

CORRELAÇÃO ENTRE EOSINOFILIA E ENDOMIOCARDIOFIBROSE. SITUAÇÃO ATUAL

CAIO DE BRITO VIANNA, ANTONIO CARLOS PEREIRA BARRETTO, GIOVANNI BELLOTTI
São Paulo, SP

Passados 40 anos desde a descrição original da Endomiocardiofibrose (EMF)¹, sua etiologia permanece desconhecida. A EMF determina falência cardíaca limitante que requer tratamento clínico e cirúrgico de alto custo, com resultados muitas vezes insatisfatórios. O desconhecimento de sua causa impede atitudes de prevenção. Por sua incidência predominante em países tropicais de escassos recursos, pesquisas nesse campo têm estado muito aquém do esperado.

Diversas possibilidades etiológicas da EMF, como infecções virais, bacterianas, parasitárias, alimentação rica em serotonina e desnutrição apresentam base puramente teórica, nada de concreto tem sido notificado. Por outra, a literatura médica tem acumulado, gradualmente, achados convincentes da possibilidade de EMF como doença causada por eosinofilia²⁻⁷. A hipótese foi levantada pela primeira vez por Gerbaux e col² em 1956, apenas oito anos após a EMF ter sido descrita¹. Contribuição objetiva, contudo, foi feita por Brockington e Olsen⁴, em 1973. Os autores fizeram estudo comparativo entre EMF procedente de países tropicais e cardiopatia de Löffler, no seu estágio tardio de evolução, e concluíram que os aspectos anatômico e histológico das duas entidades eram indistinguíveis.

Outras evidências neste sentido têm se acumulado. O seguimento de portadores de Síndrome Hiper-eosinofílica Idiopática, doença reconhecida há cerca de duas décadas, definida pela presença de mais de $1,5 \times 10^3$ eosinófilos/mm³ de sangue, tem demonstrado que a maioria desenvolve cardiopatia que passa pelos mesmos estágios evolutivos da cardiopatia de Löffler (fases necrótica, trombótica e fibrótica)⁸⁻¹⁰, sendo esta última indistinguível da EMF. A cardiopatia desta síndrome é, na verdade, tipo particular de cardiopatia de Löffler, com hiperplasia da série eosinofílica da medula óssea, sem causa aparente. Eosinofilia de causa conhecida, como secundária a neoplasias, doenças de hipersensibilidade, doenças auto-imunes e parasitárias, freqüentemente, se acompanha de endocardiofibrose com mesmas características^{4,6,8,9,11,15}.

Nos países tropicais, contudo, a correlação entre EMF e eosinofilia não é ainda admitida por todos. A principal objeção é que o número de eosinófilos dos pacientes com EMF e o de indivíduos normais não difere de modo significativo¹⁶⁻¹⁸. Nesses países, contudo, é elevada a incidência de parasitoses causadoras de

eosinofilia. Esta, embora geralmente de caráter transitório e auto-limitado, pode determinar agressão endocárdica, seqüelas de fibrose e sintomas restritivos, inclusive anos após, quando a eosinofilia já não é mais observada. Observação neste sentido foi feita por Andy e col⁵, na Nigéria. Dentre 44 casos de eosinofilia muito intensa (acima de 97% de eosinófilos), na maioria determinada por filariose, após período médio de dois anos, oito desenvolveram EMF, quando a eosinofilia já havia retornado ao normal.

Cardiopatia de Löffler — O autor em sua descrição original de 1936¹⁹, denominou-a de Endocardite Parietal Fibroplástica, após observações de dois casos. O primeiro desenvolveu falência cardíaca gradualmente progressiva enquanto a eosinofilia inicial de 70% de 18.000 leucócitos regrediu até normais 3%, de 12.900 leucócitos na ocasião do óbito. O segundo sofreu doença consumptiva, com falência cardíaca de rápida evolução e eosinofilia persistente até o óbito. Necrópsia de ambos casos revelou espessamento endocárdico intenso dos ventrículos e apenas infiltrado linfocitário superficial no endocárdio. Os casos descritos por Löffler, portanto, caracterizaram-se, a exemplo da EMF, por fibrose restrita ao endocárdio.

