

Caso 4/2017 - Homem Jovem Maratonista com Insuficiência Cardíaca por Miocardiopatia Dilatada

Case 4/2017 - Young Male Marathoner with Heart Failure Due to Dilated Cardiomyopathy

Hilda Sara Montero Ramirez, Rafael Amorim Belo Nunes, Vera Demarchi Aiello

Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP, São Paulo, SP – Brasil

Homem de 22 anos de idade, natural de Ranchinho, BA, e procedente de São Paulo, SP, maratonista, admitido no hospital por choque cardiogênico que sucedeu dor precordial e síncope após esforço físico.

O pai do paciente relatou ter o filho apresentado convulsões na infância e episódio de febre reumática na adolescência, tendo realizado profilaxia com penicilina benzatina por 2 anos, abandonando-a espontaneamente e negando recorrência do quadro. Havia história recente de abuso de álcool e sintomas depressivos, e os familiares e amigos não souberam informar sobre uso de drogas ilícitas.

Há 1 ano apresentava episódios esporádicos de dispneia e desconforto precordial aos esforços, tendo mantido os treinamentos e corridas, menos intensos por dores em membros inferiores e fraqueza nos últimos meses, até que há 5 dias (26 ago 2009), logo após sessão de treinamento, apresentou quadro súbito de dor torácica, tosse com hemoptise, fraqueza generalizada, tremores, confusão mental e síncope. Foi levado ao hospital próximo à sua residência, onde ficou internado para observação.

O ECG (27 ago) revelou ritmo supraventricular, 125 batimentos por minuto, sinais indiretos de sobrecarga atrial direita, sobrecarga ventricular esquerda, alterações secundárias de repolarização ventricular (Figura 1).

A dosagem de enzimas foi: CPK 120 UI/l, CK-MB 29 UI/l e troponina 0,77 ng/l.

O ecocardiograma (29 ago) revelou os seguintes diâmetros: aorta 28 mm, átrio esquerdo 42 mm, ventrículo direito 20 mm, ventrículo esquerdo (diástole/sístole) 75/66 mm, fração de ejeção 25% (Teicholz); espessura de septo 9 mm e de parede posterior 10 mm. O ventrículo esquerdo apresentava hipocinesia difusa e o enchimento era de padrão restritivo. Havia insuficiência moderada das valvas mitral e tricúspide.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Dilatada; Atletas; Esforço Físico; Esportes.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (vera.aiello@incor.usp.br)

Correspondência: Vera Demarchi Aiello •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, subsolo, bloco I, Cerqueira César.
CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: demarchi@cardiol.br, vera.aiello@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20170124

O paciente evoluiu torporoso e taquipneico. O exame físico (30 ago) revelou frequência cardíaca de 115 batimentos por minuto, frequência respiratória de 30 incursões por minuto, pressão arterial de 92/54 mmHg e 90% de saturação de O₂ com cateter de O₂ com 3 l/min. A pressão venosa jugular estava elevada (+ +/4). A ausculta pulmonar estava normal. A ausculta cardíaca não revelou bulhas acessórias e havia sopros sistólicos (+ + +/6) em áreas mitral e tricúspide. O abdome era flácido e indolor, sem visceromegalias. Não havia edema de membros inferiores. Os pulsos eram simétricos, contudo finos, e havia má perfusão periférica.

Foi iniciado o uso de dopamina intravenosa para tratamento do choque. Recebeu, também, enoxaparina e clopidogrel.

Apresentou novo episódio de dor precordial e dispneia com rebaixamento da consciência e necessitou intubação orotraqueal para suporte ventilatório. A partir desse momento, evoluiu com choque refratário à administração de volume e noradrenalina, tendo sido transferido para o InCor.

O exame físico de entrada (31 ago) revelou paciente em mau estado geral, com extremidades frias, em ventilação mecânica por intubação endotraqueal, pressão arterial inaudível. À ausculta pulmonar, havia roncospinos difusos. À ausculta cardíaca, revelou 3ª bulha cardíaca e sopro sistólico (+ + +/6) em área mitral. O abdome não apresentava anormalidade e não havia edema de extremidades.

