

Çocuklarda Endomiyokardiyal Biyopsi

ENDOMYOCARDIAL BIOPSY IN CHILDREN

Doç.Dr.Alpay ÇELİKER, Prof.Dr.Süheyla ÖZKUTLU, Doç.Dr.Sema ÖZER, Prof.Dr.Şencan ÖZME,
Prof Dr.Türkan KÜÇÜKALİ, Prof.Dr.Melda ÇAĞLAR, Prof Dr.Gülsev KALE

Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Kardiyoloji, Patoloji ve Pediatrik Patoloji Departmanları, ANKARA

ÖZET

Erişkinlerde yapılan endomiyokardiyal biyopsi (EMB) çalışmaları bu yöntemin yararını ortaya koymuştur. Bu tekniğin çocukluk çağı miyokard hastalıklarının tanısında da faydalı yönlen olduğu bildirilmektedir.

Yaşları 14 ay ile 18 yıl arasında değişen dilate ve restriktif kardiyomiyopati, sekonder miyokard tutulumu olan 17 çocuk EMB ile araştırılmıştır. Çalışma 16 aylık bir süre içinde yapılmıştır.

Grupta yer alan hastaların 16'sında sağ, birinde sol ventrikülden biyopsi örnekleri alınmıştır. Alınan biyopsi parçaları tüm grupta ışık ve sekiz hastada elektron mikroskopi ile incelenmiştir. Hastalarda önemli bir komplikasyon gözlenmemiştir. Bir hastada alınan biyopsi materyellerinde miyokard dokusuna rastlanmamıştır. EMB sonuçları %41.2 "tanısal", %29.4 "faydalı" ve %29.4 "negatif" olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak çocukluk çağı miyokard hastalıklarının tanısında EMB'nin invazif olduğu kadar, güvenli ve sensitif bir yöntem olarak değerlendirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelime: Endomiyokardiyal biyopsi

T Klin Kardiyoloji 1993, 6:56-61

Çocukluk çağı kardiyomiyopatileri kardiyomegali, ilerleyici kalp yetmezliği ve ölüme yol açabilen; etyolojisi iyi bilinmeyen bir miyokard hastalığıdır. Bu klinik antitenin tanısında endomiyokardiyal biyopsinin (EMB) yararı tartışmalıdır (1-5). Son yayınlarda bu yöntemin

Geliş Tarihi: 22.4.1992

Kabul Tarihi: 18.7.1992

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Şencan ÖZME
Hacettepe Çocuk Hastanesi Pediatrik
Kardiyoloji Departmanı, ANKARA

56

SUMMARY

Endomyocardial biopsy (EMB) studies in adults have demonstrated usefulness of this method. It is more possible that studies will be more profitable in the determining the etiology and some clinical periods in patients with the clinical diagnosis of myocardial diseases. A prospective study conducted over sixteen months included seventeen children, aged 14 months to 18 years, with the diagnosis of dilated, restrictive cardiomyopathy, secondary myocardial involvement, and myocarditis.

In sixteen patients right and one patient left heart EMB were performed. The specimens were evaluated by light and electron microscopy. There were no serious complication after the procedure.

In one of seventeen children histology showed no myocardial tissue. Electron microscopy evaluation was available in eight patients till today. EMB findings were found "diagnostic" in 41.2%, "helpful" in 29.4% and "no help" in 29.4% of patients.

In conclusion EMB technique is highly sensitive in children with myocardial disorders. In future it will be the major diagnostic tool for invasive but safe detection of myocardial disorders.

Key Word: Endomyocardial biopsy

Turk J Cardiol 1993,6:56-61

miyokardit ve spesifik kalp kası hastalıklarında tanısal yönden faydalı olduğu bildirilmektedir (1,4,6-9).

Bu prospektif çalışmada kardiyomiyopati, miyokardit ve spesifik kalp kası hastalığı olan çocuklarda EMB sonuçları bildirilmiş ve tanısal önemi tartışılmıştır.

HASTALAR VE METODLAR

Dilate ve restriktif kardiyomiyopati, miyokardit ve spesifik kalp kası hastalığı düşünülen vakalar çalışma kapsamına alındı. Tüm hastalar detaylı fizik muayene, telekardiyogram, EKG, ekokardiyogram ile değerlendirildi.

