

Kardiomiopatia połogowa – przedstawienie problemu i opis przypadków

Peripartum cardiomyopathy – description of the condition and case presentation

Małgorzata Sobieszczęńska-Matek¹, Zofia T. Bilińska², Ewa Walczak³, Grzegorz Religa⁴, Jacek Grzybowski², Witold Rużyłto², Tomasz Zieliński¹

¹ Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii, Warszawa

² I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

³ Zakład Anatomii Patologicznej, Instytut Reumatologii, Warszawa

⁴ II Klinika Kardiologii i Transplantologii, Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiologia Pol 2009; 67: 434-439

Definicja

Kardiomiopatia połogowa (ang. *peripartum cardiomyopathy*, PPM) jest postacią kardiomiopatii rozstrzeniowej (ang. *dilated cardiomyopathy*, DCM), która objawia się niewydolnością serca w ostatnim miesiącu ciąży lub w ciągu 5 miesięcy po porodzie [1, 2].

Jako przyczyny PPM wymienia się: zapalenie mięśnia sercowego, autoimmunizację wywołaną chimeryzmem komórek linii hematopoetycznej płodu i matki, a także zwiększone obciążenie hemodynamiczne związane z ciążą [3]. W 2007 r. wykazano, że przyczyną PPM może być nieprawidłowa postać prolaktyny (16 kDa PLH).

Kardiomiopatia połogowa występuje najczęściej u kobiet w wieku powyżej 30 lat, we wszystkich grupach etnicznych. Prawie równie często wiąże się z pierwszą i drugą ciążą oraz ciążami licznymi [4]. Stanowisko *American Heart Association* (AHA) dotyczące definicji kardiomiopatii umieszcza PPM wśród kardiomiopatii nabytych [5].

Epidemiologia

W 2005 r. opublikowano raporty z Haiti [6], RPA [7] i Stanów Zjednoczonych [8], w których analizowano populację kobiet z PPM. Wśród czynników ryzyka wymieniono: starszy wiek ciężarnych kobiet (powyżej 30 lat), obecność nadciśnienia tętniczego w czasie ciąży, pochodzenie afrykańskie, przedłużone stosowanie beta-agonistów jako środków tokolitycznych. Stwierdzono również częstsze występowanie PPM u kobiet o niskim statusie socjalno-bytowym.

W Stanach Zjednoczonych częstość występowania PPM wynosi jeden przypadek na 1300–1500 porodów. W pierwszym miesiącu po porodzie zostało zdiagnozowanych 75% przypadków, a 45% w pierwszym tygodniu. Śmiertelność opisywana w poszczególnych doniesieniach waha się od 7 do 50%, przy czym 50% zgonów przypada na pierwsze miesiące od rozpoznania. Najczęstszymi przyczynami zgonu są: progresja niewydolności serca, zaburzenia rytmu, powikłania zakrzepowo-zatorowe [9].

Etiologia

Kardiomiopatia połogowa może być formą idiopatycznej DCM występującej w okresie okołoporodowym. Podczas prawidłowej ciąży dochodzi do przerostu mięśnia sercowego, skróceniu czasu relaksacji mięśnia sercowego i w ten sposób upośledzenia funkcji rozkurczowej. Objętość krwi krążącej się zwiększa, wzrasta również spoczynkowy rzut serca, czynność serca ulega przyspieszeniu. Po porodzie u większości kobiet dochodzi jednak do ustąpienia przerostu i czynność mięśnia sercowego powraca do stanu sprzed porodu. Natomiast u części kobiet z nie do końca poznanych dotąd przyczyn, być może na skutek infekcji wirusowej, aktywacji cytokin przez stres porodowy, nieprawidłowej odpowiedzi autoimmunologicznej, czynników genetycznych czy zaburzonej produkcji prolaktyny, rozwija się PPM, która w zależności od przebiegu może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia mięśnia serca, a nawet zgonu [10].

