

Miocarditis viral pediátrica: diagnóstico, factores de riesgo y enfoques terapéuticos

DOI: 10.5281/zenodo.15828649

Lozada-Naranjo, A.K. Cerón-López, J.A. Wilson-González, J. Carolina-Gómez, L.

"Miocarditis viral pediátrica: diagnóstico, factores de riesgo y enfoques terapéuticos"

SANUM 2025, 9(3) 94-103

AUTORES

Angie Karina Lozada

Naranjo Enf. Universidad Icesi, Profesional de Cuidados Paliativos; Cali, Colombia. <https://orcid.org/0009-0000-8860-2038>

Jonathan Alexander

Cerón López M.D- Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. <https://orcid.org/0009-0004-8244-4031>

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:

Pediatría

F. recepción: 01-03-2025

F. aceptación: 16-06-2025

DOI: 10.5281/zenodo.15828649

Resumen

La miocarditis viral pediátrica es una causa relevante de morbilidad y muerte súbita en niños y adolescentes. Infecciones virales como el HHV-6, enterovirus y parvovirus B19 se han identificado como desencadenantes clave de inflamación miocárdica, exacerbada por mecanismos inmunitarios y la activación del inflammasoma NLRP3. Explorar la evidencia actual sobre los factores de riesgo, mecanismos inmunológicos, diagnóstico y tratamiento de la miocarditis viral pediátrica y la pericarditis aguda asociada. Revisión narrativa basada en literatura científica publicada entre 2000 y 2025, en inglés y español, utilizando bases de datos reconocidas. Se incluyeron estudios clínicos, experimentales y revisiones sistemáticas centradas en población pediátrica. Se evidenció el papel inmunomodulador del HHV-6, la evasión inmunitaria por enterovirus y la respuesta humoral frente al parvovirus B19. En pericarditis, el inflammasoma NLRP3 es central en la inflamación. Diagnósticos como la resonancia magnética cardíaca han mejorado la detección. Tratamientos como IVIG, colchicina, anti-IL-1 y anti-TNF α han demostrado eficacia en casos refractarios. La comprensión de los mecanismos inmunológicos y el desarrollo de tratamientos dirigidos son fundamentales para mejorar el pronóstico de la miocarditis viral pediátrica.

Palabras clave:

Miocarditis;
Herpesvirus Humano 6;
Infecciones por Enterovirus;
Parvovirus B19 Humano;
Inmunoglobulinas Intravenosas.

Pediatric viral myocarditis: diagnosis, risk factors, and therapeutic approaches

Abstract

Pediatric viral myocarditis is a significant cause of morbidity and sudden cardiac death in children and adolescents. Viral infections such as human herpesvirus 6 (HHV-6), enteroviruses, and human parvovirus B19 have been identified as key triggers of myocardial inflammation, exacerbated by immune mechanisms and activation of the NLRP3 inflammasome. This narrative review explores current evidence on risk factors, immunological mechanisms, diagnosis, and treatment of pediatric viral myocarditis and associated acute pericarditis. A comprehensive literature search was conducted in recognized databases for articles published between 2000 and 2025, in English and Spanish. Clinical trials, experimental studies, and systematic reviews focusing on pediatric populations were included. Findings highlight the immunomodulatory role of HHV-6, immune evasion strategies of enteroviruses, and the humoral response to parvovirus B19. In acute pericarditis, NLRP3 inflammasome plays a central role in inflammation. Diagnostic tools such as cardiac magnetic resonance imaging have improved disease detection. Treatments including intravenous immunoglobulins (IVIG), colchicine, anti-IL-1 agents, and anti-TNF α therapies have shown efficacy in refractory cases. Understanding immune mechanisms and advancing targeted therapies is essential to improve the prognosis of pediatric viral myocarditis.

Key words:

Myocarditis;
Herpesvirus 6, Human;
Enterovirus Infections;
Parvovirus B19, Human;
Immunoglobulins, intravenous.

Introducción

La miocarditis pediátrica, una afección caracterizada por la inflamación y el daño de los miocitos cardíacos, constituye un problema crítico de salud pública debido a su asociación con la muerte súbita cardíaca en pediátricos y jóvenes (1, 2). Esta enfermedad, aunque grave, a menudo está subestimada, dado que los casos leves no siempre son registrados adecuadamente. De hecho, los datos recientes revelan un panorama epidemiológico complejo, en el que se observa un aumento moderado de la incidencia global, que creció en un 8,1% entre 1990 y 2021. Sin embargo, a pesar de este aumento, las tasas de mortalidad y los años de vida ajustados por discapacidad han mostrado una disminución (1, 2, 3).

Es importante señalar que las regiones con un alto índice sociodemográfico reportan una mayor incidencia de miocarditis pediátrica, pero al mismo tiempo presentan una menor mortalidad, lo que refleja las desigualdades en el acceso y manejo de la atención médica en diferentes contextos (3, 4, 5, 7). Este hallazgo resalta la necesidad de abordar las disparidades en la atención sanitaria para reducir la carga de la Enfermedad (1, 3, 6).

