

Rola biopsji endomiokardialnej w terapii chorób sercowo-naczyniowych

Stanowisko American Heart Association, American College of Cardiology oraz European Society of Cardiology

w uzgodnieniu z Heart Failure Society of America i Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

Leslie T. Cooper, MD, FAHA, FACC; Kenneth L. Baughman, MD, FAHA, FACC; Arthur M. Feldman, MD, PhD, FAHA, FACC; Andrea Frustaci, MD; Mariell Jessup, MD, FAHA, FACC; Uwe Kuhl, MD; Glenn N. Levine, MD, FAHA, FACC; Jagat Narula, MD, PhD, FAHA; Randall C. Starling, MD, MPH; Jeffrey Towbin, MD, FAHA, FACC; Renu Virmani, MD, FACC

Słowa kluczowe: stanowisko, biopsja, transplantacja, niewydolność serca, kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego

American Heart Association dokłada wszelkich starań, by nie dopuścić do rzeczywistych lub potencjalnych konfliktów interesów w wyniku istnienia zależności zewnętrznych lub interesu osobistego, zawodowego lub biznesowego członków Komitetu Redakcyjnego. Od jego członków wymaga się przedłożenia wypełnionego *Disclosure Questionnaire* zawierającego opis wszystkich takich powiązań mogących stanowić źródło potencjalnego lub faktycznego konfliktu interesów.

Niniejszy dokument został zatwierdzony przez *American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee* 2 lipca 2007 r., przez *American College of Cardiology Foundation Board of Trustees* 21 maja 2007 r. oraz przez *European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines* 3 kwietnia 2007 r.

Cytując ten dokument, zgodnie z wymaganiami *American Heart Association*, *American College of Cardiology Foundation* i *European Society of Cardiology* należy uczynić to w następującej formie: Cooper LT, Baughman K, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 3076-3093. doi:10.1093/eurheartj/ehm456.

Artykuł został też opublikowany w *Journal of the American College of Cardiology* oraz w *Circulation*.

Kopie: Dokument jest dostępny w postaci elektronicznej na stronie internetowej *American Heart Association* (www.americanheart.org), *American College of Cardiology* (www.acc.org) oraz *European Society of Cardiology* (www.escardio.org). Reprinty można zamówić w *Oxford University Press*, kontaktując się z działem *Special Sales* (special.sales@oxfordjournals.org), Journals Division, Oxford University Press, Great Clarendon Street, Oxford, OX2 6DP, UK. Tel. +44 (0) 1865 353827, Fax +44 (0) 1865 353774, tel. kom. +44 07841322925. Pojedyncze kopie można otrzymać, dzwoniąc pod numer 800-242-8721 (tylko z USA) lub zwracając się z prośbą na piśmie do *American Heart Association*, Public Information, 7272 Greenville Ave, Dallas, TX 75231-4596; przedruk nr 71-0421. W celu zakupienia przedruku *Circulation* należy zadzwonić pod nr 843-216-2533 lub przestać zamówienie pod adresem e-mail kelle.ramsay@wolterskluwer.com.

Zgody: Wielokrotne kopiowanie, dokonywanie modyfikacji, zmian, ulepszeń i/lub dystrybucja dokumentu bez zgody *European Society of Cardiology* lub *American Heart Association* są zabronione. Prośby o zgodę na powyższe proszę kierować bezpośrednio na adres journals.permissions@oxfordjournals.org (strona www pod adresem http://www.oxfordjournals.org/access_purchase/rights_permissions.html) lub zalogować się na stronie <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4431>.

Treści zawarte w prezentowanym dokumencie są przeznaczone wyłącznie na użytek osobisty i do celów edukacyjnych. Niedopuszczalne jest wykorzystywanie ich dla celów komercyjnych. Bez pisemnej zgody ESC tłumaczenie lub reprodukcja całości dokumentu lub jakiegokolwiek jego części jest zabroniona. O zgodę taką należy wystąpić pisemnie do Oxford University Press, wydawcy *European Heart Journal*, posiadającego pełnomocnictwa ESC w tym względzie.

Oświadczenie: Poniższy dokument przedstawia stanowisko ESC, które zostało wypracowane w toku szczegółowej analizy danych naukowych dostępnych w chwili formułowania zaleceń. Zachęca się wszystkich pracowników systemu ochrony zdrowia do uwzględniania w całości ich przekazu przy podejmowaniu decyzji klinicznych. Propozycje w nim zawarte nie zdejmują jednak z lekarzy indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie decyzji u poszczególnych pacjentów, po konsultacji z samymi zainteresowanymi, a gdy to wskazane lub konieczne, z ich opiekunami. Na barkach lekarzy spoczywa też weryfikowanie w chwili podejmowania leczenia zasad i przepisów prawnych odnoszących się do stosowanych leków i urządzeń służących terapii.

Oxford University Press i ESC nie odpowiadają za poprawność tłumaczenia, pominięcie fragmentów, pomyłki i wszelkie konsekwencje z tego wynikające. Pełną odpowiedzialność za publikowane tu tłumaczenie ponosi *Kardiologia Polska*.

© The European Society of Cardiology, the American Heart Association, Inc, and the American College of Cardiology Foundation 2007. Wszystkie prawa zastrzeżone. W celu uzyskania zgody na wykorzystanie należy kontaktować się z journals.permissions@oxfordjournals.org

Znaczenie biopsji endomiokardialnej (EMB) w diagnostyce i leczeniu chorób sercowo-naczyniowych u dzieci i dorosłych wciąż budzi kontrowersje, a różnice w praktycznym jej stosowaniu są duże, nawet między wiodącymi ośrodkami specjalizującymi się w terapii schorzeń układu krążenia. Istnieje potrzeba wykonywania EMB, ponieważ na podstawie badań nieinwazyjnych rzadko udaje się rozpoznać swoiste choroby mięśnia sercowego o określonym rokowaniu, które wymagają swobodnego leczenia [1]. Świadome podejmowanie decyzji klinicznych, z uwzględnieniem zarówno ryzyka biopsji, jak i dodatkowych informacji diagnostycznych, rokowniczych i związanych z terapią wnoszonych przez to badanie, stwarza szczególnie dużo trudności niespecjalistom. Wynika to z faktu, że piśmiennictwo dotyczące EMB odnosi się zwykle do określonych chorób serca, które rozpoznaje się wyłącznie na podstawie wyniku biopsji. W celu określenia roli EMB w terapii chorób sercowo-naczyniowych *American Heart Association* (AHA), *American College of Cardiology* (ACC) oraz *European Society of Cardiology* (ESC) powołały wielodyscyplinarny zespół ekspertów w dziedzinie kardiomiopatii i innych patologii układu krążenia. Komitetowi Redakcyjnemu powierzono dokonanie przeglądu piśmiennictwa na temat znaczenia EMB w chorobach sercowo-naczyniowych, podsumowanie tak zebranych informacji i opracowanie rekomendacji przydatnych w praktyce klinicznej, z określeniem klasy poszczególnych zaleceń i wiarygodności dowodów naukowych, na których je oparto.

Komitet Redakcyjny zidentyfikował 14 scenariuszy klinicznych, dla których można było oszacować korzyści diagnostyczne, prognostyczne i terapeutyczne EMB w relacji do ryzyka samego zabiegu. Zalecenia zawarte w prezentowanym tu wspólnym stanowisku powstały w wyniku szczegółowego przeglądu piśmiennictwa poświęconego swoistym kardiomiopatiom, zaburzeniom rytmu i guzom serca. Usystematyzowano je według prezentacji klinicznej, nie zaś rozpoznania patologicznego. Główną intencją autorów tego dokumentu było wskazanie wielu praktycznych zastosowań EMB, nie zapominając jednak, że decyzje terapeutyczne dotyczące poszczególnych chorych opierają się na czynnikach niezajdujących należytego odzwierciedlenia w publikowanych doniesieniach, takich jak dostępność specjalistycznych ośrodków, patomorfologów mających doświadczenie w dziedzinie schorzeń sercowo-naczyniowych oraz wyspecjalizowanych operatorów. Stosowanie EMB w postępowaniu z chorymi po przeszczepie serca wykracza poza zakres tego dokumentu.

Wspólne stanowisko zostało zatwierdzone do druku przez władze AHA, ACC i ESC, oficjalnie poparty je też *Heart Failure Society of America* oraz *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*.

W prezentowanym dokumencie zastosowano następującą klasyfikację zaleceń:

- Klasa I: Sytuacje, w odniesieniu do których istnieją dowody naukowe lub powszechne przekonanie, że rozpatrywana procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna.
- Klasa II: Sytuacje, w odniesieniu do których dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej procedury lub metody leczenia.
- Klasa IIa: Sytuacje, w odniesieniu do których przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody.
- Klasa IIb: Sytuacje, w odniesieniu do których dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody.
- Klasa III: Sytuacje, w odniesieniu do których istnieją dowody naukowe lub powszechne przekonanie, że procedura/sposób leczenia jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa.

Poziom wiarygodności dowodów naukowych:

Poziom A (najwyższy): wiele badań klinicznych z randomizacją.

Poziom B (pośredni): nieliczne badania kliniczne z randomizacją, badania bez randomizacji oraz rejestry.

Poziom C (najniższy): głównie zgodna opinia ekspertów.

Technika i zagrożenia związane z biopsją endomiokardialną

Po raz pierwszy doniesienia o zastosowaniu niechirurgicznych technik biopsji serca pojawiły się w 1958 r. [2]. W latach 60. XX wieku, wraz z wprowadzeniem dostępu naczyniowego z prawej żyły szyjnej zewnętrznej lub wewnętrznej, pobierania próbek z przegrody międzykomorowej od strony prawej komory (RV) oraz wyznaczania granic serca przed biopsją za pomocą cewnikowania prawostronnego, poprawiło się bezpieczeństwo tego zabiegu [3]. Sakakibara i Konno [4] zapoczątkowali stosowanie giętkiego bioptomu z końcówką w postaci zaostrzonych tyżeczek, co pozwoliło na pobieranie biopłatów poprzez wgrzyzanie się w tkankę, w przeciwieństwie do techniki opartej na nacięciach. Caves i wsp. [5] odpowiednio zmodyfikowali szczypce biopsyjne Konno (bioptom Stanford Caves-Shulz), otwierając drogę do zabiegów przezskórnych z dostępu przez prawą żyłę szyjną wewnętrzną wykonywanych w samym tylko znieczuleniu miejscowym i zapewniających szybkie pobieranie materiału. Bioptom wielokrotnego użycia Stanford-Caves i jego kolejne modyfikacje na ok. 20 lat stały się standardowym narzędziem do wykonywania EMB [6, 7]. Urządzenia jednorazowe wraz z odpowiednimi koszulkami umożliwiają dostęp z prawej lub lewej żyły szyjnej i podobojczykowej, prawej i lewej żyły udowej oraz jednoimiennych tętnic udowych, przy niższym ryzyku reakcji pirogennej i zakażenia niż przy zastosowaniu sprzętu wielokrotnego użyciu.

W Stanach Zjednoczonych EMB RV najczęściej wykonuje się z dostępu przez przezskórne nakłucie prawej żyły szyjnej wewnętrznej. W Niemczech i Włoszech powszechnie wykorzystuje się w tym celu kaniulacje żyły udowej [8]. Zastosowanie technik ultrasonograficznych do lokalizacji, określenia wielkości i oddechowej zmienności średnicy żyły szyjnej wewnętrznej skraca czas trwania zabiegu i redukuje powikłania [9, 10]. Podczas wykonywania biopsji należy monitorować rytm serca (elektrokardiograficznie), ciśnienie tętnicze oraz saturację krwi tlenem za pomocą pulsoksymetru. W wybranych przypadkach można też kaniulować żyłę podobojczykową.

W celu wykonania biopsji lewej komory (LV) wykorzystuje się dostęp przez tętnicę udową [11, 12]. Wymaga to zastosowania perforowanej koszulki naczyniowej dla zapewnienia drożności tętnicy. By nie dopuścić do incydentów zatorowych, przez cały czas należy przetaczać przez koszulki tętnicze płyny pod ciśnieniem. W celu zmniejszenia ryzyka zatorowości w krążeniu dużym podczas biopsji lewostronnych, oprócz heparyny, można podawać też kwas acetylosalicylowy lub inne leki antyagregacyjne. Nie dysponujemy badaniami porównawczymi, na których można by oprzeć zalecenia dotyczące wykonywania biopsji LV lub RV. Biopsję lewostronną stosowano jednak w sytuacjach, kiedy zachodziła konieczność określenia patologii leżącej u podłoża kardiomiopatii ograniczonej do LV [13].

Biopsję endomiokardialną zwykle wykonuje się bezpiecznie pod kontrolą fluoroskopii. Kontrola fluoroskopowa jest zasadniczo lepsza niż prowadzona za pomocą echokardiografii dwuwymiarowej, ponieważ dostarcza operatorowi szerszych informacji o położeniu bioptomu i miejscu pobierania wycinków [14, 15]. Technikę echokardiograficzną bez fluoroskopii stosuje się głównie podczas wykonywania biopsji mas wewnątrzsercowych. Niektórzy operatorzy łączą te dwie techniki, by poprawić precyzję wejścia do RV i ukierunkowania bioptomu. U chorych przed planowaną EMB przydatna jest ocena nieinwazyjna za pomocą tomografii komputerowej (CT) lub kardiologicznego rezonansu magnetycznego (CMR). Tomografię wykorzystuje się do oceny kąta, jaki tworzy przegroda międzykomorowa z żyłą główną górną. Wyznaczenie tego kąta może ograniczyć ryzyko niezamierzonej biopsji wolnej ściany RV podczas zabiegu pod kontrolą fluoroskopową. Ponadto określenie umiejscowienia zmian patologicznych za pomocą CMR w wypadku choroby ogniskowej pomaga w identyfikacji obszaru LV lub RV, którego biopsja stwarza największe nadzieje na uzyskanie potwierdzenia patomorfologicznego [13, 16]. Trójwymiarowa echokardiografia może poprawić jakość obrazowania i zmniejszyć w przyszłości rolę kontroli radiologicznej [17].

Zagrożenia związane z EMB można podzielić na wczesne i późne. Do wczesnych powikłań biopsji zalicza się perforację serca z tamponadą, komorowe lub nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, blok serca, odmę opłucno-

wą, przedziurawienie dużych tętnic, zator tętnicy płucnej, porażenie nerwów, krwiał żylny, uszkodzenie zastawki trójdzielnej oraz jatrogenne wytworzenie przetoki tętniczo-żylny w sercu. Ryzyko powikłań EMB zależy prawdopodobnie od doświadczenia operatora, stanu klinicznego pacjenta, obecności bloku lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB), miejsca dostępu naczyniowego, a także być może rodzaju użytego bioptomu. Stosowanie długiej koszulki biotomu, osłaniającej go w miejscu przejścia przez zastawkę trójdzielną, prawdopodobnie zmniejsza ryzyko jej jatrogennego uszkodzenia. Do powikłań odległych należy krwawienie z miejsca po kaniulacji naczynia, uszkodzenie zastawki trójdzielnej, tamponada serca oraz zakrzepica żył głębokich. Opis większości tych powikłań pochodzi z doniesień kazuistycznych, dlatego nie wiadomo, jaka jest faktycznie częstość ich występowania.

