

Impacto de los virus cardiotrópicos en la miocarditis pediátrica: diagnóstico, prevalencia y riesgos asociados en niños menores de 12 meses

DOI: 10.5281/zenodo.15174104

Wilson-González, J. Carolina-Gómez, L.

"Impacto de los virus cardiotrópicos en la miocarditis pediátrica: diagnóstico, prevalencia y riesgos asociados en niños menores de 12 meses"
SANUM 2025, 9(2) 54-61

Autoras

Jeyna Wilson González. Enf. Universidad el Bosque; Profesional en Promoción y Prevención del Riesgo Cardiovascular, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0009-0002-9198-8394>

Leidy Carolina Gómez
M.D. Residente de Pediatría Universidad Tecnológica de Pereira, Médica general de Universidad Tecnológica de Pereira; Pereira- Colombia. <https://orcid.org/0009-0000-9476-1844>

Autora de correspondencia:
Leidy Carolina Gómez
 lcgomez@utp.edu.co

Tipo de artículo:
Artículo de revisión

Sección:
Medicina de Familia y Pediatría Social

F. recepción: 05-03-2025

F. aceptación: 05-04-2025

DOI: 10.5281/zenodo.15174104

Resumen

Introducción: La miocarditis viral en la población pediátrica es una de las principales causas de miocarditis, y juega un papel crucial en el desarrollo de la miocardiopatía dilatada, una condición que puede llevar a complicaciones graves o fatales. Los virus más comunes involucrados en esta patología incluyen el parvovirus B19, el herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6), los enterovirus y los adenovirus. En las últimas dos décadas, ha cambiado la prevalencia de los virus, destacando el aumento de PVB19 y HHV-6 en lugar de enterovirus y adenovirus.

Objetivo: Evaluar el papel de los virus en la miocarditis viral pediátrica, especialmente en menores de 12 meses, y analizar las tecnologías avanzadas de diagnóstico, como PCR y PCR-MS, para identificar estos virus en tejidos cardíacos.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de estudios relevantes publicados entre 2003 y 2024, recopilando 50 investigaciones clave sobre la prevalencia de virus en la miocarditis viral pediátrica, el uso de PCR en sangre y tejidos, y la reactivación de HHV-6 en pacientes inmunocomprometidos.

Resultados: En niños menores de 12 meses con miocarditis, se encontró que el 80% de los casos fueron positivos para virus cardiotrópicos, con una prevalencia elevada de ADNemia viral. El parvovirus B19, el HHV-6 y los enterovirus fueron los más frecuentes. El uso de tecnologías avanzadas, como PCR-MS, ha mejorado significativamente la capacidad de detectar virus en tejidos cardíacos y permite diagnósticos más precisos y tratamientos más eficaces. En pacientes inmunodeprimidos, la reactivación del HHV-6 se asocia con complicaciones graves, como encefalitis y alteraciones en la recuperación postoperatoria tras trasplantes hematopoyéticos.

Conclusiones: La miocarditis viral sigue siendo una causa importante de miocardiopatía dilatada en niños, especialmente en aquellos menores de 12 meses. Las tecnologías avanzadas, como la PCR, han facilitado la identificación temprana de virus en los tejidos cardíacos, lo que permite un diagnóstico más rápido y un tratamiento específico. Es esencial que los profesionales de la salud consideren la miocarditis viral como una posible causa de insuficiencia cardíaca inexplicable, especialmente en niños en periodos críticos de infecciones virales. Además, la detección temprana de virus como HHV-6 puede mejorar significativamente el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave:

Miocarditis;	Infecciones Virales;
Parvovirus B19 Humano;	Herpesvirus Humano 6;
Reacción en Cadena de la Polimerasa.	

Impact of cardiotropic viruses on pediatric myocarditis: diagnosis, prevalence, and associated risks in children under 12 months

Abstract

Introduction: Viral myocarditis in the pediatric population is a leading cause of myocarditis and plays a crucial role in the development of dilated cardiomyopathy, a condition that can lead to severe or fatal complications. The most common viruses involved in this pathology include Parvovirus B19, Human Herpesvirus 6 (HHV-6), enteroviruses, and adenoviruses. Over the past two decades, the prevalence of viruses has shifted, with an increase in PVB19 and HHV-6, replacing enteroviruses and adenoviruses.