Os exames laboratoriais (31 ago) revelaram: hemoglobina, 17,4 g/dl; hematócrito, 59%; leucócitos, 20900/mm³ (4% bastões, 76% segmentados, 11% linfócitos e 9% monócitos); plaquetas, 288000/mm³; ferritina, 258 ng/ml; CK-MB, 12 ng/ml; troponina I, 4,11 ng/ml; CPK, 3168 U/l; AST, 145 U/l; ALT, 61 U/l; LDH, 387 U/l; proteína C reativa, 88,5 mg/l; ureia, 45 mg/dl; creatinina, 3,1 mg/dl (FG = 27 ml/min/1,73 m²); sódio, 140 mEq/l; potássio, 6,4 mEq/l; lactato arterial, 15 mg/dl; TP (INR) 6,6; TTPA incoagulável; dímero D, 2460 ng/ml. A gasimetria arterial revelou pH 7,15; paCO₂ 60,2 mmHg; paO₂ 54,2 mmHg; saturação de O₂ 79,6%; bicarbonato 20,2 mEq/l e excesso de bases (-)10 mEq/l. A eletroforese de proteínas revelou: proteínas totais, 4,9 g/dl; albumina, 2,3 g/dl; e globulinas: alfa 1, 0,3 g/dl; alfa 2, 0,6 g/dl; beta, 0,7 g/dl; gama, 1 g/dl. As reações sorológicas para doença de Chagas, hepatite C, e HIV foram negativas, os anticorpos da classe IgG foram positivos para hepatites A e B, citomegalovírus e toxoplasmose.

O ECG (31 ago) revelou fibrilação atrial, com 140 batimentos por minuto, sobrecarga ventricular esquerda, ondas T pontiagudas em V₁ e V₂ e invertidas em V₅ e V₆ (Figura 2).

O novo ecocardiograma (31 ago) revelou as seguintes medidas: aorta 27 mm; átrio esquerdo 45 mm; ventrículo direito 42 mm; ventrículo esquerdo (diástole/sístole)

Correlação Anatomoclínica

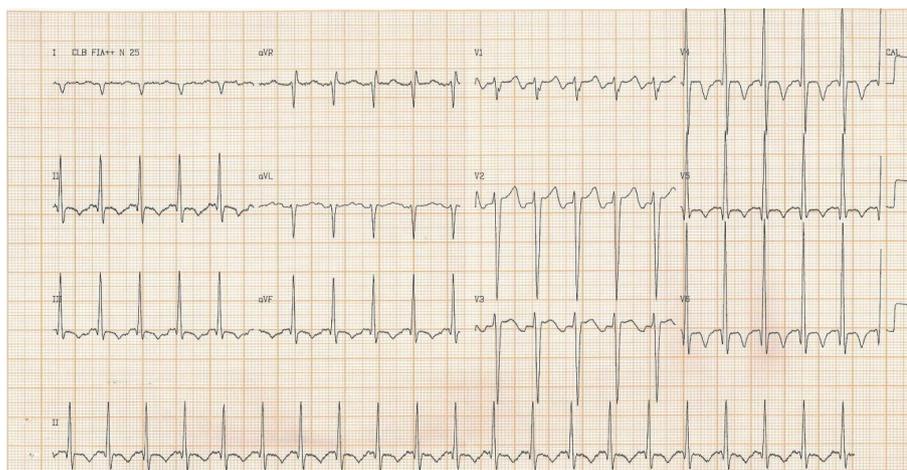


Figura 1 – ECG (27 ago): ritmo supraventricular taquicárdico, eixo desviado para direita, 125 batimentos por minuto, sinais indiretos de sobrecarga atrial direita, sobrecarga ventricular esquerda, alterações secundárias da repolarização ventricular.

