



# Rôle de la biopsie endomyocardique en cardiologie générale

Jean-Marc Meier, Charles Seydoux, Jean-Jacques Goy

Service de cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

## Rôle de la biopsie endomyocardique en cardiologie générale

### Quintessence

Les facteurs à prendre en compte dans l'indication à la biopsie endomyocardique (BEM) sont:

- le bénéfice attendu de la procédure: prouver un diagnostic existant, confirmer un diagnostic suspect ou découvrir un diagnostic méconnu;
- les conséquences cliniques: installation ou modification d'un traitement, ou absence de traitement connu pour une affection spécifique;
- les limitations de la technique: taille des échantillons, hétérogénéité des images histologiques et de leur évolution dans le temps, subjectivité de l'interprétation histopathologique;
- le risque de la procédure: complications mineures dans 2% des cas, dont perforation myocardique dans 0,3% des cas, se résolvant le plus souvent sous traitement conservateur.

Les indications actuelles à la BEM de routine sont:

- le suivi après transplantation cardiaque;
- l'évaluation de la cardiotoxicité des anthracyclines;
- la cardiopathie du péripartum qui reste un cas particulier puisqu'un traitement immunosuppresseur n'est pas dénué de risque dans ce contexte particulier et qu'il n'est efficace que dans 50% des cas, en présence d'une infiltration myocardique inflammatoire importante.

L'indication systématique à une BEM dans le bilan des cardiomyopathies dilatatives (CMD) n'est actuellement pas retenue. Les études en cours élargiront peut-être l'indication de la BEM aux situations dans lesquelles un traitement antiviral ou immunosuppresseur démontrerait un bénéfice significatif.

## Der Stellenwert der Endomyokardbiopsie in der allgemeinen Kardiologie

### Quintessenz

Bei der Indikationsstellung für eine Endomyokardbiopsie (EMB) müssen folgende Fragen abgewogen werden:

- Welchen Nutzen verspricht die Untersuchung: soll eine bestehende Diagnose bewiesen, eine Vermutungsdiagnose bestätigt werden, hofft man, eine bisher nicht vermutete Diagnose neu zu erkennen?
- Welche klinischen Konsequenzen sind zu erwarten: kann das Resultat zum Entscheid über die weitere Therapie beitragen, oder gibt es in der vorliegenden Situation ohnehin keine bekannten therapeutischen Möglichkeiten?
- Grenzen der Untersuchungstechnik: Grösse der Gewebeproben, Variabilität der histologischen Bilder und ihrer Entwicklung im Laufe der Zeit, Subjektivität in der Beurteilung durch den Pathologen;
- Risiko der Untersuchung: geringfügigere Komplikationen treten in 2% der Fälle auf, darunter Myokardperforation in 0,3% der Fälle, welche meistens unter konservativer Therapie abheilen.

Indikationen für eine routinemässige EMB sind derzeit:

- Nachsorge nach Herztransplantation;
- Überwachung des kardiotoxischen Effekts von Anthrazyklin;
- bei der peripartalen Kardiomyopathie liegt eine besondere Situation vor, denn die immunsuppressive Therapie ist in diesen Fällen nicht ohne Risiko und zudem nur in 50% der Fälle wirksam, sofern eine erhebliche entzündliche Myokardinfektion vorliegt.

Bei dilatativen Kardiomyopathien besteht hingegen derzeit nicht grundsätzlich eine Indikation für eine EMB. Sollten die laufenden Studien bei bestimmten Erkrankungen einen signifikanten therapeutischen Effekt antiviraler oder immunsuppressiver Therapien zeigen, könnte sich eventuell auch die Indikation für eine EMB entsprechend erweitern.

