

Presentazione del Documento di consenso

(G Ital Cardiol 2009; 10 (Suppl 1-9): 55-175)

Finalità del documento

La moderna diagnostica anatomo-patologica si basa sempre più frequentemente sull'utilizzo di piccoli campioni ottenuti mediante metodiche biottiche, sia per la diagnosi che per le ulteriori caratterizzazioni patologiche. Un impiego più razionale ed idoneo della biopsia endomiocardica (BEM) favorirebbe analoghi progressi anche nel campo della patologia miocardica.

Mentre è ampiamente riconosciuto il ruolo fondamentale della BEM nel monitoraggio del paziente sottoposto a trapianto cardiaco, restano controversi gli atteggiamenti sull'impiego di tale indagine nella diagnosi delle patologie miocardiche e le attese sul reale contributo che essa è in grado di apportare alla gestione clinica complessiva dei pazienti.

La variabilità delle indicazioni alla BEM risente in modo troppo significativo delle consuetudini dei diversi Centri specializzati nella diagnosi e cura delle cardiomiopatie (CMP) e dello scompenso cardiaco, per cui si assiste a considerevoli ed opinabili difformità nel ricorrere a tale indagine, con il rischio di sopravvalutarne o sottostimarne le potenzialità diagnostiche.

In ragione di ciò, l'Associazione per la Patologia Cardiovascolare Italiana ed il Gruppo di Studio di Anatomia e Patologia Cardiovascolare della Società Italiana di Cardiologia hanno promosso l'istituzione di un gruppo di lavoro sulla definizione del ruolo della BEM nella diagnosi delle CMP, delle patologie aritmiche e neoplastiche cardiache e nel monitoraggio dopo trapianto cardiaco, avente come obiettivi fondamentali quelli di:

- collocare in modo appropriato l'impiego della BEM nel contesto delle odierne strategie diagnostiche per le malattie cardiache, tenendo conto delle più recenti acquisizioni cliniche e della disponibilità di nuove tecniche di caratterizzazione tissutale, in particolare delle indagini molecolari;
- formulare raccomandazioni sull'impiego clinico e la modalità di gestione della BEM che si avvalgano in modo integrato delle competenze cardiologiche ed anatomo-pa-

tologiche, al fine di attivare percorsi diagnostico-terapeutici capaci di incidere favorevolmente sulla pratica clinica;

- delineare alcune caratteristiche qualificanti dei Centri cardiologici ed anatomo-patologici, in grado di garantire la massima sicurezza nell'espletamento della BEM e la completezza delle informazioni diagnostiche ottenibili.

La metodologia di lavoro per individuare raccomandazioni efficaci ed appropriate nei differenti contesti clinici è stata quella di integrare le informazioni derivanti dalla revisione della letteratura sul ruolo diagnostico della BEM e dalla pratica clinica con le più recenti linee guida¹⁻⁷.

Si è giunti quindi a redigere un documento di consenso fra patologi cardiovascolari e cardiologi, ad uso principalmente diagnostico, rivolto in specifico a:

- cardiologo clinico,
- cardiologo emodinamista,
- anatomo-patologo,
- cardiocirurgo.

Il documento non tratterà le problematiche specifiche delle indicazioni alla BEM in età pediatrica.

Introduzione

Nel corso degli ultimi quattro decenni, la BEM è andata diffondendosi progressivamente nella pratica clinica e, grazie alle innovazioni tecnologiche resesi via via disponibili, ha apportato un significativo progresso nel campo della diagnostica cardiovascolare. Tuttavia, trattandosi di un'indagine invasiva e, come tale, non scevra da rischi e complicità, è necessaria un'attenta valutazione preliminare di quale possa essere il suo effettivo contributo, sia in termini prettamente diagnostici che di potenziali ricadute prognostiche e terapeutiche.

Già in passato alcuni autori avevano sottolineato l'utilità della BEM in numerose affezioni cardiache, in particolare nelle CMP, nel monitoraggio del paziente trapiantato, nella cardiotoxicità da farmaci e nelle neoplasie^{1,2,8-11}, mentre altri ne avevano evidenziato i limiti al di fuori di un contesto di ricerca cli-

nica, enfatizzando le scarse ricadute pratiche di tale metodica invasiva in termini di accuratezza diagnostica e di scelte terapeutiche^{12,13}.

Studi più recenti^{14,15} hanno rivalutato l'importanza della BEM nei pazienti con CMP ad eziologia sconosciuta, segnalando un incremento della sensibilità diagnostica rispetto alla valutazione clinico-strumentale standard, con particolare riguardo alla miocardite, all'amiloidosi e ad altre forme specifiche. Altri studi hanno sottolineato anche il ruolo della BEM nel fornire utili informazioni sulle malattie del miocardio dal punto di vista prognostico-terapeutico¹⁶⁻¹⁸ e patogenetico¹⁹. Peraltro, a testimonianza di quanto persistente sia la controversia sul ruolo della BEM, lavori altrettanto recenti ne propongono un impiego limitato nella diagnosi delle miocarditi/CMP infiammatorie, avanzando riserve sulla sua reale utilità nella pratica clinica^{20,21}.

Va inoltre menzionato il ruolo non secondario di tale indagine in alcune patologie aritmiche²²⁻²⁸ ed il contributo, spesso dirimente, che la BEM può apportare alla diagnostica delle masse neoplastiche intracardiache e soprattutto alla loro caratterizzazione prognostica, per quanto in letteratura vengano riportati solo casi singoli o casistiche molto limitate²⁹⁻³⁷.

Ovviamente, il ruolo della BEM rimane indiscusso nel monitoraggio dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.

C'è ancora un aspetto tuttora molto sottostimato dalla letteratura, comprese le recenti linee guida⁵, da evidenziare: l'accuratezza dell'analisi patologica aumenta considerevolmente se all'esame istologico tradizionale vengono affiancate altre metodologie e tecniche di indagine tissutale (metodiche immunoistochimiche, molecolari, proteomiche, ultrastrutturali) in grado di aumentarne significativamente sensibilità e specificità. Valgano al riguardo due esempi:

1. la diagnosi accurata delle miocarditi infettive richiede che un numero rappresentativo di prelievi venga sottoposto a completa analisi istopatologica tradizionale, immunoistochimica (sottopopolazioni linfocitarie, HLA, C3-C4) e virologica molecolare (studio della presenza/persistenza di genoma virale con riferimento a virus a RNA e DNA). È stato infatti evidenziato come la BEM non riesca ad inquadrare tutti i casi di miocardite se si utilizzano i correnti criteri diagnostici istologici³⁸. L'applicazione delle indagini immunoistochimiche (che consentono l'identificazione della composizione degli infiltrati infiammatori, la loro più adeguata quantificazione e la valutazione dell'espressione miocardica di markers di attivazione immunologica) accresce le possibilità interpretative, particolarmente nei casi di "miocardite cronica" sostenuta prevalentemente da meccanismi autoimmunitari³⁹⁻⁴⁵. Non si può, inoltre, prescindere dall'applicazione delle indagini molecolari, in particolare delle tecniche di amplificazione genica quali la reazione polimerasica a catena (PCR), quantitativa (*real-time PCR*) o qualitativa (*nested-PCR*), che rappresentano oggi metodiche altamente sensibili per individuare anche poche copie di genoma virale eventualmente presenti nel tessuto della BEM. L'analisi di sequenza e l'identificazione di forme replicanti virali sono infatti sempre più utilizzate per l'esatta caratterizzazione degli agenti infettivi⁴⁶⁻⁵¹. L'esclusione dell'eziologia virale

