

# Rolul biopsiei endomiocardice in managementul bolilor cardiovasculare

O comunicare stiintifica a *American Heart Association*, *American College of Cardiology* si a *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; and Renu Virami, MD, FACC

Rolul biopsiei endomiocardice (EMB) in diagnosticul si tratamentul bolilor cardio-vasculare la adulti cat si la populatia pediatrica ramane controversat, iar aplicarea acestei practici variaza larga in randul centrelor de excelenta cardio-vasculara. Afectiuni miocardice specifice, care au prognostic si tratament unice, sunt rar diagnosticate in urma evaluarii noninvazive si de aici rezulta necesitatea efectuării EMB(1). Mai ales in randul nespecialistilor, se manifesta o lipsa de intelegere a raportului intre riscurile EMB si valoarea sa diagnostica, prognostica si terapeutica.

Pentru a stabili rolul curent al EMB in managementul afectiunilor cardio-vasculare, un grup multidisciplinar de experti in cardiomiopatii si in patologii cardio-vasculare a fost intrunit de catre *American Heart Association* (AHA), *American College of Cardiology* (ACC) si de catre *European Society of Cardiology* (ESC). Prezentul grup de lucru a fost insarcinat cu reevaluarea literaturii publicate asupra rolului EMB in bolile cardio-vasculare, rezumarea acestei informatii si formularea de recomandari pentru practica clinica.

Grupul a identificat 14 scenarii clinice in care valoarea diagnostica si terapeutica a EMB a fost comparata cu riscurile procedurii. Recomandarile continute in acest document sunt derivate dintr-o reevaluare comprehensiva a literaturii publicate cu privire la cardiomiopatii specifice, aritmii, tumori cardiace, si sunt catalogate in functie de sindromul clinic de prezentare si nu in functie de boala confirmata morfopatologic.

Intentia acestei lucrari este de a oferi un orizont al situatiilor in care se poate folosi EMB. Decizia individuala, in cazul unui pacient anume, de a aplica EMB, tine de factori insuficient caracterizati in literatura existenta, cuprinzand: facilitatile tehnice de specialitate locala, gradul de expertiza in patologia cardio-vasculara si experienta operatorilor. Nu se va aborda utilitatea EMB la pacientii transplantati.

## Clasificarea recomandarilor folosite in document:

- Clasa I: situatii pentru care sunt dovezi, sau este acord general, asupra faptului ca respectiva procedura este benefica, folositoare si eficienta;
- Clasa II: situatii in care exista dovezi contradictorii si/sau divergenta a opiniilor cu privire la necesitatea/eficienta procedurii sau a tratamentului respectiv;
- ClasaIIa: situatii in care dovezile/opiniile sunt in favoarea necesitatii/eficientei;
- ClasaIIb: situatii in care necesitatea/eficienta este mai putin clara
- Clasa III: situatii in care dovezile sau consensul indica ca respectiva procedura/tratament nu este folositoare/eficienta si chiar in anumite cazuri poate sa fie nociva.

## Nivelele de evidenta sunt:

*Nivelul A* (cel mai inalt): multiple trialuri clinice randomizate.

*Nivelul B* (intermediar): un numar limitata de trialuri randomizate, studii nerandomizate, registre

*Nivelul C* (cel mai scazut): consens al expertilor

## Tehnica si riscurile EMB

Prima EMB nonchirurgicala a fost publicata in anul 1958. In perioada anilor 60 s-a imbunatatit siguranta procedurii de biopsiere endomiocardica, accesul vascular facandu-se printr-o vena jugulara (interna sau externa); recoltarea se facea din partea dreapta a septului interventricular, iar marginile cordului erau definite prin caterizarea cordului drept, inaintea biopsierii.(3).

Sakakibara si Konno(4) au introdus in practica biopptomul flexibil, cu cuspe ascutite, care permite EMB prin ciupire, si nu printr-o tehnica de taiere. Caves si colab. (5) a modificat forcepsul folosit de Konno (biopptomul Stanford Caves-Shulz) astfel sa fie

posibila biopsierea prin vena jugulara interna dreapta, sub anestezie locala, recoltarea de tesut facandu-se rapid. Biopptomul Stanford-Caves (cu modificarile sale) a devenit instrumentul standard pentru EMB in ultimele doua decade (6,7). Biotoamele de unica folosinta si tecile corespunzatoare permit accesul prin venele jugulare, subclavii stangi sau drepte, venele femurale bilaterale sau prin arterele femurale si sunt asociate cu un risc mai mic de reactii pirogene sau de infectii decat biotoamele refolosibile.

Vena jugulara interna este calea de acces cea mai folosita pentru EMB efectuata din partea dreapta a septului interventricular in USA. In Germania si in Italia se foloseste de obicei accesul prin vena femurala (8). Tehnicile sonografice, folosite in vederea localizarii, identificarii dimensiunilor, a variatiilor respirofazice in dimensiunile venei jugulare interne, scade durata procedurii si incidenta complicatiilor (9,10). Monitorizarea pacientului include: ECG, TA, pulsoximetria. Uneori se foloseste ca si cale de acces vena subclavie.

In biopsia endomiocardica stanga se foloseste ca si cale de acces artera femurala. Aceasta abordare presupune inserarea unei teci in vederea mentinerii patentei arteriale. Toate tecile arteriale trebuie perfuzate sub presiune constanta, pentru a evita evenimentele embolice. Aspirina (sau alte antiagregante) pot sa fie folosita in conjunctie cu heparina in timpul biopsierii cordului stang, pentru a reduce riscul de embolizare sistemica. Nu exista studii comparative care se indice superioritatea biopsierii unui ventricul asupra celui alt; cu toate acestea, biopsia VS a fost folosita pentru a defini cardiomiopatiile limitate la VS (13).

EMB se efectueaza de obicei sub ghidare fluoroscopica. Fluoroscopia este superioara ecocardiografiei 2D in ghidarea EMB, deoarece ofera operatorului mai multe informatii cu privire la traiectul biopptomului si la nivelul la care se face biopsierea (14,15). Tehnica de ghidare ecocardiografica fara fluoroscopie, a fost folosita la biopsierea maselor intracardiace. Anumiti operatori folosesc combinatia de fluoroscopie si ecocardiografie in vederea imbunatatirii accesului in VD. Evaluare CT sau RMN poate sa fie de folos pacientilor programati pentru EMB in evaluare unghiului dintre septul interventricular si vena cava superioara sau inferioara. Cunoasterea acestui unghi

poate reduce riscul de biopsiere eronata a peretelui liber VD, in timpul procedurii efectuate sub ghidare fluoroscopica. Suplimentar, detectarea RMN a unei afectiuni focale poate indica locul (din VD sau de la nivelul VS) in care se poate detecta prin biopsiere procesul patologic de fond. Ecocardiografia tridimensională va creste acuratetea vizualizării zonelor afectate si va reduce necesitatea de imagistica radio-grafica.

Riscurile EMB sunt de tip acut si intarziate. Riscurile imediate includ perforarea cu tamponada, aritmiile ventriculare si supraventriculare, blocurile atrioventriculare, pneumotoraxul, punctia arteriala, embolia pulmonara, pareza nervoasa, hematom venos, lezarea valvei tricuspide, tamponada pericardica, tromboza venoasa profunda. Incidenta reala a complicatiilor nu se cunoaste deoarece cele mai multe sunt raportate din prezentarile de cazuri.

Datele asupra riscurilor EMB deriva din experienta anumitor centre si din registrele publicate in literatura. Fowler si Mason (18) au raportat o rata a complicatiilor de <1% pe o serie de 4000 de biopsii efectuate pacientilor transplantati sau cu cardiomiopatii (4 pacienti au prezentat tamponada-0,14%, 3 au avut pneumotorax, 3 fibrilatie atriala, 3 complicatii neurologice focale (18). Olsen, intr-o serie nepublicata, citat de catre Flowers si Mason a raportat o rata globala a complicatiilor de 1,555%, la un lot de 3097 pacienti cu cardiomiopatii, biopsiati in Europa. Sekiguchi si Take (19), au raporta complicatii de 1,17% asupra unui lot international de 6739 pacienti, incluzand perforatia la 28 de pacienti (0,24%) si mortalitate la 2 pacienti (0,03%). Deckers si colab. a inregistrat prospectiv complicatiile din 546 de biopsii consecutive de cord drept la efectuate pacientilor cu cardiomiopatii de cauza neexplicata cu debut recent. Acestea sunt cele mai solide date din literatura (20). Rata complicatiilor montarii tecilor si a biopsiei sunt de 2,76 -3,3%. Tabel 1.

Mortalitatea asociata cu EMB rezuta in urma perforarii cordului, cu tamponada. Pacientii care au presiune sistolica ventriculara dreapta crescuta, diateza hemoragica, cei care primesc heparina ori cei care au dimensiuni ale VD crescute, par a avea cel mai inalt risc.

**Tabel 1.** Riscuri asociate cu biopsia endomiocardica in 546 de proceduri

---

|   |
|---|
| Totalul de 33 de complicatii (6%)                             |
| Insertia tecilor 15 (2,7%)                                    |
| 12 (2%) punctie arteriala in timpul anesteziei locale         |
| 2 (0,4%) reactie vasovagala                                   |
| 1 (0,2%) sangerare venoasa prelungita dupa indepartarea tecii |
| Biopsii 18 (3,3%)   |
| 6 (1,1%) aritmii  |
| 5 (1,0%) tulburari de conducere                               |
| 4 (0,7%) posibila perforare (durere)                          |
| 3 (0,5%) perforare certa (fluid pericardic)                   |
| 2 din 3 pacienti cu perforare certa au decedat                |

---

Date dupa Deckers si colab.