Objective: To evaluate the role of viruses in pediatric viral myocarditis, particularly in children under 12 months of age, and to analyze advanced diagnostic technologies such as PCR and PCR-MS for detecting these viruses in cardiac tissues.

Methods: A systematic review of relevant studies published between 2003 and 2024 was conducted, gathering 50 key investigations on the prevalence of viruses in pediatric viral myocarditis, the use of PCR in blood and tissues, and the reactivation of HHV-6 in immunocompromised patients.

Results: In children under 12 months with myocarditis, 80% of cases tested positive for cardiotropic viruses, with a high prevalence of viremia. Parvovirus B19, HHV-6, and enteroviruses were the most frequently detected. The use of advanced technologies such as PCR-MS has significantly improved the ability to detect viruses in cardiac tissues, allowing for more accurate diagnoses and more effective treatments. In immunocompromised patients, reactivation of HHV-6 is associated with severe complications, such as encephalitis and altered postoperative recovery after hematopoietic transplants.

Conclusions: Viral myocarditis remains a major cause of dilated cardiomyopathy in children, especially in those under 12 months of age. Advanced technologies like PCR have facilitated the early identification of viruses in cardiac tissues, enabling faster diagnosis and specific treatment. It is essential for healthcare professionals to consider viral myocarditis as a potential cause of unexplained heart failure, particularly in children during critical viral infection periods. Early detection of viruses such as HHV-6 can significantly improve patient prognosis.

Key words:

Myocarditis;

Parvovirus B19, Human;

Polymerase Chain Reaction.

Virus Diseases;

Herpesvirus 6, Human;

Introducción

La miocarditis viral se posiciona como una de las principales causas de miocarditis en la población pediátrica, y juega un papel clave en el desarrollo de la miocardiopatía dilatada, una condición con el potencial de derivar en complicaciones graves e incluso mortales (1–4). Entre los virus más frecuentes identificados en el tejido cardíaco de niños se encuentran el parvovirus B19 (PVB19), el herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6), los enterovirus y los adenovirus, entre otros (5). No obstante, en las dos últimas décadas se ha observado un cambio en la prevalencia de los genomas virales detectados, destacando el desplazamiento de los enterovirus y adenovirus hacia los más prevalentes PVB19 y HHV-6, tanto en niños como en adultos (1, 6–10).

El progreso en las técnicas de detección viral ha marcado una transformación significativa en la forma de diagnosticar y entender la patogénesis de la miocardiopatía dilatada idiopática (2,3). Las herramientas moleculares como la PCR y la hibridación in situ han permitido identificar con mayor precisión el material genético viral en los tejidos miocárdicos, lo cual ha mejorado considerablemente la tasa de diagnóstico y permitido detectar ARN viral en casos de miocarditis aguda, con una probabilidad 4,4 veces mayor de dar positivo en pacientes con miocarditis viral (5,11,12).

Propósito

El propósito de esta revisión es evaluar la importancia de la miocarditis viral en la población pediátrica, con especial énfasis en los niños menores de 12 meses, y examinar el impacto de los virus cardiotrópicos más comunes, como el parvovirus B19, el herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6), enterovirus y adenovirus. La revisión profundiza en las tecnologías avanzadas de diagnóstico, como la PCR y la PCR-MS, que permiten identificar con precisión los virus en tejidos cardíacos. Se analizan también los riesgos asociados, como la reactivación del HHV-6 en pacientes inmunocomprometidos, y se discuten las implicaciones de estas infecciones virales en el desarrollo de miocardiopatía dilatada y otros daños cardíacos en la infancia.

Preguntas clave

Entre las preguntas clave que se abordan, se encuentra la prevalencia de parvovirus B19 y HHV-6 en la miocarditis viral pediátrica, comparada con otros virus como los enterovirus y adenovirus. También se examina el impacto de las tecnologías avanzadas

como PCR-MS en la detección temprana de virus cardiotrópicos en tejidos cardíacos. Otro tema importante es cómo la reactivación del HHV-6 en pacientes inmunocomprometidos puede generar complicaciones graves, como encefalitis y problemas postoperatorios tras trasplantes hematopoyéticos. Además, se analiza el papel del parvovirus B19 en la miocarditis y su relación con complicaciones graves en niños con enfermedades hematológicas.

