

Patologia

Vital M. C. Lira

Recife, PE

Generalidades e morfologia

Endomiocardiofibrose (EMF) ou fibrose endomiocárdica é uma forma de cardiomiopatia obliterativa restritiva crônica, progressiva e de etiologia ainda desconhecida.

Tem predileção pelo sexo feminino e costuma acometer pacientes jovens, havendo, no entanto, relatos de casos em crianças¹ e em adultos acima da 4ª década.

Inicialmente considerada como enfermidade africana²⁻⁴, sucessivos relatos em áreas compreendidas entre o Equador e o Trópico de Câncer levaram a considerá-la como cardiopatia tropical⁵, até que foram surgindo referências, em número crescente, em outras regiões climáticas e em diversos continentes⁶, passando a ser denominada mais apropriada e genericamente por endomiocardiofibrose^{4,7}.

Em cerca de metade dos casos, a EMF acomete os dois ventrículos; em um terço deles lesa apenas o ventrículo direito (VD), enquanto o ventrículo esquerdo (VE) isoladamente aparece comprometido em pouco mais de 10% dos casos, nas diversas séries publicadas⁸⁻¹⁰. Assim sendo, o VD, sozinho ou em associação com o VE, encontra-se acometido em cerca de 80% dos casos.

Até o momento, não tem sido possível montar um quadro cronológico das alterações morfológicas desta doença, mesmo associando material de biopsias transcutâneas ou endocavitárias por cateter biotômico, de peças cirúrgicas e de necropsias. Deve contribuir para isto o fato de os pacientes chegarem à primeira consulta com cardiopatia que remonta há três e até quatro anos passados.

O estudo de grandes grupos de casos, incluindo diferentes tipos de material obtido (biopsias cardíacas, peças cirúrgicas¹¹ e necropsias¹²) sugere que as lesões se iniciam no endocárdio do ápice ventricular e na câmara de enchimento dos ventrículos, sobretudo o direito, na forma de placas de fibrose que penetram o miocárdio subjacente¹³. Elas se estendem, coalescem e se espessam progressivamente, fazendo desaparecer a transparência endocárdica e o relevo trabeculado das cavidades ventriculares, sepultando os músculos papilares, encurtando, espessando e soldando as cordas tendinosas. Os folhetos valvulares embora menos afetados, podem estar fixados à parede ventricular, sendo particularmente lesada a lacínia curta posterior da mitral. A trombose das cavidades ventriculares, quando ocorre, o

faz geralmente no ápice, mostra-se firme e granular, podendo se acompanhar de calcificação. As alterações induzidas pelo desaparecimento dos pilares e o encurtamento e soldadura das cordas tendinosas, possibilitam dilatação atrial e trombose mural, sobretudo do átrio direito e da aurícula desse lado.

Assim, a EMF caracteriza-se macroscopicamente por corações de peso próximo do normal, com a ponta formada pelo VE, freqüentemente com um entalhe, denteação ou depressão na correspondência da ponta do VD (fig. 1). As cavidades ventriculares, notavelmente diminuídas de tamanho e capacidade, são revestidas por placas fibrosas brancas, nacaradas, muito resistentes ao corte (fig. 2). As valvas, atrioventriculares, destorcidas e deformadas pela fibrose, têm suas cúspides repuxadas e soldadas aos

