doença³⁰. A tipagem de células mononucleadas periféricas revelou aumento da freqüência dos antígenos HLA-DR4 e DQw4 nesses pacientes⁵⁷⁻⁵⁸, indicando a possível associação desses genes com a MCD. A forma de interação dos antígenos virais ou de auto-antígenos com os peptídeos HLA não está inteiramente elucidada, mas a sua presença indicaria que a maior suscetibilidade à infecção e ao desenvolvimento de cardiopatia definitiva estaria, em parte, sob controle genético.

Em biopsias endomiocárdicas com miocardite ativa, foi evidenciado aumento na expressão de antígenos

MHC classe I e II na superfície de miócitos e de células endoteliais da microcirculação⁵⁹⁻⁶⁰. Em biopsias de pacientes com MCD, foram identificados antígenos MHC classe I e II apenas em células endoteliais e intersticiais⁶⁰. As moléculas do MHC participam da ativação e regulação do sistema imunológico e desempenham papel fundamental em processos auto-imunes órgão-específicos. Sua detecção em portadores de miocardite e MCD favorece a hipótese de que ambas compartilhem mecanismos patogênicos semelhantes, em que miócitos, interstício e endotélio microvascular se constituem em alvos-específicos de células inflamatórias imunologicamente ativadas⁵⁹.

A miocitólise resultaria, inicialmente, da ação direta exercida pelo agente viral³⁶, o que levaria ao desencadeamento de complexas reações imunológicas, que se perpetuariam após a sua lise, modificando a estrutura antigênica tecidual e desencadeando resposta celular e humoral^{31-36,61-64}.

A imunidade celular - A imunidade celular é considerada um dos principais mecanismos responsáveis pela injúria ao miócito nas miocardites e na MCD^{31,61-63}. Nos processos virais, o infiltrado inflamatório é predominantemente constituído por linfócitos e macrófagos⁵¹⁻⁶³. A resposta imunológica seria iniciada a partir do reconhecimento *in situ* de antígenos virais ou de autoantígenos pelos receptores das células T, através das moléculas do MHC^{61,62,65}. Esse processo é efetivado por linfócitos-auxiliares do fenótipo CD4, cuja ativação resultaria na proliferação e diferenciação de subgrupos de linfócitos-efetores. A conseqüente liberação de interleucinas, interferon-gama e fator de necrose tumoral (FNT) promoveria a ativação de linfócitos B em células secretoras de anticorpos e a diferenciação de linfócitos precursores em células T citotóxicas CD8^{61,63}. Os linfócitos B reconhecem antígenos, diretamente e através de imunoglobulinas⁶⁵. Os linfócitos T apenas identificam na superfície de miócitos, antígenos processados na forma de peptídeos e ligados às moléculas do MHC^{61,62}. Através de adesão às células-alvo, os linfócitos T determinam aumento da permeabilidade celular e ruptura da membrana sarcoplasmática e do DNA, conduzindo à miocitólise⁶³. A interação das células miocárdicas com os linfócitos T pode resultar apenas em redução da contratilidade. O efeito inotrópico negativo, evidenciado *in vitro*, seria reversível e decorreria da ação sobre os canais de cálcio de substância contida nos grânulos citoplasmáticos das células T⁶¹. As citocinas liberadas deprimiriam a contratilidade através de interação direta com os miócitos, por meio de inibição do efeito catecolamínico ou pelo aumento da produção de óxido nítrico⁶¹.

A participação de auto-antígenos induzidos pelo processo viral e de linfócitos T é suspeitada com base em estudos experimentais desenvolvidos em modelos animais⁶⁶. Nessas condições, linfócitos citotóxicos mostram-

se capazes de reconhecer células infectadas e também identificam *in vitro* células não-infectadas, indicando a possibilidade de reação cruzada a antígenos não relacionados diretamente ao vírus. Camundongos atímicos com deficiência congênita de linfócitos T desenvolvem mínimo infiltrado celular, quando inoculados com Coxsackie B, evidenciando a participação dessas células no processo de injúria miocárdica³⁷.

