

## ASPECTE MOLECULARE ȘI IMUNOLOGICE ALE CARDIOMIOPATIEI DILATATIVE ÎN PEDIATRIE

Dr. Bogdan Istrate<sup>1</sup>, Dr. Steluța Boroghină<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină, Departamentul de Boli Cardiovasculare  
și Chirurgie Cardiacă Experimentală, Universitatea din Leuven, Belgia  
<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Clinica de Pediatrie,  
Spitalul Clinic Fundeni, București

### REZUMAT

Prezentul articol încearcă să descrie pe scurt anumite particularități moleculare și imunologice ale cardiomiopatiei dilatative la copii, fără a insista prea mult asupra aspectelor pur clinice. Scopul principal este acela de a aduce noi informații în diagnosticul molecular al acestui tip de cardiomiopatie și de a înțelege mecanismele de patologie moleculară.

**Cuvinte cheie:** cardiologie, miopatie, pediatrie, imunologie, mecanism molecular

Cardiomiopatia dilatativă (DCM) este cauza insuficienței cardiace și, în unele cazuri, indicația pentru transplant cardiac. Miocardita, este o leziune inflamatorie a miocardului iar etiologia suspectată ar putea fi: idiopatică, infecțioasă/autoimună, putând fi vindecată sau, dimpotrivă, să conducă la cardiomiopatie dilatativă (1).

Atingerea imunologică a fost implicată într-un număr de sindroame clinice ce afectează inima și vasele de sânge. Printre mecanismele propuse, notăm: (a) un răspuns imunitar deficitar ce se desfășoară la nivelul leziunii; (b) reactivitatea autoimună care ar putea să fie celular-mediată (precum în arterita cu celule gigante), sau umoral mediată (precum în vasculita din boala serului sau alte sindroame înrudite); (c) reactivitate încrucișată între antigenii independenți, atunci când un antigen străin declanșează un răspuns imunitar către o proteină structural-nativă sau către vascularizația inimii (în bolile cardio-reumatismale); (d) depunerea de complexe imune (precum cea întâlnită în poliartrita nodoasă). Rezultatul final va fi leziunea inflamatorie localizată la nivelul inimii și vasculaturii sale.

Potrivit (1), cardiomiopatiile au fost definite în raport cu hemodinamica și micro/macropatologia

lor, clasificate în cinci forme majore: dilatative (DCM), hipertrofice (HCM), restrictive (RCM), de ventricul drept (RVCM) și cardiomiopatii non-clasificabile (NCCM). Mai mult decât atât, definirea recentă WHO/WHF include, de asemenea, pe lângă cardiomiopatiile specifice, cardiomiopatia inflamatorie ca entitate distinctă, definită ca și cardiomiopatie în asociere cu alte disfuncții cardiace. Formele idiopatice, autoimune și infecțioase au fost recunoscute. De asemenea, cardiomiopatiile constituie un grup de afecțiuni în care însuși implicarea mușchiului cardiac este principala caracteristică.

Dacă o cardiomiopatie capătă o formă progresivă de manifestare, atunci aceasta poate să ducă spre insuficiență de pompă sistolică ce poate fi însoțită sau precedată de o deteriorare a complianței diastolice.

La copii, forma cea mai întâlnită este aceea a cardiomiopatiei de etiologie virală, în care aspectul clinic major este reprezentat de persistența virusului în cordul hipertrofiat. Poate fi însoțită de inflamație a miocardului și din acest motiv putem vorbi despre „cardiomiopatia virală inflamatorie”.

În cardiomiopatia dilatativă, factorii compromițători sunt:

Adresa de corespondență:

Dr. Istrate Bogdan, University of Leuven, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Diseases, Division of Experimental Cardiosurgery. Campus Gasthuisberg, O&N1, Herestraat 49, B-3000, Leuven, Belgium.  
e-mail: bogdan\_ellis@yahoo.com

- Inflamația miocardului – autoimună, virală și/sau post virală, mediată de limfocitele T-citotoxice, limfocitele natural-killer, macrofage (2).
- Mediatori ai inflamației și efectul lor loco-regional, activarea i-NOS, citochinele eliberate de infiltratul limfocitar, macrofage și celule endoteliale.
- Interacțiuni ale anticorpilor împotriva receptorului  $\beta$ , miolelei, proteine ale receptorilor membranari, membranelor mitocondriilor, microzomilor sau enzime (3).
- Toxine care compromit mecanismele de transport membranar: alcoolul, compuși din grupul antraciclinelor, cocaine etc.
- Defecte ale proteinelor din matricea musculară: distrofina, laminina.