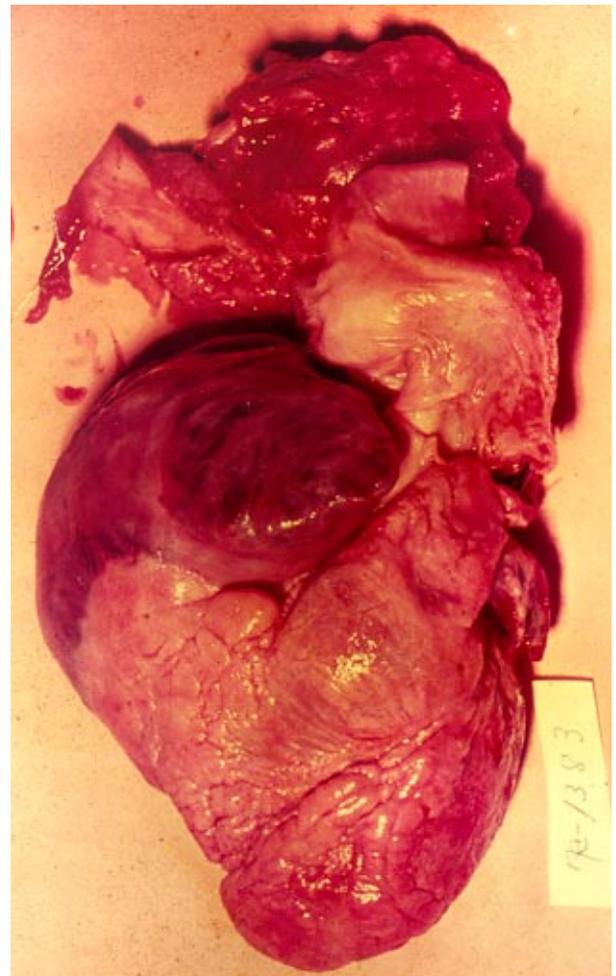


Fig. 1 - Visão macroscópica do coração. Observar denteação entre o ápice do VD e a ponta do VE.

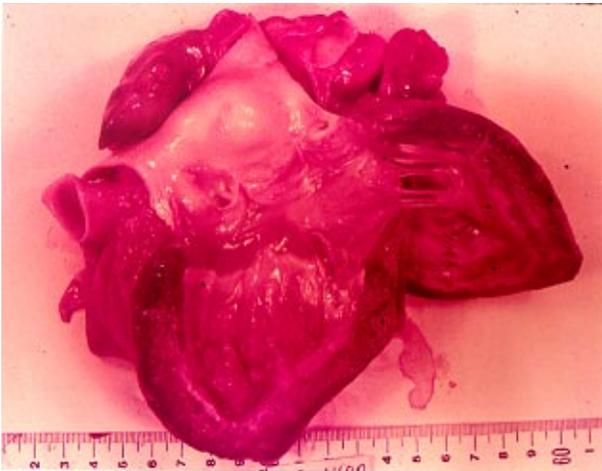


Fig. 2 - EMF do VE envolvendo quase toda face septal do endocárdio.

ventrículos e se tornam rígidas e incompetentes. A parede miocárdica é firme e inelástica, tendo componente muscular diminuído, de espessura irregular, com forte resistência ao corte. O endocárdio das câmaras de ejeção costuma ter espessura normal. No(s) ápice(s) a quantidade de tecido fibroso pode ser muito grande, tornando a área, por vezes, transformada em um plastrão, que pode se estender até o pericárdio, sem interveiência de miocárdio remanescente. As artérias coronárias não mostram alterações. O sistema venoso cardíaco também não.

Histologicamente, observa-se intenso grau de espessamento fibroso nas valvas atrioventriculares, abaixo delas, nas câmaras de enchimento e nos ápices, quase sempre apresentando uma faixa hialina interna, pouco celular, muito espessa, constituída de fibras colágenas em matriz interfibrilar abundante. Junto a esta, uma outra menos densa, permeada de fibroblastos e fibrócitos, com neoformação de capilares sangüíneos e discreta infiltração linfocitária (fig. 3 e 4). Não é comum encontrar eosinófilos que, quando presentes, são sempre escassos. Entre as duas encontram-se fibras musculares cardíacas, isoladas ou em pequenos feixes. A fibrose penetra irregularmente o miocárdio, isolando às vezes grupos de fibras. Em alguns casos as fibras cardíacas mostram-se hipertrofiadas e, em outros,

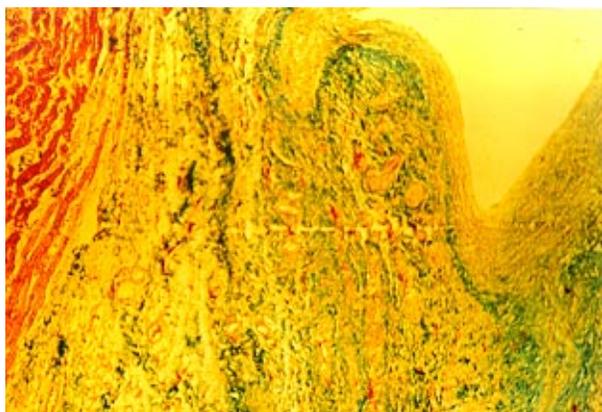


Fig. 3 - Camadas de fibrose densa e de fibrose com neoformação capilar (tricroômico de Masson).