è, inoltre, un prerequisito necessario per poter considerare una miocardite come immuno-mediata (sia anti-corpo che celluloso-mediata)⁴⁵ e scegliere la strategia terapeutica più appropriata;

2. la diagnosi generica di amiloidosi cardiaca non è oggi più sufficiente: bisogna approfondire l'aspetto eziologico per disporre di informazioni prognostiche e poter intervenire con terapie specifiche. In questo impiego, quindi, lo studio patologico non può limitarsi alla sola diagnosi della presenza o meno della patologia a livello cardiaco, ma deve cercare di fornire un contributo all'identificazione del tipo di amiloide, sia con la caratterizzazione immunoistochimica della componente fibrillare maggiore presente nei depositi tissutali sia, nei casi dubbi o più complessi, utilizzando tecniche molecolari⁵²⁻⁵⁶.

Tecnica di esecuzione e complicanze

Tecnica di esecuzione

L'attuale tecnica di esecuzione della BEM prevede il posizionamento, per via percutanea e sotto controllo fluoroscopico, di un introduttore all'interno delle camere cardiache⁵⁷. Ciò consente il rapido e sicuro avanzamento del biotomo, catetere rigido e potenzialmente traumatico dotato all'estremità distale di una pinza, attraverso i vasi. L'impiego dell'introduttore consente pertanto l'agevole esecuzione di prelievi multipli, essenziali per conferire alla metodica una più elevata sensibilità diagnostica.

Con tecnica analoga, il prelievo di tessuto può essere eseguito rispettivamente a livello del ventricolo destro o di quello sinistro mediante approccio venoso anterogrado (giugulare, succlavia, femorale) od arterioso retrogrado (brachiale, femorale); la scelta è subordinata al tipo di patologia ed alla sicurezza di esecuzione. Sebbene la biopsia ventricolare destra (setto interventricolare) sia probabilmente la più utilizzata, l'esecuzione del prelievo di tessuto miocardico del ventricolo sinistro (parete libera), pur potenzialmente associata al verificarsi di complicanze emboliche sistemiche, presenta teoricamente un basso rischio di perforazione cardiaca e tamponamento pericardico grazie al maggior spessore delle pareti della camera sinistra.

Nei processi patologici con presumibile interessamento diffuso del muscolo cardiaco, le alterazioni riscontrate vengono ritenute rappresentative dell'intero miocardio^{58,59}. Poche sono le indicazioni specifiche alla BEM ventricolare sinistra e riguardano patologie del miocardio ad esclusiva o preferenziale localizzazione in tale sede, come ad esempio alcune forme di patologia endomiocardica o i casi di coinvolgimento miocardico in corso di sclerodermia, terapia radiante toracica o mediastinica.

Per una migliore definizione anatomica del sito di prelievo, più recentemente è stato suggerito l'impiego associato di tecniche non invasive di imaging cardiaco, come la risonanza magnetica (RM), l'ecocardiografia ed il mappaggio elettroanatomico^{24,25,60}.

Alcuni autori hanno suggerito l'impiego dell'ecocardiografia, in particolare nei pazienti cardiotrapiantati, che consentirebbe un accurato posizionamento intracardiaco del biotomo senza l'impiego di radiazioni ionizzanti ed una diagnosi in tempo reale di un'eventuale perforazio-

ne^{61,62}. Nei casi di sospetta miocardite, la RM nucleare con gadolinio potrebbe essere di aiuto nel guidare e mirare i prelievi biopistici al fine di aumentare la sensibilità diagnostica della metodica⁶³.

Complicanze

In mani esperte, la procedura della BEM è relativamente sicura. Le complicanze possono essere emorragiche e vascolari, in relazione alla sede di puntura venosa o arteriosa, aritmiche oppure secondarie a perforazione delle camere cardiache o dei grossi vasi.

La più estesa casistica mondiale, pubblicata nel 1980 su oltre 6000 procedure⁶⁴, ha indicato un rischio di perforazione cardiaca dello 0.4% e di morte dello 0.03% dei casi.

Una casistica più recente sull'incidenza di complicanze della BEM in un gruppo selezionato di pazienti affetti da CMP (546 procedure) ha confermato un rischio di perforazione cardiaca dello 0.5%, riportando però un rischio di mortalità più elevato (0.4%)⁶⁵.

Un articolo di recentissima pubblicazione riguardante 3048 BEM ventricolari destre eseguite mediante approccio dalla vena femorale destra in pazienti non trapiantati ha segnalato un rischio di tamponamento cardiaco con necessità di pericardiocentesi dello 0.12% ed un rischio di mortalità dello 0%⁶⁶.

L'evoluzione della tecnica e dei materiali ha quindi ridotto i rischi procedurali e di morte. Il rischio di perforazione risulta più basso in pazienti sottoposti precedentemente a trapianto cardiaco, grazie alla pericardite adesiva post-operatoria^{67,68}. Mentre il tamponamento cardiaco richiede frequentemente l'immediata esecuzione di una pericardiocentesi, complicanze minori della procedura (quali aritmie ventricolari ipercinetiche non sostenute, blocchi atrio-ventricolari od intraventricolari o reazioni neuromediate) sono generalmente transitorie ed a risoluzione rapida e spontanea. La possibilità di tali complicanze rende comunque opportuna l'esecuzione del prelievo biopistico in ambiente protetto (sala di emodinamica, terapia intensiva e pronto intervento chirurgico).

Nella Tabella 1 vengono riportate le principali complicanze della BEM.

Tabella 1. Principali complicanze della biopsia endomiocardica.

| |
|--|
| Legate alla puntura vascolare |
| Ematoma |
| Fistola artero-venosa |
| Pseudoaneurisma |
| Reazione vaso-vagale |
| Pneumotorace (durante la puntura venosa giugulare o succlavia) |
| Trombosi venosa profonda |
| Procedurali |
| Blocco atrioventricolare |
| Aritmie ipercinetiche sopraventricolari |
| Aritmie ipercinetiche ventricolari |
| Embolia sistemica (in corso di biopsia ventricolare sinistra; infrequente l'embolia paradossa in corso di biopsia ventricolare destra) o polmonare |
| Perforazione/tamponamento cardiaco |
| Perforazione di grossi vasi |
| Lesione della valvola tricuspide |

Indicazioni cliniche e selezione dei pazienti

Le indicazioni alla BEM debbono fondarsi ed emergere dal quadro clinico del paziente e dalla valutazione dei suoi segni e sintomi. La BEM è un esame che va collocato ad un livello avanzato dell'iter diagnostico, quando le altre indagini clinico-strumentali di base hanno già escluso alcune patologie ed indirizzato in modo più mirato il sospetto diagnostico.