Implicarea mitocondrială este frecvent observată în formele pediatrice de cardiomiopatie dilatativă.

*Simptome:* unii copii pot fi asimptomatici, chiar dacă, de exemplu, dilatația ventriculului stâng există de luni sau ani de zile. Alte simptome se pot dezvolta și manifesta gradual în timp, cea mai comună fiind insuficiența sistolică a ventriculului stâng și insuficiența cardiacă dreaptă.

### CRITERII HISTOLOGICE PENTRU DIAGNOSTICUL MIOCARDITEI

Deja se știe că fără biopsie de endomiocard, diagnosticul unei cardiomiopatii dilatative nu poate fi complet. Tabloul inflamator poate descrie: *fibroză/non-fibroză* (gradul 0), *fibroză ușoară/discretă* (gradul 1), *fibroză moderată* (gradul 2), *fibroză severă* (gradul 3). Distribuția puseului inflamator ar trebui evidențiată ca și *enocardică, de înlocuire, sau interstițială*. Terminologia corectă, actuală, ne poate oferi o bună argumentare a diagnosticului histologic (1).

#### Prima biopsie

- *Miocardită acută/activă:* infiltrat clar delimitat (difuz, local, confluent). Necroză, degradare, fibroză, dacă este graduală.
- *Miocardita cronică:* necroză/degradare care de obicei nu sunt evidente. Infiltratul poate fi cuantificat prin studii imunohistochimice.
- *Non-miocardită:* fără infiltrat celular.

#### Biopsii ulterioare

- *Miocardita persistentă/evolutivă:* miocardita acută sau cronică
- *Miocardita în rezoluție/spre vindecare:* procesele imunitare sunt rare (difuze), în comparație cu cele din cadrul primei biopsii.

### Imunologie și imunogenetică

Cu toate că un mecanism imunitar participă clar la o leziune tisulară, stimulul care inițiază mecanismul este adesea necunoscut. O varietate de agenți non-infecțioși pot, de asemenea, să aibă impact asupra inimii, mimând o miocardită la examenul histopatologic și de obicei soldându-se cu o distrucție permanentă a miocardului. Mușchiul cardiac este principalul organ afectat în cardiomiopatia dilatativă și de aceea trebuie să testăm veridicitatea unei ipoteze autoimune pentru a ști dacă această formă de cardiomiopatie îndeplinește criteriile unei boli autoimune cu specificitate de organ.

#### Complexul major de histocompatibilitate

Antigenele complexului major de histocompatibilitate (HLA în specia umană) sunt cei mai importanți mediatori ai rejecției unui transplant. Antigenul HLA-DR4 pare a fi susceptibil în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. La copiii cu predispoziție genetică, studiile eligibile au inclus următoarele criterii: studiile caz-control, evaluarea prin imunofenotipare a alelelor HLA-DR4 și riscului de cardiomiopatie idiopatică (4).

#### Anticorpi circulanți în cardiomiopatia dilatativă (muscular-specifici)

- ASA (anticorpi anti-sarcolemă): reacție pozitivă într-un procent de 47%. Metoda de detecție: imunofluorescență indirectă.
- AMLA (anticorpi anti-miolemă): 41% reacție pozitivă. Metoda de detecție: imunofluorescență indirectă.
- AFA (anticorpi anti-fibrilari): 28% reacție pozitivă. Metoda de detecție: imunofluorescență indirectă.
- IFA (anticorpi anti-interfibrilari): 32% reacție pozitivă. Metoda de detecție: imunofluorescență indirectă.
- Anticorpi anti-laminină: 73% reacție pozitivă. Metoda de detecție: ELISA.
- Anticorpi cardiac-reactivi: 59% reacție pozitivă. Metoda de detecție: imunofluorescență indirectă.
- Anticorpi anti-mitocondriali M7: 13% reacție pozitivă. Metoda de detecție: ELISA.
- ANT (anticorpi anti-translocție ai nucleotidelor adeninei): 91% reactivitate pozitivă. Metoda de detecție: SPRIA.
- Anticorpi anti-receptor  $\beta$ : 96% reacție pozitivă. Metoda de detecție: Bioanaliză.