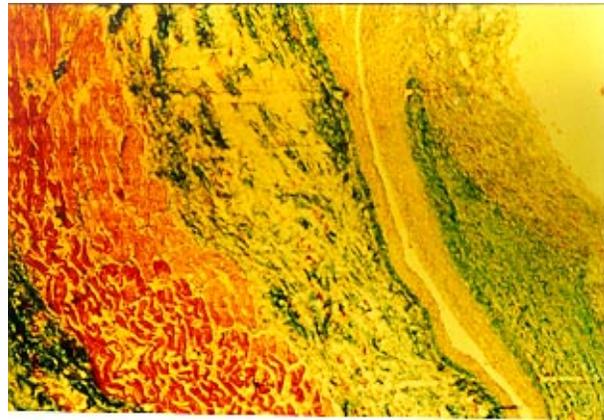


Fig. 4 - Fibrose envolvendo feixe vascular (tricroômico de Masson).

hialinas, com perda da aparência fibrilar e com picnose nuclear. A fibrose pode atingir até 2/3 da espessura da parede livre do ventrículo, principalmente à direita. Em alguns trechos do endocárdio através de faixas de fibrose.

O pericárdio, mesmo nas áreas adjacentes ao comprometimento endomiocárdico, pode ter apenas congestão. Contudo, pode estar espessado e possuir focos inflamatórios crônicos.

O espessamento fibroso do endocárdio dos átrios é sempre menor do que o dos ventrículos, porém as faixas conjuntivas que penetram o miocárdio são sempre mais numerosas, substituindo-o às vezes quase totalmente.

Praticamente toda a fibrose está constituída por colágeno com maior ou menor grau de afinidade pelos corantes. Fibras elásticas não costumam ser vistas, exceto logo abaixo do endocárdio, possivelmente remanescente do componente elástico original e, em alguns casos, nas placas vizinhas ao aparelho valvular atrioventricular. Em outros trechos ao acaso, quando presentes, são finas, fragmentadas e desorganizadas. É possível encontrar sobre o endocárdio das áreas afetadas fina camada de fibrina depositada. Não se encontra depósito de fibrina em nenhum ponto do miocárdio.

Etiologia

A etiologia da EMF continua desconhecida. Desde a sua primeira descrição - resgatada posteriormente como tal - feita por Williams, em 1938² e àquela altura interpretada como decorrente de sífilis, um número muito grande de agentes vivos ou de condições patogênicas vêm sucessivamente sendo sugerido.

Parry e Abrahams em 1965⁵, por exemplo, baseados no registro de surtos febris em alguns pacientes, supostamente ocorridos meses antes da doença se manifestar, admitiram como causa para ela um agente infeccioso, não confirmado por outros pesquisadores africanos.

Brockington e col em 1967¹⁴, trabalhando na Nigéria, sugeriram infecção por filárias.

Infecção por *arbovírus*, *coxsackie B* e *toxoplasma gondii*¹⁵ foram outras hipóteses levantadas e descartadas por várias objeções de peso.

Infecção por agentes da malária foi outra sugestão afastada por ausência de dados mínimos que lhe dessem suporte, tanto em termos parasitológicos como epidemiológicos.

Também uma variante atípica de febre reumática aventada¹⁶, na qual a infecção pelo *streptococcus* atuasse em um campo imunologicamente alterado por doenças parasitárias, como malária ou filaríoses, mostrou-se improvável.

A origem auto-imune da doença não se sustentou, em vista das determinações de anticorpos anti-miocélulas cardíacas mostrarem-se normais ou com variações semelhantes às observadas em controles.

Desnutrição e deficiência de vitaminas B2¹⁷ foram afastadas, principalmente porque EMF pode ser encontrada até mais comumente em regiões e/ou indivíduos nos quais a deficiência, sobretudo de tiamina, não é detectada. Por outro lado, não se encontram lesões cardíacas na deficiência de vitamina B2, mesmo após longos períodos de carência¹⁸.

