

Identyfikacja swoistych przyczyn niewyjaśnionej niewydolności serca na podstawie biopsji endomiokardialnej

Identification of specific causes of unexplained heart failure with the use of endomyocardial biopsy

Zofia T. Bilińska¹, Jacek Grzybowski¹, Mirosław Skwarek¹, Łukasz Mazurkiewicz¹, Ewa Walczak³, Monika Prochorec-Sobieszek³, Tomasz Deptuch¹, Zbigniew Chmielak², Marcin Demkow², Artur Dębski², Adam Witkowski², Teresa Wagner³, Walerian Piotrowski⁴, Witold Rużyłło^{1,2}

¹Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

²Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

³Zakład Anatomii Patologicznej, Instytut Reumatologii, Warszawa

⁴Zakład Epidemiologii, Instytut Kardiologii, Warszawa

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2006; 2, 1 (3): 99–107

Streszczenie

Wstęp: Kardiomiopatie są chorobami mięśnia sercowego o nieustalonej etiologii. Identyfikacja swoistej choroby serca może wpłynąć na sposób postępowania z chorymi i ich rokowanie.

Cel: Ocena przydatności biopsji endomiokardialnej u chorych z niewydolnością serca nieznanego pochodzenia.

Materiał i metoda: Grupę badaną stanowiło 126 chorych (97 mężczyzn), w średnim wieku 36,3 lat, u których w latach 1992–2003 wykonano diagnostyczną biopsję endomiokardialną: 107 chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową (KMR) (84,9%), 9 z restrykcyjną chorobą serca (RChS) (7,1%), 8 chorych z idiopatyczną dysfunkcją lewej komory i niewyjaśnionymi zaburzeniami rytmu (6,4%) oraz 2 z arytmogenną dysplazją prawej komory (1,6%). Biopsjaty poddawano ocenie histopatologicznej i immunohistologicznej. Oceniono przeżycie w grupie badanej.

Wyniki: U 10% chorych postawiono rozpoznanie swoistej choroby serca: zapalenia mięśnia sercowego (ZMS) ($n=10$) i amyloidozy serca ($n=3$, typy: AL-1, ATTR-1, niesklasyfikowany-1). Z kolei na podstawie łącznej oceny danych klinicznych i biopsji endomiokardialnej postawiono rozpoznanie swoistej choroby serca u 1) 24 (22,4%) chorych z KMR: kardiomiopatia rozstrzeniowa rodzinna (KMR-F), $n=11$, KMR współistniejąca z chorobami autoimmunologicznymi (KMR+AUI), $n=3$; ZMS, $n=9$; ZMS+AUI, $n=1$) i 2) u 4 (4,4%) chorych z RChS (amyloidoza, $n=3$; zaciskające zapalenie osierdzia, $n=1$). U pozostałych rozpoznano idiopatyczną KMR (I-KMR) u 83 chorych i idiopatyczną kardiomiopatię restrykcyjną (I-KMR_{re}) u 5 chorych. W analizie jedno- i wieloczynnikowej wykazano, że ryzyko względne zgonu u chorych z amyloidozą serca i I-KMR_{re} jest istotnie wyższe niż w I-KMR (RR=22,12; $p<0,0001$). W analizie wieloczynnikowej wykazano ponadto, że w populacji chorych z niewyjaśnioną kardiomiopatią ryzyko zgonu jest wyższe u chorych z KMR+AUI (RR=4,89; $p=0,039$) oraz u chorych w młodszym wieku (RR=0,66; $p=0,018$).

Wniosek: Biopsja endomiokardialna jest cenną metodą uzupełniającą diagnostykę chorych z niewydolnością serca nieznanego pochodzenia, ale odsetek rozpoznań swoistych jest niski.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, biopsja endomiokardialna, kardiomiopatia rozstrzeniowa, kardiomiopatia restrykcyjna, zapalenie mięśnia sercowego, amyloidoza serca.

Abstract

Cardiomyopathies are defined as a heart muscle disease of unknown origin. Identification of specific causes of the disease may influence on management and prognosis of the patients. The aim of the study was to assess the usefulness of endomyocardial biopsy in patients with unexplained heart failure.

Adres do korespondencji/Corresponding author: dr hab. n. med. Zofia T. Bilińska, I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 22 343 42 79, faks +48 22 812 13 46, e-mail: z.bilinska@yahoo.pl

The study group consisted of 126 patients (97 male), mean age 36.3 years, who were referred for diagnostic endomyocardial biopsy in the years 1992-2003 with the diagnosis of dilated cardiomyopathy (KMR) 107 (84.9%) patients, restrictive heart disease (RChS) – 9 (7.1%), idiopathic left ventricular dysfunction and unexplained arrhythmia – 8 (6.4%) and two patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia (1.6%). Biopsies were assessed with histopathology and immunohistology. We assessed survival in the study group.

In 10% of the patients a specific diagnosis was made: myocarditis (ZMS) (n=10) and cardiac amyloidosis (n=3; types: AL-1, ATTR-1, unclassified-1). Based on combined clinical and endomyocardial biopsy data the diagnosis of specific heart disease was made in 24 (22.4%) patients with KMR (familial dilated cardiomyopathy (KMR-F), n=11; KMR associated with autoimmune disease (KMR+AU), n=3; ZMS, n=9; ZMS+AU, n=1) and in 4 (44.4%) patients with RChS (amyloidosis, n=3, constrictive pericarditis, n=1). In the remaining patients the diagnosis of idiopathic KMR was made (83 patients), and idiopathic restrictive cardiomyopathy (I-KMR) in 5 patients.

On univariate and multivariate analysis we showed that relative risk of death was higher in patients with amyloidosis and I-KMR (RR=22.12; p<0.0001). On multivariate analysis we also found that in patients with unexplained cardiomyopathy relative risk of death is higher in KMR+AU (RR=4.89; p=0.039) and in patients at younger age (RR=0.66; p=0.018).

To summarize, endomyocardial biopsy is a valuable method complementing the diagnostics of patients with unexplained heart failure, but percentage of specific diagnoses is low.

Key words: heart failure, endomyocardial biopsy, dilated cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, myocarditis, cardiac amyloidosis.

