

## BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA E MAPEAMENTO MIOCÁRDICO COM GÁLIO-67 NO DIAGNÓSTICO DE MIOCARDITE ATIVA EM CRIANÇAS PORTADORAS DE MIOCARDIOPATIA DILATADA

PAULO ROBERTO CAMARGO, RICARDO MAZZIERI, RACHEL SNITCOWSKY, CLÁUDIO MENEGUETTI, JOSÉ SOARES JR., MARIA DE LOURDES HIGUCHI, MUNIR EBAID, FULVIO PILEGGI  
São Paulo, SP

**Objetivo**—Comparar os resultados da biópsia endomiocárdica (BE) e do mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$  em crianças portadoras de miocardiopatia dilatada (MD), bem como os resultados obtidos em portadores de miocardite ativa (MA), submetidos à imunossupressão.

**Casuística e Métodos**—44 crianças (24 do sexo feminino) portadoras de MD de importante repercussão clínica e hemodinâmica, com idades entre 10 meses e 15 anos (média = 2,6 anos) além de exames clínico e complementares habituais foram submetidos à BE sob anestesia geral através de biótopo introduzido pela veia jugular interna e a administração venosa de  $^{67}\text{Ga}$  na dose de 37 a 111 mEq. Os pacientes em que se verificou inflamação miocárdica de intensidade moderada e intensa (BE) receberam droga imunossupressora por período mínimo de seis meses, e então novamente submetidos à BE e a mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$ .

**Resultados**—A BE mostrou processo inflamatório em 32 (72,7%) pacientes dos quais 21 (65,6%) apresentaram mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$  positivo. Dos 12 pacientes, onze a BE não evidenciou inflamação (27,3%), nove (75,0%) apresentaram mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$  negativo e três (25,0%) positivo. Quando se discriminou a atividade do processo inflamatório na BE, nove dos 11 pacientes BE (+) e  $^{67}\text{Ga}$  (-) apresentaram atividade histológica discreta (nove pacientes). Quando se compararam os resultados da BE e do mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$  antes e após terapêutica imunossupressora, observou-se sensível correlação entre os dois procedimentos. Além disto, o mapeamento com gálio-67 parece ser método bastante sensível na avaliação e evolução do processo inflamatório miocárdico em crianças portadoras de MA submetidas à imunossupressão.

## CORRELATION BETWEEN $^{67}\text{Ga}$ IMAGING AND ENDOMYOCARDIAL BIOPSY IN CHILDREN WITH SEVERE DILATED CARDIOMYOPATHY

**Purpose**—This study was designed to compare  $^{67}\text{Ga}$  imaging and endomyocardial biopsy (EB) in children with severe dilated cardiomyopathy (DC), as well as to evaluate the results in a group of patients with active myocarditis submitted to immunosuppressive therapy.

**Patients and Methods**—Forty-four pediatric patients with severe DC were studied. Twenty males and 24 females from 10 months to 15 year old (median = 2.6 years). All patients were submitted to a protocol including  $^{67}\text{Ga}$  uptake and EB. In patients submitted to immunosuppressive therapy these procedures were repeated after six months.

**Results**—In 32 patients (72.7%) the EB revealed presence of inflammatory process; 21 (65.6%) of these had a positive  $^{67}\text{Ga}$  uptake and 11 (34.4%) negative. Twelve patients with no evidence of inflammatory process in the EB, nine (75%) presented negative  $^{67}\text{Ga}$  uptake. However, when the intensity of myocardial inflammatory was analysed (mild, moderate and severe) and correlated with  $^{67}\text{Ga}$  imaging, was observed that the majority of patients with negative  $^{67}\text{Ga}$  uptake (11 patients) had mild inflammatory infiltration (nine patients). In this way the  $^{67}\text{Ga}$  uptake demonstrated a good correlation in the diagnosis of moderate and severe inflammatory process in children with DC. This is important because the use of immunosuppressive drugs is indicated only in these group.