Le principali condizioni cliniche che richiedono la BEM sono rappresentate da:

- scompenso cardiaco,
- disturbi del ritmo,
- masse cardiache,
- trapianto cardiaco.

In considerazione dell'invasività della metodica e dei conseguenti rischi procedurali, nonché dei suoi costi, appare opportuna un'accurata selezione dei pazienti candidabili alla BEM¹⁸. I rapporti rischio-beneficio e costo-beneficio consigliano l'esecuzione dei prelievi biopistici nei pazienti con sindromi cliniche maggiori, identificabili sulla base del grado di compromissione emodinamica, della severità della disfunzione ventricolare sinistra o del quadro aritmico. Riteniamo che, per praticare un'efficace selezione dei pazienti e formulare indicazioni appropriate all'effettuazione della BEM, occorra valutare attentamente i seguenti aspetti:

1. *gli effetti della BEM sulla gestione clinica complessiva del paziente.* L'obiettivo principale di una procedura diagnostica è senza dubbio l'accertamento o l'esclusione di una patologia, ma gli aspetti che concorrono a definirne la validità in termini di efficacia clinica complessiva⁶⁹ sono molteplici ed includono anche:
 - il contributo apportato alle scelte terapeutiche ed alla stratificazione prognostica,
 - la guida al successivo programma diagnostico,
 - il monitoraggio dell'evoluzione clinica della malattia e dell'efficacia del programma terapeutico,
 - l'aumento delle conoscenze sulla malattia per prospettive terapeutiche.
2. *la potenzialità diagnostiche della BEM nelle differenti patologie cardiache.* Poiché i dati riportati in letteratura sulla sensibilità e specificità della BEM nelle varie patologie non sono esaustivi o comprovati da casistiche sufficientemente numerose, per definire il livello di contributo diagnostico offerto da questa indagine in una determinata patologia, abbiamo fatto riferimento al *grading* seguente:
 - diagnosi di certezza (quadro diagnostico di una determinata patologia),
 - diagnosi di probabilità (quadro altamente suggestivo per la diagnosi di una determinata patologia),
 - diagnosi di possibilità (quadro compatibile con la diagnosi di una determinata patologia o con il quadro segnalato dal clinico),
 - quadro aspecifico.

Va notato che, anche nell'ambito dei quadri aspecifici, la valorizzazione di alcuni elementi istologici rispetto ad altri può essere di aiuto nell'indirizzare maggiormente la diagnosi⁷⁰.

Oltre alla possibilità della BEM di identificare in positivo la presenza di una patologia, va sottolineato il suo ruolo

lo nella diagnosi differenziale, cioè nell'escludere alcune patologie.

Nella Tabella 2 sono riportate in modo analitico le potenzialità diagnostiche della BEM in varie condizioni patologiche che il clinico sospetta o vuole escludere, le ulteriori informazioni che essa può apportare nelle condizioni specifiche e gli standard diagnostici disponibili per quelle patologie.

3. *Contesto clinico (scenari clinici)*. Riteniamo che i contesti clinici in cui il cardiologo può indirizzarsi ad effettuare una BEM possano fondamentalmente essere ricondotti a due evenienze:

a) condizioni patologiche ad eziologia non individuata, in cui la valutazione clinico-strumentale standard non ha fornito elementi sufficienti per orientare la diagnosi. Gli scenari clinici generali tipici sono rappresentati da:

- scompenso cardiaco di recente insorgenza (<6 mesi)^{71,72}: pazienti con sintomi cardiovascolari ad esordio acuto;
- aritmie ipocinetiche o ipercinetiche ventricolari maggiori;
- scompenso cardiaco cronico^{71,72}:
 - CMP con fenotipo dilatativo-ipocinetico,
 - CMP con fenotipo ipertrofico-restrittivo.

b) condizioni patologiche in cui il sospetto clinico è fortemente indirizzato, per cui alla BEM si richiede:

- la conferma diagnostica,
- informazioni eziologiche più specifiche,
- ulteriori informazioni utili dal punto di vista prognostico e terapeutico⁷³⁻⁷⁷.

Vanno ricondotte a tale contesto principalmente le richieste relative alle CMP specifiche (amiloidosi, emocromatosi, miocarditi, ecc.), all'accertamento dell'eventuale coinvolgimento cardiaco in corso di malattie sistemiche o di patologie con interessamento multiorgano ed alle masse a sviluppo endocavitario.

Se si prendono come riferimento i classici livelli di evidenza (A, B e C) previsti dalla terminologia classica delle linee guida, per la BEM ci si deve limitare alle classi B e C: per tale tecnica diagnostica, infatti, ci si deve basare prevalentemente su serie di casi-controllo, registri, casistiche spesso poco numerose di singoli Centri ed opinioni di esperti, mancando studi clinici randomizzati e controllati.

Risulta quindi, al momento, problematico fare ricorso alle classi di raccomandazione usualmente utilizzate⁵. Riteniamo però utile che il clinico possa fare riferimento, nella pratica, ad un *grading* di indicazioni la cui formulazione deve tenere in conto ed integrare:

- le potenzialità diagnostiche della BEM,
- gli altri standard diagnostici disponibili,
- gli specifici scenari clinici,
- le ricadute sulla gestione clinica complessiva del paziente.

Abbiamo quindi utilizzato il *grading* seguente, che ci sembra possa soddisfare tali esigenze:

- *grado 1*: non esistono metodiche alternative capaci di fornire una diagnosi di certezza. Le ricadute cliniche della diagnosi sono certe;
- *grado 2a*: non esistono metodiche alternative capaci di fornire una diagnosi di certezza. Le ricadute cliniche della diagnosi sono incerte;

- *grado 2b*: non esistono metodiche alternative capaci di fornire una diagnosi di certezza. Non ci sono ricadute cliniche certe, ma solo conoscitive;
- *grado 3*: esistono metodiche diagnostiche alternative capaci di fornire una diagnosi di certezza.

Nella Tabella 3 sono riportati in dettaglio gli scenari clinici delle varie condizioni patologiche sospettate ed i relativi gradi di raccomandazione^{5,44,45,48,73-76,78-102}.

Limiti della metodica, problematiche ed accorgimenti

Da un punto di vista tecnico, la BEM presenta un limite di sensibilità diagnostica comune a tutte le metodiche biopatiche nei confronti di patologie multi-microfocali. Esiste pertanto la possibilità di risultati falsi negativi conseguenti ad un errore di campionamento, la cui reale incidenza non è nota^{49,103,104}.

