

Avaliação Eletrofisiológica Cardíaca em Pacientes com Sarcoidose

Cardiac Electrophysiological Evaluation in Patients with Sarcoidosis

Jefferson Curimbaba, Silvia Carla Souza Rodrigues, José Marcos Moreira, Lenine Ângelo Alves Silva, Carlos Alberto de Castro Pereira, João Pimenta

Hospital do Servidor Público Estadual - IAMSPE - São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica de origem desconhecida que pode causar morte súbita.

Objetivo: Avaliação eletrofisiológica de pacientes com sarcoidose com suspeita de comprometimento cardíaco.

Métodos: Foram estudados 22 pacientes com média de idade de $55,32 \pm 13,13$ anos, com diagnóstico de sarcoidose e suspeita de comprometimento cardíaco. Foram submetidos à avaliação clínica, exames laboratoriais, eletrocardiograma, ecocardiograma, Holter de 24 h, cintilografia com gálio ou tecnécio e estudo eletrofisiológico. Em casos selecionados foi realizada tomografia por emissão de pósitrons ou ressonância magnética. Os pacientes foram seguidos ambulatoriamente com consultas trimestrais.

Resultados: Comprometimento cardíaco foi comprovado em quatro (18,2%) pacientes. Extrassístoles ventriculares com densidade $> 100/24$ h foram documentadas no Holter de 24 h em 12 (54,5 %) pacientes. O estudo eletrofisiológico revelou aumento do intervalo HV em sete (31,8%) e ponto de Wenckebach aumentado em quatro (18,2%) pacientes. Houve indução de fibrilação atrial em sete (31,8%) e de taquicardia ventricular sustentada em um (4,5%). Nos quatro pacientes com sarcoidose cardíaca confirmada, extrassístoles ventriculares (EVs), com densidade $> 100/24$ h foram documentadas em todos, dois apresentavam intervalo HV prolongado e fibrilação atrial foi induzida em dois. Taquicardia ventricular sustentada não foi induzida em nenhum desses pacientes. Após período médio de acompanhamento de $20,9 \pm 15,7$ meses, um paciente com sarcoidose cardíaca apresentou morte súbita.

Conclusão: Pacientes com sarcoidose e suspeita de envolvimento cardíaco apresentam alta prevalência de EVs e distúrbios do sistema de condução. (Arq Bras Cardiol 2011;96(4):266-271)

Palavras-chave: Sarcoidose, sistema de condução cardíaca/anormalidades, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas.

Abstract

Background: Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease of unknown origin that can cause sudden death.

Objective: Electrophysiological evaluation of patients with suspected sarcoidosis with cardiac involvement.

Methods: We studied 22 patients with mean age of 55.32 ± 13.13 years, diagnosed with sarcoidosis and suspected cardiac involvement. These patients underwent clinical evaluation, laboratory tests, electrocardiogram, echocardiogram, 24-hour Holter, technetium or gallium scintigraphy and electrophysiological study. In selected cases, we performed positron emission tomography or magnetic resonance imaging. Patients were followed up in the outpatient care service with quarterly visits.

Results: Cardiac involvement was confirmed in four (18.2%) patients. Ventricular extrasystoles with density $> 100/24$ h were documented in 24-Holter monitoring in 12 (54.5%) patients. Electrophysiological studies revealed an increased HV interval in seven patients (31.8%) and increased Wenckebach point in four (18.2%) patients. There was induction of atrial fibrillation in seven patients (31.8%) and sustained ventricular tachycardia in one patient (4.5%). Four patients with confirmed cardiac sarcoidosis had documented ventricular extrasystoles with density $> 100/24$ h. Out of these, two had prolonged HV interval and atrial fibrillation was induced in two of them. Sustained ventricular tachycardia was not induced in any of these patients. After mean follow-up period of 20.9 ± 15.7 months, one patient with cardiac sarcoidosis had sudden death.