Übersetzung Dr. med. T. Fisch

## The place of endomyocardial biopsy in general cardiology

### Summary

The factors to be considered in the indication for endomyocardial biopsy (EMB) are:

- the benefit expected from the procedure: demonstration of an existing diagnosis, confirmation of a suspected diagnosis or discovery of a missed diagnosis;
- the clinical implications: initiation or modification of treatment or absence of known treatment for a specific disease;
- limitations of the technique: size of samples, mixed nature of histological images and their variation over time, subjectivity of histopathological interpretation;
- risks inherent in the procedure: minor complications in 2% of cases including myocardial perforation in 0.3%, usually resolving under conservative treatment.

The current indications for routine EMB are:

- follow-up after heart transplantation;
- evaluation of cardiotoxicity of anthracyclins;
- peripartum cardiopathy, which remains a special case since immunosuppressive treatment is not devoid of risk in this particular context and is effective in only 50% of cases where there is marked inflammatory myocardial infiltration.

At present there is no systematic indication for EMB in dilated cardiomyopathies (DCM). Studies in progress may extend the indication to situations in which antiviral or immunosuppressive treatment would show significant benefit.

Translation R. Turnill, MA

## Introduction

Depuis la description de la première biopsie endomyocardique (BEM) par voie transveineuse en 1962 [1], les indications à cet examen demeurent sujettes à controverse [2]. La BEM comporte effectivement un risque de complication lié à l'intervention pour un bénéfice clinique qui n'est pas toujours très clairement établi. Les éléments suivants sont à mettre en balance avant de justifier une telle évaluation invasive:

- Etablissement du diagnostic: il s'agit de prouver un diagnostic existant, de confirmer un diagnostic suspect ou d'évaluer la probabilité de découvrir un diagnostic méconnu.
- Conséquences cliniques du diagnostic établi: un diagnostic obtenu, il s'agit de déterminer:
  - s'il existe un traitement reconnu pour cette affection;
  - et si un traitement existe, le diagnostic histologique apporté par la BEM conduira-t-il à son introduction ou à sa modification.
- Limitations de l'examen: de nature technique, celles-ci sont caractérisées par:
  - les petites dimensions des échantillons tissulaires (1-2 mm);
  - la répartition aléatoire et hétérogène des lésions au sein du myocarde;
  - l'évolution de l'image histologique dans le temps et selon le traitement déjà administré;
  - l'interprétation de l'image histologique ou immuno-histochimique par le pathologiste.
- Risques de l'examen: les complications cardiaques sont de l'ordre de 1,5 à 2,0%, la plus fréquente étant la perforation (0,3%). Ce risque est d'autant plus élevé que le ventricule droit est dilaté vu l'amincissement de la paroi ventriculaire. Un traitement conservateur suffit le plus souvent, les décès liés directement au geste étant très rares. Les complications vasculaires périphériques sont peu importantes et sans séquelles (un hématome banal au point de ponction veineux fémoral étant noté dans 20-30% des cas). Un bloc de branche droit sur l'électrocardiogramme de surface dû aux lésions des faisceaux de conduction survient dans près de 30% des cas, d'autant plus fréquemment que les patients ont bénéficié de biopsies multiples, ceci sans conséquence clinique.


En considérant ces différents éléments, nous avons évalué les indications actuelles et les limitations de la biopsie endomyocardique en cardiologie générale. Nous discuterons également les perspectives des indications à la BEM dans le futur, en particulier dans la prise en charge des cardiomyopathies dilatatives (CMD) considérées actuellement comme idiopathiques.

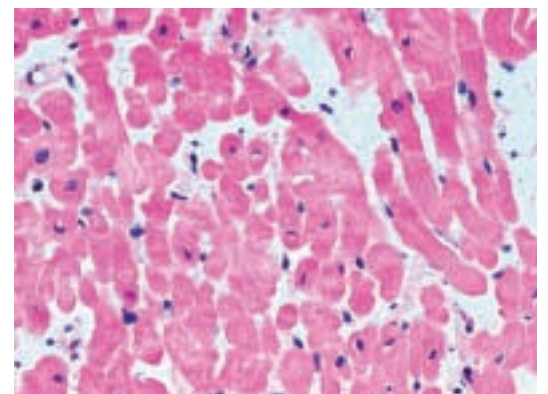
## Indications à la BEM lorsque le diagnostic histologique peut contribuer à adapter le traitement médical