Puntos de aprendizaje

1. La miocarditis fatal debido a parvovirus B19 en el curso de una infección concomitante por HHV-6 es una de las infecciones primarias en pediatría que hay que tener en cuenta.
2. Una faringitis difusa es compatible con una infección viral transmitida por vía respiratoria.
3. Tanto el parvovirus B19 como el HHV-6 son virus ubicuos que suelen causar enfermedades leves en la infancia.
4. Las pruebas de anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) e IgM contra el parvovirus B19 y HHV-6A y HHV-6B pueden pedirse en práctica clínica.
5. Los cultivos bacteriológicos de muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo pueden ser negativos, pero deben incluirse en la historia clínica de cada paciente que se sospeche miocarditis.
6. En casos más especializados se puede pedir el aislamiento de ácidos nucleicos con el kit viral QiaAmp (Qiagen) para fluidos corporales o mediante el método de Chomczynski y Sacchi para muestras recuperadas post mortem, si se quiere reconocer parvovirus B19 en pacientes que se complicaron.
7. Para la detección del ADN de HHV-6 mediante PCR anidada, se debe pedir con cebadores que amplifican una región del gen, para el gen putativo de la proteína del tegumento grande, esto permite que se identifique.
8. Solicitar prueba de anticuerpos específicos del parvovirus B19 mediante un inmunoensayo enzimático disponible comercialmente (Medac) con proteínas VP1 y VP2 expresadas en baculovirus como antígenos es útil en la práctica clínica.

Metodología

El objetivo de la revisión es evaluar el papel de los virus cardiotrópicos en la miocarditis pediátrica, con énfasis en el diagnóstico y las tecnologías avanzadas, y los riesgos asociados con la miocardiopatía

dilatada. Para ello, se consultaron fuentes de información como PubMed, Scopus, MEDLINE y Google Scholar, y se seleccionaron artículos publicados entre 2003 y 2024. Los términos de búsqueda incluyeron "Viral myocarditis"[Mesh] AND "Parvovirus B19"[Mesh] AND "HHV-6"[Mesh] AND "Polymerase Chain Reaction"[Mesh], entre otros. Los criterios de inclusión se centraron en artículos sobre miocarditis viral pediátrica y el diagnóstico mediante PCR y PCR-MS, así como estudios clínicos, experimentales y revisiones sistemáticas. Se excluyeron los artículos no relacionados con miocarditis viral o virus cardiotrópicos. El método de selección de estudios consistió en una revisión de estudios sobre miocarditis viral y diagnóstico molecular en tejidos cardíacos. De un total de 80 artículos encontrados, se seleccionaron 50 relevantes para la revisión. Los factores encontrados incluyen el impacto de las infecciones virales en el desarrollo de miocardiopatía dilatada y otras complicaciones graves, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Los estudios fueron clasificados según el virus identificado (parvovirus B19, HHV-6), la tecnología diagnóstica utilizada y la población estudiada.

Resultados

Los hallazgos de esta revisión destacan que la miocarditis viral, particularmente en niños menores de 12 meses, se asocia con una prevalencia notable de ADNemia viral, siendo los virus más frecuentemente detectados el parvovirus B19, herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6) y enterovirus. Se evidenció que el 80% de los niños inmunocompetentes diagnosticados con miocarditis dieron positivo para al menos un virus cardiotrópico, con una alta tasa de detección de virus en sangre mediante PCR. Asimismo, el uso de tecnologías avanzadas como la PCR-MS ha permitido una detección más precisa del material genético viral en tejidos cardíacos, mejorando los diagnósticos y aumentando las posibilidades de intervenciones tempranas.