Conclusion: Patients with sarcoidosis and suspected cardiac involvement have a high prevalence of ventricular extrasystoles (VEs) and conduction system disorders. (Arq Bras Cardiol 2011;96(4):266-271)

Keywords: Sarcoidosis; heart conduction system/abnormalities; heart failure; arrhythmias, cardiac.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Jefferson Curimbaba •

Rua Jacaracanga, 157 - Apto 112 - Vila Formosa - 03358-140 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: jcurimbaba@cardiol.br, jeffery@uol.com.br

Artigo recebido em 19/08/10; revisado recebido em 27/11/10; aceito em 08/12/10.

Introdução

Sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica de origem desconhecida¹, frequentemente observada em indivíduos entre a 2ª e 5ª décadas de vida. A sua etiologia continua não totalmente esclarecida; causas infecciosas, ambientais, ocupacionais e genéticas podem estar implicadas, mas não totalmente comprovadas². Quase todos os sistemas do organismo humano podem ser afetados, sendo os mais comuns o respiratório (pulmão em 90%) e linfático, manifestando-se com a clássica presença de granulomas não caseosos³.

O envolvimento cardíaco ocorre em 20 a 50% dos pacientes que podem apresentar prognóstico e evolução adversa^{4,7}. Todas as estruturas cardíacas podem ser envolvidas, porém o miocárdio é o local mais comum⁸. As três principais sequelas cardíacas são anormalidades do sistema de condução, arritmias e insuficiência cardíaca (IC). A manifestação cardíaca é pleomórfica variando desde o paciente totalmente assintomático até com palpitações, dor precordial, sintomas de IC, síncope e morte súbita (MS)^{9,10}.

A MS é a mais temida manifestação cardíaca da sarcoidose, sendo geralmente imprevisível, podendo ocorrer como primeira manifestação da doença ou a qualquer momento, sendo mais comum nas fases mais avançadas quando há maior dano cardíaco. Apresenta incidência muito variável, chegando a até 67% dos casos⁸, podendo ser ocasionada por bloqueio atrioventricular (AV) total e arritmias ventriculares^{11,12}. Dessa forma, a estratificação de risco torna-se importante quando se estabelece o diagnóstico de comprometimento cardíaco. Assim, esse estudo foi desenvolvido para avaliar o sistema de condução AV e intraventricular (IV) e a indução de arritmias atriais e ventriculares de pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial recente de sarcoidose, com suspeita de comprometimento cardíaco.

Casuística e metodologia

Delineamento do estudo

Prospectivo, aberto, iniciado em abril de 2005 e encerrado em abril de 2009, aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição.

População

Foram estudados, de forma não consecutiva, 22 pacientes (7 homens) de qualquer raça, de ambos os sexos, com idades entre 31 e 84 ($55,32 \pm 13,13$) anos, com diagnóstico recente de sarcoidose definido por exame histopatológico. Foram avaliados pacientes com suspeita de envolvimento cardíaco, selecionados por sintomas e alterações de exames cardiológicos iniciais, ainda sem tratamento específico padrão, não estando em uso de qualquer fármaco que pudesse alterar as condições eletrofisiológicas do sistema de condução do coração. Após elegibilidade para admissão no estudo, os pacientes foram informados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Métodos

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, avaliação laboratorial de rotina, eletrocardiograma

(ECG) e Holter de 24 horas. O envolvimento cardíaco foi documentado pela radiografia de tórax, ecocardiograma bidimensional (ECO) e um dos seguintes métodos de imagem: cintilografia com gálio ou tecnécio, tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética. Após concordância em participar do estudo, foram submetidos ao estudo eletrofisiológico (EEF) por técnicas já descritas¹³. O seguimento clínico foi realizado com consultas ambulatoriais trimestrais, ou conforme necessidade.