Dane o zagrożeniach związanych z EMB pochodzą z wielu doniesień opisujących doświadczenia poszczególnych ośrodków oraz publikowanych rejestrów. Fowles i Mason [18] określili całkowitą częstość powikłań w serii ponad 4000 biopsji u chorych po przeszczepie serca i chorych z kardiomiopatią na <0,1%, z czego w 4 przypadkach była to tamponada serca (0,14%), w 3 – odma opłucnowa, w 3 – migotanie przedsionków (AF), w 1 – arytmia komorowa, a w 3 – ogniskowe powikłania neurologiczne [18]. Według niepublikowanych danych Olsena, o których wspominają Fowles i Mason [18], w serii 3097 biopsji u chorych z kardiomiopatią przeprowadzonych w Europie ogólna częstość powikłań wyniosła 1,55%. Sekiguchi i Take [19] na podstawie ogólnoswiatowej ankiety obejmującej 6739 chorych częstość powikłań ustalili jako 1,17%, w liczbie tej mieściło się 28 (0,42%) przypadków perforacji i 2 (0,03%) zgony. Deckers i wsp. [20] dokonali prospektywnej oceny powikłań w serii 546 kolejnych biopsji prawego serca u chorych z nową kardiomiopatią o nieustalonej etiologii. Dane zebrane przez tych autorów są najbardziej wiarygodne spośród wszystkich dotychczas opublikowanych [20]. Częstość powikłań założenia koszulki wyniosła 2,7%, zaś samej biopsji 3,3% (Tabela I).

Tabela I. Ryzyko powikłań związanych z biopsją endomiokardialną na podstawie analizy 546 zabiegów

Razem 33 (6%) powikłania	
związane z założeniem koszulki naczyniowej – 15 (2,7%)	
12 (2,0%)	nakłucie tętnicy podczas znieczulenia miejscowego
2 (0,4%)	reakcja wazowagalna
1 (0,2%)	przedłużone krwawienie żylny po usunięciu koszulki
związane z samą biopsją – 18 (3,3%)	
6 (1,1%)	zaburzenia rytmu serca
5 (1,0%)	zaburzenia przewodzenia
4 (0,7%)	możliwa perforacja (ból)
3 (0,5%)	potwierdzona perforacja (płyn w worku osierdziowym); 2 z 3 chorych z potwierdzoną perforacją zmarło

Dane na podstawie Deckers i wsp. [20]

Zgony związane z EMB to wynik perforacji serca prowadzącej do tamponady [20]. Wydaje się, że większym ryzykiem takich powikłań obciążeni są pacjenci z podwyższonym ciśnieniem skurczowym w RV, ze skazą krwotoczną, osoby leczone heparyną tuż przed zabiegiem, a także chorzy z powiększoną RV. Perforację mięśnia sercowego potwierdza się za pomocą echokardiografii. Badanie to należy wykonać przed usunięciem kaniuli z żyły centralnej i opuszczeniem pracowni hemodynamiki, zawsze gdy operator podejrzewa perforację, nawet jeżeli nie doszło do zapaści krążeniowej. Ośrodki, w których przeprowadza się biopsje, powinny dysponować możliwością natychmiastowego wykonania perikardiocentezy i chirurgicznego odbarczenia worka osierdziowego.

Dbłość o technikę zabiegu pozwala ograniczyć do minimum ryzyko z nim związane. Zagrożenie odmą jest najmniejsze, gdy wykorzystuje się stosunkowo wysoki dostęp do żyły szyjnej wewnętrznej i unika kaniulacji z dojścia bezpośrednio nad obojczykiem. U chorych z LBBB uciśnięcie przegrody międzykomorowej dowolnym cewnikiem wprowadzonym do RV może spowodować wystąpienie całkowitego bloku serca [20]. W takiej sytuacji należy usunąć biopom i/lub koszulkę, zaś chory może wymagać czasowej stymulacji komorowej. W sporadycznych przypadkach dochodzi do powstania trwałego bloku. Wstrzyknięcie lidokainy do żyły szyjnej lub koszulki umiejscowionej w tętnicy szyjnej może spowodować powstanie zespołu Hornera, porażenie strun głosowych, a w rzadkich przypadkach osłabienie mięśnia przepony. Powikłania te utrzymują się jedynie tak długo, jak długo działa lidokaina, chyba że doszło do bezpośredniego uszkodzenia struktur anatomicznych przez penetrującą igłę.

Ryzyko powikłań EMB zależy od stanu klinicznego chorego, doświadczenia operatora i dostępności wyspecjalizowanego patomorfologa. Jeżeli chory ze wskazania do EMB trafia do ośrodka niemającego doświadczenia w wykonywaniu biopsji i ocenie patomorfologicznej serca, należy poważnie rozważyć przekazanie go do wyspecjalizowanego w tym względzie ośrodka. Ponadto pacjenci we wstrząsie kardiogenym lub prezentujący niestabilne komorowe zaburzenia rytmu wymagają specjalistycznej opieki w zakresie farmakologicznego i chirurgicznego leczenia niewydolności serca, nie wyłączając wszczepienia układu mechanicznego wspomaganie komór, a nawet przeszczepu serca.

Analiza tkanek pobranych za pomocą EMB

Obróbka biopłatów

Próbki tkanek należy pobrać z więcej niż jednego obszaru przegrody międzykomorowej od strony RV. Powinno ich być 5–10, w zależności od rodzaju planowanych badań, każda o wielkości 1–2 mm³. Z próbką należy się obchodzić ostrożnie, by do minimum ograniczyć występowanie artefaktów. Należy przenieść ją z bioplatu do roztworu utrwa-

lającego (10-procentowy zubożony buforowany roztwór formaliny) za pomocą jałowej igły, a nie szczypec [21, 22]. Roztwór powinien mieć temperaturę pokojową, co zapobiega powstawaniu pozornych węzłów skurczów [23].

Liczba pobieranych próbek i sposób ich utrwalania zależą od klinicznych wskazań do biopsji. Zazwyczaj do badań za pomocą mikroskopu świetlnego przeznaczają się co najmniej 4–5 próbek, jeżeli jednak istnieje kliniczne podejrzenie kardiotoksycznego działania antracyklin, do analizy z wykorzystaniem transmisyjnego mikroskopu elektronowego niezbędna jest większa ich liczba [22, 24, 25]. Mikroskopia elektronowa jest też przydatna, gdy podejrzewa się choroby z nacieczenia, takie jak amyloidoza, glikogenozy, lizosomalne choroby spichrzeniowe, a czasem także wirusowe zapalenie mięśnia sercowego. Preparaty przeznaczone do oceny za pomocą transmisyjnego mikroskopu elektronowego utrwalają się zaraz po pobraniu w 4-procentowym roztworze glutaraldehydu o temperaturze pokojowej [22]. Jeden lub kilka biopłatów można zamrozić z myślą o późniejszych badaniach molekularnych, immunofluorescencyjnych lub immunohistochemicznych, które mogą się okazać niezbędne przy podejrzeniu zapalenia mięśnia sercowego, chorób spichrzeniowych, dla typowania nowotworów, klasyfikowania amyloidu lub analizy genomu wirusów [26]. Fragmenty miokardium można zamrażać w płynie OCT do przymrażania tkanek i przechowywać w temperaturze –80° (ok. –62°C), a następnie poddawać je badaniom immunohistochemicznym lub molekularnym w ciekłym azocie. Technika błyskawicznego zamrażania jest odpowiednia dla badań wykorzystujących do identyfikacji wirusów hodowlę, polimerazową reakcję łańcuchową (PCR) lub PCR odwrotnej transkryptazy (rtPCR). Błyskawiczne zamrażanie nie jest jednak idealnym rozwiązaniem, gdy konieczna jest standardowa obróbka histologiczna, gdyż tworzą się wówczas artefakty będące skutkiem powstawania kryształków lodu, a także jeżeli zachodzi potrzeba prowadzenia hodowli komórkowej.

Badania za pomocą mikroskopu świetlnego i barwienia

Do rutynowego badania mikroskopowego pobraną tkankę zatapia się w parafinie i seryjnie skrawa, numerując kolejno poszczególne skrawki [23]. W razie podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego w wielu laboratoriach co trzeci skrawek wybarwia się hematoksyfaliną i eozyną, a każde 2 pozostałe barwieniem wg Movat lub trójchromianem na elastynę, w celu uwidocznienia kolagenu i elastyny. Liczne pracownie wybarwiają też rutynowo po jednym skrawku od mężczyzn i kobiet po menopauzie na obecność żelaza, niezależnie od wskazań, z których wykonano EMB [23]. W celu wykluczenia amyloidozy skrawki o grubości 10–15 µm wybarwia się czerwienią kongo. Pozostałe skrawki zachowuje się zwykle do ewentualnych badań immunohistochemicznych.

Poszukiwanie genomów wirusowych metodami biologii molekularnej

Wykorzystując najnowsze osiągnięcia w dziedzinie ilościowych (qPCR) i jakościowych (*nested* PCR) technik molekularnych, można wykryć <10 kopii wirusów w mięśniu sercowym. Te niezwykle czułe metody niosą ze sobą zarówno wyzwania, jak i szerokie perspektywy zastosowań. Znaczenie kliniczne w odniesieniu do rokowania i leczenia zależy w dużej mierze od ustalenia standardowego zestawu metod diagnostycznych. Jeżeli próbek nie przekazuje się od razu i w odpowiedni sposób z pracowni hemodynamiki do laboratorium wykonującego badania, poszukiwanie materiału genetycznego wirusów za pomocą PCR przynosi niejednokrotnie fałszywe wyniki. By nie dopuścić do degradacji próbek i jej zanieczyszczenia, konieczne jest stosowanie wyjątkowych urządzeń biopsyjnych i pojemników do przechowywania. Nowe środki utrwalające, jak RNAlater (Ambion, Austin, Tex), umożliwiają wykonywanie PCR i rtPCR bez utraty czułości na próbkach transportowanych w temperaturze pokojowej na suchym lodzie w porównaniu z tkankami zamrażanymi bezpośrednio po pobraniu.

Stosowanie *nested* PCR przez ostatnie 2 dekady znacząco poszerzyło wiedzę o możliwych zakażeniach wirusami kardiotropowymi u chorych z nabytymi chorobami serca. Liczne badania u chorych z zapaleniem mięśnia sercowego lub kardiomiopatią rozstrzeniową (DCM) ujawniły udział wielu różnych wirusów, do których należą enterowirusy, adenowirusy, parwowirus B19, wirus cytomegalii, grypy oraz syncytialny wirus oddechowy, wirus opryszczki prostej, wirus Epsteina-Barr, ludzki wirus herpes 6, HIV oraz wirus zapalenia wątroby typu C [27–36]. W starannie przeprowadzonym przez Bowles i wsp. [31] badaniu za pomocą *nested* PCR uzyskano amplifikację materiału pochodzenia wirusowego w 40% spośród 773 próbek pochodzących głównie od chorych z zapaleniem mięśnia sercowego (n=624) lub DCM (n=149) <18. roku życia. W badaniu tym najczęściej potwierdzano obecność genomów adenowirusa i enterowirusów [31]. U chorych z DCM lub uogólnioną albo odcinkową dysfunkcją LV nieznanego pochodzenia w próbkach mięśnia sercowego pobranych za pomocą EMB często wykrywano obecność enterowirusów, parwowirusa B19, ludzkiego wirusa herpes 6 lub kilku jednocześnie [34].

W wypadku większości wirusów kardiotropowych, do oceny intensywności zakażenia specjalistyczne laboratoria wirusologiczne stosują również PCR czasu rzeczywistego jako metodę bardziej ilościową. Według doniesień, u chorych z dodatnim wynikiem testu dla parwowirusa B19 zawartość wirusów w tkankach waha się od 50 do 500 tys. kopii/mg [37]. Niestety przydatność kliniczną PCR czasu rzeczywistego ogranicza między innymi błąd próbkowania w wypadku choroby o charakterze ogniskowym oraz niejednokrotnie duże opóźnienie biopsji w stosunku do chwili wystąpienia choroby. Nie

opublikowano faktycznie żadnych danych dotyczących błędów próbkowania przy zastosowaniu tej metody ani zależności między intensywnością zakażenia a rokowaniem klinicznym. Dlatego brak pewności co do czułości oznaczeń nadal ogranicza interpretację danych o zawartości genomów wirusowych. Ponieważ nie wiadomo, ile próbek jest koniecznych do osiągnięcia akceptowalnej klinicznie czułości wykrywania wirusów kardiotropowych, za diagnostyczny uznaje się wyłącznie dodatni wynik PCR, zaś wynik ujemny nie wyklucza wirusowej etiologii choroby. Ze względu na niepewność co do metodyki i sposobu interpretacji wyników w ośrodkach niemających należytego doświadczenia w stosowaniu omawianych technik, stanowisko wspólne Komitetu Redakcyjnego głosi, że obecnie nie zaleca się rutynowego poszukiwania materiału genetycznego wirusów w biopsjach uzyskiwanych metodą EMB poza wiodącymi ośrodkami referencyjnymi w tej dziedzinie.

Kiedy należy wykonać biopsję endomiokardialną?

Do większości publikacji na temat stosowania EMB można dotrzeć jedynie w wyniku licznych kwerend piśmiennictwa odnoszących się do swoistych jednostek patologicznych, takich jak limfocytarne zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie olbrzymiokomórkowe (GCM). Członkowie Komitetu Redakcyjnego za główną przeszkodę w stosowaniu tych danych w warunkach klinicznych uznali to, że decyzje o wykonaniu EMB podejmuje się na podstawie obrazu klinicznego, a nie rozpoznania patologicznego, które określa się dopiero w wyniku biopsji. W celu stworzenia zestawu przydatnych klinicznie rekomendacji opartych na publikacjach koncentrujących się na rozpoznaniach patologicznych, które powstały na podstawie wyników EMB, wyodrębnili oni i dokonali syntezy kilkunastu scenariuszy uwzględniających różne prezentacje kliniczne. Efektem takiego nowatorskiego podejścia do zagadnienia jest zestaw odrębnych scenariuszy klinicznych, które mogą być praktyczną pomocą przy podejmowaniu decyzji o wykonaniu EMB. Ogólny wniosek, do którego doszli członkowie Komitetu, jest taki, że nie ma zbyt wielu wskazań do EMB w diagnostyce chorób serca. Pod tym względem wnioski zawarte w prezentowanym tu stanowisku wspólnym są zgodne z zaleceniami dotyczącymi wskazań do EMB, zawartymi w aktualnych wytycznych AHA/ACC poświęconych diagnostyce i leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych [38], *Heart Failure Society of America Heart Failure Practice Guideline* [39] oraz *ESC Heart Failure guidelines* [40]. Istnieją jednak sytuacje kliniczne, w których wyniki EMB mogą znamienne wpływać na rokowanie lub ukierunkowywać terapię. Niniejszy dokument zawiera ponadto analizę wskazań do EMB wykraczających poza przypadki kardiomiopatii niewyjaśnionego pochodzenia. Ze względu na brak danych z badań klinicznych z randomizacją z udziałem grup kontrolnych poświęconych ocenie przy-

datności biopsji, rekomendacje Komitetu Redakcyjnego opierają się na badaniach kliniczno-kontrolnych lub wyrażają opinię ekspertów. Podsumowano je w Tabeli II.