As três fases da cardiopatia de Löffler foram bem individualizadas por Brockington e Olsen⁴. A **necrótica** foi reconhecida com base em seis casos que tiveram evolução média de cinco semanas do início dos sintomas ao óbito. O número médio de eosinófilos circulantes foi de 53.000/mm³ de sangue. Observou-se miocardite aguda, basicamente limitada ao terço interno do miocárdio. O infiltrado apresentava alta percentagem de eosinófilos, de 13% a 65% (média 32%), em todos os casos. A **trombótica** compreendeu oito casos com evolução média de dez meses e número médio de eosinófilos de 33.000/mm³ de sangue. Caracterizou-se por grau variável de trombose, às vezes maciça, aderida ao endocárdio, que já apresentava grau discreto de espessamento. Havia infiltrado inflamatório pouco expressivo no endocárdio e miocárdio adjacente, com 2% a 47% de eosinófilos (média 17%). A **fibrótica** baseou-se no estudo de 16 pacientes com história média de 24 meses e média de 18.000/mm³ eosinófilos circulantes. Nesta fase havia espessamento intenso do endocárdio por fibrose hialina, espessuras de 1,1 a 10,1 (média 3,4) mm. Havia discreto processo inflamatório em oito (50%) casos, limitado à estreita lâmina de endocárdio adjacente ao miocárdio, variando de zero a 13% (média 4%) de eosinófilos. Os casos da fase fibrótica foram comparados com 19 casos

Instituto do Hospital das Clínicas—FMUSP.

Correspondência: Caio de Brito Vianna — Instituto do Coração — Av. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 — 05403 — São Paulo, SP.

de EMF de países tropicais. Os autores concluíram que as duas condições são anatômica e histologicamente indistinguíveis. Cabe observar que na fase fibrótica, a exemplo da EMF, praticamente, não há mais infiltrado inflamatório no miocárdio ou no endocárdio. Nos casos de longa evolução, quando já se desenvolveu fibrose ventricular irreversível, a eosinofilia pode desaparecer.

Síndrome Hipereosinofílica — Várias doenças que se acompanham de eosinofilia intensa evoluem com cardiopatia que se segue as fases descritas acima. Na verdade, são casos de cardiopatia de Löffler, cuja doença de base é reconhecida. Exemplo importante é a Síndrome Hipereosinofílica Idiopática⁸⁻¹⁰, caracterizada por eosinofilia periférica intensa (definida quando acima de $1,5 \times 10^3$ eosinófilos/mm³) e de medula óssea. A doença foi identificada há apenas duas décadas (os casos anteriormente descritos geralmente recebiam a denominação de "leucemia eosinofílica"). Pode haver envolvimento de múltiplos órgãos, como coração, sistema nervoso central, trato digestivo, pulmões e sistema tegumentar. Disfunção cardíaca é a causa mais comum de morbidade e mortalidade. O envolvimento cardiológico usualmente se evidencia por falência cardíaca progressiva, com característica restritiva, cuja fase fibrótica é também indistinguível da que ocorre na EMF.

Recentemente tivemos oportunidade de acompanhar dois casos com Síndrome Hipereosinofílica Idiopática²⁰. Ambos apresentavam eosinofilia superior a 60% e aspecto da cineventriculografia semelhante ao observado em EMF. A necrópsia de um caso revelou EMF do ventrículo esquerdo. O segundo paciente vem evoluindo com piora progressiva da restrição cardíaca.

