

指南与标准

恰加斯病患者多模式心脏成像的建议：来自美国超声心动图学会、泛美超声心动图协会（ECOSIAC）及巴西心脏病学会心血管影像学分会（DIC-SBC）的报告

Harry Acquatella, MD, FASE (主席), Federico M. Asch, MD, FASE (联合主席), Marcia M. Barbosa, MD, PhD, FASE, Marcio Barros, MD, PhD, Caryn Bern, MD, MPH, Joao L. Cavalcante, MD, FASE, Luis Eduardo Echeverria Correa, MD, Joao Lima, MD, Rachel Marcus, MD, Jose Antonio Marin-Neto, MD, PhD, Ricardo Migliore, MD, PhD, Jose Milei, MD, PhD, Carlos A. Morillo, MD, Maria Carmo Pereira Nunes, MD, PhD, Marcelo Luiz Campos Vieira, MD, PhD, and Rodolfo Viotti, MD*, Caracas, Venezuela; Washington, District of Columbia; Belo Horizonte and Sao Paulo, Brazil; San Francisco, California; Pittsburgh, Pennsylvania; Floridablanca, Colombia; Baltimore, Maryland; San Martin and Buenos Aires, Argentina; and Hamilton, Ontario, Canada

中文翻译： 哈尔滨医科大学附属第二医院 冷晓萍

中文校对： Montefiore Medical Center 万宁辛

除标题中列举协作单位外，本文还得到以下美国超声心动图协会国际联盟合作伙伴的推荐：阿根廷心脏病联合会，英国超声心动图学会，中国超声心动图学会，古巴心脏病学会超声心动图分会，印度超声心动图学会，印度心脑血管外科麻醉师学会，伊朗超声心动图协会，日本超声心动图学会，墨西哥超声心动图和心血管成像学会，沙特阿拉伯超声心动图学会。

关键词：恰加斯，心肌病，左心室室壁瘤，心力衰竭，超声心动图，心脏核磁共振

起草单位：From Centro Medico de Caracas, San Bernardino, Caracas, Venezuela (H.A.); Medstar Washington Hospital Center, Washington, District of Columbia (F.M.A., R.M.); Socor Hospital, Belo Horizonte, Brazil (M.M.B.); Faculdade de Saú de e Ecologia Humana, Belo Horizonte, Brazil (M.B.); the University of California, San Francisco, San Francisco, California (C.B.); the University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania (J.L.C.); Fundacion Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia (L.E.E.C.); Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland (J.L.); the Interventional Cardiology Unit, Medical School of Ribeirão Preto, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil (J.A.M.-N.); Hospital Eva Peron, San Martin, Argentina (R.M., R.V.); Consejo Nacional de Investigaciones Cientificas y

Tecnicas, Buenos Aires, Argentina (J.M.); McMaster University, Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada (C.A.M.); the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil (M.C.P.N.); and Heart Institute, Sao Paulo University Medical School, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo, Brazil (M.L.C.V.).

以下作者声明与一个或多个组织存在商业利益的关系: Caryn Bern, MD, MPH, has consulted for Chemogroup. Luis Eduardo Echeverria Correa, MD, has received a research grant from Roche. Joao Lima, MD, has received grant support from Toshiba Medical Systems. Rachel Marcus, MD, is a consultant for Bayer. Carlos A. Morillo, MD, has received grants from the Canadian Institute for Health Research, TDR-WHO (BENEFIT trial), Merck Shape & Dohme (STOP-CHAGAS trial), Bayer, and BMS/Pfizer; has been a speaker for Bayer and Boehringer Ingelheim; and is a member of the advisory board for Boston Scientific. 以下作者声明没有与本文相关的实际或潜在的利益冲突: Harry Acquatella, MD, FASE, Federico M. Asch, MD, FASE, Marcia M. Barbosa, MD, PhD, FASE, Marcio Barros, MD, PhD, Joao L. Cavalcante, MD, FASE, Jose Antonio Marin-Neto, MD, PhD, Ricardo Migliore, MD, PhD, Jose Milei, MD, PhD, Maria Carmo Pereira Nunes, MD, PhD, Marcelo Luiz Campos Vieira, MD, PhD, and Rodolfo Viotti, MD .

Reprint requests: American Society of Echocardiography, 2530 Meridian Parkway, Suite 450 Durham, NC 27713 USA (Email: ase@asecho.org).

*美国超声心动图学会以及写作小组遗憾地宣布 Rodolfo Viotti 博士在本文撰写期间于 2017 年 3 月逝世。我们很荣幸能与 Viotti 博士合作, Viotti 博士在他漫长的职业生涯中十分重视的这一课题。

ASE 会员请注意:

访问 www.aseuniversity.org 通过参与与本文相关的在线活动获得免费的继续医学教育学分。成功完成活动后可立即获得证书。非会员需要加入 ASE 才能获得这一会员福利!

0894-7317/\$36.00

Copyright 2017 by the American Society of Echocardiography.

<https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.10.019>

缩略词

2D = 二维

3D = 三维

ASE = 美国超声心动图学会

ChD = 恰加斯病

ChHD = 恰加斯心脏病

CMR = 心脏核磁共振

CT = 计算机断层扫描

ECG = 心电图

HF = 心力衰竭

LA = 左心房

LGE = 延迟钆增强

LV = 左心室

LVEF = 左心室射血分数

PW Doppler = 脉冲多普勒

RV = 右心室

RVEF = 右心室射血分数

TEE = 经食道超声心动图

TTE = 经胸超声心动图

目 录

I. 引言	5
II. ChD 的流行病学：在全球范围和美国的地理分布	6
III. 影像学和临床表现相关的病理生理学	7
IV. ChD 的心电图及各种成像模式的特征表现	8
IV. a. 心电图和心电监测	8
IV. b. 超声心动图	11
IV. b. i. M 型超声心动图和二维超声心动图	11
IV. b. ii. 三维超声心动图	12
IV. b. iii. 应变及斑点追踪超声心动图	16
IV. c. CMR 和 CT	16
IV. d. 核医学	21
V. 心室功能	22
V. a. LV 收缩功能	22
V. b. LV 舒张功能	24
V. c. RV 功能	25
VI. 根据疾病分期采用影像学方法的建议：诊断、监测和预后指导：	26
VI. a. 急性 ChD	26
VI. b. 慢性 ChD	27
VI. b. i. 静息或无症状 ChD(A, B1, B2 期)：左室功能和心肌损伤的监测	27
VI. b. ii. 有症状的慢性 ChHD (C 期和 D 期)	28
VI. b. ii. 1. 左室功能和 HF	29
VI. b. ii. 2. 血栓栓塞	29
VI. b. ii. 3. 心律失常	30
VII. 总结和结论	31

1. 引言

恰加斯病 (Chagas disease, ChD) 是大多数拉丁美洲国家的重大公共卫生问题。主要发病于拉美国家的农村地区, 近几十年来, 由于感染者的移徙, 该病已经蔓延到大城市和非 ChD 高发国家。目前在美国、西班牙和其它国家正在确诊越来越多的病例, 这使得该病的诊断和治疗受到世界范围内越来越广泛的关注。

在 1909 年拉桑斯 (巴西米纳斯吉拉斯州) 的抗疟疾运动中, 卡洛斯·恰加斯 (Carlos Chagas) 发现了寄生虫 *克氏锥虫* 及其传播媒介 (锥蝱, 在各个国家有不同的命名: 接吻虫, 六锥蝱, 猎蝱, 臭虫等), 并对最初发病的病例进行了描述¹。通过虫媒的叮咬导致疾病传播, 此外也可以通过输血、母婴、食用污染食物、器官移植和实验室意外等途径导致传播。虽然病媒控制项目大大减少了克氏锥虫的数量以及 ChD 的发病率, 仍有约七千万人存在被感染的风险²。

有流行病学史且两项或两项以上的血清学检测结果呈阳性, 即可诊断 ChD。克氏锥虫感染分为两个临床阶段: 感染早期的急性 ChD 以及持续数十年的慢性 ChD。约 70-80% 的慢性克氏锥虫感染者是无症状患者 (隐匿期), 而约 20-30% 的患者出现心脏和 (或) 胃肠道疾病³。慢性的恰加斯心脏病 (Chagas heart disease, ChHD) 患者可根据心肌损伤的严重程度和充血性心衰 (HF) 的症状进行分期 (表 1)^{4, 5}。ChHD 的早期征象通常是传导系统受损和 (或) 室性心律失常, 因此必须对患者进行心电图检查。而超声心动图、核医学、计算机断层扫描 (CT)、心脏核磁共振成像 (CMR) 和胸部 X 线片等多种心脏成像方式, 也为评价心脏结构和功能提供了有价值的信息。

本指南的目的是为超声心动图及其它成像模式在对早期到晚期 ChHD 的诊断、分类和心肌损害的风险评估中的应用提供建议。

表 1 ChHD 的分期

急性期	隐匿期, A 期	慢性期			
		恰加斯心肌病			
		B1	B2	C	D
被克氏锥虫感染 有 ChD 急性期表现	血清学试验阳性 ECG 正常 无心脏疾病 或 HF	结构性心脏病 (ECG 或超声心动图异常), 但 LV 功能正常 无 HF	LV 功能异常 无 HF	LV 功能异常 HF (现有症状或既往史)	尽管采取最佳疗法症状仍无好转的 难治性 HF

由 Andrade 等⁴ 和 Bern 等⁵ 修订

II. ChD 的流行病学: 在全球范围和美国的地理分布

ChD 由原生生物寄生虫克氏锥虫引起，感染虫媒的粪便通过叮咬伤口或粘膜进入哺乳动物宿主导致疾病传播⁶。如果不治疗，感染将终身存在。媒介传播发生在美洲北部、中部和南部的部分地区，其地理分布主要是由虫媒的生态学特点及虫媒与人群接触的环境等因素所决定的⁷。输入污染的血成分、进行污染的器官和骨髓移植、母婴传播途径等也可导致感染的发生。南美洲北部曾报道过由污染的食物或饮料引起的疾病爆发⁸。此外，许多克氏锥虫的感染者从本病流行的农村地区迁徙至拉丁美洲城市，且数十万人现居于美国、西班牙和拉丁美洲以外的其它非 ChD 流行国家（图 1, 2）^{9, 10}。

克氏锥虫可感染多种哺乳动物。目前认为大多数人的感染是由本土物种的虫媒导致的，因为这些虫媒适应于生活在农村的泥墙和茅草屋顶的裂缝中¹¹。居住在被污染住房的居民常年暴露在虫媒和寄生虫之下。疾病流行严重的村庄中大部分成年人都被感染，且患病率的增长与年龄的增长呈正相关¹²。ChHD 的发病率也与年龄的增长呈正相关¹³。据估计 20-30% 的克氏锥虫感染者最终会发展为 ChHD，在疾病正在或曾经流行的环境中，可能有相当多的老年人有心脏受累的征象³。

拉丁美洲通过后效杀虫剂控制了本土感染并减少了克氏锥虫的传播，取得了实质性进展¹⁴。据估计，全球范围内 ChD 的患病率从 1991 年第一次区域性控制举措开始实施时的 1800 万下降到 2010 年的约 600 万^{2, 6, 14}。泛美卫生组织已经证明，在南美洲和中美洲的几个国家内，由本地虫媒传播的 ChD 已经得到了控制^{15, 16}。拉丁美洲和美国的大多数血库已经进行了克氏锥虫的血清学筛查，一些国家还针对先天性 ChD 进行系统筛查。尽管如此，ChD 仍然是西半球最主要的寄生虫病。

位于大陆南半球的美国已经形成了一个区域性传播链，包括感染虫媒和哺乳动物宿主如浣熊、负鼠、木鼠和家犬等^{7, 17}。尽管如此，在其故乡获得感染的拉丁美洲移民仍然占据感染者的大多数，并且几乎每个州都有感染者。根据拉美国国家患病率和拉丁美洲移民人口数量估计，美国目前有大约 30 万克氏锥虫感染者居住⁹。过去的 60 年中，在献血者中也发现了少数由本地虫媒传播感染的病例，均排除了在拉丁美洲受到感染的可能性^{7, 18, 19}。关于美国境内的患病率的报告很少，而且患病率的评估对象仅限于特定的高风险人群的小规模调查或病例分析（如患有非缺血性心脏病的拉丁美洲移民）²⁰⁻²²。由于对该病认识不足，很可能忽略了对恰加斯心肌病的诊断，并且没有对存在垂直传播风险的母亲进行筛查^{23, 24}。因此，我们需要做更多的工作来提高美国的医疗人员对该疾病的认识以及相关知识的认知。此外，还需要进行更广泛的流行病学研究、更准确的诊断以及更有效的治疗。

要 点

- ChD 是一种美洲特有的虫媒介导的人畜共患传染病，如果不进行积极的筛查，很有可能被漏诊。
- 通过使用后效杀虫剂和改善居住条件来减少虫媒和血液传播的克氏锥虫已取得突破性进展，但在美洲仍有 600 万感染者，另有 7000 万人存在感染风险。
- 人畜共患传染病主要发生在美国南半部，但来自拉丁美洲的克氏锥虫感染移民远远多于美国本土感染者。几乎在美国各州都可以见到 ChD 的患者，在美洲以外的其它国家也有发现。

III. 影像学和临床表现相关的病理生理学

慢性 ChHD 心肌损害的病理生理机制是复杂且多因素的。ChHD 是由三个主要的病理过程引起的获得性炎性心肌病：炎症、细胞死亡和纤维化。目前已经形成了一个共识，即持续存在的寄生虫以及寄生虫导致的不良免疫反应在 ChHD 的发病机制中有着至关重要的作用²⁵。

基于这些基本的病理改变，ChHD 的患者进一步表现出心血管的多种结构和功能异常²⁶。炎症累及的心脏结构细胞包括心肌细胞和心脏神经细胞，心肌细胞的受累导致肌细胞溶解和收缩带坏死，以及特异性传导系统的不可逆损伤。心脏正常结构的进行性破坏会导致明显的修复性和反应性的纤维化，以包含纤维或心肌纤维束的胶原蛋白的致密的间质性堆积为特征²⁷。这种改变解释了 ChHD 患者频发房室传导阻滞、室内传导阻滞、窦房结功能障碍、恶性室性心律失常和猝死的原因²⁸。最近对慢性克氏锥虫感染的实验模型的研究表明，在早期阶段，局灶性的心肌炎症、坏死和纤维化并存通常导致左室壁节段性运动异常，这是 ChHD 的显著特点之一²⁹。在晚期阶段，这些区域性紊乱逐渐导致心肌整体收缩功能的进行性损害，其最终的后果是导致伴有双心室功能不全和充血性心力衰竭的扩张型心肌病²⁸。

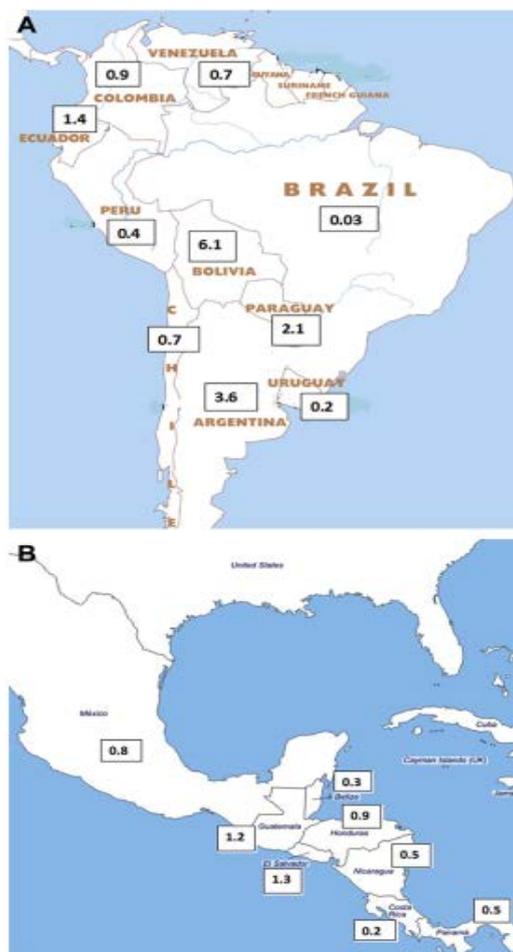


图 1 各国克氏锥虫感染的估测患病率/百人。
(A) 南美洲 (B) 墨西哥和中美洲²

Distribution of cases of *Trypanosoma cruzi* infection, based on official estimates and status of vector transmission, worldwide, 2006–2009