Os antígenos sensibilizantes presentes na superfície das células miocárdicas não foram ainda identificados. Seriam constituídos por elementos existentes no sarcolema normal, por peptídeos intracelulares com expressão anormal ou por auto-proteínas ligadas às moléculas do MHC⁶². Questiona-se ainda a real capacidade dos miócitos expressarem antígenos e desencadarem resposta auto-imune. Os antígenos intracelulares liberados pelas células lesadas somente se tornariam imunogênicos na presença de um vírus cardiotrópico, que atuaria como modulador imunológico, estimulando a liberação de citocinas pelos linfócitos e a proliferação de células dendríticas e macrófagos^{42,62}.

Distúrbios imunorreguladores envolvendo subgrupos de pacientes com MCD já foram assinalados. A redução da atividade supressora dos linfócitos T⁶⁷ poderia ser HLA mediada³⁰. Deficiência de *natural-killers*^{68,69} com conseqüente exacerbação da ação citotóxica das células T⁷⁰ e proliferação de linfócitos-auxiliares⁷¹ foram também observadas.

Mecanismos humorais - Evidências sugerem a participação conjunta de mecanismos humorais intermediando a miocitólise. Auto-anticorpos circulantes órgão-específico foram evidenciados em 25% dos casos de uma série consecutiva de pacientes com MCD⁷². Imunoglobulinas G e M foram detectadas no soro⁷⁰ ou fixadas às células miocárdicas^{64,73}. Auto-anticorpos contra os constituintes da membrana celular⁴⁰, miosina⁷⁴, receptores beta-adrenérgicos⁷⁵ e antígenos mitocondriais⁷⁶ já foram identificados no soro desses pacientes. Autoanticorpos anti-sarcolema foram também observados fixados às células miocárdicas⁷⁰.

No soro de portadores de miocardite viral e MCD, foram recentemente evidenciados auto-anticorpos órgão-específicos contra o carreador ADP/ATP da membrana mitocondrial, os quais seriam capazes de determinar a redução do transporte de nucleotídeos a esse nível, conforme demonstrado em preparações contendo mitocôndrias isoladas desses pacientes⁷⁷. Estudos eletrofisiológicos evidenciaram que esses anticorpos originariam reação cruzada com proteínas dos canais de cálcio, aumentando o influxo e a concentração do íon no meio intracelular⁷⁸. A sobrecarga de cálcio e a conseqüente redução do potencial transmembrana mitocondrial deprimiria ainda mais o transporte de nucleotídeos através do carreador ADP/ATP, alterando o metabolismo mitocondrial responsável pela geração de energia⁷⁸. Esses distúrbios não

foram identificados em outras afecções como a cardiopatia isquêmica⁷⁷ e poderiam ter participação fundamental na fisiopatologia da MCD. Depreende-se que as alterações envolvendo os canais de cálcio e a microcirculação, descritas originalmente em modelos experimentais²⁰, não expressariam distúrbios essencialmente primários, mas poderiam decorrer de reações imunológicas intermediadas pelo vírus. A infecção viral, por mecanismos ainda ignorados, causaria constrição arteriolar seguida de reperusão, condicionando o surgimento de necrose e fibrose intersticial⁷⁹.

O significado da presença de auto-anticorpos na MCD e a sua capacidade de interferir com as funções celulares não estão plenamente esclarecidos. Resultariam, provavelmente, da exposição ao sistema imunológico de proteínas liberadas pelos miócitos lesados⁶²⁻⁷⁰. O processo de injúria iniciado pelo vírus levaria à produção de auto-anticorpos dirigidos contra antígenos intracelulares, que reagiriam contra proteínas da membrana de células íntegras, conduzindo a alterações metabólicas e à disfunção miocárdica global⁶². Eventuais resultados negativos na detecção de auto-anticorpos podem indicar a pluralidade dos mecanismos envolvidos, ocorrendo, em certas situações, o predomínio da imunidade celular sobre a humoral ou, ainda, a tendência à redução das titulações, em etapas evolutivas avançadas⁸⁰.

Evolução à miocardiopatia dilatada - A miocardite por Coxsackie B no homem resultaria em recuperação em 90 a 95% dos casos, sem que a maioria exteriorize comprometimento cardiovascular na fase aguda^{33,34}. Uma minoria desenvolveria manifestações progressivas de IC, evidenciando o quadro clínico e hemodinâmico da MCD; um outro subgrupo evidenciaria a doença após remissão aparente e período de latência, em que persistiriam as reações auto-imunes^{10,33}.