Foram também sugeridos, como causa, certos hábitos alimentares, tais como a ingestão costumeira de um certo tipo de banana¹⁹, em áreas de prevalência da EMF. Este alimento contém alta concentração de 5-hidroxitriptamina e pouco triptofano²⁰, induzindo aos investigadores a estabelecer uma analogia entre a EMF com as lesões cardíacas vistas na síndrome carcinóide²¹. Sucede, no entanto, que a cardiopatia se apresenta em regiões com hábitos alimentares muito diversos, nas quais sequer aquele tipo de alimento faz parte da dieta.

Como em animais desnutridos, com deficiência de vitamina E, aparecem lesões semelhantes às da EMF, por deposição de corpos ceróides nos tecidos, resultado da auto-oxidação de lipídios insaturados, foi investigada esta possibilidade em humanos²² e rejeitada pela ausência de deficiência dessa vitamina no grupo estudado.

Estudos imunológicos, conduzidos na África, com vistas a quantificar imunoglobulinas (A, G e M) e complexos antígeno-anticorpo em casos de EMF, relacionados a malária e filaríoses (*perstans* e *loa-loa*) não acrescentaram elementos de suporte à etiologia²³⁻²⁵.

Fatores geoquímicos foram aventados na Índia, como o excesso de tório e a deficiência de magnésio²⁶, como possíveis responsáveis por dano endocárdico inicial na doença, despertam muito ceticismo considerando-se a vasta distribuição geográfica da EMF e o seu modo de prevalência.

Recentemente um derivado de fungo - *methysergide* - usado para prevenir enxaqueca, mostrou-se capaz de produzir fibrose em vários locais, inclusive no coração e, por isso mesmo, retirado de uso. A doença cardíaca induzida pela substância provoca aderência da cúspide posterior da mitral à parede ventricular. Davies, a partir desse dado, levanta a questão de se outros produtos derivados de fungo não teriam papel semelhante ao *domethysergide* e, por extensão, implicações na gênese da EMF²⁷.

A associação da cardiopatia com esquistossomose vem sendo igualmente investigada e apresentando alguns

dados que abrem novas perspectivas à pesquisa, principalmente entre nós²⁸. Há que se considerar, contudo, o fato de que esta parasitose não existe em muitas das regiões onde são identificados os casos de EMF.

Patogênese - Discussão

Foram muitos os esquemas patogênicos propostos para descrever a seqüência de alterações morfológicas da doença, quase sempre atrelados às hipóteses etiológicas abraçadas pelos vários autores.

O mais elaborado e que tem merecido maior acolhimento vem sendo o que tenta associar a EMF com eosinofilia. A primeira sugestão desse tipo se depreende da descrição por Löeffler em 1936²⁹ do que ele denominou como *endocarditis parietalis* fibroplástica, na realidade um caso de fibrose endomiocárdica em paciente com hipereosinofilia. Davies, em 1948⁴ e, em seguida, com Ball em 1955⁷, fazem referência, inicialmente, a uma "inexplicada presença de eosinófilos em alguns casos" e, posteriormente, propõem a unificação para a etiopatogênese da EMF e da endocardite de Löeffler.

Em um estudo comparativo de doença endomiocárdica de Löeffler (três casos), casos não tropicais de EMF sem eosinofilia (seis casos) e 26 pacientes com EMF da Nigéria, Uganda, Brasil e Europa, Brockington e Olsen em 1973³⁰, concluíram que a doença de Löeffler e a EMF pertencem a um mesmo processo patológico originado a partir da presença de eosinófilo. Dentro desta mesma linha de interpretação patogênica, várias publicações apareceram³¹⁻³⁵. A condição atravessaria três fases: 1) **necrótica**, após cinco semanas do início da doença, caracterizada por intensa miocardite com infiltração de eosinófilos e arterite; 2) **trombótica**, aproximadamente 10 meses após o início da doença, mostrando espessamento inespecífico do endocárdio com graus variáveis de trombose e ocasional oclusão de pequenos vasos intramiocárdicos; 3) **fibrótica**, ocorrendo cerca de 24,5 meses desde o início da doença.