**Conclusão**— O mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$  mostrou-se método sensível no diagnóstico de inflamação moderada e intensa, já que apenas esta população de crianças deve ser submetida à terapêutica imunossupressora.

**Palavras chave:** gálio-67, miocardiopatia dilatada, miocardite ativa.

**Conclusion**—The  $^{67}\text{Ga}$  imaging is a noninvasive diagnostic method with a good sensitivity to the diagnostic method with a good sensitivity to the diagnosis of AM in children with severe DC, demonstrating to be very useful in the therapeutic approach

**Key words:** gallium-67, dilated cardiomyopathy, inflammatory myocarditis.

#### Arq. Bras. Cardiol. 54/1: 27-31—Janeiro 1990

A miocardite ativa (MA) incide em aproximadamente 70% dos portadores de miocardiopatia dilatada (MD) na idade pediátrica<sup>1</sup>. Seu diagnóstico é histológico, podendo ser obtido, "in vivo", através da biópsia endomiocárdica (BE). Apresenta importância do ponto de vista terapêutico e prognóstico, já que a administração de medicação imunossupressora tem apresentado resultados favoráveis na supressão do processo inflamatório do miocárdio e, conseqüentemente, na melhora da função ventricular<sup>2,3</sup>.

O mapeamento miocárdico com  $^{67}\text{Ga}$  é exame que permite inferir a presença e magnitude da inflamação miocárdica. Embora não apresente especificidade, parece ser um método sensível na detecção de miocardite<sup>4,5</sup>.

O objetivo do presente estudo é comparar os resultados da BE e do mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$  em crianças portadoras de MD, assim como os resultados obtidos naqueles portadores de MA e submetidos à imunossupressão.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

Estudou-se um grupo de 44 pacientes portadores de MD com importante repercussão clínica e hemodinâmica; 24 (54,5%) casos do sexo feminino, com idades entre 10 meses e 15 anos (média de 2,6 anos).

Todos foram submetidos a exame clínico, laboratorial, eletro e vetocardiográfico, radiológico de tórax, ecocardiográfico, radioisotópico (ventriculografia radioisotópica—"Gated" e mapeamento miocárdico com  $^{67}\text{Ga}$ ), estudo hemodinâmico e biópsia endomiocárdica do ventrículo direito, conforme protocolo estabelecido pela Divisão de Cardiologia Pediátrica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>3</sup>.

A BE foi obtida com o paciente sob anestesia geral, através de biótomo introduzido pela veia jugular interna e posicionado na cavidade ventricular direita, sob visão fluoroscópica, de onze foram extraídos de três a cinco fragmentos da parede miocárdica, conforme protocolo estabelecido pela Divisão Cirúrgica do InCor<sup>7</sup>. Os fragmentos, após fixados em solução de formol diluído a 10%, processados e incluídos em parafina, foram corados pela hematoxilina e eosina e analisados em microscópio óptico. Diagnosticou-se miocardite quando havia presença de

infiltrado inflamatório em fibras cardíacas e, classificando-se a atividade em discreta, moderada e intensa, conforme a quantidade de infiltrado inflamatório e focos de agressão miocárdica.

O mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$  foi realizado administrando-se, por via endovenosa, citrato de gálio-67 na dose de 37 a 111 MEq e as imagens obtidas após 48 horas, através de câmara de cintilação, equipada com colimador de alta energia, acoplada a computador digital, conforme protocolo estabelecido<sup>8</sup>.

O tempo entre a realização da BE e do mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$ , em nossa casuística, variou de um dia a dois meses (média de 14,5 dias).

Todos os pacientes foram submetidos a medicação anticongestiva (digital e diurético) e vasodilatadora (captopril). Os que apresentaram inflamação miocárdica moderada ou intensa, diagnosticada através da BE, foram também submetidos a medicação imunossupressora. Esta constituiu na administração de prednisona, prednisona e azatioprina ou prednisona e ciclosporina<sup>9</sup>, durante período mínimo de seis meses, época na qual foram novamente submetidos à BE e mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$ , além dos demais exames do protocolo.