Wstęp i cel pracy

Kardiomiopatie są chorobami mięśnia sercowego o nieustalonej etiologii [1]. Postępy biologii molekularnej w ostatnich latach umożliwiły rozpoznawanie genetycznego podłoża kardiomiopatii: identyfikację mutacji genów kodujących białka kardiomiocytu. Podejmuje się też próby oceny genów podatności oraz genów modyfikujących przebieg choroby, co może ułatwić leczenie chorych [2–5]. Niewydolność serca jest częstą manifestacją kardiomiopatii rozstrzeniowej i restrykcyjnej [2–4]. Metody diagnostyczne pomocne w wyjaśnianiu przyczyn kardiomiopatii to badania laboratoryjne, serologiczne, genetyczne oraz badania tkanki, przede wszystkim mięśnia sercowego [1–4]. W chorobach układowych rozpoznanie kardiomiopatii można postawić na podstawie badania tkanki pozasercowej i badania echokardiograficznego. Celem tej pracy była ocena przydatności biopsji endomiokardialnej u chorych z niewydolnością serca nieznanego pochodzenia.

Material i metody

W latach 1992–2003 w Instytucie Kardiologii w Warszawie diagnostyczną biopsję endomiokardialną wykonano u 126 chorych (97 mężczyzn) w średnim wieku 36,3 lat. U wszystkich chorych wykonano badanie kliniczne, elektrokardiograficzne, echokardiograficzne i cewnikowanie serca z koronarografią. Rozpoznanie kliniczne u chorych kierowanych na biopsję endomiokardialną przedstawiono w tab. 1. Biopsję endomiokardialną wykonano u 107 chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową (KMR) (84,9%), u 9 chorych z restrykcyjną chorobą serca (RChS) (7,1%), u 8 chorych z dysfunkcją lewej komory mięśnia sercowego i niewyjaśnionymi komoro-

wymi zaburzeniami rytmu (6,4%) oraz u 2 chorych z arytmogenną dysplazją prawej komory (1,6%).

Rozpoznanie KMR oparto na kryteriach WHO, przy stwierdzeniu poszerzonej, źle kurczącej się lewej komory serca (LVE >117% wartości należnej dla wieku i powierzchni ciała) i frakcji wyrzucania lewej komory ≤45% mierzonej angiograficznie, po wykluczeniu innych znanych chorób serca [1–6]. Do kryteriów wyłączenia zaliczono: umiarkowane i ciężkie nadciśnienie tętnicze (>160/100 mmHg udokumentowane przynajmniej 2-krotnie lub obecność powikłań narządowych), nadciśnienie tętnicze leczone farmakologicznie w wywiadzie, chorobę wieńcową (zwiększenie jednej z głównych tętnic >50% światła), arytmogenną dysplazję prawej komory, nadmierne spożycie alkoholu w wywiadach (>40 g/dzień dla kobiety i >80 g/dzień dla mężczyzny przez więcej niż 5 lat) z poprawą kurczliwości po 6 miesiącach abstinencji, tachyarytmie nadkomorowe, istotne wady zastawkowe serca, choroby układowe, choroby osierdzia, wady wrodzone i serce płucne.

RChS rozpoznawano na podstawie stwierdzenia upośledzenia napełniania jednej lub obu komór, przy zmniejszonej lub prawidłowej objętości rozkurczowej, przy prawidłowej lub prawie prawidłowej kurczliwości i grubości mięśnia sercowego. Nie rozpoznawano RChS bez współistnienia nadciśnienia płucnego i niewydolności serca. Idiopatyczną dysfunkcję mięśnia sercowego rozpoznawano, gdy frakcja wyrzucania lewej komory była wyższa niż 45%, a niższa niż 60%, po wykluczeniu wszystkich znanych przyczyn uszkodzenia mięśnia sercowego. Arytmogenną dysplazję prawej komory rozpoznawano na podstawie kryteriów opublikowanych przez Grupę Roboczą Arytmogenicznej Dysplazji Prawej Komory Europejskiego Towarzystwa Kar-

diologicznego [7]. Biopsja endomiokardialna była wykonywana w czasie badania hemodynamicznego z pomiarem ciśnienia i saturacji, po wykonaniu koronarografii w celu wykluczenia bezobjawowej choroby wieńcowej. Biopsję endomiokardialną wykonywano z dostępu przez prawą żyłę udową wg techniki opisywanej przez Rużyłło i wsp. Pobierano 3–5 wycinków z prawej strony przegrody międzykomorowej [8-9]. Wycinki mięśnia sercowego utrwalano w 4% buforowanym roztworze formaldehydu i zatapiało w parafinie. Ponadto tkankę zamrażano bezpośrednio dla badań immunohistologicznych. Wycinki mięśnia sercowego badano na kilku poziomach. Skrawki do rutynowej oceny histopatologicznej barwiono hematoksyliną i eozyną, a barwieniem metodą Azan oceniano obecność tkanki łącznej. Specjalne barwienia, takie jak z czerwieni kongo na obecność amyloidu, czy też na obecność żelaza były stosowane u chorych z podejrzeniem choroby naciekowej/spichrzeniowej serca. Po stwierdzeniu zielonego świecenia amyloidu w mikroskopie polaryzacyjnym, wykonywano barwienia immunohistochemiczne na obecność białek amyloidu przy użyciu przeciwciał poliklonalnych firmy DAKO, skierowanych przeciwko łańcuchom lekkim κ i λ oraz przeciw transtyretylinie.

Oceniano wsierdzie, kardiomiocyty i tkankę śródmiąższową. Histopatologicznie zapalenie mięśnia sercowego (ZMS) rozpoznawano na podstawie rozsiańszego lub wielogniskowego śródmiąższowego nacieku limfocytarnego i uszkodzenia przyległych kardiomiocytów, zgodnie z kryteriami opublikowanymi przez panel patologów w Dallas w 1984 r. [10]. W każdym przypadku w dostępnych skrawkach mrożonych poszukiwano limfocytów T [11–13].

Badania immunohistologiczne na świeżo zamrożonych skrawkach obejmowały barwienia na obecność limfocytów T (komórki CD3+). Reakcję immunohistochemiczną wykonywano według metody Envision DAKO, postępując się przeciwciałem monoklonalnym przeciwko antygenom CD3+. Pacjenci otrzymywali leczenie standardowe, jedna chora była leczona immunosupresyjnie z zastosowaniem OKT3. Inhibitor konwertazy angiotensyny I otrzymywało 108 chorych (84%), β -adrenolityk 80 chorych (64%), digoksynę 68 chorych (54%), diuretyk 77 chorych (61%), a spironolakton 39 chorych (31%). Oceniono przeżycie w grupie badanej. Punktem końcowym obserwacji była data 15.12.2003 r. lub zgon, lub transplantacja serca.