Ecocardiografia este utilizata pentru a confirma perforarea miocardica si ar trebui efectuata la orice pacient la care la care operatorul suspicioneaza perforatia, chiar daca nu este prezent colapsul cardiovascular, inainte de a se renunta la accesul venos central, sau inainte ca pacientul sa paraseasca laboratorul de cateterism.

Centrele care efectueaza EMB trebuie sa aiba disponibile imediat atat posibilitatea de a efectua pericardiocenteza si de a evacua chirurgical spatiul pericardic.

Aplicarea cu atentie a tehnicii poate minimaliza riscul procedural. Riscul de pneumotorax poate fi minimalizat prin abordarea relativ inalta a venei jugulare interne si evitarea locatiei imediat supraclaviculare de punctie. Pacientii cu bloc de ramura stanga persistent pot dezvolta bloc atrioventricular complet la introducerea in VD a oricarui cateter care este presat spre septul interventricular. Daca apare blocul total se va indeparta biptomul si/sau teaca, iar patingul temporar ventricular poate sa fie necesar. Rareori blocul atrioventricular este permanent. Administrarea de lidocaina in vena jugulara si in teaca carotidiana poate genera sindromul Horner, pareza de corzi vocale si insuficienta diafragmatica. Aceste complicatii dureaza doar pe durata efectului lidocainei (daca nu au fost produse leziuni permanente prin traumatism datorat de acului de punctie).

Riscul EMB depinde de statusul clinic al pacientului, experienta operatorului. Pacientii cu indicatie de EMB, care se prezinta la centre medicale fara experienta in aceasta procedura, vor fi transferati catre centre medicale cu experienta necesara. Pacientii cu soc cardiogen sau cu aritmii ventriculare instabile, pot necesita asistenta din partea specialistilor in managementul medical sau chirurgical al insuficientei cardiace, inclusiv de dispozitive de asistare ventriculara sau chiar transplant cardiac.

## **Analiza tesutului recoltat prin EMB**

### **Procesare mostrelor**

Mostrele trebuie prelevate din mai mult de 1 regiune a partii drepte a septului interventricular. Numarul mostrelor obtinute trebuie sa varieze intre 5 si 10 in functie de tipul de studiu care se efectueaza. Marimea fiecarei mostre trebuie sa fie de 1-2 mm<sup>3</sup>. Este necesara manipularea cu atentie a mostrelor in vederea minimalizarii aparitiei artefactelor. Mostrele trebuie transferate din bioptom in fixativ (formaldehida 10% tamponata si neutralizata), folosind un ac steril si nu cu ajutorul forcepsului.

Suspiciunea clinica care a dus la indicatie de biopsie, impune atat numarul de mostre care sunt recoltate cat si felul in care vor fi fixate. In general, cel putin 4-5 mostre vor fi examinate la microscopie optica si un numar mai mare vor fi evaluate prin microscopie electronica, daca suspiciunea clinica este de toxicitate a antracilinelor (22,24,25). Microscopia electronica, poate fi folositoare in evaluarea suspiciunii de boala infiltrativa (amiloidoza, afectiuni cu

stocare de glicogen, teaurismoze lizozomale si ocazional, miocardita virala). Pentru evaluare prin microscopie electronica, piesele vor fi fixate in solutie de 4% glutar aldehida la temperatura camerei. Una sau mai multe piese vor fi inghetate pentru studii moleculare (imunofluorescenta sau imunohistochimie), necesare daca se suspicioneaza miocardita, boli de stocare, daca se urmareste clasificarea amiloidului sau pentru analiza genomului viral. Piese ale miocardului pot fi rapid congelate in mediul OCT si stocate la -80 grade F pentru imunohistochimie sau pentru studii moleculare. Inghetarea rapida este potrivita pentru culturi, pentru reactia de polimerizare in lant (PCR) sau revers transcriptaza PCR (rt-PCR), in vederea identificarii virusurilor, dar inghetarea nu este indicata pentru prepararea standard histologica datorita artefactelor de cristale de ghiata care se formeaza.

### **Examinarea prin microscopie optica si colorarea**

In vederea evidentierii de rutina a tesutului obtinut prin EMB, acesta este fixat in parafina, dupa care se efectueaza sectiuni seriate care vor fi numerotate. Daca se suspicioneaza miocardita, numeroase laboratoare coloreaza fiecare a treia piesa cu hematoxilina-eozina, iar celelalte doua piese vor fi colorate cu Movat sau tyricom elastic, pentru a vizualiza tesutul elastic ori cel de collagen. Numeroase laboratoare vor colora de rutina o sectiune pentru fier la barbati si la toate femeile aflate la menopauza, indiferent de indicatia pentru care se efectueaza EMB. Colorarea cu rosu de Congo se va face pe sectiunile de 10-15mm, in vederea excluderii amiloidozei. Sectiunile ramase vor fi conservate in vederea efectuarii imunohistochimiei.

### **Detectarea prin biologie moleculara a genomului viral**

Recentele progrese in tehnicile moleculare cantitative (qPCR) sau calitative (nested PCR), pot detecta un numar mai mic de 10 copii virale patogene la nivelul miocardului. Aceste tehnici inalt sensibile, ofera atat oportunitati cat si provocari. Analiza PCR a genomului viral poate da false rezultate daca piesa nu este rapid transportata din laboratorul de cateterism in banca laboratorului de analiza. Noile fixative, cum sunt RNAlater(Ambion, Austin, Tex) permit efectuarea PCR si rtPCR pe mostre transportate pe suport de ghiata la temperatura camerei, fara ca sa se piarda din sensibilitate, comparativ cu tesuturile inghetate transportate in ghiata.

In ultimele doua decade, folosirea de nested PCR, a adus o crestere substantiala a informatiei cu privire la virusurile cardiopice la pacientii cu boala cardiaca dobandita. Multiple studii efectuate pe pacienti cu miocardita sau cu cardiomiopatie dilatativa, au rapoarta o larga gama de virusuri, incluzand enterovirusuri, adenovirusuri, parvovirus B19, citomegalovirus, virusurile respirator sincitial si influenza, virusul herpe simplex, Ebstein-Barr, virus herpetic uman tip 6, HIV si virusul hepatitei. Intr-un studiu extensiv

de Bowles si colab., tehnica nested PCR a amplificat produsul viral in 40% din 773 de mostre, prelevate in principal de la pacienti sub 18 ani cu miocardita (n=624) sau CMD (n=149). In acest studiu, genoamele de adeno- si enterovirus au fost cele mai frecvente. La adulti cu CMD sau disfunctie ventriculara stanga neexplicata, globala sau regionala, enterovirus, parvovirus B19, virusul herpetic uman tip6, sau multiple genoame, au fost frecvent detectate in EMB.

Laboratoarele specializate in virusologie, utilizarea de asemenea PCR in timp real, o abordare mai cantitativa de estimare a incarcarii virale a majoritatii virusurilor cardiopici. Incarcarea virala a fost raportata a varia intre 50-500000 de copii/microgram la pacientii parvovirus pozitivi. Din nefericire, abordarea clinica in timp real a PCR este totodata grevata de erori de prelevare in bolile focale si de efectuarea frecvent tardiva a EMB dupa debutul bolii. De aceea exista o limitare a interpretarii datelor genomului viral. Nu este cunoscut numarul de piese necesat pentru un diagnostic de sensibilitate acceptabila a virusurilor cardiopice, si de aceea un rezultat pozitiv va valida diagnosticul, pe cand unul negativ nu exclude infectia virala.

### Cand este necesara efectuarea EMB?

Majoritatea datelor publicate cu privire la utilizarea EMB sunt accesibile din multiple surse din literatura legate de o patologie specifica, cu sunt de exemplu miocardita limfocitara sau miocardita cu celule gigante (GCM). Grupul de Lucru recunoaste ca obstacolul major in utilizarea in clinica a acestor date este faptul ca decizia de a practica EMB se bazeaza pe

manifestarile clinice si nu pe un diagnostic patologic, care este cunoscut doar dupa procedura. In vederea crearii unui set de recomandari aplicabile in clinica, membrii Grupului de Lucru au extras si sintetizat urmatoarele scenarii din publicatiile axate pe utilizarea EMB. Rezultatul initiativei este un set distinct de scenarii clinice, din care se poate lua o decizie practica privind efectuarea EMB. EMB nu este in mod comun indicata in evaluarea bolilor cardiace. In aceasta privinta, rezultatele prezentate de aceasta adunare stiintifica, sunt in concordanta cu recomandarile actuale in ceea ce priveste EMB ale ghidurilor AHA si ACC, privind Diagnosticul si Managementul Insuficientei Cardiace Cronice la Adult (38), Ghidul de Practica al Societatii Americane de Insuficienta Cardiaca (39) si Ghidurile de Insuficienta Cardiaca ESC.

Exista circumstante clinice specifice in care rezultatele EMB pot fi relevante pentru estimarea prognosticului sau pentru ghidarea tratamentului. Deoarece nu exista date randomizate despre utilitatea efectuării EMB controlul tratamentului, recomandarile acestui grup de lucru se bazeaza pe serii de cazuri si pe opinia expertilor care sunt rezumate in Tabelul 2.

