

TINJAUAN PUSTAKA

Diagnosis dan Tatalaksana Miokarditis Pada Anak: Tinjauan Pustaka

Sidhi Laksono^{1,2}, Nadia Afiyani³

¹SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler RS Pusat Pertamina, Indonesia

²Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Indonesia

³Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Indonesia

Email: sidhilaksono@uhamka.ac.id

Abstrak: Miokarditis merupakan penyakit inflamasi yang terjadi pada otot jantung yang mana memiliki tampilan klinis yang beragam sehingga seringkali sulit terdiagnosis terutama pada anak-anak. Meskipun begitu, miokarditis pada anak berpotensi menimbulkan manifestasi klinis yang berkepanjangan di masa depan. Hingga saat ini, masih dilakukan banyak penelitian mengenai cara mendiagnosis dan tatalaksana yang paling sesuai pada anak-anak dengan mempertimbangkan kemungkinan komplikasi seminimal mungkin. Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas mengenai diagnosis dan pengelolaan miokarditis pada anak-anak. Diagnosis menggunakan pencitraan resonansi magnetik jantung perlu mendapatkan perhatian khusus karena dapat memperlihatkan proses inflamasi akut pada otot jantung secara tidak invasif. Di sisi lain, masih banyak perdebatan mengenai tatalaksana terbaik bagi miokarditis pada anak-anak dan diperlukan penelitian lebih lanjut lagi

Kata Kunci : anak, diagnosis, miokarditis, tatalaksana

Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: Literature Review

Abstract: Myocarditis is an inflammation of the heart muscle with various clinical manifestations and insidious development of the disease, making it challenging for clinicians to diagnose myocarditis. Moreover, myocarditis in children has the potential to cause prolonged clinical manifestations on lifelong health. There are many studies on the best way to diagnose and manage myocarditis in children by considering the possibility of minimal complications. This literature review aims to review and summarize the latest research on the diagnosis and management of myocarditis in children. Diagnosis using cardiac magnetic resonance imaging needs special attention because it can show the acute inflammatory process in the heart muscle non-invasively. On the other hand, there is still much debate about the best management of myocarditis in children, and further research is needed.

Keywords: diagnosis, management, myocarditis, pediatrics

PENDAHULUAN

Miokarditis merupakan inflamasi otot jantung yang dapat didagnosis menggunakan berbagai kriteria seperti histologis, imunologis, dan imunohistokimia.^{1,2} Miokarditis dapat disebabkan oleh infeksi, penyakit inflamasi, dan juga toksin yang kemudian dapat menimbulkan berbagai manifestasi klinis. Keadaan klinis dan tingkat keparahan pasien yang cukup bervariasi, terutama pada anak-anak, mengakibatkan banyaknya kasus tidak terdiagnosis.² Angka kejadian miokarditis pada anak-anak berkisar antara 0.26-2.1 kasus per 100.000 anak dalam setahun.^{2,3} J.D. Fisher dkk, menyatakan dalam penelitian kohort mereka bahwa 44% pasien dengan penyakit jantung pediatrik, yang sebelumnya tidak terdiagnosis, datang ke unit gawat darurat dikarenakan infeksi dan penyakit yang didapat (bukan kongenital).⁴

Di sisi lain, American Heart Association (AHA) pada tahun 2021 menyatakan bahwa terdapat 4 strata yang dapat mengkonfirmasi diagnosis miokarditis; terbukti secara biopsi, dugaan klinis terkonfirmasi CMR,

dugaan klinis, dan kemungkinan miokarditis. Pada tingkatan diagnosis yang diajukan terdapat celah yang dengan sengaja disiapkan untuk perkembangan diagnosis kedepannya.⁵ Mengingat presentasi klinis yang beragam, kemungkinan perkembangan penyakit kedepannya, dan celah dalam mendiagnosis miokarditis pada anak-anak, maka diperlukan pemahaman yang lebih mendalam mengenai topik ini. Berdasarkan latar belakang, penulisan ini bertujuan untuk membahas mengenai diagnosis dan pengelolaan miokarditis pada anak.