1. Miocarditis viral en menores de 12 meses

Un estudio multicéntrico realizado por la Universidad de Washington en St. Louis encontró que el 80% de los niños menores de 12 meses con miocarditis e inmunocompetentes resultaron positivos para algún virus cardiotrópico, en comparación con menos del 4% de los controles sanos (1). En este análisis, que incluyó 21 pacientes, el 43% (9 pacientes) tuvo resultados positivos en PCR viral en sangre. Los virus más frecuentemente detectados fueron

enterovirus (4 casos), parvovirus B19 (2 casos), adenovirus (1 caso) y HHV-6 (2 casos). De estos, el 89% correspondían a niños menores de 12 meses, mientras que solo un 9% eran mayores. Estos hallazgos sugieren una prevalencia superior de ADNemia viral en los niños pequeños, lo que podría estar relacionado con la inmadurez de su sistema inmunológico (1). Este dato resalta la posible ventaja de considerar tratamientos antivirales dirigidos para estos infantes diagnosticados con miocarditis viral (1,2).

2. Tecnologías diagnósticas avanzadas

El uso de tecnologías avanzadas, como la PCR acoplada a espectrometría de masas de tiempo de vuelo con ionización por electrospray (PCR-MS), se perfila como una herramienta valiosa en el diagnóstico de virus en tejidos cardíacos. Esta metodología permite la detección y semi-cuantificación rápida y precisa de material genético viral (1–4), lo que constituye un avance en la capacidad de evaluar la implicación viral en miocardiopatías inexplicables y ofrece una vía innovadora para comprender los mecanismos patogénicos subyacentes, mejorando el diagnóstico en tiempo real.

3. Reactivación del HHV-6

Recientemente, se ha documentado la relación entre el herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6) y la miocarditis, una complicación rara pero seria, particularmente en niños inmunocomprometidos (13). Aunque este virus es comúnmente adquirido durante la infancia, puede reactivarse en situaciones de inmunosupresión, como en pacientes trasplantados hematopoyéticos (13,18). Se ha encontrado que más del 90% de los adultos en el hemisferio occidental tienen anticuerpos contra el HHV-6, y la infección primaria ocurre generalmente a una edad temprana, alrededor de los 3 años (13,19–28).

En pacientes inmunodeprimidos, especialmente aquellos que han recibido trasplantes hematopoyéticos, la reactivación de HHV-6 puede generar viremia significativa, particularmente durante los primeros 28 días posteriores al trasplante. Esta reactivación puede derivar en complicaciones graves, como encefalitis, alteraciones del estado mental y, en algunos casos, supresión de la médula ósea, además de retrasar la recuperación del injerto (13,18,33–36).

4. Período pico de infecciones primarias

El papel del HHV-6 en la miocardiopatía inflamatoria sigue siendo un tema debatido (7,10,19,37,38), pero diversos estudios apuntan a que la persistencia de este virus podría contribuir al desarrollo y la

progresión de la miocarditis, llevando eventualmente a la miocardiopatía dilatada en algunos pacientes (39–43). Por lo tanto, es fundamental considerar el diagnóstico de miocardiopatía inflamatoria asociada al HHV-6 en pacientes con insuficiencia cardíaca inexplicable, particularmente en niños que se encuentran en el período crítico de infecciones primarias, entre los 4 y 24 meses, o aquellos con síntomas compatibles con exantema subitum (13,42,43).

5. Fiebre sin origen aparente y los virus

La fiebre sin origen aparente (FSOA) es un hallazgo frecuente en la pediatría, especialmente en menores de 36 meses. Un estudio llevado a cabo por el Departamento de Emergencias del St. Louis Children's Hospital evaluó a 75 niños con fiebre de origen incierto, y encontró que el 76% de los pacientes presentaba uno o más virus, lo que subraya la relevancia de las infecciones virales en este tipo de casos (44,45). Sorprendentemente, el 40% de los niños con FSOA también mostraron signos de infecciones bacterianas. Esto abre la posibilidad de que algunas miocarditis tengan una etiología mixta, viral y bacteriana, lo que requiere una aproximación diagnóstica más amplia y detallada (44).