Les directives actuellement admises concernant la pratique des BEM insistent sur le fait que cette évaluation invasive doit apporter des arguments diagnostiques influençant le choix du traitement [3]. Alors que l'indication à la BEM reste à ce jour peu claire dans le cadre des CMD d'étiologie indéterminée [4], il est deux indications reconnues à la BEM systématique [5]:

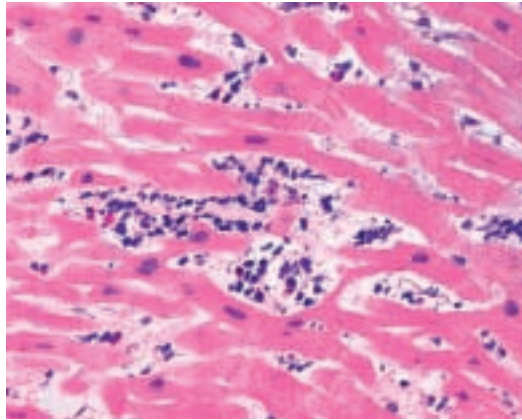
- le monitoring du rejet cardiaque après transplantation;
- le diagnostic initial de cardiotoxicité aux anthracyclines.

En effet, dans ces deux situations, la BEM permet de poser un diagnostic histologique précis et celui-ci est susceptible de modifier le traitement en cours.

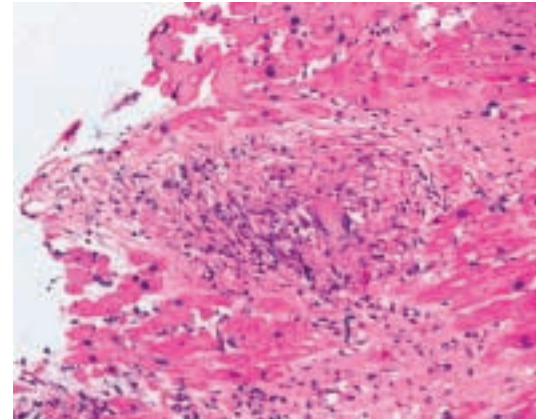
- Le rejet myocardique après une transplantation cardiaque reste un diagnostic difficile sans examen histologique. Les signes cliniques indirects (état fébrile, syndrome inflammatoire biologique, modifications de l'électrocardiogramme, anomalies échocardiographiques) manquent en effet de sensibilité et de spécificité. La BEM permet de quantifier l'importance de l'atteinte par une graduation allant de I à IV selon Billingham [6], selon l'importance de l'infiltrat lymphocytaire et la présence ou non de cardiomyolyse (fig. 1 et 2 ). Dans la mesure où l'importance de ce rejet va déterminer la poursuite ou la modification du traitement immunosuppresseur, et qu'il est un facteur déterminant pour la fonction du greffon à long terme, la BEM effectuée de routine durant la première année après transplantation ne peut être remplacée par un autre examen. Le risque de perforation cardiaque chez un transplanté est réduit par le processus cicatriciel intervenant entre le péricarde du receveur et le cœur du donneur [7].



**Figure 1.** Biopsie myocardique sans lésion histologique notable (HE, 20×).



**Figure 2.** Biopsie myocardique avec infiltrat lymphocytaire et images de cardiomyolyse typiques d'un rejet de degré IIIa chez un patient transplanté cardiaque (HE, 20×).



**Figure 3.** Biopsie myocardique avec inflammation granulomateuse non nécrosante, compatible avec une sarcoïdose (HE, 10×).