PEMBAHASAN

Patofisiologi

Miokarditis merupakan penyakit peradangan otot jantung yang paling banyak disebabkan oleh infeksi virus. Patofisiologi dari miokarditis viral merupakan kombinasi dari cedera sel langsung dan sitotoksitas yang dimediasi limfosit T.^{5,6,7} Virus dapat masuk ke dalam kardiomyosit, sel endotel, dan sel stroma melalui penggunaan reseptor spesifik virus, kemudian, kematian sel-sel yang sudah terinfeksi

akan mengaktivasi respon imun bawaan (innate immune). Hal ini juga dikenal sebagai fase 1 (1-7 hari) dari perjalanan penyakit miokarditis.²

Setelah beberapa hari, respon imun adaptif akan diaktivasi oleh sel T dan B spesifik antigen, dikenal sebagai fase 2 yang biasanya berlangsung hingga minggu keempat.² Fase 3 (bulan hingga tahun) dikaitkan dengan pembersihan virus dan pemulihan atau perkembangan penyakit. Kerusakan miokardium mungkin dapat bertahan pada fase 3 dan menyebabkan fibrosis, peningkatan massa jantung, dan kardiomiopati yang melebar.²

Ada juga penyebab miokarditis noninfeksi seperti penyakit autoimun, hipersensitivitas, obat-obatan, dan atau toksin. Miokarditis yang disebabkan oleh autoimun biasanya mencakup pericarditis dan inflamasi sistemik. Miokarditis yang disebabkan reaksi hipersensitivitas ditandai dengan infiltrasi eosinofil pada biopsi.⁵

Diagnosis

Beberapa jenis pemeriksaan diperlukan untuk mendiagnosis miokarditis. Tanda dan gejala klinis

yang tampak pada pasien bisa sangat bervariasi, mulai dari nyeri dada ringan disertai pemeriksaan fisik yang normal, hingga syok kardiogenik.^{2,5} Oleh karena itu perlu dilakukan berbagai modalitas pemeriksaan untuk mendiagnosis miokarditis.

Presentasi Klinis

Menilai presentasi klinis sangatlah penting untuk menetapkan diagnosis pada tingkat 'dicurigai secara klinis'.⁵ Terdapat beberapa gejala sistemik yang umum dirasakan namun tidak spesifik, seperti gejala sistem pencernaan, penurunan kapasitas olahraga, gejala infeksi saluran pernapasan atas, demam, angina, dispnea, aritmia, dan juga sinkop.² Berdasarkan pernyataan ilmiah AHA mengenai miokarditis pada anak-anak, pada dua pertiga pasien mengalami riwayat prodromal virus sebelumnya, sedangkan keluhan demam terjadi pada >50% kasus.⁵ Aritmia juga cukup sering terjadi, yaitu sekitar 45% kasus dan sinkop terjadi pada 10% kasus.⁵ Ryan J. Butts, dkk. juga menyatakan dalam penelitian kohort multisenter bahwa pasien dengan disfungsi ventrikel sedang hingga berat kemungkinan

datang dengan gejala gangguan pernafasan (12,2%), gejala sistem pencernaan (41,9%), dan juga malaise/kelelahan (36,5%).⁸ Pasien dengan fungsi ventrikel yang lebih buruk datang dengan tanda-tanda gagal jantung (36,5%) sedangkan pada pasien yang fungsi ventrikelnya masih normal atau sedikit menurun mungkin akan mengeluh mengalami nyeri dada (13,5%).⁸ Bentuk miokarditis fulminan lebih sering terjadi pada anak-anak dibanding orang dewasa dengan tampilan anak tampak sakit parah sehingga mungkin saja salah terdiagnosis dengan sepsis atau dehidrasi berat.⁹

Pemeriksaan Laboratorium

Meskipun belum ditemukan biomarker yang dapat mendiagnosis miokarditis secara spesifik, pemeriksaan laboratorium tetap dapat dilakukan untuk menemukan penanda cedera miokardium seperti kreatin kinase MB dan juga troponin. Troponin I dan troponin T umumnya meningkat pada anak-anak dengan miokarditis akut.^{5,9} Adam Putschogl, dkk. menyampaikan pentingnya interpretasi nilai troponin dikarenakan pada penelitian

sebelumnya menunjukkan hasil troponin yang negatif dapat membantu menyingkitkan diagnosis miokarditis, meskipun dengan spesifitas yang rendah.²