### Scenariul clinic 1

**EMB ar trebui efectuata in insuficienta cardiaca fara o cauza stabilita, cu debut recent, sub 2 saptamani, asociata cu ventricul stang de dimensiuni normale, sau dilatat, cu compromitere hemodinamica. Clasa I de recomandare. Nivel de Evidenta B.**

**Tabelul 2.** Rolul biopsiei endomiocardice in 14 scenarii clinice

| Nr | Scenariul clinic  | Clasa de recomand (I,IIa,IIb,III) | Nivel de evidenta (A,B,C) |
|----|---|-----------------------------------|---------------------------|
| 1  | insuficienta cardiaca cu debut acut, cu durata <2sapt, asociata cu compromitere hemodinamica, cu VS de dimensiuni normale sau dilatat   | I                                 | B                         |
| 2  | insuficienta cardiaca cu debut recent, cu durata 2sapt-3luni, asociata cu VS dilatat, cu aritmii ventriculare nou aparute, BAV grad II sau III, sau, cu lipsa raspunsului la tratament uzual in decurs de 2 saptamani | I                                 | B                         |
| 3  | insuficienta cardiaca cu durata mai mare de 3 luni, asociata cu VS dilatat aritmii ventriculare nou aparute, BAV grad II sau III, sau cu lipsa raspunsului la tratamentul uzual in decurs de 1-2 saptamani            | IIa                               | C                         |
| 4  | insuficienta cardiaca asociata cu CMD de orice durata, cu suspiciunea de reactie alergica si/sau eozinofilie  | IIa                               | C                         |
| 5  | insuficienta cardiaca asociata cu toxicitate a antraciclinelor  | IIa                               | C                         |
| 6  | insuficienta cardiaca asociata cu cardiomiopatie restrictiva de cauza neclara   | IIa                               | C                         |
| 7  | suspiciunea de tumora cardiaca  | IIa                               | C                         |
| 8  | cardiomiopatie fara explicatie la copii   | IIa                               | C                         |

|   |     |   |
|---|-----|---|
| 9 insuficienta cardiaca cu debut recent, cu durata de 2sapt-3luni, asociata cu VS dilatat, fara aritmii ventriculare nou aparute sau BAV gr II sau III, care raspunde la tratamentul uzual in decurs de 1-2 saptamani | Iib | B |
| 10 insuficienta cardiaca mai veche de 3 luni, asociata cu VS dilatat, fara aritmii ventriculare nou aparutesau BAV grad II sau III, care raspunde la tratament uzual in decurs de 1-2 saptamani                       | Iib | C |
| 11 insuficienta cardiaca asociata cu CMH neexplicata  | Iib | C |
| 12 suspiciunea de ARVD/C  | Iib | C |
| 13 aritmii ventriculare neexplicate   | Iib | C |
| 14 fibrilatie atriala neexplicata   | III | C |

Adultii sau copii care se prezinta in primele 2 saptamani de la debutul acut al insuficientei ventriculare stangi si care au boala virala distincta, sau care au miocardita limfocitara tipica la EMB, au prognostic excelent (41,42). Acesti pacienti sunt adesea cu soc cardiogenic si necesita inotrope iv sau mecanisme de asistare mecanica a circulatiei. Ventriculul stang este adesea gros, dar nu dilatat, iar fractia de ejectie este marcat redusa. Pacientii care au aceasta prezentare clinica, au rareori miocardita limfocitara la EMB si procentul lor este slab reprezentat in trialurile asupra miocarditei acute si a cardiomiopatiilor. Din acest motiv, exista prea putine date pe baza carora sa se evalueze eficacitatea si siguranta imunoglobulinelor sau a corticosteroizilor iv in tratamentul miocarditei fulminante la adulti. Daca cauze comune de insuficienta cardiaca sunt excluse, ca de exemplu boala coronariana, EMB poate oferi informatii prognostice unice si poate exclude clinic o afectiune mai agresiva. GCM si miocardita eozinofilica necrozanta se pot prezenta cu debut fulminant si spre deosebire de miocardita limfocitara fulminanta, ambele au prognostic negativ (46).

Miocardita eozinofilica necrozanta are o incidenta mica, fiind publicate doar raportari care cuprind un numar mic de pacienti. Prognosticul afectiunii este negativ, cele mai multe cazuri fiind diagnosticate la autopsie (47). Aceasta afectiune cardiaca eozinofilica este caracterizata prin debut acut si progresie rapida catre deteriorare hemodinamica. Histologic, miocardita eozinofilica necrozanta este identificata prin infiltrat inflamator difuz predominant eozinofilic cu necroza miocitara extensiva. Miocardita eozinofilica necrotizanta difera de miocardita tipica prin hipersensibilitate (HSM) prin faptul ca leziunile sunt difuze, mai degraba decat perivasculare sau interstitiale, iar necroza miocitara este predominanta. Diagnosticul histologic prin EMB imbunatateste prognosticul si justifica tratamentul imunosupresor.

Terapia cu imunosupresoare combinate este asociata cu prognostic imbunatatit in GCM si in miocardita lozinofilica necrotizanta (46-49). Sensibilitatea EMB in detectia miocarditei limfocitare este variabila si depinde de durata afectiunii. La subiectii cu durata simptomelor sub 4 saptamani pana la 89% pot avea

miocardita limfocitara, dar in general procentul este mai mic intre 10-35% in functie de "standardul de aur" folosit (1,51). In contrast, sensibilitatea EMB in diagnosticul GCM este de 80-85% la subiectii care decedeaza sau care sunt transplantati (52). Daca se anticipeaza folosirea unui dispozitiv mecanic de sustinere circulatorie, diagnosticul de GCM, poate duce la folosirea unui dispozitiv biventricular, din cauza riscului mai mare de insuficienta ventriculara dreapta progresiva. Astfel EMB poate oferi informatii semnificative clinic si ar trebui efectuata in insuficienta cardiaca de cauza neexplicata, cu debut recent sub 2 saptamani, cu compromitere hemodinamica, asociata cu ventricul stang normal sau dilatat.

## Scenariul clinic 2

**EMB ar trebui efectuata in insuficienta cardiaca de cauza neexplicata, cu debut recent, cu durata de 2 saptamani-3 luni, asociata cu ventricul stang dilatat si aritmii ventriculare nou aparute, bloc atrioventricular grad II sau grad III sau cu lipsa raspunsului la tratamentul uzual, in decurs de 1-2 saptamani. Clasa de recomandare I, Nivel de Evidenta B.**

Cele mai multe cazuri de DCM sunt relativ usoare si se rezolva cu putine sechele pe termen scurt. Anumite semne si simptome, orienteaza catre GCM, afectiune in care perioada de supravietuire fara transplant, este de doar 5,5 luni (46). GCM se asociaza cu o varietate de afectiuni autoimune: timom (53), hipersensibilitate la medicamente (54). La prezentare, tahicardia ventriculara este prezenta in 15% din cazuri, blocul atrioventricular complet in 5% din cazuri, si sindromul coronarian acut in 6%-rate mai inalte decat cele tipic observate in DCM neinflamatorie. In perioada de urmarire, 25% din cazurile de GCM, dezvoltata tahicardie ventriculara, si 15% dezvoltata bloc atrioventricular (8% bloc complet). Indicii clinici care sugereaza GCM si indica necesitatea EMB includ asocierea cu alte afectiuni autoimune sau timom, lipsa raspunsului la tratamentul uzual, si prezenta de bloc atrioventricular complet sau de tahicardie ventriculara.

Pacientii cu insuficienta cardiaca acuta datorata GCM raspund favorabil la transplantul de cord. Tratamentele cu o combinatie de imunosupresoare, poate imbunatati perioada de supravietuire fara transplant, comparativ cu pacientii cu GCM care nu beneficiaza de tratament imunosupresiv. Perioada medie de supravietuire in lipsa transplantului a pacientilor care nu au primit imunosupresoare a fost de 3.0 luni, comparativ cu 12,3 luni ( $p=0,003$ ), perioada de supravietuire in lipsa transplantului a pacientilor tratati cu regimuri imunosupresoare bazate pe ciclosporina. De aceea diagnosticarea de GCM va influenta prognosticul si tratamentul. Compararea perioadelor de supravietuire intre pacientii din multicentru Giant Cell Myocarditis Registry si a celor din Myocarditis Treatment Trial (miocardita limfocitara) a aratat ca pacientii cu GCM au avut un prognostic mai rau, la 4 ani doar 11% dintre pacientii cu GCM au supravietuit fara transplant, comparativ cu 44% dintre pacientii cu miocardita limfocitara.

Pe baza acestor rapoarte, Grupul de Lucru recomanda efectuarea de EMB in insuficienta cardiaca de cauza neexplicata, cu debut recent, cu durata de 2 saptamani-3luni, asociata cu ventricul stang dilatat si aritmii ventriculare nou aparute, bloc atrioventriculat Mobitz III sau in lipsa raspunsului la tratamentul uzual, in decurs de 1-2 saptamani.