Przyczyną rozwoju PPM mogą być zaburzenia odpowiedzi immunologicznej w ciąży. U kobiet z rozpoznaną PPM stwierdzono podwyższoną ilość przeciwciał przeciw białkom

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Sobieszczęńska-Matek, Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 22 343 44 50, faks: +48 22 343 45 00, e-mail: m.sobieszczanska@ikard.pl

Praca wptynęła: 27.10.2008. Zaakceptowana do druku: 29.10.2008.

kardiomiocytów i zwiększony poziom TNF- α , interleukiny 6 i osoczowego markera apoptozy Fas/Apo-1. Sugerowano, że przyczyną uszkodzenia może być nieprawidłowa aktywacja immunologiczna, a obecność cytokin zapalnych – czynnikiem sprawczym choroby [11, 12]. Melvin i wsp. [13] opisali nacieki limfocytów, obrzęk, martwicę i zwyrodnienie kardiomiocytów z następczym zwłóknieniem zastępczym w biopsjach pobranych z mięśnia prawej komory wykonywanych u kobiet z podejrzeniem PPM. Po leczeniu prednizonem i azatiopryną uzyskano poprawę kliniczną oraz ustąpienie cech zapalnych w kontrolnych biopsjach mięśnia sercowego. Knobel i wsp. [14] jako jedną z przyczyn rozwoju PPM opisali uszkodzenie miokardium przez wytworzone po porodzie przeciwiactła. Po porodzie przy szybko postępującej inwolucji macicy następuje fragmentacja tropokolagenu przez enzymy kolagenolityczne uwalniające aktywną, miozynę i ich metabolity. Wówczas dochodziłoby do krzyżowej reakcji między miokardium a wytworzonymi przeciwiactłami przeciwko aktywie lub miozynie. Teoria ta nie wyjaśnia jednak rozwoju PPM podczas ciąży, przed okresem połogu.

Zapalenie mięśnia sercowego

W ciąży ze względu na zmienioną odpowiedź immunologiczną występuje większe narażenie na infekcje wirusowe, szczególnie na wirusy kardiotropowe (Coxsackie, ECHO-wirusy). W retrospektywnie ocenianych biopsjach kobiet, u których rozpoznano PPM, znajdowano zmiany odpowiadające zapaleniu mięśnia sercowego. Rozbieżności w rozpoznaniu mogły wynikać z trudności diagnostycznych w przypadkach tzw. granicznego zapalenia mięśnia sercowego (ang. *borderline myocarditis*) wg klasyfikacji z Dallas [15]. Podobne wyniki uzyskali Bultmann i wsp., którzy zidentyfikowali materiał genetyczny wirusa w biopsjach mięśnia sercowego pobranego od kobiet z rozpoznaną PPM, ale podobne typy wirusów stwierdzane były również u zdrowych kobiet z grupy kontrolnej. Jedną z przyczyn tego procesu może być zwiększenie liczby receptorów dla wirusów na powierzchni kardiomiocytów pod wpływem estrogenów, a zwłaszcza progesteronu, którego stężenie wzrasta w ciąży [16].

Apoptoza

Sliwa i wsp. [17] opisali u kobiet z rozpoznaną PPM podwyższony poziom osoczowego markera apoptozy białka Fas/Apo-1, który był znacznie wyższy niż u zdrowych kobiet i został uznany za istotny czynnik ryzyka zgonu.

Aktywacja kaspaz powodująca uszkodzenie receptorów na powierzchniach komórkowych oraz mitochondriów prowadzi do apoptozy komórek. Hayakawa i wsp. [18] w swoich badaniach, których celem było określenie roli kaspaz w uszkodzeniu mięśnia sercowego, udowodnili, że przewlekłe podawanie inhibitora kaspazy (IDN 1965) powoduje poprawę funkcji skurczowej mięśnia sercowego oraz przeciwdziała lub opóźnia rozwój PPM.