Elektrokardiografi

Gambaran elektrokardiografi sangat bervariasi pada cedera miokardium atau infark.^{5,9} Abnormalitas EKG yang paling umum ditemui pada kasus pediatrik adalah gelombang abnormal (67%), gelombang T negatif (63%), QRS lebar (58%), dan kelainan segmen ST (46%).¹⁰ Aritmia yang berhubungan dengan miokarditis juga dapat terjadi dengan blok konduksi AV pada 67% anak-anak dan 27% diantaranya memerlukan alat pacu jantung permanen.¹¹ Pada penelitian lain juga menunjukkan bahwa 22% pasien dengan derajat tinggi Blok AV pasca miokarditis tidak pulih.¹² Miokarditis harus selalu disingkirkan pada pasien onset baru dengan blok jantung derajat tiga.¹³

Ekokardiografi

Ekokardiografi merupakan modalitas lini pertama untuk mengevaluasi struktur dan fungsi jantung.⁵ Sebuah studi retrospektif

dari tahun 2004 hingga 2015 menemukan bahwa $EF < 42\%$ secara signifikan berkaitan dengan peningkatan kemungkinan hipotensi setinggi 20 kali, dimana pada penelitian sebelumnya tercatat apabila hipotensi memiliki prediksi prognosis yang buruk pada miokarditis pediatrik.¹⁴ Soham Dasgupta, dkk. telah merangkum fitur ekokardiografi khas miokarditis klasik dan fulminan. Pada miokarditis klasik mungkin terjadi dilatasi ventrikel kiri, penurunan fraksi ejeksi, kelainan gerakan dinding segmental ataupun disfungsi global dapat diamati, dan efusi perikardial dapat mengindikasikan perikarditis yang menyertai. Pada miokarditis fulminan dapat ditemukan ukuran rongga ventrikel kiri yang normal, penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri, dan juga peningkatan penebalan septum.¹⁵

Pencitraan Resonansi Magnetik Jantung (CMR)

CMR dapat digunakan untuk mengidentifikasi proses inflamasi akut miokardium; edema, hiperemia, dan nekrosis fibrosis. Edema miokard dapat dilihat melalui T2 SI regional yang tinggi, rasio T2 SI global $> 2,0$

pada gambar T2W CMR, peningkatan waktu relaksasi T2 miokard regional atau global. Hiperemia ditandai dengan rasio SI miokardium/otot rangka (rasio EGE) $> 4,0$ pada gambar EGE, peningkatan regional atau global dari waktu relaksasi R1 miokard asli atau ECV. Nekrosis/fibrosis didiagnosis dengan SI tinggi area dalam pola distribusi noniskemik pada gambar LGE, peningkatan regional atau global dari waktu relaksasi T1 miokard asli atau ECV.¹⁶ Saat ini dalam Kriteria Lake Loise yang dimodifikasi, apabila ditemukan setidaknya satu kriteria CMR yang sensitif terhadap edema digabungkan dengan setidaknya satu teknik karakterisasi jaringan berbasis T1 (LGE, pemetaan T1 atau ECV) sudah cukup untuk menentukan kasus positif pada miokarditis.¹⁶ Diagnosis dengan T2w memiliki sensitivitas 63%, spesifisitas 67%, dan akurasi 68% untuk mendiagnosis miokardium akut.¹⁷ Sebuah penelitian yang dilakukan pada 125 pasien pediatri dengan diagnosis klinis miokarditis akut menemukan bahwa LVEF menurun pada 45% kasus

setelah CMR dan LGE awal ditemukan pada 77% kasus, sedangkan pola LGE dinding tengah/campuran (ditemukan pada 51% kasus) dikaitkan dengan tidak pulih.¹⁸