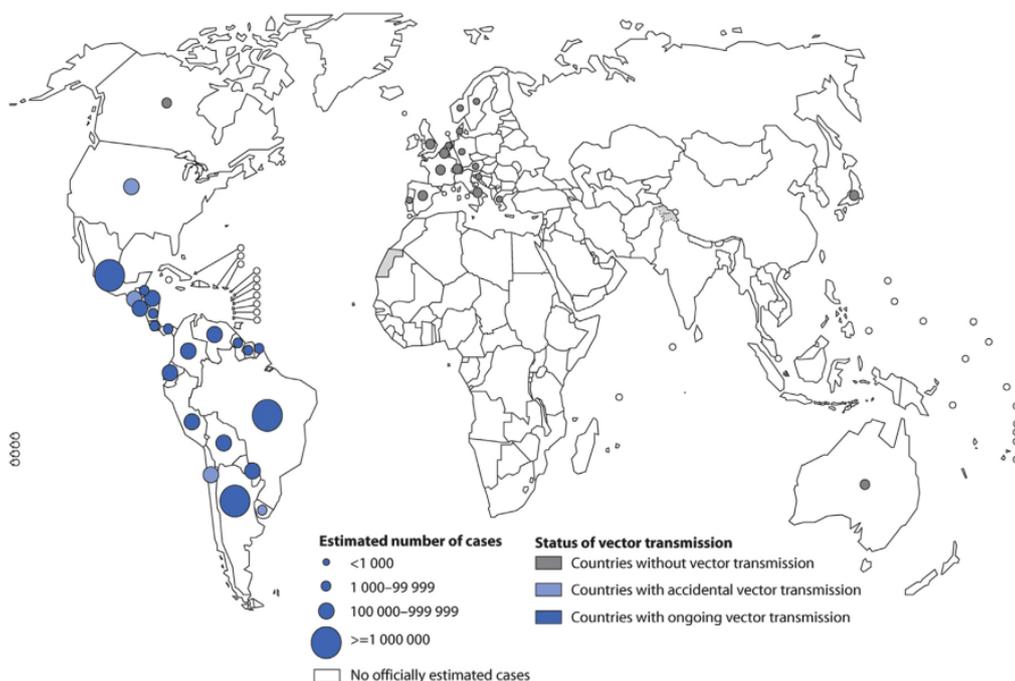


图2 各国 ChD 病例数及其传播状况（2009 年）。由世界卫生组织提供。
(http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Chagas_2009.png)。

研究证实了在克氏锥虫感染的动物模型和 ChD 患者体内存在冠状动脉微循环紊乱，包括血小板活性增加、微血栓、微血管痉挛和内皮功能障碍³⁰。这些现象的出现早于节段性室壁运动异常，而且可能与节段性室壁运动异常的发生存在因果关系。研究还报道了 ChD 患者心外膜冠状动脉对血管扩张剂和血管收缩剂的异常反应。总之，这些冠脉微循环的紊乱可能导致缺血性心肌细胞坏死和修复性纤维化，其在临床上表现为类似心肌缺血症状、心电图改变和冠状动脉血管造影结果显示正常的心肌灌注缺损。在晚期 ChHD 中，室壁瘤主要发生在大的冠状动脉分支交界处的区域，例如左前降支和后降支之间的区域以及供给心尖的右冠状动脉和供给左室后壁的左回旋支之间的区域³¹。

实际上，慢性 ChHD 的所有病理生理学表现均可以使用各种影像学方法进行检测，我们将在下一章节中对此进行讨论。

IV. ChD 的心电图及各种成像模式的特征表现

IV. a. 心电图和心电监测

心电图异常通常是发现 ChD 累及心脏的第一个标志。由于心电图检查经济有效，故在患者血清学试验获得阳性结果后应常规进行一次心电图检查。针对应用 12 导联心电图对 ChD 患者进行诊断及风险分层，最近的一些地区性指南提出了

将心电图作为 C 级证据的 I 级推荐⁴。

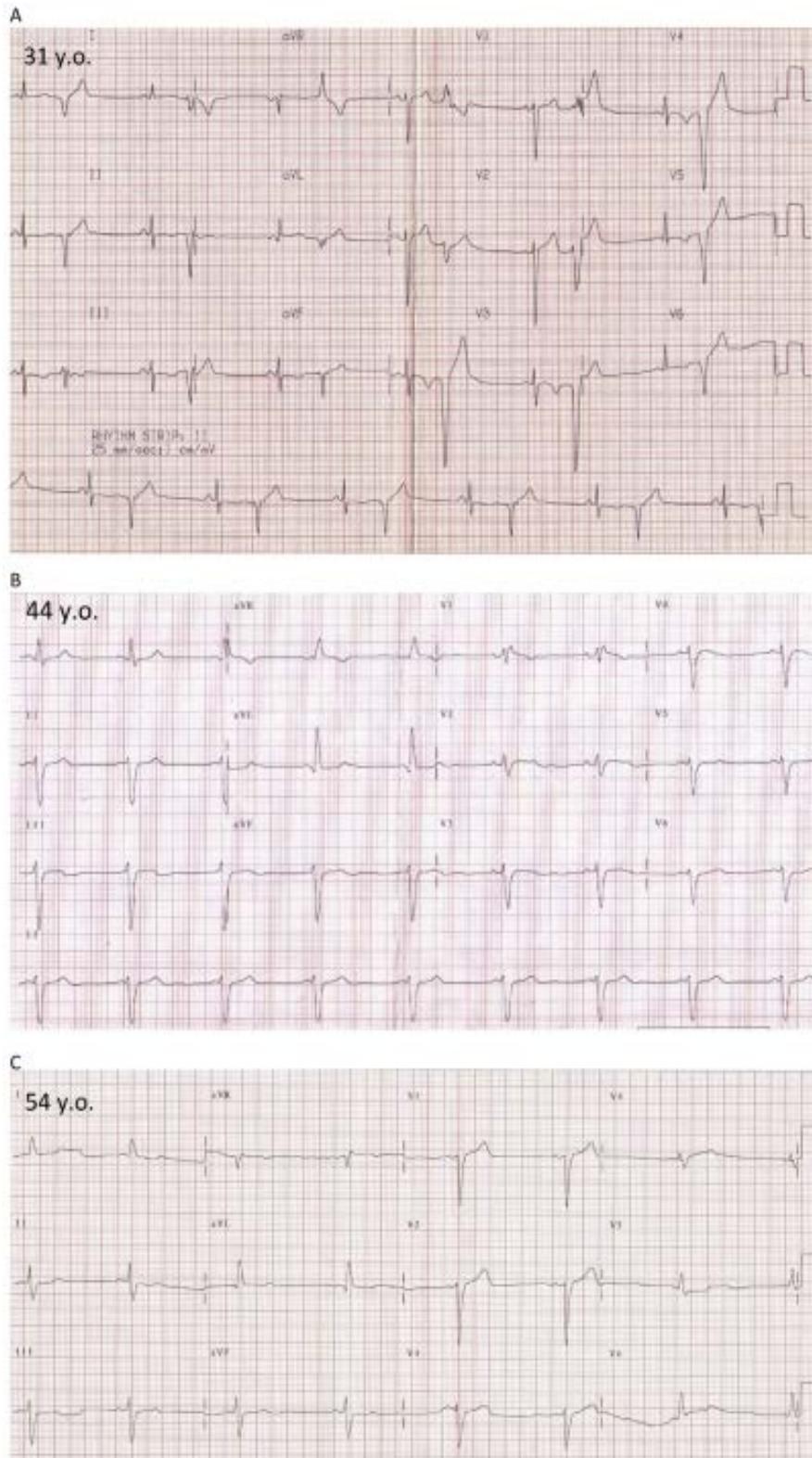


图 3 某 ChHD 患者随访 23 年间 ECG 的变化。(A) 31 岁时，窦性心动过缓，室性二联律，窄 QRS 波 (0.10 秒) 和 ST-T 弓背向上抬高伴 T 波倒置 (代表心尖部室壁瘤，随后由二维超声心动图证实)。(B) 44 岁时，窦性心律，无室性早搏，新发右束支传导阻滞并左前分支传导阻滞 (QRS 波时限增加至 0.134 秒)，胸前导联 R 波减小。(C) 54 岁时，窦性心动过缓，无室性早搏，左前分支传导阻滞不伴有右束支传导阻滞 (仅在运动时出现)，QRS 时限为 0.126 秒。这些变化为不同的心电图检出率提供了解释。54 岁随访时的相应的二维超声心动图图像见图 5。

总的来说，急性期 ChD 通常表现症状较轻，类似流感。在大约 5% 的病例中，急性的心肌炎可能表现为各种类型的心电图异常，最常见的是非特异性的心电图改变，包括窦性心动过速、弥漫性异常复极、QRS 波低电压和房室传导阻滞，这些也常见于其它类型的心肌炎。严重心肌炎则可能出现高度房室传导阻滞和心室内传导障碍（束支、分支传导阻滞）³²。在一系列急性恰加斯心肌炎的病例中，66% 的患者存在心电图改变。最常见的表现是异常复极（37%），心律失常是以窦性心动过速最常见（9%），其次是房性早搏（8%）。仅有 2% 发生右束支传导阻滞³³。正如 Proto 在对一系列经典病例的研究中所报道的，急性期恰加斯心肌炎的心电图异常可能对预后具有指导意义³⁴。

心电图有助于对慢性期的 ChD 患者进行疾病分期。克氏锥虫携带者无心电图异常为隐匿期患者（A 期，表 1）。在中度或重度左室功能不全的情况下，心电图很少正常，尤其是出现左束支传导阻滞时，心电图改变更与左心室功能恶化相关。值得注意的是，在对恰加斯心肌病的逆转录病毒流行病学的研究中，心电图异常与 ChHD 密切相关，该结果的阴性预测值高达 95%。这一结果表明，在资源有限的农村地区，在不结合其它影像学检查方式（如超声心动图）的情况下，心电图足以对无症状的克氏锥虫感染者进行筛查³⁵。

ChHD 最早的心电图改变通常累及传导系统，最常表现为右束支传导阻滞和/或左前束支传导阻滞。二度、三度房室传导阻滞也与地方病人中的恰加斯心肌病密切相关。窦房结功能障碍可表现为阵发性窦房传导阻滞伴心动过缓或异位房性心动过速（图 3）。复杂的室性心律失常如室性心动过速意味着疾病进入更晚期阶段且预后更差，即使患者尚未发生明显心衰^{36, 37}。

心电图也是风险评估的有效工具。室性早搏、QT 间期离散度增加、QRS 波低电压、QRS 波碎裂和 QRS 波延长均与预后不良有关³⁸⁻⁴⁰。心电图异常的出现代表着疾病发生进展（B 期，表 1），随后出现心衰症状（C 期和 D 期）。心电图异常很常见，主要与非特异性复极改变（30-40%）、右束支传导阻滞伴左前束支传导阻滞（20-35%）、室性早搏（5-10%）、心房颤动（5-10%）等有关^{4, 41}。上述内容最近得到了 Echeverria 等人的支持，他们利用心电图对恰加斯心肌病进行分期、预测疾病进展，并通过测量 N 末端脑钠肽前体和高敏肌钙蛋白水平证实了这一点⁴²。

患者如果出现提示心律失常的症状（心悸、晕厥先兆或昏厥），或有心律失常的心电图表现如窦性心动过缓（心率 < 40 次/分和/或长时间窦性停搏）、二度房室传导阻滞、频发或反复发作（突发性）的室性期前收缩，建议进行 24 小时动态心电图（Holter）^{4, 43}。

动态心电图监测可以识别有猝死风险的患者，发现伴有心率变异性减低的心

脏自主神经功能紊乱的早期征兆⁴⁴。在无症状或症状较少的患者中，动态心电图监测的阳性诊断率较低，因此通常不做常规推荐。对于有其它风险征象如左心室或右心室功能低下、节段性室壁运动异常或伴有频发室性早搏或心悸的晕厥患者，可考虑使用植入式心电监测仪。

总之，所有克氏锥虫血清学试验阳性的患者均应进行心电图检查。因为心电图检查除了对克氏锥虫感染者的心肌病具有较高的阴性预测值之外，还具有经济有效、容易推广的特点。心电图检测主要有以下两个目的：疾病进展的分期及预测。随访期间进行心电图检查的适宜时间和适当的频率仍然是值得商榷的，尚无证据可循。目前认为对于基础心电图正常的个体，至少每 5 - 10 年应进行心电图复查。根据基础心电图的结果，可以选择性地进行生物标记物和心脏影像学的进一步筛查。动态心电图监测发现的频发室性期前收缩、非持续性室性心动过速和其它慢快综合症的患者应进行左室收缩功能的进一步评估。

IV. b. 超声心动图

IV. b. i. M型超声心动图和二维超声心动图 ChHD 是一种累及某一节段或某一区域心肌的炎症性心肌病。在超声图像上，心脏可表现为正常、局限性节段性室壁异常（室壁运动异常、变薄、室壁瘤等），或伴有瓣膜性心脏病（主要是功能性二尖瓣和三尖瓣反流）的累及全心的扩张型心肌病。一般来说，应根据美国超声心动图学会（ASE）的心室量化指南进行超声心动图评估，重点强调对左心室功能和形态、右心室功能和瓣膜病的评估。如前所述，心电图表现正常基本上可以排除明显的心肌病。然而，合理的做法是对每一位 ChD 血清学试验阳性者进行至少一次的心电图检查（基础评估），并且在随访过程心电图出现异常时重复心电图检查，以记录疾病的进展（表 1）。有症状的 ChHD（HF）患者的主要表现为室壁运动减弱、左心室扩大伴左室射血分数（LVEF）下降，或双心室扩大（图 4）。即使是无症状的患者也可能在二维（2D）和三维（3D）超声心动图中表现出轻微异常，如小室壁瘤或室壁运动异常，虽然这种情况不是很常见。

左室整体功能 使用基本的 M 型超声心动图和 2D 超声心动图进行乡村级初步筛查有助于通过评估解剖学和功能上的损伤以及评估 LV 功能来对 ChHD 进行临床分期^{46, 47}。目前的 ASE 指南推荐使用二维和三维超声心动图测量 LV、RV、LA、RA 的容积和面积以及评价 LV、RV 的功能从而进行常规临床评估⁴⁵。在二维超声心动图条件下用双平面法（辛普森法则）计算 LVEF 以评估左心室整体收缩功能。心内膜的描记应在心尖四腔心和两腔心切面、致密心肌和左室心腔的边界勾画。尽管使用三维超声心动图测量 LV 容积和 LVEF 的准确性更高（有三维超声时，推荐为首选方法），但二维超声心动图具有操作简单和可用性更广泛的优点。然而，由