### Scenariu clinic 3

**Efectuarea EMB este rezonabila in insuficienta cardiaca cu durata peste 3 luni, asociata cu ventricul stang dilatat si cu aritmii ventriculare nou aparute, bloc atrioventriculat Mobitz II sau bloc atrioventricular grad III, sau cu lipsa raspunsului la tratamentul uzual in decurs de 1-2 saptamani. Clasa de recomandare IIa, Nivel de Evidenta C.**

Pacientii care prezinta insuficienta cardiaca cu durata peste 3 luni, asociata cu ventricul stang dilatat si cu aritmii ventriculare nou aparute, bloc atrioventriculat Mobitz II sau bloc atrioventricular grad III, sau cu lipsa raspunsului la tratamentul uzual in decurs de 1-2 saptamani au risc de a avea sarcoidoza cardiaca sau miocardita granulomatoasa idiopatica. Sarcoidoza cardiaca este prezenta la 25% dintre pacientii cu sarcoidoza sistemica (56), dar simptomele legate de sarcoidoza cardiaca apar doar la 5% dintre pacientii care au sarcoidoza sistemica (55-57). Pana la 50% dintre pacientii cu inflamare granulomatoasa a cordului au dovada de boala extracardiaca. Uneori pacientii cu sarcoidoza cardiaca pot sa fie deosebiti de cei cu DCM printr-o rata mai mare de bloc atrioventricular (8-67%) si aritmii ventriculare (29%) (58-61). Rata de tahicardii ventriculare si blocuri atrioventriculare este similara in sarcoidoza cardiaca si GCM, dar in general, sarcoidoza are evolutie mai cronica.

Histologic, sarcoidoza consta din granuloame necazeificate cu fibroza, cateva eozinofile si minima necroza miocitara (62). Intr-un studiu care a cuprins 26 de pacienti in care sarcoidoza cardiaca a fost suspiciunata pe baza criteriilor diagnostice clinice, anomaliiilor ECG sau a imagisticii noninvazive (63), granuloame necazeificate au fost gasite doar la 19,2%

dintre pacienti, situatie care confirma rapoartele mai vechi care confirmau sensibilitatea EMB in sarcoidoza de 20-30%. Din cauza distributiei miocardice heterogene a afectiunii cardiace sarcoidozice, se pot produce erori de recoltare, si prin aceasta rata diagnostica a EMB scade. La pacientii cu sarcoidoza pulmonara dovedita prin biopsie, RMN a fost folosita pentru a descrie implicarea cardiaca in vederea definirii activitatii bolii.

Cu toate ca rata diagnostica a EMB in sarcoidoza cardiaca este mica, este importanta distinctia histologica intre sarcoidoza cardiaca si GCM, ambele avand celule gigant, in vederea prognosticului si a deciziei terapeutice. Rata de supravietuire in absenta transplantului la 1 an este semnificativ mai mica la pacientii diagnosticati prin EMB cu GCM, decat la pacientii cu sarcoidoza cardiaca (21,9% versus 69%) cu  $p<0,00001$ (61). Rapoartele difera asupra faptului daca rata de supravietuire in sarcoidoza cardiaca este similara sau mai negativa decat in DCM.(1,58,66).

Sarcoidoza poate raspunde la tratament cu glucocorticoizi. Rata de supravietuire a fost mai buna la pacientii care au primit glucocorticoizi, decat la cei care au beneficiat de tratament uzual (64 versus 40% cu  $p=0,048$ ), intr-un studiu retrospectiv (67). Raportari pe serii mici de cazuri sugereaza de asemenea ca, corticosteroizii pot imbunatati starea clinica si functia ventriculara, mai ales daca sunt folositi precoce in evolutia bolii, dar beneficiul lor in ceea ce priveste aritmiile ventriculare este mai putin evident (64,68, 69). Defibrilatoarele cardiace implantabile pot sa fie eficiente in tratamentul aritmiilor ventriculare produse la pacientii cu sarcoidoza (70,71). Dupa ce s-a produs fibroza extensiva a ventriculului stang, folosirea corticosteroizilor are beneficiu mic. De aceea EMB este recomandabila pacientilor care prezinta insuficienta cardiaca cu durata peste 3 luni, asociata cu ventricul stang dilatat si cu aritmii ventriculare nou aparute, bloc atrioventriculat Mobitz II sau bloc atrioventricular grad III, sau cu lipsa raspunsului la tratamentul uzual in decurs de 1-2 saptamani.

### Scenariul clinic 4

**EMB este recomandata in insuficienta cardiaca de cauza neexplicata, asociata cu DCM de orice durata, daca exista suspiciune de reactie alergica asociata cu eozinofilie. Clasa de recomandare IIa, Nivel de evidenta C.**

HSM este o afectiune rara, cu o gama larga de manifestari, incluzand moarte subita, insuficienta cardiaca rapid progresiva sau cardiomiopatie dilatativa cronica. Indicii clinici raportati la un numar mic de cazuri, includ rash, febra si eozinofilie periferica. O relatie temporala cu medicamente recent initiate sau cu folosirea tratamentului cu multiple medicamente este de obicei prezenta (72). ECG este adesea anormal, cu modificari ST nespecifice sau cu aspect de infarct, similar cu ale altor forme de miocardite. Prevalenta HSM nedectata clinic variaza intre 2,4-7% (73) si a fost asociata cu dobutamina.(74).

Suspiciunea si recunoasterea HSM duce la retragerea medicatiei cauzale si la administrarea de doze

mari de corticosteroizi. Marca histologica a HSM include infiltrat interstitial cu eozinofile proeminente, cu necroza miocitara minima. De asemenea GCM, miocardita granulomatoasa sau miocardita eozinofilica necrozanta pot sa fie manifestari de hipersensibilitate medicamentoasa (54) si pot sa fie deosebite de formele comune de HSM doar prin EMB.

Miocardita eozinofilica asociata cu sindromul hipereozinofilic este o forma de miocardita eozinofilica care evolueaza cu modificari tipice in decurs de saptamani sau luni. Prezentarea este in mod obisnuit cu insuficienta cardiaca biventriculara sau cu aritmii, care pot determina moarte subita. In mod obisnuit eozinofilia precede sau coincide cu debutul simptomelor cardiace, dar uneori eozinofilia poate aparea tardiv (75). Miocardita eozinofilica poate de asemenea sa apara si in malignitate sau in infectii parazitare, ori precece in cursul fibrozei endocardice. Deoarece EMB poate distinge intre HSM, GCM sau miocardita eozinofilica necrotizanta, procedura este rezonabila in caz de insuficienta cardiaca de cauza neexplicata asociata cu CMD de orice durata, care asociaza reactie alergica.

### Scenariul clinic 5

**EMB este rezonabila in insuficienta cardiaca fara o cauza descoperita, asociata cu suspiciunea cardiomiopatiei induse de antraciline. Clasa de recomandare IIa, Nivel de Evidenta C.**

Antracilinele sunt cardiotoxice, mai ales la doze cumulativ inalte. Cardiotoxicitatea poate sa fie monitorizata, prin mai multe metode incluzand ecocardiografia, angiografia cu radionuclizi, evaluarea fractiei de ejectie si a fractiei de scurtare sau parametrii de disfunctie diastolica, dar aceste metode neinvazive, si larg raspandite in practica, sunt capabile sa deceleze stadii mai avansate de cardiotoxicitate. EMD este cea mai sensibila metoda de a evalua cardiotoxicitatea. In microscopia electronica, cardiomiopatia indusa de antraciline, arata modificari caracteristice: liza miofibrilara, distorsiune sau disruptura liniei Z, disruptie mitocondriala sau vacuolizare intramiocitara (76). Se foloseste un sistem de scor in grade pe baza procentului de celule care au semne de toxicitate. Scorul 1 indica <5% dintre celule implicate iar scor >3 reprezinta implicare >35% (76,77).

Date precece din studiile asupra procedurii demonstreaza ca la pacientii cu factori de risc, folosirea EMB, alaturi de datele hemodinamice, reduce rata de aparitie a insuficientei cardiace indusa de doxorubicina, comparativ cu monitorizarea fara studiu invaziv (78). S-a gasit o buna corelatie intre dozele cumulative de adriamicina si gradul stabilit prin EMB (cu toate ca, corelatia dintre modificarile bioptice si fractia de ejectie este slaba) (79). Intr-o serie pacientii

cu un grad stabilit prin biopsie >1,5 au avut cu >29% sansa de a dezvolta insuficienta cardiaca daca se continua terapia (80). Avand in vedere capacitatea sa de a detecta stadiile tipurii de toxicitate cardiaca, cat si sensibilitatea si specificitatea sa, EMB a fost folosita in studierea noilor regimuri de chemoterapie cat si a noilor medicamente (81-84). Decizia de a efectua biopsia poate sa fie influentata de folosirea concomitenta de terapii care potenteaza cardiotoxicitatea antracinelor, inluzand radiatiile, herceptina si ciclofosfamida.

Din cauza naturii sale invazive, EMB la pacientii tratati cu chimioterapie, poate sa fie mai potrivita in situatiile in care este neclara cauza disfunctiei cardiace (76), in cazurile selectate in care se doreste administrarea de doze mai mari decat cele superioare ale unui agent chemoterapic, cat si in studiile asupra toxicitatii induse de noii agenti chimioterapici, sau de noi regimuri.