Biopsi

Mendiagnosis miokarditis telah bergeser dari waktu ke waktu, penggunaan biopsi untuk menemukan bukti peradangan patologis telah menurun dan digantikan oleh pencitraan resonansi magnetik jantung (CMR) untuk mendeteksi inflamasi dan nekrosis yang menjadi ciri miokarditis secara histologis. Meskipun demikian, biopsi masih menempati urutan teratas dalam membuktikan dan mendiagnosis miokarditis meskipun dengan persentase negatif palsu yang tinggi dikarenakan pengambilan sampel secara acak dan sifat infiltrat miokard yang dominan berada di dinding bebas ventrikel kiri dan tidak dapat diakses menggunakan teknik standar biopsi endomiokardial.⁵

Biopsi digunakan untuk mendeteksi inflamasi pada endomiokardium dengan mendeteksi infiltrat mononuklear fokal maupun

difus. Sebuah studi mengembangkan uji biomarker transkriptomik dari sampel biopsi tunggal yang mampu mendeteksi komponen inflamasi, seperti keterlibatan kaskade komplemen atau gen yang terlibat dalam adhesi sel seperti ITGB2 dengan analisis microarray untuk mengidentifikasi miokarditis dengan sensitivitas yang jauh lebih besar pada tahap awal penyakit.¹⁹

Biopsi dapat meningkatkan kepastian dalam diagnosis miokarditis dengan mendeteksi virus kardiotropik. Bersamaan dengan PCR, pemeriksaan histologis mampu menegaskan diagnosis etiologi pada 63% pasien pediatri.²⁰ Namun pada penelitian yang sama juga disebutkan komplikasi terkait biopsi endomiokardial secara statistik cukup tinggi pada pasien di bawah 1 tahun (31,2%) seperti hematoma, fistula arteriovenosa, reaksi vasovagal, pneumotoraks, gangguan aritmia/konduksi, infeksi, kerusakan katup trikuspid, emboli paru atau emboli sistemik selama biopsi ventrikel kiri, dan perforasi bilik jantung.²⁰

Pedoman ESC (European Society of Cardiology) memerlukan diagnostik virus, yang melibatkan analisis genom virus dari sampel biopsi melalui PCR kuantitatif untuk menentukan etiologi yang mendasari kardiomiopati inflamasi. Sebaliknya, AHA tidak merekomendasikan analisis rutin genom virus untuk diagnosis kardiomiopati inflamasi (virus), tetapi teknik ini dibahas dalam pernyataan ilmiah 2020 sebagai opsi potensial pada kasus dengan diagnosis yang tidak pasti.²¹

Tatalaksana

Pasien miokarditis perlu mendapatkan perawatan suportif serupa pasien gagal jantung dengan regimen standar yang mencakup beta-blocker, penggunaan diuretik, penghambat enzim pengubah angiotensin (ACEi), dan/atau penghambat reseptor angiotensin-II (ARB).²² Antagonis aldosteron dianjurkan diberikan kepada pasien dengan gejala gagal jantung NYHA II sampai IV.²² AHA menyarankan apabila terapi gagal jantung oral harus diberikan pada pasien selepas fase akut dan menunjukkan disfungsi sistolik gagal jantung yang persisten.⁵

Dengan pertimbangan tingginya insiden aritmia pada miokarditis, dinilai perlu untuk memantau aktivitas jantung.⁵

Modulasi Imun

Sebuah studi metaanalisis pada populasi miokarditis anak dengan pengobatan imunosupresif didapatkan peningkatan yang signifikan dalam fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) dan secara signifikan menurunkan dimensi akhir-diastolik ventrikel kiri (LVEDD) bila dibandingkan dengan kelompok pengobatan konvensional. Selain itu, risiko kematian dan transplantasi jantung pada pengobatan konvensional secara signifikan lebih tinggi daripada pada kelompok pengobatan imunosupresif.²³ Namun, Huai Sheng Chen, dkk. mengemukakan dalam penelitian mereka bahwa kortikosteroid tidak memiliki efek pada peningkatan fungsi diastolik jantung ataupun mengurangi angka kematian, meskipun kortikosteroid dapat meningkatkan LVEF pada orang dengan miokarditis viral tanpa meningkatkan kelas NYHA mereka.²⁴ Sebuah studi metaanalisis

menunjukkan apabila kortikosteroid tidak unggul dalam peningkatan LVEF dan penurunan angka kematian ataupun kejadian transplantasi jantung dibandingkan dengan terapi konvensional (termasuk digitalis, diuretik, vasodilator, dll) pada anak-anak dengan miokarditis atau kardiomiopati dilatasi.²⁵