T Klin Kardiyoloji 1993, 6

Bunlara ek olarak tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı gibi tetkikler yapıldı. Virüs çalışmaları ve serum karnitin düzeyleri gibi testler yapılamazken; bazı hastalarda kan selenyum seviyeleri tespit edildi.

Hemodinamik çalışma ve EMB 16 hastada sağ ve bir hastada sol kalp kateterizasyonu ile yapıldı. Sağ femoral venden uzun kılıf ve açık uçlu bir kateter yerleştirildikten sonra sağ ventriküle girildi. Daha sonra kateter geri çekilerek Cordis® biyopsi forsepsi uzun kılıfın içine yerleştirilerek sağ ventriküle iletildi. Her hastadan değişik sayıda ve çeşitli bölgelerden biyopsi örnekleri alındı.

Alınan örnekler hemen fikse edildikten sonra biyopsi forsepsi heparinli serum fizyolojik ile temizlendi ve farklı bir bölgeden biyopsi almak için uzun kılıfın pozisyonu değiştirildi. Üç-beş örnek %10 formol ile, bir veya iki örnek ise %2 glutar aldehid ile fikse edildi. Parafin bloklar çeşitli boyalar ile boyandı. Patolojik incelemeler daha önce yapılan çalışmalar gözönünde tutularak yapıldı (10).

EMB; patolojik bulgular kesin tanıya götürüyorsa "diagnostik", kesin tanı için yeterli olmamasına karşın diğer hastalıkların ayırt edilmesinde yararlı ise "faydalı"; ve patolojik bulgular yeterli değilse "negatif" olarak değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

Onyediyedi hastanın birisinde örneklerin histopatolojik incelemesinde miyokard dokusu saptanamadı. Bu nedenle EMB başarı oranı %94.1 olarak değerlendirildi. Sonuçların belirlenmesi için hastalar dört ayrı gruba ayrıldı (Tablo 1). Bugüne kadar sekiz hastada elektron mikroskopik inceleme yapıldı. Hastaların 14'ü erkek, üçü kız; yaş ortalaması 9.35±5.02 yıl (1.5-17 yıl) idi. Bir vakada tedavi gerekmeksizin kaybolan ventriküler ekstrasistoller. diğer bir vakada ise femoral hematoma gibi ciddi olmayan komplikasyonlar gözlenmiştir.

GRUPS

Yedi hastadan oluşan bir grup dilate kardiyomyopatisi olan hastaları içermektedir (Tablo 1). Supraventriküler taşikardiye ikincil kardiyomyopatisi olan bir vakada EMB başarılı olmadı. Dilate kardiyomyopatisi dört vakada histolojik inceleme kronik miyokardiyopatik değişikliklerle uyumluydu (Şekil 1 A,B). Atriyal septal defekt ve ileri derecede sağ ventriküler dilatasyon saptanan bir vakada patolojik muayenede miyokard liflerinde minimal hipertrofi saptandı ve bu bulguların atriyal septal defekte ek olarak gözlenen hasta sinüs sendromuna bağlı olduğu düşünüldü. Her iki ventrikülde global dilatasyon gözlenen bir vakada ışık mikroskopisi bulguları nonspesifik olmasına karşın; elektron mikroskopik incelemede sarkolemmada belirgin glikojen depolanması gösterildi (Şekil 2A,B). Elektron mikroskopinin yapılabildiği diğer iki vakada ise histolojik olarak kardiyomyopatik değişiklikler saptandı (Tablo 1).

GRUP II

İkinci grupta restitüif fizyopatolojik bulguları saptanan dört hasta yer alıyordu. Histopatolojik incelemelerde nonspesifik bulgular saptandı (Tablo 2). Akciğer bulguları ve PPD testi sonucunda tüberküloz tanısı konulan vaka antitüberküloz tedaviden faydalandı. Belirgin sol ve hafif derecede sağ ventrikülü etkileyen endomiyokardiyal fibrozisli vakanın biyopsi materyelinde hafif endokardiyal kalınlaşma ve nonspesifik miyokardiyal değişiklikler saptandı. Bu grupta yer alan hastaların biyopsi örneklerinin elektron mikroskopik incelemesinde restriktif kardiyomyopati için tamlayıcı olmayan değişiklikler tespit edildi (Şekil 3A,B).