### Alți autoanticorpi și mecanisme fiziopatologice asociate

În diferite forme ale cardiomiopatiei, spectrul unor anticorpi cu specificitate pentru mușchiul cardiac poate fi larg, chiar și limitat. Unii dintre acești anticorpi pot, de asemenea, să coexiste cu alte boli autoimune organ-specifice.

- Anticorpi anti-actină: mecanism fiziopatologic necunoscut
- Anticorpi anti-acetilcolină (ACh): bradicardie
- Anticorpi anti-endonucleari (ENA): bloc atrio-ventricular
- Anticorpi anti-nucleari (ANA): cardiomiopatie mediată prin complexe imune
- Anticorpi anti-vimentină
- Anticorpi anti-laminină 1
- Anticorpi anti-desmină

### AUTOIMUNITATEA UMORALĂ ÎN CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ

Studiile clinice și experimentale au demonstrat că miocardita este un candidat pentru patogeneza autoimună. De exemplu, prin metode imunologice de analiză, au fost identificați anticorpi specifici ai antigenelor sarcolemei și miofibrilelor, dar nu trebuie să ne grăbim în a considera că acești anticorpi sunt exclusiv cardiac-specifiți, deoarece ei reacționează și cu musculatura scheletică. Unele grupuri de cercetători au demonstrat prezența anticorpilor anti-adrenoreceptorului  $\beta 1$ . Identificarea lanțurilor grele  $\alpha$  și  $\beta$  ale miozinei, ca și antigeni cruciali în cardiomiopatia dilatativă, a fost, de asemenea, un instrument util în diagnosticul molecular. În plus, ANT, antigenul M7 și al receptorului  $\beta 1$  sunt autoantigenii cu specificitate cardiacă responsabili pentru miocardită. Specificitatea serologică a acestor anticorpi ar trebui investigată prin teste de sânge și serologice din probele biologice ale copiilor. Din nefericire, prea puțin se știe despre acești anticorpi în domeniul cardiologiei pediatrice.

### Observații biochimice referitoare la cardiomiopatia dilatativă: abordare enzimatică

Unele enzime sau alți efectori moleculari pot avea un impact pozitiv sau negativ asupra funcției contractilității cardiace. Alții pot servi ca și instrumente terapeutice.

**L-Carnitina** (*acidul  $\beta$ -hidroxi- $\gamma$ -trimetilaminobutiric*) este un component esențial al lanțului lung de acizi grași din mitocondrii. Deficiențele în carnitină pot să ducă spre cardiomiopatia prin deficit în carnitină. Mecanismul major responsabil

pentru aceste efecte este transportul insuficient al acizilor grași în mitocondrii, conducând în acest fel spre acumularea la nivelul citosolului a intermediarilor lipidici precum acetil-coenzima A (CoA). Deficiențele în carnitină sunt clasificate ca primare sau secundare (5).

Deficiențele primare în carnitină, apar în contextual unei boli sau a unui defect genetic, îmbrăcând următoarele forme:

- Defecte în sinteza carnitinei
- Metabolismul anormal al carnitinei la nivel renal
- Alterări ale mecanismelor de transport celular al carnitinei cu afectarea asimilării și /sau eliberării carnitinei din țesuturi
- Degradarea excesivă a carnitinei
- Absorbția intestinală deficitară a carnitinei la nou-născut și copilul mic

Din contra, de când terapia cu L-carnitină a demonstrat prevenirea sau reversia unor disfuncții cardiace (5), termenul de deficiență simptomatică este utilizat pentru descrierea acestui aspect.

Deficiențele secundare în carnitină sunt mult mai frecvente și se datorează ca și rezultat al unui număr mare de boli genetice, asociate cu defecte metabolice ale acetil coenzimei A.

Deficiența în carnitină poate fi, de asemenea, dobândită în contextual unor boli de ficat, rinichi (sindromul Fanconi, acidoză renală tubulară), naștere prematură sau dietă insuficientă (TPN cronică, sindrom de malabsorbție, formule dietetice pe bază de soia pentru sugari).

Aceste exemple ale deficienței secundare în carnitină sunt asociate cu cardiomiopatie.

**Coenzima Q10** (*Co Q10*), ca și supliment terapeutic în diverse cazuri ale formei infantile de cardiomiopatie dilatativă, dă rezultate bune, dar după câteva luni de administrare. Este contraindicată copiilor sub 12 ani. Unele studii (6) au raportat o îmbunătățire a funcției diastolice a miocardului, prin monitorizarea electrocardiografe și a ecografiei Doppler. Coenzima Q10 activează sistemul major al enzimelor antioxidante, conferind în acest fel protecție împotriva inactivării oxidative. De asemenea, poate fi recomandată ca și agent trofic și protector pentru mușchiul cardiac.

