

Choroba endomiokardialna

Endomyocardial disease

Ewa Podolecka, Zofia T. Bilińska, Barbara Lubiszewska

I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiologia Pol 2009; 67: 550-554

Wprowadzenie

Choroba endomiokardialna (ang. *endomyocardial disease*, EMD) należy do kardiomiopatii restrykcyjnych (ang. *restrictive cardiomyopathy*, RCM). Kardiomiopatię restrykcyjną definiuje się jako restrykcyjny typ czynności komór przy prawidłowych lub zmniejszonych objętościach rozkurczowych (jednej lub obu komór), prawidłowych lub zmniejszonych objętościach skurczowych i prawidłowej grubości ścian komór. Fizjologię restrykcyjną można obserwować u chorych ze schyłkową kardiomiopatią przerostową i rozstrzeniową [1].

W odróżnieniu od restrykcji mięśniowej, w EMD przyczyną restrykcji jest najpierw zajęcie wsierdza, natomiast wtórnie dochodzi do włóknienia mięśnia sercowego. W zależności od występowania hipereozynofilii (liczba eozynofili we krwi obwodowej $> 1,5 \times 10^9/l$) wyróżnia się choroby endomiokardialne z hipereozynofilią, do których należą zespoły hipereozynofilowe (ang. *hypereosinophilic syndromes*, HES), i choroby endomiokardialne bez hipereozynofilii, do których należą włóknienie endomiokardialne (ang. *endomyocardial fibrosis*, EMF) [1].

Choroba endomiokardialna przebiegająca z hipereozynofilią krwi obwodowej jest chorobą układową, która prowadzi do uszkodzenia wielu narządów. Choroba wsierdza z towarzyszącą eozynofilią została po raz pierwszy opisana przez Löfflera w 1936 r. (*endocarditis Löfflera*). Termin „zespół hipereozynofilowy” wprowadzili Hardy i Anderson w 1968 r. dla określenia chorych z istotną eozynofilią. Zespół hipereozynofilowy został zdefiniowany przez Chusida i wsp. jako idiopatyczna eozynofilia (liczba eozynofili $\geq 1500/mm^3$) trwająca dłużej niż 6 miesięcy i związana z uszkodzeniem narządów albo idiopatyczna eozynofilia (liczba eozynofili $\geq 1500/mm^3$) powodująca zgon w ciągu 6 miesięcy. Zespół hipereozynofilowy występuje w klimacie umiarkowanym, najczęściej stwierdzany jest pomiędzy 20. a 50. rokiem życia, średni wiek za-

chorowania to 38 lat. Schorzenie częściej dotyczy mężczyzn, stosunek zachorowalności mężczyzn do kobiet wynosi od 2,3 : 1 nawet do 9 : 1 [2, 3].

W zależności od przyczyny wyróżnia się hipereozynofilię w przebiegu EMD:

- o nieznannej przyczynie,
- reaktywną, np. wskutek zakażeń pasożytniczych,
- klonalną, np. przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL), w której różnicowanie komórek wielopotencjalnych szpiku kostnego w kierunku eozynofili jest dominujące. Niedawno odkryto gen fuzyjny FIP1L1-PDGFR α . Gen ten powstaje wskutek delecji w obrębie chromosomu 4 (del (4)(q12q12)), powodując fuzję części genu receptora alfa czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGFR α) z fragmentem genu FIP1L1. Produkt tego genu to istotnie zwiększona aktywność kinazy tyrozynowej [4].

W HES ze względu na obraz histopatologiczny wyróżnia się 3 okresy choroby. W pierwszym okresie, tzw. martwiczym, występującym u chorych z ok. 6–8-tygodniowym wywiadem chorobowym stwierdza się eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego i tętnic. W kolejnej fazie dochodzi do pogrubienia wsierdza i powstawania przyściennych skrzeplin. Faza ta, określana jako zakrzepowa, dotyczy chorych z kilkumiesięcznym, przeciętnie 10-miesięcznym wywiadem chorobowym. W trzecim okresie włóknienia stwierdza się pogrubienie warstwy wsierdziejowej i włóknienie mięśnia sercowego. Badanie immunohistochemiczne ujawnia wysokie stężenie białek eozynofilowych w biopsjach objętego chorobą mięśnia sercowego, co potwierdza rolę białek uwalnianych z ziarnistości w rozwoju patologii [5, 6]. W przebiegu HES eozynofile wykazują zwiększoną aktywność. W mikroskopie elektronowym stwierdza się hipersegmentację jądra komórkowego i zmniejszoną liczbę ziarnistości kwasochłonnych, co jest rezultatem uwalniania