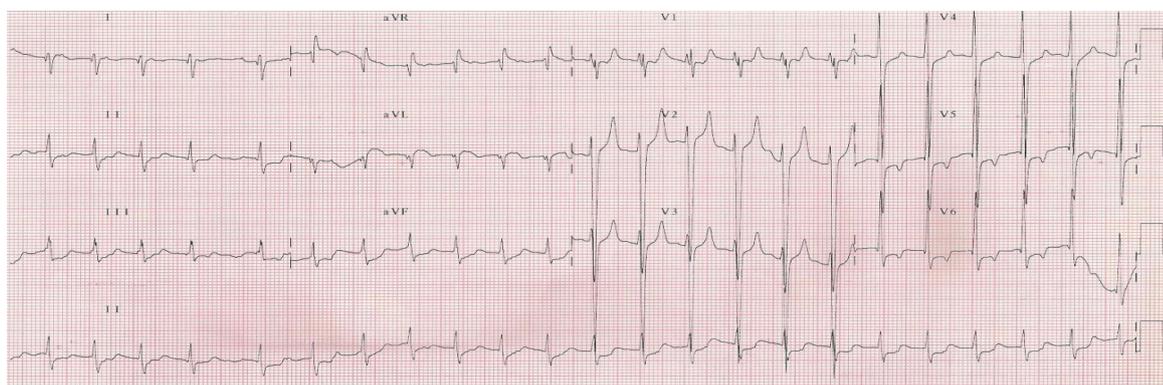


Figura 2 – ECG (31 ago): fibrilação atrial, eixo desviado para direita, com 140 batimentos por minuto, sobrecarga ventricular esquerda, ondas T pontiagudas em V₁ e V₂ e invertidas em V₃ e V₆.

74x68 mm; fração de ejeção (Teicholz) 17%; espessuras do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo foram semelhantes, 9 mm. Os ventrículos eram dilatados e difusamente hipocinéticos. Não havia anormalidade valvar e havia sinais de hipertensão pulmonar. O ecocardiograma transesofágico (2 set) revelou trombo pedunculado aderido à parede anterior do ventrículo esquerdo, medindo 2,18 x 1,16 cm.

Foi indicado o uso de balão intra-aórtico para suporte circulatório, iniciado em 31 agosto.

O paciente apresentou melhora hemodinâmica, contudo começou a apresentar febre.

O balão intra-aórtico foi retirado em 4 de setembro. As medidas hemodinâmicas desse dia foram: pressão arterial 150/72 mmHg; pressão de artéria pulmonar 34/15 mmHg; pressão venosa central, 11 mmHg; índice cardíaco 3,72 l/min.m²; índice de volume sistólico de ventrículo esquerdo 48 mL/m²/batimento; índice de resistência vascular sistêmica 1741 dyn.s.m².cm⁻⁵.

Foi iniciada antibioticoterapia com vancomicina, piperacilina e tazobactam.

Os exames laboratoriais desse dia (4 set) revelaram: hemoglobina, 10,4 g/dl; hematócrito, 33%; leucócitos, 10400/mm³ (75% neutrófilos); plaquetas, 155000/mm³; TP (INR) 1,1; TTPA (rel) 1,25; PCR, 130 mg/l; CPK, 1124 U/l; ureia, 23 mg/dl; creatinina, 0,6 mg/dl; sódio, 139 mEq/l; potássio, 3,2 mEq/l; AST, 98 U/l; e ALT, 62 U/l.

Nos dias seguintes houve piora da função renal (creatinina de 2,6 mg/dl) e da congestão pulmonar.

O estado de consciência oscilava entre agitação e sonolência. Em avaliação neurológica, foram solicitados tomografia de crânio e exame do líquido, o qual foi límpido e incolor, negativo para pesquisa de bactérias e fungos, com os seguintes parâmetros: glicorraquia, 70 mg/dl; cloretos, 129 mEq/l; proteínas, 38 mg/dl; lactato, 9,2 mg/dl; celularidade, zero e 1 hemácia/ml (9 set).

As tomografias de crânio (8 e 10 set) revelaram áreas hipoatenuantes envolvendo as substâncias branca e cinzenta das regiões parietal e occipital direitas, sugestivas de lesões isquêmicas agudas.

A tomografia de tórax (8 set) revelou acentuada cardiomegalia, derrame pleural bilateral moderado, associado a atelectasia do parênquima adjacente e atenuação em vidro fosco difuso, mais evidente nos lobos inferiores.

A tomografia de abdome (8 set) revelou hepatomegalia, com fígado homogêneo e bordas rombas, dilatação de veias cava inferior e supra-hepáticas; conteúdo hiper-atenuante de vesícula biliar, sugestivo de lama biliar. Baço, pâncreas, rins, adrenais e aorta abdominal não apresentavam anormalidades.

Novas avaliações ecocardiográficas (9 e 17 set) não revelaram alterações em relação ao ecocardiograma inicial, exceto pela regressão da dilatação e da hipocinesia do ventrículo direito.

No 11º dia de internação houve retorno da febre e aparecimento de secreção respiratória purulenta, sendo associado colistimetato à terapêutica. Houve melhora da secreção pulmonar; contudo, três dias depois, o paciente apresentou edema agudo dos pulmões com hipertensão arterial e ainda mantinha febre. Foi introduzido fluconazol pela presença de células leveduriformes com pseudo-hifas na secreção traqueal.