By ujednoczyć interpretację zaleceń Komitetu Redakcyjnego, przedstawione zostaną definicje kluczowych określeń odnoszących się do omówionych w dalszej części dokumentu scenariuszy klinicznych.

Pod pojęciem niewydolności serca o niewyjaśnionej etiologii rozumie się sytuację, w której mimo wykonania odpowiednich testów dla wykluczenia częstych form kardiomiopatii nie udało się ustalić rozpoznania. Do testów tych należy zwykle EKG, RTG klatki piersiowej, echokardiografia ujawniająca obecność zastawkowych wad serca, wad wrodzonych lub patologii osierdzia jako przyczyn niewydolności oraz koronarografia dla oceny tętnic wieńcowych w poszukiwaniu choroby wieńcowej. Zależnie od sytuacji klinicznej, może to też być CT lub CMR.

W dokumencie tym mianem „komorowych zaburzeń rytmu” określa się migotanie komór oraz utrwalone i nieutrwalone częstoskurcze komorowe, prowadzące zwykle do dekompensacji hemodynamicznej.

Scenariusz kliniczny 1

Biopsję endomiokardialną należy wykonać w razie nowo powstałej niewydolności serca o nieznannej etiologii,

od wystąpienia której minęło mniej niż 2 tygodnie, gdy LV jest prawidłowej wielkości lub powiększona i występują zaburzenia hemodynamiczne.

Zalecenie klasy I, poziom wiarygodności B.

Rokowanie u dorosłych i dzieci, u których nagle wystąpiła ciężka niewydolność LV w okresie do 2 tygodni od przebytej infekcji wirusowej, a EMB ujawniła typowe limfocytarne zapalenie mięśnia sercowego, jest bardzo dobre [41, 42]. Chorzy ci często znajdują się we wstrząsie kardiogennym i wymagają dożylnych leków inotropowych lub mechanicznego wspomaganie krążenia. Ściany LV są zwykle prawidłowej grubości, a komora nieposzerzona, natomiast jej frakcja wyrzutowa (LVEF) znacznie obniżona [43]. Tacy chorzy, z zapaleniem limfocytarnym w EMB, rzadko uczestniczą w randomizowanych badaniach klinicznych poświęconych ostremu zapaleniu mięśnia sercowego i kardiomiopatii [44, 45]. Dlatego zbyt mało jest danych o leczeniu immunosupresyjnym piorunującego zapalenia u dorosłych, by móc określić skuteczność i bezpieczeństwo dożylnego podawania immunoglobulin lub kortykosteroidów w tej chorobie. Jeżeli wykluczy się jednak inne przyczyny niewydolności serca (np. chorobę wieńcową), EMB może wnieść cenne informacje prognostyczne i wykluczyć groźniejsze klinicznie patologie.

Tabela II. Rola biopsji endomiokardialnej wg 14 scenariuszy klinicznych

Nr	Scenariusz	Klasa zalecenia	Poziom wiarygodności
1	nowo powstała niewydolność serca, trwająca poniżej 2 tygodni, z LV prawidłowej wielkości lub poszerzoną i niestabilnością hemodynamiczną	I	B
2	nowo powstała niewydolność serca, 2 tygodnie do 3 mies. od wystąpienia, z poszerzeniem LV i nowymi komorowymi zaburzeniami rytmu, blokiem p-k II lub III° lub brak reakcji na typowe leczenie w ciągu 1–2 tygodni	I	B
3	niewydolność serca trwająca ponad 3 mies., z poszerzeniem LV i nowymi komorowymi zaburzeniami rytmu, blokiem p-k II lub III° lub brak reakcji na typowe leczenie w ciągu 1–2 tygodni	IIa	C
4	niewydolność serca w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej niezależnie od czasu trwania w razie podejrzenia reakcji alergicznej i/lub z eozynofilią	IIa	C
5	niewydolność serca w razie podejrzenia kardiomiopatii po antracyklinie	IIa	C
6	niewydolność serca na podłożu kardiomiopatii restrykcyjnej o nieznannej etiologii	IIa	C
7	podejrzenie guza serca	IIa	C
8	kardiomiopatia o nieznannej etiologii u dzieci	IIa	C
9	nowo powstała niewydolność serca, 2 tygodnie do 3 mies. od wystąpienia, z poszerzeniem LV, ale bez nowych komorowych zaburzeń rytmu, bloku p-k II lub III° i z dobrą reakcją na typowe leczenie w ciągu 1–2 tygodni	IIb	B
10	niewydolność serca trwająca ponad 3 mies., z poszerzeniem LV i bez nowych komorowych zaburzeń rytmu, bloku p-k II lub III° i z dobrą reakcją na typowe leczenie w ciągu 1–2 tygodni	IIb	C
11	niewydolność serca na podłożu kardiomiopatii przerostowej	IIb	C
12	podejrzenie arytmogennej dysplazji/kardiomiopatii prawej komory	IIb	C
13	komorowe zaburzenia rytmu o nieznannej etiologii	IIb	C
14	migotanie przedsionków o nieznannej etiologii	III	C

LV – lewa komora, p-k – przedsionkowo-komorowy

Zapalenie olbrzymiokomórkowe mięśnia sercowego oraz martwicze zapalenie eozynofilowe mogą mieć nadostrego przebieg kliniczny, jednak w przeciwieństwie do nadostrego zapalenia limfocytarnego obie te choroby cechują się niepomysłnym rokowaniem [46]. Marwicze zapalenie eozynofilowe to rzadka jednostka patologiczna, której opisy pochodzą jedynie z doniesień prezentujących niewielkie grupy chorych oraz doniesień kazuistycznych. Rokuje źle, a większość przypadków rozpoznaje się w badaniach pośmiertnych [47]. Ta forma eozynofilowej choroby serca cechuje się nagłym początkiem i szybkim narastaniem zaburzeń hemodynamicznych. W badaniu histologicznym rozpoznanie zapalenia tego typu określa się na podstawie stwierdzenia rozlanego nacieku zapalnego, w którym przeważają eozynofile z towarzyszącą rozległą martwicą kardiomiocytów [48]. Martwicze zapalenie eozynofilowe tym różni się od typowego zapalenia mięśnia sercowego z nadwrażliwości (HSM), że zmiany mają charakter bardziej rozlany, a nie okołonaczyniowy i śródmiąższowy, a martwica komórek mięśnia sercowego jest silnie zaznaczona. Rozpoznanie histologiczne uzyskane dzięki EMB zmienia rokowanie i warunkuje podjęcie leczenia immunosupresyjnego.

Skojarzone leczenie immunosupresyjne poprawia rokowanie u chorych z GCM i martwiczym eozynofilowym zapaleniem mięśnia sercowego [46, 49]. Czulość EMB w wykrywaniu zapalenia limfocytarnego jest zmienna i zależy od czasu trwania choroby. W grupie chorych z objawami trwającymi krócej niż 4 tygodnie nawet 89% może cierpieć na zapalenie limfocytarne [50], tymczasem wyniki biopsji są dodatnie w 10–35%, zależnie od tego, jakiego „złotego standardu” diagnostycznego użyto [1, 51]. Dla porównania, czulość biopsji w diagnostyce GCM u chorych, którzy umierają w przebiegu choroby lub zostają poddani transplantacji, wynosi 80–85% [52]. Gdy planuje się wdrożenie mechanicznego wspomaganie krążenia, rozpoznanie GCM na podstawie badania patomorfologicznego przemawia za zastosowaniem urządzenia wspomagającego obie komory ze względu na duże prawdopodobieństwo rozwoju postępującej niewydolności prawokomorowej. Biopsja endomiokardialna może zatem dostarczyć unikatowych i istotnych klinicznie informacji i dlatego należy ją wykonać u chorych z nową niewydolnością serca o nieznannej etiologii, trwającą krócej niż 2 tygodnie, przebiegającą z poszerzeniem lub bez poszerzenia LV.

Scenariusz kliniczny 2

Biopsję endomiokardialną należy wykonać u chorych z nowo powstałą niewydolnością serca o nieznannej etiologii, w 2 tygodnie do 3 mies. od chwili jej rozpoznania, jeżeli przebiega ona z rozstrzenią LV lub nowymi komorowymi zaburzeniami rytmu, blokiem przedsionkowo-komorowym (p-k) II° typu Mobitz II lub blokiem III°, albo gdy nie reaguje na prowadzone przez 1–2 tygodni typowe leczenie.

Zalecenie klasy I, poziom wiarygodności B.

Choć w większości przypadków ostra DCM przebiega stosunkowo łagodnie i szybko ustępuje, dając niewiele powikłań, pewne objawy wskazują na możliwość wystąpienia GCM, a więc choroby, w której średni czas przeżycia bez przeszczepu serca wynosi tylko 5,5 mies. [46]. Zapalenie olbrzymiokomórkowe mięśnia sercowego towarzyszy różnym schorzeniom autoimmunologicznym, grasiczakowi [53] i nadwrażliwości na leki [54]. W chwili ujawnienia się choroby 15% chorych ma tachykardię, 5% – całkowity blok serca, a 6% – objawy ostrego zespołu wieńcowego. Częstość występowania tych nieprawidłowości jest wyższa niż obserwowana zwykle w niezapalnej DCM. W okresie obserwacji u 29% chorych z GCM dochodzi do wystąpienia częstoskurczu komorowego, a u 15% – bloku p-k (u 8% całkowitego) [55]. Tak więc do wykładników klinicznych sugerujących GCM i nakazujących wykonanie EMB zalicza się współistnienie innych chorób autoimmunologicznych lub grasiczaka, brak odpowiedzi na typowe leczenie oraz obecność całkowitego bloku serca lub wystąpienie częstoskurczu komorowego.

Chorzy z ostrą niewydolnością serca na podłożu GCM szybko wracają do zdrowia po przeszczepie serca. Skojarzone leczenie immunosupresyjne prawdopodobnie wydłuża okres przeżycia bez przeszczepu w porównaniu z terapią GCM nieuwzględniającą immunosupresji. W grupie chorych nieotrzymujących takiej terapii mediana czasu przeżycia bez przeszczepu wyniosła 3,0 mies., podczas gdy w grupie leczonych immunosupresyjnie wg schematu opartego na cyklosporynie 12,3 mies. ($p=0,003$). Rozpoznanie GCM wpływa zatem na rokowanie i sposób leczenia. Porównanie przeżywalności chorych objętych wieloośrodkowym rejestrem *Giant Cell Myocarditis Registry* i uczestniczących w badaniu *Myocarditis Treatment Trial* (dotyczącym zapalenia limfocytarnego) wykazało, że rokowanie w GCM jest znacznie gorsze. Po 4 latach przy życiu pozostało zaledwie 11% chorych z GCM niepoddanych transplantacji i 44% chorych z zapaleniem limfocytarnym.

Opierając się na tych doniesieniach, Komitet Redakcyjny zaleca wykonanie EMB w sytuacji nowo powstałej niewydolności serca o nieznannej etiologii, z objawami utrzymującymi się od 2 tygodni do 3 mies. i poszerzeniem LV, nowymi komorowymi zaburzeniami rytmu, blokiem p-k II° typu Mobitz II lub blokiem III°, lub w razie braku odpowiedzi na typowe leczenie po 1–2 tygodni jego stosowania.

Scenariusz kliniczny 3

Wykonanie EMB jest uzasadnione w przypadku niewydolności serca o niewyjaśnionej etiologii, trwającej ponad 3 mies., z powiększeniem LV i nowymi komorowymi zaburzeniami rytmu, blokiem p-k II° typu Mobitz II lub blokiem III°, lub w razie braku odpowiedzi na typowe leczenie po 1–2 tygodni jego stosowania.

Zalecenie klasy IIa, poziom wiarygodności C.

U chorych z niewydolnością serca trwającą ponad 3 mies., z powiększeniem LV i nowymi komorowymi zaburzeniami rytmu, blokiem p-k II lub III°, lub w razie braku odpowiedzi na typowe leczenie po 1–2 tygodni jego stosowania istnieje ryzyko sarkoidozy serca lub idiopatycznego ziarniniakowego zapalenia mięśnia sercowego. Zmiany w sercu ma ok. 25% chorych na sarkoidozę układową [56], jednak objawy, które można im przypisać, występują jedynie u 5% osób cierpiących na tę chorobę [55, 57]. Jednocześnie nawet u 50% chorych z ziarniniakowatymi zmianami zapalnymi w sercu nie stwierdza się wykładników choroby pozasercowej. Chorych z sarkoidozą serca odróżnia od chorych z DCM duża częstość występowania bloków przewodzenia (8–67%) i arytmii komorowych (29%) [58–61]. Częstość występowania częstoskurczu komorowego i bloku serca jest zatem podobna w przebiegu sarkoidozy serca i GCM, jednak sarkoidoza ma zwykle bardziej przewlekły charakter.

W obrazie histologicznym sarkoidoza cechuje się obecnością ziarniniaków nieulegających serowaceniowi, włóknieniem, niewielkim nacieczeniem eozynofilowym i ograniczoną martwicą kardiomiocytów [62]. W badaniu z udziałem 26 chorych, u których na podstawie klinicznych kryteriów diagnostycznych, zmian w EKG lub badaniach obrazowych [63] podejrzewano sarkoidozę serca, ziarniniaki bez serowacenia stwierdzono jedynie u 19,2% chorych, co potwierdza wcześniejsze doniesienia, wg których czułość EMB w wykrywaniu sarkoidozy wynosi ok. 20–30% [64]. Heterogenna lokalizacja zmian u chorych na sarkoidozę serca może zatem prowadzić do błędów próbkowania i zaniżyć częstość rozpoznań choroby w EMB. U chorych z potwierdzoną biopsyjnie sarkoidozą płuc podejmuje się próby stosowania CMR do wykrywania i lokalizacji zmian w sercu [65].