È possibile ottimizzare l'accuratezza diagnostica della BEM con l'applicazione di alcuni accorgimenti che debbono valere come regole generali.

Attinenti al cardiologo:

- *eseguire la BEM secondo un timing appropriato*, particolarmente in alcune condizioni patologiche come le miocarditi. Nei casi di sospetta miocardite, infatti, la biopsia va eseguita nelle fasi precoci della malattia in quanto la scomparsa dei tradizionali segni istologici di infiammazione può avvenire in tempi molto brevi¹⁰⁵. Pertanto, vanno attentamente valutati elementi clinico-anamnestici quali l'intervallo esordio-diagnosi di scompenso cardiaco ed i dati ecocardiografici relativi a dimensioni e funzione ventricolare sinistra: una prolungata storia di scompenso cardiaco ed una marcata dilatazione o una disfunzione ventricolare sinistra in fase avanzata riducono la probabilità di una diagnosi istologica di miocardite¹⁸. Nei pazienti con scompenso cardiaco di recente insorgenza e/o sospetto clinico di miocardite, un infiltrato flogistico è riscontrabile in una percentuale variabile tra lo 0% ed il 67%^{57,58}: è probabile che in casi non selezionati sospetti per miocardite tale incidenza si aggiri intorno al 15%¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Le principali caratteristiche clinico-strumentali che accrescono la probabilità pre-test di miocardite sono la recente insorgenza del quadro clinico, una dilatazione ventricolare sinistra assente o lieve-moderata, una cinetica segmentaria ventricolare sinistra disomogenea a distribuzione non coronarica, l'assenza di turbe avanzate della conduzione intraventricolare sinistra, la presenza di versamento pericardico;
- *eseguire un campionamento biopatico adeguato* con l'esecuzione di prelievi multipli ed in sedi diverse (possibilmente guidati da metodiche di imaging) al fine di incrementare la sensibilità diagnostica della metodica⁴⁹;
- *contestualizzare la BEM in un programma diagnostico completo*, che sia in grado di portare ad un sospetto eziologico mirato, per valorizzare gli aspetti morfologici e giungere ad una diagnosi di certezza.

Attinenti al patologo:

- *affrontare un training formativo specifico presso Centri specializzati*;

Tabella 2. Ruolo e livello di contributo diagnostico della biopsia endomiocardica (BEM) nelle patologie più frequentemente oggetto di richiesta di valutazione istologica ed altri standard diagnostici.

| Condizione patologica sospettata | Potenzialità diagnostiche della BEM | Annotazioni tecniche | Standard diagnostici della malattia |
|---|---|--|---|
| Miocarditi | <p><i>Diagnosi di certezza:</i> miocardite linfofocitaria, granulocitaria, polimorfa, eosinofila, necrotizzante eosinofila, a cellule giganti, granulomatosa, con o senza danno/necrosi miocitaria associati</p> <p><i>Altre informazioni:</i> grading ed attività della malattia</p> | <p><i>Importante</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - timing della BEM - numero e rappresentatività dei prelievi bioptici - sezioni istologiche seriate <p><i>Necessarie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - indagini istochimiche ed IHC - indagini molecolari per la ricerca dei genomi virali nel tessuto miocardico e nel sangue <p><i>Importante associare la ricerca degli autoanticorpi anticardiaci nel siero</i></p> <p>La RM può guidare la sede topografica del prelievo, fornendo un aiuto nell'individuare le aree maggiormente interessate dalla patologia</p> | <p>BEM</p> <p>NB: Scintigrafia miocardica e RM possono contribuire a generare il sospetto diagnostico ma non sostituiscono la BEM</p> |
| Cardiomiopatie infiammatorie associate a malattie sistemiche immunologiche organo e non organo specifiche | <p><i>Diagnosi di probabilità:</i> miocardite e/o vasculite</p> | | <p>BEM in presenza di malattia sistemica accertata e di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente</p> |
| Patologia miocardica da farmaci e da sostanze chimiche e "tossiche" | <p><i>Diagnosi di probabilità/possibilità:</i> miocardite</p> | <p><i>Importante il timing della BEM</i></p> | <p>BEM nel contesto di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente e documentata assunzione del farmaco o della sostanza chimica</p> |
| Sarcoidosi cardiaca | <p><i>Diagnosi di certezza:</i> miocardite granulomatosa non caseosa</p> | <p>La RM può guidare la sede topografica del prelievo, fornendo un aiuto nell'individuare le aree maggiormente interessate dalla patologia</p> | <p>BEM oppure <i>Biopsia di altri organi o tessuti (linfonodo, cute, polmoni)</i> in presenza di quadro clinico-strumentale cardiologico congruente</p> |
| Cardiomiopatia peripartum | <p><i>Diagnosi di probabilità:</i> miocardite</p> | <p><i>Importante il timing della BEM</i></p> | <p>BEM in presenza di un contesto clinico appropriato</p> |
| Cardiomiopatia amiloidotica | <p><i>Diagnosi di certezza:</i> infiltrazione di sostanza amiloide</p> | <p><i>Necessarie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - indagini istochimiche | <p>BEM oppure</p> |

(continua)

| (segue) | Condizione patologica sospettata | Potenzialità diagnostiche della BEM | Annotazioni tecniche | Standard diagnostici della malattia |
|--|---|---|--|---|
| Cardiomiopatie da accumulo Emocromatosi/emosiderosi cardiaca | <p><i>Altre informazioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - contributo alla diagnosi eziologica (tipo di amiloide) - grading istologico | <ul style="list-style-type: none"> - indagini IHC per la diagnosi eziologica <p>NB: Biopsia del grasso periombelicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fornisce la certezza diagnostica solo in caso di positività - è caratterizzata da elevata probabilità di negatività istologica nelle forme TTR-correlate | <ul style="list-style-type: none"> - <i>Biopsia di altro tessuto o organo coinvolto</i>, in presenza di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente - <i>Documentata genetica molecolare</i> nelle forme familiari TTR-relate in presenza di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente | <p>NB: Scintigrafia miocardica ^{99mTc}DPD (nelle ATTR) e RM con gadolinio possono contribuire in modo significativo alla diagnosi, ma non sostituiscono la BEM</p> |
| Cardiomiopatie da accumulo Emocromatosi/emosiderosi cardiaca | <p><i>Diagnosi di certezza:</i></p> <p>accumulo intracellulare di ferro</p> <p><i>Altre informazioni:</i></p> <p>grading istologico</p> | <p>Necessarie le colorazioni istochimiche</p> <p><i>Opzionali</i> le indagini IHC per individuare l'espressione delle isoformine H ed L</p> | <p><u>Emocromatosi:</u></p> <p><i>BEM</i></p> <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Biopsia di altro organo</i> in presenza di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente - <i>Documentata genetica molecolare</i> in presenza di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente | <p><u>Emosiderosi:</u></p> <p><i>BEM</i></p> <p>NB: La RM può contribuire a generare un forte sospetto diagnostico</p> |
| Glicogenosi cardiaca | <p><i>Diagnosi di probabilità:</i></p> <p>accumulo intracellulare diffuso di glicogeno</p> <p>Nei casi meno tipici o di più recente identificazione (malattia di Danon), può far nascere il concreto sospetto diagnostico, indirizzando le successive indagini biochimiche (enzimatiche) e molecolari</p> | <p>Necessarie le colorazioni istochimiche e l'esame ultrastrutturale</p> | <p><i>BEM</i></p> <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Documentata genetica molecolare</i> in presenza di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente o indicativo - <i>Biopsia muscolare scheletrica periferica</i> in presenza di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente o indicativo - <i>Alterazione enzimatica plasmatica</i> in presenza di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente o indicativo | <p>Utile la valutazione epatologica con eventuale biopsia epatica</p> |