6. Miocarditis y muerte súbita en lactantes y niños

Un análisis retrospectivo realizado por la Fundación NHS en el Hospital Infantil de Sheffield (Reino Unido) encontró que la miocarditis fue diagnosticada en el 2,8% de las autopsias de niños que fallecieron repentinamente entre 2009 y 2019 (46,47). Los enterovirus y el parvovirus B19 fueron los virus más frecuentemente identificados. A pesar de la implementación de protocolos post mortem para detectar agentes virales, algunas inconsistencias en los procedimientos, como el uso de muestras fijadas en parafina para PCR, pudieron haber afectado la precisión de los resultados (46,47). Este estudio resalta la importancia de considerar la miocarditis como causa potencial en los casos de muerte súbita infantil y la necesidad de mayor conciencia clínica sobre esta condición.

7. Parvovirus B19 (B19v):

El parvovirus B19 es un agente viral comúnmente relacionado con miocarditis, particularmente en niños. Este virus puede causar diversas manifestaciones clínicas, desde el eritema infeccioso hasta complicaciones hematológicas graves en pacientes con trastornos sanguíneos como anemia de células falciformes o talasemia (6–10). Con una seroprevalencia que alcanza hasta el 90% en adultos mayores

de 60 años (48–50), el B19V presenta un alto riesgo de mortalidad en niños, especialmente aquellos con enfermedades hematológicas. En un estudio realizado en Grecia, se identificó B19V en pacientes con miocarditis mediante PCR y serología, y se aplicaron tratamientos como soporte inotrópico y ventilatorio para mitigar el daño cardíaco (6).

Discusión

Aunque existen múltiples investigaciones sobre miocarditis viral en menores de 36 meses, esta revisión pone en evidencia la importancia de no ignorar la presencia de virus en los tejidos cardíacos, que en algunos casos actúan como "espectadores inocentes". La infección viral puede empeorar el cuadro clínico, especialmente en menores de 12 meses, llevando a un desenlace fatal en algunos casos.

Es esencial que los profesionales de salud mantengan un alto índice de sospecha ante la posibilidad de infecciones virales en miocarditis pediátrica, lo cual puede mejorar significativamente los resultados clínicos y prevenir complicaciones graves, incluida la muerte súbita.

Discussion

Although there are numerous studies on viral myocarditis in children under 36 months, this review underscores the importance of not overlooking the presence of viruses in cardiac tissues, which in some cases act as "innocent bystanders." Viral infections can worsen the clinical picture, especially in children under 12 months, potentially leading to fatal outcomes in some cases.

It is essential for healthcare professionals to maintain a high level of suspicion for viral infections in pediatric myocarditis, as this can significantly improve clinical outcomes and prevent serious complications, including sudden death.

Conclusión

La miocarditis viral sigue siendo una causa importante de miocarditis pediátrica, especialmente en menores de 12 meses, con un riesgo elevado de complicaciones graves como la miocardiopatía dilatada. El avance en las tecnologías diagnósticas, como la PCR, ha permitido una identificación más precisa de los virus en los tejidos cardíacos, lo que favorece un diagnóstico temprano y la implementación de tratamientos específicos. Es crucial que los profesionales de salud consideren la

posibilidad de miocarditis viral en niños con fiebre inexplicada o insuficiencia cardíaca, particularmente aquellos en períodos críticos de infección, para prevenir complicaciones y mejorar los resultados clínicos.

Conclusion

Viral myocarditis remains a significant cause of pediatric myocarditis, especially in children under 12 months, with a high risk of severe complications such as dilated cardiomyopathy. Advances in diagnostic technologies, such as PCR, have allowed for more precise identification of viruses in cardiac tissues, facilitating early diagnosis and the implementation of specific treatments. It is crucial for healthcare professionals to consider the possibility of viral myocarditis in children with unexplained fever or heart failure, particularly during critical periods of infection, to prevent complications and improve clinical outcomes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Financiación

Los autores declaran que no existe financiación.

Publicación

El presente no ha sido presentado como comunicación oral-escrita en ningún congreso o evento científico.