Diferenças entre EMF e Cardiopatia de Löffler — Existem diferenças clínicas importantes entre EMF da África e Cardiopatia de Löffler (como, por exemplo, na Síndrome Hipereosinofílica Idiopática)^{16,17,21}. Quatro principais estão indicadas no quadro 1. Na África, provavelmente, as parasitoses devem acometer igualmente ambos os sexos. A própria EMF apresenta diferenças entre as regiões tropicais, provavelmente porque as parasitoses são também distintas. A distribuição por sexo dos nossos casos de EMF (mais de 120 casos estudados) é diferente da que ocorre na África e na Europa, ocorrendo predomínio em mulheres em proporção de 3:1. As mesmas considerações cabem em relação às faixas etárias. As parasitoses africanas devem determinar eosinofilia em faixas etárias mais baixas da que ocorre na Síndrome Hipereosinofílica. Nesse aspecto as diferenças entre os países tropicais são também marcantes. Em nossos casos, a média das idades (35 anos) é maior da dos africanos. Na Costa do Marfim, por outra, EMF é doença que acomete basicamente crianças. Na Síndrome Hipereosinofílica, o acometimento cardíaco é progressivo, enquanto persiste a eosinofilia. Na evolução da doença pode ocorrer lesão em diversos órgãos, habitualmen-

te menos freqüente e menos expressivo do que o envolvimento cardíaco. A EMF, por outra, comporta-se de maneira distinta. A EMF é diagnosticada quando a fibrose já está estabelecida e os sintomas da restrição cardíaca tornam-se expressivos. É importante observar que, diferente da Síndrome Hipereosinofílica, a intensidade da fibrose parece não ser progressiva na EMF. Em nossa observação de 15 casos com cineangiografias repetidas, após período mínimo de três anos, os casos com fibrose acentuada e particularmente com insuficiência valvar mitral ou tricúspide habitualmente sofreram piora hemodinâmica progressiva, sem aparente progressão do grau de fibrose. Portanto, quando se reconhece manifestação clínica da EMF, não mais se identificam presumíveis estímulos para formação de fibrose. A condição é diferente da Síndrome Hipereosinofílica, em que a eosinofilia como fator agressor, é contínua na evolução da doença. Admitindo-se que na EMF a eosinofilia não se mantenha ao longo do curso da doença, é compreensível que a agressão sistêmica seja minimizada. Seria de se esperar que a necrópsia de pacientes com EMF revelasse algum tipo de seqüela em outros órgãos, contudo, estudos minuciosos nesse sentido ainda não foram realizados. É importante ainda lembrar que a fase necrótica, primeira de Cardiopatia de Löffler, inicia-se por miocardite que na fase fibrótica, tardia, não deixa seqüelas identificáveis no miocárdio. A incidência de fenômenos trombembólicos é elevada na Cardiopatia de Löffler e baixa na EMF. O fato sugere algum fator trombogênico presente nas hipereosinofilias. Nos dois casos de portadores de Síndrome Hipereosinofílica que estudamos, a dosagem do fator ativador plaquetário (PAF) mostrou-se elevada no concentrado leucocitário de ambos os casos²⁰, ou seja, os eosinófilos destes pacientes produziam quantidade apreciável de PAF. O PAF pode ser responsável, ao menos em parte, pelos fenômenos trombembólicos da Cardiopatia de Löffler. Na EMF, o trombembolismo não parece freqüente, como se poderia presumir pela ausência de eosinofilia.

Eosinofilia nos pacientes com EMF — Várias publicações citam alta incidência de eosinofilia em pacientes com EMF dos países tropicais^{16,22-25}. Poucos estudos, contudo, realizaram comparação com populações de

QUADRO I—Diferenças entre Endomiocardiofibrose africana e Síndromes Hipereosinofílicas.