Statystyka

Do opisu danych zastosowano metody statystyki opisowej, średnią, odchylenie standardowe i częstości. Dla porównania częstości występowania danych parametrów w grupie badanej i kontrolnej wykonano test χ^2 lub dokładny test Fishera. Prawdopodobieństwo przeżycia oceniano za pomocą krzywej Kaplana-Meiera. Dla porównania przebiegu krzywych zastosowano test \log -rank. Dla określenia ryzyka względnego zgonu zastosowano model

Tabela 1. Rozpoznanie kliniczne u chorych kierowanych na biopsję endomiokardialną

Table 1. Clinical diagnosis in patients referred for endomyocardial biopsy

rozpoznanie kliniczne	N=126 (100%)
niewydolność serca	116 (92%)
– KMR	107 (84,9%)
– RChS	9 (7,1%)
dysfunkcja mięśnia sercowego	8 (6,4%)
ARVD	2 (1,6%)

KMR – kardiomiopatia rozstrzeniowa; RChS – restrykcyjna choroba serca; ARVD – arytmogenna dysplazja prawej komory

KMR – dilated cardiomyopathy; RChS – restrictive heart disease; ARVD – arrhythmogenic right ventricular dysplasia

Tabela 2. Podstawowe dane kliniczne chorych kierowanych do biopsji endomiokardialnej

Table 2. Baseline clinical characteristics of patients referred for endomyocardial biopsy

parametr	średnia \pm SD
wiek [lata]	36,3 \pm 10,7
pleć męska	97 (77%)
czas trwania choroby [mies.]	22,4 \pm 44,3
klasa NYHA	2,6 \pm 0,6
utrwalone FA	26 (20,6%)
LBBS	11 (8,7%)
LVEDD [mm]	66,4 \pm 10,8
%FS	16,3 \pm 7,4
średnie PAP [mmHg]	26,7 \pm 11,1
średnie PCWP [mmHg]	19,6 \pm 8,4
średnie RAP [mmHg]	7,5 \pm 5,5
CI [l/min/m ²]	2,6 \pm 0,8
LVEF [%]	29,9 \pm 13,3
LVEF <45%	108 (84,9%)

klasa NYHA – klasa czynnościowa wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego; FA – migotanie przedsionków; LBBS – blok lewej odnogi pęczka Hisa; LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; FS – frakcja skracania; PAP – ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej; PCWP – ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych; RAP – ciśnienie w prawym przedsionku; CI – wskaźnik serca; LVEF – frakcja wyrzucania lewej komory

klasa NYHA – New York Heart Association functional class; FA – atrial fibrillation; LBBS – left bundle branch block; LVEDD – left ventricular enddiastolic dimension; FS – shortening fraction; średnie PAP – mean pulmonary artery systolic pressure; średnie PCWP – mean pulmonary capillary wedge pressure; średnie RAP – mean right atrial pressure; CI – cardiac index; LVEF – left ventricular ejection fraction

jedno- i wieloczynnikowy zagrożeń proporcjonalnych Cox. Znamienność statystyczną przyjęto na poziomie $p < 0,05$. Analizy statystyczne wykonano z użyciem pakietu statystycznego SAS v. 8.

Wyniki

Charakterystyka pacjentów

Charakterystykę kliniczną chorych kierowanych do biopsji endomiokardialnej przedstawiono w tab. 2. Więk-

Tabela 3. Rozpoznanie swoistych chorób mięśnia sercowego w oparciu o biopsję endomiokardialną

swoista choroba serca	cała grupa N=126	KMR N=107	RChS N=9
zapalenie mięśnia sercowego	10 (7,9%)	10 (9,3%)	0 (0%)
granulocytowe		1	
eozynofilowe		1	
limfocytowe		8	
amyloidoza	3 (2,4%)	0 (0%)	3 (33,3%)
typ AL			1
typ ATTR			1
typ niesklasyfikowany			1
łącznie	13 (10,3%)	10 (9,3%)	3 (33,3%)

KMR – kardiomiopatia rozstrzeniowa; RChS – restrykcyjna choroba serca; AL – amyloidoza łańcuchów lekkich; ATTR – amyloidoza transtyretynowa

KMR – dilated cardiomyopathy; RChS – restrictive heart disease; AL – light chain amyloidosis; ATTR – transthyretin amyloidosis

Tabela 4. Rozpoznanie końcowe u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową; n=107

diagnoza	liczba (%)
ZMS	9 (8,4%)
KMR-F	11 (10,3%)
KMR-AUI	3 (2,8%)
ZMS + KMR-AUI	1 (0,9%)
choroby swoiste (łącznie)	24 (22,4%)
I-KMR	83 (77,6%)
razem	107 (100%)

ZMS – zapalenie mięśnia sercowego; KMR-F – kardiomiopatia rozstrzeniowa rodzinna; KMR-AUI – kardiomiopatia rozstrzeniowa + współistnienie chorób autoimmunologicznych; I-KMR – idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa

ZMS – myocarditis; KMR-F – familial dilated cardiomyopathy; KMR-AUI – dilated cardiomyopathy associated with autoimmune disease; I-KMR – idiopathic dilated cardiomyopathy

szość pacjentów to mężczyźni w wieku produkcyjnym. Czas trwania choroby wynosił średnio 22 miesiące, lecz u 67 spośród 126 chorych (53,2%) czas trwania choroby był krótszy niż 12 miesięcy. U 108 chorych (84,9%) frakcja wyrzutu lewej komory była poniżej 45%, 107 chorych miało KMR, a jedna chora schyłkową postać amyloidozy. Średnia frakcja wyrzutu wynosiła 30%. Blok lewej odnogi pęczka Hisa stwierdzano u 11 chorych (8,7%), a utrwalone migotanie przedsionków u 26 (20,6%) chorych.

Powikłania okołozabiegowe

W tej badanej grupie nie było zgonów ani perforacji prawej komory.