Em pacientes com miocardite viral que evoluem para MCD, o decréscimo da contratilidade miocárdica poderia resultar da modulação exercida por citocinas sobre o metabolismo das catecolaminas⁶³. A manutenção desses mediadores possibilitaria a perpetuação do efeito inotrópico negativo, embora seja difícil aceitar a sua atuação, na ausência de infiltrado inflamatório persistente^{62,63}. Foram descritas na MCD, elevação dos níveis de RNA mensageiro para a interleucina-1 e das concentrações plasmáticas de FNT, além do aumento da expressão miocárdica da proteína Gi, alterações as quais determinariam inibição dos receptores beta-adrenérgicos^{81,82}. As citocinas, provavelmente, intermediariam o desenvolvimento secundário de hipertrofia celular e de fibrose intersticial⁶².

Na miocardite viral, a persistência do infiltrado inflamatório intensificaria a proliferação e a síntese de colágeno, favorecendo o surgimento de lesões definitivas. As alterações sofridas pela matriz intersticial, recentemente descritas⁸³, as quais levariam à remodelação ventricular, poderiam igualmente decorrer de reações imu-

nológicas induzidas pelo vírus. A disfunção miocárdica definitiva estaria associada ao decréscimo de fibras miocárdicas funcionantes⁸⁴.

Os poucos estudos longitudinais que objetivaram o seguimento de casos com miocardite viral, com a devida comprovação histopatológica através de biópsia endomiocárdica⁸⁵⁻⁸⁸, englobaram casuísticas reduzidas e revelaram evolução à MCD em 33 a 52%. Esses pacientes seriam representativos de formas potencialmente mais graves da doença, pois, do contrário, a incidência de novos casos ultrapassaria os valores referidos pelos estudos epidemiológicos.

O enigma que cerca a patogenia da MCD não está seguramente solucionado, em decorrência do próprio caráter heterogêneo dos processos envolvidos. Embora a pesquisa na área da patologia, imunologia e virologia tenha trazido substancial contribuição ao conhecimento nos últimos anos, determinados aspectos ainda permanecem obscuros. A etiologia viral/auto-imune, embora promissora, estaria implicada em cerca de 50% dos casos³³; os demais resultariam da ação de múltiplos fatores. A identificação etiopatogênica tornar-se-ia dificultada caso a caso, pois a própria entidade representaria *per se* a etapa final de um processo.

Referências

1. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44: 672-3.
2. Gillum RF - Idiopathic cardiomyopathy in the United States 1970-1982. *Am Heart J* 1986; 11: 752-55.
3. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton IJ - Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 80: 564-72.
4. Jossierand E, Gallavardin L - De l'asthale progressive de jeunes sujets par myocardite subaigüe primitive. *Arch Gen Med* 1901; 78: 684-704.
5. Mattingly TW - The clinical and hemodynamic features of primary myocardial disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1959; 70: 132-41.
6. Briggden W - Uncommon myocardial diseases. The non-coronary cardiomyopathies. *Lancet* 1957; 273: 1179-84.
7. Goodwin JF, Gordon H, Hollmann A, Bishop MB - Clinical aspects of cardiomyopathy. *Br Med J* 1961; 1: 69-79.
8. Goodwin JF - Cardiac function in primary myocardial disorders. *Br Med J* 1964; 1: 1527-33.
9. Goodwin JF - Congestive and hypertrophic cardiomyopathies; a decade of study. *Lancet* 1970; 2: 731-9.
10. Goodwin JF - The frontiers of cardiomyopathy. *Br Heart J* 1982; 48: 1-18.
11. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R et al - Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1458-66.
12. Torp A - Incidence of congestive cardiomyopathy. *Post Grad Med J* 1978; 54: 435-7.
13. Bagger JP, Baandrup U, Rasmussen K, Moller M, Vesterlund T - Cardiomyopathy in western Denmark. *Br Heart J* 1984; 52: 327-31.
14. Williams DJ, Olsen ECJ - Prevalence of overt dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1985; 54: 153-5.
15. Valentine AH, Hunt SA, Fowler MB, Billingham ME, Schoeder JS - Frequency of familial nature of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 63: 959-63.
16. Michels W, Moll PR, Miller FA et al - The frequency of family dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 77-82.
17. Urie PM, Billingham ME - Ultrastructural features of familial dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 62: 325-7.
18. DeMaria R, Accinini R, Baroldi G et al - Catecholamines, betareceptors and morphology in dilated cardiomyopathy: a preliminary report. In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF, eds - *Advances in Cardiomyopathy*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 1990: 257.
19. Olsen ECJ - Dilated (congestive) cardiomyopathy. Pathology, causes and relation