As alterações decorreriam da capacidade dos eosinófilos degranulados de danificar o miocárdio. Com a degranulação libera-se uma proteína catiônica que exerceria um efeito tóxico específico sobre a membrana da célula cardíaca e sobre enzimas mitocondriais³⁶. O dano na EMF começaria com uma pancardite e estaria associada, durante a fase aguda, com hipereosinofilia e lesões orgânicas múltiplas. O mecanismo das lesões seria basicamente alérgico e mais provável de ocorrer durante a migração larvar dos helmintos e de outros parasitos³⁷.

Apesar de contar com elementos básicos aceitáveis, a hipótese patogênica, pelo menos entre nós, levanta algumas indagações de difícil resposta, sobretudo em Pernambuco. Considerada a alta prevalência de parasitoses intestinais, de esquistossomose mansônica e de filariose e de serem a eosinofilia e a hipereosinofilia situações corriqueiras em grande parte da população do litoral e mata do Estado, seria de se esperar uma incidência bem maior de EMF na área. Por outro lado, o achado de eosinófilos nas lesões, quando se faz,

é sempre em pequeno número, sendo freqüente a sua ausência. Como se sabe, a filariose que tem na cidade do Recife uma incidência das mais altas do país e muito expressiva em termos mundiais, é sempre acompanhada de hipereosinofilia, mas essa situação não se repete nos pacientes de EMF vistos aqui, nem eles são portadores sintomáticos de filariose.

Surpreende também que, ao longo dos últimos decênios de acompanhamento da doença no nordeste, com um exercício rotineiro de patologia de necropsias e de peças cirúrgicas, não haja surpreendido nenhum caso nas fases iniciais da doença.

Do estudo geral desta condição fica-nos a idéia básica de que se trate de uma enfermidade na qual múltiplos fatores se combinem para que venha se instalar.

É no mínimo, curioso que a doença tenha demorado tantos anos até ser detectada no Brasil. Principalmente por haver nos centros de mais intensa atividade anatomo-patológica do país, uma notável predileção pelo estudo do que então se denominava patologia tropical. Em Recife, por exemplo, os patologistas, desde 1932, quando inaugurado o Serviço de Verificação de Óbitos, congregavam-se em torno dele e da cadeira de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina, praticando uma intensa atividade de rotina de necropsias completas (do hospital de clínicas) e sumárias (dos óbitos naturais acontecidos sem assistência médica). Deste último tipo eram em média 15 necropsias diárias, pelo menos cinco de adultos. Estudava-se esquistossomose exaustivamente, inclusive do ponto de vista experimental, tendo sido incontável o número de necropsias realizado em portadores das suas mais diversas formas. Por outro lado, a partir da década de 50 foi criado o Instituto de Cardiologia, dispondo de todos os recursos diagnósticos da época, de cirurgia cardíaca a céu aberto, com hipotermia profunda, logo em seguida, sob circulação extracorpórea. As diversas subespecializações da cardiologia ali eram desempenhadas por uma equipe muito bem treinada, em tempo integral, no país e no exterior, re-

alizando reuniões semanais de discussão diagnóstica e de comentários da literatura pertinente. As publicações sobretudo da Inglaterra, eram lidas e apresentadas nas reuniões.

Somente após os primeiros relatos da EMF no Brasil³⁸⁻⁴³, detectamos o primeiro caso em Pernambuco (1966). Decidimos dar busca nos arquivos da Cadeira de Anatomia Patológica e no seu museu. Resgatamos apenas dois casos. Um diagnosticado como doença de Ebstein e o outro como fibroelastose endocárdica do VE, ambos em adultos jovens.

Novos casos se sucederam em ritmo aparentemente maior que o esperável e a partir da década de 70 vários trabalhos, alguns dos quais teses, abordando diversos aspectos da EMF foram apresentados e publicados^{11,12,44-47}, com algumas contribuições originais do ponto de vista clínico e cirúrgico.

De tudo, fica sempre a impressão de que a doença tem um baixo grau de incidência, não obstante uma série grande dos fatores considerados como associados à sua gênese estarem combinados entre nós, sobretudo no que se refere às parasitoses.

Valeria, certamente, responder cientificamente questões tais como: 1) qual a incidência da EMF nas diversas regiões do Brasil?; 2) qual a incidência de EMF associada à esquistossomose mansônica, à filariose bancrofti, às poliparasitoses intestinais e às síndromes hipereosinofílicas de outras etiologias?; 3) como se apresenta a morfologia das recidivas pós-tratamento cirúrgico?; 4) que outros mecanismos imunológicos estariam envolvidos na gênese das lesões? 5) seria possível estabelecer um modelo experimental da doença? 6) produtos derivados de fungos poderiam induzir este tipo de lesões experimentalmente?