Analiza biopsji endomiokardialnej

W tab. 3. przedstawiono rozpoznania swoistych chorób mięśnia sercowego na podstawie analizy biopsji en-

domiokardialnej, opartej na badaniu za pomocą mikroskopu świetlnego metodą histologiczną i immunohistochemiczną. ZMS stwierdzono u 10 chorych spośród 126 badanych (7,9%). Należeli oni do grupy chorych z KMR i stanowili 9,3% spośród nich. Nie stwierdzono cech aktywnego zapalenia u pozostałych chorych, u których wykonano biopsję endomiokardialną. W każdym przypadku zidentyfikowano komórki nacieku zapalnego metodą immunohistochemiczną. U 8 chorych stwierdzono dominujący naciek limfocytarny, u 1 chorej naciek eozynofilowy i u 1 chorego dominujący naciek granulocytowy.

Drugim swoistym rozpoznaniem, uzyskanym na podstawie biopsji endomiokardialnej, była amyloidoza serca nie rozpoznana badaniem tkanek pozasercowych. U wszystkich 3 chorych stwierdzono dodatnie barwienie tkanki miokardialnej czerwienią kongo. Następnie określano typ amyloidu, a mianowicie stwierdzono amyloidozę AL – u 1 chorej z obecnością łańcuchów lekkich λ , amyloidozę transtyretynową (ATTR) u kolejnej chorej. U trzeciej chorej nie udało się określić typu amyloidozy (prawdopodobnie ATTR).

Rozpoznanie swoistych chorób mięśnia sercowego wyłącznie na podstawie biopsji endomiokardialnej uzyskano u 13 spośród 126 chorych (10,3%), u których wykonano biopsję endomiokardialną, u 9,3% chorych z KMR oraz u 3 chorych (33,3%) z restrykcyjną chorobą serca (RChS). Nie znaleziono żadnej swoistej choroby serca u chorych z niewyjaśnioną dysfunkcją mięśnia lewej komory (n=8) ani z ARVD (n=2).

U 108 spośród 126 chorych (85,7%) stwierdzono łącznie zmiany nieswoiste, to jest uszkodzenie kardiomiocytów, przerost kardiomiocytów lub włóknienie różnego stopnia, a u 5 chorych (4,0%) biopsja była prawidłowa.

Na podstawie danych klinicznych i laboratoryjnych udało się zidentyfikować rozpoznanie choroby swoistej u 24 (22,4%) chorych z KMR (tab. 4.). Współistnienie chorób autoimmunologicznych, co może sugerować zajęcie serca w przebiegu choroby układowej, stwierdzono u 4 chorych (zesztywniające zapalenie stawów kregostupa – 1 osoba, reumatoidalne zapalenie stawów – 1 osoba, choroba trzewna – 1 osoba, cukrzyca typu 1 – 1 osoba). Nie udało się określić przyczyny choroby u 83 (77,6%) chorych; rozpoznano u nich idiopatyczną KMR (I-KMR).

Biopsja endomiokardialna jest szczególnie ważna w ocenie chorych z RChS. U 3 (33,3%) spośród 9 chorych rozpoznano amyloidozę serca. U 1 chorego z płynem w osierdziu i nawracającym migotaniem przedsionków w biopsji endomiokardialnej stwierdzono zmiany nieswoiste, rozpoznano wysiękowe-zaciskające zapalenie osierdzia, najprawdopodobniej o etiologii gruźliczej, po 6-miesięcznym leczeniu przeciwgruźliczym z dobrym efektem wykonano u niego perikardiektomię.

Tabela 5. Rozpoznanie końcowe u chorych z restrykcyjną chorobą serca; n=9**Table 5.** Final diagnosis in patients with restrictive heart disease; n=9

wysiękowe-zaciskające zapalenie osierdzia	1 (11,1%)
amyloidoza	3 (33,3%)
I-KMRe	5 (55,6%)
razem	9 (100%)

I-KMRe – idiopatyczna kardiomiopatia restrykcyjna

I-KMRe – idiopathic restrictive cardiomyopathy

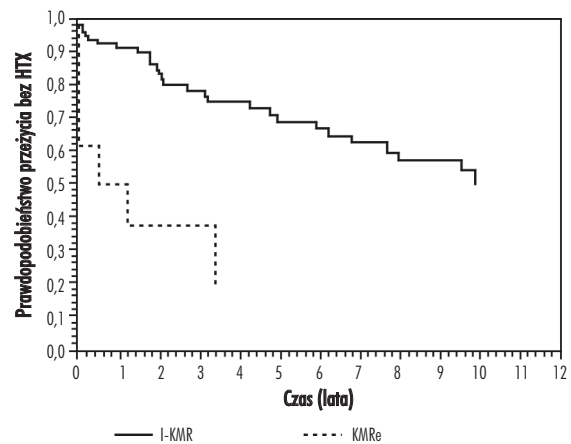
Łącznie informacje użyteczne klinicznie uzyskano u 4 chorych (44,4%) z RChS, u pozostałych 5 rozpoznano idiopatyczną kardiomiopatię restrykcyjną (I-KMRe).

Wiązek pomiędzy rozpoznaniem swoistej choroby serca a wynikiem obserwacji odległej

Następnie oceniono przeżycie w całej grupie badanej. Zgony dotyczyły chorych z niewydolnością serca. W czasie średniego okresu obserwacji $4,7 \pm 3,9$ lat (0,03–11,93 lat) zmarło 36 chorych, a u 7 wykonano transplantację serca. Łącznie do 15.12.2003 r. bez transplantacji serca przeżyło 83 chorych (65,9%). Przeżycie 3-letnie (analiza Kaplana-Meiera) w I-KMR wynosiło 80%, a 5-letnie 71% (ryc. 1.). Następnie zbadano, czy istnieją różnice w przeżyciu chorych ze swoistą chorobą serca w odniesieniu do I-KMR. Prawdopodobieństwo przeżycia bez transplantacji serca było istotnie gorsze u chorych z kardiomiopatią restrykcyjną (KMRe) (amyloidoza-3, I-KMRe-5) w porównaniu do chorych z I-KMR, test $\log rank = 22,1274$, $p < 0,0001$, (ryc. 1.). Rozdzielenie amyloidozy od I-KMRe zwiększyło wartość testu $\log rank$, ale nie zmieniło znamienności statystycznej ($p < 0,0001$), potwierdzając złe rokowanie zarówno w amyloidozie, jak i w I-KMRe (ryc. 2.).