En cuanto a las causas de la miocarditis en pediátricos, se ha identificado que las infecciones virales son factores predominantes, con el virus del SARS-CoV-2 y las vacunas de ARN mensajero contra el COVID-19 desempeñando roles importantes en la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, es crucial destacar que los pediátricos tienen un mayor riesgo de desarrollar miocarditis debido a la infección por SARS-CoV-2 que, por la vacunación, lo que subraya la importancia de la prevención y el manejo adecuado de la enfermedad viral (1, 3, 7). Finalmente, en términos de diagnóstico, la resonancia magnética cardíaca ha emergido como una herramienta esencial para la evaluación de la función ventricular y para caracterizar los tejidos cardíacos con gran precisión. Este avance ha sido clave para mejorar la detección y el tratamiento de la miocarditis pediátrica, permitiendo una mejor comprensión de la enfermedad y, en consecuencia, un manejo más eficaz (1,3,6).

Metodología

Esta revisión narrativa se desarrolló con el objetivo de integrar la evidencia científica disponible sobre la miocarditis pediátrica en el contexto de infecciones virales, los mecanismos inmunológicos involucrados y el impacto del inflammasoma NLRP3 en la inflamación cardíaca. Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed, Scopus, Nature, Scielo, ScienceDirect y Google Scholar. Se incluyeron artículos publicados entre enero de 2000 y enero de 2025, en

inglés y español, que abordaran la relación entre infecciones virales (HHV-6, enterovirus, parvovirus B19), mecanismos inmunológicos y daño tisular cardíaco. Los términos de búsqueda fueron definidos previamente por los autores, empleando operadores booleanos, y los estudios fueron seleccionados con base en criterios de inclusión centrados en estudios pediátricos, clínicos, experimentales y revisiones sistemáticas. Se excluyeron investigaciones en población adulta o sin relación con inflamación o infección viral. El análisis se enfocó en identificar patrones comunes en la modulación inmune y el daño cardíaco, así como en evaluar factores sociales y laborales asociados.

Resultados

1.a Modulación inmunitaria y daño tisular por el HHV-6

El virus del herpes humano tipo 6 (HHV-6) posee una notable capacidad para infectar diferentes tipos celulares del sistema inmunitario, tanto de forma productiva como no productiva, siendo los linfocitos T CD4+ su principal objetivo, lo que compromete funciones esenciales de la inmunidad adaptativa. También se ha observado su capacidad para invadir células efectoras citotóxicas, como los linfocitos T CD8+ y las células NK, sobre todo en el caso de la variante HHV-6A (15, 16, 17, 18). En células presentadoras de antígeno como los macrófagos y las células dendríticas, la infección suele ser no productiva, pero con consecuencias inmunopatológicas relevantes, entre las cuales destaca la inhibición de la producción de interleucina 12 (IL-12), una citoquina crucial para la polarización hacia respuestas Th1. Adicionalmente, el HHV-6 manipula la expresión de receptores celulares, citoquinas y quimioquinas, lo que le confiere un alto grado de evasión inmunitaria y, simultáneamente, provoca un daño tisular colateral significativo, especialmente en el tejido cardíaco (16, 17, 18).

Existen dos variantes principales del HHV-6: la variante A, de tropismo preferente por el sistema nervioso central, ha sido asociada con enfermedades como la esclerosis múltiple y la encefalitis (19, 20); mientras que la variante B se relaciona con la roséola infantil o exantema súbito, así como con otros cuadros febriles propios de la infancia. Las diferencias en la patogenicidad y el tropismo entre ambas variantes reflejan la diversidad de manifestaciones clínicas inducidas por el HHV-6 y resaltan la importancia de su caracterización virológica en el contexto diagnóstico (18, 19, 20).

1.b Enterovirus en pediátricos inmunocompetentes

Los enterovirus (EV), incluidos diversos serotipos como los coxsackievirus, establecen una interacción

compleja con el sistema inmune de los pacientes pediátricos inmunocompetentes, donde participan tanto mecanismos innatos como adaptativos. Inicialmente, la detección viral es mediada por receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que activan una respuesta antiviral inmediata, lo que ayuda a contener la infección en las fases iniciales (21, 22, 23, 24). La fase adaptativa implica la producción de anticuerpos específicos, con aparición temprana de IgM seguida por la generación de IgG, responsables de neutralizar partículas virales, promover la opsonización y activar el complemento para eliminar células infectadas (21, 22, 23, 24). No obstante, esta respuesta puede ser insuficiente o desregulada, favoreciendo complicaciones como la miocarditis crónica o la diabetes tipo 1, relacionadas con infecciones persistentes (21, 23, 24). Además, los enterovirus desarrollan estrategias para evadir la inmunidad humoral, como la formación de complejos con anticuerpos no neutralizantes que permiten la entrada del virus mediante el receptor Fc y desencadenan una respuesta del complemento exacerbada. Este fenómeno de “mejora dependiente de anticuerpos” ha sido descrito en modelos experimentales, reflejando la sofisticación de los mecanismos de evasión viral (21, 22, 23, 24).