(continua)

| (segue) | Condizione patologica sospettata | Potenzialità diagnostiche della BEM | Annotazioni tecniche | Standard diagnostici della malattia |
|---|---|---|---|-------------------------------------|
| Malattia di Anderson-Fabry cardiaca | <p><i>Diagnosi di probabilità:</i> accumulo intracellulare diffuso di sfingolipidi</p> <p>Nei casi meno tipici, può far nascere il concreto sospetto diagnostico, indirizzando le successive indagini biochimiche (enzimatiche) e molecolari</p> | <p>Necessari le colorazioni istochimiche e l'esame ultrastrutturale</p> | <p>BEM oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> - Documentata genetica molecolare in presenza di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente - Dosaggio plasmatico dell'alfa-galattosidasi A (non dirimente nella femmina) in presenza di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente | |
| Cardiomiopatia da accumulo di desmina | <p><i>Diagnosi di certezza:</i> accumulo di desmina</p> | <p>Necessari l'esame ultrastrutturale e le indagini di immuno-elettromicroscopia</p> <p><u>NB:</u> Il quadro istologico ed IHC è aspecifico</p> | <p>BEM oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biopsia di altri organi o tessuti (rene, cute, muscolo scheletrico periferico) in presenza di quadro clinico cardiologico congruente, con associato studio ultrastrutturale - Documentata genetica molecolare in presenza di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente | |
| Cardiomiopatie associate a distrofinoopatie | <p><i>Diagnosi di certezza nella distrofia muscolare di Duchenne:</i> assenza di distrofina nel sarcolemma</p> <p><i>Diagnosi di probabilità nella distrofia muscolare di Becker:</i> riduzione o irregolarità di distrofina nel sarcolemma</p> | <p>Necessarie le indagini IHC</p> <p>Può essere utile l'esame ultrastrutturale</p> <p><u>NB:</u> Il quadro istologico è aspecifico</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Documentata genetica molecolare in presenza di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente - Biopsia muscolare scheletrica periferica in presenza di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente - BEM in presenza di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente | |
| Cardiomiopatie mitocondriali | <p><i>Diagnosi di probabilità/possibilità:</i> accumulo di mitocondri morfologicamente anomali</p> | <p>Necessari le indagini istoenzimatiche e l'esame ultrastrutturale</p> | <p>BEM oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biopsia muscolare scheletrica periferica in presenza di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente | |

(continua)

| (segue) | Condizione patologica sospettata | Potenzialità diagnostiche della BEM | Annotazioni tecniche | Standard diagnostici della malattia |
|---------|---|--|--|---|
| | | | | - Documentata genetica molecolare in presenza di quadro clinico-laboratoristico cardiologico congruente |
| | Malattia endomiocardica (endocardite fibroplastica di Loeffler ed endomiocardiofibrosi) | Diagnosi di certezza solo nella fase acuta: endomiocardite eosinofila e trombosi endocardica Diagnosi di probabilità/possibilità nella fase cronica: endomiocardiofibrosi | Importante il timing della BEM | BEM oppure - Quadro imaging tipico con documentata progressa o attuale ipereosinofilia |
| | Cardiomiopatia restrittiva | Diagnosi di possibilità: miocardio normale o con fibrosi e/o disarray, assenza di altre cause di restrittività | | Quadro clinico-laboratoristico congruente ed esclusione con la BEM di altre cause di restrittività |
| | Cardiomiopatia ipertrofica | Diagnosi di possibilità: ipertrofia dei miociti, fibrosi interstiziale e/o sostitutiva, disarray ed eventuale malattia dei piccoli vasi | | Quadro imaging tipico con ragionevole esclusione di cause alternative di ipertrofia |
| | Cardiomiopatia dilatativa | Diagnosi di possibilità: miociti dismetrici, alterazioni nucleari, aloni perinucleari, con o senza fibrosi | | Quadro imaging tipico con esclusione di cardiopatia ischemica e di altre cause di dilatazione |
| | Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro | Diagnosi di possibilità: atrofia miocardica con fibrosi o fibro-adiposi | NB: La BEM non deve essere eseguita nel setto. L'accuratezza diagnostica aumenta se la sede dei prelievi biopsici è guidata da imaging o da mappaggio elettroanatomico | Applicazione dello score system per la diagnosi di ARVC, in cui la BEM costituisce un criterio diagnostico maggiore |
| | Neoplasie | Diagnosi di certezza: proliferazione neoplastica | Necessarie le indagini IHC per la tipizzazione dell'istotipo | Esame istologico Utile il ruolo della RM cardiaca |

ARVC = cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; ATTR = amiloidosi ereditaria correlata alla transtiretina; IHC = immunoistochimica; RM = risonanza magnetica; TTR = transtiretina.

Tabella 3. Scenari clinici e gradi di raccomandazione^{5,44,45,48,73-76,78-102}.