W 2007 r. Hilfiker-Kleiner i wsp. [19] przedstawiła badania przeprowadzone na ciężarnych myszach, w których opisano zależność między kardiotropowym czynnikiem sygnalizującym i aktywującym transkrypcję 3 (ang. *signal transducer and activator of transcription 3*, STAT3) a rozwojem PPM.

STAT3 bierze udział w ochronie serca przed działaniem stresu porodowego przez indukcję enzymów antyoksydacyjnych. Znaleziono zależność między uszkodzającym działaniem stresu oksydacyjnego a obecnością fragmentu 16 kDa prolaktyny o działaniu antyangiogenym. Autorzy udowodnili również obecność tego zjawiska u kobiet z rozpoznaną PPM. Wyniki tych badań sugerują, że zachowanie drogi STAT3 jest niezbędne do ochrony miokardium przed niszczącym działaniem stresu porodowego, a obecność 16 kDa prolaktyny ma istotne znaczenie dla rozwoju PPM.

Prolaktyna występuje w dwóch przeciwstawnych działających formach. Prolaktyna „fizjologiczna” o długości 23 kDa sprzyja angiogenezie i ochronie śródbłonna, podczas gdy jej rozszczepiona forma o długości 16 kDa wywołuje apoptozę komórek śródbłonna, uszkodzając struktury naczyniowe [20]. Rola 16 kDa prolaktyny została potwierdzona w badaniach eksperymentalnych na myszach. Pojawiają się pojedyncze doniesienia o zastosowaniu bromokryptyny w celu zablokowania działania tej formy prolaktyny [21, 22].

Kardiomiopatia połogowa może również wystąpić w rodzinnej DCM, gdy w przebiegu zwiększonego obciążenia hemodynamicznego dochodzi do niewydolności serca.

Przebieg kliniczny

Rozpoznanie PPM powinno być rozważane w okresie okołopołogowym, gdy występują duszności, obrzęki kończyn dolnych, zmęczenie. Ponieważ powyższe objawy ma większość kobiet w 3. trymestrze ciąży, bardzo istotne jest badanie kliniczne (obecność nowych zjawisk osłuchowych nad sercem, zwłaszcza szmeru niedomykalności mitralnej, trzeszczeń nad polami płucnymi, przepętnienie żył szyjnych, powiększenie wątroby). Rozstrzygająca dla rozpoznania jest ocena echokardiograficzna. W diagnozie różnicowej należy brać pod uwagę zawał mięśnia sercowego, sepsę, stan przedzrzucawkowy, zator wodami płodowymi, zator płucny o innej przyczynie, zaostrzenie niewydolności serca w przebiegu nierozpoznanej kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Przypadki kliniczne

W Instytucie Kardiologii w latach 2005–2007 u 3 chorych rozpoznano PPM. U 2 z nich (Tabela I) oznaczono poziom prolaktyny, kobiety te były leczone bromokryptyną z powodu mlekotoku.

Przypadek 1

Kobieta 25-letnia z PPM rozpoznaną w 2005 r. Pierwsza ciąża, poród siłami natury, dziecko zdrowe. Pierwsze objawy (duszność spoczynkowa, kaszel, obrzęki kończyn dolnych) wystąpiły w ostatnim tygodniu ciąży. Rozpoznanie postawiono na podstawie badania przedmiotowego, podmiotowego oraz badania echokardiograficznego [frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) 20%, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDD) 5,5 cm]. Kobieta była le-