Adres do korespondencji:

lek. med. Ewa Podolecka, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 22 343 43 42, faks: +48 22 812 13 46, e-mail: epodolecka@interia.pl

Praca wpłynęła: 09.11.2008. Zaakceptowana do druku: 20.11.2008.

ziarnistości na zewnątrz komórki. Uwalniane z eozynofili białko kationowe (ECP), białko zasadowe (MBP) i peroksydaza eozynofilowa (EPO) mają właściwości cytotoksyczne. W badaniach *in vitro* przeprowadzanych na kardiomiocytach szczurów wykazano cytotoksyczne działanie tych białek na błonę komórkową i mitochondria komórek. Białka kationowe uwalniane z eozynofili przyczyniają się do procesu zapalnego i włóknienia wsierdza [2, 7].

Historycznie EMF zostało opisane po raz pierwszy przez Jacka Daviesa i wsp. w 1947 r. wśród mieszkańców Ugandy – dotyczy ludności tropikalnych obszarów Afryki, Azji i Ameryki Południowej. W Afryce najczęściej występuje na obszarach wzdłuż równika i w obrębie ok. 15° szerokości geograficznej (opisywano zachorowania w Ugandzie, Kenii, Kongo, Nigerii, Mozambiku, Zairze, Sudanie, Tanzanii, Kamerunie i Ghanie). Chorują dzieci i młodzi dorośli, najczęściej z rodzin o niskim statusie socjalno-ekonomicznym. W Ugandzie, gdzie EMF jest najczęstszym schorzeniem mięśnia sercowego, stwierdzono dwa szczyty zachorowań przypadające na 10. i 30. rok życia. Wśród dzieci EMF występuje z taką samą częstością u chłopców i dziewcząt. Badanie echokardiograficzne ujawniło cechy EMF u 20% przebadanych mieszkańców Ugandy [8]. Wśród poddanych badaniu 948 mieszkańców endemicznych terenów Mozambiku EMF stwierdzono u 8,9% osób [8–10]. Etiologia procesu włóknienia wsierdza pozostaje nieznana. Wydaje się, że infestacja schistosomatozą, filariozą, pasożytami jelitowymi i zarodźcem malarii odgrywa istotną rolę w etiologii EMF. Obok infestacji pasożytniczych w patogenezie EMF bierze się pod uwagę czynniki zapalne i żywieniowe. Dieta ubogobiałkowa oparta na manioku, z niedoborem tryptofanu jest jednym z czynników ryzyka zachorowania. Davies wysunął hipotezę, że wysuszone na słońcu łodygi manioku zawierają dużo witaminy D. Spożycie kalcytriolu może indukować proces wapnienia, a następnie zwiększoną produkcję i przerost włókien kolagenowych i elastyny we wsierdzu. Wysuwano także przypuszczenia, że dieta oparta na dużej ilości serotoniny, zawartej w roślinach uprawianych w krajach Afryki, może mieć znaczenie w rozwoju EMF [9, 11]. Ponadto regionalne różnice w częstości występowania włóknienia serca mogą być spowodowane obecnością ceru w złożach monocyfów w glebie w klimacie podzwrotnikowym. U osób chorych wykazano zmniejszoną zawartość magnezu, a zwiększony poziom sodu i wapnia. Niedobór magnezu towarzyszy niedożywieniu i często jest stwierdzany u dzieci zamieszkujących kraje tropikalne. W badaniach doświadczalnych niedobór magnezu zmienił absorpcję ceru [12, 13]. Antagonista serotoniny – metysergid, i cyostatyk – adriamycyna, także wpływają na proces włóknienia [9]. W obrazie klinicznym EMF dominuje niewydolność serca. Eozynofilię stwierdza się rzadko. Wykazano, że występowanie eozynofilii jest najczęstsze w początkowej fazie choroby, a jej częstość zmniejsza się wraz z zaawansowaniem niewydolności serca [11].

