

INFILTRADO LINFOCITÁRIO ATIVO NA MIOCARDIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA

CHARLES MADY, ANTÔNIO CARLOS PEREIRA BARRETTO, GIOVANI BELLOTTI, NOEDIR A. G. STOLF, MARIA DE LOURDES HIGUCHI, BARBARA MARIA IANNI, EDMUNDO ARTEGA-FERNÁNDEZ, CAIO DE BRITO VIANNA, SÉRGIO MATTOS LOMELINO, FULVIO PILEGGI

Foram estudados 38 pacientes portadores de miocardiopatia dilatada idiopática por meio de biopsia endomiocárdica de ventrículo direito. Desses, sete (18,4%) apresentaram infiltrado inflamatório linfocitário ativo, sendo quatro (19,5%) com características histopatológicas sugestivas de processo agudo e três (7,9%) de processo crônico. Em 22 pacientes (57,9%), os fragmentos obtidos não demonstraram infiltrado. Em nove (23,6%), observou-se a presença de células, mas em quantidade insuficiente para determinar o diagnóstico de infiltrado linfocitário ativo.

Concluiu-se que os fragmentos obtidos pela biopsia endomiocárdica permitiram identificar um subgrupo de pacientes portadores de miocardiopatia dilatada idiopática; que apresenta um substrato inflamatório como possível causa da doença. Esses resultados devem ser considerados perante a possibilidade de tratamento com corticosteróides e drogas imunossupressoras

A biopsia do miocárdio, como método propedêutico, vem demonstrando seu valor na caracterização de várias doenças cardíacas¹⁻⁹.

Desde 1986, inúmeros trabalhos detiveram-se a estudar o comprometimento do músculo cardíaco através da biopsia endomiocárdica demonstrando a presença de infiltrado inflamatório na assim chamada "miocardiopatia dilatada". Os vários trabalhos identificaram infiltrado inflamatório em porcentual variável de estudo para estudo. De qualquer forma, permitiu caracterizar um subgrupo no qual um processo inflamatório poderia ter papel no desenvolvimento da doença.

Como a história natural das miocardiopatias dilatadas se tem mostrado, sob certos aspectos, maligna, com alta mortalidade (50% nos dois primeiros anos), vários grupos passaram a propor terapêutica antiinflamatória e imunossupressora nessa população com substrato inflamatório, tentando modificar essa sombria história natural.

Nosso objetivo, neste estudo, foi verificar a incidência de processo inflamatório no miocárdio entre os pacientes com miocardiopatia dilatada.

MATERIAL E MÉTODOS

A série é constituída por 38 pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), sem antecedentes

ou alterações clínicas e laboratoriais sugestivas de doença de Chagas, hipertensão arterial sistêmica insuficiência coronária, valvopatias e cardiopatias congênitas, que foram submetidos à biopsia endomiocárdica do ventrículo direito.

A biopsia endomiocárdica foi realizada por meio da técnica descrita por Mason¹⁰. A pinça de biopsia utilizada foi do modelo Stanford, que é uma modificação do modelo de Konno^{11,12}. Foram retirados três fragmentos de cada paciente, com 0,2 a 0,3 cm de comprimento cada, sendo colocados, de imediato, em frascos contendo solução de formol a 10%. A seguir, foram incluídos em parafina, cortados e corados pela hematoxilina eosina e pelo método tricrômico de Mason.

Os fragmentos foram analisados histologicamente sempre pelo mesmo observador. Verificou-se o número médio de linfócitos/campo de 400x de aumento, obtido a partir da média da contagem de todos os campos existentes em cada caso.

Paralelamente ao número de linfócitos, deu-se importância à presença de necrose de fibras cardíacas, como sinal de possível agressão atual na caracterização do processo denominado infiltrado linfocitário ativo. A ausência de fibrose e de hipertrofia permite supor que o processo é agudo e a presença, que é crônico.

RESULTADOS

Dentre os 38 pacientes, sete (18,4%) apresentaram infiltrado inflamatório linfocitário ativo, sendo quatro (10,5%) de aspecto histopatológico sugestivo de processo agudo (fig. 1) e três (7,9%) de aspecto crônico (fig. 2). Em 22 (57,9%), os fragmentos não demonstraram infiltrado inflamatório. Em nove (23,6%), observou-se a presença de células, mas insuficiente para caracterizar o diagnóstico de infiltrado linfocitário ativo.