1.c Parvovirus B19 y respuesta inmune en pediátricos

El parvovirus B19, un virus de ADN monocatenario con tropismo por las células progenitoras eritroides, desencadena una respuesta inmune predominantemente humoral en pacientes pediátricos inmunocompetentes. En las fases iniciales, se genera una respuesta IgM contra la proteína VP2, seguida por la producción de IgG, que confiere protección duradera y previene reinfecciones (25, 26, 27). Durante la viremia, la infección puede ocasionar una reducción temporal de reticulocitos y niveles de hemoglobina, situación que se revierte con la acción inmunitaria que controla la replicación viral (28, 29). Además, se activa una respuesta celular Th1 mediante la presentación antigénica a linfocitos T CD4+ a través del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, lo que contribuye a la resolución de la infección. En la mayoría de los casos, el proceso es autolimitado, aunque pueden aparecer manifestaciones inmunológicas como exantemas o artralgias (25, 26, 27).

1.d Pericarditis aguda, modelos experimentales y mecanismos inflamatorios

Para estudiar la pericarditis aguda, se ha desarrollado un modelo murino con la inyección intrapericárdica de zimosán A, un activador del inflammasoma NLRP3 (30, 31, 32, 33). Este modelo reproduce hallazgos clínicos como el derrame y el engrosamiento pericárdico, mediado por

la activación de IL-1 α , IL-1 β e IL-18. El modelo también permite observar la participación de macrófagos pericárdicos GATA6+, así como el rol inmunomodulador del tejido adiposo pericárdico, donde se involucran células B y neutrófilos en la inflamación y la fibrosis (30, 31). El inflammasoma NLRP3, constituido por la proteína NLRP3, ASC y caspasa-1, detecta señales de daño como restos celulares e infecciones virales. Su activación desencadena la maduración de IL-1 β , fundamental en la respuesta inflamatoria pericárdica. Intervenciones como anakinra, IL-1 trap y colchicina han demostrado eficacia en este modelo, apoyando su papel en el diseño de estrategias terapéuticas dirigidas (30, 32, 33).

1.e Diagnóstico y manejo de miocarditis pediátrica

La miocarditis pediátrica requiere un enfoque diagnóstico integral que combine clínica, biomarcadores, técnicas de imagen y pruebas moleculares. La presentación varía desde síntomas inespecíficos como fatiga o fiebre, hasta formas graves con shock cardiogénico y muerte súbita, especialmente en adolescentes deportistas (33, 34, 35, 36). Biomarcadores como troponinas, BNP y NT-proBNP son útiles, aunque no específicos. La resonancia magnética cardíaca, mediante secuencias en T2 y realce tardío con gadolinio, permite caracterizar inflamación y necrosis miocárdica. La detección de genoma viral mediante PCR también resulta fundamental para determinar etiología (34, 35, 36).

El manejo clínico incluye vigilancia estrecha del estado hemodinámico, uso de milrinona como inotrópico de elección, y agentes vasoactivos como epinefrina o dopamina en casos de hipotensión. En pacientes graves, el soporte circulatorio mecánico (ECMO, VAD) puede ser determinante para la supervivencia. Se ha documentado que hasta un 23% de los casos requieren MCS en la fase aguda (39, 40, 41).

Respecto a la inmunoterapia, IVIG y corticosteroides se emplean especialmente en la fase autoinmune, aunque los resultados aún no son concluyentes. El enfoque terapéutico debe ser individualizado, en colaboración con infectólogos e inmunólogos pediátricos (37, 38, 39, 40).

1.f Etiología de la pericarditis

Aunque la mayoría de las pericarditis se clasifican como idiopáticas, se presume una etiología viral o autoinmune. Los enterovirus, herpesvirus, parvovirus B19, VIH e influenza son causas frecuentes. Mycobacterium tuberculosis representa la causa bacteriana más importante, mientras que infecciones fúngicas y parasitarias son raras y limitadas a pacientes inmunosuprimidos (40, 41, 42). Entre las causas no infecciosas, destacan enfermedades autoinmunes como LES, artritis

reumatoide y síndrome de Sjögren. Otras etiologías incluyen neoplasias, complicaciones postquirúrgicas, trauma, reacciones a fármacos (como hidralazina, minoxidil), radiación y condiciones metabólicas como la uremia (41, 42).

1.g Manejo de la pericarditis pediátrica

El tratamiento de primera línea para la pericarditis incluye AINE, respaldados por las guías europeas de 2015 y la práctica clínica, donde se utilizan en más del 70% de las hospitalizaciones por pericarditis idiopática (40, 42). La colchicina ha demostrado eficacia al reducir la tasa de recurrencias de 3,7 a 1,4 episodios por año, siendo especialmente útil en casos dependientes de esteroides (42, 45, 46). El uso de corticosteroides, si bien eficaz en algunos contextos, se asocia con una mayor tasa de recurrencias (93,2 por 100 pacientes-año), por lo que debe reservarse para casos refractarios o con derrames significativos (42, 43). La administración intrapericárdica de metilprednisolona y luego prednisolona oral ha mostrado beneficios en contextos seleccionados (41, 42, 43).