Pojęcie „choroba endomiokardialna” zostało wprowadzone przez Olsena i Spry’a w 1985 r. dla podkreślenia, że obie choroby prowadzą do zajęcia wsierdza i wtórnego włóknienia mięśnia sercowego, a istotnym wspólnym czynnikiem patogenetycznym jest eozynofilia [14].

Objawy kliniczne

Chorzy z hipereozynofilią mają objawy ogólne oraz objawy ze strony zajętych narządów. Osoby te skarżą się na duszność, bóle w klatce piersiowej, suchy kaszel, osłabienie, bóle mięśni i stawów oraz brak apetytu z towarzyszącym spadkiem masy ciała. Może występować gorączka, hepatosplenomegalia u chorych z białaczką eozynofilową, zajęcie układu nerwowego. Najczęściej dochodzi do zmian w obu komorach serca. W zależności od zajęcia narządów wyróżnia się trzy grupy chorych. W przypadku izolowanego zajęcia układu oddechowego (nacieki zwiewne w płucach) rokowanie jest dobre, chorzy ci zazwyczaj dobrze reagują na sterydoterapię. W kolejnej grupie stwierdza się zajęcie serca i ośrodkowego układu nerwowego – tu rokowanie jest gorsze. Najrzadziej występuje białaczka eozynofilowa i chorzy z tej grupy rokują najgorzej [15].

Włóknienie endomiokardialne najczęściej przebiega z zajęciem obu komór serca, a może także przebiegać jako izolowana lub dominująca niewydolność lewokomorowa serca albo jako izolowana lub dominująca niewydolność prawokomorowej i prawokomorowej występuje obrzęk twarzy, wytrzeszcz gałek ocznych, poszerzenie żył szyjnych i palce pałeczkowate. W badaniu przedmiotowym stwierdza się hepatosplenomegalię, płyn w jamie brzusznej, a osłuchowo III ton serca i szmer skurczowy nad zastawką trójdzielną, który powstaje w wyniku jej niedomykalności. Chorzy z niewydolnością lewej komory (LV) serca skarżą się na duszność i *orthopnoe*. W badaniu fizykalnym słyszalny jest miękki, krótki szmer skurczowy nad zastawką mitralną, wczesnorozkurczowy trzask otwarcia zastawki mitralnej, a w zaawansowanej niewydolności serca składowa płucna II tonu serca jest głośnie. Niedomykalność zastawki mitralnej jest wynikiem zwłóknienia i przyrośnięcia tylnego płata zastawki mitralnej do zmienionego wsierdza LV. Wodobrzusze z niewielkimi obrzękami kończyn dolnych jest cechą charakterystyczną schyłkowej postaci EMF, niezależnie od tego, która komora jest zajęta. W EMF opisywane są trzy typy niewydolności lewokomorowej. W pierwszym typie zajęty jest koniuszek LV i aparat podzastawkowy, czego rezultatem jest duża niedomykalność mitralna. Kolejny typ charakteryzuje się zarastaniem światła komory, co istotnie upośledza objętość wyrzutową LV. W typie tym niedomykalność zastawki mitralnej także może być istotna. Trzeci typ dotyczy aparatu podzastawkowego [2, 14]. Ryzyko nagłej śmierci sercowej z powodu zaburzeń rytmu czy zatorowości jest zwiększone, jednak najczęstszą przyczyną zgonu jest zaawansowana niewydolność serca. Powikłania zakrzepowo-zatorowe częściej występują w przebiegu HES [12, 16].

Badania dodatkowe

Elektrokardiogram

W EKG występuje niski woltaż zespołów QRS (prawdopodobnie w wyniku współlistniającego wysięku w osierdziu), niespecyficzne zmiany odcinka ST i ujemne załamki T. W niewydolności prawokomorowej stwierdza się zespoły qR w odprowadzeniach V₁ oraz wysokie załamki P. W lewokomorowej niewydolności serca występują cechy przerostu LV i nadciśnienia płucnego, szerokie załamki P. Ponadto pierwszym elektrokardiograficznym symptomem EMF może być migotanie przedsionków obecne w 7,2–50% przypadków. Migotanie przedsionków częściej występuje w przebiegu włóknienia prawej komory serca, wykazuje związek z gorszym rokowaniem i wpływa na większą śmiertelność [17]. W niektórych przypadkach występują groźne komorowe zaburzenia rytmu.