### CONCLUZII

Cardiomiopatia dilatativă la copil poate să apară din diferite maladii, uneori cu mecanism fiziopatologic necunoscut. Deoarece mușchiul cardiac și apertura sa celulară și moleculară sunt principalii actori care promovează spectrul clinic al bolii,

studiile praclinice, terapeutica și monitorizarea cardiomiopatiei ar trebui să se bazeze pe acest aspect. Copiii cu orice altă implicare a mușchiului cardiac sau alte forme de cardiomiopatie ar trebui

amănunțit evaluați în secțiile de cardiologie pediatrică, reumatologie pediatrică și imunologie pediatrică, conform managementului particular și de monitorizare a bolii.

## *Molecular and immunological aspects of dilated cardiomyopathy in pediatrics*

**Bogdan Istrate, MD<sup>1</sup>; Steluta Boroghină, MD<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*University of Leuven, Belgium, Faculty of Medicine,*

*Department of Cardiovascular Diseases, Division of Experimental Cardiosurgery*

<sup>2</sup>*University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila”, Department of Pediatrics, Clinical Institute Fundeni, Bucharest, Romania*

### ABSTRACT

This article tries briefly to describe some molecular and immunological particularities of dilated cardiomyopathy in children, without insisting too much on clinical aspects. The main purpose is to provide useful information on molecular diagnosis in this type of cardiomyopathy and to understand the molecular pathomechanism.

**Key words:** cardiology, myopathy, pediatric, immunology, molecular mechanism

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a cause of heart failure and in some cases the common indication for heart transplantation. Myocarditis is an inflammatory injury of the myocardium, and suspected etiology may be: idiopathic, infectious/autoimmune and may heal or lead to dilated cardiomyopathy (1).

Immunological injury has been implicated in a number of clinical syndromes affecting the heart and the blood vessels. Among the proposed mechanism we note: (a) defective immune responses to sites of injury, where epitopes normally are not recognized by the immune system; (b) autoimmune reactivity that could be either cell-mediated (in giant-cell arteritis, for example) or humorally mediated (as in serum-sickness vasculitis and other related syndromes); (c) cross-reaction between unrelated antigens, when a foreign antigen cause an immune response to a structural protein native to the heart or vasculature (in rheumatic heart diseases); and (d) immune complex deposition (as occurs in polyarthritis nodosa). The final result will be a local inflammatory damage to the heart and vasculature.

According to (1), the cardiomyopathies were defined by their hemodynamics and micro/macro pathology and classified in five major forms: dilated (DCM), hypertrophic (HCM), restrictive (RCM),

right ventricular (RVCM) and no classifiable cardiomyopathies (NCCM). More than this, the recent WHO/WHF definition, also include among the specific cardiomyopathies, inflammatory cardiomyopathy as a distinct entity, defined such as myocarditis in association with cardiac dysfunctions. Idiopathic, autoimmune and infectious forms of cardiomyopathy were recognized. Also, the cardiomyopathies constitute a group of diseases in which the direct involvement of the heart muscle itself is the major feature. If a cardiomyopathy gets a progressive form of manifestation, then could lead to either systolic pump failure which may be accompanied or preceded by an impairment of the diastolic compliance.

In children, most common is the viral cardiomyopathy, in which the main clinical aspect is the viral persistence in a dilated heart. It may be accompanied by myocardial inflammation, and from this reason we can talk about “*inflammatory viral cardiomyopathy*”.

In dilated cardiomyopathy, the compromising factors are:

- Myocardial inflammation: autoimmune, viral and/or post viral, mediated by cytotoxic T- lymphocytes, natural killer cells, macrophages (2).
- Inflammatory mediators and their loco regional effect, i-NOS activation, cytokines released by

the infiltrating lymphocytes, macrophages and endothelial cells.

- Interactions of the antibodies against the  $\beta$ -receptor, myolema, membrane receptor proteins, mitochondrial or microsomal membrane or enzymes (3).
- Toxins which compromise the membrane transport mechanisms: alcohol, anthracyclines, cocaine, etc.
- Dysfunction of the matrix muscle protein: dystrophin, laminin.

Mitochondrial involvement is often observed in pediatric forms.