于心尖部室壁瘤通常不能在声场内得以显示，使用双平面法较为困难（图 5）。

节段性室壁运动异常 ChHD 的各个分期均常发生 LV 节段性运动异常。室壁运动异常主要位于左室心尖部（图 6，视频 1、视频 2 可在 www.onlinejase.com 上观看），下壁和下侧壁（图 7 和 8），但也可累及左室或右室其它节段⁴⁸。从理论上讲，至少在两个不同的切面中观察到室壁运动异常，以避免出现假阳性结果，因此从多个声窗进行全面扫查是很重要的。当有两个或以上的连续节段图像质量不佳时，建议使用超声造影剂进行左心室造影（图 9）和室壁运动评估^{49,50}。此外，超声造影在检测典型 ChHD 的微小室壁瘤和血栓时尤其有用⁵¹。在针对 ChHD 患者的二维超声心动图的回顾性研究中，920 名无症状但有轻度心脏损伤的患者，LV 室壁瘤患病率为 8.5%，而在心脏疾病更严重的患者中其患病率增加至 55%⁴⁷。同样，心电图正常的患者中 LV 心尖部运动异常发病率很低，但在心电图异常的患者中其患病率增加到 24%。其它常见的累及下侧壁或下壁的收缩功能异常在有症状的患者中患病率高达 23%。

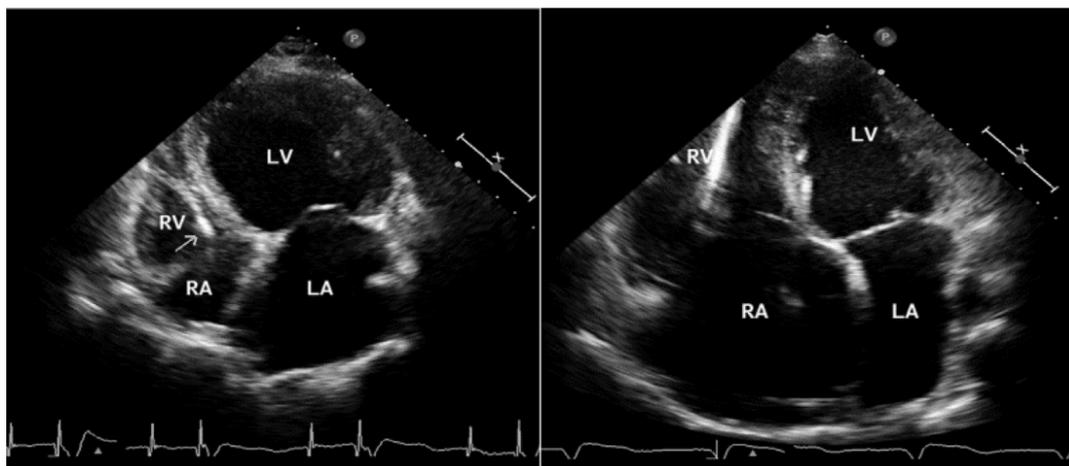


图 4 ChHD 扩张性心肌病（D 期）。两名患有充血性 HF 的 ChHD 患者的四腔心切面超声心动图表现。与其它扩张性心肌病一样，全心运动功能严重减退且射血分数减低。右心腔内可见起搏器导线样回声（箭头所示）。（左）左心室（LV）和左心房（LA）重度扩大，右心室（RV）正常大小。（右）双心室和双心房均重度扩大。RA，右心房。

瓣膜病 对 ChD 患者的综合评估应包括对其心脏瓣膜的详细检查。二维超声心动图用于评估瓣膜和瓣膜下结构，与全面的多普勒检查联合使用，可以很好地了解不同瓣膜疾病或功能障碍的严重程度和病因^{52,53}。随着 ChHD 的病情进展，二尖瓣和三尖瓣功能不全更加常见（图 10）。伴有进展性功能障碍、运动不同步、瓣环扩张、瓣膜下结构移位、纤维化和心房扩大的心室重构可能引起不同程度的瓣膜功能障碍。了解这些改变将有助于确定治疗干预的需求以及合适的疗法。

IV. b. ii. 三维超声心动图 心腔是具有复杂解剖结构和可变形的三维结构。因此，二维超声心动图评估心脏结构、形状和面积的精确性受限，需要一些图像重

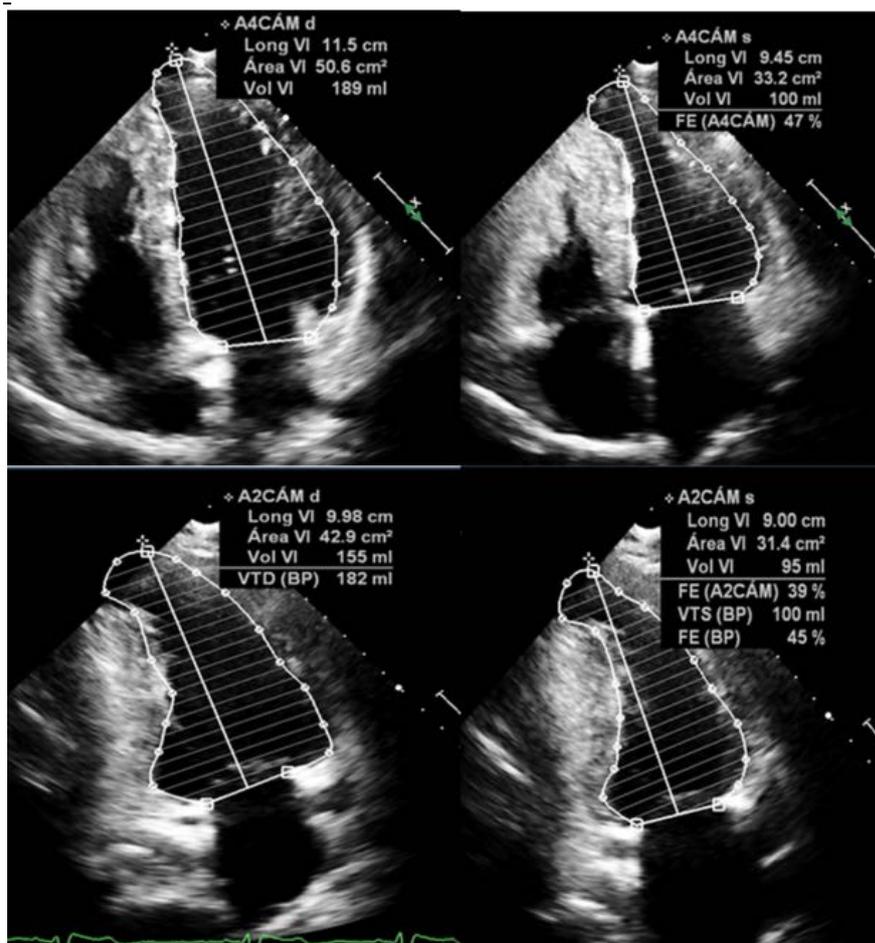


图 5 患有心尖部室壁瘤的 ChHD 患者二维超声心动图条件下测量 LVEF 及进行体积估算（辛普森法）所面临的挑战。一名 54 岁的患者心尖部四腔心切面和两腔心切面（双平面法）。LV 容积增加，LVEF 略有下降。其 ECG 随访结果见图 3C。LV 心尖部发生室壁瘤，在收缩中期明显（右侧）。这种情况下，图像内通常难以包含大的心尖部室壁瘤，因此对心腔/心内膜表面追踪不完全。

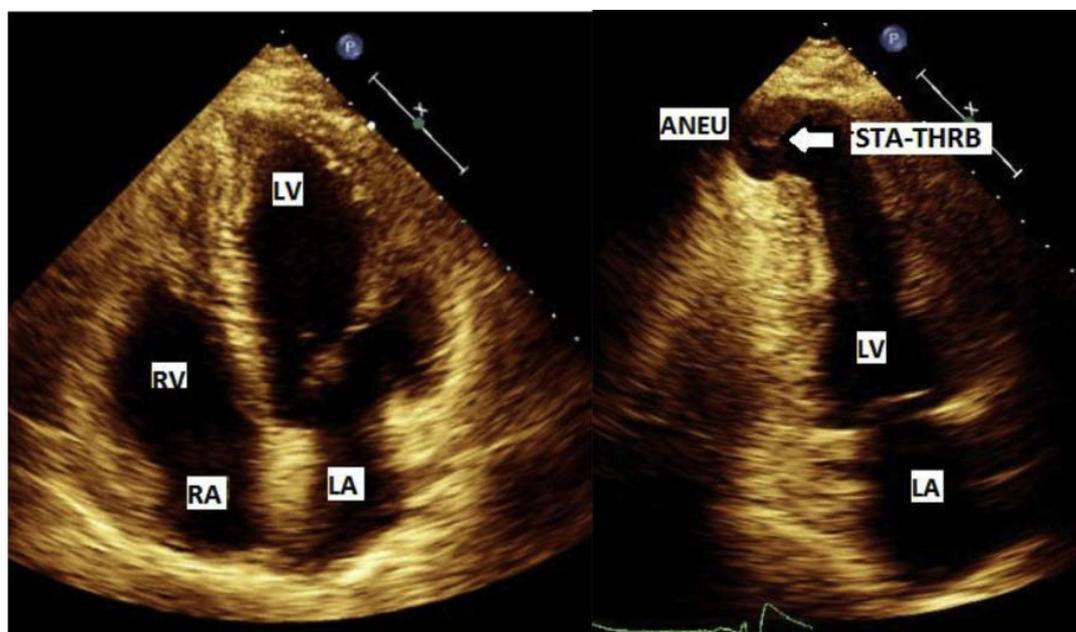


图 6 左心室心尖部室壁瘤和血栓（B2 期）。某发生右臂栓塞事件的 48 岁慢性 ChHD 患者的心尖部四腔心和两腔心切面视图（左侧和右侧）。左心室心尖部室壁瘤（ANEU）处显示血流淤滞伴有小血栓形成（STA-THR）。左心室（LV）的中间段和基底段收缩功能正常。LVEF：45%。右心室（RV），左心房（LA）和右心房（RA）大致未受累。

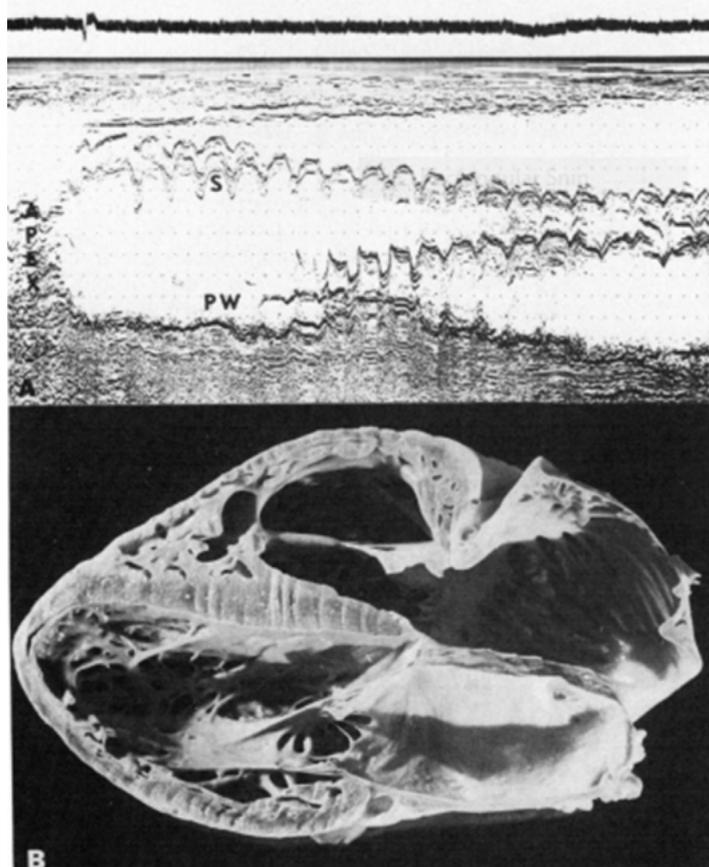


图7 M型超声和尸检标本上显示的下侧壁纤维化及运动消失。一名合并了HF和心律失常的52岁男性ChHD患者的左室长轴M型超声扫查图像(A)以及心脏标本(B),表现为延伸至心尖部的广泛的瘢痕形成和下侧壁无运动(后壁[PW]),室间隔(S)收缩运动及厚度相对正常。尸检显示冠状动脉正常。(由Acquatella等人⁴⁶许可转载)。

建和几何假设。而三维超声心动图可以在无几何假设的情况下完整地显示整个心腔^{45,54-56}。三维超声心动图图像的建立需要使用特定探头来获取立体容积的数据(金字塔状)而不是单层平面的数据(二维超声心动图)。三维容积可以在一个心动周期内获取,也可以将连续几个心动周期获得的小容积数据组合在一起。如上所述,三维超声心动图与二维超声心动图相比存在明显的优势,但仍然存在时间和空间分辨率较低或多周期采集的拼接伪影等不足。尽管如此,三维超声心动图通过直接观察整个左心室,避免了从心尖部声窗

观察到的左心室体积缩小的问题,且直接追踪心内膜轮廓简化了LV体积和LVEF的测量,而不是从2D心尖部切面利用单平面或双平面碟盘法假设左心室的形状(图11)。与其它3D成像技术,如CMR和心脏CT相比,三维超声心动图的效果目前得到了很好的证实^{45,54,56}。这个方法也适用于其它心腔的观察和体积测量,如左心房和右心室(图12)^{57,58}。三维超声心动图对ChD患者心腔大小的评估和心室功能测定类同于其它类型的心肌病患者⁴⁵。目前,已有多种耗时少且可重复性高的半自动化软件适用于LV容积和LVEF的测量⁵⁵。对于有心衰表现的ChHD患者,获取其RV大小和功能的相关信息十分重要,但二维超声心动图难以实现这一目标。使用三维超声心动图可以准确的评估RV体积和RV射血分数(RVEF;图12)。此外,使用三维超声心动图或三维超声心动图衍生的二维图像(双平面、多平面等)有利于检测出在二维图像中由于投影缩减效应而漏诊的小的左室室壁瘤。

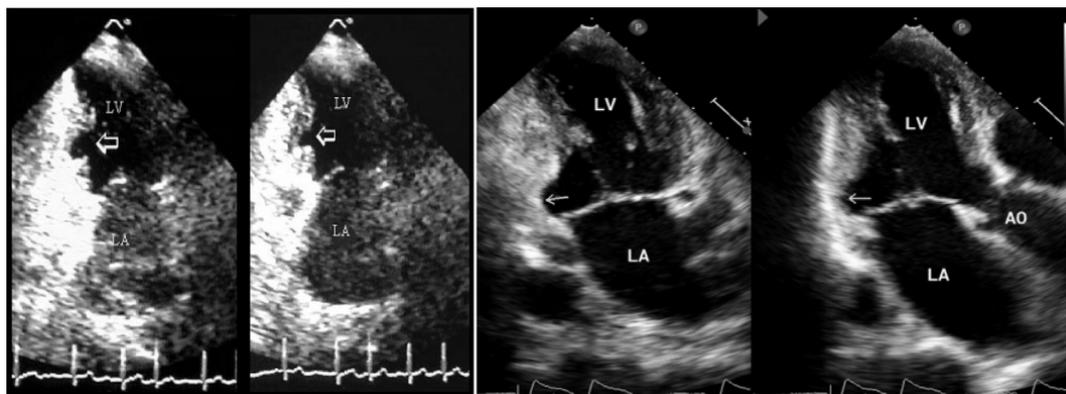


图 8 位于下壁和下侧壁的左室室壁瘤。2 例伴有左心室下-后-基底段节段性室壁运动异常的 ChHD 患者。(左)舒张期和收缩期的左室心尖部两腔心切面,下壁中间段存在一“拳击状”局限性病变(箭头)。(右)心尖部两腔心和三腔心切面显示下侧壁基底段局限性病变(箭头)。AO, 主动脉; LA, 左心房; LV, 左心室。