Finalmente, diante das indicações de que susceptibilidade tissular individual interfere no estabelecimento das lesões, valeria investigar fatores genéticos (sistema HLA, *loci* ligados aos cromossomos sexuais, particularmente o X) como de possível significação no contexto da etiopatogênese.

Referências

1. Saraiva LR, Tompson G, Lira V et al - Endomiocardiopfibrose na infância. Relato de 3 casos um dos quais associado a CIA. Arq Bras Cardiol 1980; 34: 303-6.
2. Williams A - Heart disease in the native population of Uganda. part I: syphilitic heart disease. East Afr Med J 1938; 15: 279-80.
3. Bedford DE, Konstam GLS - Heart failure of unknown aetiology in Africans. Br Heart J 1946; 8: 236-37.
4. Davies JNP - Endomyocardial fibrosis in Africans. A heart disease of unknown aetiology in Africans. East Afr Med J 1948; 25: 10-14.
5. Parry EHO, Abrahams DG - Natural history of endomyocardial fibrosis. Quartely J Med 1965; 34: 383-408.
6. Hutt MSR - Epidemiologic aspects of endomyocardial fibrosis. Postgrad Med J 1983; 59: 140-1.
7. Davies JNP, Ball JD - Pathology of endomyocardial fibrosis in Uganda. Br Heart J 1955; 17: 337-58.
8. Valiathan MS, Shyamkrishnan KG - Surgical treatment of endomyocardial fibrosis: Kerala experience. In: Valiathan MS, Somers K, Kartha CC, (eds) - Endomyocardial Fibrosis. Delhi: Oxford University Press, 1993: 220-27.
9. Barreto ACP, Da Luz PL, Mady C, Pileggi F - Endomyocardial fibrosis: determinants of survival. In: Valiathan MS, Somers K, Kartha CC, (eds) - Endomyocardial Fibrosis. Delhi: Oxford University Press, 1993: 228-36.
10. Moraes CR, Buffolo E, Mendonça JT et al - Operative treatment of endomyocardial fibrosis: Brazilian experience. In: Valiathan MS, Somers K, Kartha CC, (eds) - Endomyocardial Fibrosis. Delhi: Oxford University Press 1993: 201-06.
11. Moraes CR - Cirurgia da endomiocardiopfibrose (tese professor titular) - Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 1980, 70p.
12. Lima JC - Endomiocardiopfibrose (tese mestrado). Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 1976, 44p.
13. Mckinney B - Comparative histological study of endomyocardial fibrosis and cardiomegaly of unknown origin. Pathol Microbiol 1970; 35: 70-80.
14. Brockington LF, Olsen EGI, Goodwin JF - Endomyocardial fibrosis in Europeans resident in tropical Africa. Lancet 1967; 1: 583-8.
15. Falase AO, Ogunba EO - Parasitic infections and heart muscle disease among adult Nigerians. West Afr Med J 1976; 24: 63-71.
16. Shaper AG - Endomyocardial fibrosis and rheumatic disease. Lancet 1966; 1: 639-45.
17. Gillanders IID - Nutritional heart disease. Br Heart J 1951; 13: 177-85.
18. Reid JVO, Berjak P - Tryptophan and serotonin levels in patients with or susceptible to African cardiomyopathy. Am Heart J 1951; 74: 337-44.
19. Mckinney B, Crawford MA - Fibrosis in guinea pig heart produced by plantain diet.