Tabela I. Charakterystyka opisanych chorych

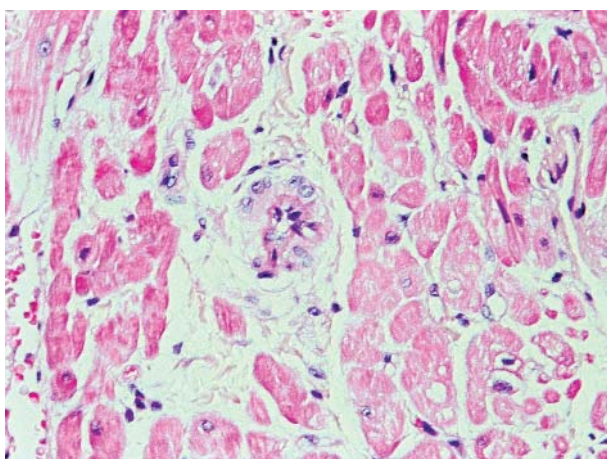
	Chora 1	Chora 2	Chora 3
Wiek w momencie rozpoznania [lata]	25	26	28
Ciąża	1.	2.	1.
Poród siłami natury	tak	tak	tak
Poród mnogi	nie	nie	nie
Indukcja porodu	nie	nie	nie
Czas wystąpienia objawów	tydzień przed porodem	4. tydzień po porodzie	2. doba po porodzie
Infekcja przed porodem	nie	nie	nie
Klasa niewydolności serca wg NYHA	IV	III	IV
Badanie echokardiograficzne	LVEDD 55 mm LVEF 20%	LVEDD 59 mm LVEF 40%	LVEDD 65 mm LVEF 15%
Zaburzenia rytmu	BD	LBBB	nsVT
Czas leczenia bromokryptyną	3 tygodnie	16 dni	21 dni
Pogorszenie niewydolności serca po odstawieniu bromokryptyny	4 tygodnie		nie wystąpiło – zastosowano POLCAS
Poziom PRL	2 lata po porodzie 229 mIU/l (norma: 40–530)	BD	przy wystąpieniu objawów 720 mIU/l

LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, LBBB – blok lewej odnogi pęczka Hisa, nsVT – krótkotrwały częstoskurcz komorowy, PRL – prolaktyna, BD – brak danych

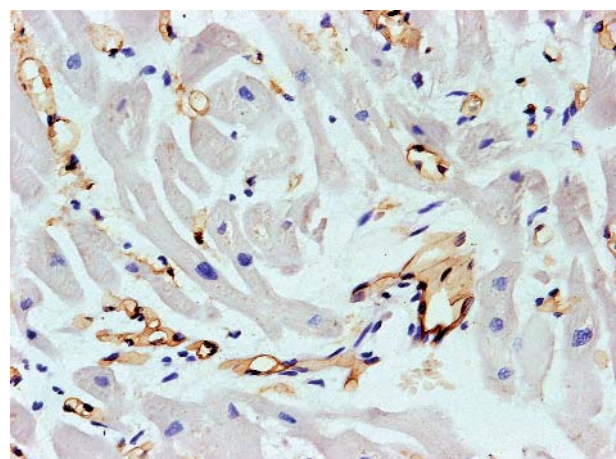
czona typowo z powodu niewydolności serca oraz bromokryptyną przez 3 tygodnie – stwierdzono wzrost LVEF do 35%. Miesiąc po odstawieniu bromokryptyny obserwowano nawrót objawów niewydolności serca, a następnie kolejny nawrót pół roku później, po infekcji górnych dróg oddechowych. Wówczas stężenie NT-proBNP wynosiło 9923 pg/ml. Obecnie kobieta ma niewydolność serca w II klasie czynnościowej wg NYHA, z LVEF 35%, jest leczona blokerem angiotensyny II, karwedilem, małą dawką diuretyku oraz od 9 miesięcy simwastatyną. Uzyskano poprawę stanu ogólnego i wzrost tolerancji wysiłku.