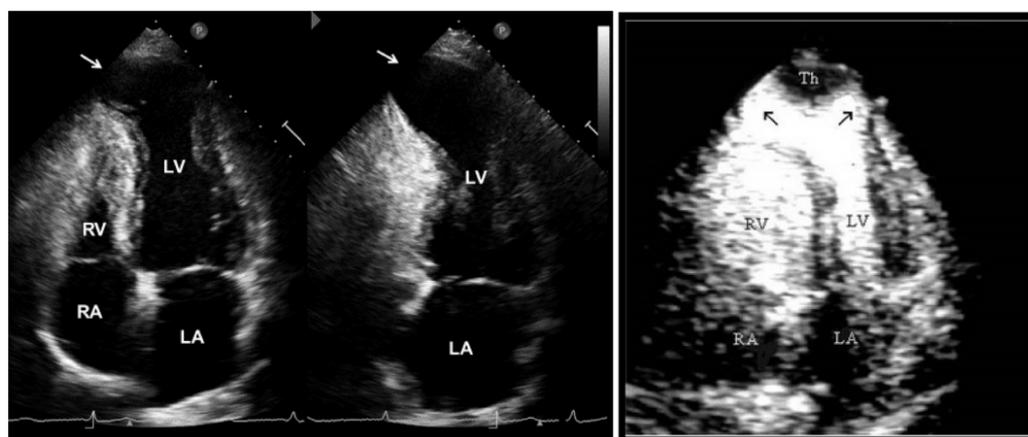


图 9 HF 患者的左心室心尖部室壁瘤(箭头)。(左)合并左心室心尖部巨大室壁瘤(白色箭头)的 B2 期 ChHD 患者的心尖四腔心和两腔心切面图像;右心室(RV)大小正常。(右)对另一名双心室受累的 ChHD 患者进行左心室超声造影,图像显示有巨大的心尖部室壁瘤(黑色箭头)伴随血栓(Th)形成。箭头显示了运动障碍的区域。造影剂灌注显示了室壁瘤的范围及血栓的大小。右心室较左心室(LV)扩张严重。LA, 左心房; RA, 右心房。

慢性恰加斯心肌病患者二尖瓣反流严重程度的分析应包括三维超声心动图作为二尖瓣综合评估的一部分,用于评估瓣叶和瓣下结构的结构形态。尽管左心室扩张导致的二尖瓣瓣环扩张及瓣叶移位(功能性或继发性二尖瓣反流)是 ChHD 最常见的表现,检查时仍需评估是否并发其它的瓣膜病变⁵²⁻⁵⁴。因此,应密切关注瓣膜和瓣膜下的功能和结构,以评估二尖瓣脱垂、冗长、断裂、风湿性改变、瓣环尺寸、瓣尖分离和其它 ChHD 的非特异性病变的发生、位置和程度。彩色三维超声心动图可用于识别多股血流束或非中心性血流束,测量反流束最窄面积,或结合连续波多普勒,以近端等速表面积法计算反流口面积或反流量及反流指数。二维、三维和多普勒超声心动图的综合应用有助于预测未来二尖瓣修复术(外科手术或经皮介入)的成功率,这与其它原因导致的功能性二尖瓣反流相似。

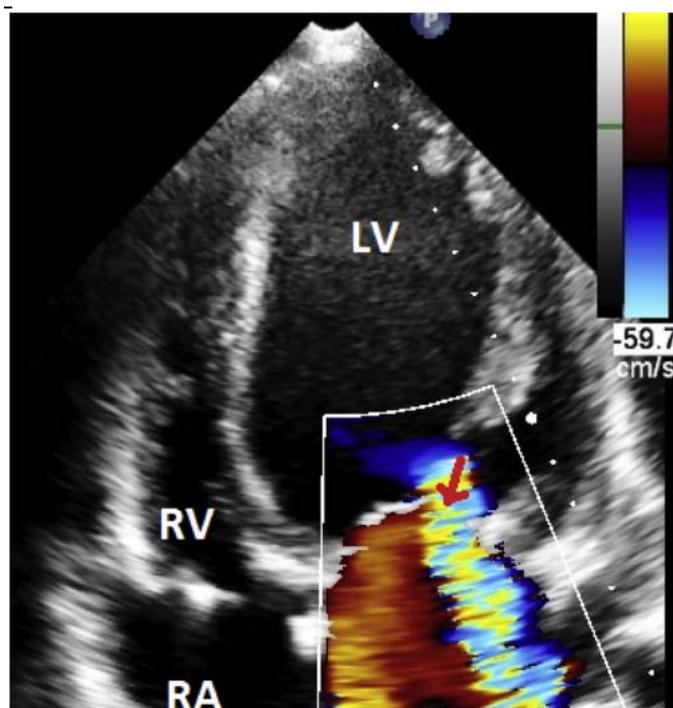


图 10 二尖瓣反流 (MR)。一名 47 岁的出现 HF (D 期) 且有严重 MR 的女性 ChHD 患者。从心尖四腔心切面获取的彩色多普勒图像显示了一个巨大的偏心性反流彩色区域 (红色箭头), 紧贴房室侧壁, 指向左肺静脉并到达左房 (LA) 顶部, 目测为重度的 MR。反流体积 > 50 mL / 心动周期。左心室 (LV) 严重运动减低伴扩张; LVEF: 25%。建议使用多个定性和定量参数进行综合 MR 评估。RA, 右心房; RV, 右心室。

IV. b. iii. 应变及斑点追踪超

声心动图 心肌形变成像是一种定量评估心肌收缩力的相对较新的技术⁵⁹。应变是对心肌形变的测量, 其定义是心肌长度的改变相对于原始长度的变化。应变率是应变发生变化的比率⁶⁰。组织多普勒成像、二维和三维斑点追踪超声心动图均可以用于测量心肌变形 (图 13 和 14)。由组织多普勒衍生的应变成像有许多局限性, 尤其是角度依赖性和噪声干扰。因此, 基于斑点追踪且不依赖于角度的应变测量已经成为评估心肌形变的新选择。

斑点追踪超声心动图提高了对亚临床心肌功能障碍的识别, 尤其是对隐匿期的 ChD 患

者的诊断⁶¹⁻⁶³。整体纵向应变是检测 ChHD (以及其它类型的心肌病) 患者亚临床 LV 功能障碍最有效的方法, 且正如 CMR 所证实, 其检查结果与心肌纤维化程度密切相关⁶⁴。如上所述, 由于 ChHD 常累及心肌节段 (心尖、下壁和下侧壁), 故节段应变尤为重要。

除了在早期发现 ChD 的心肌损伤外, 应变成像也是预测疾病进展 (以 BNP 增加和舒张功能障碍恶化为标志) 的潜在指标^{62, 63, 65}。

目前正在探索心肌应变的其它用途, 如机械收缩不同步 (图 14)⁶⁶ 以及 LA 和 RV 应变的评估。但是, 这些应用目前仍仅限于实验中。

总之, 越来越多的证据表明使用超声心动图心肌形变参数评价心脏功能为临床情况提供了更多的信息。在 ChD 的情况下, 这些由超声心动图新技术评估出的早期心肌改变的临床表现在预测疾病进展方面的意义仍然需要进一步明确。

IV. c. 心脏核磁共振和计算机断层扫描

心脏核磁共振成像 ChD 患者的诊断、风险分层和治疗这三个主要方面与潜在发生心肌病、致心律失常 (可引起心源性猝死风险和血栓栓塞) 的风险有关。尽管

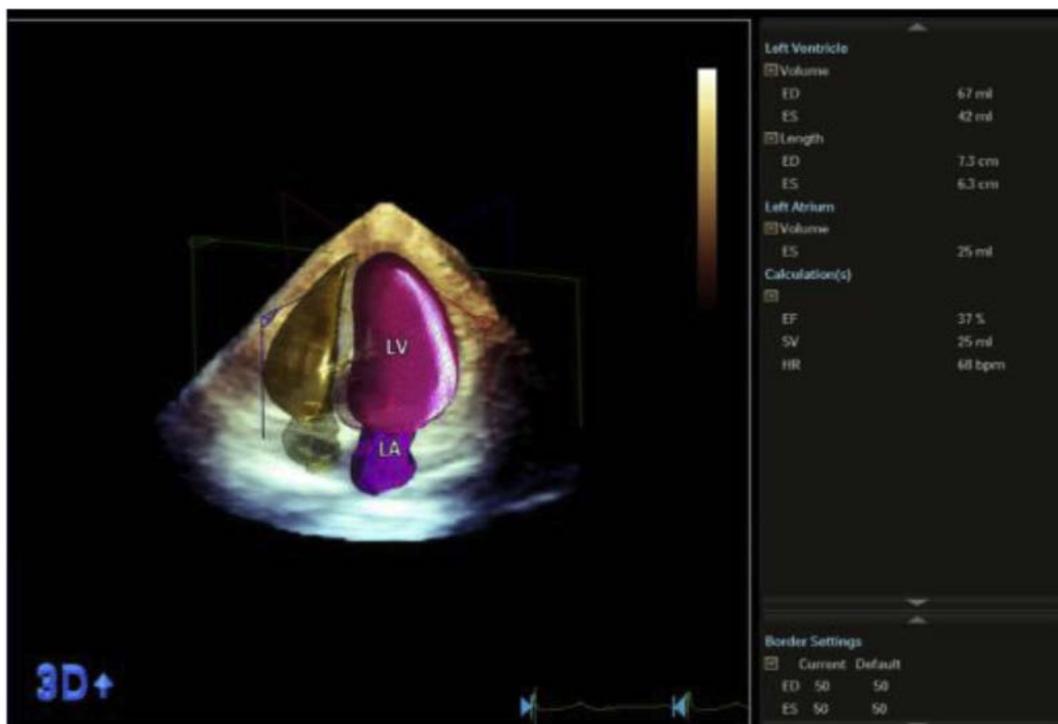


图 11 三维超声心动图测量 LVEF。某 NYHA 心功能为 III 级且有左心室收缩功能下降的 56 岁男性 HF 患者的三维心尖部四腔心切面图像。使用三维超声心动图通过自动适应分析算法进行左室容积和 LVEF 定量。LV 舒张末期 (ED) 容积: 67 mL; LV 收缩末期 (ES) 容积: 42 mL; LVEF: 37%; 左心房收缩末期容积: 25 mL。HR, 心率; LA, 左心房; LV, 左心室; SV, 每搏输出量。

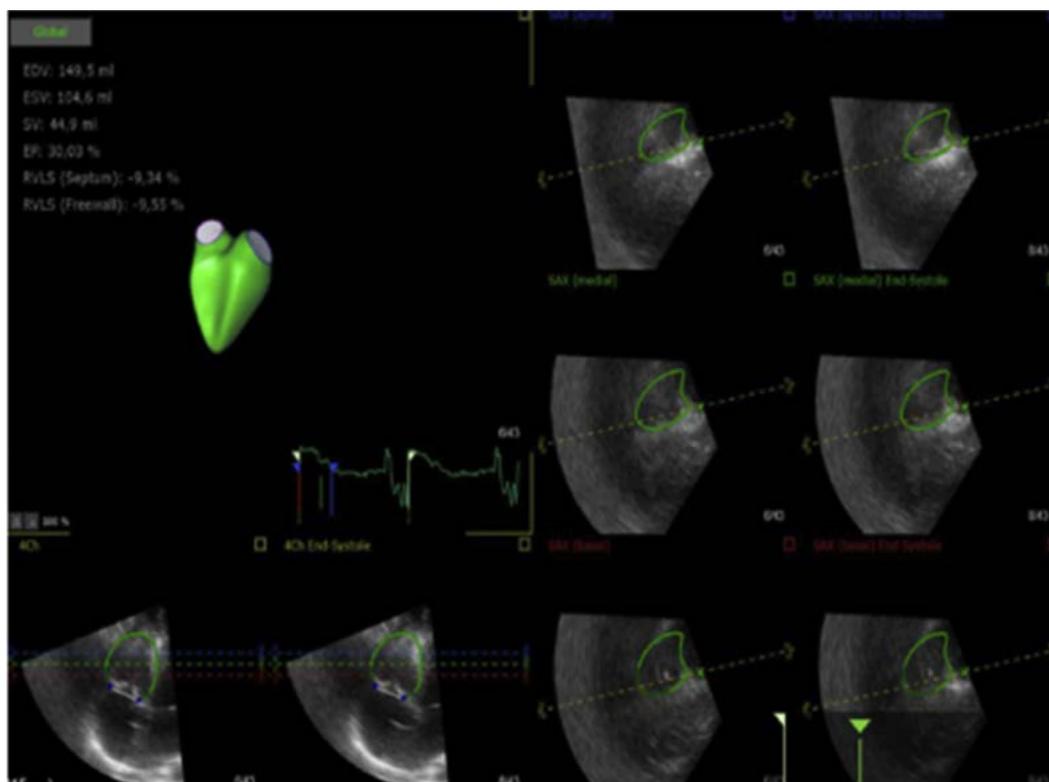


图 12 三维超声心动图测量 RV 功能。某 49 岁 ChHD 心衰患者的 RV 三维超声心动图图像, 该患者为 NYHA 心功能 III 级。此外, 图中显示了通过斑点追踪所得的 RV 纵向应变 (RVLS) (左上角)。RV 舒张末期容积 (EDV): 149.5 mL; RV 收缩末期容积 (ESV): 104.6 mL; RVEF: 30%; RV 每搏输出量 (SV): 44.9 mL; 室间隔 RVLS 为 -9.34%; 游离壁 RVLS: -9.55%。