### RESULTADOS

A BE evidenciou presença de processo inflamatório miocárdico (MA) em 32 (72,7%) dos 44 pacientes portadores de MD (fig. 1-A). Das 32 crianças com miocardite ativa, 11 apresentaram fibrose e hipertrofia miocárdica, na BE, indicativo de processo crônico.

O mapeamento com gálio-67 mostrou-se positivo em 24 (54,5%) dos 44 pacientes estudados.

Nos 32 pacientes onde a BE evidenciou MA (grupo D, observou-se que o mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$  foi positivo em 21 (65,6%)—(fig. 1-B) e negativo em 11 (34,4%).

Nas 12 crianças onde a BE não evidenciou inflamação (grupo II), o mapeamento mostrou-se negativo em nove (75%) e positivo em três delas (25%).

Conseqüentemente, os dados concordantes, entre os métodos ocorreram em 30 pacientes (67,1%) dos quais 21 (65,6%) do grupo I e nove (75,0%) do grupo II. Os dados foram discordantes em 14 pacientes, sendo 11 (34,4%) do grupo I e três (25,0%) do grupo II.

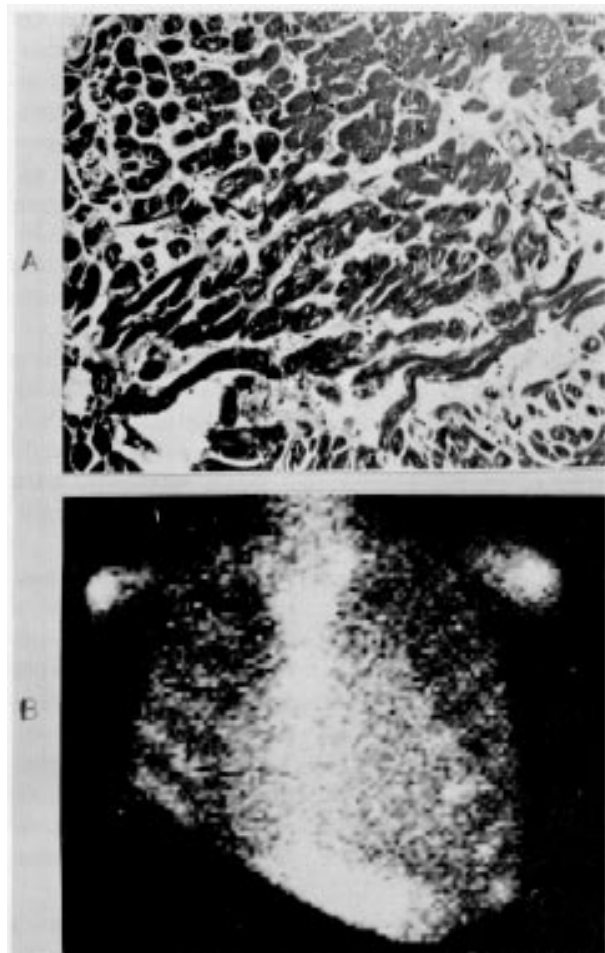
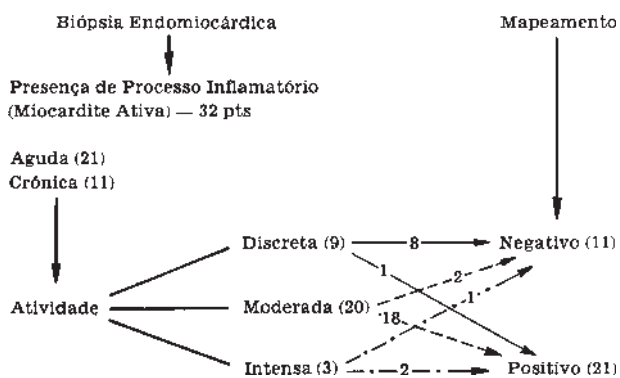


Fig. 1—A) Biópsia endomiocárdica de criança portadora de miocardiopatia dilatada, evidenciando miocardite ativa: infiltrado inflamatório, necrose celular e agressão a fibras miocárdicas por células mononucleares; B) Mapeamento miocárdico com gálio-67 do mesmo paciente onde se observa captação pelo miocárdio inflamado (gálio positivo).