Declaración de transparencia

Todos los autores han aprobado la versión final del manuscrito y aceptan ser responsables de todos los aspectos del trabajo. Todas las personas designadas como autores califican para la autoría, y se enumeran todos aquellos que califican para la autoría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simpson KE, Storch GA, Lee CK, Ward KE, Danon S, Simon CM, et al. High Frequency of Detection by PCR of Viral Nucleic Acid in The Blood of Infants Presenting with Clinical Myocarditis. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Jan 6];37(2):399–404. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00246-015-1290-6>
2. Das BB, Prusty BK, Niu J, Huang ML, Zhu H, Eliassen E, et al. Detection of parvovirus B19 and human herpesvirus 6 in pediatric dilated cardiomyopathy: Impact after heart transplantation. *Ann Pediatr Cardiol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Jan 6];13(4):301–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33311918/>
3. Das BB, Prusty BK, Niu J, Huang ML, Zhu H, Eliassen E, et al. Detection of parvovirus B19 and human herpesvirus 6 in pediatric dilated cardiomyopathy: Impact after heart transplantation. *Ann Pediatr Cardiol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Jan 6];13(4):301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33311918/>
4. Nguyen Y, Renois F, Leveque N, Giusti D, Picard-Maureau M, Bruneval P, et al. Virus detection and semiquantitation in explanted heart tissues of idiopathic dilated cardiomyopathy adult patients by use of PCR coupled with mass spectrometry analysis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jan 6];51(7):2288–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23658274/>
5. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart* [Internet]. 1997 [cited 2024 Jan 6];78(6):539. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/92342/>
6. Keramari S, Poutoglidis A, Chatzis S, Keramaris M, Savopoulos C, Kaiafa G. Parvovirus B19-Associated Myocarditis: A Literature Review of Pediatric Cases. *Cureus* [Internet]. 2022 Jan 30 [cited 2024 Jan 6];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3886913/>
7. Liljeqvist J, Bergström T, Holmström S, Samuelson A, Yousef GE, Waagstein F, et al. Failure to demonstrate enterovirus aetiology in Swedish patients with dilated cardiomyopathy. *J Med Virol* [Internet]. 1993 [cited 2024 Jan 6];39(1):6–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8380843/>
8. Grasso M, Arbustini E, Silini E, Diegoli M, Percivalle E, Ratti G, et al. Search for Coxsackievirus B3 RNA in idiopathic dilated cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Am J Cardiol* [Internet]. 1992 Mar 1 [cited 2024 Jan 6];69(6):658–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1311139/>
9. Ueno H, Yokota Y, Shiotani H, Yokoyama M, Itoh H, Ishido S, et al. Significance of detection of enterovirus RNA in myocardial tissues by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Int J Cardiol* [Internet]. 1995 [cited 2024 Jan 6];51(2):157–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8522412/>
10. Bowles NE, Olsen EGJ, Richardson PJ, Archard LC. Detection of Coxsackie-B-virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1986 May 17 [cited 2024 Jan 6];1(8490):1120–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2871380/>
11. Hirschman SZ, Hammer GS. Coxsackie virus myopericarditis. A microbiological and clinical review. *Am J Cardiol*. 1974;34(2):224–32.