IVIG cukup umum digunakan pada anak-anak karena efek anti-inflamasi, anti-virus, dan imunomodulatornya.⁵ Sebuah studi meta-analisis pada tahun 2019 menemukan bahwa terapi IVIG secara signifikan mengurangi kematian di rumah sakit dan meningkatkan LVEF pada anak-anak dan orang dewasa dengan penyakit miokarditis akut. Selain itu, pasien dengan miokarditis fulminan akut (MFA) menunjukkan tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi secara signifikan pada kelompok IVIG.²⁶ Namun, dalam studi meta-analisis lain pada tahun yang sama menunjukkan bahwa pengobatan IVIG tidak berkaitan dengan kelangsungan hidup yang lebih baik dan penggunaan terapi IVIG pada miokarditis akut pada anak-anak tidak

dapat direkomendasikan secara rutin berdasarkan bukti terkini.²⁷ Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan efek pengobatan IVIG pada orang dewasa dan anak-anak dengan miokarditis akut.

Dukungan Sirkulasi Mekanis (MCS)

Intervensi dini dengan dukungan sirkulasi mekanis (MCS) harus dipertimbangkan jika pasien datang dengan miokarditis fulminan dan ketidakstabilan hemodinamik.^{2,5} Usia <2 tahun dan/atau fraksi ejeksi <30% merupakan indikator untuk risiko MCS yang lebih tinggi, kematian, atau transplantasi jantung.²⁸ Dalam studi prospektif multicenter menyatakan meskipun penggunaan MCS memiliki komplikasi (seperti stroke, infeksi, perdarahan) namun masih menunjukkan tingkat kelangsungan hidup yang baik sebesar 79% pada kelompok risiko tinggi.²⁸ Penggunaan MCS diharapkan dapat mengurangi afterload ventrikel kiri dan dapat mendukung pemulihan miokard.²⁹

Transplantasi Jantung

Hampir 5% dari anak-anak yang terdaftar untuk transplantasi jantung didiagnosis dengan miokarditis.³⁰ Transplantasi mungkin satu-satunya pilihan untuk pasien dengan miokarditis pada gagal jantung stadium akhir. Sebuah studi oleh Biagio A. Pietra dan rekan menyatakan bahwa kelangsungan hidup pada 1 dan 3 tahun pada anak pasca transplantasi jantung dengan miokarditis lebih rendah dibanding anak tanpa miokarditis, 83% dan 65% pada anak dengan miokarditis dibandingkan dengan 93% dan 88% pada kelompok tanpa miokarditis.³¹ Kematian akibat rejeksi akut juga lebih tinggi pada kelompok miokarditis (17%) dibandingkan dengan kelompok nonmiokarditis (3%).³¹

KESIMPULAN

Miokarditis tetap menjadi tantangan pada populasi anak-anak dengan beragam manifestasi klinis yang dapat ditemukan. Sudah banyak upaya yang dilakukan untuk menemukan penanda spesifik dan akurat untuk mendiagnosis miokarditis secara non-invasif

dengan komplikasi seminimal mungkin, meskipun begitu, tetap menjadi tantangan untuk menyingkirkan diagnosis miokarditis pada hasil temuan pemeriksaan negatif. Masih banyak penelitian yang diperlukan untuk menemukan pengobatan terbaik untuk miokarditis pada anak-anak, namun dengan dukungan sirkulasi mekanis yang cukup canggih memperlihatkan harapan hidup yang meningkat.