As hemoculturas colhidas em 11 de setembro foram positivas para *Staphylococcus coagulase negativos* sensíveis à teicoplanina, à vancomicina e à associação sulfametoxazol/trimetoprima.

No 20º dia de internação apresentou parada cardiorrespiratória em taquicardia ventricular polimórfica, revertida com desfibrilação elétrica com 200 J, a qual recorreu pouco tempo depois e degenerou para fibrilação ventricular e atividade elétrica sem pulso, também revertida. Recebeu amiodarona 300 mg intravenosa, porém evoluiu com choque e edema agudo de pulmão.

Os exames laboratoriais dessa data (19 set) revelaram: hemoglobina, 12,1 g/dl; hematócrito, 39%; leucócitos, 26900/mm³ (14% bastões, 72% segmentados); plaquetas, 300000/mm³; TP (INR) 7,5; TTPA (rel) 1,92; sódio, 155 mEq/l; potássio, 5,8 mEq/l; magnésio, 1,9 mmol/l; ureia, 89 mg/dl; creatinina, 3,9 mg/dl; lactato, 145 mg/dl. A gasimetria arterial revelou: pH 7,42; paCO₂ 35 mmHg; paO₂ 108 mmHg; saturação de O₂ 98%; bicarbonato 22 mEq/l e excesso de bases (-) 1,5 mEq/l.

O paciente evoluiu com choque e febre que não melhoraram com a passagem de balão intra-aórtico e troca de fluconazol por anfotericina e introdução da associação sulfametoxazol/trimetoprima. Faleceu em bradicardia sem pulso no 22º dia de internação (21 set 2009).

Aspectos clínicos

Trata-se de homem de 22 anos de idade, maratonista, com insuficiência cardíaca fatal de um ano de evolução. Os dados clínicos relatados são dispneia e desconforto precordial aos esforços, tendo mantido os treinamentos e as corridas menos intensos por dores em membros inferiores e fraqueza nos últimos meses, até ser internado por quadro de dor torácica, dispneia, hemoptise, confusão mental e síncope. Durante a internação,

evoluiu com piora rapidamente progressiva do quadro clínico. O eletrocardiograma de entrada revelou sinais de sobrecarga atrial direita, sobrecarga ventricular esquerda e alterações secundárias de repolarização ventricular. O ventrículo esquerdo apresentava hipocinesia difusa e a função diastólica era de padrão restritivo. Havia insuficiência moderada das valvas mitral e tricúspide. Esses achados eram sugestivos de miocardiopatia com importante repercussão hemodinâmica.

Entre as causas de miocardiopatia em jovens podemos citar: miocardiopatias idiopáticas, miocardites infecciosas e miocardites autoimunes.¹ Cardiotoxicidade também pode ser observada na exposição a determinados agentes como álcool, cocaína, metais pesados e antineoplásicos, como antraciclina e ciclofosfamida.

A miocardiopatia dilatada idiopática é a causa mais comum de insuficiência cardíaca em jovens, sendo que 30% a 50% dos casos são familiares e associados a mutações genéticas herdadas.^{2,3} Alguns pacientes apresentam insuficiência cardíaca de rápida progressão e refratários ao tratamento, sendo uma das etiologias mais frequentes em filas de transplante cardíaco.⁴

As miocardites linfocíticas podem ser desencadeadas por diferentes agentes infecciosos. As infecções virais são a causa mais frequente e podem cursar com insuficiência cardíaca aguda, subaguda ou crônica. Mais de 20 vírus foram relacionados ao risco de miocardite, entre os quais podemos destacar o Coxsackievírus B, adenovírus, parvovírus tipo B19, citomegalovírus e herpesvírus humano tipo 6.⁵ Alguns grupos possuem maior risco para evoluir com insuficiência cardíaca de rápida progressão ou fulminante relacionada a miocardites virais, como crianças e pacientes imunocomprometidos. Outras causas infecciosas como bactérias, riquetsias e fungos também ocasionalmente estão associados a miocardites, entretanto menos comumente que as causas virais. No Brasil, onde a doença de Chagas é endêmica em algumas regiões, podemos observar em alguns pacientes acometimento miocárdico de rápida evolução. No caso descrito, apesar de o paciente ser natural de área potencialmente endêmica para doença de Chagas, a pesquisa sorológica mostrou-se negativa.