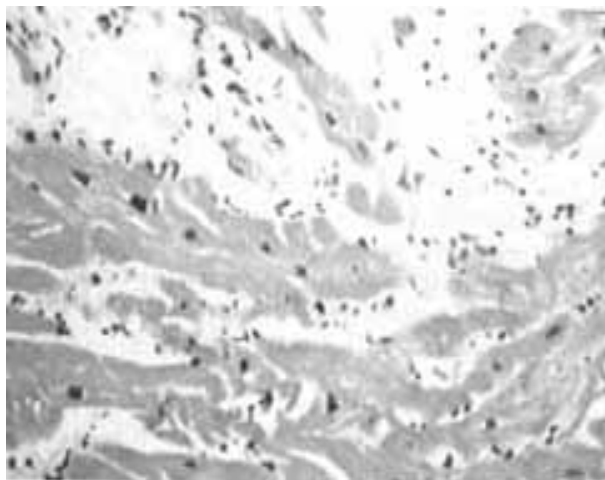


Fig. 1 - Processo inflamatório intersticial, com degeneração de fibras.

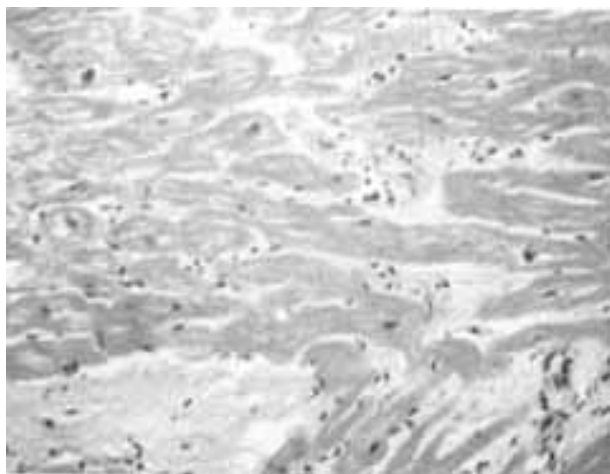


Fig. 2 - Processo inflamatório intersticial, com degeneração de fibras e fibrose.

COMENTÁRIOS

As doenças inflamatórias do miocárdio têm, ultimamente, recebido grande atenção dos pesquisadores, principalmente devido ao pouco conhecimento quanto a sua incidência, etiopatogenia, diagnóstico e tratamento.

A incidência é, seguramente, bem maior do que a diagnosticada, pois a maioria dos pacientes apre-

senta quadros frustos e de rápida involução. Julga-se que a maioria das doenças provocadas por vírus pode determinar esse quadro histopatológico, muitas vezes com repercussões radiológicas e eletrocardiográficas, sem (ou com discretas) alterações clínicas, de curta duração. Raramente, haveria evolução para um quadro evidente e duradouro de ICC e/ou arritmia. Em se instalando esse quadro, a evolução seria muitas vezes maligna, o que motivou alguns pesquisadores a tentar o bloqueio ou involução do processo inflamatório por meio de corticosteróides e drogas imunossupressoras. Os resultados desses tratamentos são variáveis de grupo para grupo, gerando dúvida quanto a sua validade.

Muitos dos pacientes que chegam a ter ICC, como conseqüência de acometimento inflamatório do miocárdio, só a manifestam tardiamente, muitas vezes sem referir antecedentes febris ou de doenças por vírus. Como essas últimas são muito comuns, fica também difícil estabelecer uma relação de causa e efeito. Acredita-se, hoje em dia, que a maioria, senão todos os pacientes com a assim chamada "miocardiopatia dilatada idiopática", tenha tido inicialmente uma agressão inflamatória miocárdica que gerou seqüelas fibrosas.

A incidência real de miocardite, pelo exposto, é de difícil avaliação. Whitehead¹³, em 1965, descreveu 18 casos em 12.815 autópsias de casos sem o diagnóstico prévio de miocardite (incidência de 0,14%). Hayes e Summerell¹⁴, em trabalho semelhante, encontraram, em 3.040 autópsias, 13 casos (0,42%) e Segal e col.¹⁵ em 1978, demonstraram processo inflamatório miocárdico em 27% de pacientes cuja causa de morte foi "miocardiopatia dilatada idiopática".

Esses resultados mostram que pacientes com miocardite podem ter o diagnóstico só estabelecido em autópsias e que processo inflamatório pode estar presente em 1/4 dos casos com miocardiopatia dilatada idiopática.