Przypadek 2

Kobieta 26-letnia z objawami niewydolności serca (duszność wysiłkowa, obrzęki kończyn dolnych) stopniowo narastającymi po porodzie. Miesiąc po porodzie w badaniu echokardiograficznym stwierdzono rozstrzeń lewej komory, LVEDD 59 mm i obniżoną LVEF – 40%. W biopsji mięśnia sercowego, w badaniu histopatologicznym nie stwierdzono nacieków zapalnych, natomiast obserwowano zawężanie światła drobnych naczyń (Rycina 1). W badaniu immunohistochemicznym stwierdzono wzmożoną ekspresję antygenów HLA II klasy na śródbłonku i pojedynczych kardiomiocytach



Rycina 1. Biopsja mięśnia sercowego chorej 2. W środkowej części naczynia małego kalibru z pobudzeniem komórek śródbłonka zawężającym światło naczynia. Większość kardiomiocytów z cechami miocytolizy. Mikroskop świetlny, HE, powiększenie $\times 200$



Rycina 2. Biopsja mięśnia sercowego chorej 2. Badanie immunohistochemiczne na obecność antygenów HLA II klasy (DP/DQ/DR) metodą Dab. Powiększenie $\times 400$. Wzmożona ekspresja antygenów na śródbłonkach naczyń i niektórych kardiomiocytach

cytach, co może świadczyć o reakcji autoimmunologicznej (Rycina 2.).

Chora była leczona bromokryptyną jedynie 16 dni. Dwa lata po porodzie utrzymuje się dysfunkcja mięśnia lewej komory z LVEF 35%. Kobieta otrzymuje standardowe leczenie niewydolności serca.

Przypadek 3

Kobieta 28-letnia, do tej pory zdrowa, przyjęta do Instytutu Kardiologii w stanie skrajnie ciężkim w 4. dobie po fizjologicznym porodzie. Przebieg ciąży był prawidłowy, również w rodzinie nie było chorób serca ani nagłych zgonów. U chorej od 2. doby po porodzie zaczęły narastać objawy obukomorowej niewydolności serca, które w 3. dobie spowodowały niewydolność oddechową zmuszającą do wprowadzenia oddechu wspomaganego. Czynność serca była przyspieszona do ok. 120/min, ze wstawkami samoograniczającego się częstoskurczu komorowego. Ciśnienie tętnicze wynosiło przy stałym wlewie katecholamin 80–105/50–60 mmHg, ciśnienie w tętnicy płucnej 70 mmHg, średnie ciśnienie zaklinowania 25 mmHg. W badaniu echokardiograficznym, oprócz umiarkowanego stopnia poszerzenia jamy lewej komory do 60 mm, prawej komory do 30 mm, stwierdzono obniżenie LVEF do ok. 30%. Oprócz dożylnego leczenia moczopędnego stosowano wlew katecholamin: noradrenaliny i dobutaminy. W 8. dobie trwania choroby ze względu na objawy niewydolności nerek z towarzyszącą oligurią wymagającą hemofiltracji, niewydolności wątroby w przebiegu zespołu małego rzutu (w badaniu echokardiograficznym dalszy spadek LVEF poniżej 10%, istotne niedomykalności zastawki dwudzielnej i trójdziennej) podjęto decyzję o wszczęciu obukomorowego sztucznego wspomaganie typu POLCAS. W trakcie zabiegu wykonano biopsję endomiokardialną, w której stwierdzono nacieki zapalne, uszkodzenie kardiomiocytów z cechami miocytolizy. Biopsję mięśnia sercowego pobraną w trakcie zabiegu wszczęcia komór przedstawiono na Rycinie 3.

Od 3. doby stosowania sztucznego wspomaganie stwierdzano powolną poprawę stanu ogólnego, która w 11. dobie pozwoliła na rozintubowanie chorej. Od 6. doby stwierdzano normalizację parametrów wydolności nerek i wątroby.

Chora z powodu mlekotoku i podwyższonego poziomu prolaktyny otrzymała 3-tygodniowy kurs leczenia bromokryptyną (5 mg/dobę). W badaniu echokardiograficznym obserwowano niewielką poprawę LVEF do ok. 20–25% i zmniejszenie wymiarów lewej i prawej komory. Jednakże po początkowej poprawie parametrów echokardiograficznych nie notowano dalszego postępu. Wobec powyższego w 98. dobie stosowanego wspomaganie, przy braku dalszej poprawy wykonano transplantację serca.