Foram analisados dados demográficos, clínicos e estágio pulmonar da sarcoidose (classificação radiológica de Scadding)¹⁴. No ECG obtido pelo polígrafo TEB de 12 derivações simultâneas e contínuas foram avaliados o ritmo fundamental, o ÂQRS, presença de ondas Q anormais, alterações de segmento ST, presença de bloqueios AV e IV, bloqueios divisionais, intervalo QT corrigido (QT_c) pela fórmula de Bazett e dispersão de intervalo QT. O intervalo QT foi medido pelo método manual na velocidade de 100 mm/s. O ritmo basal, presença de bloqueios AV, IV, pausas, arritmias atriais, como extrassístoles supraventriculares e taquicardias, arritmias ventriculares tipo extrassístoles ventriculares (EV) com densidades de $< 100/\text{dia}$ e $> 100/\text{dia}$ ¹⁵ e taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio do tempo e frequência foram analisados pelo Holter de 24 h. O aparelho utilizado foi da marca DMI Cardios Systemas. Todos os exames foram analisados por um mesmo profissional.

Os intervalos AH, H, HV e V foram avaliados em condições basais durante o EEF. O tempo de recuperação do nó sinusal (TRNS), o TRNS corrigido sob três ciclos de frequências de estimulação (600, 500 e 400 ms), o ponto de Wenckebach (PW) e o período refratário efetivo do nó AV (PRNAV) foram avaliados sob estimulação atrial programada. A condução ventrículo-atrial, o período refratário efetivo e a indução de taquiarritmias foram analisados pela estimulação ventricular programada do ápice e da via de saída do VD com até três extraestímulos acoplados a cada ciclo de frequência de 600, 500 e 400 ms. As medidas dos parâmetros eletrofisiológicos foram realizadas na velocidade de registro de 200 mm/s para maior precisão.

A análise estatística foi realizada pelo software SPSS for Windows versão 13.0. Para a análise dos dados qualitativos foram feitas as distribuições de frequência na forma de média \pm desvio-padrão.

Resultados

As características da população e as alterações nos principais exames (ECG, ECO e Holter) estão apresentadas na Tabela 1. Nenhum paciente apresentou qualquer manifestação de taquicardia paroxística, pré-síncope ou síncope antes do estudo. Todos apresentavam sarcoidose pulmonar nos estágios da classificação radiológica de Scadding 0, 1, 2, 3 e 4 (4,5%, 18,2%, 31,8%, 36,4% e 9,1%, respectivamente). O diagnóstico de sarcoidose cardíaca foi confirmado em 4 (18,2%) por cintilografia com gálio (Ga-67), tomografia por emissão de pósitron (PET) ou ressonância nuclear magnética (RNM). A presença de granuloma não caseoso típico da sarcoidose em biópsia de gânglio linfático e captação anômala no PET

Artigo Original

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e principais alterações nos exames dos pacientes sem sarcoidose cardíaca (n = 18) e com sarcoidose cardíaca (n = 4)

Características	Sem SC (n = 18)	Com SC (n = 4)
Sexo		
Masculino/Feminino	5 (27,8%)/13 (72,2%)	2 (50%)/2 (50%)
Raça		
Branca/Negra	11 (61,1%)/7 (38,9%)	0 (0%)/4 (100%)
Idade, anos (x ± DP)	57,72 ± 10,72	60 ± 9,52
Doenças		
Diabete melito	3 (16,7%)	1 (25%)
Hipertensão arterial sistêmica	9 (50%)	2 (50%)
Sintomas		
Cansaço	18 (100%)	4 (100%)
Palpitações	10 (55,5%)	2 (50%)
Tempo de seguimento meses (x ± DP)	20,9 ± 15,7	20,9 ± 15,7
Eletrocardiograma		
Desvio do ÂQRS para a esquerda	2 (11,1%)	1 (25%)
Bloqueio divisional ântero-superior	3 (16,7%)	1 (25%)
Bloqueio incompleto de ramo direito	4 (18,2%)	0 (0%)
Bloqueio completo de ramo esquerdo	0 (0%)	1(25%)
Intervalo QT _c aumentado	1 (5,55%)	2 (50%)
Holter 24 h		
Extrassístoles ventriculares (> 100 / 24 h)	8 (44,4%)	4 (100%)
Taquicardia ventricular não sustentada	1 (5,55%)	2 (50%)
VFC (predomínio simpático)	12 (66,7%)	3 (75%)
Ecocardiograma		
Fração de ejeção do VE, % (x ± DP)	66,23 ± 3,98	66,25 ± 2,45
Hipertrofia ventricular esquerda	3 (16,7%)	2 (50%)
Disfunção diastólica	7(38,9%)	3 (75%)