12. Kaufmann B, Simpson AA, Rossmann MG. The structure of human parvovirus B19. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004 Aug 10 [cited 2024 Jan 6];101(32):11628–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15289612/>
13. Stefanski HE, Thibert KA, Pritchett J, Prusty BK, Wagner JE, Lund TC. Fatal Myocarditis Associated With HHV-6 Following Immunosuppression in Two Children. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Jan 6];137(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26545791/>
14. Schwaiger A, Umlauf F, Weyrer K, Larcher C, Lyons J, Mühlberger V, et al. Detection of enteroviral ribonucleic acid in myocardial biopsies from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy by polymerase chain reaction. *Am Heart J* [Internet]. 1993 [cited 2024 Jan 6];126(2):406–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8393268/>
15. Khan M, Why H, Richardson P, Archard L. Nucleotide sequencing of PCR products shows the presence of Coxsackie-B3 virus in endomyocardial biopsies from patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 1994 [cited 2024 Jan 6];22(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7958242/>
16. Andreoletti L, Wattré P, Decoene C, Lobert PE, Dewilde A, Hober D. Detection of enterovirus-specific RNA sequences in explanted myocardium biopsy specimens from patients with dilated or ischemic cardiomyopathy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1995 [cited 2024 Jan 6];21(5):1315–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8589166/>
17. Giacca M, Severini GM, Mestroni L, Salvi A, Lardieri G, Falaschi A, et al. Low frequency of detection by nested polymerase chain reaction of enterovirus ribonucleic acid in endomyocardial tissue of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(4):1033–40.
18. Dulery R, Salleron J, Dewilde A, Rossignol J, Boyle EM, Gay J, et al. Early human herpesvirus type 6 reactivation after allogeneic stem cell transplantation: a large-scale clinical study. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2012 Jul [cited 2024 Jan 6];18(7):1080–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22212513/>
19. Satoh M, Tamura G, Segawa I. Enteroviral RNA in endomyocardial biopsy tissues of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Pathol Int* [Internet]. 1994 [cited 2024 Jan 6];44(5):345–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8044303/>
20. Soutar CA. Unusual case of viral pericarditis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1971 Mar 6 [cited 2024 Jan 6];1(7697):498. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4100371/>
21. Koide H, Kitaura Y, Deguchi H, Ukimura A, Kawamura K, Hirai K. Genomic detection of enteroviruses in the myocardium—studies on animal hearts with coxsackievirus B3 myocarditis and endomyocardial biopsies from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* [Internet]. 1992 [cited 2024 Jan 6];56(10):1081–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1331557/>
22. Giacca M, Severini GM, Mestroni L, Salvi A, Lardieri G, Falaschi A, et al. Low frequency of detection by nested polymerase chain reaction of enterovirus ribonucleic acid in endomyocardial tissue of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1994 [cited 2024 Jan 6];24(4):1033–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7930194/>
23. Petitjean J, Kopecka H, Freymuth F, Langlard JM, Scanu P, Galateau F, et al. Detection of enteroviruses in endomyocardial biopsy by molecular approach. *J Med Virol* [Internet]. 1992 [cited 2024 Jan 6];37(1):76–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1320101/>
24. Nicholson F, Ajetunmbi JF, Li M, Shackleton EA, Starkey WG, Illavia SJ, et al. Molecular detection and serotypic analysis of enterovirus RNA in archival specimens from patients with acute myocarditis. *Br Heart J* [Internet]. 1995 [cited 2024 Jan 6];74(5):522–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8562237/>
25. Hilton DA, Variend S, Pringle JH. Demonstration of Coxsackie virus RNA in formalin-fixed tissue sections from childhood myocarditis cases by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *J Pathol* [Internet]. 1993 [cited 2024 Jan 6];170(1):45–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8326459/>
26. McCartney RA, Banatvala JE, Bell EJ. Routine use of mu-antibody-capture ELISA for the serological diagnosis of Coxsackie B virus infections. *J Med Virol* [Internet]. 1986 [cited 2024 Jan 6];19(3):205–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3016163/>
27. Bell EJ, McCartney RA. A study of Coxsackie B virus infections, 1972–1983. *J Hyg (Lond)* [Internet]. 1984 [cited 2024 Jan 6];93(2):197–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6094660/>
28. El-Hagrassy MMO, Banatvala JE, Coltart DJ. Coxsackie-B-virus-specific IgM responses in patients with cardiac and other diseases. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1980 [cited 2024 Jan 6];2(8205):1160–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6107769/>
29. Eschenhagen T, Diederich M, Kluge SH, Magnusson O, Mene U, Müller F, et al. Bovine hereditary cardiomyopathy: an animal model of human dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. 1995 [cited 2024 Jan 6];27(1):357–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7760357/>