GRUP III

Bu grupta yer alan hastalardan ikisinde Duchenne muskuler distrofi, bir vakada ise fasio-skapulo-humeral distrofi mevcuttu. Tüm vakaların ekokardiyografik incelemeleri normal olarak değerlendirildi. Histolojik değerlendirme ile Duchenne muskuler distrofil bir hastada miyokard liflerinde ödem gözlenirken; diğer iki hastada ise kardiyomyopatik değişiklikler ve belirgin kardiyomyopati tespit edildi (Tablo 1).

GRUP IV

Bu grupta değişik miyokardiyal hastalıkları olan üç hasta bulunmaktaydı (Tablo 1). iyileşen miyokarditi düşündürülen bulguları olan vakada histolojik incelemede fokal hipertrofi tespit edildi. Tedaviye cevapsız ventriküler ektopi nedeniyle biyopsi alınan hastada normal miyokard mikroskopisi gözlemlendi. Noonan sendromuna bağlı hipertrofik nonobstrüktif kardiyomyopatisi olan vakada ise ışık mikroskopisi ile hipertrofik kardiyomyopati tespit edildi (Resim 4A,B).

EMB bulguları yedi hastada (%41.2) "diagnostik", beş hastada (%29.9) "faydalı" ve beş hastada (%29.9) "negatif" olarak değerlendirildi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Erişkinlerde yapılan çeşitli araştırmalarda EMB'nin tanısal invazif bir yöntem olduğu belirlenmiştir (11-16). Çocuklarda görülen miyokard hastalıklarının etiyolojik yönden araştırılması ve bu hastalıkların izleminde yöntemin faydalı olabileceği düşünülebilir. Önceki yıllarda çocukluk çağı kardiyomyopatisi ve miyokarditlerinde daha çok istatistikî değerlendirmeler içeren EMB çalışmaları göze çarpmaktadır (17-20).

Bu çalışmada çeşitli etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen miyokard hastalıkları prospektif bir araştırma içinde EMB ile çalışılmıştır. Yöntem 16 hastada başarıyla ve önemli bir komplikasyon olmaksızın kullanılmıştır. Çeşitli merkezlerden yayınlanan raporlarda EMB komplikasyonu %1'den daha az oranda bildirilmektedir (21).