Mimo że czułość diagnostyczna EMB w wypadku sarkoidozy serca jest niska, odróżnienie jej od GCM na podstawie badania histologicznego (a w obu tych chorobach w mięśniu sercowym występują komórki olbrzymie) ma duże znaczenie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych i ustalaniu rokowania. Odsetek chorych niepoddanych przeszczepowi, pozostających przy życiu po roku jest bowiem znacząco niższy w grupie chorych z potwierdzonym w biopsji idiopatycznym GCM niż w grupie chorych z sarkoidozą serca (21,9 vs 69,8%; $p < 0,0001$) [61]. Piśmiennictwo dostarcza sprzecznych danych co do tego, czy przeżywalność chorych z sarkoidozą serca jest taka sama, czy gorsza niż chorych z DCM [1, 58, 66].

Sarkoidoza może reagować na leczenie kortykosteroidami. W pojedynczym badaniu retrospektywnym wykazano zwiększenie odsetka przeżyć w grupie chorych otrzymujących te leki w porównaniu z grupą terapii standardowej (64 vs 40%; $p=0,048$) [67]. Wyniki analiz niewielkich grup chorych oraz opisy kazuistyczne również wskazują na szansę poprawy stanu klinicznego

i funkcji komórek po kortykosteroidach, szczególnie jeżeli stosuje się je we wczesnym okresie choroby. Mniej pewny jest natomiast ich korzystny wpływ na występowanie komorowych zaburzeń rytmu [64, 68, 69]. U chorych z częstoskurczami komorowymi na podłożu sarkoidozy skutecznym sposobem walki z arytmiami może być wszczepienie kardiowertera-defibrylatora [70, 71]. Gdy zwłóknienie LV jest znaczne, stosowanie steroidów jest prawdopodobnie mało skuteczne. Dlatego EMB jest uzasadniona w przypadku niewydolności serca o niewyjaśnionej etiologii, trwającej ponad 3 mies., z powiększeniem LV i nowymi komorowymi zaburzeniami rytmu, blokiem p-k II° typu Mobitz II lub blokiem III°, lub w razie braku odpowiedzi na typowe leczenie po 1–2 tygodniach jego stosowania.

Scenariusz kliniczny 4

Wykonanie EMB jest uzasadnione w przypadku niewydolności serca o nieznannej etiologii przebiegającej z DCM, niezależnie od czasu trwania choroby, jeżeli towarzyszy jej eozynofilia i podejrzenie reakcji alergicznej. Zalecenie klasy IIa, poziom wiarygodności C.

Zapalenie mięśnia sercowego z nadwrażliwością (HSM) o rzadka choroba o bardzo zmiennej prezentacji klinicznej. Może być przyczyną nagłego zgonu lub przebiegać w postaci gwałtownie postępującej niewydolności serca czy bardziej przewlekłej DCM. Do wykładników klinicznych wskazujących na HSM, występujących jednak w mniejszej liczbie przypadków tej choroby, zalicza się wysypkę, gorączkę i eozynofilię w krwi obwodowej. Zwykle obserwuje się związek czasowy między jej wystąpieniem a zastosowaniem nowego leku lub stosowaniem terapii wielolekowej [72]. Zapis EKG często jest nieprawidłowy, występują niespecyficzne zmiany odcinka ST lub zmiany typowe dla zawału, podobnie jak w innych postaciach ostrego zapalenia mięśnia sercowego. Częstość występowania nierozpoznanego klinicznie HSM w sercach biorców przeszczepów, usuniętych podczas transplantacji, wynosi 2,4–7% [73] i wiąże się je ze stosowaniem dobutaminy [74].

Wczesne wysunięcie podejrzenia i rozpoznanie HSM umożliwia odstawienie winnych leków i podanie dużej dawki kortykosteroidów. Typowy dla HSM obraz histologiczny to występowanie nacieków śródmiąższowych, w których dominują eozynofile ze słabo nasiloną martwicą kardiomiocytów. Nadwrażliwość na leki może się też jednak objawiać jako GCM, zapalenie ziarniniakowe lub martwicze zapalenie eozynofilowe [54], od typowych form HSM można je odróżnić jedynie na podstawie EMB.

Eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego towarzyszące zespołowi hipereozynofilowemu rozwija się typowo w okresie tygodni lub miesięcy. Objawia się zwykle jako niewydolność prawo- i lewokomorowa, choć do nagłego zgonu mogą prowadzić wcześniej zaburzenia ryt-

mu. Hipereozynofilia poprzedza zwykle lub pojawia się jednocześnie z objawami sercowymi, czasem jednak występuje z opóźnieniem [75]. Zapalenie eozynofilowe towarzyszy też czasem chorobie nowotworowej lub infekcji pasożytniczej, może również pojawić się we wczesnym okresie zwłóknienia wsierdzia. Ponieważ EMB umożliwia odróżnienie HSM od GCM lub martwiczego zapalenia eozynofilowego, wykonanie biopsji jest uzasadnione w przypadku niewydolności serca o nieznannej etiologii przebiegającej z DCM, niezależnie od czasu trwania choroby, jeżeli towarzyszy jej eozynofilia i podejrzenie reakcji alergicznej.

Scenariusz kliniczny 5

Wykonanie EMB jest uzasadnione w razie wystąpienia niewydolności serca o niejasnej etiologii, jeśli można przypuszczać, że jest ona spowodowana kardiomiopatią po antracyklinie.

Zalecenie klasy IIa, poziom wiarygodności C.

Wiadomo, że niektóre leki chemoterapeutyczne, szczególnie z grupy antracyklin, są kardiotoksyczne, zwłaszcza w wyższych dawkach skumulowanych. Toksyczne oddziaływanie tych leków na serce można monitorować na wiele sposobów, między innymi wykorzystując ocenę LVEF, frakcji skracania lub parametrów dysfunkcji rozkurczowej za pomocą echokardiografii bądź angiografii radioizotopowej. Zasadniczo jednak uznaje się, że za pomocą tych metod możliwe jest wykrycie dopiero bardziej zaawansowanych uszkodzeń mięśnia sercowego, nie zaś zmian początkowych. Tym niemniej techniki te są nieinwazyjne i dlatego powszechnie wykorzystuje się je w codziennej praktyce klinicznej. Biopsja endomiokardialna, mimo inwazyjnego charakteru, uznawana jest za najbardziej czułą i swoistą metodę diagnostyczną w rozpoznawaniu toksycznego uszkodzenia mięśnia sercowego.

Ocena preparatów za pomocą mikroskopu elektronowego w przypadku kardiomiopatii indukowanej antracyklinami ujawnia charakterystyczne zmiany, do których zalicza się znaczne zmniejszenie liczby pęczków miofibrili, ich lizę, zniekształcenie i zanik linii Z, rozpad mitochondriów oraz wakuolizację kardiomiocytów [76]. Na podstawie oceny odsetka komórek wykazujących wspomniane zmiany toksyczne w biopsji stworzono system gradacji kardiotoksyczności. Stopień 1 odpowiada zajęciu <5% komórek, natomiast stopień 3 – >35% kardiomiocytów w preparacie [76, 77].

W jednym w pierwszych badań nad zastosowaniem EMB wykazano, że stosując tę technikę w monitorowaniu leczenia doksorubicyną u chorych obciążonych czynnikami ryzyka (oprócz oceny hemodynamicznej), udało się zmniejszyć częstość występowania niewydolności serca w porównaniu ze strategią terapii opartej wyłącznie na monitorowaniu nieinwazyjnym [78]. Stwierdzono, że stopień zmian toksycznych w ocenie EMB dobrze ko-

reluje z wielkością skumulowanej dawki adriamycyny (choć korelacja między zmianami w biopsji i LVEF okazała się słaba) [79]. W jednym z badań wykazano, że chorzy ze stopniem zmian w biopsji $\geq 1,5$ są obarczeni ponad 20-procentowym ryzykiem rozwoju niewydolności serca w razie kontynuacji chemoterapii [80]. Ze względu na zdolność wykrywania wcześniejszych zmian toksycznych w sercu oraz wysoką czułość i swoistość diagnostyczną EMB, metodę tę wykorzystuje się w badaniach nad nowymi chemoterapeutykami i schematami ich podawania [81–84]. Na decyzję o wykonaniu biopsji może też wpłynąć wcześniejsze stosowanie terapii o udowodnionym wpływie nasilającym kardiotoksyczne oddziaływanie antracyklin, między innymi radioterapii, herceptyny i cyklofosfamidu.

Ze względu na inwazyjny charakter EMB, optymalne wydaje się korzystanie z tej metody u chorych leczonych środkami chemoterapeutycznymi w sytuacji, gdy pojawiają się wątpliwości co do przyczyny dysfunkcji serca [76], oraz w wybranych przypadkach, w których uzasadnione jest podanie większej niż uznana za maksymalną dawki leku. Biopsja endomiokardialna znajduje ponadto zastosowanie w badaniach klinicznych oceniających toksyczne oddziaływania nowych chemoterapeutyków i schematów chemoterapii [85, 86].

Scenariusz kliniczny 6

Wykonanie EMB jest uzasadnione w przypadku niewydolności serca w przebiegu kardiomiopatii restrykcyjnej o nieznannej etiologii.

Zalecenie klasy IIa, poziom wiarygodności C.

Spośród trzech głównych kategorii czynnościowych kardiomiopatii (rozstrzeniowa, przerostowa i restrykcyjna) najrzadziej spotykana, zarówno u dzieci, jak i dorosłych, jest kardiomiopatia restrykcyjna. W typowych przypadkach chorzy mają objawy niewydolności serca, zaś w echokardiografii stwierdza się prawidłową lub zmniejszoną objętość obu komór serca, powiększenie obu przedsionków, prawidłową lub jedynie nieznacznie zwiększoną grubość ścian komór przy braku patologii zastawek i zachowaniu prawidłowej lub prawie normalnej funkcji skurczowej oraz upośledzenie napełniania rozkurczowego, np. typu restrykcyjnego. Zgodnie z podziałem kardiomiopatii restrykcyjnych zamieszczonym w Tabeli III, wyróżnia się procesy chorobowe przebiegające bez nacieczenia, z nacieczeniem oraz choroby spichrzeniowe, wywołujące charakterystyczne zaburzenia napełniania komór, a także choroby endomiokardialne, często tak samo manifestujące się klinicznie [87]. Tak więc do kardiomiopatii restrykcyjnej może prowadzić wiele różnych procesów patologicznych, choć często nie udaje się ustalić ostatecznej jej przyczyny. Co ważniejsze, objawy kliniczne i cechy hemodynamiczne w wielu typach kardiomiopatii restrykcyjnej są bardzo zbliżone do towarzyszących zaciskającemu zapaleniu osierdzia [88, 89]. W połączeniu

Tabela III. Klasyfikacja typów kardiomiopatii restrykcyjnej wg przyczyn

Przyczyny miokardialne
bez nacieczenia
kardiomiopatia idiopatyczna*
kardiomiopatia rodzinna
kardiomiopatia przerostowa
twardzina
<i>pseudoxanthoma elasticum</i>
kardiomiopatia cukrzycowa
z nacieczeniem
amyloidoza*
sarkoidoza*
choroba Gauchera
choroba Hurlera
nacieczenie tłuszczowe
choroby spichrzeniowe
hemochromatoza
choroba Fabry'ego
glikogenozy
Przyczyny endomiokardialne
włóknienie endomiokardialne*
zespół hipereozynofilowy
zmiany w przebiegu rakowiaka
przerzuty nowotworowe
napromienienie*
toksyczne efekty antracykliny*
leki wywołujące włókniejące zapalenie wsierdza (serotonina, metysergid, ergotamina, środki rtęciowe, busulfan)

*Patologia częściej spotykana w praktyce klinicznej niż pozostałe.
Zaadaptowano z Kushwaha et al. [87] za zgodą Massachusetts Medical Society. Copyright 1997, The Massachusetts Medical Society.

z CT lub CMR, EMB pomaga różnicować wspomniane dwie jednostki kliniczne – kardiomiopatię restrykcyjną i zaciskające zapalenie osierdza. Biopsja może ujawnić obecność albo swoistej choroby z nacieczenia, np. amyloidozy czy hemochromatozy, albo włóknienia miokardium z przerostem kardiomiocytów, typowego dla idiopatycznej kardiomiopatii restrykcyjnej. Gdy jednak w CT lub CMR obserwuje się pogrubienie osierdza, a fizjologia zaburzeń hemodynamicznych najlepiej odpowiada zaciskającemu zapaleniu osierdza, EMB jest często zbędna. Ze względu na częstość występowania chorób poddających się leczeniu, wykonanie EMB jest uzasadnione w razie wystąpienia niewydolności serca w przebiegu kardiomiopatii restrykcyjnej o nieznannej etiologii.

Scenariusz kliniczny 7

Wykonanie EMB jest uzasadnione w razie podejrzenia guza serca, z wyłączeniem typowego śluzaka. Zalecenie klasy IIa, poziom wiarygodności C.

Istnieją dziesiątki opisów kazuistycznych i jedno niewielkie badanie, w których zastosowano EMB w celu ustalenia rozpoznania histopatologicznego guzów serca [14, 90–106]. Od ok. 10 lat biopsje takie wykonuje się zwykle pod kontrolą echokardiografii przezprzełykowej (TEE). Materiał pobierano ze zmian zlokalizowanych we wszystkich 4 jamach serca, choć większość doniesień opisuje guzy prawego serca. Na podstawie biopsji rozpoznawano między innymi pierwotne chłoniaki serca, chłoniaki nieziarnicze, mięsaki serca, raki szyjki macicy, czerniaki, raki wątroby oraz drobnokomórkowe raki płuc, zaś najczęściej opisuje się chłoniaki. W większości przypadków wyjściowo podejrzewano guz serca, kilkanaście nowotworów wykryto jednak przypadkowo podczas biopsji wykonywanej z innych wskazań. Nie sposób określić faktyczną wartość diagnostyczną EMB wykonywanej w razie podejrzenia guza serca, ponieważ nie ma szans, by określić liczbę badań niediagnostycznych, których wyników się nie publikuje. Nie jest też możliwe pewne określenie częstości powikłań towarzyszących tego typu procedurom, w żadnym jednak z doniesień o zastosowaniu EMB w razie podejrzenia nowotworu nie opisano jakiegokolwiek poważnego powikłania. Ponieważ śluzaki prawego serca w razie manipulacji mogą być źródłem zatorowości płucnej, ich ocena za pomocą EMB nie jest zwykle konieczna, o ile dają typowy obraz w badaniach nieinwazyjnych. Wykonanie EMB z powodu podejrzenia guza serca wydaje się uzasadnione, jeżeli: (1) rozpoznania nie można ustalić na podstawie badań nieinwazyjnych (np. CMR) lub mniej inwazyjnej biopsji (pozasercowej); (2) można oczekiwać, że rozpoznanie histopatologiczne wpłynie na sposób leczenia; (3) są przesłanki, by sądzić, że szansa na wykonanie udanej biopsji jest wystarczająco duża; (4) zabieg wykonuje doświadczony operator. Zawsze, gdy to możliwe, zaleca się wykonywanie biopsji pod kontrolą TEE lub CMR.