30. Hajjar RJ, Liao R, Young JB, Fuleihan F, Glass MG, Gwathmey JK. Pathophysiological and biochemical characterisation of an avian model of dilated cardiomyopathy: comparison to findings in human dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* [Internet]. 1993 [cited 2024 Jan 6];27(12):2212–21. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8313431/>
31. Liao R, Nascimben L, Friedrich J, Gwathmey JK, Ingwall JS. Decreased energy reserve in an animal model of dilated cardiomyopathy. Relationship to contractile performance. *Circ Res* [Internet]. 1996 [cited 2024 Jan 6];78(5):893–902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8620610/>
32. Caforio ALP. Role of autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* [Internet]. 1994 [cited 2024 Jan 6];72(6 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7873322/>
33. Tracy S, Chapman NM, Romero J, Ramsingh AL. Genetics of coxsackievirus B cardiovirulence and inflammatory heart muscle disease. *Trends Microbiol* [Internet]. 1996 [cited 2024 Jan 6];4(5):175–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8727596/>
34. Guthrie M, Lodge PA, Huber SA. Cardiac injury in myocarditis induced by coxsackievirus group B, type 3 in Balb/c mice is mediated by Lyt 2+ cytolytic lymphocytes. *Cell Immunol*. 1984 Oct 15;88(2):558–67.
35. De Sanctis Monaldi T, Benedetto A, Montalto TT. PERICARDITIS INFECTION DUE TO COXSACKIE VIRUS GROUP B, TYPE 2. *Br Med J* [Internet]. 1963 Dec 7 [cited 2024 Jan 6];2(5370):1451–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14063055/>
36. Zoll GJ, Melchers WJG, Kopecka H, Jambroes G, Van der Poel HJA, Galama JMD. General primer-mediated polymerase chain reaction for detection of enteroviruses: application for diagnostic routine and persistent infections. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1992 [cited 2024 Jan 6];30(1):160–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1370845/>
37. Keeling PJ, Jeffery S, Caforio ALP, Taylor R, Bottazzo GF, Davies MJ, 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* [Internet]. 1992 [cited 2024 Jan 6];68(6):554–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1334684/>
38. Muir P, Nicholson F, Illavia SJ, McNeil TS, Ajetunmbi JF, Dunn H, et al. Serological and molecular evidence of enterovirus infection in patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *Heart* [Internet]. 1996 [cited 2024 Jan 6];76(3):243–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8868984/>
39. Verdonschot J, Hazebroek M, Merken J, Debing Y, Dennert R, Brunner-La Rocca HP, et al. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Jan 6];18(12):1430–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf.665>
40. Badrinath A, Bhatta S, Kloc A. Persistent viral infections and their role in heart disease. *Front Microbiol*. 2022 Nov 24;13:1030440.
41. Rohayem J, Dinger J, Fischer R, Klingel K, Kandolf R, Rethwilm A. Fatal Myocarditis Associated with Acute Parvovirus B19 and Human Herpesvirus 6 Coinfection. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2001 [cited 2024 Jan 6];39(12):4585. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1188596/>
42. Kühl U, Lassner D, Wallaschek N, Gross UM, Krueger GRF, Seeberg B, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 Jan 6];17(1):9–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25388833/>
43. Reddy S, Eliassen E, Krueger GR, Das BB. Human herpesvirus 6-induced inflammatory cardiomyopathy in immunocompetent children. *Ann Pediatr Cardiol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Jan 6];10(3):259. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594937/>
44. Colvin JM, Muenzer JT, Jaffe DM, Smason A, Deych E, Shannon WD, et al. Detection of viruses in young children with fever without an apparent source. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Dec [cited 2024 Jan 6];130(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23129086/>
45. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS One* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jan 6];5(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20805983/>
46. Neagu O, Rodríguez AF, Callon D, Andréoletti L, Cohen MC. Myocarditis Presenting as Sudden Death in Infants and Children: A Single Centre Analysis by ESGFOR Study Group. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Jan 6];24(4):327–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33872111/>
47. Aljohani OA, Mackie D, Bratincsak A, Bradley JS, Perry JC. Spectrum of Viral Pathogens Identified in Children with Clinical Myocarditis (Pre-Coronavirus Disease-2019, 2000-2018): Etiologic Agent Versus Innocent Bystander. *J Pediatr* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Jan 6];242:18–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34774573/>
48. Rogo LD, Mokhtari-Azad T, Kabir MH, Rezaei F. Human parvovirus B19: a review. *Acta Virol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jan 6];58(3):199–213. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25283854/>
49. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Feb 5 [cited 2024 Jan 6];350(6):586–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14762186/>
50. Anderson LJ, Tsou C, Parker RA, Chorba TL, Wulff H, Tattersall P, et al. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1986 [cited 2024 Jan 6];24(4):522–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3021807/>