Nos pacientes com MA, quando se comprovou o grau de atividade da inflamação miocárdica obtido através da BE, com a positividade ou negatividade observadas no mapeamento com <sup>67</sup>Ga, obteve-se os seguintes resultados: dos nove pacientes com atividade discreta, oito apresen-

taram mapeamento negativo e um positivo; dos 20 com atividade moderada, dois apresentaram mapeamento negativo e 18 positivo e, finalmente, dos três com atividade intensa, dois apresentaram mapeamento positivo e apenas um negativo, conforme pode-se observar na tabela I.

Dos 23 pacientes nos quais a biópsia revelou inflamação miocárdica com atividade moderada e intensa, 20 apresentaram mapeamento positivo. Após seis meses de imunossupressão, observou-se que em 16 pacientes a BE não mais evidenciou processo inflamatório (fig. 2-A), sendo que em 14 deles o mapeamento

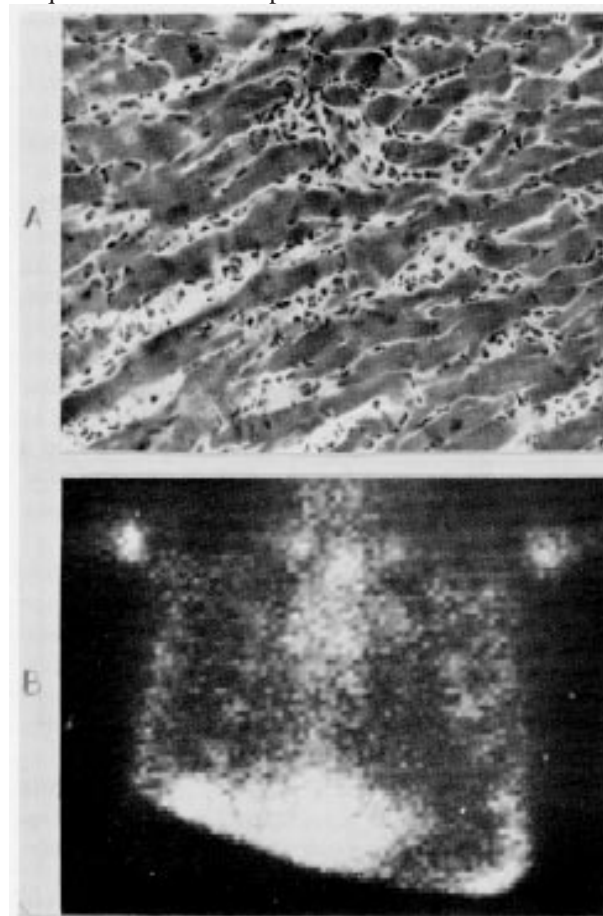
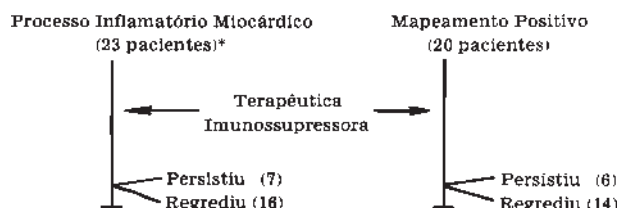


Fig. 2—A) Biópsia endomiocárdica do mesmo paciente seis meses após tratamento imunossupressor (prednisona e azatioprina) indicando apenas reatividade histiocitária (ausência de inflamação); B) Mapeamento com gálio-67 após seis meses de imunossupressão onde não mais se observa captação pelo miocárdio (gálio negativo).



\* Três pacientes apresentaram gálio negativo antes

e após o tratamento,

mostrou-se negativo (fig. 2-B). Das sete crianças onde a inflamação miocárdica persistiu na segunda biópsia, seis permaneceram com gálio positivo (tabela II).