*Symptoms:* some children may be asymptomatic, even the left ventricular dilatation exists for months or even years. Other symptoms could develop and manifest gradually in time, but the most common is the left ventricular systolic failure and right-sided heart failure.

## HISTOLOGICAL CRITERIA FOR MYOCARDITIS DIAGNOSIS

It is already known that without endomyocardial biopsy, the diagnosis of dilated cardiomyopathy cannot be completed. The inflammatory picture is described as: *fibrosis/ no fibrosis* (grade 0), *mild fibrosis* (grade 1), *moderate fibrosis* (grade 2) or *severe fibrosis* (grade 3). The distribution of the inflammatory burst should be outlined as *endocardial*, *replacement* or *interstitial*. The right terminology in use could give us a good argumentation in the histological diagnosis (1).

### First biopsy

- *Acute/active myocarditis:* clear-cut infiltrate (diffuse, local, confluent). Necrosis, degradation, fibrosis if graded.
- *Chronic myocarditis:* necrosis/degradation usually not evident. Infiltrate quantitated by immunohistochemistry.
- *No myocarditis:* no infiltrating cells.

### Subsequent biopsies

- *Persistent/ongoing myocarditis:* acute or chronic myocarditis
- *Resolving/healing myocarditis:* immunological processes are sparser than on the first biopsy.

## IMMUNOLOGY AND IMMUNOGENETICS

Although an immunological mechanism clearly participates in tissue injury, the initiating stimulus

is often obscure. A variety of noninfectious agents also act on the heart, mimicking myocarditis on histopathologic examination and often resulting in permanent myocardial damage. Heart muscle is the main organ affected in dilated cardiomyopathy and we need to test the autoimmune hypothesis in order to know if the criteria of an organ-specific autoimmune disease are fulfilled.

### Major Histocompatibility Antigen System

The major histocompatibility antigens (HLA in humans) are the most important mediators of transplant rejections. HLA-DR4 antigen seems to be susceptible in idiopathic dilated cardiomyopathy. In children with the genetic inheritance eligible studies may include the following criteria: case-control studies, evaluation of HLA-DR4 allele and idiopathic cardiomyopathy risk (4).

### Circulating Antibodies in Dilated Cardiomyopathy (Muscle Specific)

- *ASA (anti-sarcolemmal antibody):* 47% positive reaction. Method of detection: indirect immunofluorescence.
- *AMLA (anti-myolemal antibody):* 41% positive reaction. Method of detection: indirect immunofluorescence.
- *AFA (anti-fibrillary antibody):* 28% positive reaction. Method of detection: indirect immunofluorescence.
- *IFA (anti-interfibrillary antibody)-* 32% positive. Method of detection: indirect immunofluorescence.
- *Anti-laminin antibody:* 73% positive reaction. Method of detection: ELISA (enzyme linked immunosorbent assay).
- *Heart-reactive antibody:* 59% positive reaction. Method of detection: Indirect immunofluorescence.
- *Anti-mitochondrial M7 antibody:* 13% positive reactivity. Method of detection: ELISA.
- *ANT (anti-adenine nucleotide translocator antibody):* 91% positive reactivity. Method of detection: SPRIA (indirect micro solid-phase radioimmunoassay).
- *Anti- $\beta$  receptor antibody:* 96% positive reactivity. Method of detection: Bioassay.

### Other autoantibodies and associated pathomechanism

In several forms of cardiomyopathies, the spectrum of some specific cardiac muscle antibodies could be large and even very limited. Some of these

antibodies could also coexist with other autoimmune organ-specific disorders.

- Anti-actin antibody: unknown pathomechanism
- Anti- ACh antibody (anti-acetylcholine): bradycardia
- Anti-ENA antibody (anti-endonuclear): AV block
- Anti-ANA antibody (anti-nuclear): immune-complex mediated cardiomyopathy
- Anti-vimentin antibody
- Anti-laminin 1 antibody
- Anti-desmin antibody

### Humoral autoimmunity in dilated cardiomyopathy

Clinical and experimental studies showed that myocarditis is a candidate for autoimmune pathogenesis. For example, via immunological assays, there were identified antibodies to sarcolemmal and myofibrillar antigens, but we should not rush to think that they are exclusively heart-specific, because they cross-react with skeletal muscle. Several groups have demonstrated antibodies against  $\beta_1$  adrenoceptor. The identification of  $\alpha$  and  $\beta$  heavy chains of myosin as a crucial auto antigens in dilated cardiomyopathy is also a useful tool, of molecular diagnostic. In addition, ANT, the M7 antigen,  $\beta_1$ receptor are important cardiac autoantigens responsible for myocarditis. The serological specificity of these antibodies should also investigate via blood/serum tests from children blood samples. Unfortunately, little is known about these antibodies in the field of pediatric cardiology.