- Le diagnostic initial de cardiotoxicité aux anthracyclines chez des patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie anticancéreuse peut nécessiter une BEM. L'aspect histologique comporte des vacuolisations spécifiques permettant de définir si la dysfonction est d'origine toxique. Un tel diagnostic nécessite d'adapter le traitement en réduisant la dose ou en changeant de composant pour une chimiothérapie moins agressive pour le cœur [8].

Il existe d'autres pathologies dont le diagnostic par BEM est susceptible de bénéficier d'un traitement spécifique. Cependant, l'indication à la BEM dans ces conditions reste réservée et doit être discutée selon la présentation clinique:

- sarcoïdose cardiaque: le myocarde est rarement le siège de granulomes typiques de la sarcoïdose (fig. 3). Une atteinte cardiaque isolée reste cependant rare (5% des sarcoïdoses cliniques). Le diagnostic différentiel histologique doit se faire avec une infection par mycobactéries pouvant nécessiter une confirmation par PCR (polymerase chain reaction) avant d'entreprendre un traitement spécifique. Les granulomes de la sarcoïdose sont plutôt localisés dans la région basale du ventricule gauche, alors que la BEM se fait usuellement au niveau du septum. Le rendement de cet examen reste donc faible, sa sensibilité est estimée à environ 20% [9, 10]. L'indication à une BEM reste ainsi limitée dans un tel contexte.
- myocardite à cellules géantes: La pathogénie de cette atteinte rare et souvent fatale reste inconnue. Son image histologique peut être variable et son diagnostic différentiel est vaste, comme une réaction immunologique secondaire à un corps étranger (par exemple une électrode de pacemaker ou de défibrillateur) [11], une myocardite lymphocytaire, une pathologie infectieuse (par exemple une mycobactérie).


Ces deux affections peuvent justifier une immunosuppression par corticothérapie, même si la myocardite à cellules géantes n'y répond que de façon incomplète. Le diagnostic de sarcoïdose est souvent évoqué en présence de lésions affectant d'autres organes dont l'examen histologique contribue au diagnostic sans devoir effectuer de BEM (en particulier le poumon ou la peau).

Diverses pathologies pourraient bénéficier de l'apport diagnostique de la BEM en débouchant sur un traitement spécifique. Ces entités peuvent cependant aussi être recherchées par d'autres examens paracliniques à la fois plus simples et moins risqués:

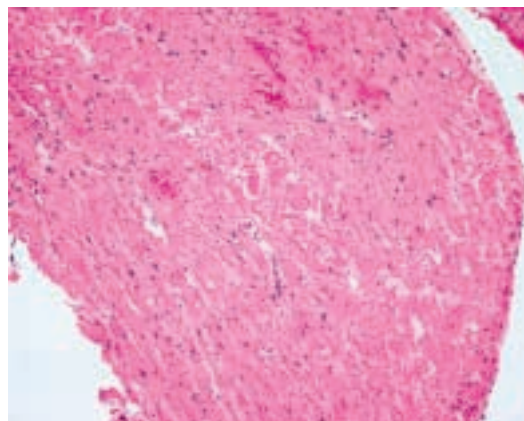
- le syndrome d'hyperéosinophilie: la présence d'une dysfonction ventriculaire gauche dans le cadre d'une hyperéosinophilie sanguine doit faire évoquer ce diagnostic et motive des investigations hématologiques spécifiques.
- l'hémochromatose avec atteinte cardiaque: cette affection présente des caractéristiques échocardiographiques pouvant suggérer le diagnostic, de surcroît lorsque les dosages sanguins témoignent d'une nette augmentation des réserves en fer.
- la cardite de Lyme: une dysfonction ventriculaire gauche globale apparaissant plusieurs mois après une piqûre de tique ou l'apparition d'un érythème migrant peut être la conséquence d'une maladie de Lyme non traitée [12]. L'anamnèse, l'évaluation des lésions cutanées et surtout des sérologies permettent généralement d'évoquer ce diagnostic sans avoir recours à une BEM. Cet examen n'apporte par ailleurs que rarement le diagnostic compte tenu de la distribution hétérogène des lésions myocardiques.
- les pathologies tumorales intramyocardiques: le muscle cardiaque, contrairement au péricarde, est rarement le siège d'une néoplasie secondaire ou primaire. A moins que la masse ne siège dans le septum interventriculaire et



que sa biopsie en soit ainsi aisée, la BEM est rarement indiquée, même si elle peut contribuer à un diagnostic histologique définitif.