Miocardites de origem autoimune podem levar a insuficiência cardíaca aguda ou subaguda com rápida descompensação. A miocardite por células gigantes é uma doença rara, mediada por anormalidades na função dos linfócitos T, acometendo principalmente indivíduos jovens e de meia-idade com rápida evolução e altas taxas de mortalidade. A apresentação inicial em 75% dos casos é insuficiência cardíaca rapidamente progressiva e o restante se apresentam com arritmias cardíacas e quadros similares ao infarto agudo do miocárdio. Cerca de 20% dos pacientes com miocardite por células gigantes apresentam condições autoimunes associadas, como doenças inflamatórias intestinais, tireoidites, doença celíaca, artrite reumatoide.⁶ A miocardite eosinofílica, assim como a miocardite por células gigantes, pode se caracterizar por quadro de insuficiência cardíaca de rápida progressão e também potencialmente fatal, estando ocasionalmente relacionada a exposição a drogas ou agentes exógenos. A sarcoidose cardíaca também se configura como diagnóstico diferencial no caso citado, apesar de não haver relato de acometimento prévio de órgãos como pulmões e fígado. Em geral, pacientes com sarcoidose cardíaca

Correlação Anatomoclínica

apresentam alterações do sistema de condução cardíaca com ocorrência de bloqueio atrioventricular total em até 30% dos casos, relacionadas à presença de granulomas e cicatrizes na região basal do septo interventricular.²

O infarto agudo do miocárdio é uma causa frequente de insuficiência cardíaca aguda, mais comum em pacientes de meia-idade e idosos com fatores de risco e/ou doença aterosclerótica estabelecida. No caso descrito, o paciente era jovem, sem fatores de risco clássicos para doença cardiovascular e as apresentações clínica e laboratorial não sugerem síndrome coronária aguda.

Entre o quinto e o sexto dia de internação hospitalar, o paciente apresentou deterioração importante do quadro clínico, evoluindo com insuficiência respiratória e hemodinâmica, alteração do nível de consciência, o que resulta na necessidade de suporte ventilatório invasivo e uso de droga vasoativa. Achados do exame físico demonstram sinais de insuficiência cardíaca aguda como novo aparecimento de terceira bulha e congestão pulmonar, má perfusão periférica com tempo de enchimento capilar elevado e aumento da pressão venosa central caracterizado pela presença de turgência jugular. Os exames laboratoriais desse período revelavam inúmeros dados de mau prognóstico por disfunções orgânicas, como elevação das escórias nitrogenadas, do lactato arterial, das enzimas hepáticas, acidose, hipoxemia, assim como aumento de marcadores inflamatórios como proteína C reativa, leucocitose e dímero-D. O eletrocardiograma revelou a presença de fibrilação atrial com alta resposta, sobrecarga do ventrículo esquerdo e alterações da repolarização ventricular. Novo estudo ecocardiográfico em comparação ao prévio demonstrou dilatação e hipocinesia do ventrículo direito e sinais indiretos de hipertensão pulmonar. Ecocardiograma transesofágico posterior revelou presença de trombo pedunculado na parede anterior do ventrículo esquerdo, achado esse que resulta em maior risco cardioembólico, podendo estar relacionado à presença de lesões isquêmicas cerebrais frontal e parietal direita posteriormente observadas à tomografia de crânio.

Em pacientes portadores de insuficiência cardíaca aguda ou crônica, algumas condições podem resultar em início ou piora de descompensação, como evolução da doença de base, infecções, tromboembolismo pulmonar (TEP), arritmias, isquemia miocárdica e anemia. Infecção e TEP são duas condições que podem ter contribuído para a deterioração clínica descrita. Estudo recente descreveu prevalência de TEP em 17,8% dos pacientes hospitalizados por síncope.⁷ No caso descrito, a nova dilatação e a disfunção do ventrículo direito associada à piora respiratória, hipoxemia e choque podem sugerir TEP como possível causa da descompensação. Infecções virais e bacterianas estão entre as causas mais comuns de descompensações em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca.⁴ Essa maior incidência de doenças infecciosas em pacientes com insuficiência cardíaca é multifatorial, resultante da interação entre diferentes anormalidades, como alterações imunológicas em pacientes críticos, deficiências nutricionais e maior necessidade de procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos. Apesar do tratamento com antibióticos de amplo espectro em função de quadro febril e sinais sugestivos de sepse, assim como

o suporte hemodinâmico ofertado durante a internação, o paciente evoluiu com instabilidade hemodinâmica e choque refratário. **(Dra. Hilda Sara Montero Ramirez e Dr. Rafael Amorim Belo Nunes)**