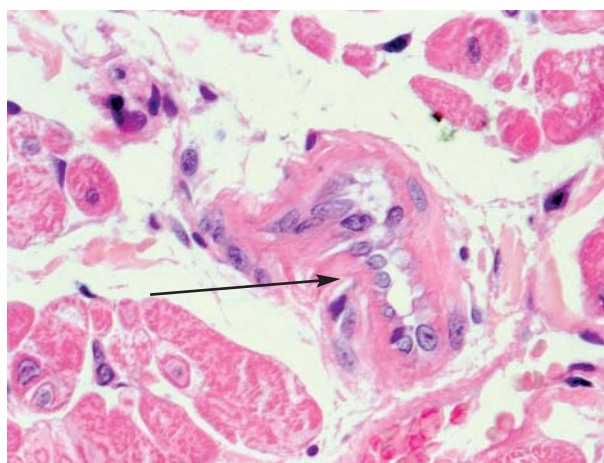
Omówienie i dyskusja

Niewydolność serca w PPM jest dramatycznie przebiegającym schorzeniem. Jej błyskawiczny przebieg dotyczy

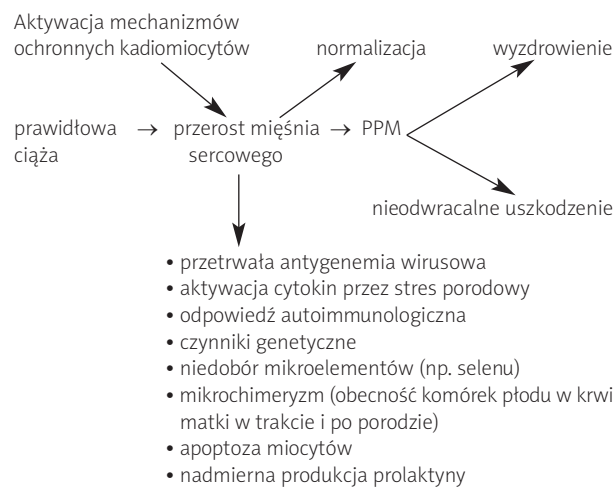
młodych, do tej pory zdrowych kobiet i w zależności od źródła doniesienia wiąże się z 15–40-procentową śmiertelnością [23].

Rozpoznanie jest trudne, stawiane po wykluczeniu innych jednostek chorobowych prowadzących do niewydolności serca. Biorąc pod uwagę konieczność szybkiego postawienia diagnozy, Sliwa i wsp. przedstawili czynniki mogące prowadzić do PPM. Stwierdzenie ich obecności może pomóc w diagnostyce i rozpoznaniu PPM [24] (Rycina 4.).

Istotne jest również wykonywanie biopsji endomiokardialnej, która może być pomocna w diagnostyce różnicowej, ale również w ocenie zaawansowania procesu [25]. Stwierdzenie zmniejszenia światła drobnych naczyń



Rycina 3. Biopsja mięśnia sercowego chorej 3. W środkowej części, oznakowany strzałką przekrój przez naczynie małego kalibru z pobudzonymi komórkami śródbłonna zawężającymi światło naczynia. Kardiomiocyty z cechami miocytolizy. Mikroskop świetlny, HE, powiększenie × 400



Rycina 4. Czynniki prowadzące do uszkodzenia mięśnia sercowego

w biopsjach mięśnia sercowego wskazuje, że zmiany w mikrokrążeniu wieńcowym odgrywają istotną rolę w wystąpieniu ostrej niewydolności serca.

U jednej z naszych chorych stwierdzono ponadto zwiększoną ekspresję antygenów HLA II na powierzchni śródbłonek i na kardiomiocytach, co sugeruje reakcję autoimmunologiczną.