x ± DP - média e desvio padrão; VE - ventrículo esquerdo; SC - sarcoidose cardíaca; VFC - variabilidade da frequência cardíaca; QT_c - intervalo QT corrigido.

em coração e outros órgãos num paciente com diagnóstico confirmado SC são ilustrados na Figura 1.

No Holter as principais alterações foram a presença de extrassístole ventricular (EV) e predomínio do tono simpático na VFC. Todos os quatro pacientes com sarcoidose cardíaca apresentaram EV com densidade > 100/24 h. Houve predomínio do tono simpático em 3 (75%) pacientes.

As alterações mais relevantes observadas no EEF foram anormalidades função do nó AV e no intervalo HV, PW, PRNAV e indução de fibrilação atrial em número considerável de pacientes. As principais alterações encontradas estão representadas na Tabela 2.

Taquicardia ventricular sustentada monomórfica (TVSM), instável, foi induzida em um único paciente sem diagnóstico confirmado de envolvimento cardíaco. Dentre os quatro pacientes com diagnóstico de sarcoidose cardíaca, a de número 2, com 60 anos de idade portadora de HAS e DM,

tinha cansaço e palpitações. Seu ECG mostrava bloqueio completo do ramo esquerdo, Holter com 1.707 EV em 24 h e fração de ejeção de 65%, com disfunção diastólica de VE. Outro paciente (número 6), com 46 anos de idade, masculino, também apresentava cansaço e palpitações, tinha ECG com ÂQRS para esquerda, ecocardiograma com FE 69% e Holter com 17.781 EV/24 h. O terceiro paciente (numero 14), também masculino, de 54 anos, apresentava sintomas de cansaço físico, ECG normal e ecocardiograma com FE 62%, com hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica e Holter com 27.572 EV/24 h e períodos de TVNS. E por fim, o quarto paciente (numero 16), 80 anos, portadora de HAS, apresentava sintomas de cansaço, ECG com bloqueio divisional anterossuperior, ecocardiograma com FE de 69% com hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica e Holter com 1.010 EV/24 h e TVNS. Durante seguimento médio de 20,9 ± 15,7 meses um paciente (número 2) (4,5%) portador de SC apresentou MS. Esse paciente havia

Tabela 2 - Principais alterações eletrofisiológicas encontradas nos pacientes com (n = 4) e sem (n = 18) sarcoidose cardíaca

Características	Sem SC (n=18)	Com SC (n=4)
Estudo eletrofisiológico		
Intervalo AH aumentado (VN 55 a 120 ms)	4 (22,2%)	0 (0%)
Intervalo HV aumentado (VN 35 a 55 ms)	5 (27,8%)	2 (50%)
Estimulação atrial programada		
Ponto de Wenckebach aumentado (VN < 460 ms)	4 (22,2%)	0 (0%)
Período refratário efetivo do nó AV aumentado (VN < 320 ms)	5 (27,7%)	0 (0%)
Arritmia atrial		
Fibrilação atrial não sustentada	1 (5,55%)	1 (25%)
Fibrilação atrial sustentada	4 (22,2%)	1 (25%)
Taquicardia atrial não sustentada	1 (4,5%)	0 (0%)
Estimulação ventricular programada		
Taquicardia ventricular sustentada	1 (4,5%)	0 (0%)

VN - valor normal; SC - sarcoidose cardíaca.

apresentado manifestação de insuficiência cardíaca, controlada com medicação habitual. Quatro pacientes (três com SC) foram submetidos a novo EEF por apresentarem piora dos sintomas de palpitação e aumento da densidade de EV ao Holter. Os EEFs não apresentaram alterações significativas quando comparados aos anteriores e o tratamento não modificado.