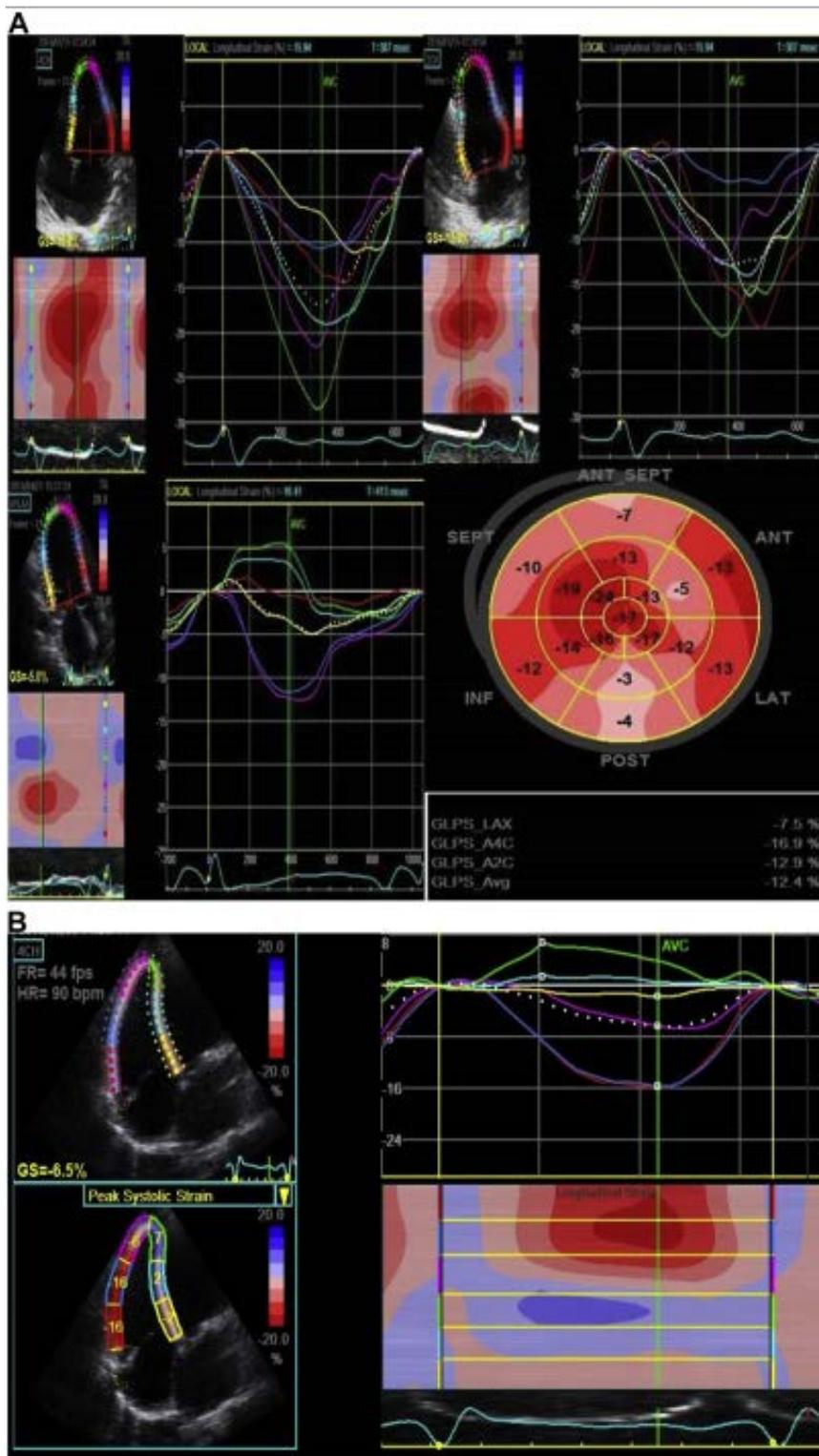


图 13 左心室和右心室的整体纵向应变。(A) 一位合并右束支传导阻滞, LVEF 降低, 既往心力衰竭症状 (C 期) ChHD 患者的异常 LV 纵向应变。(左上角) 四腔心切面 LV 纵向应变图像; 注意室间隔节段的延迟峰值应变 (黄色和蓝色追踪) 是右束支传导阻滞的典型表现。(右上角) 心尖两腔心切面。(左下角) 心尖三腔心切面。(右下角) 每个心肌节段应变值的“牛眼”图。(B) 某 ChHD 患者 (无症状, ECG 异常, LVEF 降低, B2 期) 的异常 RV 纵向应变 (整体应变 [GS]: -6.5%, 游离壁应变: -12.6%)。(左上角) 心尖四腔心切面。(左下角) 区域应变值。(右上角) 时间-应变曲线。(右下角) 彩色 M 型超声参数。4CH, 四腔心; A2C, 心尖两腔心; A4C, 心尖四腔心; ANT, 前壁; ANT_SEPT, 前间隔; AVC, 主动脉瓣关闭; Avg, 平均; FR, 帧频; GLPS, 整体纵向峰值应变; HR, 心率; INF, 下壁; LAT, 侧壁; LAX, 长轴; POST, 后壁; SEPT, 室间隔。

并未广泛使用，CMR 已被逐渐证明是一种多功能非侵入性心脏成像模式。鉴于其较高的空间分辨率和显示心肌水肿和纤维化组织特征的独特能力，CMR 可以提供该病的病理生理学的信息⁶⁷。

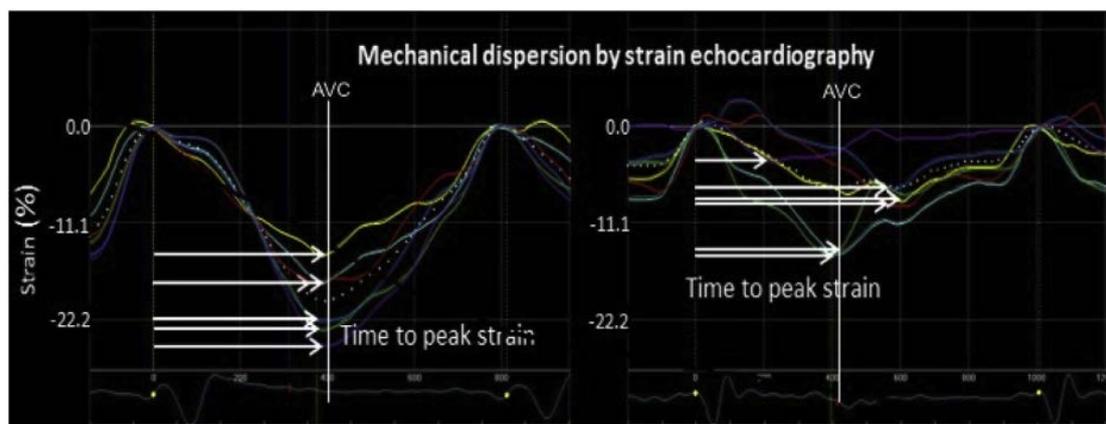


图 14 心肌应变成像显示的机械收缩不同步。使用从心尖四腔心切面获得的显示出 18 个 LV 节段中的六个的纵向应变曲线来计算机械收缩不同步。(左)无室性心律失常的 ChHD 患者的机械收缩不同步。(右)患有 LV 功能障碍和曾发生过持续性室性心动过速的 ChHD 患者。与没有心律失常的患者相比，其纵向应变达到最大程度心肌缩短所用的时间明显分散。AVC，主动脉瓣关闭。

CMR 通过自动稳定连续的采集图像，精确地计算射血分数以及诊断室壁运动异常，可以准确评估双心室的受累程度和范围。如前所述，LV 收缩功能障碍是 ChD 发病率和死亡率最有力的预测指标。无症状的 LV 收缩功能障碍甚至比有症状的 HF 更为普遍。重要的是，在亚临床阶段做出诊断可能有助于通过适当的治疗干预预防或延缓疾病的进展。CMR 可以轻易地识别局限性室壁运动异常，包括典型的心尖部室壁瘤，而不像超声心动图受声窗的限制。

使用非增强 T2 加权成像可以评估心肌水肿，心肌水肿可能出现在疾病的任何阶段，结果与传统的延迟增强 (LGE) 有良好的相关性⁶⁸。LGE 是在给予钆剂后约 10-15 分钟，使用 T1 加权序列获得的。作为顺磁性细胞外造影剂，钆将分布到有心肌纤维化或坏死的心肌间质内。在 LGE 成像中，正常或未受影响的心肌信号缺乏 (黑色)，病变心肌节段由于毛细血管密度降低而表现为消退时间延长，导致 T1 信号缩短，表现为信号更强或更亮⁶⁹。

目前已经明确了 ChHD 患者的几种 LGE 模式，包括心内膜下和透壁 (两者难以与陈旧性心肌梗塞区分)、室壁中层或心外膜下的 LGE。LGE 更容易累及下侧壁基底段和 LV 心尖部 (图 15; 视频 3; 可在 www.onlinejase.com 上观看)。在心电图和超声心动图正常但 ChD 血清学试验阳性的患者中，高达约 8% 的人存在心肌纤维化⁷⁰。重要的是，心肌纤维化的存在和程度与 NYHA 心功能分级及可能发生的室性心律失常有良好的相关性，尤其是当出现两个或更多的连续节段的透壁 LGE 模式时^{71,72}。并且，心肌纤维化与 LV 收缩功能呈负相关⁵。因此，通过 LGE 图像诊断纤维化是评估疾病严重程度的良好指标。

CMR 联合 LGE 成像也可以评估血栓栓塞风险。确切地说，CMR 的高空间分辨率使其成为检测与 LV 室壁瘤密切相关的心内血栓的最佳成像模式。即使在使用超声造影剂的情况下，使用超声心动图检查仍可能会漏诊图像质量差的患者中的具有中风和外周栓塞高风险的 LV 血栓^{73, 74}。

尽管 CMR 成像是 ChD 患者危险分层和预后预测的良好工具，但大部分居住在农村流行病区的病人并不具备进行 CMR 检查的条件。此外，曾接受过植入式心脏装置如除颤仪、常规起搏器和心脏再同步装置的患者目前仍是 CMR 检查的相对禁忌症。

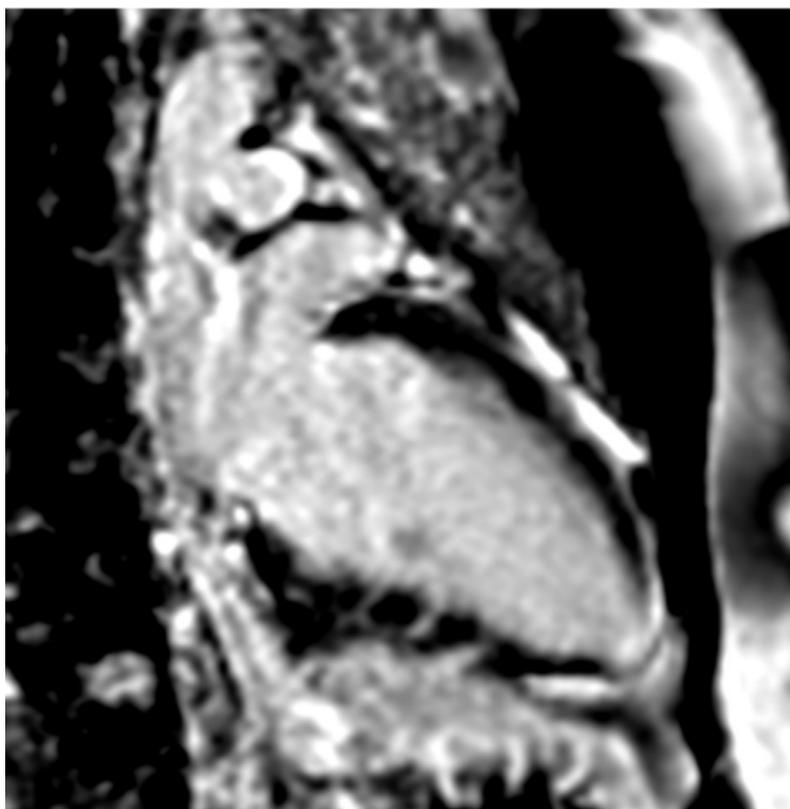


图 15 使用 LGE 的 CMR。一名 25 岁发生中风的 ChHD 患者的小型、局灶性 LV 心尖部室壁瘤。延迟钆增强显示伴有心肌纤维化的 LV 室壁瘤（心尖部心肌中的白色区域）。视频 3 中的增强 CMR 录像显示了心尖部运动障碍和小的室壁瘤。

心脏 CT 有关 ChD 的心脏 CT 检查的参考文献仅见于个案报道。静脉注射碘造影剂的同时，进行与心电图同步化的数据采集。可以采用不同的成像方式仅对舒张期进行成像（前瞻性采集，辐射量更少且常用于冠状动脉 CT 造影），或对整个心动周期进行成像以定量心脏功能（回顾性采集，辐射量更大）。采用多平面重建技术对 3D 数据进行脱机后处理，进而在任意具有极好空间分辨率的平面上显现整个心血管解剖结构。

与 CMR 图像采集一样，心律失常例如房颤、房性早搏或室性早搏会产生伪像，导致对图像分析和解读困难。技术的进步与大量多层螺旋 CT（即 ≥ 256 排）的投入使用，可以实现在一个心动周期内对整个心脏容积进行覆盖扫描，进而把这些影响降到最低。

ChD 患者应在以下三种特定的临床情况中可以考虑进行心脏 CT 检查：（1）排除检测前低-中度可能性的严重冠状动脉疾病患者。这种鉴别诊断在表现为心肌病和/或室壁运动异常的 ChHD 患者中尤其具有挑战性。冠状动脉 CT 造影对于排除检测前低、中度怀疑冠状动脉疾病的患者有良好的阴性预测值⁷⁵。（2）计划做复杂电生理方面的治疗前。室性心律失常的 ChHD 患者的心外膜面积比心内膜面积更大⁷。这使患者在消融过程中有冠状动脉损伤的风险，而通过采用先进的成像方式制定适宜的治疗计划可以避免该并发症的发生。将心脏 CT 三维数据与电解剖标测数据进行图像融合可以更好地了解心律失常-基质区域和冠状动脉解剖之间的关系，进而提升消融的安全性⁷³。（3）评估超声心动图图像不佳或 CMR 扫描禁忌症（例如有非兼容性心脏植入装置）的患者的 LV 功能和形态。静脉注射造影剂后的回顾性门控采集的数据可以对心脏功能进行量化评估，以及发现节段性室壁运动异常、心尖部室壁瘤及心内血栓。

要 点

- CMR 是可用于 ChHD 的多功能成像模式，可以精确显示心脏功能、解剖结构和组织特征。
- 使用延迟钆增强显像的 CMR 显示心肌纤维化，其与心律失常和心脏猝死风险的增加有关。
- 心脏 CT 可辅助性无创评估冠状动脉解剖和动脉粥样硬化。在消融过程中，将心脏 CT 三维数据与电生理心电图联合使用可以提高手术的安全性和效果。

IV. d. 核医学

多种核医学成像模式已用于评估 ChD 患者的双心室功能、心肌灌注、神经支配和心肌炎症情况。以下成像模式已被证实具有临床价值。

放射性核素平面门控血管造影 对于因技术问题导致超声心动图无法获得最佳成像、或信息不全无法定量成像的患者，这种方法可以用于评估心室整体功能⁷⁶⁻⁷⁸。由于患有室壁瘤或其它室壁运动异常的 ChHD 患者的 LV 常发生形变，而该方法可以在这种情况下测得数百个心动周期的平均值而不借助于任何几何假设，故曾被认为是测量 LVEF 的金标准。

单光子发射计算机断层成像心肌灌注显像 在 ChHD 的患者中，心肌灌注缺损可能与并发的心外膜冠状动脉疾病有关，或更常见于冠状动脉造影图像正常的微血管疾病。与 ChHD 更特异性相关的是，无论在应激或休息情况下，都能在出现严重的室壁运动障碍（如运动不能或运动障碍）的左室壁观察到持续的灌注缺损，考虑为心肌纤维化所致。另一方面，可逆性灌注缺损表明心肌缺血是由微血管血流紊乱而引起的。甚至在隐匿期 ChD 患者中也发现了这些缺血性灌注缺损，而且在

心肌病的晚期阶段这些灌注缺损的分布与出现显著室壁运动异常的心肌区域相对应^{79, 80}。此外, 随着时间的推移, 心肌纤维化程度增加, 上述的可逆性灌注缺损转化为持续性灌注缺损, 并与 LVEF 的下降有相关性⁸¹。

心肌交感神经支配显像¹²³ 碘-间碘苄胍心肌闪烁显像可用于 ChHD 患者心脏交感神经支配完整性的在体评估。在 ChHD 的病理生理学过程中, 早期的功能紊乱表现为局部去交感神经支配, 其发生先于节段性 LV 收缩功能异常。实际上, 大多数没有明显心脏受累的 ChD 患者已经表现出了间碘苄胍摄取的异常^{31, 82}。节段性心肌交感神经支配受损也与 ChHD 患者出现持续性室性心动过速有关^{83, 84}。

V. 心室功能

V. a. LV 收缩功能

在辅以临床表现和心电图信息时, 超声心动图可作为确定 ChD 的 LV 结构和功能的影像技术^{4, 47}。在部分心电图正常的无症状患者中, 推荐使用超声心动图检测轻微的节段性室壁运动缺陷, 从而进一步判定心肌损伤的存在和对严重程度进行分级⁴。

传统超声心动图或斑点追踪超声心动图均可以检测到隐匿期克氏锥虫感染患者的 LV 节段收缩力的微小改变^{61, 85}。一旦疾病进展到伴有与 ChHD 心电图变化一致的心脏损伤, 则常可见到与节段性室壁运动异常伴发的 LV 扩张。在更严重的 HF 患者中, 本病的主要特征是伴有全心扩大的弥漫性室壁运动功能减低 (图 4, 5)^{47, 86}。