DAFTAR PUSTAKA

1. P.Richardson PN, I.Martin, I.Gyarfas, J.Goodwin, G.Thiene, E.Olsen, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841–2.
2. Putschogl A, Auerbach S. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Myocarditis in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2020;67(5):855–74.
3. 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.
4. Fisher JD, Bechtel RJ, Siddiqui KN, Nelson DG, Nezam A. Clinical spectrum of previously undiagnosed pediatric cardiac disease. *American Journal of Emergency Medicine*. 2019;37(5):933–6.
 5. Law YM, Lal AK, Chen S, Cˇiha´kova´ ; D, Cooper LT, Deshpande S, et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;(1):E123–35.
 6. Siripanthong B, Cantab BA, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, et al. Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463–71.
 7. Esfandiarei M, McManus BM. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2008;3:127–55.
 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. Tunuguntla H, Jeewa A, Denfield SW. Acute myocarditis and pericarditis in children. *Pediatr Rev*. 2019;40(1):14–23.
 10. Abe T, Tsuda E, Miyazaki A, Ishibashi-Ueda H, Yamada O. Clinical characteristics and long-term outcome of acute myocarditis in children. *Heart Vessels*. 2013;28(5):632–8.
 11. Batra AS, Epstein D, Silka MJ. The clinical course of acquired complete heart block in children with acute myocarditis. *Pediatr Cardiol*. 2003;24(5):495–7.
 12. Chien SJ, Liang C Di, Lin IC, Lin YJ, Huang CF. Myocarditis Complicated by Complete

- Atrioventricular Block: Nine Years' Experience in a Medical Center. *Pediatr Neonatol.* 2008;49(6):218–22.
13. Canter CE, Simpson KP. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation.* 2014;129(1):115–28.
 14. Chang YJ, Hsiao HJ, Hsia SH, Lin JJ, Hwang MS, Chung HT, et al. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis. *PLoS One.* 2019;14(3):1–11.
 15. Dasgupta S, Iannucci G, Mao C, Clabby M, Oster ME. Myocarditis in the pediatric population: A review. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(5):868–77.
 16. Liguori C, Farina D, Vaccher F, Ferrandino G, Bellini D, Carbone I. Myocarditis: imaging up to date. *Radiologia Medica.* 2020;125(11):1124–34.
 17. Lagan J, Schmitt M, Miller CA. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases. *International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2018;34(1):35–54.
 18. Martins DS, Ait-Ali L, Khraiche D, Festa P, Barison A, Martini N, et al. Evolution of acute myocarditis in a pediatric population: An MRI based study. *Int J Cardiol.* 2021 Apr;329:226–33.
 19. Heidecker B, Kittleson MM, Kasper EK, Wittstein IS, Champion HC. Transcriptomic Biomarkers for the Accurate Diagnosis of Myocarditis. NIH. 2011;
 20. Brighenti M, Donti A, Giulia Gagliardi M, Maschietto N, Marini D, Lombardi M, et al. Endomyocardial biopsy safety and clinical yield in pediatric myocarditis: An Italian perspective. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2016;87(4):762–7.
 21. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(3):169–93.

22. 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.
23. He B, Li X, Li D. Immunosuppressive Treatment for Myocarditis in the Pediatric Population: A Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2019;7(November):1–9.
24. Chen HS, Wang W, Wu SN, Liu JP. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;2013(10).
25. Li Y, Yu Y, Chen S, Liao Y, Du J. Corticosteroids and Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Myocarditis: A Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2019;7(August):1–8.
26. Huang X, Sun Y, Su G, Li Y, Shuai X. Intravenous immunoglobulin therapy for acute myocarditis in children and adults a meta-analysis. *Int Heart J.* 2019;60(2):359–65.
27. Yen CY, Hung MC, Wong YC, Chang CY, Lai CC, Wu KG. Role of intravenous immunoglobulin therapy in the survival rate of pediatric patients with acute myocarditis: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–9.
28. Schubert S, Opgen-Rhein B, Boehne M, Weigelt A, Wagner R, Müller G, et al. Severe heart failure and the need for mechanical circulatory support and heart transplantation in pediatric patients with myocarditis: Results from the prospective multicenter registry “MYKKE.” *Pediatr Transplant.* 2019;23(7):1–10.
29. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail.* 2020;(November):663–87.
30. Garbern JC, Gauvreau K, Blume ED, Singh TP. Is Myocarditis an Independent Risk Factor for Post-Transplant Mortality in Pediatric Heart Transplant

- Recipients? *Circ Heart Fail.* 2016;9(1).
31. Pietra BA, Kantor PF, Bartlett HL, Chin C, Canter CE, Larsen RL, et al. Early predictors of survival to and after heart transplantation in children with dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2012;126(9):1079–86.