- to myocarditis. In: Goodwin JF, ed - Heart Muscle Disease. Lancaster: MTP Press 1985: 57.
20. Factor SM, Sonnenblick EH - Microvascular spasm in the cardiomyopathic Syrian hamsters as a cause of focal necrosis and myocardial failure. In: Kawai C, Abelmann WH, eds - Pathogenesis of Myocarditis and Cardiomyopathy. Tokio: University of Tokio Press 1987: 63.
21. Factor SM, Cho S, Scheuer J, Sonnenblick EH, Malhotra A - Prevention of hereditary cardiomyopathy in the Syrian hamster with chronic verapamil therapy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1599-604.
22. Dong R, Liu P, Wee L, Butany J, Sole MJ - Verapamil ameliorates the clinical and pathological course of murine myocarditis. *J Clin Invest* 1992; 90: 2022-30.
23. Baandrup U, Florio A, Rehahn M, Richardson PJ, Olsen ECJ - Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy. I. Comparison of histology and clinical and haemodynamic information. *Br Heart J* 1981; 45: 487-93.
24. Mosseri M, Schaper J, Admon D et al - Coronary capillaries in patients with congestive cardiomyopathy or angina pectoris with patent main coronary arteries. *Circulation* 1991; 84: 203-10.
25. Cannon RO, Cunnion RE, Parillo JE et al - Dynamic limitation of coronary vasodilator reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1190-200.
26. Inoue T, Sakai Y, Marooka S et al - Vasodilatory capacity of coronary resistance vessels in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1994; 127: 376-81.
27. Hardy CJ, Weiss RG, Bottomley PA, Gerstenblith G - Altered myocardial high energy phosphates metabolites in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991; 122: 795-801.
28. Leier CV - Myocardial reperfusion and metabolism in dilated cardiomyopathy. In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF, eds - Advances in Cardiomyopathy. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 1990; 190.
29. MacArthur CGC, Tarin D, Goodwin JF, Hallidie-Smith KA - The relationship of myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1984; 5: 1023-5.
30. Bolte HD - Dilated (congestive) cardiomyopathy - arguments for immunological relevance. In: Goodwin JF, ed - Heart Muscle Disease. Lancaster: MTP Press 1985; 273.
31. Fallon JT - Myocarditis and dilated cardiomyopathy: different stages of the same disease? In: Waller B, ed - Contemporary Issues in Cardiovascular Pathology. Cardiovascular Clinics 1987; 18: 155-62.
32. O'Connell JB - The role of myocarditis in end-stage dilated cardiomyopathy. *Texas Heart Inst J* 1987; 14: 268-75.
33. Goodwin JF - Myocarditis and perimyocarditis. Historical survey, epidemiology and clinical features. *Eur Heart J* 1987; 8(suppl J): 7-9.
34. Peters NS, Poole-Wilson PA - Myocarditis - continuing clinical and pathological confusion. *Am Heart J* 1991; 121: 942-6.
35. Bender JR - Idiopathic dilated cardiomyopathy. An immunologic, genetic or infectious disease or an of the above? *Circulation* 1991; 83: 704-6.
36. Huber DA - Viral myocarditis: a tale of two diseases. *Lab Invest* 1992; 66: 1-3.
37. Woodruff IF - Viral myocarditis: a review. *Am J Pathol* 1980; 101: 425-84.
38. Helin M, Savola J, Lapinleimu K - Cardiac manifestations during a Coxsackie B5 epidemic. *Br Heart J* 1968; 3: 97-9.
39. Keeling PJ, Lukassyk A, Sodha N et al - Serological evaluation of the role of enteroviral infection in idiopathic dilated cardiomyopathy: a matched-case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(suppl A): 21A.
40. Cambridge G, MacArthur CGC, Waterson AP, Goodwin JF, Oakley CM - Antihbodies to Coxsackie B viruses in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1979; 41: 692-6.
41. Muir P, Nicholson F, Tilzey AJ, Signy M, English TA, Banatvala JE - Chronic relapsing pericarditis and dilated cardiomyopathy: serological evidence of persistent enteroviral infection. *Lancet* 1989; 1: 804-7.
42. Keeling PJ, Lukaszzyk A, Poloniecki J et al - A prospective case-control study of antibodies to Coxsackie B virus in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 593-8.
43. Bowles NE, Richardson PJ, Olsen ECJ, Archard LC - Detection of Coxsackie B virus sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1986; 1: 1120-3.
44. Bowles NE, Rose ML, Taylor P et al - End-stage dilated cardiomyopathy. Persistence of enteroviral RNA in myocardium at cardiac transplantation and lack of immune response. *Circulation* 1989; 80: 1128-36.
45. Tracy S, Wiegand V, McManus B et al - Molecular approaches to enteroviral diagnosis in idiopathic dilated cardiomyopathy and myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1688-94.
46. Grazzo M, Arbustini E, Diegoli M et al - Search for Coxsackie B 3 RNA in idiopathic dilated cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 658-64.