Leczenie PPM nie odbiega od leczenia niewydolności serca spowodowanej innymi przyczynami, ale powinno być prowadzone bardziej „agresywnie” ze względu na szybki postęp choroby. Założeniem postępowania powinna być redukcja obciążenia wstępnego i następczego uzyskana zarówno metodami farmakologicznymi, jak i inwazyjnymi (kontrapulsacja wewnątrzortalna, sztuczne wspomaganie serca). W razie rozwoju choroby przed porodem zalecana jest ostrożność w stosowaniu leków z grupy inhibitorów enzymu konwertującego ze względu na ich potencjalnie toksyczny wpływ na płód. W trakcie trwania ciąży można zastosować hydralazynę w połączeniu z nitrataami lub bez nitratów. W celu kontroli rytmu, zabezpieczenia przed groźnymi dla życia komorowymi zaburzeniami rytmu i nagłą śmiercią sercową stosuje się beta-adrenolityki. Naparstnica jest bezpiecznym lekiem zarówno w ciąży, jak i po jej zakończeniu, ale stężenie leku powinno być ściśle monitorowane we krwi, gdyż kobiety, szczególnie w ciąży, charakteryzują się większą wrażliwością na przedawkowanie niż mężczyźni. Diuretyki są również bezpiecznymi lekami pozwalającymi zmniejszyć objawy przewodnienia oraz obciążenie wstępne. Obniżona LVEF poniżej 35% oraz poszerzenie jam serca są czynnikami predysponującymi do tworzenia się zakrzepów i powikłań zatorowych. Dlatego uzasadnione jest rozważenie leczenia przeciwkrzepliwego heparyną lub warfaryną.

Zastosowanie inhibitorów ACE, beta-adrenolityków czy inhibitorów receptora angiotensyny, oprócz efektu hemodynamicznego, może mieć dodatkowy korzystny wpływ poprzez tłumienie nadmiernej aktywacji układu immunologicznego, co może być jedną z przyczyn rozwoju PPM [26]. Na podstawie teorii zapalnej Sliwa i wsp. [27] zastosowali u 59 kobiet z rozpoznaną PPM pentoksyfilinę obok konwencjonalnego leczenia i uzyskali znamienne obniżenie stężenia TNF- α , markera aktywacji zapalnej.

W przedstawionej grupie chorych zastosowano leczenie konwencjonalne oraz jako dodatkowe postępowanie włączono bromokryptynę. U przypadku 3. ze względu na bardzo szybką progresję choroby również prowadzono leczenie odciążające pracę mięśnia lewej komory poprzez zastosowanie sztucznych komór serca, jednakże nie uzyskano powrotu czynności skurczowej mięśnia sercowego. U wszystkich kobiet leczenie bromokryptyną było krótkie, nie przekraczało 3 tygodni. W 2007 r. Hilfiker-Kleiner i wsp. opublikowali pracę, w której zalecano u chorych z PPM leczenie bromokryptyną przez 8 tygodni [22]. Zbyt krótki czas leczenia może być przyczyną braku pełnego powrotu do zdrowia.

Na podstawie 5-letniej obserwacji prowadzonej w Klinice Mayo wydaje się, że rokowanie w tej jednostce chorobowej jest lepsze niż w kardiomiopatii spowodowanej innymi przyczynami. Chociaż autorzy podkreślają, że kobiety, które zmarły wkrótce po postawieniu diagnozy, prawdopodobnie nie zostały włączone do badania [28]. Dyskusyjny jest również czas kontynuowania leczenia po uzyskaniu poprawy. W zależności od doniesienia do wyzdrowienia dochodzi u 23% chorych, u 31,5% w okresie 6–12 miesięcy [29]. Na podstawie tych obserwacji zaleca się echokardiograficzne monitorowanie funkcji mięśnia serca w odpowiedzi na leczenie, a po uzyskaniu poprawy kontrolne badanie co 6 miesięcy [30]. Powstaje pytanie, kiedy można zakończyć leczenie inhibitorami ACE czy beta-adrenolitykami. Nie ma jednoznacznej opinii, ale przeważa pogląd, że leczenie powinno trwać minimum rok od wyzdrowienia i normalizacji funkcji skurczowej lewej komory [31]. Dłuższe prospektywne obserwacje większych grup chorych z PPM leczonych bromokryptyną przez 8 tygodni wg schematu proponowanego przez Hilfiker-Kleiner i wsp. wykażą, czy i u ilu chorych uda się uzyskać powrót prawidłowej funkcji mięśnia sercowego.