Tablo 1. Endomiyokardiyal biyopsi yapılan vakaların sonuçları ve klinik tanıları

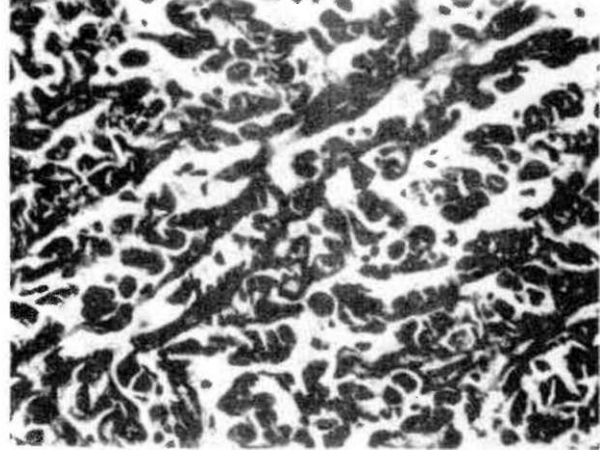
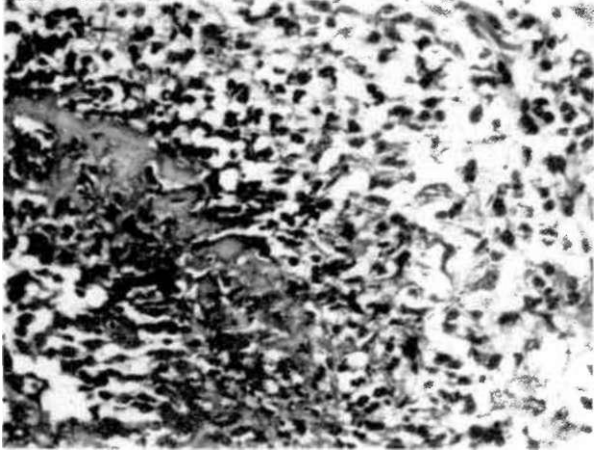
Hasta No	Biyopsi Cins	Yaş	Semptom Süresi	Önceki Tanı	Işık Mikroskopi	Elektron Mikroskopi
Klinik Tanı: DİLATE KARDİYOMİYOPATİ						
1	E	7 yıl	?	SVT'ye bağlı kardiyomiyopati*	Alınamadı	—
2	E	7 yıl	3 yıl	DKM	Kronik DKM	Miyofibrillerde azalma, mitokondrial dejenerasyon sarkoplasmik retikulumda genişleme
3	K	11 yıl	2 ay	DKM?	Kronik DKM	—
4	E	8 yıl	3 yıl	DKM?, ASD, HSS	Minimal hipertroti,	—
5	E	14 ay	6 ay	DKM	Miyofibriler hipertroti, minimal fibrozis	Miyofibrilleide azalma, sarkoiermrtada glikojen birikimi mitokondrierde agregasyon
6	E	4 yıl	1 yıl	DKM	Kronik DKM	—
7	E	13 yıl	3 yıl	DKM	Kronik DKM	Miyofibrillolizis, mitokondrial dejenerasyon, miyofilamentlerde fragmantasyon
Klinik Tanı: RESTRİKTİF KARDİYOMİYOPATİ						
8	E	15 yıl	3 ay	Restriktif KM Akciğer tüberkülozu	Miyofibriler hipertroti, interstisiel ödem	Sarkoplasmik retikulumda ektazi, miyofibrillolizis, fibrozis
9	K	10 yıl	2 yıl	Restriktif KM	Interstisiel hipertroti, fokal kanama	Miyofibrillolizis, mitokondrial dejenerasyon, fibrozis
10	K	2 yıl	8 ay	Restriktif KM	Miyofibriler hipertroti, interstisiel fibrozis	Miyofibrillerde azalma, fibrozis, sarkomerde düzensizlik
11	E	18 ay	6 ay	Endomiyokardial fibrozis	Endokardda kalınlaşma, bazı kas liflerinde hipertroti	—
Klinik Tanı: SİSTEMİK KAS HASTALIĞI						
12	E	10 yıl	?	Duchenne MD #	Ödem	Mitokondrial dejenerasyon, fibrozis, myofilament fragmantasyonu
13	E	9 yıl	?	Duchenne MD#	Kardiyomiyopatik bulgular	—
14	E	15 yıl	?	Fasio-skapulo-# humeral distrofi	Kardiyomiyopati	—
Klinik Tanı: DİĞER MİYOKARD HASTALIKLARI						
15	E	15yıl	20 ay	Tedaviye cevapsız VES&	Normal bulgular	—
16	E	13yıl	8 ay	iyileşen miyokardit	Fokal hipertrofi	-
17	E	17 yıl	5 yıl	Hipertrofik KM (Noonan sendromu)	Hipertrofik kardiyomiyopati	Mitokondrial dejenerasyon, fibrozis sarkoplasmik retikulumda ektazi

SVT: supraventriküler taşikardi, DKM: dilate kardiyomiyopati, ASD: atriyal septal defekt, HSS: hasta sinüs sendromu, MD: muskuier distrofi, VES: ventrikuler ekstrasistol, *: elektrofizyolojik çalışma, #: kas biyopsisi, &: kalp kateterizasyonu, Holter-monitörizasyon

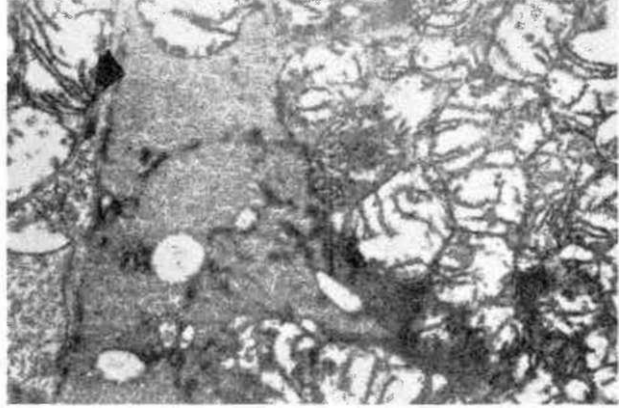
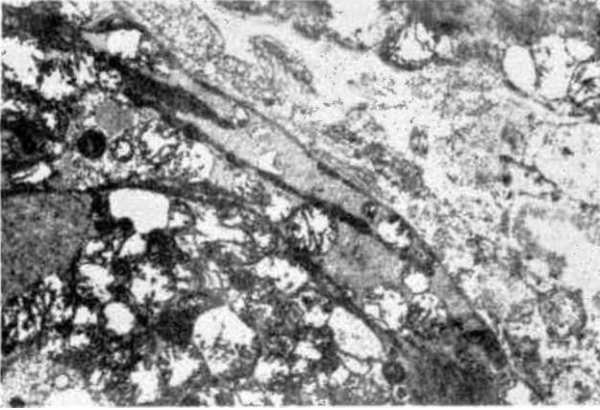
Histopatolojik çalışmaların sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için ortalama beş veya daha fazla miyokard örneği alınması gerektiği bildirilmektedir (1,6,8,21). Böylece falsenegatif değerlendirmelerin insidansının azaldığı gösterilmiştir. Çalışma grubumuzdaki vakalardan ortalama dört miyokard örneği alınmış ve histolojik değerlendirme için yeterli olmuştur. Hastalarımızda post-mortem çalışma yapamadığımız için patolojik tanıtandaki doğruluğu kanıtlayamadık.