## DISCUSSÃO

Com o aprimoramento do biótomo e das técnicas de obtenção da BE, permitiu-se um grande avanço no conhecimento das afecções miocárdicas. É, contudo, um método invasivo, realizado sob anestesia geral. Embora os riscos e complicações sejam relativamente baixos, este procedimento deve ser indicado em situações muito precisas. Deve-se frisar também, que através da BE estuda-se fragmentos do miocárdio, necessitando cautela na extrapolação da amostra para o todo, já que a miocardite pode não estar suficientemente bem representada no fragmento retirado da biópsia.

O mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$  é método que não requer hospitalização, podendo ser repetido quando necessário, sem riscos. O gálio quando injetado na circulação, liga-se a determinadas proteínas do sangue (principalmente a transferrina), podendo ulteriormente ligar-se a células inflamatórias ativas (linfócitos, macrófagos, neutrófilos, etc.), desde que haja permeabilidade capilar para que o mesmo alcance as áreas com processo inflamatório. Este exame tem a vantagem de espelhar de forma global possíveis alterações (inflamatórias) que estejam ocorrendo no miocárdio.

São poucos na literatura os trabalhos que comparam os métodos em apreço e inexistentes no que tange a população pediátrica. O presente estudo compara-os em 44 crianças portadoras de miocardiopatia dilatada de importante repercussão hemodinâmica, bem como em subpopulação portadora de miocardite ativa e submetida à imunossupressão.

Observou-se, de início, que a porcentagem de biópsias evidenciando processo inflamatório e mapeamento positivo, na população estudada, é elevado. Contrasta com os adultos, quanto à incidência<sup>10</sup>.

A porcentagem de dados concordantes entre a BE e mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$  é satisfatório (68,0%); ao analisar-se os dados discordantes, observou-se que a porcentagem de mapeamento “falso-positivo” (25,0%) é menor que a de “falso-negativos” (34,4%).

Quando se discrimina a atividade do processo inflamatório miocárdico aquilatada pela BE, observam-se fatos interessantes e que permitem algumas conclusões. O grande número de mapeamentos negativos ocorreu nos pacientes cuja atividade inflamatória era discreta, muito poucos com atividade moderada e apenas um com intensa atividade. Desta forma, pode-se inferir, com baixa probabilidade de erro, que os pacientes com gálio negativo apresentam biópsia negativa ou, caso apresentem-na positiva, será muito provavelmente de discreta atividade. Ora, em nenhuma dessas condições submete-se o pacien-

te a medicação imunossupressora (apenas os com atividades moderada e intensa). Assim, o mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$  pode servir como seleção para indicação da BE. Os pacientes com gálio negativo não apresentam inflamação miocárdica ou, caso apresentem, esta será de grau discreto, portanto não necessitam ser submetidos a BE, já que não serão incluídos nos que exigem imunossupressão. Por outro lado, as crianças com gálio positivo necessitariam ser submetidas à BE, para comprovação histológica da inflamação, da sua intensidade, bem como permitir a utilização do método radioisotópico na avaliação ulterior com o tratamento imunossupressor.

Problema a ser enfocado é o tempo decorrido entre a realização da biópsia e do mapeamento, que idealmente, devem ser concomitantes. Contudo, acredita-se que os intervalos de tempo entre os dois procedimentos, neste trabalho, não sejam suficientes para ocorrerem alterações significativas na evolução natural da miocardite ativa.

Quando se avaliam os dois métodos (BE e mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$ ) antes e após imunossupressão, observa-se que a positividade ou negatividade de ambos mostrou-se coincidente. Pode-se inferir que após terapêutica imunossupressora as crianças que apresentaram mapeamento negativo, não mais necessitariam ser submetidos a nova BE. Contudo esta assertiva não é válida para os que continuarem com mapeamento positivo, pois outras modificações histológicas poderiam estar ocorrendo e deveriam ser conhecidas, no intuito de melhor programar o tratamento<sup>11</sup>.