Scenariusz kliniczny 8

Wykonanie EMB jest uzasadnione w przypadkach kardiomiopatii o nieznannej etiologii u dzieci. Zalecenie klasy IIa, poziom wiarygodności C.

Analogicznie jak u dorosłych, do głównych wskazań do EMB u dzieci zalicza się nadostrą lub ostrą niewydolność serca o nieznannej etiologii, konieczność oceny przeszczepionego serca i diagnostykę odrzucania, występowanie niewyjaśnionych zaburzeń rytmu serca oraz idiopatyczne postacie DCM. Rzadko wykonuje się EMB u chorych z innymi kardiomiopatiami, między innymi arytmogenną dysplazją/kardiomiopatią RV (ARVD/C), kardiomiopatią restrykcyjną i przerostową (HCM). Prawie zawsze biopaty pobiera się z RV, wykonując zabiegi

w znieczuleniu ogólnym lub sedacji [107]. Na piśmiennictwo z zakresu EMB u dzieci składają się opisy przypadków lub serii przypadków, dlatego zalecenia Komitetu Redakcyjnego opierają się na opiniach ekspertów.

Większość przypadków zapalenia mięśnia sercowego u dzieci ma podłoże wirusowe, ma ostry początek i przebiega w postaci niewydolności serca, zapaści sercowo-naczyniowej lub zaburzeń rytmu o nieznannej etiologii (zwykle częstoskurczu komorowego) [107, 108] lub zaburzeń przewodnictwa (typowo w postaci bloku p-k). Obraz histopatologiczny jest podobny jak u dorosłych, choć wydaje się swoisty dla poszczególnych wirusów. Na przykład zakażenie enterowirusami, takimi jak wirus Coxackie, nieodmiennie przyjmuje histologiczną postać klasycznego, pełnoobjawowego zapalenia mięśnia sercowego, natomiast zakażenie adenowirusem najczęściej przebiega z cechami zapalenia granicznego. Zapalenie w zakażeniu parwowirusem, wirusem Epsteina-Barr i cytomegalii daje różne obrazy histologiczne [31, 109].

Rokowanie w grupie małych dzieci (<1. roku życia) z zapaleniem mięśnia sercowego jest prawdopodobnie gorsze niż u dzieci starszych, wiąże się też z rodzajem wywołującego je wirusa, przy czym najmniej pomyślne są wyniki leczenia zapalenia wywołanego adenowirusem [31]. Udział poszczególnych wirusów zmienił się jednak w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat. W latach 80.–90. XX wieku dominował wirus Coxackie, w latach 90. XX wieku adenowirusy, zaś obecnie ich miejsce zajął parwowirus B19. Podobne są obserwacje u dzieci po przeszczepie serca. Shirali i wsp. [110] wykazali, że w grupie dzieci z udokumentowaną za pomocą PCR obecnością adenowirusa w próbkach miokardium okres 5 lat przeżywa 66% badanych, zaś w grupie chorych z ujemnym wynikiem PCR 95%. Według oceny Komitetu Redakcyjnego wykonanie EMB jest uzasadnione u dzieci z kardiomiopatią o nieznannej etiologii.

Scenariusz kliniczny 9

Wykonanie EMB można rozważyć w sytuacji nowo powstałej niewydolności serca o nieznannej etiologii, w 2 tygodnie do 3 mies. od wystąpienia pierwszych objawów, z obecnością rozstrzeni LV, bez nowych komorowych zaburzeń rytmu i bloku p-k II° typu Mobitz II lub bloku III°, jeżeli w ciągu 1–2 tygodni typowego leczenia następuje wyraźna poprawa.

Zalecenie klasy IIb, poziom wiarygodności B.

Przydatność EMB w grupie chorych z DCM w czasie od 2 tygodni do 3 mies. od chwili jej wystąpienia jest mniej pewna niż u chorych z objawami trwającymi krócej niż 2 tygodnie. Wynika to z faktu, iż większość osób cierpiących na niepowikłaną ostrą idiopatyczną DCM dobrze reaguje na standardowe leczenie niewydolności serca. Poza tym, jak wynika z wielu badań, bardzo duże są różnice rozpoznawalności limfocytnego zapalenia mięśnia sercowego w tej grupie – od 0 do 63% [111]. Można to przy-

isać niejednorodności badanych populacji, błędom próbkowania oraz różnicom w interpretacji obserwowanych zmian histopatologicznych. W razie dodatniego wyniku EMB, najczęstszą rozpoznawaną formą zapalenia jest zapalenie limfocytarne. W badaniach, w których często na podstawie biopsji potwierdzano tę postać zapalenia, zwykle uczestniczyli chorzy z ostrą niewydolnością serca, której objawy trwały krócej niż miesiąc [50], nie zaś chorzy z objawami utrzymującymi się od miesięcy lub lat.

Do różnic tych przyczynił się też brak konsensusu co do definicji rozpoznania limfocytnego zapalenia mięśnia sercowego na podstawie EMB. Formalne kryteria, określane mianem kryteriów z Dallas, opracowano w 1986 r. [112]. Wykorzystano je w sponsorowanym przez *National Heart, Lung, and Blood Institute* badaniu *Myocarditis Treatment Trial* [44]. Rola kryteriów z Dallas jako „złotego standardu” w rozpoznawaniu zapalenia mięśnia sercowego jest przez wielu kwestionowana, gdyż są one obarczone błędem związanym z samym pobieraniem próbek, występowaniem dużych różnic interpretacji obrazu histopatologicznego przez różnych obserwatorów oraz brakiem korelacji między rozpoznaniem na ich podstawie zapalenia mięśnia sercowego a potwierdzoną obecnością wirusowego materiału genetycznego w tkankach mięśnia sercowego [113].

Rokowanie chorych różni się w zależności od wyniku EMB, ponieważ ryzyko zgonu lub konieczności przeszczepu serca w przypadku zapalenia limfocytnego z objawami trwającymi od co najmniej 2 tygodni i bez jednoznacznych dolegliwości prodromalnych infekcji wirusowej jest wyższe niż w nadostrym zapaleniu limfocytnym opisanym w scenariuszu klinicznym 1. Jednak potwierdzenie limfocytnego zapalenia mięśnia sercowego na podstawie biopsji rzadko wpływa w takiej sytuacji klinicznej na sposób leczenia. Na przykład w *Myocarditis Treatment Trial* [111] chorych z aktywnym lub granicznym zapaleniem w EMB i LVEF <45% losowo przydzielono do leczenia konwencjonalnego lub 24-tygodniowej terapii immunosupresyjnej polegającej na stosowaniu prednizonu wraz z azatiopryną lub prednizonu z cyklosporyną [44]. Objawy przed wdrożeniem leczenia utrzymywały się przez średnio 4 tygodnie, natomiast za główny punkt końcowy w tym badaniu uznano zmianę LVEF po 28 tygodniach. Średnia LVEF oraz mediana czasu przeżycia bez przeszczepu serca były podobne w grupach terapii immunosupresyjnej i konwencjonalnej. Ryzyko zgonu lub przeszczepu serca wyniosło 56% w okresie 4 lat. Podobnie w badaniu *Immunoglobulin for Myocarditis and Acute Cardiomyopathy (IMAC-1)* oceniającym skuteczność dożylnego stosowania immunoglobuliny w leczeniu ostrej DCM o etiologii innej niż niedokrwieniowa, ryzyko zgonu lub przeszczepu w okresie 2-letniej obserwacji wyniosło 12%. Graniczne lub aktywne zapalenie mięśnia sercowego miało 16% chorych w tym badaniu [45]. Grogan i wsp. [114] porównali rokowanie chorych

z ostrą DCM i zapaleniem mięśnia sercowego oraz bez takiego zapalenia. Okazało się, że odsetek osób pozostających przy życiu w grupie chorych spełniających kryteria zapalenia z Dallas był taki sam jak w grupie osób bez zapalenia. Ze wspomnianych 3 badań wynika, że chorzy z ostrą DCM i towarzyszącym zapaleniem mięśnia sercowego rozpoznany na podstawie kryteriów z Dallas prawdopodobnie nie reagują na leczenie immunosupresyjne, w tym podawane dożylnie immunoglobuliny. Dlatego informacje, jakie się uzyskuje, stosując te kryteria, nie mają wartości z punktu widzenia zmiany rokowania ani wpływu na sposób leczenia u większości chorych. Na podstawie powyższych doniesień Komitet Redakcyjny nie zaleca wykonywania EMB jako elementu rutynowej diagnostyki w przypadkach nowo powstałej niewydolności serca z objawami utrzymującymi się od 2 tygodni do 3 mies., przebiegającej z rozstrzenią LV, bez nowych komorowych zaburzeń rytmu lub bloku p-k II bądź III°, o ile pozytywna odpowiedź na typowe leczenie niewydolności następuje w ciągu 1–2 tygodni jego stosowania. Stosowanie barwień immunoperoksydazowych, w tym wykrywających nowe markery immunologiczne, takie jak ludzki antygen leukocytny (HLA) – HLA-ABC oraz HLA-DR – może w przyszłości wpływać na rokowanie i na wybór terapii, obecnie nie stanowi ono jednak rutynowego postępowania w praktyce klinicznej [113, 115–117].

Scenariusz kliniczny 10

Wykonanie EMB można rozważyć w sytuacji niewydolności serca o nieznannej etiologii, utrzymującej się od ponad 3 mies., z obecnością rozstrzeni LV, bez nowych komorowych zaburzeń rytmu i bloku p-k II° typu Mobitz II lub bloku III°, jeżeli w ciągu 1–2 tygodni typowego leczenia następuje wyraźna poprawa.

Zalecenie klasy IIb, poziom wiarygodności C.

Ocena roli EMB w przewlekłej, objawowej DCM jest celem najnowszych publikowanych analiz klinicznych, szczególnie gdy kardiomiopatia ma podłoże wirusowe. Niektórzy chorzy z objawową niewydolnością serca i DCM, utrzymującą się po 6 mies. zoptymalizowanej terapii, odnoszą prawdopodobnie korzyści kliniczne z leczenia immunomodulacyjnego lub przeciwwirusowego. W dwóch przeprowadzonych niedawno badaniach ocenie poddano chorych z DCM, objawami utrzymującymi się od ponad 6 mies. oraz ekspresją w EMB antygenów HLA-ABC i HLA-DR na kardiomiocytach. Podawanie atorwastatyny [117] lub azatiopryny z prednizonem [115] zaowocowało poprawą LVEF. W obu tych próbach jako test klasyfikujący chorych do grupy z przetrwałym pobudzeniem immunologicznym stosowano barwienie immunoperoksydazowe wykrywające HLA-ABC lub HLA-DR, będące bardziej czułym markerem zapalenia mięśnia sercowego niż obecność nacieczenia limfocytarnego [118]. Jeżeli obserwacje te potwierdzą się w badaniu

na większą skalę z klinicznymi punktami końcowymi, rola EMB w diagnostyce przewlekłej DCM może wzrosnąć [119].

Kolejna grupa chorych, u których choroba może przebiegać jako przewlekła DCM, to osoby z dziedziczną lub nabytą hemochromatozą. Zajęcie serca w hemochromatozie zwykle rozpoznaje się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i echokardiografii lub CMR, które ujawniają DCM z towarzyszącymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi, takimi jak podwyższone stężenie żelaza w surowicy i obecność mutacji genu *HFE*. Jeżeli wyniki badań są niejednoznaczne, a hemochromatoza serca nadal wydaje się możliwa, EMB pomaga ustalić rozpoznanie i zaplanować leczenie. Złogi żelaza widoczne są w obrębie sarkoplazmy [120]. Leczenie polegające na upustach krwi lub chelatacji żelaza może przywrócić prawidłową funkcję komory [121].

Na podstawie tych doniesień członkowie Komitetu Redakcyjnego uznali, że dane naukowe dotyczące przydatności EMB w tej sytuacji klinicznej są sprzeczne. Zalecają zatem, aby ewentualne wykonanie EMB rozważyć w sytuacji niewydolności serca o nieznannej etiologii, utrzymującej się od ponad 3 mies., z obecnością rozstrzeni LV, bez nowych komorowych zaburzeń rytmu i bloku p-k II° typu Mobitz II lub bloku III°, jeżeli w ciągu 1–2 tygodni typowego leczenia następuje wyraźna poprawa.

Scenariusz kliniczny 11

Wykonanie EMB można rozważyć w sytuacji niewydolności serca towarzyszącej kardiomiopatii przerostowej (o niewyjaśnionej etiologii).

Zalecenie klasy IIb, poziom wiarygodności C.

Kardiomiopatia przerostowa rozpoznawana na podstawie obecności typowego fenotypu klinicznego występuje w populacji ogólnej z częstością 1 na 500 osób i dziedziczy się autosomalnie dominująco [122]. Jest tym samym najczęstszą postacią kardiomiopatii. Objawem HCM może być nagła śmierć sercowa w młodym wieku, HCM może też prowadzić do rozwoju niewydolności serca w dowolnym wieku. Według definicji HCM to patologia polegająca na przeroście LV bez jej poszerzenia, z którą nie współistnieją schorzenia układowe ani choroby serca mogące spowodować pogrubienie ścian komory w stopniu typowym dla HCM, np. nadciśnienie tętnicze lub zwężenie zastawki aortalnej.

Kardiomiopatię przerostową rozpoznaje się za pomocą echokardiografii lub tomografii rezonansu magnetycznego, wykazując pogrubienie ścian LV, niewielkie jej światło oraz czasem dynamiczne zawężanie drogi odpływu. Biopsja endomiokardialna jest zwykle zbędna w diagnostyce HCM, jej wykonanie można jednak rozważyć, jeśli niewytłumaczalne pogrubienie ścian komory nakazuje wykluczenie chorób z nacieczenia, takich jak choroba Pompego czy Fabry'ego, a wyniki badań nieinwazyjnych są nierozstrzygujące. W sporadycznych przypadkach, gdy

rozważa się wykonanie chirurgicznej miomektomii, korzystne bywa poddanie chorych EMB dla wykluczenia choroby Fabry'ego, gdyż choroba ta poddaje się leczeniu polegającemu na suplementacji enzymu [123].