La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) ha sido efectiva en pacientes resistentes a AINE, esteroides y colchicina, reduciendo la necesidad de esteroides y controlando brotes de la enfermedad (47, 48, 49). Por su parte, los agentes anti-TNF α como etanercept y adalimumab han inducido remisión completa en casos refractarios, aportando una herramienta prometedora al arsenal terapéutico (42, 50, 51, 52).

Anakinra, inhibidor del receptor de IL-1, ha logrado reducir las recurrencias de 4,3 a 0,1 episodios por año. En casos de intolerancia o reacciones adversas, se ha utilizado canakinumab con resultados aceptables, aunque con algunos casos de recurrencia al suspender anakinra (42, 53).

Finalmente, en casos extremos, la pericardiectomía puede ser una opción definitiva. Estudios han documentado una resolución completa de los síntomas en el 89% de los casos tras un año de seguimiento, luego de haber recibido múltiples líneas terapéuticas previas (54). Este artículo se basa en investigaciones previas sobre pericarditis aguda y miocarditis pediátrica, utilizando enfoques terapéuticos innovadores y biomarcadores clave, se crea esta tabla para los lectores, fue diseñada bajo la experiencia de todos los autores. **VER TABLA NO-3 Y 4.**

Discusión

La miocarditis pediátrica es una enfermedad multifactorial, con infecciones virales como el HHV-6, enterovirus y parvovirus B19 desempeñando roles cruciales en su desarrollo. En especial, los lactantes presentan una mayor susceptibilidad

debido a la inmadurez de su sistema inmunológico. La interacción entre factores genéticos, ambientales e infecciones virales aumenta el riesgo de daño tisular y complicaciones. El diagnóstico temprano y el manejo adecuado son esenciales para reducir la morbilidad y mejorar los resultados en pacientes pediátricos con miocarditis viral.

Discussion

Pediatric myocarditis is a multifactorial disease in which viral infections—such as human herpesvirus 6 (HHV-6), enteroviruses, and parvovirus B19—play critical roles in its pathogenesis. Infants, in particular, exhibit increased susceptibility due to the immaturity of their immune systems. The interplay between genetic predispositions, environmental exposures, and viral infections contributes to the risk of myocardial tissue damage and subsequent complications. Early diagnosis and timely management are essential to reduce morbidity and improve clinical outcomes in pediatric patients affected by viral myocarditis.

Conclusión

La miocarditis pediátrica continúa siendo un desafío en salud pública, especialmente en lactantes inmunocomprometidos. La identificación de factores de riesgo, como las infecciones virales, es clave para el manejo adecuado de la enfermedad. Los avances en la investigación sobre el papel del inflammasoma NLRP3 y la modulación inmune ofrecen nuevas oportunidades para tratar la pericarditis aguda y la miocarditis viral. Sin embargo, se necesita más investigación para mejorar las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento en esta población vulnerable.

Conclusion

Pediatric myocarditis remains a significant public health challenge, especially among immunocompromised infants. Identifying key risk factors—most notably viral infections—is fundamental to implementing appropriate management strategies. Advances in understanding the role of the NLRP3 inflammasome and immune modulation present promising avenues for the treatment of acute pericarditis and viral myocarditis. Nonetheless, further research is necessary to enhance prevention, diagnostic accuracy, and therapeutic approaches tailored to this vulnerable population.

ANEXOS. TABLAS

Tabla No-3. En la presenta tabla se sintetiza el tema de pericarditis aguda y miocarditis pediátrica encontrada en la revisión bibliográfica. Autoría Propia de los autores.

EVIDENCIA CIENTÍFICA		REFERENCIAS
Modelo experimental de pericarditis aguda	La inyección intrapericárdica de zimosán A induce inflamación y derrame pericárdico, activando el inflammasoma NLRP3 y liberando citoquinas proinflamatorias.	(30, 31, 32, 33)
Eficacia de terapias antiinflamatorias	El ibuprofeno, colchicina y anticuerpos contra IL-1 son efectivos, aunque con variabilidad en los resultados.	(30)
Mecanismos celulares en la pericarditis aguda	Identificación de macrófagos pericárdicos que expresan GATA6 y el papel del tejido adiposo en la respuesta inmune.	(30, 31)
Inflammasoma NLRP3 en pericarditis aguda	La activación del inflammasoma NLRP3 y la liberación de IL-1 β son cruciales en la pericarditis aguda.	(32, 33)
Tratamientos dirigidos para la pericarditis aguda	Anakinra y colchicina bloquean el inflammasoma NLRP3, mejorando los marcadores inflamatorios y reduciendo la inflamación.	(32, 33)
Diagnóstico de miocarditis pediátrica	Uso de biomarcadores (troponinas, BNP) y resonancia magnética cardíaca para diagnóstico preciso.	(33, 34, 35)
Manejo de miocarditis pediátrica	Terapias inotrópicas como milrinona y soporte circulatorio mecánico son esenciales en casos graves.	(39, 40, 41)
Colchicina en pericarditis recurrente	Eficaz para reducir la tasa de recurrencia, pasando de 3.7 episodios a 1.4 por año.	(42, 45)
Uso de inmunoglobulina intravenosa (IgIV)	IgIV útil en pericarditis recurrente resistente a otros tratamientos, reduciendo la necesidad de esteroides.	(42, 47, 48, 49)
Anti-TNF α en casos refractarios	Agentes biológicos como etanercept y adalimumab son efectivos en pericarditis recurrente resistente a otros tratamientos.	(50, 51, 52)