| Síndromes Hipereosinofílicas | Endomiocardiofibrose africana |
|---|--|
| A - predomínio em homens | A - incidência semelhante em ambos os sexos |
| B - faixa etária major (4ª década) | B - faixa etária menor (2ª e 3ª décadas) |
| C - acometimento freqüente de outros órgãos | C - não acomete outros órgãos |
| D - incidência elevada de fenômenos tromboembólicos | D - incidência baixa de fenômenos trombembólicos |

suas comunidades como controle. Publicação procedente de Uganda¹⁷ comparou os valores médios de 15 casos de EMF com os da população de Kampala e não encontrou diferença significativa quanto ao número absoluto de eosinófilos. Relato procedente da Índia¹⁶ também não registrou diferenças entre 28 pacientes com EMF e 28 indivíduos normais. Estudo realizado na Nigéria¹⁸ comparou a contagem de eosinófilos e a incidência e parasitoses intestinais em 422 indivíduos normais de uma região (Ogunmakin) considerada endêmica para EMF com 426 de uma região (Shao-Oloru) não endêmica, não encontrando diferença. Os resultados foram ainda comparados aos de oito pacientes com EMF, também sem diferenças significativas.

No InCor, comparamos a contagem de eosinófilos de 42 pacientes com EMF com a de igual número de portadores de valvopatia e de coronariopatia, internados para tratamento cirúrgico. Não houve diferença entre os grupos em relação ao número absoluto de eosinófilos e à propensão para parasitoses intestinais.

Esses dados de quatro países (Uganda, Nigéria, Índia, Brasil) com elevada incidência de EMF permitem afirmar que, na ocasião em que a EMF é diagnosticada em países tropicais, os pacientes possuem o mesmo número de eosinófilos circulantes quando comparados a controles de suas comunidades.

Degranulação de eosinófilos — Contagem de grânulos dos eosinófilos de pacientes com Síndrome Hipereosinofílica tem demonstrado degranulação quando comparada a de indivíduos normais. A intensidade da cardiopatia destes pacientes é proporcional à intensidade de degranulação dos eosinófilos^{6,26,27}. Esses achados indicam que nesta síndrome, os eosinófilos estão, por algum motivo, estimulados a liberarem seus produtos granulares. Nos pacientes com EMF não tem sido observada degranulação dos eosinófilos¹⁸. Portanto, em EMF dos países tropicais, diferente da Síndrome Hipereosinofílica, não há nem eosinofilia nem atividade de degranulação dos eosinófilos.

Proteínas granulares dos eosinófilos — A cardiotoxicidade de diversas proteínas encontradas nos grânulos dos eosinófilos (proteína catiônica, proteína básica, proteína-X) tem sido estudada em animais e tecidos humanos^{7,28-30} “In vitro”, essas proteínas têm capacidade de lesar diversas membranas celulares, como a plasmática, e mitocôndrias de células cardíacas de ratos²⁸, células endoteliais²⁹ e eritrócitos humanos³. Depósitos destas proteínas são capazes de causar a morte de diversos parasitas como “Schistosoma mansoni” e outros helmintos, em poucas horas³¹. Esses depósitos podem ainda ser encontrados em áreas de lesões tissulares mediadas por eosinófilos como brônquios na asma³², pele no eczema atópico³³, granulomas de vasculites³⁴.

Estudo recente demonstrou depósito de proteínas

granulares no endocárdio, trombo adjacente e miocárdio de pacientes com cardiopatia de Löffler⁷. Esses depósitos foram mais extensos nas fases necrótica e trombótica da cardiopatia e escassos ou ausentes na fase fibrótica.

Situação atual — A denominação “doença endocárdica” tem sido proposta e empregada para se referir, de maneira unitária, à cardiopatia de Löffler, à EMF tropical e não tropical, à cardiopatia da Síndrome Hipereosinofílica Idiopática e à Cardiopatia das Eosinofilias Secundárias^{6,35}. A denominação recebeu aceitação de diversos autores^{16,23,27}, bem como de participantes de recente encontro promovido pela Sociedade Internacional de Cardiologia³⁶ e de parecer da Organização Mundial de Saúde³⁷.