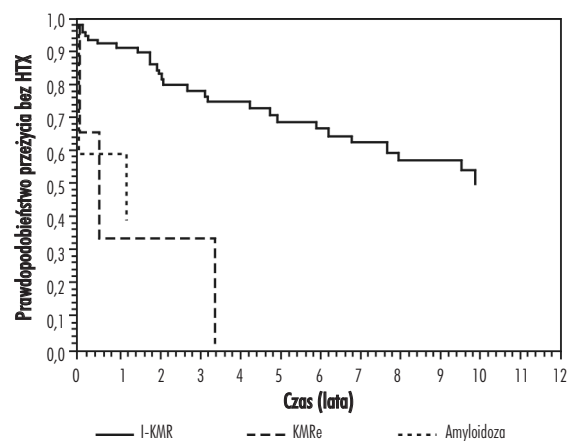
Następnie zbadano, czy określenie swoistej choroby serca w grupie chorych z KMR ma wpływ na przeżycie. Punktem odniesienia było również przeżycie u 83 chorych z I-KMR. Analizowano przeżycie 9 chorych z ZMS rozpoznawanym wg kryteriów Dallas, z kardiomiopatią rozstrzeniową rodzinną (KMR-F) (n=11) oraz z kardiomiopatią rozstrzeniową współistniejącą z chorobami autoimmunologicznymi (KMR-AUI) (n=4). Chorego z ZMS i KMR-AUI włączono do grupy KMR-AUI ze względu na to, że podłoże autoimmunologiczne mogło mieć istotny wpływ na wystąpienie KMR. Nie stwierdzono istotnych różnic w przeżyciu u chorych ze zidentyfikowaną swoistą chorobą serca w porównaniu do chorych z I-KMR, test $\log rank = 3,0877$, $p = NS$ (ryc. 3.). Następnie wykonano analizę jednoczynnikową w celu oceny względnego ryzyka zgonu w zależności od rozpoznania swoistej choroby serca.

W tab. 6. przedstawiono surowe i adjustowane wskaźniki ryzyka zgonu dla każdej grupy etiologicznej. Ryzyko zgonu dla I-KMR przyjęto jako 1,00. W analizie



I-KMR – idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa; KMRe – kardiomiopatia restrykcyjna; HTX – transplantacja serca

I-KMR – idiopathic dilated cardiomyopathy; KMRe – restrictive cardiomyopathy; HTX – cardiac transplantation

Ryc. 1. Prawdopodobieństwo przeżycia u chorych z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową i kardiomiopatią restrykcyjną**Fig. 1.** Probability of survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and restrictive cardiomyopathy

I-KMR – idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa; I-KMRe – idiopatyczna kardiomiopatia restrykcyjna; HTX – transplantacja serca

I-KMR – idiopathic dilated cardiomyopathy; I-KMRe – idiopathic restrictive cardiomyopathy; HTX – cardiac transplantation

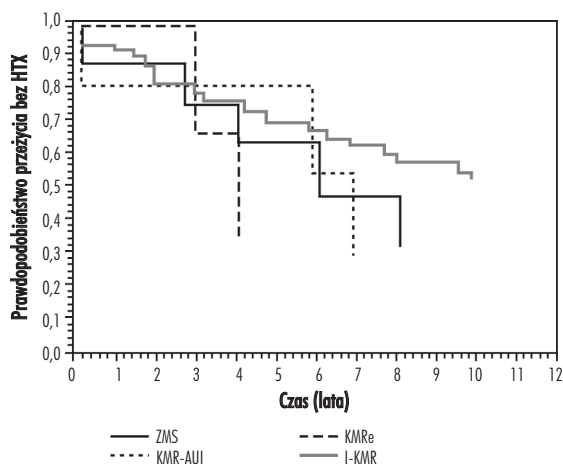
Ryc. 2. Prawdopodobieństwo przeżycia u chorych z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową, idiopatyczną kardiomiopatią restrykcyjną i amyloidozą**Fig. 2.** Probability of survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, idiopathic restrictive cardiomyopathy and amyloidosis

jednoczynnikowej ryzyko zgonu było znacznie większe u chorych z amyloidozą (wskaźnik ryzyka 11,236, 95%, przedziały ufności: 3,27–38,64; $p < 0,0001$) i I-KMRe (wskaźnik ryzyka 7,313, 95%, przedziały ufności: 2,13–25,15; $p = 0,0016$). Stwierdzono nieznamiennie wyższe ryzyko zgonu u chorych z ZMS, KMR-F i KMR-AUI. Następnie, by stwierdzić, czy dołączenie parametrów klinicznych i hemodynamicznych ma wpływ na ryzyko zgo-

Tabela 6. Analiza ryzyka względnego zgonu u chorych poddanych biopsji endomiokardialnej
Table 6. Analysis of relative risk of death in patients referred for endomyocardial biopsy

zmienna	analiza jednoczynnikowa		analiza wieloczynnikowa	
	wskaźnik ryzyka zgonu (95% przedział ufności)	wartość p	wskaźnik ryzyka zgonu (95% przedział ufności)	wartość p
przyczyna				
I-KMR	1,00	1,00		
ZMS	1,931 (0,740–5,039)	0,1785	2,713 (0,947–7,773)	0,0632
KMR-F	2,222 (0,770–6,415)	0,1398	2,144 (0,722–6,367)	0,1696
KMR-AUI	2,905 (0,674–12,519)	0,1524	4,897 (1,083–22,139)	0,0390
I-KMRe	7,313 (2,127–25,147)	0,0016	10,907 (2,254–52,766)	0,0030
amyloidoza	11,236 (3,268–38,635)	<0,0001	5,783 (1,043–32,056)	0,0446
charakterystyka kliniczna				
wiek (każda dodatkowa dekada życia)			0,660 (0,467–0,933)	0,0185
płeć męska			0,910 (0,363–2,279)	0,8401
charakterystyka hemodynamiczna				
PCWP, każdy wzrost o 5 mmHg			1,225 (0,812–1,847)	0,3337
PASP, każdy wzrost o 5 mmHg			1,042 (0,803–1,352)	0,7568
CI, każdy wzrost o 1 l/min/m ²			0,621 (0,376–1,025)	0,0624