Discussão

O presente estudo tem a originalidade em dar ênfase à investigação eletrofisiológica de pacientes com diagnóstico de sarcoidose e suspeita de comprometimento cardíaco, ainda não recebendo tratamento padrão. Observou-se uma elevada incidência de alterações nas propriedades eletrofisiológicas (68,2% dos pacientes), como comprometimento da função do nó AV, aumento do intervalo HV e instabilidade elétrica atrial à estimulação cardíaca, independente da confirmação do envolvimento cardíaco pela sarcoidose. Considerando-se que o diagnóstico de envolvimento cardíaco é muito difícil pela limitada sensibilidade e especificidade dos exames diagnósticos, habitualmente reveste-se de um diagnóstico de exclusão, notadamente pela ausência de um marcador biológico específico. A biópsia endomiocárdica, considerada “padrão-ouro”, também apresenta baixa sensibilidade por ser uma doença granulomatosa que acomete predominantemente a região basal e ponta do ventrículo esquerdo.

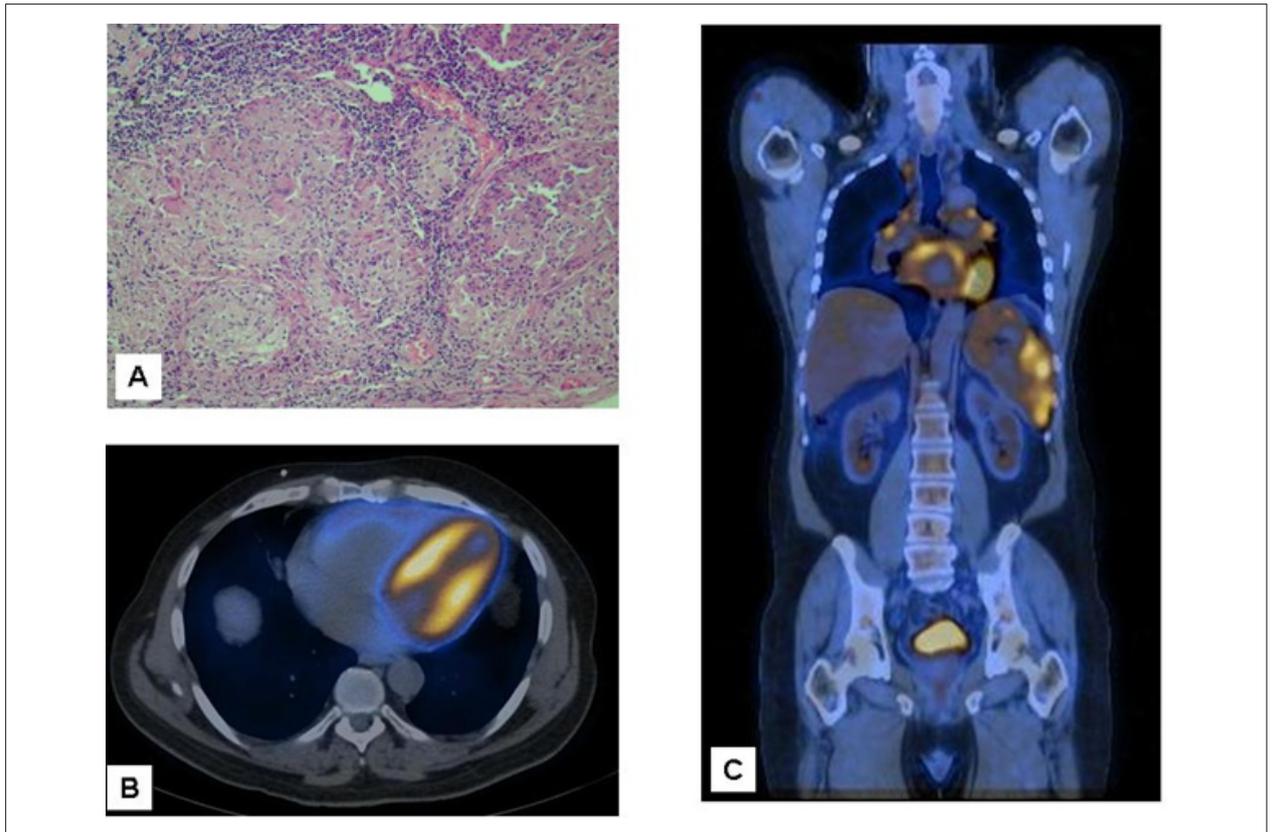


Fig. 1 - Paciente com SC confirmada. A - Biópsia de linfonodo inguinal pela coloração hematoxilina-eosina, demonstrando granulomas não caseosos de células epi-telióides; B - PET scanning com 18F-fluorodeoxyglucose do miocárdio demonstrando áreas de aumento do metabolismo (inflamação) no ventrículo esquerdo; C - Mapeamento de corpo inteiro, demonstrando captação em outros órgãos como baço e linfonodos mediastinais.

Artigo Original

A estratificação de risco para MS é uma questão importante em pacientes com sarcoidose, dado o seu caráter catastrófico e imprevisível. Há uma infinidade de métodos como Holter de 24 h, variabilidade da frequência cardíaca, ECG de alta resolução, dispersão de QT, microalternância de onda T, EEF, que tentam prever a ocorrência de MS, entretanto, o valor desses métodos ainda é muito questionado em pacientes com sarcoidose. A presença EV no Holter com densidade > 100/dia (12.017,7 ± 10.540,56) ocorreu nos 4 pacientes com envolvimento cardíaco documentado, em concordância com as observações de Suzuki e cols.¹⁵. Esse autor em estudo envolvendo 38 pacientes sugeriu que a presença de EV com densidade > 100/dia seria um fator preditor de envolvimento cardíaco pela sarcoidose com uma sensibilidade de 67% e especificidade de 80%.