Na situação atual, sabe-se que eosinofilia intensa pode causar endocardiopatia indistinguível da EMF. Não se pode, contudo, deixar de considerar que a reação de fibrose do endocárdio pode ser inespecífica e, portanto, secundária a outros fatores agressores encontrados nos trópicos. Sobre estas outras possibilidades, no entanto, nada foi até o momento demonstrado. Eosinofilia pode não ser a única causa de EMF mas é, sem dúvida, a primeira demonstrada.

Diferenças entre EMF e cardiopatia de Löffler podem ser explicadas por comportamento distinto da eosinofilia em ambas as doenças: **transitória** na primeira, provavelmente determinada por parasitoses transitórias e auto-limitadas, em que a fibrose endocárdica não é progressiva, uma vez que deve representar seqüela de eosinofilia prévia; **contínua** na segunda, geralmente por hiperplasia idiopática da medula óssea que determine cardiopatia progressiva e manifestação sistêmica expressiva. Esforços devem ser realizados no sentido de se verificar definitivamente estas evidências tão significativas de correlação entre eosinofilia e EMF.

REFERÊNCIAS

1. Davies JNP — Endomyocardial necrosis. A heart disease of obscure actiology in Africans. Tese, 1948 (Universidade de Bristol).
2. Gerbaux A, De Brux J, Bennaceur M, Lenegre J — L'endocardite pariétale fibroplastique avec eosinophilie sanguine (endocardite de Löeffler). Bull Mem Soc med Hosp (Paris) 1956; 72: 456-66.
3. Roberts WC, Leigler DG, Carbone PP — Endomyocardial disease and eosinophilia. Am J Med, 1969;46: 28-42.
4. Brockington IF, Olsen EGJ — Löffler's endocarditis and Davie's endomyocardial fibrosis. Am Heart J, 1973 85: 308-22.
5. Andy JJ, Bishara FF, Soyinka OO — Relation of severe eosinophilia and microfilariosis to chronic African endomyocardial fibrosis. Br Heart J, 1981 45: 672-80.
6. Olsen EGJ, Spry CJF — Relation between eosinophilia and endomyocardial disease. Prog cardiovasc Dis, 1985 27: 241-54.
7. Tai PC, Spry CJF, Olsen EGJ, Ackerman SJ, Sunnets S, Gleich GJ — Deposits of eosinophilic granule proteins in cardiac tissues of patients with eosinophilic endomyocardial disease. Lancet, 1987 1: 643-7.
8. Parrillo JE, Borrer JS, Henry WL, Wolff SM, Fauci AS — The cardiovascular manifestations of the hyper eosinophilic syndrome. Prospective study of 26 patients with a review of the literature. Am