- l'amyloïdose cardiaque: la mise en évidence histologique de dépôts éosinophiles amorphes visibles à la coloration d'hématoxyline-éosine (fig. 4 ) nécessite un examen en lumière polarisée d'une coupe après coloration au rouge Congo. A l'échocardiographie, le diagnostic d'amyloïdose est souvent évoqué par l'aspect associant une hypertrophie myocardique et une hyper-échogénicité particulière du myocarde et des valves cardiaques, surtout dans le contexte d'une éventuelle pathologie myélo-dysplasique. Dans ce cas, la biopsie d'un autre organe plus facilement accessible (graisse abdominale, lèvre, rectum) est particulièrement indiquée. La BEM permet dans certains cas de moduler l'agressivité du traitement de la maladie myélo-proliférative en fonction de la présence d'une infiltration myocardique. Le diagnostic différentiel entre une amyloïdose primaire et secondaire peut se faire par examen immunohistochimique.

Une étude récente s'intéressant au rôle de la BEM dans le cadre d'une cardiomyopathie inexpliquée apporte des éléments intéressants [13]. Sur 1230 patients ayant bénéficié d'une BEM au Johns Hopkins Hospital de 1982 à 1997, 845 pré-



**Figure 4.** Biopsie myocardique avec dépôts éosinophiles amorphes dans le cadre d'une amyloïdose primaire (HE, 10×).

**Tableau 1. Réaction selon les groupes.**

	Réaction immunologique absente	Réaction immunologique présente
Virus présent	Groupe 1: réponse immunologique absente	Groupe 2: réponse immunologique insuffisante
Virus absent	Groupe 3: étiologie non infectieuse et non immunologique	Groupe 4: réaction auto-immune

Groupe 1: virémie persistante sans réaction immunologique

Groupe 2: virémie persistante avec réaction immunologique insuffisante

Groupe 3: par exemple sur maladie coronaire


Groupe 4: par exemple cardite sur lupus érythémateux, sarcoïdose ...

sentaient cliniquement une cardiomyopathie inexpliquée. Sur les 33 cas d'amyloïdose, le diagnostic par BEM uniquement a été posé chez 6 d'entre eux (18%). Ainsi, quand une amyloïdose est suspectée sur une base clinique ou échocardiographique, il semble raisonnable de n'effectuer une BEM que si les autres organes cibles accessibles à une biopsie se révèlent sans pathologie évidente. Dans cette étude, le groupe des pathologies infiltratives en relation avec une prise médicamenteuse, une maladie du tissu conjonctif ou une néoplasie comporte 98 patients: le diagnostic final a été posé par BEM dans 7 cas seulement (7%). Le développement des modalités d'imagerie non invasive au cours de ces 5 dernières années suggère que ce chiffre pourrait être actuellement plus petit. Parmi les 714 patients restant, 81 présentaient une cardiomyopathie ischémique. Finalement, le groupe des myocardites ou cardiomyopathies dilatatives idiopathiques comptant 633 patients est discuté ci-dessous.