Tabla No-4: Frecuencia General: Miocarditis pediátrica: Los virus como el enterovirus y el Cocksackievirus son las causas más comunes, seguidos del adenovirus, y algunos otros virus como la influenza y los virus herpes también contribuyen. Pericarditis aguda: El Cocksackievirus, el adenovirus y el enterovirus son las causas más comunes, con infecciones bacterianas como Streptococcus pneumoniae y Mycoplasma menos frecuentes. Autoría Propia de los autores. Adaptado del libro: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 9ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

CAUSA	PERICARDITIS AGUDA	MIOCARDITIS PEDIÁTRICA
Viral		
Cocksackievirus	Común	
Adenovirus	Común	Menos común
Enterovirus	Común	
Echovirus	Menos común	
Influenza (A y B)		
Virus Herpes (por ejemplo, HSV, CMV)		
Virus Epstein-Barr		
Virus del Herpes Humano 6		

CAUSA	PERICARDITIS AGUDA	MIOCARDITIS PEDIÁTRICA
Bacterial		
Streptococcus pneumoniae	Menos común	
Mycoplasma		
Tuberculosis (Mycobacterium)	Raramente	
Fúngica		
Histoplasma	Raramente	
Aspergillus		
Otros (Parasitarios, Protozoos, Espiroquetas)		
Leptospira	Raramente	
Trypanosoma cruzi (Enfermedad de Chagas)		

Publicación

Este artículo no ha sido presentado en forma de comunicación oral o escrita en ningún congreso o jornada científica.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Declaración sobre Inteligencias Artificial Generativa

Los autores declaran que no se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial generativa durante la concepción, redacción, análisis o edición de este manuscrito. Todo el contenido, incluyendo el desarrollo conceptual, la estructura editorial y la redacción final, fue elaborado exclusivamente por los autores humanos. Esta declaración se realiza en cumplimiento con las directrices establecidas por Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE.

Declaración de contribuciones de autoría

AKLN: Revisión crítica de literatura en cuidados paliativos, análisis de implicaciones clínicas en pacientes crónicos, redacción de secciones sobre enfoque humanizado, edición preliminar del manuscrito.

JACL: Integración de hallazgos clínicos, búsqueda bibliográfica estructurada, análisis de correlaciones fisiopatológicas, redacción de discusión y revisión final.

JWG: Análisis en promoción y prevención del riesgo cardiovascular, curación de datos, apoyo en la contextualización epidemiológica, redacción de secciones aplicadas a salud pública.

LCG: Conceptualización general del manuscrito, análisis pediátrico y clínico transversal, supervisión académica, validación de contenido científico y edición final del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang YD, Chen N, Wang QY, Li H, Zhang SY, Xia TH, He YE, Rong X, Wu TT, Wu RZ. Global, regional, and national burden of myocarditis in children aged 0-14 years, 1990-2021: analysis for the global burden of disease study 2021. Front Public Health. 2024 Dec 20;12:1504586. doi: 10.3389/fpubh.2024.1504586. PMID: 39758202; PMCID: PMC11695415.

2. Williams JL, Jacobs HM, Lee S. Pediatric Myocarditis. Cardiol Ther. 2023 Jun;12(2):243-260. doi: 10.1007/s40119-023-00309-6. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36906691; PMCID: PMC10008072.