Amyloidoza starcza, transtyretynowa oraz pierwotna (AL) mogą zajmować serce, prowadząc do rozwoju kardiomiopatii o charakterze rozstrzeniowym, restrykcyjnym lub przerostowym [124]. Współistnienie niskiego woltażu załamków w EKG oraz przerostu LV w badaniu echokardiograficznym silnie przemawia za rozpoznaniem amyloidozy serca [125]. Rokowanie chorych jest znacznie gorsze, jeżeli zajęciu serca przez amyloidozę towarzyszy obecność histologicznych wykładników zapalenia mięśnia sercowego lub podwyższenie stężenia troponin w surowicy krwi [125, 126]. Ocena immunohistochemiczna tkanek serca pozwala określić typ amyloidozy, a tym samym swoiste leczenie. Rozpoznanie można często postawić, opierając się na mniej inwazyjnych zabiegach, takich jak biopsja tkanki tłuszczowej czy szpiku kostnego. Jeśli jednak badanie kliniczne jest nierozstrzygujące, w celu ustalenia rozpoznania i określenia sposobu leczenia można się postawić EMB [127].

Scenariusz kliniczny 12

Wykonanie EMB można rozważyć w razie podejrzenia ARVD/C.

Zalecenie klasy IIb, poziom wiarygodności C.

Według oszacowań ARVD/C – dziedziczna lub sporadyczna forma kardiomiopatii RV i LV – występuje z częstością 1 na 5000 osób. Procesem patologicznym zajęta jest głównie RV. Polega on na postępującej utracie komórek mięśniowych i zastępowaniu ich tkanką włóknisto-tłuszczową, co w konsekwencji prowadzi do dysfunkcji komory i tachyarytmii, najczęściej w postaci jednokształtnego częstoskurczu komorowego [128–130]. Badania nieinwazyjne, między innymi echokardiografia, wentrykulografia prawostronna, CMR i CT często pozwalają postawić właściwe rozpoznanie. W badaniu oceniającym przydatność CMR w grupie 40 chorych z ARVD/C i 20 osób zdrowych czułość poszczególnych zaburzeń wykrywanych tym badaniem w rozpoznawaniu choroby określono następująco: nacieczenia tłuszczowego – 84%, powiększenia RV – 68%, odcinkowych zaburzeń kurczliwości RV – 78%, przy swoistości wynoszącej odpowiednio 79, 96 i 94% [131].

Wykonywanie EMB przy podejrzeniu ARVD/C budzi kontrowersje z powodu ryzyka perforacji cienkiej ściany RV. Jednak w kilku istniejących doniesieniach opisujących stosowanie biopsji w ARVD/C nie znajdujemy potwierdzenia wysokiej częstości powikłań [132, 133]. W populacji pediatrycznej choroba ta występuje prawie wyłącznie u młodzieży, u której ryzyko związane z biopsją jest mniejsze. Eksperci w tej dziedzinie nie są jednak zgodni w ocenie zagrożenia, jakie ona ze sobą niesie. Wynik oceny histopatologicznej wycinków uzyskanych drogą EMB,

pobranych z odpowiednich miejsc RV, może rozstrzygnąć o rozpoznaniu ARVD/C [134]. Decydujące dla rozpoznania jest potwierdzenie odpowiednio nasilonego zastępowania miokardium przez tkankę włóknisto-tłuszczową. Bowles i wsp. [135] wykazali ponadto, że w niektórych przypadkach występowanie choroby łączy się z obecnością wirusowego materiału genetycznego w mięśniu sercowym. W znaczącym odsetku badań biopsyjnych i autopsyjnych u chorych z ARVD/C potwierdzano współistnienie nacieków zapalnych, ich znaczenie prognostyczne jest jednak niepewne. Zdając sobie sprawę, że istnieją znaczące różnice w praktycznym wykorzystywaniu EMB u chorych z podejrzeniem ARVD/C i że dane legitymizujące praktykę kliniczną w tym względzie są skąpe, Komitet Redakcyjny dopuszcza możliwość stosowania EMB w razie podejrzenia tej choroby.

Scenariusz kliniczny 13

Wykonanie EMB można rozważyć w razie występowania komorowych zaburzeń rytmu serca o nieznannej etiologii. Zalecenie klasy IIb, poziom wiarygodności C.

Istnieje dość bogate piśmiennictwo poświęcone stosowaniu EMB u chorych z pierwotnymi lub idiopatycznymi (np. bez jawnej strukturalnej choroby serca lub chorób sprzyjających) zaburzeniami rytmu i pierwotnymi zaburzeniami przewodzenia. Wiele badań przeprowadzono w latach 80. XX wieku, w większości z udziałem niezbyt licznych grup chorych (Tabela IV) [144, 157–162].

W większości badania te dowodziły częstego występowania nieprawidłowości, choć zwykle niespecyficznych – częstość występowania potwierdzonego histopatologicznie zapalenia mięśnia sercowego w poszczególnych badaniach była bardzo różna i jedynie sporadycznie wykrywano tym sposobem inne swoiste patologie. W jednym z wiarygodnych przeglądów piśmiennictwa zakwestionowano „uderzająco dużą” częstość, opisywanych przez autorów poszczególnych doniesień, nieprawidłowości histopatologicznych mięśnia sercowego. Zdaniem autorów wspomnianego przeglądu prawdziwa częstość występowania takich nieprawidłowości jest mniejsza [136]. Trzeba pamiętać, że zgodnie z powszechnym przekonaniem biopsja nie wykrywa nieprawidłowości, które występują tylko w obrębie układu bódźcprzewodzącego serca [137].

Hosenpud i wsp. [138] podali, że w grupie 10 chorych z zagrażającymi życiu arytmiami bez strukturalnej choroby serca EMB ujawniła zapalenie limfocytarne w 2 przypadkach, zapalenie ziarniniakowe mięśnia sercowego u 2 chorych oraz u jednego zapalenie małych naczyń. W innej serii 14 osób z ciężkimi zaburzeniami komorowymi i bez strukturalnej choroby serca prawidłowy wynik EMB uzyskano u 6 chorych, u pozostałych zaś wykazano obecność niespecyficznych zmian, głównie włóknienia. W badaniu tym nieprawidłowości w biopsji nie korelowały z indukowanymi arytmiami ani rokowaniem, nie rozpoznano też na ich podstawie swoistych jednostek choro-

Tabela IV. Podsumowanie doniesień poświęconych biopsji endomiokardialnej u chorych z pierwotnymi (idiopatycznymi) zaburzeniami rytmu i przewodzenia

Autor	Data publikacji	Rodzaj zaburzeń	Liczba chorych	Obserwacje
Strain i wsp. [157]	1983	częstoskurcz lub migotanie komór	18	nieprawidłowy wynik biopsji u 16 (89%) chorych; nieswoisty przerost kardiomiocytów, włóknienie śródmiąższowe i okolonaczyniowe oraz stwardnienie naczyń u 9 chorych, podostre zapalenie mięśnia sercowego u 3, rozszanie zmiany w tętnicach śródmiąższowych u 2, zmiany odpowiadające ARVD/C u 2 chorych
Vignola i wsp. [141]	1984	groźne komorowe zaburzenia rytmu	12	zapalenie mięśnia sercowego, którego nie podejrzewano na podstawie obrazu klinicznego w 6 przypadkach, wczesna kardiomiopatia w 3 przypadkach
Sugrue i wsp. [140]	1984	komorowe zaburzenia rytmu	12	u 11 chorych obecne zmiany histologiczne, u 1 – ostre limfocytarne zapalenie mięśnia sercowego
Morgera i wsp. [158]	1985	częstoskurcz komorowy	10	u 1 z 6 chorych bez echokardiograficznych wykładników ARVD/C i kardiomiopatii prawej komory stwierdzono cechy zapalenia mięśnia sercowego
Hosenpud i wsp. [138]	1986	zagrożające życiu zaburzenia rytmu	12	różne postaci zapalenia mięśnia sercowego u 4 chorych, zapalenie naczyń u 1, zmiany odpowiadające kardiomiopatii – u 6
Dunnigan i wsp. [159]	1987	częstoskurcz komorowy	11	różne nieswoiste zmiany u wszystkich 11 chorych
Kobayashi i wsp. [145]	1988	różne częstoskurcze nadkomorowe	50	zmiany typowe dla zapalenia mięśnia sercowego u 6 chorych, zmiany zejściowe po zapaleniu – u 15, zmiany niespecyficzne – u 9
Nishikawa i wsp. [160]	1990	różne zaburzenia rytmu lub bloki p-k	23 (populacja pediatryczna)	przerost kardiomiocytów, dezorganizacja wiązek mięśniowych i/lub włóknienie śródmiąższowe z lub bez degeneracji w 7 z 11 przypadków bloku p-k, w 1 z 6 przypadków z przedwczesnymi skurczami komorowymi, w żadnym z 3 przypadków zespołu chorej zatoki
Frustraci i wsp. [147]	1991	izolowane migotanie przedsionków	14	zmiany „kardiomiopatyczne” u 3 chorych, aktywne zapalenie mięśnia sercowego – u 3, nieswoista martwica i/lub włóknienie – u 8
Segiguchi i wsp. [161]	1992	częstoskurcz komorowy lub przedwczesne pobudzenia komorowe	43	aktywne zapalenie mięśnia sercowego u 1 chorego, zmiany „pozapalne” – u 9
Oakes i wsp. [139]	1992	komorowe zaburzenia rytmu	14	włóknienie u 6 chorych, monocyty zawierające wodniczki reagujące dodatnio na obecność kwasu acetylosalicylowego – u 1; wszystkie biopsje niediagnostyczne pod względem rozpoznania potencjalnie poddających się leczeniu chorób
Thongtang i wsp. [162]	1993	różne zaburzenia rytmu	53	zapalenie mięśnia sercowego rozpoznano u 18 chorych
Frustraci i wsp. [142]	1994	młode osoby po skutecznej reanimacji nagłego zatrzymania krążenia	17 (w tym 9 bez strukturalnych zmian w sercu)	histopatologiczne rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego u 6 z 9 chorych bez strukturalnych zmian w sercu; biopsja lewej komory ujawniła zapalenie u 3 z 7 chorych z prawidłowym wynikiem biopsji prawej komory
Yonesaka i wsp. [143]	1996	dzieci z częstoskurczami nadkomorowymi	11 (w tym 4 z kardiomiopatią)	często nieswoisty przerost, zmiany degeneracyjne, zaburzenia organizacji i w obrębie endomiokardium; spekulowano, że zmiany histologiczne są skutkiem tachykardii, a nie na odwrót
Teragaki i wsp. [144]	1999	blok p-k	10	włóknienie mięśnia sercowego z przerostem i/lub zaburzenie jego struktury u 7 chorych
Uemura i wsp. [146]	2001	blok p-k II lub III*	50	często przerost kardiomiocytów, nacieczenie limfocytów, zaburzenie organizacji kardiomiocytów, miocytoliza, deformacja jąder; zapalenie mięśnia sercowego rozpoznano u 6% chorych
Uemura i wsp. [148]	2004	zespół chorej zatoki	25	często przerost kardiomiocytów, duże różnice ich wielkości, dezorganizacja, miocytoliza oraz proliferacja dużych komórek jednojądrzastych w śródmiąższu

ARVD/C – arytmogenna dysplazja/kardiomiopatia prawej komory, p-k – przedsionkowo-komorowy

bowych poddających się leczeniu [139]. W trzeciej grupie biopsje wykonane u 12 chorych z groźnymi arytmiami komorowymi bez strukturalnego uszkodzenia serca w 11 przypadkach ujawniły obecność niespecyficznego zapalenia, a w jednym ostrego zapalenia limfocytarnego [140]. Vignola i wsp. [141] donosili z kolei, że w grupie 12 chorych z ciężkimi arytmiami komorowymi bez jawnej choroby serca u 6 EMB pozwoliła rozpoznać limfocytarne zapalenie mięśnia sercowego, którego nie podejrzewano wcześniej na podstawie obrazu klinicznego. U 5 z tych 6 chorych po 6 mies. leczenia immunosupresyjnego nie udało się sprowokować wystąpienia arytmii komorowych [141]. Frustaci i wsp. [42] zaprezentowali wyniki oceny nieinwazyjnej i inwazyjnej, z wykorzystaniem biopsji prawego i lewego serca 17 chorych w młodym wieku po nagłym zatrzymaniu krążenia ze skuteczną reanimacją, bez ewidentnej organicznej choroby serca. U 9 z nich potwierdzono ostatecznie brak jakichkolwiek strukturalnych patologii serca. Wydaje się, że 6 spośród nich sklasyfikowano tak mimo obecności histologicznych wykładników zapalenia mięśnia sercowego. Co ciekawe, biopsja LV pozwoliła rozpoznać zapalenie u trzech chorych, u których wynik biopsji RV był negatywny [142].

Wyniki EMB przeprowadzonych u 11 dzieci z napadowymi lub ustawicznymi częstoskurczami nadkomorowymi i w większości z prawidłowymi strukturalnie sercami ujawniła częste występowanie niespecyficznego zapalenia histopatologicznego, między innymi przerostu i włóknienia śródmiąższowego lub dezorganizacji przestrzennej. Wówczas też pojawiły się spekulacje, że to raczej arytmia prowadzi do uszkodzenia mięśnia sercowego niż na odwrót [143]. Teragaki i wsp. [144] poddali ocenie wyniki EMB u 10 chorych z udokumentowanym blokiem p-k bez jawnej choroby serca, u których przeprowadzono też badanie elektrofizjologiczne. U 7 z nich stwierdzono cechy włóknienia mięśnia sercowego z towarzyszącym przerostem kardiomiocytów lub ich przestrzenną dezorganizacją. Wyniki badań elektrofizjologicznych nie korelowały z obserwowanymi zmianami histopatologicznymi ani ich nasileniem [144]. Jak wynika z innego doniesienia, w grupie 32 chorych z różnymi postaciami częstoskurczu komorowego bez towarzyszących nieprawidłowości klinicznych u 19 osób stwierdzono obecność różnorodnych zmian w obrębie miokardium, w tym u 6 o typie zapalenia [145].

Uemura i wsp. [146] także przedstawili wyniki EMB 50 chorych z blokiem p-k II lub III^o o niejasnej etiologii. Z badania wykluczono chorych z rozpoznaniem choroby wieńcowej, DCM, sarkoidozy serca oraz „oczywistego” ostrego zapalenia mięśnia sercowego. Wyniki biopsji tych chorych porównano też z rezultatami oceny 12 prawidłowych serc. W preparatach pochodzących od chorych z blokiem stwierdzono silniej wyrażony przerost kardiomiocytów, włóknienie oraz większą liczbę limfocytów niż w materiale biopsyjnym ze zdrowych serc. Obserwowano

w nich ponadto różnie nasiloną dezorganizację kardiomiocytów, miocytolizę i deformację jąder. Zapalenie mięśnia sercowego rozpoznano u 3 na 50 chorych (6%) [146].