### Scenariul clinic 6

**Efectuare EMB este rezonabila in insuficienta cardiaca asociata cu cardiomiopatie restrictiva de cauza neexplicata. Clasa de recomandare IIa, Nivel de Evidenta C.**

Dintre cele trei tipuri majore de cardiomiopatii: dilatativa, hipertrofica si restrictiva, cardiomiopatia restrictiva este cea mai rara forma de boala la adulti si la copii. Tipic, pacientii cu aceasta afectiune au simptome de insuficienta cardiaca, volume ventriculare (ecocardiografic) normale sau scazute, grosimea peretilor cardiaci normal sau crescuta, nu au anomalii valvulare, functie sistolica normala sau aproape normala, umplere diastolica afectata. Cum se observa din Tabelul 3, acest tip de cardiomiopatie a fost clasificata in procese noninfiltrative, infiltrative, afectiuni de stocare, care cauzeaza anomalii ventriculare de umplere caracteristice; si in boala endomiocardica care are aproape aceleasi manifestari clinice (87). O varietate de procese patologice pot sa produca cardiomiopatie restrictiva, dar de cele mai multe ori cauza ramane neclara. Caracteristicile clinice si hemodinamice ale cardiomiopatiei restrictive pot mima pe cele ale pericarditei constrictive (88,89). EMB in conjunctie cu CT sau RMN poate sa fie de folos in diferentierea celor doua entitati clinice-CMR si pericardita constrictiva. EMB poate releva o anomalie inflamatorie specifica, de ex amiloidoza sau hemocromatoza sau poate evidentia fibroza endomiocardica sau hipertrofia miocitara din CMR idiopatica. Daca la C sau la RMN se observa ingrosare pericardica, este mai probabila pericardita constrictiva si EMB nu este adesea necesara. Din cauza afectiunilor tratabile, EMB este rezonabila in insuficienta cardiaca asociata cu cardiomiopatia restrictiva de cauza neexplicata.

**Tabellul 3.** Clasificare tipurilor de cardiomiopatie restrictiva in functie de cauza bolii

---

|  |
|--|
| Miocardica   |
| Noninfiltrativa  |
| Cardiomiopatia idiopatica*   |
| Cardiomiopatia familiala   |
| Cardiomiopatia hipertrofica  |
| Sclerodermie   |
| Pseudoxantoma elasticum  |
| Cardiomiopatie diabetica   |
| Infiltrativa   |
| Amiloidoza*  |
| Sarcoidoza*  |
| Boala Gaucher  |
| Boala Hurler   |
| Infiltrare grasoasa  |
| Afectiuni de stocare   |
| Hemocromatoza  |
| Boala Fabry  |
| Boli de stocare de glicogen  |
| Endomiocardica   |
| Fibroza endomiocardica*  |
| Sindrom hipereozinofilic   |
| Afectarea cordului produsa de carcinoid  |
| Cancere metastatice  |
| Radiatii*  |
| Efectul toxic al antraciclinelor*  |
| Medicamente care produc fibroza endomiocardica (serotonina, metisergida, ergotamina, mercur, busulfan) |

---

\*Aceste situatii sunt mai probabil sa fie intalnite in practica medicala decat celelalte.  
Adaptat dupa Kushwaha si colab. (87)

## Scenariul clinic 7

**EMB este rezonabila in tumorile cardiace suspectate, cu exceptia mixoamelor tipice. Clasa de recomandare IIa, Nivel de Evidenta C.**

In privinta folosirii EMB in diagnosticul tumorilor cardiace sunt cateva zeci de cazuri raportate, cat si o serie mica (14,90-106). Au fost biopsiate leziuni din toate cele patru camere cardiace. Prin biopsie s-au diagnosticat limfoamele primare cardiace, limfoamele non-Hodkin, sarcoamele cardiace, carcinomul cervical, melenomul, carcinomul hepatocelular, microcitoamele pulmonare. Limfomul este tumora cel mai frecvent raportata. De cele mai multe ori tumorile au fost suspiciolate, dar uneori acestea au fost descoperite intamplator in urma biopsiei efectuate din alte motive. Rata de complicatii a procedurii nu poate fi definitiv stabilita, cu toate ca nici unul dintre rapoartele publicate cu privire la EMB efectuata pentru tumorile suspectate nu a notat nici o complicatie majora. Deoarece mixoamele cordului drept pot emboliza pulmonar in timpul manipularii, EMB nu este de obicei necesara daca la imagistica noninvaziva aspectul este tipic.

De aceea EMB este rezonabila pentru tumorile cardiace suspectate, daca:

- diagnosticul nu poate sa fie stabilit prin mijloace noninvazive (de ex. RMN), sau prin biosie mai putin invaziva (noncardiaca)

- diagnosticul histologic se asteapta a influenta natura terapiei
  - sansele efectuarii cu succes a biopsiei sunt rezonabil de inalte
  - procedura este efectuata de catre un operator experimentat
- Ghidare procedurii prin ecocardiografie transesofagiana este de folos.

## Scenariul clinic 8

**Cardiomiopatia fara o cauza precizata, la tineri este o situatie in care este rezonabila efectuarea EMB. Clasa de recomandare IIa, Nivel de Evidenta C.**

La fel ca si in cazul adultilor, indicatia de EMB la copii include insuficienta cardiaca fulminanta sau acuta, de cauza neexplicata, supravegherea transplantului cardiac, aritmiile neexplicate sau formele idiopatice de CMD. Rareori pacientii cu alte forme de cardiomiopatii incluzand displazia aritmogena de VD, cardiomiopatia restrictiva, cardiomiopatia hipertrofica, beneficiaza de EMB. In aproape toate situatiile se biopsiaza peretele liber al VD sub anestezie sau sedare (107). Datele despre EMB la copii sunt culese de pe serii mici de cazuri si de aceea recomandarile acestui Grup de Lucru se bazeaza e parerea expertilor.

Cele mai multe cazuri de miocardite la copil sunt induse viral, au debut acut, se prezinta cu insu-

ficienta cardiaca, colaps cardio-vascular sau aritmii neexplicate (de obicei TV).(107,108), ori tulburari de conducere (de obicei bloc atrioventricular). Aspectul histopatologic este similar cu cel descoperit la adulti. Enterovirusurile (cum ar fi coxsachie) sunt asociate cu imagine borderline de miocardita. Virusul Epstein-Barr si citomegalovirusul au caracteristici histologice variabile (31,109).

Prognosticul copiilor mici (cu varsta mai mica de 1 an) cu miocardita pare a fi mai rau decat cel al copiilor mai mari. Prognosticul este influentat si de patologia virala, adenovirusurile avand cel mai negativ prognostic (31). Predominata virusurilor cauzale s-a schimbat in decursul timpului, coxsachie fiind comun in timpul anilor 80, dupa care a urmat dominanta adenovirusurilor, care in prezent au fost inlocuite de parvivirus B19. Date similare au fost obtinute si de la copii transplantati. Shirali (110) a demonstrat ca, la copii la care s-a detectat adenovirusul prin PCR in mostrele de EMB au avut o rata de supravietuire la 5 ani de 66%, pe cand cei la care virusul nu a fost pus in evidenta prin PCR au avut o rata de supravietuire de (95%). Grupul de Lucru sustine ca EMB este rezonabila in cazurile de cardiomiopatie de cauza neexplicata la tineri.

## Scenariul clinic 9

**EMB se poate lua in considerare in insuficienta cardiaca cu debut recent de durata de 2saptamani-3 luni, asociata cu VS dilatat, fara aritmii ventriculare nou aparute, fara bloc atrioventricular grad II Mobitz II sau bloc atrioventricular grad III, care raspunde la tratamentul uzual in decurs de doua saptamani. Clasa de recomandare IIa, Nivel de Evidenta B.**

Utilitatea EMB la pacientii cu CMD de durata de 2 saptamani, pana la 3 luni este mai putin certa la cei cu simptome de durata mai mica de doua saptamani, deoarece cei mai multi pacienti cu CMD idiopatica acuta necomplicata raspund la tratamentul standard al insuficientei cardiace. Mai multe studii au aratat o mare variatie in incidenta diagnosticului de miocardita limfocitara (0-63%) (111), situatie care se poate explica prin varietatea populatiei studiate, erori de recoltare, variabilitatea interpretarii morfopatologice. In cazurile in care rezultatul EMB este pozitiv, miocardita limfocitara este cea mai frecventa forma de miocardita descoperita. Studiile care au arata o incidenta crescuta a miocarditei limfocitare la biopsie, au relevat aceasta descoperire la pacientii cu insuficienta cardiaca acuta cu debut al simptomelor in ultima luna (50), mai degraba decat la cei care au avut aceste simptome timp de luni sau de ani.

Lipsa de consens asupra definirii miocarditei limfocitare la EMB a contribuit la variabilitatea rezultatelor. Criteriile Dallas, stabilite in 1986 (112) au fost folosite de catre national *Health Lung and Blood Institute* care a sponsorizat *Myocarditis Treatment Trial* (44). Ca si standard de aur, au fost puse in discutie, din cauza erorilor de recoltare, variabilitatea interpretarilor histopatologice si a lipsei de corelatie intre

acestea si demonstrarea genomului viral in tesutul cardiac.

Riscul de mortalitate sau necesitatea transplantului cardiac in miocardita limfocitara cu simptome care dureaza de mai mult de doua saptamani si cu lipsa unui prodrom viral distinct este mai mare decat in miocardita limfocitara fulminanta, descrisa in cadrul scenariului clinic 1. Prezenta la EMB a elementelor de miocardita limfocitara rareori influenteaza tratamentul. De ex. in Myocarditis Treatment Trial, 111 pacienti cu elemente de miocardita activa sau borderline la EMB si cu fractie de ejectie VS<45%, au fost randomizati la terapie conventionala cu imunosupresoare timp 24 de saptamani (prednison si azatioprina sau prednison si ciclosporina) (44). Durata medie a simptomelor inainte de inceperea tratamentului a fost de 4 saptamani si principalul endpoint al studiului a fost modificarea, la 28 de saptamani a fractiei de ejectie a ventriculului stang.