Primer dilate kardiyomiyopati diğer miyokard hastalıklarının histopatolojik olarak ekarte edilmesiyle ta-

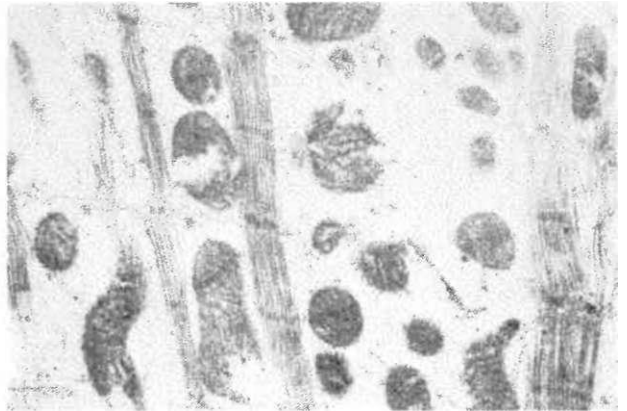
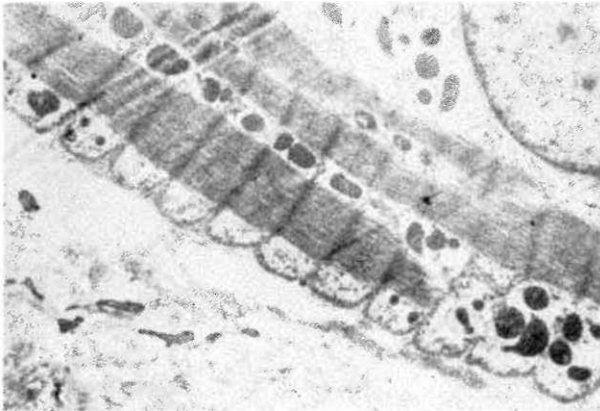
nımlanan bir miyokard bozukluğudur (1-5). Hücresele düzeyde miyofiberlerde hipertrofi ve hafif interstisiel fibrozis gibi nonspesifik bulgular gösterilmiştir (1-5). Lewis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise interstisiel fibrozis, miyofiber hipertrofisi, dejenerasyon ve nekroz tespit edilmiştir (2). Çeşitli yayınlarda dilate kardiyomiyopati-miyokardit arasındaki yakın ilişkiye değinilmektedir (2-5,13,14). Çalışmamızda dilate kardiyomiyopatiü hastalarda EMB kronik miyokarditi ekarte etmek için uygulanmıştır. Hastaların çoğunda dilate kardiyomiyopatiye ait mikroskopik değişiklikler tespit edilmiş ve daha



Şekil 1. **A**, Dilate Kardiyomiyopati. Dejenerasyona uğramış kasiitleri, nükleuslarda büyüme ve hiperkromatik görünüm izlenmektedir. Bazı kas liflerinde miyositolizis vardır. Hematoksilen-eozin, orijinal büyütme x230, **B**, Bazı kas liflerinde hipertrofi ve hafif vakuolizasyon (siyah ok) görülmektedir. Hematoksilen-eozin, orijinal büyütme x460.