Zdjęcie rentgenowskie

Zdjęcie RTG klatki piersiowej może nie ujawniać patologii bądź może przedstawiać powiększoną sylwetkę serca, powiększone przedsionki, cechy nadciśnienia płucnego i zastoiny żylnej. Mogą być obecne zwapnienia nasierdziowe wnikaające w głąb mięśnia sercowego.

Badanie echokardiograficzne

W badaniu echokardiograficznym stwierdza się powiększone przedsionki, prawidłową bądź zwiększoną grubość mięśnia sercowego, obniżoną objętość rozkurczową komór w wyniku zarośnięcia koniuszka lub drogi napływu w prawej lub lewej komorze, wzmocnione echo powierzchni wsierdzia. Mięśnie brodawkowate tylne i struny ścięgna mogą być zaangażowane w proces włóknienia. W badaniu dopplerowskim stwierdza się niedomykalność zastawek przedsionkowo-komorowych oraz cechy utrudnionego napętniania. Frakcja wyrzutowa LV jest obniżona w schyłkowej fazie choroby. Zwraca uwagę obecność skrzeplin, szczególnie w koniuszku, a także w przedsionkach. Może być obecny płyn w worku osierdziowym [18].

Rezonans magnetyczny serca

W ostatnich latach rezonans magnetyczny (MR) serca stał się istotnym narzędziem diagnostycznym. W MR widoczne są niepowiększone lub o zmniejszonej objętości komory, poszerzenie przedsionków, żyły główne i wątrobowe. Rezonans magnetyczny pomaga przede wszystkim różnicować EMD z zaciskającym zapaleniem osierdzia. Prawidłowe osierdzie widoczne jest dobrze w sekwencjach spin-echo T1 jako linia hipointensywna o grubości ok. 2 mm. Grubość osierdzia powyżej 4 mm nasuwa podejrzenie zaciskającego zapalenia osierdzia [19]. Po podaniu dożylnym gadoliny w przypadku procesu włóknienia jej wychwyty jest zwiększony, co widoczne jest jako obszar hiperintensywny. Ponadto stwierdza się dłuższe zaleganie kontrastu w obszarach objętych włóknieniem.

Badanie hemodynamiczne

Obecnie nie ma wskazań do badania hemodynamicznego w EMD. W przeszłości można było stwierdzić podwyższone ciśnienie żyłne w jednym lub obu przedsionkach, z charakterystycznym zapisem w kształcie litery M lub W, niewiele podwyższone skurczowe ciśnienie w prawej komorze oraz wysokie ciśnienie napętniania lewej lub prawej komory. Szybki wzrost ciśnienia w okresie wczesnego rozkurczu i *plateau* rozkurczowe są charakterystyczne dla RCM (tzw. objaw pierwiastka kwadratowego) [2, 14]. Rzut serca jest zmniejszony.

Badanie anatomopatologiczne

W badaniu autopsyjnym stwierdza się prawidłowej wielkości lub powiększone serce, waga zależy od przerostu i waha się od ok. 190 g nawet do 680 g. Typowy obraz serca to niepowiększone komory i poszerzone przedsionki. Charakterystyczne jest pogrubienie wsierdzia oraz złoży włóknika w jednej lub obu komorach, szczególnie w koniuszku serca i zachyłkach za mięśniami brodawkowatymi. W zależności od aktywności procesu włóknienia zajęta jest droga napływu komory, zwyrodnieniu ulegają mięśnie brodawkowate, nici ścięgna i płatki zastawek serca. Często występują skrzepliny w jamach serca, szczególnie w prawym przedsionku.

Biopsja mięśnia sercowego

Zgodnie ze stanowiskiem AHA, ACC i ESC w niewydolności serca przebiegającej z eozynofilią można rozważyć wykonanie biopsji endomiokardialnej. Dotyczy to sytuacji odmiennych klinicznie, przebiegających zwykle ze skurczową niewydolnością serca, gdy szukamy eozynofilowego zapalenia mięśnia sercowego. U chorych z RCM można rozważyć biopsję, gdy na podstawie innych badań nie potrafimy ustalić przyczyny choroby. Obecnie nie ma wskazań do wykonywania biopsji w EMD. W biopsjach mięśnia sercowego stwierdzano włóknienie miokardium z przerostem kardiomiocytów, pogrubienie wsierdzia i selektywny wzrost syntezy kolagenu typu I. Ponadto może być obecny naciek zapalny.