### Biochemical remarks related on dilated cardiomyopathy: enzymatic approach

Some enzymes or other molecular effectors could have a negative or a positive impact on the cardiac contractile function. Others may serve as therapeutic tools.

**L-Carnitine** ( $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -trimethylaminobutyric acid) is an essential component of long chain fatty acids into mitochondria. Deficiencies of carnitine could lead to carnitine-deficiency cardiomyopathy. The major mechanism responsible for these effects is the impaired fatty acid transport into mitochondria, leading in this way to the cytosolic accumulation of lipid intermediates such as acetyl coenzyme A (CoA). Deficiencies in carnitine are categorized as primary or secondary (5).

Primary carnitine deficiencies, arises from a genetic disturbance/disorder, taking the following forms:

- Defects in carnitine synthesis
- Abnormal renal handling of carnitine
- Alterations in cellular mechanisms for carnitine transport affecting uptake and/or release of carnitine from tissues
- Excessive degradation of carnitine
- Defective intestinal absorption of carnitine in newborns and infants

On the contrary, since L-carnitine therapy has been shown to prevent and reverse some cardiac dysfunctions (5), the term symptomatic carnitine-deficiency is used to describe this condition.

Secondary carnitine deficiencies are much common and arise like a result of a large number of genetic diseases, associated with defects in the acetyl CoA metabolism. Carnitine deficiency can also be acquired in a context of liver disease, renal disease (Fanconi syndrome, renal tubular acidosis), premature birth and dietary insufficiency (chronic TPN, malabsorption syndrome, soybean based infant formula). These examples of secondary carnitine deficiency are associated with cardiomyopathy.

**Coenzyme Q10** (*CoQ10*), as therapeutic supplementary tool in several cases of pediatric forms of dilated cardiomyopathy, gives good results, but after several months of administration. It is contraindicated for children less than 12 ages. Several studies (6) have reported an improvement of diastolic function of the myocardium, via electrocardiogram and echo Doppler monitoring. Coenzyme Q10 is also capable to activate major antioxidant enzyme system giving in this way, protection against oxidative inactivation. And it could be also recommended like a protective and trophic agent for the cardiac muscle.

## CONCLUSIONS

The dilated cardiomyopathy in child may arise from several diseases and sometimes with unknown pathophysiological mechanism. Since the cardiac muscle and its cellular and molecular aperture are the main actors that promote the clinical spectra of the disease, the laboratory studies, the therapeutics and monitoring should be based on these aspects. Children with any cardiac muscle involvement or several forms of cardiomyopathies should be carefully evaluated in the pediatric cardiology department, pediatric rheumatology department and pediatric immunology unit, according with a particular management and surveillance of the illness.

## REFERENCES

1. Bernahard Maisch, Anette Richter, Andrea Sandmüller, Irene Portig, Sabine Pankuweit – Inflammatory Dilated Cardiomyopathy (DCMI). *Herz* 2005; 6:30
2. Caforio A.L., Goldman J.H., Haven A.J., et al. – Evidence for autoimmunity to myosin and other heart-specific autoantigens in patients with dilated cardiomyopathy and their relatives. *Int J. Cardiol.* 1996; 54: 157-163
3. Pohlner K., Portig I., Pankuweit S., et al. – Identification of mitochondrial antigens recognized by antibodies in sera of patients with dilated cardiomyopathy by two-dimensional gel electrophoresis and protein sequencing. *Am J. Cardiol.* 1997; 80:1040-1045
4. Jin B., Ni H., Geshang Q., Li Y., Shen W., Shi H. – HLA-DR4 antigen and idiopathic dilated cardiomyopathy susceptibility: a meta-analysis involving 11.761 subjects. *Tissue Antigens* 2010; 77:107-111
5. Paulson D.J. – Carnitine deficiency-induced cardiomyopathy. *Molecular and Cellular Biochemistr* 1998; 180:33-41
6. Kocharian A., Shabaniyan R., Rafiei-Khorgani M. – Coenzyme Q10 improves diastolic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiol. Young* 2009; 19:501-506