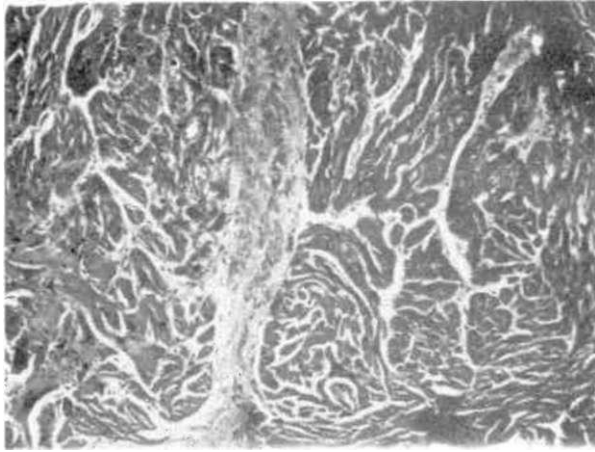
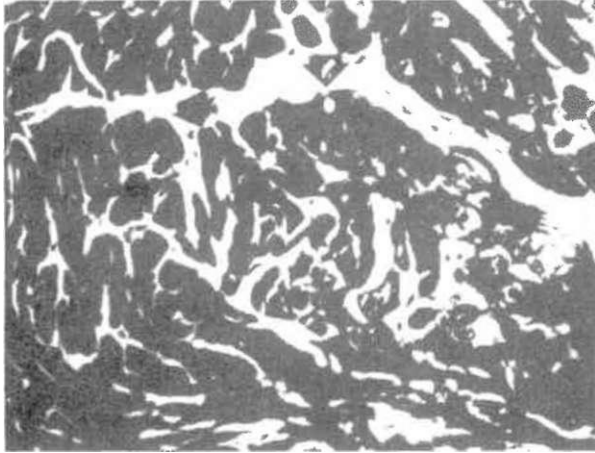
Şekil 2. **A**, Dilate Kardiyomiyopati. Sarkolemma altında ve miyofürler alanda glikojen birikimi, mitokondrilerde şişme, interstisiyel kollajende artma. Elektron mikroskopi, orijinal büyütme x5000. **B**, Sarkolemma altında glikojen birikimi. Elektron mikroskopi, orijinal büyütme x15000.



Şekil 3. **A**, Restriktif Kardiyomiyopati. Sarkomerde irrégularité, miyofibrillolizis ve interstisiumda artmış kollajen. Elektron mikroskopi, orijinal büyütme x5000. **B**, Miyofibrillolizis, mitokondrial anomallikler. Elektron mikroskopi, orijinal büyütme X15000.

önceki çalışmalarda bildirilen mikroskopik miyokardii kriterleri tespit edilmemiştir (4,7,9,11,12). Atriyal septal defekti ve hasta sinüs sendromu (yavaş hızlı atriyal fib-

rilasyon) bulunan bir vakada EMB ili minimal miyofiber hipertrofi saptanarak kardiyomiyopati ekarte edilmiştir.



Şekil 4. Hipertrofik Kardiyomiyopati. Hipertrofik iif demetlerinde düzensizlik ve hacim farklılığının yanında; kas lifleri ip yumağı şeklindedir (siyah ok). Hetratoksilen-eozin, orijinal büyütme x230. B, Daha yakın görünümde hipertrofik liflerin nükleuslarının anormal ve hiperkromatik olduğu izlenmektedir. Ayrıca kas liflerinde yumaklaşma ve Interstisiel-fokal fibrozis mevcuttur. Hematoksil-eozin, orijinal büyütme x115

Restriktif kardiyomiyopati ve konstriktif perikardit ^ -jişlik .-lojik nedenlere bağlı olarak gelişen klinik antitedirler. Ayırıcı tanılan çoğu zaman iki boyutlu ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyonla yapılabilsede: sıklıkla mümkün değildir (21). Bazı araştırmacılar EMB ile miyokarda meydana gelen değişikliklerin tanı yönünden önemli olabileceğini ve ayırıcı tanının bu yolla yapılabileceğini bildirmektedir (22). Çalışmamızda yer alan üç restriktif kardiyomiyopati vakada histopatolojik bulgular tanısaldır. Belirgin sol ventriküler endomiyokardiyal fibrozisi olan hastada ise sağ ventrikülden alınan biyopsi örneklerinde endokarda minimal kalınlıklaşma ve karakteristik olmayan miyokardiyal değişiklikler tespit edilmiştir. Bu sonuçlar restriktif kardiyomiyopati tanısında EMB'nin bazı vakalarda kullanılabileceğini vurgulamaktadır.