Fractia de ejectie in perioada medie de supravietuire in lipsa transplantului a fost similara la grupurile care au primit terapie imunosupresoare, respectiv conventionala. Riscul de mortalitate sau de transplant la 4 ani a fost de 56%. In *Immunoglobulin for Myocarditis and acute Cardiomyopathy* (IMAC-1), care a folosit imunoglobuline iv in CMD de cauza nonischemica, riscul, la 2 ani, de mortalitate sau de transplant a fost de 12%. 16% dintre pacientii cuprinsi in IMAC-1 au avut elemente de miocardita borderline sau activa.(45). Grogan si colab. au comparat prognosticul pacientilor cu CMD acuta, cu sau fara miocardita, constatand ca rata de supravietuire la pacientii care intruneau criteriile Dallas a fost aceeaasi cu cea a celor fara inflamatie. Din aceste trei studii rezulta ca pacientii cu CMD acuta, care intrunesc criteriile Dallas, nu raspund la terapie imunosupresoare, inclusiv imunoglobuline iv. Clasa de recomandare IIb, Nivel de Evidenta C.

De aceea, criteriile Dallas pozitive nu influenteaza prognosticul sau terapia. Pe baza acestor date, Grupul de Lucru nu recomanda efectuarea de rutina a EMB in situatiile de insuficienta cardiaca de durata de 2 saptamani-3 luni, asociata cu ventricul stang dilatat, fara aritmii ventriculare cu debut acut, blocuri atrioventriculare grad II sau grad III, care raspunde la tratamentul in decurs de 1-2 saptamani. Noii markeri imunologici, cum ar fi HLA-ABC si HLA-DR pot avea importanta prognostica si pot ghida terapia, dar in prezent nu sunt folositi in practica curenta (113, 115-117).

## Scenariul clinic 10

**EMB poate sa fie luata in considerare in insuficienta cardiaca de cauza neexplicata, cu durata mai mare de 3 luni, asociata cu ventricul stang dilatat, fara aritmii ventriculare nou aparute, fara bloc atrioventricular de grad II sau de grad III, care raspunde la tratamentul uzual in decurs de 1-2 saptamani. Clasa de recomandare IIb, nivel de evidenta C.**

Anumiti pacienti cu CMD cu insuficienta cardiaca simptomea, dupa 6 luni de terapie medicamentoasa

optima, pot avea beneficii prin imunomodulare sau prin terapie antivirală. Două trialuri recente au evaluat pacienții cu CMD, cu durată simptomelor mai mare de 6 luni și care au expresia antigenelor HLA-ABC și HLA-DR. Tratatamentul cu atorvastatin (117) sau azatioprina asociată cu prednison (115) a îmbunătățit fracția de ejeție a ventriculului stâng. În ambele trialuri, încadrarea pacienților în grupul de activare imună persistentă s-a făcut pe baza imunoperoxidazei pentru HLA-ABC sau HLA-DR, care sunt markeri mult mai sensibili pentru inflamația cardiacă, decât infiltratul limfocitar. Dacă aceste date vor fi confirmate printr-un trial mai mare, EMB va avea un rol mai mare în evaluarea CMD cronică (119).

Pacienții cu hemocromatoză ereditară sau dobândită, se pot prezenta cu CMD cronic, implicarea cardiacă în hemocromatoză poate să fie diagnosticată pe baza de istoric, examinare clinică și ecocardiografie sau RMN, care demonstrează CMD în prezența de anomalii de laborator: sideremia și mutația genei HFE. Dacă datele de mai sus sunt echivoce și există posibilitatea existenței hemocromatozei, EMB este diagnostică. Depozitele de fier se găsesc în sarcoplasma (120). Tratatamentul prin flebotomie sau prin chelatori de fier, va determina reversibilitatea disfuncției ventriculare (121).

Pe baza acestor date, Grupul de Lucru, având în vedere datele conflictuale existente în ceea ce privește utilizarea EMB în acest scenariu clinic, recomandă efectuarea EMB în insuficiența cardiacă mai veche de 3 luni, asociată cu ventricul stâng dilatat, fără aritmii ventriculare nou aparute sau bloc atrioventricular Mobitz II sau grad III, care răspunde la tratamentul obișnuit în decurs de 1-2 săptămâni.

## Scenariul clinic 11

**EMB se poate efectua în insuficiența cardiacă asociată cu CMH, de cauză neexplicată. Clasa de recomandare IIB, Nivel de Evidență C.**

HCM, care are transmitere autosomal dominantă, este cea mai frecventă cardiomiopatie. Poate să producă moarte subită la tineri și poate cauza insuficiența cardiacă la orice vârstă. HCM este definită printr-un ventricul hipertrofiat, nedilatat în absența unei boli cardiace sau sistemice, care pot produce îngroșare de perete de ventricul stâng (stenoză aortică sau hipertensiune).

Diagnosticul se face prin ecocardiografie sau prin RMN, care vor arăta îngroșarea peretelui VS, cavitatea ventriculară mult diminuată și uneori obstrucție dinamică a tractului de ejeție ventricular. EMB nu este necesară de obicei în evaluarea pacienților cu CMH, dar poate să fie luată în discuție în cazurile în care îngroșarea peretelui poate să se datoreze afecțiunilor infiltrative (boala Pompe sau Fabry). Pacienții candidați la miomectomie pot beneficia de pe urma EMB, înainte intervenției chirurgicale, deoarece dacă se decelează boala Fabry, tratamentul constă în terapie de substituție enzimatică (123).

Amiloidoză senilă, primară sau cea transtiretin asociată, poate produce implicare cardiacă care determină aspect de cardiomiopatie dilatativă, restrictivă

sau hipertrofică (124). Diagnosticul de amiloidoză cardiacă este susținut de microvoltajul ECG și elementele de HVS. Prognosticul în amiloidoză cardiacă este mult mai negativ dacă sunt prezente dovezile histologice de miocardită sau dacă este prezent titrul seric crescut al troponinelor. Adesea diagnosticul este stabilit prin mijloace mai puțin invazive cum ar fi biopsierea țesutului gras, sau biopsie maduvei osoase, dar în cazurile echivoce, EMB se poate efectua (127).

## Scenariul clinic 12

**EMB se poate efectua în caz de suspiciune de ARVD/C. Clasa de recomandare IIB, Nivel de Evidență C.**

ARVD/C, forma mostenită ori sporadică de cardiomiopatie, care afectează VD sau VS, este estimată să apară la 1:5000 persoane. Afecțiunea implică predominant VD, producând pierdere progresivă de miocite care sunt înlocuite de țesut fibrogros rezultat din disfuncții ventriculare și tahiaritmii (tipic tahicardie ventriculară monomorfa) (128-130). Investigatiile noninvazive, cuprinzând ecocardiografia, angiografia de VD, RMN cardiac, CT cardiac, stabilesc diagnosticul. Într-un studiu care a evaluat CMR la 40 de pacienți cu ARVD/C și la 20 de subiecți normali, sensibilitatea filtrării grasoase, mărirea VD și disfuncția regională a VD, în vederea diagnosticului ARVD/C a fost de 84%, 68% și 78% iar specificitatea a fost de 79%, 96% și respectiv 94% (113).

În trecut, folosirea EMB în ARVD/C a fost contestată din cauza pretinsului risc de perforație a peretelui subțire al VD, care suferise modificări de înlocuire fibrogrosoasă, dar rapoartele asupra EMB în ARVD/C nu au arătat o rată înaltă a complicațiilor (132,133).

Aspectele histopatologice obținute prin EMB pot fi diagnostice pentru ARVD/C dacă procedura se efectuează în poziția corectă în VD (134). Bowlessi coleg. (135) au demonstrat că în unele cazuri se asociază genom viral la nivelul miocardului, studiile efectuate pe biopsie sau pe baza de autopsie, pacienților cu ARVD/C, arătând infiltrat inflamator, dar valoare prognostică acestei descoperiri rămâne neclară.

Având în vedere rolul EMB în managementul ARVD/C suspectat, dar și lipsa dovezilor solide, Grupul de Lucru afirmă că EMB se poate lua în considerare în ARVD/C suspectat.

## Scenariul clinic 13

**EMB se poate efectua și în caz de aritmii ventriculare neexplicate. Clasa de recomandare IIB, Nivel de Evidență C.**

În literatura sunt date modeste asupra folosirii EMB la pacienții cu aritmii ventriculare primare (fără boală structurală cardiacă). Cele mai multe studii au fost efectuate în decursul anilor 1980-1990 și au cuprins doar un mic număr de pacienți (Tabelul 4) (144,157-162).

A fost raportata o incidenta mare a descoperirilor anormale, dar acestea au fost nespecifice. Incidenta miocarditei diagnosticata histologic variaza in limite largi in aceste studii. Biopsia probabil ca nu este capabila de a detecta anomalile prezente doar la nivelul sistemului de conducere (137).