Dlatego też u chorych z pierwotnymi (idiopatycznymi) zaburzeniami rytmu należy się często spodziewać nieprawidłowości w EMB, są one jednak niediagnostyczne. Choć biopsja może ujawnić obecność zapalenia mięśnia, którego nie podejrzewano na podstawie obrazu klinicznego, znaczenie tej obserwacji dla podejmowania decyzji klinicznych jest kontrowersyjne. W teorii wykrycie aktywnego zapalenia mięśnia sercowego u chorego z groźnymi komorowymi zaburzeniami rytmu może wpłynąć na decyzję o odroczeniu wszczęcia defibrylatora do chwili ustąpienia zapalenia. Taka koncepcja postępowania opiera się jednak tylko na założeniach teoretycznych, nie zaś na wynikach prób klinicznych. Osiemnaście lat temu Mason i O'Connell [136] wskazania do EMB w groźnych dla życia tachyarytmiami komorowych o nieznannej etiologii sklasyfikowali jako „niepewne”. Wydaje się, że od tego czasu niewiele pojawiło się prac, które przemawiałyby za zmianą takiej kwalifikacji. Dlatego zgodnie z zaleceniem Komitetu Redakcyjnego wykonanie EMB w sytuacji występowania arytmii komorowych o nieznannej etiologii można rozważyć tylko wyjątkowo, gdy oczekiwane korzyści prognostyczne i terapeutyczne przewyższają w ocenie lekarza ryzyko związane z zabiegiem.

Scenariusz kliniczny 14

Biopsji endomiokardialnej nie należy wykonywać u chorych z AF o nieznannej etiologii.

Zalecenie klasy III, poziom wiarygodności C.

Frustaci i wsp. [147] opisali grupę 14 chorych z izolowanym AF niepoddającym się typowemu leczeniu antyarytmicznemu. Poddano ich szeroko zakrojonej diagnostyce, łącznie z EMB. U wszystkich występowały różnie nasilone zmiany histopatologiczne, u 3 miały one charakter typowy dla kardiomiopatii, u 3 – typowy dla aktywnego zapalenia mięśnia sercowego (limfocytarnego u 2, eozynofilowego u 1), natomiast u pozostałych 8 przybrały formę niespecyficznego martwicy i/lub włóknienia. Według słów autorów, u chorych z potwierdzonym zapaleniem mięśnia sercowego wprowadzenie do leczenia steroidów zaowocowało powrotem rytmu zatokowego. Pozostali chorzy nadal mieli AF [147].

Uemura i wsp. [148] opisali wyniki biopsji RV u 25 chorych bez podstawowej choroby serca, takiej jak kardiomiopatia czy wada zastawkowa, przyjętych do szpitala w celu przeprowadzenia diagnostyki „zespołu chorej zatoki”. Rezultaty biopsji wspomnianych chorych porównano z wynikami oceny biopciatów 12 prawidłowych serc pobranych podczas autopsji. W stosunku do serc prawidłowych w biopciatach pochodzących od osób z zespołem chorej zatoki obserwowano większy średni wy-

miar poprzeczny kardiomiocytów, większą zmienność ich wielkości oraz podobny stopień włóknienia i liczbę limfocytów. Nieprawidłowości histologiczne, takie jak dezorganizacja kardiomiocytów, obecność komórek jednojądrzastych w śródmiaższu i ubytków wsierdzia, stwierdzono jedynie w biopsjach od chorych z zespołem chorej zatoki. Autorzy nie wspominają jednak, w jaki sposób obecność tych zmian mogłaby wpływać na postępowanie kliniczne [148]. Na podstawie wymienionych doniesień Komitet Redakcyjny zaleca, by nie wykonywać EMB u chorych z AF o nieznannej etiologii.

Biopsja endomiokardialna jako narzędzie badawcze

Poza zastosowaniami klinicznymi biopsję EMB wykorzystuje się też dla lepszego zrozumienia patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych na poziomie komórkowym i molekularnym. Opracowanie technik opartych na PCR oceniających jakościowo ekspresję genów w małych fragmentach tkanek pobranych za pomocą EMB [149] doprowadziło do odkrycia, że poprzez doprowadzenie do normalizacji funkcji LV możliwe jest odwrócenie rekapitulacji „programu genów płodowych” towarzyszącej rozwojowi niewydolności serca [150], jak również że zmiany ekspresji genów da się skorelować z biochemicznymi i fizjologicznymi zmianami zachodzącymi w słabnącym sercu [151]. Seryjne pomiary ekspresji genów pomagają ponadto dokumentować zależności między zmianami biochemicznymi i fenotypowymi zachodzącymi w odpowiedzi na leczenie lub postęp niewydolności serca [152].

Od niedawna do przyżyciowej oceny biochemii słabnącego serca wykorzystuje się też silikonową technologię chipową lub metody oceny ekspresji mRNA i białek za pomocą spektroskopii masowej. Opublikowano wiele artykułów przeglądowych poświęconych stosowaniu mikromacierzy w badaniach nad chorobami układu krążenia [153, 154]. W wielu badaniach zidentyfikowano geny różniące się ekspresją [155], a także wspólne profile ekspresji genów, co pozwala je pogrupować w zależności od funkcji, jakie pełnią [156].

Przeprowadzona przez Komitet Redakcyjny analiza kilkuset pozycji piśmiennictwa poświęconych zagadnieniu stosowania EMB w chorobach układu krążenia zaowocowała też wieloma istotnymi klinicznie pytaniami, na które nie ma odpowiedzi. Przydatność nowych markerów histologicznych zapalenia w definiowaniu zapalenia mięśnia sercowego i jako uzupełnienie standardowych kryteriów z Dallas oceniana była jedynie we wstępnych badaniach. Bez odpowiedzi pozostaje też podstawowe pytanie o czułość EMB w wykrywaniu kardiomiopatii na podłożu wirusowym. Brakuje zwłaszcza badań porównujących ryzyko i przydatność diagnostyczną biopsji RV i LV, jak również oceniających techniki podnoszące bezpieczeństwo EMB.

Piśmiennictwo

1. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077-84.
2. Weinberg M, Fell EH, Lynfield J. Diagnostic biopsy of the pericardium and myocardium. *AMA Arch Surg* 1958; 76: 825-9.
3. Bulloch RT, Murphy ML, Pearce MB. Intracardiac needle biopsy of the ventricular septum. *Am J Cardiol* 1965; 16: 227-33.
4. Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J* 1962; 3: 537-43.
5. Caves PK, Stinson EB, Graham AF, et al. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. *JAMA* 1973; 225: 288-91.
6. Richardson PJ. King's endomyocardial biptome. *Lancet* 1974; 1: 660-1.
7. Kawai C, Kitaura Y. New endomyocardial biopsy catheter for the left ventricle. *Am J Cardiol* 1977; 40: 63-5.
8. Anderson JL, Marshall HW. The femoral venous approach to endomyocardial biopsy: comparison with internal jugular and transarterial approaches. *Am J Cardiol* 1984; 53: 833-7.
9. Denys BG, Uretsky BF, Reddy PS, et al. An ultrasound method for safe and rapid central venous access. *N Engl J Med* 1991; 324: 566.
10. Denys BG, Uretsky BF, Reddy PS. Ultrasound-assisted cannulation of the internal jugular vein: a prospective comparison to the external landmark-guided technique. *Circulation* 1993; 87: 1557-62.
11. Brooksby IA, Jenkins BS, Coltart DJ, et al. Leftventricular endomyocardial biopsy. *Lancet* 1974; 2: 1222-5.
12. Rios B, Nihill MR, Mullins CE. Left ventricular endomyocardial biopsy in children with the transseptal long sheath technique. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1984; 10: 417-23.
13. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004; 109: 1250-58.
14. Copeland JG, Valdes-Cruz L, Sahn DJ. Endomyocardial biopsy with fluoroscopic and two-dimensional echocardiographic guidance: case report of a patient suspected of having multiple cardiac tumors. *Clin Cardiol* 1984; 7: 449-52.
15. Miller LW, Labovitz AJ, McBride LA, et al. Echocardiography-guided endomyocardial biopsy: a 5-year experience. *Circulation* 1988; 78 (5 pt 2): III-99-III-102.
16. Mavrogeni SI, Markussis V, Kaklamanis L, et al. A comparison of magnetic resonance imaging and cardiac biopsy in the evaluation of heart iron overload in patients with beta-thalassemia major. *Eur J Haematol* 2005; 75: 241-7.
17. Amitai ME, Schnittger I, Popp RL, et al. Comparison of three-dimensional echocardiography to two-dimensional echocardiography and fluoroscopy for monitoring of endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 864-6.
18. Fowles RE, Mason JW. Endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1982; 97: 885-94.
19. Sekiguchi M, Take M. World survey of catheter biopsy of the heart. In: Sekiguchi M, Olsen EGJ, eds. *Cardiomyopathy: Clinical, Pathological and Theoretical Aspects*. Baltimore, Md: University Park Press; 1980: 217-25.
20. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 43-7.

21. Veinot JP, Ghadially FN, Walley VM. Light microscopy and ultrastructure of the blood vessel and heart. In: Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ, eds. *Cardiovascular Pathology*. 3rd ed. New York, NY: *Churchill Livingstone*; 2001: 30-53.
22. Virmani R, Burke A, Farb A, et al. *Cardiovascular Pathology*. 2nd ed. Philadelphia, *Saunders*; 2001.
23. Cunningham KS, Veinot JP, Butany J. An approach to endomyocardial biopsy interpretation. *J Clin Pathol* 2006; 59: 121-9.
24. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, et al. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 865-72.
25. Torti FM, Bristow MR, Howes AE, et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule: assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1983; 99: 745-9.
26. Veinot JP. Diagnostic endomyocardial biopsy pathology: general biopsy considerations, and its use for myocarditis and cardiomyopathy: a review. *Can J Cardiol* 2002; 18: 55-65.
27. Jin O, Sole MJ, Butany JW, et al. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Circulation* 1990; 82: 8-16.
28. Grasso M, Arbustini E, Silini E, et al. Search for Coxsackievirus B3 RNA in idiopathic dilated cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 658-64.
29. Weiss LM, Movahed LA, Billingham ME, et al. Detection of Coxsackievirus B3 RNA in myocardial tissues by the polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 1991; 138: 497-503.
30. Muir P, Nicholson F, Jhetam M, et al. Rapid diagnosis of enterovirus infection by magnetic bead extraction and polymerase chain reaction detection of enterovirus RNA in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 31-8.
31. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 466-72.
32. Bowles NE, Bayston TA, Zhang HY, et al. Persistence of enterovirus RNA in muscle biopsy samples suggests that some cases of chronic fatigue syndrome result from a previous, inflammatory viral myopathy. *J Med* 1993; 24: 145-60.
33. Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 1348-54.
34. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with 'idiopathic' left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 887-93.
35. Tschope C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 879-86.
36. Matsumori A. Hepatitis C virus infection and cardiomyopathies. *Circ Res* 2005; 96: 144-7.
37. Klein RM, Jiang H, Niederacher D, et al. Frequency and quantity of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsies from patients with suspected myocarditis or idiopathic left ventricular dysfunction. *Z Kardiol* 2004; 93: 300-9.
38. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) [published correction appears in *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1503-5]. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: e1-e82.
39. Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2006; 12: 10-38.
40. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
41. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342: 690-5. 3090 AHA/ACCF/ESC scientific statement.
42. Amabile N, Fraisse A, Bouvenot J, et al. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart* 2006; 92: 1269-73.
43. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 227-32.
44. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333: 269-75.
45. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 2254-9.
46. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis: natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1860-6.
47. Herzog CA, Snover DC, Staley NA. Acute necrotizing eosinophilic myocarditis. *Br Heart J* 1984; 52: 343-8.
48. deMello DE, Liapis H, Jureidini S, et al. Cardiac localization of eosinophil-granule major basic protein in acute necrotizing myocarditis. *N Engl J Med* 1990; 323: 1542-5.
49. Cooper LT, Zehr KJ. Biventricular assist device placement and immunosuppression as therapy for necrotizing eosinophilic myocarditis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 544-8.
50. Dec GW Jr, Palacios IF, Fallon JT, et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies: clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985; 312: 885-90.
51. Narula J, Khaw BA, Dec GW, et al. Diagnostic accuracy of antimyosin scintigraphy in suspected myocarditis. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 371-81.
52. Shields RC, Tazelaar HD, Berry GJ, et al. The role of right ventricular endomyocardial biopsy for idiopathic giant cell myocarditis. *J Card Fail* 2002; 8: 74-8.
53. Kilgallen CM, Jackson E, Bankoff M, et al. A case of giant cell myocarditis and malignant thymoma: a postmortem diagnosis by needle biopsy. *Clin Cardiol* 1998; 21: 48-51.
54. Daniels PR, Berry GJ, Tazelaar HD, et al. Giant cell myocarditis as a manifestation of drug hypersensitivity. *Cardiovasc Pathol* 2000; 9: 287-91.