O papel do EEF na avaliação de pacientes com sarcoidose, apesar de ainda não bem definida, estaria na avaliação do sistema de condução, dada a alta prevalência de infiltração granulomatosa nesse tecido, com taxas de MS por bloqueio AV total de até 40%⁸. Em nossa casuística alterações no sistema de condução foram encontradas em dois (50%) dos quatro pacientes com envolvimento cardíaco. Por outro lado, alterações eletrofisiológicas foram também encontradas em uma porcentagem significativa de pacientes sem envolvimento cardíaco, que pode corroborar o conceito de que possa haver fibrose miocárdica latente antes do diagnóstico de sarcoidose cardíaca¹⁶⁻¹⁸.

A indução de TV monomórfica tem sido valorizada como um preditor de risco de MS em pacientes com cardiopatia isquêmica, mas seu valor é discutível em pacientes com cardiopatias não isquêmicas. Yasaki e cols.¹⁹, observaram que a classe funcional de NYHA, o diâmetro diastólico do VE e a presença de TVS foram importantes fatores independentes de mortalidade em pacientes com sarcoidose cardíaca. Em nossa população, apenas um paciente sem o diagnóstico definitivo de envolvimento cardíaco teve TVS induzida. Apresentava boa função ventricular (fração de ejeção pelo

ECO = 67%) e permanecia com sintomas leves e palpitações até o fechamento desse trabalho, recebendo somente corticoide como terapêutica medicamentosa. A evolução dos pacientes com diagnóstico sarcoidose cardíaca foi boa, não diferindo dos demais, exceto pela maior dose de corticoide, e/ou uso de outros medicamentos. Porém, um paciente com SC teve MS, embora tenha sido submetida a um segundo EEF sem evidenciar indução de taquiarritmias ou alterações expressivas no sistema de condução, sugerindo que a avaliação eletrofisiológica não teve papel preponderante como preditor de risco para MS.