Hoseupund si colab.(138), au demonstrat, intr-un studiu efectuata la 10 pacienti cu aritmii amenintatoare de viata, fara boala structurala cardiaca, miocardita limfocitara la 2 pacienti, miocardita granulomatoasa la 2 pacienti si vasculita a vaselor mici la 1 pacient. In cadrul altei serii de 14 pacienti cu aritmii ventriculare si fara boala structurala cardiaca, EMB a fost normala la 6 pacienti si a demonstrat anomalii nespecifice la ceilalti bolnavi. In acesta din urma serie, descoperirea anomaliiilor la biopsie nu s-a corelat cu posibilitatea inducerii aritmiilor, ori cu prognosticul. In urma biopsiei nu s-a descoperit nici o situatie tratabila (139). Intr-o a treia serie, EMB efectuata la 12 pacienti cu aritmii ventriculare serioase si cord structural normal, s-au descoperit anomalii histologice nespecifice la 11 bolnavi si miocardita limfocitara acuta la 1 pacient (140). Vignola si colab.(141) au arata ca la 12 pacienti cu aritmii ventriculare serioase si fara boala structurala cardiaca, EMB a diagnosticat miocardita limfocitara la 6 pacienti, afectiuni care nu a fost suspicionata pe baze clinice. Dupa o perioada de 6 luni de tratament, la 5 din cei 6 bolnavi, aritmiile nu au putut fi provocate (141).

Frustaci si colegii (142) au raportat pe baza investigatiilor invazive si noninvazive, inclusiv biopsie de cord stang si drept, efectuate in cazul a 17 pacienti tineri fara boala structurala cardiaca, care au fost resuscitati din opriri cardiace, aspecte histologice normale la 9 cazuri, iar la 6 diagnosticul morfologic a fost de miocardita. De remarcat ca biopsia de cord stang a permis diagnosticul la 3 pacienti nedignosticati prin biopsierea cordului drept (142).

Rezultatele EMB efectuate la 11 copii cu tahiaritmii supraventriculare paroxistice sau cu forme incessant, majoritate avand anomalii structurale cardiace, au aratat o incidenta mare a nomaliilor histopatologice nespecifice, incluzand hipertrofie miocitara si fibroza interstitiala. S-a speculat ca aritmia a dus la afectare miocardica si nu vice versa (143).

Taragaki si colab.(144) au examinat rezultatele EMB, efectuata la 10 pacienti cu bloc atrioventricular documentat, care nu aveau boala cardiaca aparenta, la care s-a efectuat si studiu electrofiziologic. Sapte dintre acesti pacienti au avut fibroza miocardica. Rezultatele studiului electrofiziologic nu s-au corelat cu severitatea histologica a bolii (144). In cadrul altui raport, 19 din 32 de pacienti, cu diverse forme de tahicardie supraventriculara si fara alte anomalii clinice, au avut la EMB anumite modificari, inclusiv 6 cazuri cu aspecte de miocardita.

Uemura si colab.(146) au raportat rezultatele EMB la 50 de pacienti cu bloc atrioventricular de grad II sau III, la care cauza blocului nu era clara. Din studiu au fost exclusi pacientii cu boala coronariana cunoscuta, CMD, sarcoidoza cardiaca, sau miocardita "evidenta". Rezultatele acestor biopsii au fost comparate cu cele obtinute prin biopsierea a 12 inimi normale,

relevand in cazul pacientilor cu bloc atrioventricular, hipertrofie miocitara mai importanta, mai multa fibroza si un numar mai mare de limfocite. Fragmentele recoltate din cordurile patologice, au avut grade variabile de dezorganizare miocitara, miocitoliza, deformitate nucleara. Miocardita a fost diagnosticata la 6 dintre cei 50 de pacienti (6%) (146).

Poate fi de asteptat ca EMB efectuata pacientilor cu tulburari de ritm sa ofere descoperiri nondiagnostice. Cu toate ca EMB poate detecta miocardita nesuspicionata clinic, valoarea acesteia descoperiri, cat si decizia de a efectua procedura, raman controversate. Detectarea miocarditei active la pacientul cu aritmii ventriculare maligne, poate sa ofere motivatia pentru implantarea unui defibrilator, pana cand situatia clinica se amelioreaza, dar aceasta este mai degraba o abordare teoretica. In urma cu 18 ani Mason si O Conell, au catalogat indicatia de EMB efectuata in cadrul aritmiilor ventriculare amenintatoare de viata, drept "incerta", iar in acesti ani care au trecut, s-au publicat putine date care sa modifice aceasta opinie. De aceea, Grupul de Lucru recomanda EMB in cadrul aritmiilor ventriculare neeplicate, doar in cazuri exceptionale, in care valoarea prognostica si terapeutica rezultatelor obtinute, depaseste riscurile procedurii.

## Scenariul clinic 14

**EMB nu ar trebui sa sa efectueze in FIA de cauza neexplicata. Clasa de recomandare III, Nivel de Evidenta C.**

Frustaci si coleg. (147) au raportat o serie care a inclus 14 pacienti cu fibrilatie atriala fara cauza evidenta, care nu raspundea la terapia antiaritmica uzuala si care au fost extensiv evaluati, inclusiv prin EMB. Un anumit grad de anomalie histologica a fost prezent la toti pacientii, 3 bolnavi avand modificari de cardiomiopatie, 3 vand miocardita activa (2 forma limfocitara si 1 eozinofilica), iar 8 pacienti avand necroza si/sau fibroza nespecifica. Tratatarea cu steroizi a pacientilor cu miocardita a dus la conversia la ritm sinusal. Ceilalti pacienti au continuat sa aiba fibrilatie atriala (147).

Uemura si coleg.(148) au publicat rezultatele EMB de cord drept efectuata la 25 de pacienti internati cu diagnosticul de boala de nod sinusal si care nu aveau boala cardiaca de fond cum ar fi cardiomiopatie sau boala valvulara. Cand rezultatele pacientilor cu boala de nod sinusal au fost comparate cu aspectele cordului normal, primele au aratat un diametru mediu miocitar mai mare, o mai mare variatie a diametrului miocitar transvers, dar gradele de fibroza si cele de infiltrare limfocitara au fost similare. Aspecte histologice anormale, cu ar fi, dezorganizarea miocitara, infiltratul mononuclear interstitial si leziunea endocardica au fost gasite doar in biopsiile prelevate de la pacientii cu boala de nod sinusal. Nu s-a facut nici o referire asupra felului in care aceste descoperiri au influentat tratatarea cazurilor.

Pe baza acestor rapoarte, Grupul de Lucru, nu recomanda efectuarea EMB in fibrilatie atriala de cauza neexplicata.

## EMB ca si metoda de cercetare

EMB poate sa fie folosita la aprofundarea intelegerii fiziopatologiei celulare si moleculare a bolilor cardiovasculare. De exemplu, dezvoltarea tehnicilor care permit cuantificarea expresiei genelor din mostre mici de EMB, folosind PCR (149) adus a descoperirea faptului ca recapitularea "programului genetic fetal", care acompaniaza dezvoltarea insuficientei cardiace, poate fi reversat odata cu normalizare functiei VS (150), si ca modificarile in expresia genetica sunt corelate cu modificarile biochimice ale cordului insuficient(151). Evaluari seriate ale expresiei genetice sunt folositoare in documentarea relatiei dintre modificarile biochimice si fenotipice ale cordului insuficient in relatie cu tratamentul sau cu progresia bolii (152).

Mai recent, tehnologia cipurilor de silicon sau expresia mRNA si exprimarea proteinelor prin spectroscopie de masa au fost de asemenea folosite la evaluarea biochimiei cordului insuficient in vivo. Studii variate au identificat diferite expresii genetice (155) in vederea decelarii grupurilor functionale de gene (156).

Recapitularea de catre Grupul de Lucru a catorva sute de raportari cu privire la folosirea EMB in bolile cardiovasculare, a dus la formularea unui numar de intrebari importante clinic si ramase pana acum fara un raspuns. Utilizarea noilor markeri de inflamatie pentru definirea miocarditei si pentru a imbunatati criteriile Dallas s-a facut doar in studii preliminare. Sensibilitatea EMB in cardiomiopatia virala ramane o importanta intrebare care nu isi are raspuns. Nu au fost investigate riscurile relative, raza de diagnostic a biopsiei cordului stang versus a celei din cordul drept si nici tehnicile de imbunatatire a sigurantei EMB.

**Tabelul 4.** Descoperiri in cadrul rapoartelor EMB la pacientii cu aritmii primare (idiopatice) si anomalii de conducere

| Autor                   | Data publicarii | Patologia                             | Nr .pacienti | Descoperiri   |
|-------------------------|-----------------|---------------------------------------|--------------|---|
| Strain si colab. (157)  | 1983            | TV sau FV                             | 18           | 16 din 18 pacienti (89%) cu rezultate anormale; hipertrofie miocitara nespecifica, fibroza interstitiala si perivasculara, scleroza vasculara la 9 pacienti, miocardita inflamatorie la 3 pacienti, anomalii difuze a arterelor intramiocardice la 2 pacienti si anomalii de ARVD/Cl a 2 pacienti |
| Vignola si col. (141)   | 1984            | aritmii ventriculare maligne          | 12           | miocardita nesuspectata clinic la 6 pacienti " cardiomiopatie precoce" la 3 cazuri  |
| Sugrue si col. (140)    | 1984            | aritmii ventriculare                  | 12           | 11 pacienti cu anomalii histologice<br>1 pacient cu miocardita limfocitara acuta  |
| Morgera si col. (158)   | 1985            | tahicardie ventriculara               | 10           | 1 din 6 pacienti fara elemente ecografice de ARVD/C sau cardiomiopatie de VD au avut elemente de miocardita   |
| Hosenpund si col. (138) | 1986            | aritmii amenintatoare de viata        | 12           | variate forme de miocardita la 4 pacienti vasculita la 1 pacient si "modificari de cardiomiopatie" la 6 pacienti  |
| Dunnigan si col. (1987) | 1987            | tahicardie ventriculara               | 11           | modificari nonspecifice la toti pacientii   |
| Kobayashi si col. (145) | 1988            | variate tahiaritmii supraventriculare | 50           | modificari de miocardita la 6 pacienti<br>modificari postmiocardita la 15 pacienti<br>anomalii nonspecifice la 9 pacienti   |
| Nishikawa si col. (160) | 1990            | variate aritmii sau bloc AV           | 23           | hipertrofie miocitara, deorganizare a fibrelor muscularesi/sau fibroza interstitiala cu/fara degenerare miocitara in 7 din 11 cazuri de bloc AV, 1 din 6 cazuri cu ExV si 0 din 3 cazuri de boala de nod sinusal  |
| Frustaci si col.        | 1991            | FIA fara boala                        | 14           | modificari de "cardiomiopatie" la 3 pacienti  |