Em algumas eventualidades, como quando a criança encontra-se em insuficiência cardíaca refratária ao tratamento ou quando apresenta função ventricular acentuadamente comprometida (fração de ejeção inferior a 25%), a BE pelos seus riscos não deve ser indicada, utilizando-se apenas o mapeamento com  $^{67}\text{Ga}$  no planejamento terapêutico.

Deve-se, contudo, ter o conceito de que os dois métodos são complementares. Se por um lado a BE espelha um aspecto focal e estático da inflamação, com múltiplas informações estruturais, por outro lado o mapeamento expressa condições globais e dinâmicas da inflamação miocárdica. Assim, pode-se aventar uma explicação do porquê das atividades histológicas discretas, que muitas vezes refletem miocardite em resolução, acompanharem-se de exame com gálio negativo. Infere-se que, embora existam infiltrados inflamatórios, não mais existiria permeabilidade capilar suficiente para que o gálio pudesse chegar até o nicho inflamatório e ligar-se a essas células (o processo inflamatório estaria em resolução). Embora os mecanismos sejam complexos, os fatos indicam este raciocínio, como correto. Por outro lado, nos pacientes que apresentam gálio positivo e biópsia negativa poder-se-ia aventar o problema da representatividade da biópsia, como já foi comentado.

Finalmente, pode-se dizer que este trabalho representa uma tentativa de apresentar critérios na indicação

da BE em crianças portadoras de MD de importante repercussão hemodinâmica, bem como minimizar sua utilização em alguns pacientes submetidos à imunossupressão. Contudo, todos os elementos devem ser analisados com muita cautela, dada a complexidade dos métodos em questão e da própria doença, que permanece ainda um enigma frente aos conhecimentos até agora adquiridos.

### REFERÊNCIAS

1. Higuchi ML, Moraes CF, Camargo PR et al—Incidência de miocardite diagnosticada por biópsia endomiocárdica em crianças com miocardiopatia. *Arq Bras Cardiol*, 1985; 45 (supl 1): 79.
2. Mason JW, BiUingham ME, Rieci DR—Treatment of acute inflammatory myocarditis assisted by endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol*, 1980; 45: 1037-1044.
3. Daly K, Richardson PJ, Olsen E(J et al—Acute myocarditis. Role of histological and virological examination in the diagnosis and assessment Or immunosuppressive treatment. *Br Heart J*. 1984; 51: 30-45.
4. Robinson JA, O'ConneU J, Helkin RE, Gunnar RM—Galium-67 imaging in cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 1979; 90: 198-206.
5. O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA et al. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. *Circulation*, 1984; 70: 58-62.
6. Camargo PR, Mazzieri R, Higuchi ML et al—Sistemática de investigação diagnóstica nas miocardiopatias congestivas no grupo pediátrico. *Arq Bras Cardiol*, 1985; 45 (supl. 1): 72.
7. Stolt NAG, Armelin E, Pereira Barretto AC et al—Biópsia endomiocárdica do ventrículo direito. Técnica e resultados preliminares. *Arq Bras Cardiol*, 1979;32: 221-225.
8. Meneghetti JC, Camargo EE, SOares Jr J et al—Gallium-67 imaging in human heart transplantation: correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Transplant*, 1987; 6: 171-176.
9. Mazzieri R, Camargo PR, Higuchi ML et al—Avaliação terapêutica imunossupressora em crianças portadoras de miocardite ativa. *Arq Bras Cardiol*, 1986; 47 (supl. 1): 62.
10. Pereira Barretto AC, Costa R, Higuchi ML et al—Biópsia endomiocárdica do ventrículo direito—Nove anos (1978-1987). *Arq Bras Cardiol*, 1987; 49: 147-149.
11. Higuchi ML, Moraes CF, Camargo PR et al—Detecção de vírus ao microscópio eletrônico em biópsia endomiocárdica de crianças com miocardite. *Arq Bras Cardiol*, 1986; 47 (supl. 1): 58.