- J Med, 1979;67: 572-82.
9. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Johnson BH — The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med*, 1982;97: 78-92.
 10. Spry CFJ — The hypereosinophilic syndrome. Clinical features, laboratory findings and treatment. *Allergy*, 1982; 37: 539-55.
 11. Catovsky D, Bernasconi C, Verdonck PJ — The association of eosinophilia with lymphoblastic leukaemia or lymphoma: a study of seven patients. *Br J Haematol*, 1980; 45: 523-34.
 12. Olsen EGJ, Spry CJF — The pathogenesis of Löeffler's endomyocardial disease, and its relationship to endomyocardial fibrosis. In: Yu. Goodwin JG — *Progress in Cardiology*. v. 8. Philadelphia, Lea & Febiger, 1979, p. 281.
 13. Ive FM, Willis AJP, Ikeme AC — Endomyocardial fibrosis and filariasis. *Q J Med*. 1967; 56: 495-516.
 14. Johny KV, Anathachari MD — Cardiovascular changes in tropical eosinophilia. *Am Heart J*. 1965; 69: 591-602.
 15. Vakil RJ — Cardiovascular involvement in tropical eosinophilia. *Br Heart J*. 1961; 23: 578-83.
 16. Davies J, Vuayaraghavan G, Spry CJF, De Souza JÁ — A comparison of the clinical and cardiologic features of endomyocardial disease in temperate and tropical regions. *Postgrad Med J*. 1983; 59: 169-83.
 17. Patel AK, D'Arbela PG, Somers K — Endomyocardial fibrosis and eosinophilia. *Br Heart J*. 1977; 39: 238-41.
 18. Ijaola O, Falase AO — The aetiology of endomyocardial fibrosis (EMF) eosinophilia and parasitic infestations in EMF patients and normal subjects from EMF endemic and non-endemic zones of Nigeria. *Cardiol Trop*, 1988; 14: 17-23.
 19. Löffler W — Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie, ein Eigenartiges Krankheitsbild. *Schweiz Med Wochenschr*, 1936;66:817-20.
 20. Vianna CB, Pareira Barretto AC et al — Pesquisa de fator agregante plaquetário em dois casos de síndrome hipereosinofílica idiopática e fibrose endomiocárdica. *Arq Bras Cardiol*, 1989; 53 (supl 1): 114.
 21. Falase AO — Endomyocardial fibrosis in Africa. *Postgrad Med J*. 1983 59:170-7.
 22. Puigbó JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Suarez JA — Endomyocardial disease in South America Report on 23 cases in Venezuela. *Postgrad Med J*. 1983; 59: 162-8.
 23. Davies JNP — Endocardial fibrosis in Africans. *East Afr Med J*. 1948 25: 10-19.
 24. Connor DH, Somers K, Hutt MSR, Manion WC, D'Arbela PG — Endomyocardial fibrosis in Uganda (Davies' disease). An epidemiologic, clinical and pathologic study. Part I *Am Heart J*. 1967; 74:687-709.
 25. Connor DH, Somers K, Hutt MSR, Manion WC, D'Arbela PG — Endomyocardial fibrosis in Uganda (Davies' disease) Na epidemiologic, clinical and pathologic study. Part II *Am Heart J*. 1968; 75: 107-24.
 26. Spry CJF, Davies J, Tai PC, Olsen EGJ, Oakley CM, Goodwin JF — Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *Quart J Med*. 1983; 52:1-22.
 27. Spry JF — Eosinophils in eosinophilic endomyocardial disease. *Postgrad Med J*. 1986; 62: 609-13.
 28. Tai PC, Hayes DJ, Clark JB, Spry CJ — Toxic effects of human eosinophil products on isolated heart cells in vitro. *Biochem J*. 1982;204: 75-80.
 29. Gleich GJ, Frigas E, Leogering DA, Wasson DL, Steinmuller D — Cytotoxic properties of the eosinophil major basic protein. *J Immunol*, 1979; 123: 2925-7.
 30. Young JD, Peterson CG, Venge P, Cohn ZA — Mechanisms of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. *Nature*, 1986;321: 613-6.
 31. Veith MC, Butterworth AE — Enhancement of human eosinophil-mediated killing of schistosoma mansoni larvae by mononuclear cell products in vitro. *J Exp Med*. 1983; 157: 1828-43.
 32. Filley WV, Holley KE, Kephart GM, Gleich GJ — Identification by immunofluorescence of eosinophil granule major basic protein in lung tissues of patients with bronchial asthma. *Lancet*. 1982;2: 1166.
 33. Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, Haugen HS, Venecie PY, Gleich GJ — Dermal deposition of eosinophil-granule major basic protein in atopic dermatitis. Comparison with onchocerciasis. *N Engl J Med*. 1985; 313: 282-5.
 34. Tai PC, Holt ME, Denny P et al — Deposition of eosinophil cationic protein in granulomas in allergic granulomatosis and vasculitis: the "Churg Strauss" syndrome. *Br Med J*. 1984; 289: 400-2.
 35. Olsen EGJ — Restrictive cardiomyopathy. *Postgrad Med J*. 1986; 62:607-8.
 36. Olsen EGJ — Pathological aspects of endomyocardial fibrosis. *Postgrad Med J*. 1983; 59:135-9.
 37. World Heart Organization. Report of the WHO/ISFC. Task force in the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J*. 1980;44:672-80.