Piśmiennictwo

1. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentations. *Circulation* 2005; 111: 2050-5.
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 144-6.
3. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; 44: 1053-61.
4. Leinwand LA. Molecular events underlying pregnancy-induced cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128: 437-8.
5. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.
6. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, et al. Unrecognized peripartum cardiomyopathy in Haitian women. *Int J Gynecol Obstet* 2005; 90: 161-6.
7. Desai D, Moodley J, Naidoo D. Peripartum cardiomyopathy: experiences at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa and a review of the literature. *Trop Doct* 1995; 25: 118-23.
8. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, et al. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1602-6.
9. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1765-8.
10. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006; 368: 687-93.
11. Ansari AA, Neckelmann N, Wang YC, et al. Immunologic dialogue between cardiac myocytes, endothelial cells, and mononuclear cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 68: 208-14.

12. Warraich RS, Sliwa K, Damasceno A, et al. Impact of pregnancy-related heart failure on humoral immunity: clinical relevance of G3-subclass immunoglobulins in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005; 150: 263-9.
13. Melvin KR, Richardson PJ, Olsen EG, et al. Peripartum cardiomyopathy due to myocarditis. *N Engl J Med* 1982; 307: 731-4.
14. Knobel B, Melamed E, Kishon Y. Peripartum cardiomyopathy. *Isr J Med Sci* 1984; 20: 1061-3.
15. Rizeq MN, Rickenbacher PR, Fowler MB, et al. Incidence of myocarditis in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 474-7.
16. Bultmann BD, Klingel K, Nabauer M, et al. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 363-5.
17. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma level of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol* 2000; 31: 701-5.
18. Hayakawa Y, Chandra M, Miao W, et al. Inhibition of cardiac myocyte apoptosis improves cardiac function and abolishes mortality in the peripartum cardiomyopathy of α (q) transgenic mice. *Circulation* 2003; 108: 3036-41.
19. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128: 589-600.
20. Corbacho AM, Martinez De La Escalera G, Clapp C. Roles of prolactin and related members of the prolactin/growth hormone/placental lactogen family angiogenesis. *J Endocrinol* 2002; 173: 219-38.
21. Francis GS, Parks R, Cohn JN. The effects of bromocriptine in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1983; 106: 100-6.
22. Hilfiker-Kleiner D, Meyer GP, Schieffer E, et al. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2354-5.
23. Phillips SD, Warners CA. Peripartum cardiomyopathy: current therapeutic perspectives. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004; 6: 481-8.
24. Sliwa K, Forster O, Libhaber E, et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 441-6.
25. Ardehali H, Kasper EK, Baughman KL. Diagnostic approach to the patient with cardiomyopathy: whom to biopsy. *Am Heart J* 2005; 149: 7-12.
26. Person GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; 283: 1183-8.
27. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, et al. The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 305-9.
28. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, et al. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1602-6.
29. Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, et al. Peripartum cardiomyopathy: A comprehensive review. *Int J Cardiol* 2007; 118: 295-303.
30. Chapa JB, Heiberger HB, Weinert L, et al. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1303-8.
31. Aziz TM, Burgess MI, Acladios NN, et al. Heart transplantation for peripartum cardiomyopathy: a report of three cases and a literature review. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 565-7.