55. Okura Y, Dec GW, Hare JM, et al. A multicenter registry comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giantcell myocarditis. *Circulation* 2000; 102(18 suppl II): II-788. Abstract 3807.
56. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1978; 58: 1204-11.
57. Sekiguchi M, Yazaki Y, Isobe M, et al. Cardiac sarcoidosis: diagnostic, prognostic, and therapeutic considerations. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 495-510.
58. Yazaki Y, Isobe M, Hiramitsu S, et al. Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 537-40.
59. Fleming HA, Bailey SM. Sarcoid heart disease. *J R Coll Physicians Lond* 1981; 15: 245-46, 249-53.
60. Cooper L, Okura Y, Hare J, et al. Survival in biopsy-proven cardiac sarcoidosis is similar to survival in lymphocytic myocarditis and dilated cardiomyopathy. In: Kimchi A, (ed.). *Heart Disease: New Trends in Research, Diagnosis, and Treatment: Proceedings of the 2nd International Congress on Heart Disease*. Englewood, NJ. *Medimond Medical Publications*; 2001: 491-6.
61. Okura Y, Dec GW, Hare JM, et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 322-9.
62. Litovsky SH, Burke AP, Virmani R. Giant cell myocarditis: an entity distinct from sarcoidosis characterized by multiphasic myocyte destruction by cytotoxic T cells and histiocytic giant cells. *Mod Pathol* 1996; 9: 1126-34.
63. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* 1999; 138 (2 pt 1): 299-302.
64. Sekiguchi M, Numao Y, Imai M, et al. Clinical and histopathological profile of sarcoidosis of the heart and acute idiopathic myocarditis: concepts through a study employing endomyocardial biopsy, I: sarcoidosis. *Jpn Circ J* 1980; 44: 249-63.
65. Schulz-Menger J, Wassmuth R, Abdel-Aty H, et al. Patterns of myocardial inflammation and scarring in sarcoidosis as assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Heart* 2006; 92: 399-400.
66. Ardehali H, Howard DL, Hariri A, et al. A positive endomyocardial biopsy result for sarcoid is associated with poor prognosis in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005; 150: 459-63.
67. Takada K, Ina Y, Yamamoto M, et al. Prognosis after pacemaker implantation in cardiac sarcoidosis in Japan: clinical evaluation of corticosteroid therapy. *Sarcoidosis* 1994; 11: 113-7.
68. Bellhassen B, Pines A, Laniado S. Failure of corticosteroids to prevent induction of ventricular tachycardia in sarcoidosis. *Chest* 1989; 95: 918-20.
69. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis: a 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 65-111.
70. Bajaj AK, Kopelman HA, Echt DS. Cardiac sarcoidosis with sudden death: treatment with the automatic implantable cardioverter defibrillator. *Am Heart J* 1988; 116 (2 pt 1): 557-60.
71. Winters SL, Cohen M, Greenberg S, et al. Sustained ventricular tachycardia associated with sarcoidosis: assessment of the underlying cardiac anatomy and the prospective utility of programmed ventricular stimulation, drug therapy and an implantable antitachycardia device. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 937-43.
72. Taliercio CP, Olney BA, Lie JT. Myocarditis related to drug hypersensitivity. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 463-8.
73. Hawkins ET, Levine TB, Goss SJ, et al. Hypersensitivity myocarditis in the explanted hearts of transplant recipients: reappraisal of pathologic criteria and their clinical implications. *Pathol Annual* 1995; 30 (pt 1): 287-304.
74. Spear GS. Eosinophilic explant carditis with eosinophilia: hypersensitivity to dobutamine infusion. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 755-60.
75. Morimoto S, Kato S, Hiramitsu S, et al. Narrowing of the left ventricular cavity associated with transient ventricular wall thickening reduces stroke volume in patients with acute myocarditis. *Circ J* 2003; 67: 490-4.
76. Meinardi MT, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1999; 25: 237-47.
77. Mason JW. Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1978; 41: 887-92.
78. Bristow MR, Lopez MB, Mason JW, et al. Efficacy and cost of cardiac monitoring in patients receiving doxorubicin. *Cancer* 1982; 50: 32-41.
79. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving adriamycin. *J Clin Oncol* 1984; 2: 112-7.
80. Mackay B, Ewer MS, Carrasco CH, et al. Assessment of anthracycline cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *Ultrastruct Pathol* 1994; 18: 203-11.
81. Torti FM, Bristow MM, Lum BL, et al. Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy. *Cancer Res* 1986; 46: 3722-7.
82. Umsawadsi T, Valdivieso M, Booser DJ, et al. Weekly doxorubicin versus doxorubicin every 3 weeks in cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer* 1989; 64: 1995-2000.
83. Valero V, Buzdar AU, Theriault RL, et al. Phase II trial of liposome-encapsulated doxorubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1425-34.
84. Hortobagyi GN, Willey J, Rahman Z, et al. Prospective assessment of cardiac toxicity during a randomized phase II trial of doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1997; 24 (5 suppl 17): S17-65-S17-68.
85. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006; 12: 908-16.
86. Feldman AM, Lorell BH, Reis SE. Trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer: anticancer therapy versus cardiotoxicity. *Circulation* 2000; 102: 272-4.
87. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 267-76.
88. Asher CR, Klein AL. Diastolic heart failure: restrictive cardiomyopathy, constrictive pericarditis, and cardiac tamponade: clinical and echocardiographic evaluation. *Cardiol Rev* 2002; 10: 218-29.
89. Yazdani K, Maraj S, Amanullah AM. Differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6: 61-71.
90. Alter P, Grimm W, Tontsch D, Maisch B. Diagnosis of primary cardiac lymphoma by endomyocardial biopsy. *Am J Med* 2001; 110: 593-94.

91. Iwaki T, Kanaya H, Namura M, et al. Right ventricular metastasis from a primary cervical carcinoma. *Jpn Circ J* 2001; 65: 761-3.
92. Malouf JF, Thompson RC, Maples WJ, et al. Diagnosis of right atrial metastatic melanoma by transesophageal echocardiographic-guided transvenous biopsy. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 1167-70.
93. Flipse TR, Tazelaar HD, Holmes DR Jr. Diagnosis of malignant cardiac disease by endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1415-22.
94. Scott PJ, Ettles DF, Rees MR, et al. The use of combined transesophageal echocardiography and fluoroscopy in the biopsy of a right atrial mass. *Br J Radiol* 1990; 63: 222-4.
95. Burling F, Devlin G, Heald S. Primary cardiac lymphoma diagnosed with transesophageal echocardiography-guided endomyocardial biopsy. *Circulation* 2000; 101: e179-e181.
96. Savoia MT, Liguori C, Nahar T, et al. Transesophageal echocardiography-guided transvenous biopsy of a cardiac sarcoma. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 752-5.
97. Hanley PC, Shub C, Seward JB, et al. Intracavitary cardiac melanoma diagnosed by endomyocardial left ventricular biopsy. *Chest* 1983; 84: 195-8.
98. Hausheer FH, Josephson RA, Grochow LB, et al. Intracardiac sarcoma diagnosed by left ventricular endomyocardial biopsy. *Chest* 1987; 92: 177-9.
99. Morrone A, Gaglione A, Bortone A, et al. Endomyocardial biopsy diagnosis of a pulmonary microcytoma metastasized to the atrium. *Cardiologia* 1988; 33: 419-421. Italian.
100. Hammoudeh AJ, Chaaban F, Watson RM, et al. Transesophageal echocardiography-guided transvenous endomyocardial biopsy used to diagnose primary cardiac angiosarcoma. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 347-49.
101. Gosalakal JA, Sugrue DD. Malignant melanoma of the right atrium, antemortem diagnosis by transvenous biopsy. *Br Heart J* 1989; 62: 159-60.
102. Miyashita T, Miyazawa I, Kawaguchi T, et al. A case of primary cardiac B cell lymphoma associated with ventricular tachycardia, successfully treated with systemic chemotherapy and radiotherapy: a long-term survival case. *Jpn Circ J* 2000; 64: 135-8.
103. Cooper DL, Sinar JH, Edelson RL, et al. Cardiogenic shock due to progression of cutaneous T-cell lymphoma. *South Med J* 1994; 87: 89-94.
104. Starr SK, Pugh DM, O'Brien-Ladner A, et al. Right atrial mass biopsy guided by transesophageal echocardiography. *Chest* 1993; 104: 969-70.
105. Chan KL, Veinot J, Leach A, et al. Diagnosis of left atrial sarcoma by transvenous endocardial biopsy. *Can J Cardiol* 2001; 17: 206-8.
106. Medolago G, Virota G, Piti A, et al. Abnormal uptake of technetium-99 m hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile in a primary cardiac lymphoma. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 222-5.
107. Towbin J. Cardiomyopathy and heart transplantation in children. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 274-9.
108. Shmorhun D, Fenrich A, Cecchin F, et al. Identification of viral causes for ventricular arrhythmia in children using PCR analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 588.
109. Martin AB, Webber S, Fricker FJ, et al. Acute myocarditis: rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation* 1994; 90: 330-9.
110. Shirali GS, Ni J, Chinnock RE, et al. Association of viral genome with graft loss in children after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1498-503.
111. Dec GW. Introduction to clinical myocarditis. In: Cooper LT, ed. *Myocarditis From Bench to Bedside*. Humana Press; Totowa, NJ 2003: 257-81.
112. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1: 3-14.
113. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006; 3: 593-595.
114. Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 80-84.
115. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001; 104: 39-45.
116. Staudt A, Schaper F, Stangl V, et al. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoabsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. *Circulation* 2001; 103: 2681-6.
117. Wojnicz R, Wilczek K, Nowalany-Kozielska E. Usefulness of atorvastatin in patients with heart failure due to inflammatory dilated cardiomyopathy and elevated cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2006; 97: 899-904.
118. Herskowitz A, Ahmed-Ansari A, Neumann DA, et al. Induction of major histocompatibility complex antigens within the myocardium of patients with active myocarditis: a non histologic marker of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 624-632.
119. Parrillo JE. Inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): which patients should be treated with anti-inflammatory therapy? *Circulation* 2001; 104: 4-6.
120. Olson LJ, Edwards WD, McCall JT, et al. Cardiac iron deposition in idiopathic hemochromatosis: histologic and analytic assessment of 14 hearts from autopsy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1239-43.
121. Rahko PS, Salerni R, Uretsky BF. Successful reversal by chelation therapy of congestive cardiomyopathy due to iron overload. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 436-40.
122. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. 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.
123. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med* 2001; 345: 25-32.
124. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 112: 2047-60.
125. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 410-15.
126. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003; 361: 1787-9.
127. Pellikka PA, Holmes DR Jr, Edwards WD, et al. Endomyocardial biopsy in 30 patients with primary amyloidosis and suspected cardiac involvement. *Arch Intern Med* 1988; 148: 662-6.

128. Kies P, Bootsma M, Bax J, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: screening, diagnosis, and treatment. *Heart Rhythm* 2006; 3: 225-34.
129. Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: just a matter of fat? *Cardiovasc Pathol* 2005; 14: 37-4.
130. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, et al. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 1879-84.
131. Tandri H, Castillo E, Ferrari VA, et al. Magnetic resonance imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: sensitivity, specificity, and observer variability of fat detection versus functional analysis of the right ventricle. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2277-84.
132. Wichter T, Hindricks G, Lerch H, et al. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an analysis using 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Circulation* 1994; 89: 667-83.
133. Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, et al. Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2305-13.
134. Basso C, Ronco F, Abudurehman A, et al. In vitro validation of endomyocardial biopsy for the in vivo diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27 (suppl): 960. Abstract.
135. Bowles NE, Ni J, Marcus F, et al. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 892-5.
136. Mason JW, O'Connell JB. Clinical merit of endomyocardial biopsy. *Circulation* 1989; 79: 971-9.
137. Veinot JP. Diagnostic endomyocardial biopsy pathology: secondary myocardial diseases and other clinical indications: a review. *Can J Cardiol* 2002; 18: 287-96.
138. Hosenpud JD, McAnulty JH, Niles NR. Unexpected myocardial disease in patients with life threatening arrhythmias. *Br Heart J* 1986; 56: 55-61.
139. Oakes DF, Manolis AS, Estes NA 3rd. Limited clinical utility of endomyocardial biopsy in patients presenting with ventricular tachycardia without apparent structural heart disease. *Clin Cardiol* 1992; 15: 24-28.
140. Sugrue DD, Holmes DR Jr, Gersh BJ, et al. Cardiac histologic findings in patients with lifethreatening ventricular arrhythmias of unknown origin. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 952-7.
141. Vignola PA, Aonuma K, Swaye PS, et al. Lymphocytic myocarditis presenting as unexplained ventricular arrhythmias: diagnosis with endomyocardial biopsy and response to immunosuppression. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 812-9.
142. Frustaci A, Bellocci F, Olsen EG. Results of biventricular endomyocardial biopsy in survivors of cardiac arrest with apparently normal hearts. *Am J Cardiol* 1994; 74: 890-5.
143. Yonesaka S, Takahashi T, Tomimoto K, et al. Clinical and histopathological studies in children with supraventricular tachycardia. *Jpn Circ J* 1996; 60: 560-6.
144. Teragaki M, Toda I, Sakamoto K, et al. Endomyocardial biopsy findings in patients with atrioventricular block in the absence of apparent heart disease. *Heart Vessels* 1999; 14: 170-6.
145. Kobayashi Y, Yazawa T, Baba T, et al. Clinical, electrophysiological, and histopathological observations in supraventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 1154-67.
146. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Endomyocardial biopsy findings in 50 patients with idiopathic atrioventricular block: presence of myocarditis. *Jpn Heart J* 2001; 42: 691-700.
147. Frustaci A, Caldarulo M, Buffon A, et al. Cardiac biopsy in patients with 'primary' atrial fibrillation: histologic evidence of occult myocardial diseases. *Chest* 1991; 100: 303-6.
148. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Right ventricular endomyocardial biopsy findings in 25 patients with sick sinus syndrome. *Jpn Heart J* 2004; 45: 73-80.
149. Feldman AM, Ray PE, Silan CM, et al. Selective gene expression in failing human heart: quantification of steady-state levels of messenger RNA in endomyocardial biopsies using the polymerase chain reaction. *Circulation* 1991; 83: 1866-72.
150. Ladenson PW, Sherman SI, Baughman KL, et al. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 8856]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 5251-5.
151. Bristow MR, Minobe WA, Reynolds MV, et al. Reduced beta 1 receptor messenger RNA abundance in the failing human heart. *J Clin Invest* 1993; 92: 2737-45.
152. Lowes BD, Zolty R, Minobe WA, et al. Serial gene expression profiling in the intact human heart. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 579-88.
153. Cook SA, Rosenzweig A. DNA microarrays: implications for cardiovascular medicine. *Circ Res* 2002; 91: 559-64.
154. Napoli C, Lerman LO, Sica V, et al. Microarray analysis: a novel research tool for cardiovascular scientists and physicians. *Heart* 2003; 89: 597-604.
155. Henriksen PA, Kotelevtsev Y. Application of gene expression profiling to cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 16-24.
156. Slonim DK. From patterns to pathways: gene expression data analysis comes of age. *Nat Genet* 2002; 32 (suppl): 502-8.
157. Strain JE, Grose RM, Factor SM, et al. Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease. *Circulation* 1983; 68: 1171-81.
158. Morgera T, Salvi A, Alberti E, et al. Morphological findings in apparently idiopathic ventricular tachycardia: an echocardiographic haemodynamic and histologic study. *Eur Heart J* 1985; 6: 323-34.
159. Dunnigan A, Staley NA, Smith SA, et al. Cardiac and skeletal muscle abnormalities in cardiomyopathy: comparison of patients with ventricular tachycardia or congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 608-18.
160. Nishikawa T, Sekiguchi M, Hasumi M, et al. Histopathologic findings of endomyocardial biopsies in pediatric patients with arrhythmias or conduction disturbances. *Heart Vessels Suppl* 1990; 5: 24-7.
161. Sekiguchi M, Nishizawa M, Nunoda S, et al. Endomyocardial biopsy approach in cases with ventricular arrhythmias. *Postgrad Med J* 1991; 68 (suppl 1): S40-S43.
162. Thongtang V, Chiathiraphan S, Ratanarapee S, et al. Prevalence of myocarditis in idiopathic dysrhythmias: role of endomyocardial biopsy and efficacy of steroid therapy. *J Med Assoc Thai* 1993; 76: 368-373. AHA/ACCF/ESC scientific statement 3093.