3. Golpour A, Patriki D, Hanson PJ, McManus B, Heidecker B. Epidemiological Impact of Myocarditis. *J Clin Med*. 2021 Feb 5;10(4):603. doi: 10.3390/jcm10040603. PMID: 33562759; PMCID: PMC7915005.
4. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1562. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32226-1. PMID: 33069326; PMCID: PMC7567026.
5. Zhang K, Kan C, Han F, Zhang J, Ding C, Guo Z, Huang N, Zhang Y, Hou N, Sun X. Global, Regional, and National Epidemiology of Diabetes in Children From 1990 to 2019. *JAMA Pediatr*. 2023 Aug 1;177(8):837-846. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2023.2029. PMID: 37399036; PMCID: PMC10318549.
6. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024 May 18;403(10440):2133-2161. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38642570; PMCID: PMC11122111.
7. Pomiatto E, Perrone MA, Palmieri R, Gagliardi MG. Pediatric Myocarditis: What Have We Learnt So Far? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 May 3;9(5):143. doi: 10.3390/jcdd9050143. PMID: 35621854; PMCID: PMC9144089.
8. Williams, J.L., Jacobs, H.M. & Lee, S. Pediatric Myocarditis. *Cardiol Ther* 12, 243–260 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40119-023-00309-6>
9. Caforio ALP, Malipiero G, Marcolongo R, Illiceto S. Myocarditis: A Clinical Overview. *Curr Cardiol Rep*. 2017 Jul;19(7):63. doi: 10.1007/s11886-017-0870-x. PMID: 28540649.
10. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today*. 1993 Sep;14(9):426-30. doi: 10.1016/0167-5699(93)90244-F. PMID: 8216719.
11. Caforio AL, Illiceto S. Genetically determined myocarditis: clinical presentation and immunological characteristics. *Curr Opin Cardiol*. 2008 May;23(3):219-26. doi: 10.1097/HCO.0b013e-3282fbf572. PMID: 18382209.
12. Campuzano O, Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Sanchez O, Cesar S, Mademont I, Allegue C, Mates J, Pérez-Serra A, Coll M, Alcalde M, Iglesias A, Tiron C, Gallego MÁ, Ferrer-Costa C, Hospital A, Escribano C, Dasí C, Borondo JC, Castellà J, Arbelo E, Medallo J, Brugada J, Brugada R. A Genetically Vulnerable Myocardium May Predispose to Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 29;66(25):2913-2914. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.049. PMID: 26718681.
13. Seidel F, Opgen-Rhein B, Rentzsch A, Boehne M, Wannenmacher B, Boecker D, Reineker K, Grafmann M, Wiegand G, Hecht T, Kiski D, Fischer M, Papakostas K, Ruf B, Kramp J, Khalil M, Kaestner M, Steinmetz M, Fischer G, Özcan S, Freudenthal N, Schweigmann U, Hellwig R, Pickardt T, Klingel K, Messrogli D, Schubert S; MYKKE consortium. Clinical characteristics and outcome of biopsy-proven myocarditis in children - Results of the German prospective multicentre registry "MYKKE". *Int J Cardiol*. 2022 Jun 15;357:95-104. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.03.026. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35304189.
14. Casadonte JR, Mazwi ML, Gambetta KE, Palac HL, McBride ME, Eltayeb OM, Monge MC, Backer CL, Costello JM. Risk Factors for Cardiac Arrest or Mechanical Circulatory Support in Children with Fulminant Myocarditis. *Pediatr Cardiol*. 2017 Jan;38(1):128-134. doi: 10.1007/s00246-016-1493-5. Epub 2016 Nov 8. PMID: 27826709.
15. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr, Olsen EG, Schoen FJ. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1987 Jan;1(1):3-14. PMID: 3455232.
16. Lusso P. HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J Clin Virol*. 2006 Dec;37 Suppl 1:S4-10. doi: 10.1016/S1386-6532(06)70004-X. PMID: 17276368.
17. Fotheringham J, Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, Vortmeyer A, Heiss JD, Williams E, Weinstein S, Bruce DA, Gaillard WD, Sato S, Theodore WH, Jacobson S. Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS Med*. 2007 May;4(5):e180. doi: 10.1371/journal.pmed.0040180. PMID: 17535102; PMCID: PMC1880851.
18. Ho HT, Peischard S, Strutz-Seebohm N, Seebohm G. Virus-Host Interactions of Enteroviruses and Parvovirus B19 in Myocarditis. *Cell Physiol Biochem*. 2021 Nov 18;55(6):679-703. doi: 10.33594/000000470. PMID: 34791861.
19. Mori Y, Yamanishi K. HHV-6A, 6B, and 7: pathogenesis, host response, and clinical disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., editors. *Human Herpesviruses: Biology,*

- Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47394/>
20. Ahlqvist J, Fotheringham J, Akhyani N, Yao K, Fogdell-Hahn A, Jacobson S. Differential tropism of human herpesvirus 6 (HHV-6) variants and induction of latency by HHV-6A in oligodendrocytes. *J Neurovirol*. 2005 Aug;11(4):384-94. doi: 10.1080/13550280591002379. PMID: 16162481; PMCID: PMC7095087.
21. Bopegamage S. Enterovirus infections: Pivoting role of the adaptive immune response. *Virulence*. 2016 Jul 3;7(5):495-7. doi: 10.1080/21505594.2016.1175701. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27058267; PMCID: PMC5026793.
22. Zhang Y, Li J, Li Q. Immune Evasion of Enteroviruses Under Innate Immune Monitoring. *Front Microbiol*. 2018 Aug 14;9:1866. doi: 10.3389/fmicb.2018.01866. PMID: 30154774; PMCID: PMC6102382.
23. Pathinayake PS, Hsu AC, Wark PA. Innate Immunity and Immune Evasion by Enterovirus 71. *Viruses*. 2015 Dec 14;7(12):6613-30. doi: 10.3390/v7122961. PMID: 26694447; PMCID: PMC4690884.
24. Wells AI, Coyne CB. Enteroviruses: A Gut-Wrenching Game of Entry, Detection, and Evasion. *Viruses*. 2019 May 21;11(5):460. doi: 10.3390/v11050460. PMID: 31117206; PMCID: PMC6563291.
25. Florea AV, Ionescu DN, Melhem MF. Parvovirus B19 infection in the immunocompromised host. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 May;131(5):799-804. doi: 10.5858/2007-131-799-PBIITI. PMID: 17488170.
26. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Jul;15(3):485-505. doi: 10.1128/CMR.15.3.485-505.2002. PMID: 12097253; PMCID: PMC118081.
27. Pandey S. Human parvovirus B19 infection in an immunocompromised host. *Clin Case Rep*. 2020 Sep 16;8(12):3610-3611. doi: 10.1002/ccr3.3313. PMID: 33364002; PMCID: PMC7752362.
28. Umene K, Nunoue T. Current molecular epidemiology and human parvovirus B19 infection. *Pathol Biol (Paris)*. 2002 Jun;50(5):285-94. doi: 10.1016/s0369-8114(02)00305-x. PMID: 12116847.
29. Servant-Delmas A, Lefrère JJ, Morinet F, Pillet S. Advances in human B19 erythrovirus biology. *J Virol*. 2010 Oct;84(19):9658-65. doi: 10.1128/JVI.00684-10. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20631151; PMCID: PMC2937825.
30. Silvestre JS. Modeling Acute Pericarditis: An Inflammatory Step Toward Tailored Therapeutic Strategies. *JACC Basic Transl Sci*. 2021 Feb 22;6(2):151-153. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.12.005. PMID: 33688858; PMCID: PMC7907628.
31. Wang J, Kubes P. A Reservoir of Mature Cavity Macrophages that Can Rapidly Invade Visceral Organs to Affect Tissue Repair. *Cell*. 2016 Apr 21;165(3):668-78. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.009. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062926.
32. Mauro AG, Bonaventura A, Vecchié A, Mezzaroma E, Carbone S, Narayan P, Potere N, Cannatà A, Paolini JF, Bussani R, Montecucco F, Sinagra G, Van Tassel BW, Abbate A, Toldo S. The Role of NLRP3 Inflammasome in Pericarditis: Potential for Therapeutic Approaches. *JACC Basic Transl Sci*. 2021 Feb 22;6(2):137-150. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.11.016. PMID: 33665514; PMCID: PMC7907621.
33. Vecchié A, Del Buono MG, Chiabrando GJ, Dentali F, Abbate A, Bonaventura A. Interleukin-1 and the NLRP3 Inflammasome in Pericardial Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Oct 1;23(11):157. doi: 10.1007/s11886-021-01589-x. PMID: 34599390; PMCID: PMC8485973.
34. Messroghli DR, Pickardt T, Fischer M, Ongen-Rhein B, Papakostas K, Böcker D, Jakob A, Khalil M, Mueller GC, Schmidt F, Kaestner M, Udink Ten Cate FEA, Wagner R, Ruf B, Kiski D, Wiegand G, Degener F, Bauer UMM, Friede T, Schubert S; MYKKE Consortium. Toward evidence-based diagnosis of myocarditis in children and adolescents: Rationale, design, and first baseline data of MYKKE, a multicenter registry and study platform. *Am Heart J*. 2017 May;187:133-144. doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.027. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28454797.
35. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, Shah RV, Sims DB, Thiene G, Vardeny O; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Feb 11;141(6):e69-e92. doi: 10.1161/CIR.0000000000000745. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31902242.
36. Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med*. 2009 Oct;27(8):942-7. doi: 10.1016/j.ajem.2008.07.032. PMID: 19857412.
37. Avula S, Madsen N. Management of acute pericarditis. *Curr Opin Cardiol*. 2023 Jul 1;38(4):364-368. doi: 10.1097/HCO.0000000000001056. Epub 2023 Apr 10. PMID: 37115909.