Włóknienie endomiokardialne należy odróżniać od fibroelastozy wsierdzia, występującej we wczesnym dzieciństwie, charakteryzującej się pogrubieniem wsierdzia ściennego głównie LV, wtórnym do rozrostu tkanki włóknistej i sprężystej. Często wiąże się ona z wadami wrodzonymi, a pewne dane sugerują etiologiczną rolę zakażenia wirusowego, w szczególności wirusem świnki [1].

Leczenie

U chorych z hipereozynofilią reaktywną wykrycie przyczyny choroby (infestacji pasożytniczej) prowadzi do zastosowania celowanego leczenia. Nie ma badań kontrolowanych, niemniej uważa się, że u chorych z hipereozynofilią o nieznaną przyczynę i u chorych z zajęciem

Tabela I. Różnicowanie włóknienia endomiokardialnego (EMF) i zespołu hipereozynofilii (HES)

	EMF	HES
Obszar występowania	klimat tropikalny	klimat umiarkowany
Wiek	dzieci, młodzi dorośli	dorośli
Niski status socjalno-ekonomiczny, niedożywienie	często	rzadko
Zajęte narządy	mięsień sercowy	mięsień sercowy i inne narządy
Incydenty zakrzepowo-zatorowe	rzadko	często

serca w przebiegu HES należy zastosować krótkotrwałą sterydoterapię (1–5 dni, prednizon w dawce 1 mg/kg/dzień) i ocenić, czy leczenie to redukuje eozynofilię. Jeśli eozynofilia ulega zmniejszeniu pod wpływem sterydów, to należy zredukować powoli dawkę prednizonu do takiej, która utrzymuje prawidłową liczbę eozynofili. Takie postępowanie we wczesnej fazie choroby może zapobiec progresji zajęcia mięśnia sercowego. Chorzy z aberracją chromosomalną *FIP1L1-PDGFR* i osoby z chorobami rozrostowymi szpiku (białaczkami) powinni być niezwłocznie diagnozowani i leczeni przez hematologa. Lekiem pierwszego rzutu jest inhibitor kinazy tyrozynowej (imatinib), który skutecznie zmniejsza eozynofilię i w ten sposób może również zatrzymać postęp włóknienia endomiokardialnego [20]. Standardowe leczenie niewydolności serca nie ma istotnego wpływu; z wyjątkiem chorych, którzy mają objawy retencji płynów, stosujemy zwykle 1–2 diuretyki o różnym mechanizmie działania. Naktucie jamy brzusznej i ewakuację płynu można rozważać u osób z wodobrzuszem. U chorych z zaburzeniami rytmu można stosować beta-bloker. Digoksyna może być dodatkowo pomocna w kontroli częstotliwości rytmu serca. U osób z EMF obecność skrzepliny w LV jest wskazaniem do leczenia przeciwzakrzepowego przez 6 miesięcy. U chorych z HES w razie obecności skrzeplin w komorach serca należy wdrożyć leczenie przeciwkrzepliwe, ale nie wykazano, aby takie postępowanie zapobiegało powikłaniom zatorowym. Endokardiektomia mająca na celu usunięcie obszaru zwłókniałego wsierdza i operacja naprawcza aparatu zastawkowego są najkorzystniejszymi metodami leczenia zalecanymi u chorych w III/IV klasie wg NYHA [21–23]. Niekiedy może być konieczne wszczęcie zastawek przedsionkowo-komorowych, co znacznie pogarsza wyniki odległe [22, 24]. Schneider i wsp. prowadzili obserwacje odległe osób leczonych operacyjnie [25]. Leczenie operacyjne zwiększało średni czas przeżycia. Moraes i wsp. wykazali, że w późnym okresie pooperacyjnym 45,2% operowanych było w I lub II klasie czynnościowej wg NYHA, a 55% osób miało szansę 17-letniego przeżycia [24]. W RCM przebiegającej z matym rzutem serca leczeniem z wyboru jest transplantacja serca [24, 25].

Rokowanie

Rokowanie jest ostrożne ze względu na postępującą niewydolność serca i możliwość nagłego zgonu sercowego. Leczenie operacyjne istotnie wydłuża przeżycie cho-

rych z EMF. Wczesne rozpoznanie schorzenia ma wpływ na jego przebieg i rokowanie.