### Rôle de la biopsie endomyocardique dans les myocardites et les cardiomyopathies dilatatives idiopathiques

L'indication à la BEM dans les cas de myocardite ou de cardiomyopathie dilatative (CMD) serait reconnue si un traitement spécifique pouvait être proposé. A ce jour, il n'y a pas d'étude permettant de déterminer précisément quels sont les patients qui pourraient bénéficier d'un tel traitement. Les 3 grandes études [14-16] qui se sont intéressées au traitement immunosuppresseur dans le cadre des CMD d'évolution récente n'ont pas apporté de réponse univoque. Les résultats en sont discordants pour les raisons suivantes: variation du délai depuis le début des symptômes, différence des régimes immunosuppresseurs utilisés, manque de sensibilité des critères du diagnostic histologique de myocardite (critères de Dallas) [17]. L'évaluation histologique est limitée par la distribution hétérogène des foyers inflammatoires dans le myocarde et par l'interprétation subjective des images microscopiques. L'utilisation systématique de l'immunohistochimie augmente nettement la sensibilité de la détection d'un virus. Elle permet de retenir un processus infectieux de ce type dans près de 75% des cas de CMD, même si le délai depuis les premiers symptômes est supérieur à 6 mois. Les virus les plus fréquemment retrouvés sont: adénovirus, échovirus et parvovirus.

Deux études récentes [18, 19] tentent ainsi de caractériser des groupes de patients présentant une CMD depuis plus de 6 mois selon la mise en évidence: a) de virus dans le myocarde par PCR; b) d'anticorps antimyocardiques circulants.

On peut ainsi classer les patients en 4 catégories (tab. 1 

- groupe 1: présence de virus dans le myocarde sans aucune réaction immunologique;
- groupe 2: présence de virus dans le myocarde avec une réaction immunologique positive;
- groupe 3: absence de virus dans le myocarde et absence de réaction immunologique;
- groupe 4: absence de virus dans le myocarde en présence d'une réaction immunologique.

Les groupes 1 et 2 représentent des patients dont l'atteinte est liée de façon prédominante à la persistance de la virémie avec une réaction immunologique pouvant être absente, ou partielle. Dans ce dernier cas, la réponse immunologique antivirale est détectable mais n'est pas suffisante pour éradiquer le virus. Ces deux groupes de patients pourraient donc répondre à un traitement antiviral par interféron par exemple, le problème principal étant l'état virémique persistant. Les patients du groupe 3 ne présentant ni virus dans le myocarde ni réaction immunologique détectable, sont ceux dont l'étiologie de la CMD n'est ni virale ni immunologique, mais par exemple ischémique ou infiltrative: le traitement est alors déterminé par la pathologie de base à l'origine de la cardiopathie. Le groupe 4 représente des patients ayant éliminé leur virus par une réaction immunologique adéquate ou, plus fréquemment, qui n'ont jamais présenté de virémie significative. Des auto-anticorps circulants antimyocardiques pourraient être responsables de la dysfonction myocardique persistante. Un traitement immunosuppresseur peut alors se révéler efficace.

Ce concept est à l'origine d'une étude multicentrique en cours testant cette hypothèse. Cette évaluation nécessite: a) une recherche du virus par PCR dans le myocarde recueilli par BEM de façon systématisée; b) une détermination de la présence d'anticorps antimyocardiques circulants. Les traitements spécifiques pourraient alors être de 3 types: interféron- $\alpha$  si le virus est présent; immunosuppresseur en cas de réaction immunologique de type auto-immun; perfusion d'immunoglobulines quand le virus est présent mais avec une réaction immunologique insuffisante. Cette attitude thérapeutique ne peut être retenue systématiquement tant que son bénéfice

clinique n'est pas démontré. En dehors d'une étude prospective dans ce domaine, il n'y a pas d'indication reconnue à la BEM dans la mesure où il n'existe pas de traitement spécifique de routine dont le bénéfice clinique soit démontré, que cela soit dans le cadre d'une CMD évoluant depuis plus de 6 mois ou dans celui d'une myocardite aiguë.

Le cas particulier de la cardiopathie du péripartum est à évoquer dans la mesure où il n'existe pas actuellement de traitement reconnu. L'immunosuppression pourrait apporter un bénéfice dans 50% des cas environ, à condition que la BEM démontre un infiltrat inflammatoire significatif [20]. Le risque d'un traitement immunosuppresseur associant corticothérapie et azathioprine ou ciclosporine chez une femme ayant souvent bénéficié d'une césarienne, intervention l'exposant à des problèmes de cicatrisation et/ou à une augmentation du risque d'infection, doit toutefois être pris en compte.