Hipóteses diagnósticas: insuficiência cardíaca congestiva; miocardite (autoimune? viral?); acidente vascular encefálico isquêmico cardioembólico; broncopneumonia nosocomial; choque cardiogênico e séptico. **(Dra. Hilda Sara Montero Ramirez e Dr. Rafael Amorim Belo Nunes)**

Necropsia

O coração pesou 590 g (normal até 350 g), mostrando-se moderadamente aumentado de volume e com forma globosa (Figura 3). A superfície epicárdica mostrava pequenos espessamentos fibrosos pericoronarianos. À abertura, notava-se dilatação de todas as cavidades, com discreta hipertrofia das paredes ventriculares e atriais (Figuras 4 e 5). Tanto as valvas atrioventriculares como as arteriais não mostravam anormalidades. Não havia trombos cavitários e nem espessamento do endocárdio. As artérias coronárias tinham origem habitual e não mostravam lesões obstrutivas significativas.

À microscopia, notava-se moderada a acentuada hipertrofia de cardiomiócitos, com fibrose miocárdica intersticial focal (Figura 6) e áreas de microinfartos em organização (Figura 7). Encontramos ainda sinais de choque terminal como necrose hepática centrolobular, necrose tubular aguda renal e hemorragia alveolar pulmonar recente (Figura 8), além de sinais de embolia sistêmica, como infartos recentes em encéfalo (parietal e occipital à direita) e em baço. **(Profa. Dra. Vera Demarchi Aiello)**

Diagnósticos: Causa de óbito: choque cardiogênico. Doença principal: miocardiopatia dilatada idiopática. **(Profa. Dra. Vera Demarchi Aiello)**

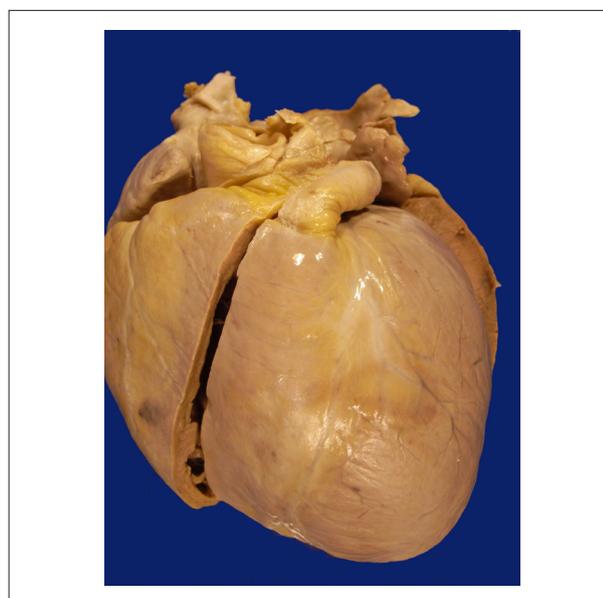


Figura 3 – Vista externa do coração, que apresenta volume aumentado e forma globosa. O epicárdio é brilhante.

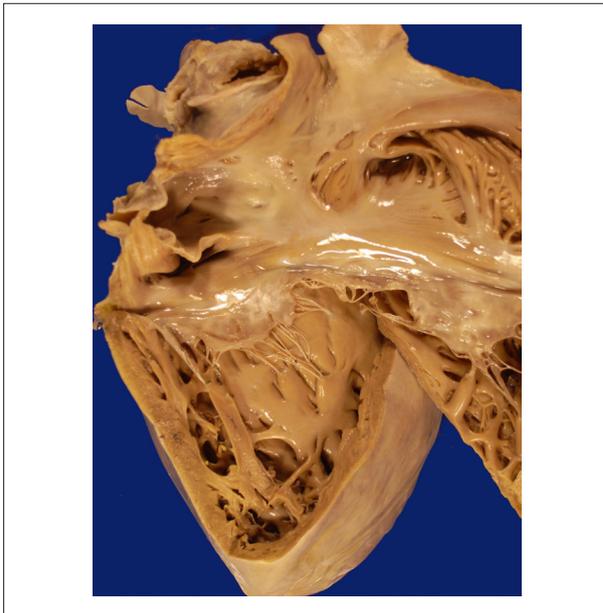


Figura 4 – Câmara cardíaca da direita abertas, mostrando dilatação atrial e ventricular, além de hipertrofia miocárdica discreta.