| Condizione patologica sospettata | Grado di raccomandazione |
|---|--------------------------|
| Miocarditi | |
| Situazioni cliniche: | |
| 1. Scompenso cardiaco o sindrome equivalente ad esordio acuto/ipercuto insorto da <1 mese | 1 |
| 2. Scompenso cardiaco insorto da <6 mesi, a coronarie indenni, con ipocinesia VS persistente | |
| a) malgrado un adeguato periodo (1-3 settimane) di terapia medica convenzionale "ottimale" | 1 |
| b) decisione presa ancor prima di verificare l'efficacia della terapia | 2a |
| c) nonostante risposta clinica alla terapia | 2a |
| 3. Scompenso cardiaco insorto da >6 mesi, a coronarie indenni, con ipocinesia VS persistente | |
| a) malgrado un adeguato periodo (1-3 settimane) di terapia medica convenzionale "ottimale" | 2a |
| b) decisione presa ancor prima di verificare l'efficacia della terapia | 2a |
| c) nonostante risposta clinica alla terapia | 2b |
| 4. Dolore toracico cardiaco e rialzo degli enzimi di miocardiocitolisi, con esclusione angiografica di coronaropatia e FEVS depressa | 2a |
| 5. Dolore toracico cardiaco e rialzo degli enzimi di miocardiocitolisi, con esclusione angiografica di coronaropatia e normale FEVS | 2b |
| 6. Aritmie ipercinetiche ventricolari sostenute o "minacciose" in un contesto clinico compatibile con miocardite | 1 |
| 7. Blocchi AV in presenza di disfunzione ventricolare in un contesto clinico compatibile con miocardite | 2a |
| 8. Blocchi AV in assenza di disfunzione ventricolare in un contesto clinico compatibile con miocardite | 2b |
| 9. Peggioramento clinico o della funzione ventricolare di una CMP dilatativa in precedenza migliorata, verosimilmente o sicuramente post-miocarditica | 2a |
| 10. CMP peripartum | 2a |
| NB: Nello scompenso cardiaco insorto da <6 mesi nel contesto di un VS ipocinetico, è importante la precocità della BEM rispetto all'esordio clinico-sintomatologico. | |
| NB: Nello "Scompenso cardiaco insorto da >6 mesi nel contesto di un VS ipocinetico", vi è dibattito relativamente al significato clinico e alle eventuali ripercussioni terapeutiche in caso di presenza di genoma virale ^{44,45,75,76} . | |
| CMP infiammatorie associate a malattie sistemiche immunologiche organo e non organo-specifiche | |
| Situazione clinica: | |
| 1. Sospetto interessamento miocardico dettato dall'accertata presenza di disfunzione ventricolare, scompenso cardiaco, aritmie iper- o ipocinetiche | 2b |
| Patologia miocardica da farmaci e da sostanze chimiche | |
| Situazioni cliniche: | |
| 1. Disfunzione miocardica non chiaramente secondaria a coronaropatia in soggetto tossicodipendente e non spiegata da malattia infettiva sistemica già accertata | 2b |
| 2. Disfunzione miocardica in soggetto con storia clinica di esposizione a sostanze potenzialmente tossiche | 2b |
| 3. Disfunzione miocardica in paziente con feocromocitoma | 3 |
| Sarcoidosi cardiaca | |
| Situazioni cliniche: | |
| 1. Ragionevole sospetto clinico-strumentale di sarcoidosi cardiaca in assenza di diagnosi di sarcoidosi sistemica | 1 |
| 2. Diagnosi di sarcoidosi sistemica/polmonare note e segni clinico-strumentali di interessamento miocardico che persista nonostante il trattamento della forma sistemica/polmonare | 2b |
| Malattia endomiocardica (endocardite fibroplastica di Loeffler ed endomiocardiofibrosi) | |
| Situazioni cliniche: | |
| 1. Aspetti di imaging suggestivi di malattia di Loeffler in assenza di documentata ipereosinofilia presente o pregressa | 2a |
| 2. Documentata ipereosinofilia sistemica in presenza di aspetti di imaging suggestivi di malattia di Loeffler | 2b |
| CMP amiloidotica | |
| Situazioni cliniche: | |
| 1. Paziente con diagnosi di ATTR candidato ad OLT, in fase decisionale per trapianto combinato | 1 |
| 2. Sospetto di amiloidosi cardiaca in assenza di rilievi diagnostici di amiloidosi sistemica (amiloidosi senile/ATTR familiare late-onset) | 1 |

(continua)

(segue)

| Condizione patologica sospettata | Grado di raccomandazione |
|---|--------------------------|
| 3. Amiloidosi sistemica già documentata, con eziologia accertata (AL, ATTR) e segni clinico-strumentali di sospetto interessamento cardiaco | 2b |
| Emocromatosi/emosiderosi cardiaca | |
| Situazione clinica: | |
| 1. Diagnosi di emocromatosi sistemica nota e necessità di diagnosi differenziale con altre condizioni patologiche in soggetto con disfunzione miocardica | 2b |
| 2. Monitoraggio nel paziente affetto da emosiderosi per verificare l'efficacia della terapia | 2a |
| CMP da accumulo (glicogenosi cardiaca, malattia di Anderson-Fabry cardiaca, CMP da accumulo di desmina) | |
| La diagnosi è possibile attraverso la genetica molecolare, il dosaggio di enzimi plasmatici specifici e la biopsia muscolare scheletrica periferica. | |
| 1. Solo in casi molto selezionati di glicogenosi con interessamento cardiaco isolato o prevalente in cui le indagini genetiche o enzimatiche non siano risultate conclusive | 1 |
| CMP mitocondriali | |
| Situazioni cliniche: | |
| 1. Casi di interessamento cardiaco isolato o prevalente | 2b |
| 2. Casi di interessamento multiorgano | 3 |
| CMP associate a distrofinopatie | |
| Situazioni cliniche: | |
| 1. Casi di interessamento cardiaco isolato o prevalente in presenza di sospetto clinico | 2a |
| 2. Casi di interessamento cardiaco associato a malattia periferica accertata mediante biopsia muscolare o presente in un accertato contesto familiare | 3 |
| CMP aritmogena del ventricolo destro | |
| Situazione clinica: | |
| 1. Casi con diagnosi incerta nonostante l'applicazione dello score system | 2a |
| 2. Casi con necessità di diagnosi differenziale con miocardite e sarcoidosi | 1 |
| Neoplasie cardiache apparentemente primitive | |
| Situazioni cliniche: | |
| 1. Casi istologicamente non caratterizzati con diagnosi di imaging incerta per malignità (con aggredibilità biopsica della massa neoplastica) | 1 |
| Trapianto cardiaco | |
| 1. Paziente candidato al trapianto | 1 |
| 2. Monitoraggio post-trapianto | 1 |
| Annotazioni | |
| 1. Nel caso di sospetto di CMP ipertrofica sarcomerica, la BEM non fornisce elementi diagnostici di certezza | 3 |
| 2. Nel caso di sospetto di CMP restrittiva idiopatica, la BEM non fornisce elementi diagnostici di certezza, ma consente di escludere (con gravi variabili di certezza diagnostica) malattie infiltrative o da accumulo | 2a |
| 3. Nel caso di sospetto di CMP dilatativa idiopatica, la BEM non fornisce elementi diagnostici di certezza, ma consente di escludere altre patologie | 2a |
| 4. Nel caso di sospetto di ventricolo "non compattato", la BEM non fornisce informazioni significative | 3 |

AL = amiloidosi acquisita da catene leggere delle immunoglobuline; ATTR = amiloidosi ereditaria correlata alla transtiretina; AV = atrioventricolare; BEM = biopsia endomiocardica; CMP = cardiomiopatia; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; OLT = trapianto ortotopico di fegato; VS = ventricolo sinistro.