局限性 LV 收缩功能异常是 ChD 的一个特征性表现, 可以出现在疾病的任何时期。这些异常出现的频率因疾病处于不同阶段而异。在 LVEF 正常的无症状患者中, 高达 10% 的患者出现室壁运动异常, 特别是在下侧壁基底段 (图 6-9)⁴⁸。随着疾病进展为扩张型心肌病, 节段性室壁运动异常的患病率增加到大约 50%^{47, 87}。尽管节段性室壁运动异常是 ChD 心脏受累的最常见表现之一, 其发病机制仍然不明确。据推测其机制可能为微血管受累导致的冠状动脉远端供应区域的心肌缺血⁸⁸。由于可以识别出可能发生 LV 功能恶化和室性心律失常风险的患者, LV 节段性病变的诊断是十分必要的^{66, 89, 90}。

心尖部室壁瘤是 ChHD 的标志, 因此其存在有助于将本病与特发性心肌病区分开来^{37, 48}。由于所分析人口的异质性和用于诊断的影像学方法的准确性, 室壁瘤的患病率存在很大的差异。重要的是, 如果不进行详细的超声心动图检查, 心尖部室壁瘤很可能被漏诊。为了更好地辨认心尖部室壁瘤, 有必要进行非常规切面扫查或以探头角度略微倾斜来缩短投影, 获得多个切面扫查以观察心尖。心尖部室壁瘤通常被定义为心尖部边界清晰的运动障碍的区域, 伴有明显的室壁变

薄，累及对侧的室壁，且以室壁收缩正常的区域为边界。室壁瘤的大小是可变的（图 6, 8-9），并且常常难以与治愈的透壁性心肌梗死区分⁴⁸。8.5%的无症状的患者可以发生 LV 心尖部室壁瘤，而在中度或重度 LV 收缩功能障碍的患者中心尖部室壁瘤的发生率增加至 55%（47%-64%）。RV 室壁瘤并不常见，但是一些患者的心尖部室壁瘤可以同时累及两个心室。尸体解剖研究显示，82%的室壁瘤位于 LV 心尖部，9%位于右心室心尖部，9%累及双侧心尖部⁹¹。

附壁血栓可能与室壁瘤有关（图 6），而且是 ChHD 患者体循环栓塞的重要危险因素⁹¹⁻⁹⁴。临床研究中 LV 血栓的发病率约为 20%，但在疾病的晚期阶段血栓发病率可能会更高，正如尸检报告所显示的：死于充血性 HF 或心脏性猝死的 ChHD 患者中，35-44%有 LV 血栓的形成^{95,96}。

超声心动图评价 LV 收缩功能 超声心动图最早适用于测量 LV 大小和功能。随着技术的发展，超声心动图测量整体和局部 LV 功能的准确性在过去十年内显著提高⁹⁷。

一项开创性研究应用 M 型超声心动图证明了 ChHD 患者的左室后壁运动减弱，而室间隔的运动功能相对正常（图 7）⁴⁶。处于 ChHD 晚期的患者表现为非特异性的弥漫性运动功能减低，从而难以与特发性心肌病相鉴别⁹⁸。

先前的研究使用 M 型超声测量从舒张期到收缩期的 LV 变化来计算缩短分数和 LVEF。但是，ASE 指南已经不再推荐使用这种方法⁴⁵，因为在有 LV 明显扩张、有明显节段性室壁运动异常或存在室壁瘤的 ChD 患者中其结果十分不可靠。因此，绝大多数最近的研究已经使用二维超声心动图来进行 LV 功能评估和 LVEF 定量。

因为几乎不需要进行几何假设，三维超声心动图可以更准确地测量 LV 容积和功能（图 11）。鉴于节段性室壁运动异常和室壁瘤的发生率较高，对任何怀疑患有 ChHD 的患者，都应进行包括左心室和右心室的全容积三维超声心动图检查。但是迄今为止，关于三维超声心动图评估 ChD 左心室和左心房特殊价值的报道并不多^{65, 99}。

无论用什么参数评估心室收缩功能，与 ChD 死亡率最一致的独立风险预测因子都是 LV 功能受损³⁹。据一系统性综述报道，大多数研究中经超声心动图或心室造影证实的心室收缩性下降，无论是定性或定量诊断，都与死亡风险的增加有很大关系¹⁰⁰。尽管 LVEF 是使用最广泛的判断预后变量，也有其它超声心动图参数应用于 LV 收缩功能受损患者的危险分层的报道^{101, 102}。从 CMR 或 SPECT（单光子发射计算机断层成像）图像中获取的心肌灌注和纤维化的其它信息也有助于预后评估（详见本文的具体章节）。

要 点

- 超声心动图是用于检测 ChD 心脏受累的最常用的影像学方法，即使在 ECG 正常的患者中也是如此。
- 在疾病的早期阶段可发现节段性 LV 室壁运动异常，特别是在心尖部、下壁和下侧壁。
- 心尖部室壁瘤是 ChD 的标志性病变，有助于 ChHD 与其它心肌病的鉴别诊断。
- ChD 的晚期表现是弥漫性 LV 运动减弱合并全心扩大。
- LV 收缩功能障碍是 ChD 死亡率的一个强有力的预测因子。

V. b. LV 舒张功能

舒张功能的评价包括评估心肌舒张、心室僵硬度以及 LV 充盈压。与其它心肌病一样，舒张功能障碍通常先于收缩功能障碍出现^{103, 104}。因此可作出合理的推测，即大多数心肌病患者也存在着舒张功能障碍。根据日前更新的 ASE 和欧洲心血管成像协会指南的推荐，舒张功能和 LV 充盈压的评估主要基于 4 个参数：LA 容积指数，三尖瓣反流峰值速度，二尖瓣瓣环组织多普勒速度（e'）和 E/e' 比值¹⁰⁵。舒张功能障碍最初表现为松弛受损，是一个导致 LV 的早期被动充盈减少和主动充盈增加（二尖瓣口血流 E 峰低而 A 峰高，I 级舒张功能障碍）的能量依赖的过程¹⁰⁶。随着收缩功能障碍的进展，舒张容积的增加引起舒张压升高，导致心房对心室充盈的作用减弱、LA 压力增加以及 LA 扩大（II 级）。HF 患者通常表现为 II 或 III 级舒张功能障碍合并心房功能低下（E 峰高，A 峰低）。

组织多普勒成像 脉冲组织多普勒成像所获得的 e' 峰值速度在心电图异常、心脏收缩功能障碍和 HF 的 ChHD 患者中通常降低，但对于隐匿期的患者该值通常是正常的。二尖瓣 E 峰速度与 e'（E/e' 比值）的联合使用是 LV 舒张末期充盈压的替代指标（E/e' < 8 为正常，E/e' ≥ 15 表示压力升高）¹⁰⁵。E/e' 的数值从 ChHD 到疾病的更晚期阶段是逐渐升高的¹⁰⁷⁻¹⁰⁹。E/e' 比值 > 15 是伴有轻度至中度 LV 功能障碍的 ChHD 患者预后不良的有力预测指标¹⁰²，其与功能分级、脑钠肽水平以及使用 CMR 钆延迟增强显像检测出的纤维化有关¹¹⁰。然而，ChHD 患者可能会合并一些其它症状如房颤或安置了 RV 起搏器，这影响了二尖瓣环速度和 E/e' 比值在评估舒张功能中的准确性。

彩色 M 型血流速度传播 发生收缩功能障碍和 HF 的 ChD 患者血流传播速度下降，但在无心电图异常以及节段性收缩功能异常的患者中血流传播速度可能是正常的⁴⁷。心尖部收缩异常可能导致 ChHD 患者舒张期抽吸作用减少，血流传播速度斜率降低。

要 点

- 由广泛的心肌纤维化改变导致的 LV 舒张功能障碍常见于恰加斯心肌病的早期阶段。
- 用 E/e' 和 LA 容积评估的舒张功能在收缩功能障碍和 HF 患者的预后评价中具有额外的独立的预测价值。
- 在心律失常以及 RV 起搏器安置的情况下用于评估舒张功能的一些变量（例如 E 和 e'）的准确性会降低，而这些情况在 ChHD 患者中是很常见的。

V. c. RV 功能

右心室由三部分组成：流入道、右心腔和流出道（漏斗部），其几何形状复杂因而难以在单纯双平面上进行观察，并且无法通过二维几何假设来计算其容积。另外，薄室壁、肌小梁明显以及节制索的存在进一步增加了确定 RV 心内膜边界的难度。因此，与左心室相反，不推荐使用二维超声心动图测量 RVEF。尽管三维超声心动图技术前景良好，但仍然难以获取足够的 RV 图像以作为临床实践中常规计算 RVEF 的方法。相反，其它一些更容易获得的参数已被证实有临床使用价值，并在最新的 ASE 指南中得到推荐^{45, 111, 112}。这些参数包括三尖瓣环收缩期位移（采用 M 型在三尖瓣环处获得）、面积变化分数（舒张末期和收缩末期右心室面积之差除以舒张面积再乘 100%）、组织多普勒三尖瓣环收缩速度（RV s'）和 RV 心肌做功指数（Tei 指数，表示 RV 收缩和舒张功能）。尽管三尖瓣环收缩期位移和 RV s' 等指标代表基底段、纵向的收缩性，但这些参数与 RV 整体收缩功能具有良好的相关性，因此可能有助于在多种临床情况下评估 RV 收缩功能。最近，应变成像已经成为了超声心动图评估心室力学的新方法，可以在传统的收缩功能指标（如射血分数）仍然正常的情况下检测到亚临床心室功能障碍。RV 游离壁应变（图 13B）是一种评估 ChD RV 收缩功能的新技术¹¹³。

ChD 右心室受累 右心室受累在 ChHD 中十分常见，核医学以及组织活检已经证实了即使在隐匿期也存在 RV 受累^{98, 114, 115}。然而，临床上使用传统的超声心动图方法进行评估的情况下，在没有 LV 功能障碍时通常不会发现 RV 功能障碍。

多种因素可以导致 ChHD 的 RV 功能障碍，如继发于 LV 收缩功能障碍的慢性肺动脉高压，或者累及双心室心肌的伴有进行性心肌纤维化的慢性心肌炎所导致的 RV 心肌直接损伤，以后者更加重要。RV 功能障碍的 ChD 患者心输出量可能较低，但不发生 LV 充盈压增高或肺动脉充血，所以他们的临床表现可能十分稳定而不出现呼吸困难的急性症状。然而，RV 功能障碍仍然与预后不良有关¹¹⁶。

超声心动图评估 ChD 右室 对 ChD 右室进行系统分析的研究很少。然而，即使在隐匿期病变中也发现了如 RV 等容收缩期缩短或组织多普勒 RV s' 降低等早期异常^{117, 118}。此外，RV Tei 指数比传统的风险因子（如 NYHA 心功分级和 LV 功能）提供了更多的预后信息¹¹⁶。RV 应变在 ChD 中的价值仍不明确^{61, 113}。有时 RV 心尖

部室壁瘤是唯一发现的异常表现⁹¹。

CMR 评估 RV 对于 ChD, CMR 几乎仅用于 LV 评估。然而, 最近相对于其它传统成像模式, CMR 在右心室结构和功能评估方面的价值得到关注¹¹⁹。虽然不常见, 右心室也可能发生类似于左心室所表现的特征 (RVEF, 室壁瘤, 血栓, 纤维化和炎症)^{113, 119}。ChHD 一旦出现严重的 LV 功能障碍, 则常常伴发 RV 功能障碍的进展。

要 点

- RV 功能障碍是慢性恰加斯心肌病的典型特征。
- 尽管 ChHD 患者 LV 功能障碍的情况更常见, 在隐匿期患者中也发现了 RV 功能障碍。
- 由于右心室形态学相关解剖学和功能特性, 使得大多数超声心动图参数难以对 ChHD 早期 RV 功能障碍做出诊断, CMR 或放射性核素血管造影等方法更适用于其诊断。

VI. 根据疾病分期采用影像学方法的建议：诊断、监测和预后意义：

VI. a. 急性 ChD

如前所述, 急性 ChD 常被漏诊, 且大多数慢性 ChD 患者不记得曾有过急性期。因此, 急性期的病例报告很少见, 而且所述表现仅限于症状相对显著、从而更可能就医的人群。心电图已被广泛用于检测急性 ChD 的心脏异常, 部分原因在于其低成本和便携性。而超声心动图是最近才开始使用的方法。已发表的关于急性 ChD 超声心动图的最大序列研究包含 58 名患病个体, 其中稍多于 50% 的患者存在超声心动图异常¹²⁰。在这些病例中心包积液是最常见的超声心动图异常 (42%), 而 37% 的病例存在 LVEF 下降。21% 存在心尖部或心室前壁运动障碍, 仅 6% 表现出 LV 增大。41% 的病例存在心电图异常。通过心肌活组织检查或尸检证实有一半的患者存在急性心肌炎。

经口感染恰加斯的病例已有少数报道^{121, 122}。这些患者的饮料或食物受到被感染的锥蝥或它们的粪便的污染。患者无虫媒接触史和经皮感染史以及罗马尼亚征 (眼部浮肿) 可能会导致在诊断时将经口传播的 ChD 与其它更常见的传染病相混淆。体内大量的寄生虫可能导致患者出现更严重的临床表现。大部分患者都有临床症状, 59% 出现心电图异常。超声心动图结果与之前所述类似。重要的是, 由于其症状和心电图或超声心动图的表现常常是模棱两可的, 在非流行区疑诊急性 ChD 的可能性实际上很低。

免疫抑制的情况下可能出现 ChD 的复发, 其表现可能类似于急性 ChD。人类免疫缺陷病毒感染或药物诱导的免疫抑制 (如移植后) 者中可见散发性病例的报告¹²³。

综上所述, 在少数几例有超声心动图检查的急性 ChD 的报道中, 98% 的患者

有症状表现^{120,121,124-126}。最常见的超声心动图表现是少至中等量心包积液，部分发生心包填塞者需要进行心包引流。24%存在 HF 或心包填塞引起的充血，35%出现 LVEF 降低，28%存在节段性室壁运动异常，最常见的表现仍是心电图的异常。

建 议

- 疑诊急性 ChD 时应进行超声心动图检查。
- 当在疾病流行国家人群或居住在非疾病流行国家的存在免疫抑制现象的拉丁美洲移民中出现伴有超声心动图显示心肌改变和/或心包积液的发热性疾病时，应怀疑急性 ChD 发作。
- 由于急性心肌炎是本病常见的心脏改变，射血分数和室壁运动异常的评估至关重要。
- 低血压可能是由心包积液导致心脏填塞的血流动力学征象。

VI. b. 慢性 ChD

慢性 ChD 包括从隐匿期到发生明显 HF 的全过程（图 1）。A 期和 B 期是静息或无症状的，可以持续数年至数十年。事实上大多数患者的 ChD 从未进展到更严重有症状的 C 期和 D 期。在疾病的不同时期心脏成像的作用和检查频率都是不同的。

VI. b. i. 静息或无症状 ChD (A, B1, B2 期): 左室功能和心肌损伤的监测 隐匿期的慢性感染者是克氏锥虫感染的中间宿主。同时出现以下两种情况即可确定为慢性感染者：（1）基于对特异性 IgG 抗体的检测的至少两项血清学试验阳性，或在血液或组织中直接检测到寄生虫；（2）缺乏 ChD 症状和体征^{127, 128}。超过三分之二的克氏锥虫感染者终生都处于疾病的隐匿期¹²⁹。而有些患者会进展为慢性期，在临床上表现为心脏受累。据报道，依据新发的心电图异常或明确的心肌病征象，每年有 1.8%–5% 的患者进展为 ChHD^{35, 129}。如果使用更敏感的成像技术进行心脏成像以检测早期心肌损伤，如应变超声心动图或 CMR（用于检测纤维化和炎症），上述概率则可能更高^{4, 61, 70}。实际上，心内膜心肌活检的解剖病理学研究已经证实了无其他明显心肌病表现的 ChD 患者也存在纤维化或者炎症造成的心脏损伤¹³⁰。