47. Keeling PJ, Jeffery S, Caforio ALP et al - Similar prevalence of enteroviral genome within the myocardium from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and controls by the polymerase chain reaction. *Br Heart J* 1992; 68: 554-9.
48. Reyes MP, Lerner AM - Coxsackie virus myocarditis with special reference to acute and chronic effects. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 373-94.
49. Matsumori A, Kawai C - Experimental animal models of viral myocarditis. *Eur Heart J* 1987; 9(suppl J): 383-8.
50. Huber SA, Lodge PAM, Herzum M, Estein M, Olszewski J - The role of T lymphocytes in the pathogenesis of Coxsackie B3 myocarditis. In: Kawai C, Abelmann WH, eds - Pathogenesis of Myocarditis and Cardiomyopathy. Tokio: University Tokio Press 1987: 9.
51. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD et al - Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1: 3-14.
52. Figulla HR, Kellermlann AB, Stille-Siegner M, Hein A, Kreuzer H - Significance of coronary angiography, left heart catheterization and endomyocardial biopsy for the diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992; 124: 1251-7.
53. Camerini F, Salvi A, Sinagra G - Endomyocardial biopsy in dilated cardiomyopathy and myocarditis. Which role? *Int J Cardiol* 1991; 31: 1-8.
54. Hancock AJ, Edwards WD - Histologic examination of tissues obtained by endomyocardial biopsy. In: Fowler RE, ed - Cardiac Biopsy. Mount Kisco: Futura Publishing Co 1992; 95.
55. Chow LC, Dittrich HE, Shabetai R - Endomyocardial biopsy in patients with unexplained congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1988; 109: 535-9.
56. Davies MJ, Ward DE - How can myocarditis be diagnosed and should be heated? *Br Heart J* 1992; 68: 346-7.
57. Limas CJ, Limas C - HLA antigens in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1989; 62: 379-83.
58. Carlquist JF, Menlove RL, Murray MB, O'Connell JB, Anderson JL - HLA class II (DR and DQ) antigens associations in idiopathic dilated cardiomyopathy: validation study and meta-analysis of published HLA associations study. *Circulation* 1992; 83:515-22.
59. Herskowitz A, Ansari AA, Ne DA et al - Induction of major histocompatibility complex antigens within the myocardium of patients with active myocarditis: a non-histologic marker of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 624-32.
60. Hufnagel G, Maisch B - Expression of MHC class I and class II antigens and the IL-2 receptor in rejection, myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992; 12(suppl D): 137-40.
61. Barry WH - Mechanisms of immune-mediated myocyte injury. *Circulation* 1994; 89: 2421-32.
62. Herskowitz A, Neumann DA, Ansari AA - Concepts of autoimmunity applied to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1385-8.
63. Lange LO, Schreiner GF - Immune mechanisms in cardiac disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 1129-35.
64. Maisch B, Deeg P, Liebau G, Kochsiek K - Diagnostic relevance of humoral and cytotoxic immune reactions in primary and secondary dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1072-8.
65. Yeh E - Autoimmunity and the pathogenesis of myocarditis. *Circulation* 1994; 89: 1318-9.
66. Huber SA, Lodge PA - Coxsackie virus B3 myocarditis in Balb/c mice: evidence for autoimmunity to myocyte antigens. *Am J Pathol* 1984; 116: 21-9.
67. Fowles RE, Bieber C, Stinson E - Defective in vitro suppressor cell function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1979; 59: 483-91.
68. Anderson JL, Carlquist JF, Higashikubo R - Quantification of lymphocyte subsets in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1550-5.
69. Itagaki T, Yamakawa K, Ono S et al - Dilated cardiomyopathy associated with natural-killer cell deficiency. *Am Heart J* 1988; 115: 1326-8.
70. Maisch B, Bauer E, Circi M, Kochsiek K - Cytolytic cross-reactive antibodies directed against the cardiac membrane and viral proteins in Coxsackie B3 myocarditis. Characterization and pathogenetic relevance. *Circulation* 1993; 87(suppl IV): IV-49-IV-5.
71. Sanderson JE, Koeh D, Qjiambo H - T-lymphocyte subsets in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55: 755-8.
72. Caforio ALP, Bonfaccio E, Stewart T et al - Novel-organ specific circulating cardiac auto-antibodies in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1527-34.
73. Latif N, Baker CS, Dunn MJ, Rose ML, Brady P, Yacoub MH - Frequency and specificity of anti-heart antibodies in patients with dilated cardiomyopathy detected using SDS-PAGE and Western-Blotting. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1378-84.
74. Caforio ALP, Grazzini M, Mann JM et al - Identification of alpha and beta cardiac myosine heavy chain isoforms as major auto-antigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 85: 1734-42.
75. Limas JL, Goldenberg IF, Limas C - Effects of antireceptor antibodies in dilated cardiomyopathy on the cycling of cardiac beta-receptor. *Am Heart J* 1991; 122: 108-14.