38. Schwier NC, Stephens K, Johnson PN. Management of Idiopathic Viral Pericarditis in the Pediatric Population. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2022;27(7):595-608. doi: 10.5863/1551-6776-27.7.595. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36186249; PMCID: PMC9514766.
39. Shahid, R., Jin, J., Hope, K. et al. Pediatric Pericarditis: Update. *Curr Cardiol Rep* 25, 157–170 (2023). <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01839-0>
40. Ogunbayo GO, Elayi SC, Ha LD, Olorunfemi O, Elbadawi A, Saheed D, Sorrell VL. Outcomes of Heart Block in Myocarditis: A Review of 31,760 Patients. *Heart Lung Circ.* 2019 Feb;28(2):272-276. doi: 10.1016/j.hlc.2017.12.005. Epub 2017 Dec 24. PMID: 29402690.
41. Law YM, Lal AK, Chen S, Čiháková D, Cooper LT Jr, Deshpande S, Godown J, Grosse-Wortmann L, Robinson JD, Towbin JA; American Heart Association Pediatric Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young and Stroke Council. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021 Aug 10;144(6):e123-e135. doi: 10.1161/CIR.0000000000001001. Epub 2021 Jul 7. Erratum in: *Circulation.* 2021 Aug 10;144(6):e149. doi: 10.1161/CIR.0000000000001011. PMID: 34229446.
42. Shahid R, Jin J, Hope K, Tunuguntla H, Amdani S. Pediatric Pericarditis: Update. *Curr Cardiol Rep.* 2023 Mar;25(3):157-170. doi: 10.1007/s11886-023-01839-0. Epub 2023 Feb 7. PMID: 36749541; PMCID: PMC9903287.
43. Perrone A, Castrovilli A, Piazzolla G, Savino S, D'Introno A, Sabbà C. Corticosteroids for Acute and Recurrent Idiopathic Pericarditis: Unexpected Evidences. *Cardiol Res Pract.* 2019 Dec 16;2019:1348364. doi: 10.1155/2019/1348364. PMID: 31929897; PMCID: PMC6942830.
44. Ferrara G, Petrillo MG, Giani T, Marrani E, Filippeschi C, Oranges T, Simonini G, Cimaz R. Clinical Use and Molecular Action of Corticosteroids in the Pediatric Age. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 21;20(2):444. doi: 10.3390/ijms20020444. PMID: 30669566; PMCID: PMC6359239.
45. Alsabri, M., Elsayed, S.M., Elsnhory, A.B. et al. Efficacy and Safety of Colchicine in Pediatric Pericarditis: A Systematic Review and Future Directions. *Pediatr Cardiol* (2024). <https://doi.org/10.1007/s00246-024-03606-6>
46. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demichelis B, Pomari F, Moratti M, Gaschino G, Giammaria M, Ghisio A, Belli R, Trincherio R. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation.* 2005 Sep 27;112(13):2012-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542738. PMID: 16186437.
47. Arumugham VB, Rayi A. Intravenous Immunglobulin (IVIg) [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554446/>
48. Katragkou A, Roilides E, Walsh TJ. Role of Immunoglobulin Therapy to Prevent and Treat Infections. *Management of Infections in the Immunocompromised Host.* 2018 Jun 19:339–58. doi: 10.1007/978-3-319-77674-3_17. PMCID: PMC7123824.
49. AlQadri NG, AlNooh B, AlTewerki MM, Almotairi A, Alajlan S. Intravenous Immunoglobulin in the Management of Lupus Erythematosus Panniculitis. *Cureus.* 2020 Jan 27;12(1):e6790. doi: 10.7759/cureus.6790. PMID: 32025447; PMCID: PMC6988482.
50. Schwier NC, Tsui J, Perrine JA, Guidry CM, Matthew J. Current pharmacotherapy management of children and adults with pericarditis: Prospectus for improved outcomes. *Pharmacotherapy.* 2021 Dec;41(12):1041-1055. doi: 10.1002/phar.2640. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34669979.
51. Forrest CB, Crandall WV, Bailey LC, Zhang P, Joffe MM, Colletti RB, Adler J, Baron HI, Berman J, del Rosario F, Grossman AB, Hoffenberg EJ, Israel EJ, Kim SC, Lightdale JR, Margolis PA, Marsolo K, Mehta DI, Milov DE, Patel AS, Tung J, Kappelman MD. Effectiveness of anti-TNF α for Crohn disease: research in a pediatric learning health system. *Pediatrics.* 2014 Jul;134(1):37-44. doi: 10.1542/peds.2013-4103. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24935993; PMCID: PMC4531278.
52. Bergmann KR, Kharbanda A, Haveman L. Myocarditis And Pericarditis In The Pediatric Patient: Validated Management Strategies. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2015 Jul;12(7):1-22; quiz 23. PMID: 26197653.
53. Signa S, D'Alessandro M, Consolini R, Miniaci A, Bustaffa M, Longo C, Tosca MA, Bizzi M, Caorsi R, Mendonça LO, Pession A, Ravelli A, Gattorno M. Failure of anti Interleukin-1 β monoclonal antibody in the treatment of recurrent pericarditis in two children. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020 Jun 16;18(1):51. doi: 10.1186/s12969-020-00438-5. PMID: 32546242; PMCID: PMC7298800.
54. Khandaker MH, Schaff HV, Greason KL, Anavekar NS, Espinosa RE, Hayes SN, Nishimura RA, Oh JK. Pericardiectomy vs medical management in patients with relapsing pericarditis. *Mayo Clin Proc.* 2012 Nov;87(11):1062-70. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.05.024. PMID: 23127733; PMCID: PMC3541868.