Çeşitli sistemik kas hastalıklarında kardiyomiyopati bulguları oldukça sıktır (23). Duchenne muskuler distrofi miyokard tutulumuna ait bulgular ilk 10 yaştan sonra ortaya çıkar ve mortaliteden sorumludur (23). Diğer muskuler distrofilere de miyokard bozukluğu sıklıkla gelişir ve tanı noninvazif metodlarla konulabilir (23-25). Nekropsı çalışmalarında tanımlanmasına karşın EMB tekniği ile bu hastalıklara ait bir bilgi mevcut değildir (23). Fasio skapulo humeral distrofisi bulunan bir vakamızda ekokardiyografik bulgular normal sınırlar içinde olmasına rağmen EMB ile kardiyomiyopati saptanmıştır. Duchenne muskuler distrofi tanısı ile izlenen iki hastada ise histopatolojik incelemede sırasıyla ödem ve belirgin kardiyomiyopati bulguları gösterilmiştir. Sonuçlar bu metodun tanısaldan önemini göstermekteyde: fatal seyirli bu hastalık grubunda prognoz yönünden önemi olmadığı için araştırma amacı dışında kullanılmamalıdır.

Miyokardit dilate kardiyomiyopatiye yol açabilen klinik bir antitedir (4,5,7). Bu gelişme sırasında histolojik olarak kronik miyokardite ait bulgular gözlenir ve bazı yazarlar immünosupresif tedavinin kardiyomiyopatiye geçişi önlediğini belirtmektedirler (4,7,11,16). İmmünosupresif tedavi endikasyonunun belirlenmesinde ve tedavinin etkinliğini kontrolde EMB'nin yararlı olduğu tespit edilmiştir (4,7,11). Çalışma grubumuzda yer alan

Tablo 2. Endomiyokardiyal biyopsi endikasyonları ve sonuçlar

Tanı	Hasta Sayısı	Tanısal Bulgular	Faydalı Bulgular	Negatif Bulgular
Total endikasyon				
Dilate kardiyomiyopati	7	4	1	?
Restriktif fizyopatoloji	3	—	1	2
	1	—	1	—
Sistemik kas hastalığı	2	1	—	—
	1	1	—	—
Çeşitli	1	—	—	—
	1	—	1	—
	1	1	—	—
Toplam	17	7(%41.2)	5(%29.9)	5(%29.9)

ve iyileşen miyokardit bulguları olan bir vakada miyokardın mikroskopik incelemesinde bulgular normaldi ve hastada izlemler sırasında kardiyomiyo patl gelişmiştir. Sağ ventrikül miyokardının adi poz ve fibröz doku ile istilasyta karakterize olan aritmojenik sağ ventrikül displazisi ventriküler aritmilerle seyreden ve ekokardiyografi, anjiodiyografi ile tanımlanan bir miyokard hastalığıdır (26). Bazı yayınlarda tanı için EMB'nin kullanılabileceği bildirilmektedir (27,28). Antiaritmik ajanlarla kontrol altına alınamayan ciddi ventriküler aritmileri bulunan bir vakamızda bu antite miyokard biyopsisinin normal bulunmasıyla ekarte edilmiştir. Noonan sendromu hipertrofik kardiyomiyo patie neden olan genetik bir antitedir (29,30). Bu hastalarda miyokard hastalığının histolojik bulguları çalışılmamıştır (29,30). Noonan sendromlu bir hastamızda EMB ile hipertrofik kardiyomiyo patie ait karakteristik görüntüler tespit edilmiştir. Bu nedenle çeşitli miyokard hastalıklarında da EMB endikasyonu mevcuttur.