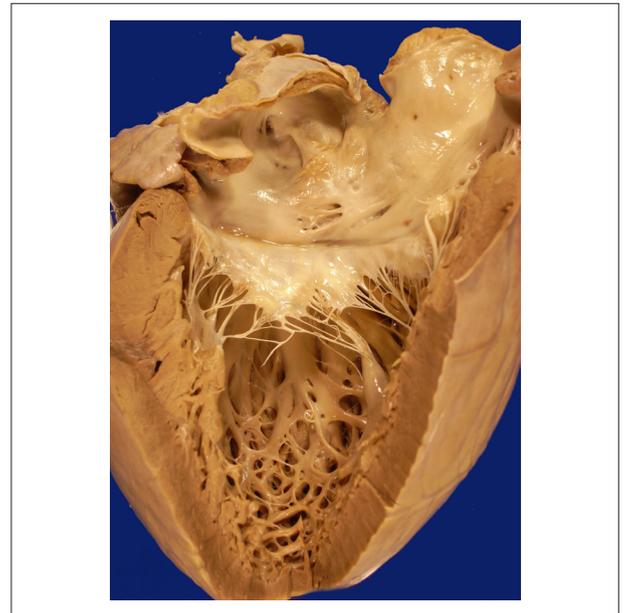


Figura 5 – Átrio e ventrículo esquerdos abertos. Há dilatação de ambas as câmaras cardíacas e o miocárdio é hipertrófico.

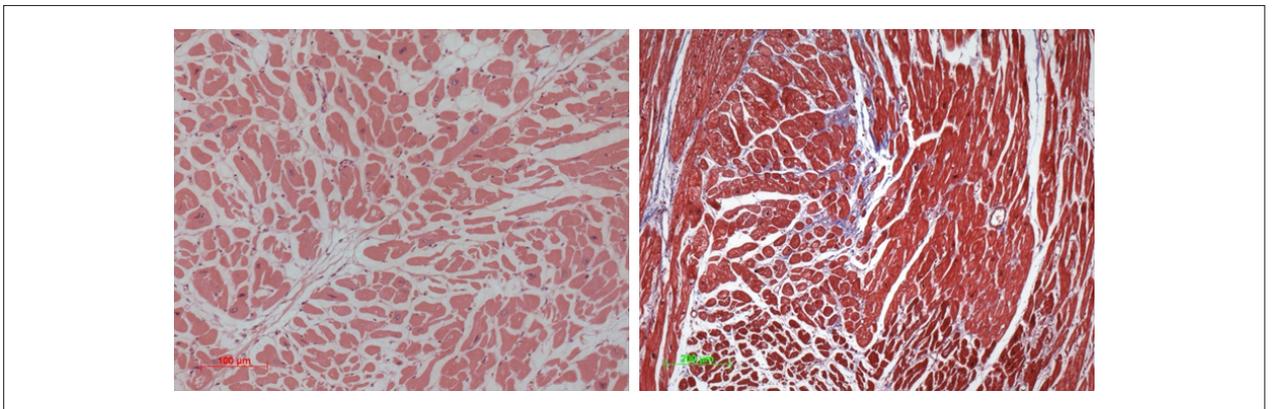


Figura 6 – Fotomicrografias do miocárdio, apresentando hipertrofia de cardiomiócitos e fibrose intersticial (áreas em azul no painel direito). Colorações pela hematoxilina-eosina (painel esquerdo) e pelo tricrômico de Masson (painel da direita), aumentos das objetivas respectivamente 20X e 10X.

Comentários

O paciente tinha história de ser maratonista e vinha apresentando sintomas compatíveis com insuficiência cardíaca há cerca de 1 ano. Apresentou síncope após treinamento físico, sendo internado. Durante a internação, identificou-se miocardiopatia dilatada. A necropsia revelou hipertrofia e dilatação de câmaras cardíacas de grau moderado. Existia a dúvida clínica sobre a etiologia da miocardiopatia, e ainda se ela seria ou não relacionada ao chamado “coração do atleta”. Dados da literatura mostram que embora alguns atletas, principalmente os praticantes de esportes considerados aeróbicos, possam apresentar dilatação das cavidades cardíacas, a maioria deles mostra dimensões ventriculares nos limites da normalidade. A dilatação é semelhante em intensidade à que ocorre na miocardiopatia dilatada, em cerca de 10% desses atletas, porém o diagnóstico diferencial se faz pelo fato de não haver disfunção sistólica, com manutenção ou até mesmo