Utilizando-se a biopsia endomiocárdica, esses resultados foram também constatados em vida. Mason¹⁰, em 1980, foi o primeiro a fazer o diagnóstico de miocardite por esse método, propondo terapêutica imunossupressora para controle do processo inflamatório. Nippoldt e col.¹⁶, em 1982, descreveram miocardite em quatro (12%) de 34 pacientes com insuficiência cardíaca de causa indeterminada. Parrillo e col.¹⁷, em 1984, descreveram 74 pacientes com insuficiência cardíaca de causa desconhecida, nos quais, em 19 (26%), foi possível diagnosticar miocardite através da biopsia.

Esses dados, variáveis, podem estar demonstrando a dificuldade na real caracterização da miocardite, mas sublinham o valor da biopsia na suspeita da doença.

Zee Cheng e col.¹⁸, em 1984, diagnosticaram miocardite em 22 (63%) dos 35 pacientes com história de insuficiência cardíaca de recente começo subme-

tidos a biopsia e observaram que o diagnóstico era tanto mais freqüente quanto mais precoce fosse o exame em relação ao início do quadro clínico. Fenoglio e col.¹⁹ em 1983, realizaram uma tentativa de classificação baseada em achados clínicos e histopatológicos, tendo havido melhora com tratamento somente naqueles portadores de miocardite crônica.

Muitos autores, com a simples presença de infiltrado inflamatório no interstício, estabelecem o diagnóstico de miocardite. Julgamos ser esse diagnóstico algo mais complexo, que deve ser feito apenas com uma associação de achados histopatológicos, aliados ou não a sintomas e sinais clínicos. À semelhança do que fizeram Edwards e col.²⁰, denominamos essa associação de achados histopatológicos de infiltrado linfocitário ativo.

No Instituto do Coração, analisando nossos resultados, notou-se a mesma dificuldade de caracterização sugerida pela literatura. Observamos infiltrado linfocitário ativo em 18,4%. Em 23,6%, foi observado processo inflamatório maior que o esperado em corações normais mas insuficiente e sem outras alterações necessárias para aquele diagnóstico.

A diferença de incidência de substrato inflamatório miocárdico nos estudos poderia estar relacionada com diferentes critérios diagnósticos, variando muito com a inclusão desses casos limítrofes. Encontramos, nesse estudo, infiltrado linfocitário ativo semelhante ao observado na maioria dos trabalhos que utilizaram biopsia e próximo ao observado em autópsias por Segal¹⁵. Se incluíssemos, em nossa série aqueles casos com processo inflamatório maior que o normal, mas não caracterizando o diagnóstico, obteríamos incidência de 42,1%.

O diagnóstico de infiltrado inflamatório ativo através da biopsia baseia-se na identificação do processo inflamatório e de sinais de outras lesões miocárdicas. A ausência de fibrose, de hipertrofia importante e de necrose de fibras, mas com infiltrado inflamatório faz o diagnóstico de processo agudo, por nós observado em 10,5% dos casos. O infiltrado inflamatório associado à presença de fibrose, hipertrofia e necrose de fibras permite caracterizar um processo crônico observado em 7,9% dos casos. Além disso, o reconhecimento da presença de infiltrado linfocitário ativo é baseado, fundamentalmente, na identificação do processo inflamatório caracterizado por infiltrado mononuclear.

Analisando as lâminas de nosso material, observamos que o infiltrado, embora expressivo para permitir o diagnóstico desse processo nos casos assim diagnosticados é bem menor que o observado nos casos de rejeição cardíaca pós-transplante ou em crianças com o mesmo diagnóstico, de tal modo que pudemos inferir que esse processo não apresenta grande magnitude. Nos casos limítrofes, esse achado é ainda menor, embora maior que o esperado para normais. Julgamos, porém, temerário para os conhecimentos atuais, caracterizar, de modo definitivo,

seus portadores como pacientes com infiltrado linfocitário ativo. Esses casos limítrofes devem ser observados quanto à evolução e até programados para novo estudo em casos de dúvida antes do diagnóstico final

De qualquer forma, a biopsia permitiu identificar, entre aqueles com diagnóstico de miocardiopatia dilatada idiopática, um subgrupo que apresenta substrato inflamatório como causa de subgrupo miocardiopatia. A caracterização do processo nem sempre é fácil, pois, não é de grande magnitude. O real significado destes resultados ainda não está definido, embora os trabalhos que empregam drogas imunossupressoras em seu tratamento venham mostrando melhora do quadro inflamatório e clínico em alguns destes casos. O seguimento dos casos limítrofes também seria elemento útil em sua definição.

SUMMARY

Thirty-eight patients with idiopathic dilated myocardopathy were studied with right ventricular endomyocardial biopsy. Seven (18.4%) showed active lymphocytic infiltration, four of them (10.56) with histopathologic aspects of the acute and three (7.9%) of chronic process. In patients (57.9%), the biopsy fragments were normal in nine patients (23.6%) some abnormal cells were noted, but insufficient in number to make the diagnosis of active lymphocytic infiltrate.