I-KMR – idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa; ZMS – zapalenie mięśnia sercowego; KMR-F – kardiomiopatia rozstrzeniowa rodzinna; KMR-AUI – kardiomiopatia rozstrzeniowa skojarzona z chorobami autoimmunologicznymi; I-KMRe – idiopatyczna kardiomiopatia restrykcyjna; PCWP – ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych; PASP – ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej; CI – wskaźnik serca I-KMR – idiopathic dilated cardiomyopathy; ZMS – myocarditis; KMR-F – familial dilated cardiomyopathy; KMR-AUI – dilated cardiomyopathy associated with autoimmune disease; I-KMRe – idiopathic restrictive cardiomyopathy; PCWP – pulmonary capillary wedge pressure; PASP – pulmonary artery systolic pressure; CI – cardiac index



I-KMR – idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa; ZMS – zapalenie mięśnia sercowego; KMR-F – kardiomiopatia rozstrzeniowa rodzinna; KMR-AUI – kardiomiopatia rozstrzeniowa skojarzona z chorobami autoimmunologicznymi; HTX – transplantacja serca

I-KMR – idiopathic dilated cardiomyopathy; ZMS – myocarditis; KMR-F – familial dilated cardiomyopathy; KMR-AUI – dilated cardiomyopathy associated with autoimmune disease; HTX – cardiac transplantation

Ryc. 3. Prawdopodobieństwo przeżycia w podgrupach chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową

Fig. 3. Probability of survival in subgroups of dilated cardiomyopathy

nu, wykonano analizę wieloczynnikową. Do modelu, oprócz etiologii, włączono następujące parametry kliniczne i hemodynamiczne: wiek (wzrost o każdą dekadę życia), płeć, ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej (każ-

dy wzrost o 5 mmHg), średnie ciśnienie w kapilarach płucnych (każdy wzrost o 5 mmHg) oraz wskaźnik serca (każdy wzrost o 1 l/min/m²).

Włączenie wieku, płci i parametrów hemodynamicznych do modelu łącznie z grupami przyczynowymi pokazało nadal niekorzystny wpływ rokowniczy w idiopatycznej kardiomiopatii restrykcyjnej ($p=0,0030$) oraz w amyloidozie ($p=0,0446$). Ryzyko zgonu w KMR-AUI okazało się istotnie wyższe w analizie wieloczynnikowej (wskaźnik ryzyka względnego 4,897, $p=0,0390$). Spośród parametrów klinicznych jedynie wiek okazał się istotny w analizie wieloczynnikowej w tej młodej populacji chorych z kardiomiopatią wskazując, że w naszej grupie badanej młodszy chorzy mają wyższe ryzyko zgonu (wskaźnik ryzyka względnego 0,660, $p=0,0185$). Wskaźnik serca okazał się być na granicy znaczenia statystycznego (ryzyko względne 0,621, $p=0,0624$).

Omówienie

Grupa badana obejmuje chorych kierowanych na biopsję endomiokardialną w latach 1992–2003 z myślą o zidentyfikowaniu swoistego procesu, głównie procesu zapalnego w mięśniu sercowym. Jedynie 8% chorych nie miało objawów niewydolności serca. Spośród 92% chorych z niewydolnością serca 84,9% stanowili chorzy z KMR, a 7,1% chorzy z RChS.

Powstaje pytanie, dlaczego w tak długim czasie wykonano tak mało biopsji diagnostycznych? W latach 80.

XX w. liczba wykonywanych biopsji w naszym ośrodku była znacznie wyższa. Wiązało się to z bardziej liberalnymi kryteriami rozpoznawania ZMS i wczesnymi doniesieniami o dobrych wynikach leczenia immunosupresyjnego w grupie chorych z niewydolnością serca z krótkim wywiadem chorobowym. Brak skuteczności leczenia immunosupresyjnego w oparciu o kryteria Dallas, udokumentowany badaniem MTT [14–15], a także doniesienia o niekorzystnym wpływie leczenia immunosupresyjnego chorych z kardiomiopatią wirusową [16–17] spowodowały znacznie bardziej restrykcyjne podejście do wykonywania biopsji u chorych z niewyjaśnioną kardiomiopatią. Rozpoznanie swoistej choroby serca na podstawie biopsji endomiokardialnej udało się ustalić u 10,3% badanych chorych z całej grupy badanej, u 9,3% chorych z KMR oraz u 33,3% chorych z RChS. Te dwa swoiste rozpoznania to ZMS i amyloidoza serca.

Odrębne zagadnienie stanowi przydatność biopsji endomiokardialnej w uzyskaniu końcowego rozpoznania w tej grupie chorych. I tak, w grupie chorych z KMR swoiste rozpoznanie postawiono u 22,4% osób. Obejmowało ono, obok ZMS, także KMR-F i KMR-AUI. Podkreślenia wymaga fakt, że kryterium wyłączenia w naszej grupie badanej była choroba wieńcowa, a także nadciśnienie tętnicze i przyczyny metaboliczne. Nie wykonywaliśmy również biopsji u tych chorych, u których stwierdziliśmy przewlekłe nadużywanie alkoholu ani u chorych z tachyarytmiczną postacią kardiomiopatii. Zwraca uwagę stosunkowo wysoki odsetek chorych z KMR-F (10,3%). Wynikało to z rosnącego przekonania, że biopsja może być użyteczna w tej grupie chorych.

Kasper i wsp. [18] postawili rozpoznanie swoistej choroby serca na podstawie analizy biopsji u 115 (17%) badanych z grupy 673 chorych z KMR. Rozpoznania te dotyczyły ZMS (n=81), toksycznego działania adriamycyny (n=9), amyloidozy serca (n=14), sarkoidozy (n=4), fibroelastozy serca, histiocytozy X i plamicy małopłytkowej zakrzepowej (po 1 przypadku). Końcowe rozpoznanie przyczyny niewydolności serca postawiono natomiast u 53% osób z grupy badanej przez Kaspera i wsp. W tej grupie najważniejsze etiologie to ZMS (12%) i choroba wieńcowa (11%). Pozostałe przyczyny to infekcja wirusem HIV (4,9%), kardiomiopatia połogowa (4,9%) chorych, nadużywanie alkoholu (3,4%), kardiomiopatia wywołana lekami (3,1%) i inne. KMR rodzinną rozpoznano zaledwie u 1,8% chorych.