Limitações do estudo

As principais limitações desse estudo foram a pequena casuística e as dificuldades encontradas na investigação diagnóstica completa de todos os pacientes. A literatura mundial preconiza a utilização de exames como RNM e PET quando há dúvida no diagnóstico, o que não foi possível realizar em todos os pacientes. O curto seguimento não nos permitiu avaliar adequadamente os fatores de risco para MS e a presença de HAS e DM também podem ter causado dificuldades na interpretação das alterações encontradas nos pacientes estudados.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Jefferson Curimbaba pelo Hospital do Servidor Público Estadual - IAMSPE - São Paulo.

Referências

1. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2153-65.
2. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet*. 2003;361(9363):1111-8.
3. Thomas PD, Hunninghake GW. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135 (3):747-60.
4. Bernstein M, Konzelmann FW, Sidlick DM. Boeck's sarcoid: report of a case with visceral involvement. *Arch Intern Med*. 1929;44:721-34.
5. Longcope WT, Freiman DG. A study of sarcoidosis: based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from The Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine (Baltimore)*. 1952;31(1):1-132.
6. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulckley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation*. 1978;58(6):1204-11.
7. Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest*. 1993; 103(1):253-8.
8. Roberts WC, McAllister HA Jr, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart: a clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group I) and review of 78 previously described necropsy patients (group II). *Am J Med*. 1977;63(1):86-108.
9. Corrado D, Thiene G. Cardiac sarcoidosis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: the renaissance of endomyocardial biopsy? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(5):477-9.
10. Baughman RP, Winget DB, Bowen EH, Lower EE. Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1997;14(2):154-8.
11. Abeler V. Sarcoidosis of the cardiac conducting system. *Am Heart J*. 1979;97(6):701-7.
12. Furushima H, Chinushi M, Sugiura H, Kasai H, Washizuka T, Aizawa Y. Ventricular tachyarrhythmia associated with cardiac sarcoidosis: its mechanisms and outcome. *Clin Cardiol*. 2004;27(4):217-22.
13. Pimenta J, Miranda M, Pereira CB. Electrophysiologic findings in long-term asymptomatic chagasic individuals. *Am Heart J*. 1983;106(2):374-80.
14. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. *Br Med J*. 1961;2(5261):1165-72.

15. Suzuki T, Kanda T, Kubota S, Imai S, Murata K. Holter monitoring as a noninvasive indicator of cardiac involvement of sarcoidosis. *Chest*. 1994;106(4):1021-4.
16. Gibbons WJ, Levy RD, Nava S, Malcolm I, Marin JM, Tardif C, et al. Subclinical cardiac dysfunction in sarcoidosis. *Chest*. 1991;100(1):44-50.
17. Uslu N, Akyol A, Gorgulu S, Eren M, Ocakli B, Celik S, et al. Heart rate variability in patients with systemic sarcoidosis. *Ann Noninvas Electrocardiol*. 2006;11(1):38-42.
18. Yodogawa K, Seino Y, Ohara T, Takayama H, Kobayashi Y, Katoh T, et al. Non-invasive detection of latent cardiac conduction abnormalities in patients with pulmonary sarcoidosis. *Circ Jap*. 2007;71(4):540-5.
19. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, Morimoto S, Hiramitsu S, Nakano T, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol*. 2001;88(9):1006-10.