- Lancet 1965; 2: 880.
20. Crawford MA - Endomyocardial fibrosis and carcinoidosis: a common denominator. *Am Heart J* 1963; 75: 273-5.
 21. Ojo GO - The pathogenesis of endomyocardial fibrosis: the question of 5 hydroxytryptamine. *Br Heart J* 1970; 32: 671-4.
 22. Jaiyesimi F, Ojo GO, Falase AO - Vit. E status in endomyocardial fibrosis and other forms of heart disease. *Nigerian Med J* 1978; 8: 5-11.
 23. Carlisle R, Ogunba EO, Mcfarlane H et al - Immunoglobulins and antibody to loa-loa in nigerian with endomyocardial fibrosis and other heart diseases. *Br Heart J* 1972; 34: 678-80.
 24. Andy JJ, Olusi SO - Serological and biochemical observations in early and late stages of endomyocardial fibrosis. *Trop Cardiol* 1982; 8: 127-35.
 25. Zubler RH, Lange G, Lamber PH, Miescher PA - Detection of immune complexes in unheated sera by a modified 125-c1q binding test. *J Immunol* 1976; 116: 232-7.
 26. Valiathan MS, Kartha CC, Padey VK et al - Geochemical basis for endomyocardial fibrosis. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 679-82.
 27. Davies JNP - EMF - The begining. In: Valiathan MS, Somers K, Kartha CC, (eds) - *Endomyocardial Fibrosis*. Delhi: Oxford University Press 1993: 13-16.
 28. Rashwan MA, Ayman M, Ashour S, Hassanin MM - Endomyocardial fibrosis in Egypt: an illustrated review. *Br Heart J* 1995; 73: 284-8.
 29. Loeffler W - Endocarditis parietalis fibroplastica mit blut-eosinophile. *Schweiz Med Wochenschr* 1936; 66: 817-20.
 30. Brockington IF, Olsen EGJ - Loeffler's endocarditis and Davies endomyocardial fibrosis. *Am Heart J* 1973; 85: 308-22.
 31. Chew CYC, Zuady GM, Raphael MJ, Nellen M, Oakley CM - Primary restrictive cardiomyopathy. Non tropical endomyocardial fibrosis and hypereosinophilic heart disease. *Br Heart J* 1977; 39: 399-413.
 32. Brockington IF, Luzato I, Osunkya BO - The heart in eosinophilic leukaemia. *Afr J Med Sci* 1981; 1: 343-50.
 33. Spry CJF, Davies JNP, Tai PC, Olsen EGI, Cakley CM, Goodwin JF - Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *Quartely J Med* 1982; 52: 1-22.
 34. Olsen EGI, Spry CJF - Relationship between eosinophilia and endomyocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 241-54.
 35. Spry CJF, Tai PC, Davies JNP - The cardiotoxicity of eosinophils. *Postgrad Med J* 1983; 59: 147-52.
 36. Tai PC, Spry CJF - The mechanism which produce vacuolated and degranulated eosinophils. *Br J Haematol* 1981; 49: 219-28.
 37. Andy JJ - Helminthiasis, the hypereosinophilic syndrome and endomyocardial fibrosis. *Afr J Med Sci* 1983; 12: 155-62.
 38. Guimarães AC, Andrade ZA - Miocardiopatia de etiologia obscura (relato anatômico-clínico de 5 anos). *Hospital. Rio de Janeiro* 1962; 62: 1023-36.
 39. Fagundes LA - Endomyocardial fibrosis. report of three cases in Southern Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1963; 5: 198-206.
 40. Mattos AG, Achutti A, Lima CP, Fagundes L, Faraco E - Fibrose endomiocárdica - o primeiro caso publicado no Brasil. *Arq Bras Cardiol* 1963; 16: 67-76.
 41. Coelho E, Pimentel JC - Diffuse endomyocardial fibrosis. *Am J Med* 1962; 35: 569-76.
 42. Andrade ZA, Guimarães AC - Endomyocardial fibrosis in Bahia, Brazil. *Br Heart J* 1964; 28: 813-21.
 43. Martins W, Miziara HI, Veiga IP, Firmino IFC, Flores AP, Barbosa ET - Fibrose endomiocárdica - apresentação de 2 casos com comprovação anátomo-patológica. *Arq Bras Cardiol*, 1964; 17: 45-6.
 44. Moraes CR, Victor EG, Saraiva L et al - Tratamento cirúrgico da endomiocardiopatia. *Arq Bras Cardiol* 1979; 33: 251-7.
 45. Victor EG, Saraiva LC, Lira V, Moraes CR - Padrão eletrocardiográfico na endomiocardiopatia. *Arq Bras Cardiol* 1979; 32: 241-9.
 46. Moraes CR, Buffolo E, Victor EG et al - Endomyocardial fibrosis: report of six patients and review of surgical literature. *Ann Thorac Surg* 1980; 29: 243-8.