-
76. Klein R, Spid N, Kleman U, Hassenstein P, Berg PA - Relevance of mitochondrial antibodies in cardiac disease. *Eur Heart J* 1987; 8(suppl J): 223-6.
 77. Schulthéiss HP - Disturbance of the myocardial energy metabolism in dilated cardiomyopathy due to auto-immunological mechanisms. *Circulation* 1993; 87(suppl IV): IV-43-IV-8.
 78. Kühl U, Ulrich G, Schulthéiss HP - Cross-reactivity of antibodies to the ADP/ATP translocator of the inner mitochondrial membrane with the cell surface of cardiac myocytes. *Eur Heart J* 1987; 8(suppl J): 219-22.
 79. Sole MJ, Liu P - Viral myocarditis: a paradigm for understanding the pathogenesis and treatment of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(suppl A): 99A-5A.
 80. Caforio ALP, Stewart JT, McKenna WJ - Idiopathic dilated cardiomyopathy. Rational treatment awaits better understanding of pathogenesis. *Br Med J* 1990; 300: 890-1.
 81. Levine B, Alman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M - Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
 82. Böhm AM, Gierschik P, Jacobs K-H et al - Increase of G_i in humans hearts with dilated but not ischemic cardiomyopathies. *Circulation* 1990; 82: 1249-65.
 83. Weber Kt - Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989;13: 1637-52.
 84. Morgan HE - Cellular aspects of cardiac failure. *Circulation* 1993; 87(suppl IV): IV-4-IV-6.
 85. Dec JW, Palacios IF, Fallon JT et al - Active myocarditis In the spectrum of acute dilated cardiomyopathy. Clinical features, histologic correlates and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985; 312: 885-90.
 86. Billingham ME, Tazelaar HD - The morphological progression of viral myocarditis. *Post Grad Med J* 1986, 62: 581-4.
 87. Quigley RJ, Richardson PJ, Many BT et al - Long-term follow-up of acute myocarditis. *Eur Heart J* 1987; 8(suppl J): 39-42.
 88. Camerini F, Bussani R, Lardieri G et al - Clinical aspects and the haemodynamics in the follow-up of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Eur Heart J* 1991; 12(suppl D): 193-6.
-