aumento da fração de ejeção ventricular. Os mesmos autores europeus demonstraram que a dilatação ventricular está relacionada positivamente com a superfície corpórea e com a altura do atleta.^{8,9} Logo, no paciente aqui discutido, apesar de ser atleta (maratonista) e apresentar dilatação e hipertrofia miocárdicas, havia disfunção cardíaca, o que caracteriza a miocardiopatia dilatada. Além disso, o exame histológico evidenciou alterações miocárdicas patológicas de grau acentuado, como hipertrofia de cardiomiócitos e fibrose miocárdica intersticial, e adicionalmente microinfartos em organização ou organizados.

Apesar dos infartos constatados em território de artérias cerebrais e artéria esplênica, não identificamos trombos cardíacos, possível fonte embólica. Também não evidenciamos à necropsia sinais de infecção. Na história clínica, havia relato de doença reumática na infância, mas as valvas não apresentaram lesões compatíveis com sequela dessa doença. **(Profa. Dra. Vera Demarchi Aiello)**

Correlação Anatomoclínica

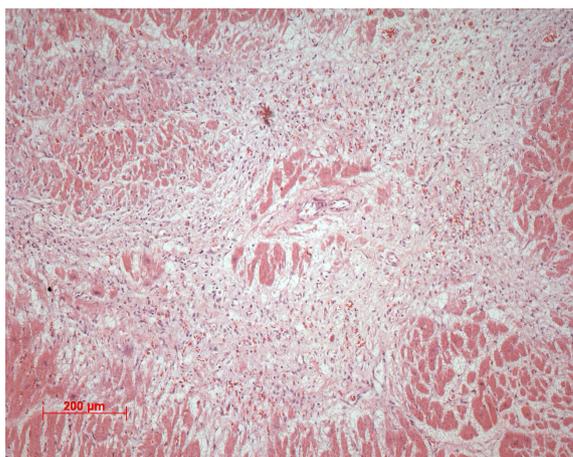


Figura 7 – Fotomicrografia de área de microinfarto miocárdico em organização. Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 10X.

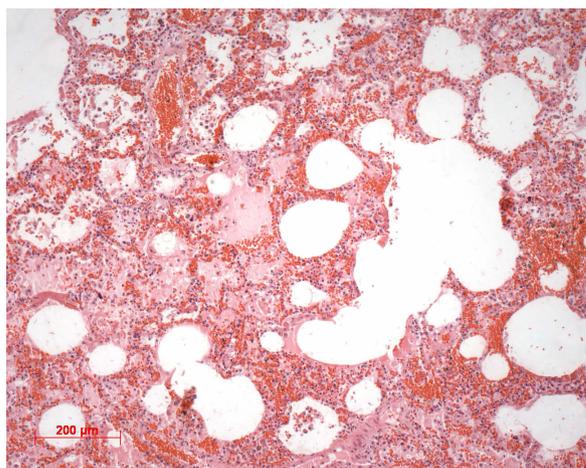


Figura 8 – Aspecto histológico dos pulmões, com hemorragia alveolar difusa. Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 10X.

Referências

1. Burch M. Heart failure in the young. *Heart*. 2002; 88(2):198-202. PMC 1767239
2. Doughan AR, Williams BR. Cardiac sarcoidosis. *Heart* 2006; 92(2): 282–8. doi: 10.1136/hrt.2005.08048
3. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-84. Doi:10.1056/NEJM200004133421502.
4. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Llopis F, Pujol R Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):237-41. doi:10.1016/j.ijcard.2006.10.004.
5. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias W, Poller W, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005;112(13): 1965-70 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548156.
6. Xu J, Brooks EG. Giant Cell Myocarditis: A Brief Review. *Arch Pathol Lab Med*.2016;140(12):1429-34. doi: 10.5858/arpa.2016.0068-RS.
7. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope. *N Engl J Med*. 2016; 375(16):1524-31. doi:10.156/NEJMoa1602172.
8. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Maron BJ. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med*. 1999;130(1):23-31. PMID 9890846
9. Lauschke J, Maisch B. Athlete's heart or hypertrophic cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol*. 2009;98(2):80-8. doi: 10.1007/s00392-008-0721-2.