Z kolei Ardehali i wsp. [19], w powiększonej grupie 845 chorych leczonych w tym samym ośrodku (po upływie kolejnych 10 lat przybyły 172 biopsje) ocenianych metodą biopsji endomiokardialnej uzyskali rozpoznanie choroby serca u 196 spośród 845 chorych (23,2%), w tym u 130 chorych wykluczono swoistą chorobę serca i postawiono rozpoznanie kardiomiopatii idiopatycznej (15,4%). Jedynie u 66 chorych (7,8%) rozpoznano

swoistą chorobę serca. Natomiast końcowe rozpoznanie przyczyny niewydolności serca w niewyjaśnionej kardiomiopatii w oparciu o dane kliniczne i laboratoryjne udało się uzyskać u 264 chorych (31%). W tej grupie, podobnie jak i we wcześniejszej pracy Kaspera i wsp., analizowano również chorych z chorobą wieńcową, ponieważ rutynowe postępowanie z chorymi z niewydolnością serca w tym szpitalu obejmuje najpierw cewnikowanie z biopsją, a potem koronarografię. W naszym ośrodku obowiązuje najpierw wykluczenie etiologii miażdżycowej, a następnie, po stwierdzeniu prawidłowej koronarografii, wykonuje się biopsję mięśnia sercowego.

Ważnym problemem jest przydatność biopsji endomiokardialnej w diagnostyce RChS. Amyloidoza to jedyne swoiste rozpoznanie, jakie uzyskano na podstawie biopsji endomiokardialnej w tej podgrupie chorych. Wykluczenie swoistych zmian u kolejnego chorego ze zmianami w osierdziu ułatwiło podjęcie decyzji o perikardiektomii i przyczyniło się do wyleczenia chorego. Biopsja dostarczyła zatem cennych diagnostycznie informacji u 4 spośród 9 badanych chorych (44,4%). U pozostałych 5 chorych rozpoznano I-KMR. Wdrożenie metody immunohistochemicznej w celu oceny obecności złogów desminy u chorych z niewyjaśnioną kardiomiopatią prawdopodobnie pozwoli na dalsze zmniejszenie grupy chorych z I-KMR [20–21].

Felker i wsp. [22] dokonali analizy rokowania u chorych z niewyjaśnioną kardiomiopatią. W analizie wieloczynnikowej tak dużej grupy chorych jedynie etiologia okazała się czynnikiem istotnym rokowniczo. Pacjenci z naciekowymi chorobami serca (obok amyloidozy rozpoznawano również hemochromatozę i sarkoidozę), z uszkodzeniem serca spowodowanym toksycznym działaniem adriamycyny oraz z KMR spowodowaną infekcją wirusem HIV mieli istotnie gorsze rokowanie. Natomiast chore z kardiomiopatią połogową miały lepsze rokowanie niż chorzy z I-KMR. Rokowanie chorych z ZMS nie różniło się istotnie od chorych z I-KMR, podobnie jak w naszej pracy. Nie mieliśmy w tej grupie badanej chorych z kardiomiopatią połogową. W pracy Felkera i wsp. [22] ryzyko zgonu u chorych z KMR skojarzoną z chorobami układowymi jest istotnie wyższe niż u chorych z I-KMR. Autorzy ponadto stwierdzili lepsze rokowanie u kobiet i u młodszych chorych. W naszym materiale nie stwierdziliśmy wpływu płci na rokowanie, ale procent kobiet był niższy niż w pracy Felkera i wsp. (23% w naszym materiale, w pracy Felkera i wsp. 40%, w rejestrze SOLVD 20% [23]). W innych pracach dotyczących rokowania chorych z niewydolnością serca podkreśla się przede wszystkim gorsze rokowanie chorych starszych, płci męskiej oraz chorych z niedokrwinną niewydolnością serca [24–26]. W naszym ośrodku pacjenci z niedokrwinną etiologią niewydolności serca nie są pod-

dawani biopsji endomiokardialnej. Komentarza wymaga stwierdzenie lepszego rokowania u starszych chorych w naszej grupie chorych z niewyjaśnioną kardiomiopatią. Wytłumaczeniem tego faktu może być młoda populacja badanych: średni wiek w naszej grupie badanej wynosił 36,3 lat, a w pracy Felkera i wsp. – 48 lat.

Kolejnym zagadnieniem analizowanym w tej pracy były cechy zapalenia w biopsji endomiokardialnej, rozpoznawane na podstawie metody histologicznej i immunohistochemicznej. Szerokie stosowanie biopsji endomiokardialnej w latach 80. XX w. doprowadziło do przyjęcia kryteriów histomorficznych ZMS opracowanych w Dallas w 1984 r. [10]. Te kryteria na wiele lat zdominowały diagnostykę ZMS. Zgodnie z tzw. kryteriami Dallas, obecność rozsianego lub wieloogniskowego nacieku zapalnego z towarzyszącym uszkodzeniem przyległych kardiomiocytów jest niezbędna do rozpoznania aktywnego ZMS. W naszym materiale te kryteria spełniało 10 spośród 126 badanych chorych (7,9%). W każdym przypadku potwierdzono obecność limfocytów T.

Głównym ograniczeniem metody histologicznej jest błąd próbki (*sampling error*) wynikający często z ogniskowego charakteru zmian w mięśniu sercowym w przebiegu ZMS, wielkości biopłatów i liczby pobranych próbek oraz istotnych różnic pomiędzy obserwatorami w ocenie tych samych biopłatów mięśnia sercowego [27–28]. Z badań eksperymentalnych oraz badań u ludzi wynika, że martwica kardiomiocytów jest wykrywalna jedynie w ciągu pierwszych 7–10 dni od początku objawów choroby [29, 30]. Z tego powodu kryteria histologiczne nie są odpowiednie dla rozpoznawania zapalnej choroby serca u pacjentów z dłuższym wywiadem chorobowym. Pełna ocena immunohistologiczna naszego materiału, łącznie z obecnością cząstek adhezyjnych, jest przedmiotem odrębnej pracy.