In conclusion the fragments obtained with endomyocardial biopsy made the identification of one subgroup of patients with idiopathic dilated myocardopathy that presented an inflammatory process as a possible cause of the disease. These are important for the treatment; with corticosteroids and immunosuppressive drugs of these patients.

REFERÊNCIAS

1. Mady, C. - Biopsia endomiocárdica do ventrículo direito na forma indeterminada da doença de Chagas. São Paulo, 1980 (Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
2. Mady, C.; Pereira Barretto, A. C. - Considerações sobre a biopsia endomiocárdica. *Arq. Bras. Cardiol.* 36: 63, 1981 (editorial).
3. Mady, C.; Pereira Barretto, A. C.; Stolf, N.; Lock, E. A.; Dauar, D.; Wajngarten, M.; Martinelli F., M.; R.; Pilleggi, F. - Biopsia endomiocárdica na forma determinada da doença de Chagas. *Arq. Bras. Cardiol.* 1981.
4. Mady, C.; Pereira Barretto, A. C.; Ianni, B. M.; Lopes, E. A.; Pilleggi, P. - Right ventricular endomyocardial biopsy in undetermined form of Chagas' disease. *Angiologia*, 35: 755 1984.
5. Pereira Barretto, A. C. - Biopsia endomiocárdica do ventrículo direito na forma crônica da doença de Chagas. São Paulo. 1982. (Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
6. Pereira Barretto, A. C. - Biopsia endomiocárdica. Situação atual. *Rev. Bras. Med.* (ed. esp.) 37-42, out. 1986.
7. Pereira Barretto, A. C.; Bellotti, G. - Biopsia da miocardite. Situação atual. *Arq. Bras. Cardiol.* 44: 1, 1986.

8. Pereira, Barretto, A. C.; Mady, C.; Higuchi, M. L.; Lopes, E. A.; Stolt, N. A. G.; Verginelli, G.; Bellotti, G.; Pileggi, F. - Biopsia endomiocárdica transvenosa do ventrículo direito. Experiência de seis anos. Análise crítica da técnica empregada. *Arq. Bras. Cardiol.* 44: 103, 1985.
9. Pereira Barretto, A. C.; Mady, C.; Arteaga-Fernández, E.; Stolf, N.; Lopes, E. A. Higuchi, M. L.; Bellotti, G.; Pileggi, F. - Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am. Heart J.* (no prelo).
10. Mason, J. W. - Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am. J. Cardiol.* 41: 887, 1978.
11. Konno, S.; Sakakibara, S. - Endomyocardial biopsy. *Dis. Chest*, 44: 345, 1963.
12. Sakakibara, S.; Konno, S. - Endomyocardial biopsy. *Jpn. Heart J.* 3: 537, 1962.
13. Whitehead, R. - Isolated myocarditis. *Br. Heart J.* 27: 220, 1965.
14. Hayes, J. A.; Summerell, J. M. - Myocarditis in Jamaica *Br. Heart J.* 28: 172, 1966.
15. Segal, J. P.; Stapleton, J. F.; McClellan R.; Walter, B. F., Harvey, W. P. - Idiopathic cardiomyopathy: clinical features, prognosis and therapy. *Curr. Prob. Cardiol.* 6: 9, 1978.
16. Nippoldt, T. B.; Edwards, W. D.; Holmes, D. R.; Reeder, G. S.; Hartzler, G. O.; Smith, H. C. - Right ventricular endomyocardial biopsy. Clinicopathologic correlates in 100 consecutive patients. *Mayo Clin. Proc.* 57: 407, 1982.
17. Parrillo, J. E.; Aretz, H. T.; Palacios, I.; Allon, J. T.; Block, P. C. - The results of transvenous endomyocardial biopsy can frequently be used to diagnose myocardial diseases in patients with idiopathic heart failure. Endomyocardial biopsies in 100 consecutive patients revealed a substantial incidence of myocarditis. *Circulation*, 69: 93. 1984.
18. Zee-Cheng, C. S.; Tsai, C. C.; Palmer, D. C.; Codd, J. E.; Pennington, G.; Williams, G. A. - Right incidence of myocarditis by endomiocardial biopsy in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy. *JACC* 3: 63, 1984.
19. Enoglio, Jr. J. J.; Ursell, P. C.; Kellog, C.; Drusin, R. E.; Weiss, M. B. - Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. *N. Engl. J. Med.* 308: 12, 1983.