Sonuç olarak EMB çocukluk çağı miyokard hastalıklarının tanımlanmasında kullanılan oldukça sensitif, komplikasyonları az olan invazif bir yöntemdir. Endikasyonları iyi belirlendiği zaman major bir tanı aracıdır ve yeni çalışmalarla faydalarının daha iyi bir şekilde ortaya konacağını sanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Leatherburry L, Chanda RS, Shapiro SR, Perry LW. Valve of endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents with dilated or hypertrophic cardiomyopathy and myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:1547.
2. Lewis AB, Neustein HB, Takahashi M, Lurie D. Findings on endomyocardial biopsy in infants and children with dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55:143.
3. Fujita M, Neustein HB, Lurie PR. Transvascular endomyocardial biopsy in infants and small children. Myocardial findings in 10 cases of cardiomyopathy. *Human Pathology* 1979; 10:15.
4. Latham RD, Mulrow JP, Virmani R, Robinowitz M, Moody JM. Recently diagnosed idiopathic dilated cardiomyopathy: incidence of myocarditis and efficacy of prednisone therapy. *Am Heart J* 1989; 117:876.
5. Zee-Cheng CS, Tsai CC, Palmer PC, Codd JE, Pennington DG, Williams GA. High incidence of myocarditis by endomyocardial biopsy in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:63.
6. Yozhizato T, Edwards WD, Alboliras ET, Hagler DJ, Driscoll DJ. Safety and utility of endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents. A review of 66 procedures in 53 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:436.
7. Dec GW, Fallon JT, Southern JF, Palacios I. "Borderline" myocarditis. An indication for repeat endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:283.
8. Schmaltz AA, Apitz J, Hort W, Maisch B. Endomyocardial biopsy in infants and children: experience in 60 patients. *Pediatr Cardiol* 1990; 11:15.
9. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:915.
10. Aretz HT. Myocarditis. The Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987; 18:619.
11. Mason JW, Billingham ME, Ricci DR. Treatment of acute inflammatory myocarditis assisted by endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1980; 45:1037.
12. Fenoglio JJ, Ursell PC, Kellogg CF, Drusin RE, Weiss MB. Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. *N Engl J Med* 1983; 308:12.
13. Chow LC, Dittrich HC, Shabetai R. Endomyocardial biopsy in patients with unexplained congestive heart failure. *Ann Int Med* 1988; 109:535.
14. De Scheerder I, Draet M, Cuvelier C, De Buyzere M; Clement DL. Right ventricular endomyocardial biopsy. Clinicopathologic correlates in 64 consecutive patients. *Acta Cardiológica* 1987; 17:11.
15. Fenoglio JJ, Marboe CC. Endomyocardial biopsy: an overview. *Human Pathology* 1987; 18:609.
16. Daly K, Richardson PJ, Olsen EGJ, et al. Acute myocarditis. Role of histological and virological examination in the diagnosis and assessment of imrk no^upressive treatment. *Br Heart J* 1984; 51:30.
17. Mackay EH, Pickering D, Littler WA. Cardiac biopsy in childhood. *Arch Dis Child* 1977; 52:785.
18. Lurie PR, Fujita M; Neustein HB. Transvascular endomyocardial biopsy in infants and small children: description of a new technique. *Am J Cardiol* 1978; 42:453.
19. Schmaltz AA, Apitz J, Hort W. Endomyocardial biopsy in infants and children: technique, indications and results. *Eur J Pediatr* 1982; 138:211.
20. Mortensen SA, Baandrup U, Wennevold A. Endomyocardial biopsy in children with cardiac hypertrophy. *Acta Pediatr Scand* 1986; 75:81.
21. Fowles RE, Mason JW. Role of cardiac biopsy in the diagnosis and management of cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 27:153.
22. Taussaint M, Planche C, Villain E, Kachaner J. Restrictive cardiomyopathy in children. Ultrastructural findings. *Virchows Arch (A)* 1987; 412:27.
23. Nigra G, Cornil I, Politano L, Bain RJI. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990; 26:271.
24. Griggs RC. Hypertrophy and cardiomyopathy in the neuromuscular diseases. *Circ Res* 1974; 35:145.
25. Voit T, Krogmann O, Lenard HG. Emery-oreifuss muscular dystrophy. Disease spectrum and differential diagnosis. *Neuropediatrics* 1988; 19:62.
26. Rossi PA. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Clinical features. *Eur Heart J* 1989; 10(Suppl):7.
27. Strain J. Adipose dysplasia of the right ventricle: is endomyocardial biopsy useful? *Eur Heart J* 1989; 10(Suppl):84.
28. 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.
29. Ehlers KH, Engle MA, Levin AR, Deelly WJ. Eccentric ventricular hypertrophy in familial and sporadic instances of 46XX, XY Turner phenotype. *Circulation* 1972; 45:639.
30. Nghiem QX, Toledo JR, Schreiber MH, Harris LC, Lockhat LL, Tyson KRT. Congenital idiopathic hypertrophic subaortic stenosis associated with a phenotypic Turner's syndrome. *Am J Cardiol* 1972; 30:683.