## Conclusions

L'indication à une BEM de routine est retenue pour le suivi après transplantation cardiaque et l'évaluation de la cardiotoxicité des anthracyclines. La plupart des autres pathologies peuvent être identifiées par une autre procédure comportant moins de risques. Dans d'autres situations cliniques susceptibles d'être diagnostiquées par une BEM, il n'existe souvent pas de traitement efficace. Les résultats des études actuellement en cours à la recherche d'une étiologie virale ou entretenue par un mécanisme auto-immun modifieront peut-être l'approche des CMD. Un traitement spécifique selon l'étiologie pourrait alors modifier le pronostic de cette atteinte. La cardiomyopathie du péripartum reste une situation particulière dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique est à discuter de cas en cas.

## Remerciements

Nous remercions le Dr Louis Guillou, Professeur ordinaire, et le Dr Igor Letovanec de l'Institut Universitaire de Pathologie de Lausanne pour les illustrations.

## Références

- 1 Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J* 1962;3:537-43.
- 2 Mills RM, Lauer MS. Endomyocardial biopsy: a procedure in search of an indication. *Am Heart J* 2004;147:759-60.
- 3 Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force in practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
- 4 Lie JT. Myocarditis and endomyocardial biopsy in unexplained heart failure: a diagnosis in search of a disease. *Ann Intern Med* 1988;109:525-8.
- 5 Mason JW. Endomyocardial biopsy and the causes of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Card* 1994;23:591-2.

- 6 Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1990;9:587-93.
- 7 Anastasiou-Nana MI, O'Connell JB, Nanas JN, Sorensen SG, Anderson JL. Relative efficiency and risk of endomyocardial biopsy: comparisons in heart transplant and nontransplant patients. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989;7-11.
- 8 Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47-58.
- 9 Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, DeRemee RA, Tazelaar HD, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994;11:26-31.

## Correspondance:

Dr Charles Seydoux

Centre Hospitalier

Universitaire Vaudois

CHUV

Service de Cardiologie

Rue du Bugnon 46

CH-1011 Lausanne

[charles.seydoux@chuv.hospvd.ch](mailto:charles.seydoux@chuv.hospvd.ch)

- 10 Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, Kato Y, Ito T, et al. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* 1999;138:299-302.
- 11 Cooper LT Jr. Giant cell myocarditis: diagnosis and treatment. *Herz* 2000;25:291-8.
- 12 Sangha O, Phillips CB, Fleischmann KE, Wang TJ, Fossel AH, et al. Lack of cardiac manifestations among patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* 1998;128:346-53.
- 13 Ardehali H, Qasim A, Cappola T, Howard D, Hruban R, et al. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2004;147:919-23.
- 14 Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, Parker MM, Suffredini AF, et al. A prospective randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1989;321:1061-8.
- 15 Hahn EA, Hartz VL, Moon TE, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. The Myocarditis Treatment Trial: design, methods and patient enrolment. *Eur Heart J* 1995;16:162-7.
- 16 McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, Trost MK, Villaneuva FS, et al. Intravenous immune globulin therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation* 1997;95:2476-8.
- 17 Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, et al. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:3-14.
- 18 Noutsias M, Pauschinger M, Poller WC, Schultheiss HP, Kuhl U. Current insights into the pathogenesis, diagnosis and therapy of inflammatory cardiomyopathy. *Heart Fail Monit* 2003;3:127-35.
- 19 Noutsias M, Pauschinger M, Poller WC, Schultheiss HP, Kuhl U. Immunomodulatory treatment strategies in inflammatory cardiomyopathy: current status and future perspectives. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:37-51.
- 20 Phillips SD, Warnes CA. Peripartum cardiomyopathy: current therapeutic perspectives. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004;6:481-8.