由于在地方病流行区其检查结果具有特异性，且心电图正常的患者均预后良好，心电图检查一直是 ChD 的传统检查方法。尽管在资源有限的环境下难以进行超声心动图检查，该方法仍然是对包括隐匿期患者在内的所有 ChHD 患者病情评估、分期和随访的最佳成像方法⁴。在心脏受累的早期阶段，即使心电图表现正常，超声心动图也可以显示出节段性 LV 运动异常（包括任何程度的运动减弱或运动障碍，或室壁瘤）以及舒张功能障碍^{47, 131, 132}。LV 最常被累及的部位是下壁、

下侧壁以及心尖部，常常与冠状动脉的分布区域不相符⁴⁸。这些节段性室壁运动异常有助于发现具有心室功能恶化或 Holter 诊断的室性心律失常风险的患者^{89, 90}，实际上，出现以上症状者应被重新分期为 ChHD 慢性阶段（B1 期）。

ChD 亦可导致不伴 LV 收缩功能障碍的早期 LV 舒张功能受损。随着疾病进展，从隐匿期（约占 10%）发展到病变晚期阶段，几乎所有患者的舒张功能障碍的发生率和严重程度也随之加重^{65, 108, 110}。

由于成本高且普及性差，CMR 等先进成像方式在 ChD 早期、亚临床阶段的使用受到了限制。尽管与心电图和超声心动图相比有更高的价值，疾病早期阶段的 CMR 特异性表现的临床意义尚不明确。在隐匿期患者中，12%出现心肌纤维化（经 LGE 确诊），31%出现水肿（T2 加权像中表现为高信号），25%出现充血（T1 加权心肌早期钆增强显像）⁶⁸。由于隐匿期 ChD 患者预后良好，他们的预期寿命与正常人相似，所以目前尚不能确定是否应该依据这些表现来进行早期的干预治疗¹²⁹。

由于 LV 功能障碍是多种疾病的独立性最强的死亡预测因子之一，LV 功能评估对 ChD 的预后评估有重要的价值³⁷。鉴于超声心动图具有普及性广、成本低以及评估心脏功能准确性高的特点，推荐对血清学阳性的患者在病情初始判断时进行超声心动图检查，或当临床病情或心电图出现变化时重复进行超声心动图检查。

建 议

- 心电图和超声心动图结果应该作为所有新确诊的 ChD 患者病情初始评估的一部分，用以排除 LV 功能不全、室壁瘤以及传导异常（右束支，左前分支，房室传导阻滞）或心律失常。
- 对于隐匿期 ChD 患者，应至少每 2 - 5 年进行 ECG 检查以随访病情变化。
- 如果出现 ECG 改变或临床表现提示可能发生了 HF 时应进行超声心动图检查。
- 由于临床价值有限，目前不推荐在隐匿期使用先进的成像方式（如应变超声心动图或 CMR）来检测无症状的心肌损伤。

VI. b. ii. 有症状的慢性 ChHD (C 期和 D 期) 晚期 ChHD 患者的发病率和预后几乎完全与心衰、血栓栓塞和心律失常这三种情况有关。影像学检查的目的是确定这些情况发生的基础，即 LV 功能障碍、二尖瓣反流、LV 室壁瘤或附壁血栓以及心肌纤维化和/或炎症。为了明确这些诊断，应根据 ASE 心腔定量和瓣膜反流指南进行全面的超声心动图检查，包括二维超声心动图、多普勒超声心动图等，最好包括更先进的新技术如三维超声心动图和应变成像^{45, 53}。CMR 也可以实现上述诊断，故可以作为超声心动图的替代检查，或在某些情况下作为进一步补充检查

的方法。

VI. b. ii. 1. 左室功能和 HF 如前所述, ChHD 引起的 HF 的突出特征包括炎症反应以及随后发生的坏死、心房及心室心肌以及心内特异性传导系统的修复性纤维化。慢性恰加斯心肌炎中导致的 HF 可以表现为节段性室壁运动障碍或 LV 整体收缩功能障碍 (通常发生在疾病的更晚期阶段)。

尽管实际上 ChD 临床表现与其它扩张型心肌病相似, 但已有假设提出 ChD 病因的 HF 患者预后更差¹³³。

存在 HF 风险者或已发生 HF 患者的基本影像学检查目的: 虽然超声心动图是首选的影像学方法, CMR 或其它影像学检查也可以达到以下绝大部分或部分目的:

- 通过三维超声心动图或双平面碟盘法测定 LVEF, 将 LV 整体收缩功能障碍分为正常、轻度、中度和重度四个等级。
- 使用左心室 16 段分段法评估节段性室壁运动异常及其部位和程度, 包括对室壁瘤的描述。
- 通过测量 LV 面积和容积评估 LV 重构。
- 通过分数面积变化, 三尖瓣环收缩期位移和 RV s' 评估 RV 面积和功能。
- 使用 E/A 二尖瓣血流比, 二尖瓣环 e', 三尖瓣反流速度和 LA 容积指数来评估 LV 舒张功能障碍及其程度。另可通过 E/e' 比值估计 LV 充盈压¹⁰⁵。
- 当存在三尖瓣反流时, 通过三尖瓣反流速度峰值估算收缩期肺动脉压。
- 通过测量呼气相下腔静脉的直径以及吸气相时直径减少的百分比来估算右心房压力。
- 评估二尖瓣和三尖瓣反流及其程度、机制及病因。
- 评估是否存在心房和心室血栓。

VI. b. ii. 2. 血栓栓塞 ChD 常发生血栓栓塞, 血栓栓塞是 ChD 第三常见的死亡原因^{92, 134, 135}。即使是疾病的早期阶段也可能出现节段性室壁运动障碍或形成室壁瘤, 易导致血栓栓塞⁹³。尽管室壁瘤是最重要的血栓来源, 晚期心肌病也可以诱发其它引起血栓栓塞的病因, 如房颤或静脉淤血。因此, 可能有必要使用经食道超声心动图仔细检查左心耳 (房颤或房扑者)、起搏器或植入式心脏复律除颤仪导线等。重要的是, 栓塞事件既可以发生在体循环也可以发生于肺循环。栓塞在临床上最常引起中风, 其次是肢体缺血和肺栓塞。心室功能障碍, 心尖部室壁瘤 (图 6)、附壁血栓、LA 扩大伴血流淤滞以及心律失常是 ChD 血栓形成的重要危险因素, 故对于存在血栓栓塞的 ChHD 患者应进行上述因素的评估⁹³。

存在血栓栓塞危险者或血栓栓塞患者的基本影像学检查目的：

- 确定栓子潜在来源（左心室，右心室，左心耳，心脏装置等）、及栓子的部位和大小。这可能需要借助更先进的成像方式，如超声造影、经食道超声心动图、CMR 或心脏 CT。

VI. b. ii. 3. 心律失常 心律失常在恰加斯心肌病患者的自然史和预后中有重要意义¹³⁶。心源性猝死始终是 ChHD 的主要死因之一，常由恶性室性心律失常引起，主要原因为由局部瘢痕及纤维化所致的节段性室壁运动异常。与其它心肌病相同，二维超声心动图是评估 LV、RV 功能、检测室壁运动异常以及 LV 室壁瘤的最简便且最普及的检查方式，这些变量对于预后判断以及疾病进展有重要意义^{4, 89, 133, 137}。即使 LV 整体收缩功能正常，室壁运动异常、机械收缩不同步和整体纵向应变异常（图 13 和 14）也与频发的室性心律失常有关^{47, 66, 89}。

CMR 为预测恶性心律失常和心源性猝死提供了更多的信息。钆延迟增强显像技术可检测出 ChHD 的弥漫性心肌纤维化的特征性改变，这种心肌纤维化是发生室性心动过速的病理基础⁷²。恶性心律失常与心肌闪烁扫描观察到的不可逆灌注缺损或 MIBG 心肌闪烁显像所示的心室交感神经去神经支配区域有关。

存在恶性心律失常风险者或恶性心律失常患者的基本影像学检查目的：

- 推荐使用二维超声心动图作为恰加斯心肌病的首选影像学检查方法，提供 LVEF 及节段性室壁运动异常等信息以判断恰加斯心肌病预后的信息。
- CMR 可提供恶性心律失常处心肌基质的详细内部结构，精确评估 LVEF、节段性室壁运动异常并检测心肌纤维化和水肿的发生。
- 核医学方法可作为 ChHD 恶性心律失常风险分级的替代方法，可检测灌注缺损、心肌纤维化以及局部交感神经去神经支配。

有症状阶段的 ChHD 的影像学诊断建议

- 总体来说影像学检查的目的是明确 HF、血栓栓塞以及恶性心律失常发生的基础，如 LV 功能障碍、LV 室壁瘤或血栓、心肌纤维化或炎症以及局部去交感神经支配。
- 超声心动图是首选的成像方法，但 CMR 可以达到上述的大部分目的，因此可作为一种替代检查方法。核素血管造影可评估 LV 和 RV 功能，核素扫描则有助于检测心肌灌注缺损、纤维化或去神经支配。
- 超声心动图（和/或 CMR）可以提供重要的预后信息并辅助决定治疗方案，因此对于 B 期或更晚期的患者应至少每年进行一次超声心动图（和/或 CMR）检查以随访心脏结构和功能。
- 对于 B 期或更晚期的患者，其影像学报告应包括如下内容：
 - ^ LVEF,
 - ^ 节段性室壁运动障碍或室壁瘤,
 - ^ LV 舒张功能,
 - ^ RV 功能,
 - ^ 二、三尖瓣反流,
 - ^ 肺动脉收缩压,
 - ^ 心内血栓形成,
 - ^ 心肌水肿或纤维化。

VII. 总结和结论

目前，ChD 在拉丁美洲的发病率最高，在美国、欧洲等非传染病地区也有发现。因此，全球的医生都应意识到本病存在，并对如何诊断和治疗有基本的了解。本文旨在深入理解各种心脏成像方式对 ChD 风险者和 ChD 确诊者诊疗的潜在应用价值。

诊断 ChHD 需依据流行病学、血清学试验阳性、临床及影像学表现。基于心脏受累情况和 HF 症状对 ChHD 进行分期。作为一种炎症性心肌病，ChHD 可累及部分或全部心肌，典型表现是局灶性运动减弱、室壁瘤、纤维化或附壁血栓，最常累及 LV 心尖部。疾病的晚期阶段与其它扩张性心肌病难以鉴别。

心电图检查成本低且实用性广泛，故使用心电图对传导异常如右束支传导阻滞、心律失常进行筛查已获得了广泛认可。采用超声心动图，CMR，CT 或核医学方法进行的进一步心脏评估具有附加的诊断价值，且对确定最佳治疗方案和预测预后至关重要。在目前可选的影像学方法中，超声心动图以其低成本、安全和普及性好的优点成为了首选方法。

补充数据

登录网站 <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.10.019> 以检索与本文有关的补充数据。

参考文献

1. Lewinsohn R. Carlos Chagas and the discovery of Chagas' disease (American trypanosomiasis). *J R Soc Med* 1981;74:451-5.
2. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec* 2015;90:33-43.
3. Ribeiro AL, Marcolino MS, Prineas RJ, Lima-Costa MF. Electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambui Cohort Study of Aging. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000632.
4. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 2011;97:1-48.
5. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA* 2007;298:2171-81.
6. Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010;375:1388-402.
7. Bern C, Kjos S, Yabsley MJ, Montgomery SP. *Trypanosoma cruzi* and Chagas' disease in the United States. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:655-81.
8. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of Chagas disease. *Clin Infect Dis* 2012;54:845-52.
9. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis* 2009;49:e52-4.
10. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop* 2010;115:22-7.
11. Schofield CJ, Galvão C. Classification, evolution, and species groups within the Triatominae. *Acta Trop* 2009;110:88-100.
12. Samuels AM, Clark EH, Galdos-Cardenas G, Wiegand RE, Ferrufino L, Menacho S, et al. Epidemiology of and impact of insecticide spraying on Chagas disease in communities in the Bolivian Chaco. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2358.
13. Fernandez AB, Nunes MC, Clark EH, Samuels A, Menacho S, Gomez J, et al. Electrocardiographic and echocardiographic abnormalities in Chagas disease: findings in residents of rural Bolivian communities hyperendemic for Chagas disease. *Glob Heart*

-

2015;10:159-66.

14. Rassi A, Marcondes de Rezende J. American trypanosomiasis (Chagas disease). *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:275-91.

15. Hashimoto K, Schofield CJ. Elimination of *Rhodnius prolixus* in Central America. *Parasit Vectors* 2012;5:45.

16. Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R. The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol* 2006;22:583-8.

17. Tenney TD, Curtis-Robles R, Snowden KF, Hamer SA. Shelter dogs as sentinels for *Trypanosoma cruzi* transmission across Texas. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1323-6.

18. Cantey PT, Stramer SL, Townsend RL, Kamel H, Ofafa K, Todd CW, et al. The United States *Trypanosoma cruzi* Infection Study: evidence for vector-borne transmission of the parasite that causes Chagas disease among United States blood donors. *Transfusion* 2012;52:1922-30.

19. Garcia MN, Aguilar D, Gorchakov R, Rossmann SN, Montgomery SP, Rivera H, et al. Evidence of autochthonous Chagas disease in southeastern Texas. *Am J Trop Med Hyg* 2015;92:325-30.

20. Edwards MS, Rench MA, Todd CW, Czaicki N, Steurer FJ, Bern C, et al. Perinatal screening for Chagas disease in southern Texas. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4:67-70.

21. Garcia MN, Murray KO, Hotez PJ, Rossmann SN, Gorchakov R, Ontiveros A, et al. Development of Chagas cardiac manifestations among Texas blood donors. *Am J Cardiol* 2015;115:113-7.

22. Kapelusznik L, Varela D, Montgomery SP, Shah AN, Steurer FJ, Rubinstein D, et al. Chagas disease in Latin American immigrants with dilated cardiomyopathy in New York City. *Clin Infect Dis* 2013;57:e7.

23. Stimpert KK, Montgomery SP. Physician awareness of Chagas disease, USA. *Emerg Infect Dis* 2010;16:871-2.

24. Verani JR, Montgomery SP, Schulkin J, Anderson B, Jones JL. Survey of obstetrician-gynecologists in the United States about Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83:891-5.

25. Tarleton RL, Zhang L. Chagas disease etiology: autoimmunity or parasite persistence. *Parasitol Today* 1999;15:94-9.

-

26. Rassi A Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104(suppl 1):152-8.
27. Rossi MA. The pattern of myocardial fibrosis in chronic Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 1991;30:335-40.
28. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of ~ chronic Chagas heart disease. *Circulation* 2007;115:1109-23.
29. de Oliveira LF, Romano MM, de Carvalho EE, Cabeza JM, Salgado HC, Fazan Junior R, et al. Histopathological correlates of global and segmental left ventricular systolic dysfunction in experimental chronic Chagas cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002786.
30. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. *Am Heart J* 1990;120:233-6.
31. Simoes MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, ~ Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;86:975-81.
32. Garzon SA, Lorga AM, Nicolau JC. Electrocardiography in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J* 1995;113:802-13.
33. Marques J, Mendoza I, Noya B, Acquatella H, Palacios I, MarquesMejias M. ECG manifestations of the biggest outbreak of Chagas disease due to oral infection in Latin-America. *Arq Bras Cardiol* 2013;101: 249-54.
34. Porto CC. The electrocardiogram in the prognosis and evolution of Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 1964;17:313-46.
35. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation* 2013;127:1105-15.
36. Cardoso R, Garcia D, Fernandes G, He LI, Lichtenberger P, VilesGonzalez J, et al. The prevalence of atrial fibrillation and conduction abnormalities in Chagas' disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:161-9.
37. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL, Council OCDOTISOC. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:767-76.
38. Baranchuk A, Femenia F, Lopez-Diez JC, Muratore C, Valentino M, Retyk E, et al.