- affiancare all'esame istologico tradizionale altre tecniche di indagine tissutale (istochimica, immunostochimica, molecolare, ultrastrutturale) per aumentare la sensibilità e la specificità diagnostica e le possibilità informative generali, particolarmente nel campo delle CMP secondarie;

- utilizzare criteri diagnostici istopatologici univocamente definiti e periodicamente aggiornati, come ad esempio quelli per la diagnosi del rigetto acuto nel paziente trapiantato¹⁰ o i criteri di Dallas per la diagnosi istologica di miocardite³⁸. Una delle ragioni principali della variabilità dei risultati nella BEM nella diagnosi di mio-

cardite sembra infatti risiedere nei differenti criteri diagnostici adottati dai diversi autori^{111,112}. Va peraltro aggiunto che, anche tra patologi esperti, è stata riscontrata una considerevole variabilità interosservatore (0-38%) nel giudizio dato ai medesimi campioni di tessuto, tale da limitare teoricamente l'apporto diagnostico della metodica¹¹³;

- *processare accuratamente i prelievi* ed, in particolare, eseguire sezioni seriate a livelli multipli nelle patologie multi-microfocali.

Il cardiologo ed il patologo devono inoltre essere adeguatamente addestrati ad una lettura integrata clinico-patologica. La loro stretta collaborazione è tanto più importante quanto più le nuove conoscenze stanno evidenziando la complessità delle malattie cardiache^{114,115}, la possibilità di eziopatogenesi multifattoriali nelle CMP e la loro elevata eterogeneità fenotipica^{116,117}.

La BEM non rappresenta infatti un'indagine da richiedere "al buio", se non eventualmente in casi di emergenza: il cardiologo deve orientare ed articolare i suoi quesiti in modo che le risposte del patologo possano essere più mirate e corrispondenti alla situazione clinica del paziente.

Per sfruttare al massimo le informazioni che la BEM può apportare, il cardiologo deve sapere cosa chiedere al patologo e quest'ultimo, a sua volta, come poter utilizzare le informazioni cliniche: in tale contesto, il patologo deve suggerire come "leggere" il referto anatomo-patologico al fine di valorizzare le informazioni morfologiche descrittive ed i risultati delle tecniche di ausilio alla diagnosi anatomo-patologica.

Modalità di campionamento, invio ed allestimento del materiale bioptico

In questa sezione, vengono riportate le modalità generali di campionamento bioptico, di fissazione dei frammenti e delle tecniche di allestimento^{3,118}. Le annotazioni tecniche particolari relative alle specifiche patologie sono descritte nei singoli protocolli anatomo-patologici.

Va segnalata l'importanza che il patologo possa disporre di una scheda di richiesta dell'esame adeguatamente compilata, contenente esaurienti informazioni cliniche che possano coadiuvarlo nell'iter diagnostico, orientandolo nella scelta delle tecniche più appropriate (Tabella 4).

Prelievi da effettuare

- Almeno 3 frustoli di endomiocardio delle dimensioni minime di 2 mm² ciascuno, che vanno immediatamente fissati in formalina tamponata al 10% (a temperatura ambiente) per esame istologico, istochimico ed immunostochimico.
- 1 o 2 frammenti bioptici da congelare in azoto liquido (*snap freeze*) e conservare in ultrafreezer a -80°C o in container di azoto liquido per eventuali indagini molecolari, particolari colorazioni istochimiche od istoenzimatiche, studi biochimici. Alternativamente, il materiale può essere inviato in RNAlater a temperatura ambiente. NB: per le indagini molecolari possono essere utilizzati anche i frammenti inclusi in paraffina.
- 1 frammento fissato in glutaraldeide al 2.5% od in soluzione di Karnowsky per l'esame ultrastrutturale, obbli-

gatorio nelle patologie in cui tale indagine è dirimente (vedi protocolli specifici).

È inoltre utile disporre di 5-10 ml di sangue periferico in EDTA o citrato per eventuali studi molecolari.

Protocollo di allestimento dei frustoli fissati in formalina

- Fissazione per 15-30 min in formalina tamponata o fissazione rapida utilizzando le tecniche in microonde.
- Allestimento rapido in forno a microonde o allestimento sottovuoto in processatore automatico.
- Inclusione dei frustoli in un unico blocchetto.
- Sezioni seriate e numerate dalle biopsie incluse in paraffina fino ai due terzi del campione, lasciando il residuo per eventuali ulteriori indagini: metà delle sezioni verranno colorate con ematossilina-eosina e le altre verranno raccolte su vetri silanati (o trattati con polilisina oppure carichi elettrostaticamente) come sezioni bianche intermedie per effettuare le colorazioni istomorfologiche, istochimiche ed immunoistochimiche.

Tipologie di esami da effettuare

- Studio istologico, istochimico, immunoistochimico sui frammenti fissati in formalina ed inclusi in paraffina. Per necessità particolari, si utilizzeranno sezioni tagliate dai frammenti congelati in azoto liquido o comunque non fissati, per effettuare colorazioni istochimiche, istoenzimatiche ed alcune reazioni immunoistochimiche non eseguibili su materiale paraffinato.
- Studi molecolari (come PCR e *reverse transcriptase-PCR* sui frammenti congelati in azoto liquido o pervenuti in RNAlater).
- Indagini morfometriche sulle sezioni con colorazioni istochimiche, istoenzimatiche ed immunoistochimiche.
- Studio ultrastrutturale con microscopio elettronico a trasmissione sul frammento fissato in glutaraldeide o in soluzione di Karnowsky ed incluso in resina (Epon), preceduto dall'allestimento ed esame di sezioni semifini colorate con blu di toluidina.

Nella Tabella 5 è riportato lo schema di refertazione istopatologica.

Requisiti di minima degli operatori e dei centri che effettuano biopsie endomiocardiche e percorsi diagnostici locali

I fattori più importanti ai fini di un'adeguata valutazione dei rischi e benefici della BEM riguardano le condizioni cliniche del paziente, l'esperienza dell'operatore e la disponibilità di un patologo esperto in patologia cardiovascolare⁵.

Per quanto, come già riportato nell'Introduzione, le complicanze minori della procedura siano generalmente transitorie ed a risoluzione rapida e spontanea e l'eventualità di perforazione e tamponamento cardiaco sia estremamente bassa, è opportuno eseguire i prelievi bioptici in ambiente adeguatamente protetto (sala di emodinamica, terapia intensiva) ed in strutture che abbiano un supporto cardiocirurgico.

Sebbene vari autori di lavori riportati in letteratura concordino sul fatto che le complicanze della procedura siano inversamente proporzionali al volume di attività del

Centro che effettua la BEM e all'esperienza dell'operatore, non esistono ancora dati che quantifichino tali evenienze sotto il profilo dell'evidenza scientifica, né indicazioni circa la durata della curva di apprendimento.