Powikłania okołozabiegowe

W tej grupie badanej nie było groźnych powikłań, tj. zgonu lub perforacji prawej komory, wymagającej interwencji chirurgicznej. Deckers i wsp. [31] opublikowali dane na temat częstości powikłań po biopsji endomiokardialnej w następstwie 546 zabiegów wykonanych u 464 kolejnych chorych z dostępu od żyły szyjnej. Stwierdzili 33 powikłania (6%), w tym 3 perforacje (0,5%). Dwoch spośród tych 3 chorych zmarło. Autorzy konkludują, że ogólna częstość powikłań po biopsji endomiokardialnej jest niska, ale istnieje ryzyko zgonu. Nie stwierdzono zmiany częstości występowania powikłań w ciągu 10 lat. Z kolei Mason i wsp. opublikowali dane na temat powikłań biopsji endomiokardialnej wykonanej u 1 300 chorych [32]. Perforacja z tamponadą serca wystąpiła u 4/1 300 chorych. Spośród nich 2 wymagało pojedynczej punkcji osierdzia i ewakuacji krwi, 1 chory wymagał przedłużonego drenażu osierdzia, a 1 wymagał obserwacji, natomiast nie od-

notowano zgonu. Z kolei grupa kardiologów z Mayo Clinic w Rochester opublikowała opis przypadku zgonu po biopsji endomiokardialnej wykonanej u 68-letniej chorej [33]. Po tym doświadczeniu autorzy zweryfikowali wskazania do biopsji endomiokardialnej, ograniczając je do:

- ostrej niewyjaśnionej niewydolności serca odpornej na leczenie;
- szybko postępującego spadku frakcji wyrzutu lewej komory o niejasnej etiologii mimo pełnego leczenia niewydolności serca;
- niewydolności serca towarzyszącej nagle występującym i nasilającym się zaburzeniom rytmu, szczególnie w obecności częstoskurczów komorowych;
- niewydolności serca u chorych z ostrym blokiem przedsionkowo-komorowym niewywołanym lekami, po wykluczeniu boreliozy;
- niewydolności serca u chorych z eozynofilią, wysypką i gorączką;
- niewydolności serca u chorych z podejrzeniem swoistej choroby serca, gdy biopsja może zmienić sposób postępowania lub leczenia (np. olbrzymiokomórkowe zapalenie mięśnia sercowego, choroby naciekowe i spichrzeniowe, nowotwory).

Warto poszukiwać przyczyny niewydolności serca innej niż choroba niedokrwienne, a także chorób współistniejących, gdyż ma to znaczenie terapeutyczne i rokownicze. Kierowanie takich chorych do ośrodków referencyjnych może przyczynić się do zastosowania metod leczenia optymalnych w danym momencie, dostosowanych do potrzeb danego chorego. Jednocześnie jednak niski odsetek swoistych rozpoznań uzyskanych metodą biopsji endomiokardialnej i pewne ryzyko groźnych powikłań nakazują szczególną rozważę przy podejmowaniu decyzji o wykonaniu biopsji endomiokardialnej.

Piśmiennictwo

1. Richardson P, McKenna WJ, Bristow M i wsp. Report of the 1995 World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
2. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditides. W: *Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine*. Braunwald E (red.). WB Saunders, Philadelphia, 2001: 1751-1806.
3. Bilińska ZT, Chojnowska L, Ruzżyło W. Choroby mięśnia sercowego. W: *Interna*. Januszewicz W, Kokot F (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002; Tom 1: 177-192.
4. Bilińska ZT. Zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatia rozstrzeniowa. *Kardiologia po Dyplomie. Zeszyty Edukacyjne* 2004; 1: 22-26.
5. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ i wsp. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999; 20: 93-102.
6. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* 1980; 62: 1054-1061.
7. McKenna WJ, Thiene G, Nava A i wsp. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994; 71: 215-218.
8. Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J* 1962; 3: 537-543.
9. Ruzżyło W, Purzycki Z. Biopsja endomiokardialna – opis własnej metody. *Kardiol Pol* 1981; 24: 87.

10. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WE i wsp.: Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1: 3-14.
11. Davies MJ, Ward DE. How can myocarditis be diagnosed and should it be treated? *Br Heart J* 1992; 68: 346-347.
12. Kuhl U, Noutsias M, Schultheiss HP. Immunohistochemistry in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl. 0), 100-106.
13. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wodniecki J i wsp. Immunohistological diagnosis of myocarditis. *Eur Heart J* 1998; 19: 1564-1572.
14. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A i wsp. A clinical trial of immunosuppressive therapy in myocarditis. *N Engl J Med* 1995; 333, 269-275.
15. Rużyłło W, Bilińska ZT. Immunosuppressive therapy in myocarditis – 24-month follow-up. W: *Advances in cardiomyopathies*. Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF (red.). Springer Verlag, Berlin-Heidelberg: 331-336.
16. Schultheiss HP, Kuhl U. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. W: *Cardiology*. 2nd Edition. Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ (red.). Mosby, Philadelphia 2004: 937-949.
17. Frustaci A, Chimenti K, Calabrese F i wsp. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis. Virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003; 107: 857-863.
18. Kasper EK, Agema WRP, Hutchins GM i wsp. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 586-590.
19. Ardehali H, Qasim A, Cappola T i wsp. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2004; 147: 919-923.
20. Arbustini E, Morbini P, Grasso M i wsp. Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical myopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposits. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 645-653.
21. Wagner T, Bilińska ZT, Walczak E. Miopatie z zaburzeniami agregacji desminy – problem diagnostyczny i patogenetyczny. *Reumatologia* 2002; 40: 165-175.
22. Felker GM, Thompson RE, Hare JM i wsp. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077-1084.
23. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 351-353.
24. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 634-638.
25. Adams KF Jr, Dunlap SH, Sueta CA i wsp. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1781-1788.
26. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S i wsp. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 831-836.
27. Chow LH, Radio SJ, Sears TD i wsp. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 915-920.
28. Shanes JG, Ghali J, Billingham ME i wsp. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation* 1987; 75: 401.
29. Noutsias M, Pauscinger M, Poller WC i wsp. Current insights into the pathogenesis, diagnosis and therapy of inflammatory cardiomyopathy. *Heart Fail Monit* 2003; 3: 127-135.
30. Huber S. Cellular autoimmunity in myocarditis. W: Cooper LT Jr. *Myocarditis*. From bench to bedside. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2003; 55-76.
31. 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: 43-47.
32. Mason JW. Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1978; 41: 887-892.
33. Wu LA, Lapeyre AC 3rd, Cooper LT. Current role of endomyocardial biopsy in the management of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1030-1038.