Podsumowanie

Choroba endomiokardialna nie jest częstym schorzeniem. Należy o niej pamiętać szczególnie u osób odwiedzających kraje tropikalne, z wywiadem zakażeń pasożytniczych, objawami niewydolności serca i eozynofilią. Ze względu na możliwość zahamowania procesu włóknienia i postępu choroby istotna jest wczesna diagnostyka i szybkie wdrożenie leczenia.

Piśmiennictwo

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270-6.
- Lubiszewska B. Zespół hipereozynofilii. *Kardiologia Polska* 1998; 31: 312-21.
- Bilińska ZT, Bilińska M, Grzybowski J, et al. Unexpected eosinophilic myocarditis in a young woman with rapidly progressive dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2002; 86: 295-7.
- Griffin JH, Leung J, Bruner RJ, et al. Discovery of a fusion kinase in EOL-1 cells and idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7830-5.
- Chopra P, Narula J, Talwar KK, et al. Histomorphologic characteristics of endomyocardial fibrosis: an endomyocardial biopsy study. *Hum Pathol* 1990; 21: 613-6.
- Hayashi T, Okamoto F, Terasaki F, et al. Ultrastructural and immunohistochemical studies on myocardial biopsies from a patient with eosinophilic endomyocarditis. *Cardiovasc Pathol* 1996; 5: 105-12.
- Silberstein DS. Eosinophil function in health and disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 47-77.
- Mayosi BM. Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa. *Heart* 2007; 93: 1176-83.
- Kartha CC. Endomyocardial fibrosis: a case for the tropical doctor. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 636-43.
- Sliwa K, Damasceno A, Mayosi BM, et al. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation* 2005; 112: 3577-83.
- Andy JJ, Ogunowo PO, Akpan NA, et al. Helminth associated hypereosinophilia and tropical endomyocardial fibrosis (EMF) in Nigeria. *Acta Trop* 1998; 69: 127-40.
- Mocumbi AO, Yacoub S, Yacoub MH. Neglected tropical cardiomyopathies: II. Endomyocardial fibrosis: myocardial disease. *Heart* 2008; 94: 384-90.
- Rutakingirwa M, Ziegler JL, Newton R, et al. Poverty and eosinophilia are risk factors for endomyocardial fibrosis (EMF) in Uganda. *Trop Med Int Health* 1999; 4: 229-35.

14. Rużyłto W, Bilińska ZT, Lubiszewska B. Aspekty kliniczne i morfologiczne kardiomiopatii restrykcyjnej. *Kardiologia Polska* 1989; 32: 494-507.
15. Sen T, Ponde CK, Udawadia ZF. Hypereosinophilic syndrome with isolated Loeffler's endocarditis: complete resolution with corticosteroids. *J Postgrad Med* 2008; 54: 135-7.
16. Seth S, Thatai D, Sharma S, et al. Clinico-pathological evaluation of restrictive cardiomyopathy (endomyocardial fibrosis and idiopathic restrictive cardiomyopathy) in India. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 723-9.
17. Barretto ACP, Mady C, Nussbacher A, et al. Atrial fibrillation in endomyocardial fibrosis is a marker of worse prognosis. *Int J Cardiol* 1998; 67: 19-25.
18. Berensztein CS, Pineiro D, Marcotegui M, et al. Usefulness of echocardiography and doppler echocardiography in endomyocardial fibrosis. *Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 385-92.
19. Masui T, Finck S, Higgins CB. Constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1992; 182: 369-73.
20. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1201-14.
21. Metras D, Coulibaly AO, Ouattara K, et al. Endomyocardial fibrosis: early and late results of surgery in 20 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 52-64.
22. Tang A, Karski J, Butany J, et al. Severe mitral regurgitation in acute eosinophilic endomyocarditis: repair or replacement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004; 3: 406-8.
23. Joshi R, Abraham S, Kumar AS. New approach for complete endocardectomy in left ventricular endomyocardial fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 40-2.
24. Moraes F, Lapa C, Hazin S, et al. Surgery for endomyocardial fibrosis revisited. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 309-13.
25. Schneider U, Jenni R, Turina J, et al. Long term follow up of patients with endomyocardial fibrosis: effects of surgery. *Heart* 1998; 79: 362-7.