-
Fragmented surface ECG was a poor predictor of appropriate therapies in patients with Chagas' cardiomyopathy and ICD implantation (Fragmented ECG in Chagas' Cardiomyopathy Study). *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;19:43-9.

39. Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 2006;355:799-808.

40. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation* 2003;108:305-12.

41. Marcolino MS, Palhares DM, Ferreira LR, Ribeiro AL. Electrocardiogram and Chagas disease: a large population database of primary care patients. *Glob Heart* 2015;10:167-72.

42. Echeverria LE, Rojas LZ, Calvo LS, Roa ZM, Rueda-Ochoa OL, Morillo CA, et al. Profiles of cardiovascular biomarkers according to severity stages of Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2017;227: 577-82.

43. Gascon J, Albajar P, Casas E, Flores M, Gómez i Prat J, Herrera RN, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:285-93.

44. Ribeiro AL, Lombardi F, Sousa MR, Lins Barros MV, Porta A, Costa Val Barros V, et al. Power-law behavior of heart rate variability in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 2002;89:414-8.

45. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14.

46. Acquatella H, Schiller NB, Puigbo JJ, Giordano H, Suarez JA, Casal H, et al. M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. *Circulation* 1980; 62:787-99.

47. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation* 2007;115:1124-31.

48. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart* 2004;90: 655-60.

49. Hundley WG, Kizilbash AM, Afridi I, Franco F, Peshock RM, Grayburn PA. Effect of contrast

-

enhancement on transthoracic echocardiographic assessment of left ventricular regional wall motion. *Am J Cardiol* 1999;84:1365-8, A8.

50. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM, et al. American Society of Echocardiography consensus statement on the clinical applications of ultrasonic contrast agents in echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1179-201.

51. Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Improved echocardiographic delineation of left ventricular thrombus with the use of intravenous second-generation contrast image enhancement. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:1022-6.

52. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611-44.

53. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30: 303-71.

54. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25: 3-46.

55. Tsang W, Salgo IS, Medvedofsky D, Takeuchi M, Prater D, Weinert L, et al. Transthoracic 3D echocardiographic left heart chamber quantification using an automated adaptive analytics algorithm. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:769-82.

56. Vieira ML, Nomura CH, Tranchesi B, de Oliveira WA, Naccarato G, Serpa BS, et al. Real-time three-dimensional echocardiographic left ventricular systolic assessment: side-by-side comparison with 64-slice multidetector cardiac computed tomography. *Eur J Echocardiogr* 2010;11: 257-63.

57. Endo Y, Maddukuri PV, Vieira ML, Pandian NG, Patel AR. Quantification of right ventricular volumes and function by real time three-dimensional echocardiographic longitudinal axial plane method: validation in the clinical setting. *Echocardiography* 2006;23:853-9.

58. Maddukuri PV, Vieira ML, DeCastro S, Maron MS, Kuvin JT, Patel AR, et al. What is the

-
best approach for the assessment of left atrial size? Comparison of various unidimensional and two-dimensional parameters with three-dimensional echocardiographically determined left atrial volume. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1026-32.

59. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:351-69.

60. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1-11.

61. Barbosa MM, Costa Rocha MO, Vidigal DF, Bicalho Carneiro RC, Araujo RD, Palma MC, et al. Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional speckle tracking strain in Chagas' disease. *Echocardiography* 2014;31:623-30.

62. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Regueiro A, Poyatos S, Jesus Pinazo M, Posada E, et al. Myocardial deformation analysis in Chagas heart disease with the use of speckle tracking echocardiography. *J Card Fail* 2011;17: 1028-34.

63. Silva CE, Ferreira LD, Peixoto LB, Monaco CG, Gil MA, Ortiz J, et al. Evaluation of segmentary contractility in Chagas' disease by using the integral of the myocardial velocity gradient (myocardial strain) obtained through tissue Doppler echocardiography. *Arq Bras Cardiol* 2005;84: 285-91.

64. Gomes VA, Alves GF, Hadlich M, Azevedo CF, Pereira IM, Santos CR, et al. Analysis of regional left ventricular strain in patients with Chagas disease and normal left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:679-88.

65. Nascimento CA, Gomes VA, Silva SK, Santos CR, Chambela MC, Madeira FS, et al. Left atrial and left ventricular diastolic function in chronic Chagas disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1424-33.

66. Barros MV, Leren IS, Edvardsen T, Haugaa KH, Carmo AA, Lage TA, et al. Mechanical dispersion assessed by strain echocardiography is associated with malignant arrhythmias in Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:368-74.

67. Rochitte CE, Nacif MS, de Oliveira Junior AC, Siqueira-Batista R, Marchiori E, Uellendahl M, et al. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. *Artif Organs* 2007;31:259-67.

-

68. Torre~ao JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:97.
69. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:891-903.
70. Lee-Felker SA, Thomas M, Felker ER, Traina M, Salih M, Hernandez S, et al. Value of cardiac MRI for evaluation of chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Clin Radiol* 2016;71:618.e1-7.
71. Mello RP, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szejnfeld D, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2012;98:421-30.
72. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1553-8.
73. Weinsaft JW, Kim HW, Crowley AL, Klem I, Shenoy C, Van Assche L, et al. LV thrombus detection by routine echocardiography: insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:702-12.
74. Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, Ma CL, Codella NC, Kukar N, et al. Echocardiographic algorithm for post-myocardial infarction LV thrombus: a gatekeeper for thrombus evaluation by delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:505-15.
75. Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification. The CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64-Row Multidetector Computed Tomography Angiography) international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:379-87.
76. Arreaza N, Puigbo JJ, Acquatella H, Casal H, Giordano H, Valecillos R, et al. Radionuclide evaluation of left-ventricular function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1983;24:563-7.
77. Bellido CA, Guibourg HC, Chwojnik A, Marrero HG, Argento R, Arce LC. Radioisotopic evaluation of left ventricular function in patients with Chagas disease. *Rev Clin Esp* 1984;172:279-81.

-
-
78. Kuschner E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J. Evaluation of cardiac function by radioisotopic angiography, in patients with chronic Chagas cardiopathy. *Arq Bras Cardiol* 1985;45:249-56.
79. Abuhid IM, Pedroso ER, Rezende NA. Scintigraphy for the detection of myocardial damage in the indeterminate form of Chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:30-4.
80. Peix A, Garcia R, Sanchez J, Cabrera LO, Padron K, Vedia O, et al. Myocardial perfusion imaging and cardiac involvement in the indeterminate phase of Chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 2013;100:114-7.
81. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simoes MV. Changes in \sim myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:164-72.
82. Landesmann MC, da Fonseca LM, de B Pereira B, do Nascimento EM, Rosado-de-Castro PH, de Souza SA, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine cardiac imaging as a method to detect early sympathetic neuronal dysfunction in Chagasic patients with normal or borderline electrocardiogram and preserved ventricular function. *Clin Nucl Med* 2011;36:757-61.
83. Gadioli LP, Miranda CH, Pintya AO, de Figueiredo AB, Schmidt A, Maciel BC, et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy: Chagas disease, denervation and arrhythmia. *J Nucl Cardiol* 2017. In press.
84. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simoes MV. \sim Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with ^{123}I -metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2011;52:504-10.
85. Pazin-Filho A, Romano MM, Gomes Furtado R, de Almeida Filho OC, Schmidt A, Marin-Neto JA, et al. Left ventricular global performance and diastolic function in indeterminate and cardiac forms of Chagas' disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1338-43.
86. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:576-89.
87. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MO. Left atrial volume provides

- independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:82-8.

88. Milei J, Fernandez Alonso G, Vanzulli S, Storino R, Maturri L, Rossi L. Myocardial inflammatory infiltrate in human chronic Chagasic cardiomyopathy: Immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol* 1996;5:209-19.

89. Barros ML, Ribeiro A, Nunes MC, Rocha MO. Association between left ventricular wall motion abnormalities and ventricular arrhythmia in the indeterminate form of Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44:213-6.

90. Pazin-Filho A, Romano MM, Almeida-Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schmidt A, et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:483-7.

91. Oliveira JS, Mello De Oliveira JA, Frederique U, Lima Filho EC. Apical aneurysm of Chagas's heart disease. *Br Heart J* 1981;46:432-7.

92. Carod-Artal FJ, Gascon J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:533-42.

93. Nunes MC, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS, Botoni FA, et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Glob Heart* 2015;10:151-7.

94. Nunes MC, Barbosa MM, Rocha MO. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:761-7.

95. Arteaga-Fernandez E, Barretto AC, Ianni BM, Mady C, Lopes EA, Vianna CB, et al. Cardiac thrombosis and embolism in patients having died of chronic Chagas cardiopathy. *Arq Bras Cardiol* 1989;52:189-92.

96. Samuel J, Oliveira M, Correa De Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983;52:147-51.

97. Picard MH, Popp RL, Weyman AE. Assessment of left ventricular function by echocardiography: a technique in evolution. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:14-21.

98. Pereira Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Amorim Fenelon LM, Rocha MO. Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of Chagas disease as an etiological factor. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:788-97.

99. Mancuso FJ, Almeida DR, Moises VA, Oliveira WA, Mello ES, Poyares D, et al. Left atrial

-
dysfunction in Chagas cardiomyopathy is more severe than in idiopathic dilated cardiomyopathy: a study with real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24: 526-32.

100. Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation* 2007;115: 1101-8.

101. Nunes MC, Carmo AA, Rocha MO, Ribeiro AL. Mortality prediction in Chagas heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:1173-84.

102. Nunes MP, Colosimo EA, Reis RC, Barbosa MM, da Silva JL, Barbosa F, et al. Different prognostic impact of the tissue Doppler-derived E/e0 ratio on mortality in Chagas cardiomyopathy patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:634-41.

103. Caeiro T, Amuchastegui LM, Moreyra E, Gibson DG. Abnormal left ventricular diastolic function in chronic Chagas' disease: an echocardiographic study. *Int J Cardiol* 1985;9:417-24.

104. Combellas I, Puigbo JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Gomez JR. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas's heart disease. *Br Heart J* 1985;53:298-309.

105. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.

106. Migliore RA, Guerrero FT, Armenti A, Fernandez C, Adaniya ME, Iannariello J, et al. Diastolic function in Chagas disease. *Medicina (B Aires)* 1990;50:537-42.

107. Barros MV, Rocha MO, Ribeiro AL, Machado FS. Doppler tissue imaging to evaluate early myocardium damage in patients with undetermined form of Chagas' disease and normal echocardiogram. *Echocardiography* 2001;18:131-6.

108. Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, Rocha MO. Diastolic function in Chagas' disease: an echo and tissue Doppler imaging study. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:182-8.

109. Migliore RA, Adaniya ME, Tamagusuku H, Lapuente A. Assessment of diastolic function in Chagas disease with pulsed Doppler tissue imaging. *Medicina (B Aires)* 2003;63:692-6.

110. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Pinazo MJ, Regueiro-Cueva A, Posada E, Poyatos S, et al. Chagas cardiomyopathy: the potential of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in the early identification of cardiac damage. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4.

-

111. Leong DP, Grover S, Molaee P, Chakrabarty A, Shirazi M, Cheng YH, et al. Nonvolumetric echocardiographic indices of right ventricular systolic function: validation with cardiovascular magnetic resonance and relationship with functional capacity. *Echocardiography* 2012;29:455-63.
112. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
113. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Nwabuo CC, AmbaleVenkatesh B, Gali LG, et al. Right ventricular systolic dysfunction in Chagas disease defined by speckle-tracking echocardiography: a comparative study with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:493-502.
114. Mady C, de Moraes AV, Galiano N, Decourt LV. Hemodynamic study of the indeterminate form of Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 1982;38: 271-5.
115. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simoes MV, ~ Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1998;65:261-9.
116. Nunes MC, Rocha MO, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;127:372-9.
117. Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL. Da Costa Rocha MO. Detection of early right ventricular dysfunction in Chagas' disease using Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1197-201.
118. Furtado RG, Frota DC, Silva JB, Romano MM, Almeida Filho OC, Schmidt A, et al. Right ventricular Doppler echocardiographic study of indeterminate form of Chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 2015;104: 209-17.
119. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Ambale-Venkatesh B, Nwabuo CC, Trad HS, et al. Evaluation of right ventricular systolic function in Chagas disease using cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10.
120. Parada H, Carrasco HA, Anez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac ~ involvement is a

-

constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol* 1997;60:49-54.

121. Alarcon de Noya B, Diaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, et al. Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis* 2010; 201:1308-15.

122. Guimarães FN, da Silva NN, Clausell DT, de Mello AL, Rapone T, Snell T, et al. Epidemic outbreak of Chagas' disease in Teutonia (Estrela-Rio Grande do Sul) probably due to gastrointestinal infection. *Hospital (Rio J)* 1968;73:1767-804.

123. Sartori AM, Shikanai-Yasuda MA, Amato Neto V, Lopes MH. Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease, with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. *Clin Infect Dis* 1998;26:177-9.

124. Bastos CJ, Aras R, Mota G, Reis F, Dias JP, de Jesus RS, et al. Clinical outcomes of thirteen patients with acute Chagas disease acquired through oral transmission from two urban outbreaks in northeastern Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e711.

125. Carme B, Aune I, Nguyen G, Aznar C, Beaudet B. Four cases of acute Chagasic myocarditis in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64: 162-3.

126. Pinto AY, Valente SA, Valente VC. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement. *Braz J Infect Dis* 2004;8:454-60.

127. Ribeiro AL, Rocha MO. Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998;31: 301-14.

128. Teixeira AR, Hecht MM, Guimaro MC, Sousa AO, Nitz N. Pathogenesis of Chagas' disease: parasite persistence and autoimmunity. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:592-630.

129. Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop* 1989;22:147-56.

130. Carrasco Guerra HA, Palacios-Pru E, Dagert de Scorza C, Molina C, Inglessis G, Mendoza RV. Clinical, histochemical, and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic Chagasic patients: detection of early myocardial damage. *Am Heart J* 1987;113:716-24.

131. Maciel BC, de Almeida Filho OC, Schmidt A, Marin-Neto JA. Ventricular function in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J* 1995;113:814-20.

132. Ortiz J, Barretto AC, Matsumoto AY, Monaco CA, Ianni B, Marotta RH, et al. Segmental

-

contractility changes in the indeterminate form of Chagas' disease. Echocardiographic study. *Arq Bras Cardiol* 1987;49:217-20.

133. Martinelli Filho M, De Siqueira SF, Moreira H, Fagundes A, Pedrosa A, Nishioka SD, et al. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1944-6.

134. Oliveira-Filho J, Viana LC, Vieira-de-Melo RM, Faical F, Torre~ao JA, Villar FA, et al. Chagas disease is an independent risk factor for stroke: baseline characteristics of a Chagas Disease cohort. *Stroke* 2005;36: 2015-7.

135. Rassi A, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:75-96.

136. Bestetti RB, Dalbo CM, Arruda CA, Correia Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology* 1996;87:481-7.

137. Carrasco HA, Guerrero L, Parada H, Molina C, Vegas E, Chuecos R. Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic Chagasic patients. *Int J Cardiol* 1990;28:35-41.