Proponiamo quindi alcune caratteristiche di minima, che riteniamo possano costituire un utile riferimento per i Centri e gli operatori.

Caratteristiche di minima del Centro che esegue le biopsie endomiocardiche

- Sede di emodinamica con elevato volume di attività (>500 procedure/anno) in collegamento operativo con una cardiocirurgia in grado di gestire le eventuali complicanze della BEM e con un Centro qualificato di patologia cardiovascolare.

Tabella 4. Scheda di richiesta clinica.

| | | |
|--|------------|--|
| COGNOME | NOME | N. TESSERA SANITARIA |
| SESSO: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> | ETÀ..... | RAZZA..... DATA DI NASCITA/../..... |

DA COMPLETARE DA PARTE DEL MEDICO RICHIEDENTE:

Dr REPARTO Tel/.....

| Condizione patologica sospettata | | |
|---|---|---|
| Scenario clinico-cardiologico: | | |
| Sintomi | Quadro imaging | Quadro ECG/aritmologico |
| <input type="checkbox"/> Scompenso cardiaco* <input type="checkbox"/> assente <input type="checkbox"/> acuto (≤2 settimane) <input type="checkbox"/> subacuto (2 settimane-3 mesi) <input type="checkbox"/> cronico (≥3 mesi) | <input type="checkbox"/> Dilatativo-ipocinetico | <input type="checkbox"/> Blocco atrioventricolare ≥2° |
| | <input type="checkbox"/> Ipertrofico | <input type="checkbox"/> BBDx |
| | <input type="checkbox"/> Restrittivo | <input type="checkbox"/> BBSx |
| | <input type="checkbox"/> Aspetto tipo cardiomiopatia aritmogena | <input type="checkbox"/> Fibrillazione atriale |
| <input type="checkbox"/> Misto | <input type="checkbox"/> TV sostenute | |
| <input type="checkbox"/> Dolore toracico | <input type="checkbox"/> Massa cardiaca | <input type="checkbox"/> TV non sostenute |
| <input type="checkbox"/> Sincope | <input type="checkbox"/> Altro | <input type="checkbox"/> Altro |
| <input type="checkbox"/> Altro | | |
| Coronarie indenni | <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> coronarografia non eseguita | |

*classe NYHA I, II, III, IV.

| | |
|--|--|
| Malattie sistemiche associate: | |
| Malattie familiari geneticamente determinate: | |
| Assunzione di farmaci/sostanze chimiche rilevanti: | |
| Altre informazioni rilevanti per la diagnosi: | |

DA COMPLETARE DA PARTE DELL'OPERATORE:

Dr REPARTO Tel/..... e-mail

| | | | | |
|-----------------------------|---|--------------------------|-------------|--|
| Sede della biopsia: | Ventricolo destro | <input type="checkbox"/> | N. prelievi | |
| | Ventricolo sinistro | <input type="checkbox"/> | N. prelievi | |
| | Specificare eventuali sedi particolari di prelievo: | | | |
| Destinazione dei frammenti: | N. frammenti per istologia (almeno 3): | | | |
| | N. frammenti per indagini molecolari (almeno 1): | | | |
| | N. frammenti per ultrastruttura (opzionale): | | | |

NB: Ricordarsi di inviare un CAMPIONE DI SANGUE per la ricerca dei virus nei casi concordati con l'anatomo-patologo.

Luogo Data h

Tabella 5. Schema di refertazione istopatologica (check list).

- √ *Rappresentatività dei frammenti bioptici (numero e dimensioni)*
 Esame istologico
- √ *Miociti*
- Ipertrofia
 - Atrofia/attenuazione
 - Dismetrie/dismorfie nucleari
 - Quadri citopatici
 - Necrosi a bande di contrattura
 - Necrosi miocellulare
 - Accumuli intracellulari
 - Bande di contrattura artefattuali da procedura
 - Altro (apoptosi, ecc.)
- √ *Interstizio*
- Edema
 - Fibrosi interstiziale [sede (perimiocitaria, perivascolare); entità* (lieve, moderata, severa); distribuzione (focale, multifocale, diffusa)]
 - Flogosi [tipo; entità* (lieve, moderata, severa); distribuzione (focale, multifocale, diffusa)]
 - Depositi interstiziali [tipo; entità* (lieve, moderata, severa); distribuzione (focale, multifocale, diffusa)]
 - Piccoli vasi
 - Altro
- √ *Fibrosi sostitutiva* [tipo; entità* (lieve, moderata, severa); distribuzione (focale, multifocale, diffusa)]
- √ *Sostituzione adiposa o fibro-adiposa* [entità* (lieve, moderata, severa); distribuzione (focale, multifocale, diffusa)]
- √ *Endocardio*
- √ *Mesotelio*
- √ *Tessuto neoplastico* (descrizione)
- Indagini istochimiche: quali, descrizione dei risultati
 Indagini immunostochimiche: quali, descrizione dei risultati
 Indagini molecolari: quali, descrizione dei risultati
- Diagnosi:
- Quadro bioptico diagnostico di (diagnosi di certezza):
 - Quadro bioptico altamente suggestivo di (diagnosi di probabilità):
 - Quadro bioptico compatibile con (diagnosi di possibilità):
 - Quadro bioptico aspecifico
 - Quadro bioptico non necessariamente patologico

*valutazione semiquantitativa: lieve (0-35%); moderata (36-66%); severa (67-100%).

Requisiti di minima dell'operatore

- Esperienza documentata di training relativa ad almeno 50 BEM.

Caratteristiche di un Centro qualificato di patologia cardiovascolare

- Presenza di un patologo cardiovascolare con esperienza validata di training di lettura di almeno 100 BEM diagnostiche.
- Sede di un laboratorio di istologia attrezzato per le indagini immunostochimiche, con possibilità di eseguire indagini di diagnostica molecolare (autonomamente o in collegamento operativo con un laboratorio di diagnostica molecolare) ed indagini ultrastrutturali (autonomamente o in collegamento operativo con un laboratorio di microscopia elettronica).

L'esecuzione di una BEM presuppone un percorso diagnostico-terapeutico concordato e condiviso con il Centro cardiologico di riferimento. All'interno di tale contesto sono possibili percorsi differenti:

- paziente degente in un ospedale non dotato di emodinamica o in un Centro con emodinamica rispondente ai requisiti di minima, ma senza collegamento operativo con una Cardiocirurgia. In tal caso, il percorso suggerito è:
 - invio del paziente ad un Centro qualificato con le caratteristiche sopra descritte;
- paziente degente in un ospedale con emodinamica senza esperienza di BEM e con Cardiocirurgia. In tal caso, i percorsi suggeriti sono:
 - invio del paziente ad un Centro qualificato con le caratteristiche sopra descritte

oppure

- intervento e tutoraggio di un operatore qualificato.
- Si raccomanda fortemente l'istituzione di registri e database regionali/macroregionali, nonché l'attivazione di politiche di controllo di qualità.