|                         |                 |  |                                  |  |
|-------------------------|-----------------|--|----------------------------------|--|
| (147)                   |                 | structurala                            |                                  | miocardita activa la 3 pacienti si "fibroza sau necroza nespecifica" la 8 pacienti   |
| Sekiguchi si col. (161) | 1992            | TV sau ExV                             | 43                               | miocardita activa la 1 pacient si modificari postmiocardita la 9 pacienti  |
| <hr/>                   |                 |  |                                  |  |
| Autor                   | Data publicarii | Patologia                              | Nr pacienti                      | Descoperiri  |
| <hr/>                   |                 |  |                                  |  |
| Oakes si col.           | 1992            | aritmii ventriculare                   | 14                               | fibroza la 6 pacienti si monocite cu depozite de acid aminosalicilic in vacuole la 1 pacient   |
| Thongtang si col.       | 1993            | variate disritmii                      | 53                               | miocardita la 18 pacienti  |
| Frustaci si col. (142)  | 1994            | MSC la tineri                          | 17 (9 cu cord structural normal) | histologic miocardita in 6 din 9 cu cord structural normal; biopsia VS a relevat miocardita la 3 pacienti cu histologie VD normala     |
| Yoneska si col. (143)   | 1996            | tahiaritmii supraventriculare la copii | 11 (4 cu cardiomiopatie)         | hipertrofie nespecifica, degenerare, modificari endomiocardice   |
| Teragaki si col. (144)  | 1999            | bloc AV                                | 10                               | fibroza miocardica cu hipertrofie si/sau rearanjare a fibrelor   |
| Uemura si col. (146)    | 2001            | bloc AV grad II sau III                | 50                               | hipertrofie miocitara infiltrare limfocitara, desaranjare a miocitelor   |
| Uemura si col. (148)    | 2004            | boala de nod sinusal                   | 25                               | hipertrofie miocitara, dimensiuni variabile miocitare, miocitoliza, dezorganizare miocitara, proliferare interstitiala de mononucleare |

## Bibliografie

- 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.
- Weinberg M, Fell EH, Lynfield J. Diagnostic biopsy of the pericardium and myocardium. *AMA Arch Surg* 1958;76:825-9.
- Bulloch RT, Murphy ML, Pearce MB. Intracardiac needle biopsy of the ventricular septum. *Am J Cardiol* 1965;16:227-33.
- Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J* 1962;3:537-43.
- Caves PK, Stinson EB, Graham AF, Billingham ME, Grehl TM, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. *JAMA* 1973;225:288-91.
- Richardson PJ. King's endomyocardial biptome. *Lancet* 1974;1:660-1.
- Kawai C, Kitaura Y. New endomyocardial biopsy catheter for the left ventricle. *Am J Cardiol* 1977;40:63-5.
- 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.
- Denys BG, Uretsky BF, Reddy PS, Ruffner RJ, Sandhu JS, Breishlatt WM. An ultrasound method for safe and rapid central venous access. *N Engl J Med* 1991;324:566.
- 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.
- Brooksby IA, Jenkins BS, Coltart DJ, Webb-Peploe MM, Davies MJ. Left-ventricular endomyocardial biopsy. *Lancet* 1974;2:1222-5.
- Rios B, Nihill MR, Mullins CE. Left ventricular endomyocardial biopsy in children with the transeptal long sheath technique. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1984;10:417-23.
- Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-8.
- 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.
- Miller LW, Labovitz AJ, McBride LA, Pennington DG, Kanter K. Echocardiography-guided endomyocardial biopsy: a 5-year experience. *Circulation* 1988;78:III99-102.
- Mavrogeni SI, Markkussis 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.
- Amitai ME, Schnittger I, Popp RL, Chow J, Brown P, Liang DH. Comparison of three-dimensional echocardiography to two-dimensional echocardiography and fluoroscopy for monitoring of endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 2007;99:864-6.
- Fowles RE, Mason JW. Endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1982;97:885-94.
- Sekiguchi M, Take M. World survey of catheter biopsy of the heart. In: Sekiguchi M, Olsen EGJ, editors. *Cardiomyopathy: Clinical, Pathological and Theoretical Aspects*. Baltimore, MD: University Park Press, 1980:217-25.
- 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.
- Veinot JP, Ghadially FN, Walley VM. Light microscopy and ultrastructure of the blood vessel and heart. In: Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ, editors. *Cardiovascular Pathology*. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 2001:30-53.
- Virmani R, Burke A, Farb A, Atkinson J. *Cardiovascular Pathology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: 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, Daniels JR. 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, Cleary ML. 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, Neogi S, Banatvala JE. 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, Abraham WT, Chin MH, et al. 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:e1–82.
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. 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.
42. Amabile N, Fraisse A, Bouvenot J, Chetaille P, Ovaert C. 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, Nouri S, Kephart GM, Gleich GJ. 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, Cooper LT Jr. 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, Salomon RN, Surks HK. 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, Cooper LT. Giant cell myocarditis as a manifestation of drug hypersensitivity. *Cardiovasc Pathol* 2000;9:287–91.
55. Okura Y, Dec GW, Hare JM, Berry GR, Tazelaar HD, Cooper LT. A multicenter registry comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant-cell myocarditis. *Circulation* 2000;102 Suppl II:II788.
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, Hiroe M. 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;15:245–6, 249–53.
60. Cooper L, Okura Y, Hare J, Grogen M. Survival in biopsy-proven cardiac sarcoidosis is similar to survival in lymphocytic myocarditis and dilated cardiomyopathy. In: Kimchi A, editor. *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, Kato Y, Ito T, Hishida H. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* 1999;138:299–302.
64. Sekiguchi M, Numao Y, Imai M, Furue T, Mikami R. 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, Satoh T, Morishita M. 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;116:557–60.
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, Moosvi A, Levine AB. Hypersensitivity myocarditis in the explanted hearts of transplant recipients: reappraisal of pathologic criteria and their clinical implications. *Pathol Annual* 1995;30:287–304.
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, Gietema JA, de Vries EG, Sleijfer DT. 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, Billingham ME, Winchester MA. 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, Benjamin RS. 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. Umsawasdi 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, Holmes FA, Theriault RL, Buzdar AU. Prospective assessment of cardiac toxicity during a randomized phase II trial of doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24 Suppl 17:S17–65–68.
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;110:593–4.
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, Wolfe JT. Diagnosis of right atrial metastatic melanoma by transesophageal echocardiography-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, Williams GJ. 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:e179–81.
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, Wold LE. Intracavitary cardiac melanoma diagnosed by endomyocardial left ventricular biopsy. *Chest* 1983;84:195–8.
98. Hausheer FH, Josephson RA, Grochow LB, Weissman D, Brinker JA, Weisman HF. 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 (in Italian). *Cardiologia* 1988;33:419–21.
100. Hammoudeh AJ, Chaaban F, Watson RM, Millman A. Transesophageal echocardiography-guided transvenous endomyocardial biopsy used to diagnose primary cardiac angiosarcoma. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;37:347–9.
101. Gosalakkal 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, Sinard JH, Edelson RL, Flynn SD. 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, Sites S, Wilson DB. Right atrial mass biopsy guided by transesophageal echocardiography. *Chest* 1993;104:969–70.
105. Chan KL, Veinot J, Leach A, Bedard P, Smith S, Marquis JF. 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-99m 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, editor. *Myocarditis From Bench to Bedside*. Totowa, NJ: Humana Press, 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;113:593–5.
114. Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proven myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:80–4.
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 immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. *Circulation* 2001;103:2681–6.
117. Wojnicz R, Wilczek K, Nowalany-Kozielska E, et al. 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 nonhistologic marker of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:624–32.
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, Ilstrup DM, Gersh BJ. 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, Salemi 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. 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;43:410–5.
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, Schalij MJ, van der Wall EE. 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;14:37–41.
130. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. 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, Frustaci A. 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, Thiene G. In vitro validation of endomyocardial biopsy for the in vivo diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (abstr). *Eur Heart J* 2006;27 Suppl:960.

135. Bowles NE, Ni J, Marcus F, Towbin JA. 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;15:24–8.
140. Sugrue DD, Holmes DR Jr., Gersh BJ, et al. Cardiac histologic findings in patients with life-threatening 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, Hishida H. 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, Bellocci F, Fenici R, Melina D. 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, Mercer JA, Minobe W, Bristow MR. 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, Ray PE, Feldman AM. 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, Lerman A, Tajana G, de Nigris F. 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, Fisher JD. 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, Silvestri F, Camerini F. 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, Hiroe M, Hosoda S. 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;76:368–73.