

Endocarditis de Löffler: forma inusual de miocardiopatía restrictiva

J. H. CASABE*, E. CASAL, E. A. SAMPO, A. TORINO, J. A. MARTINEZ MARTINEZ

Sección Cardiología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 5/89. Aceptado: 11/89

Dirección para separatas: Hospital de Clínicas José de San Martín, Sección Cardiología, Córdoba 2351, Buenos Aires, Argentina

Una paciente de 56 años ingresó con un cuadro de insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento y eosinofilia persistente (entre 2.500 y 14.000 eosinófilos/mm³). Se diagnosticó un síndrome hipereosinofílico (SHE). El estudio ecocardiográfico bidimensional mostró una imagen que obliteraba el ápex del ventrículo izquierdo con contractilidad conservada. El cateterismo cardíaco y la biopsia endomiocárdica confirmaron el diagnóstico de miocardiopatía restrictiva secundaria a SHE, configurando el cuadro de endocarditis de Löffler. A pesar del tratamiento con corticoides e hidroxiurea, la paciente falleció con insuficiencia cardíaca refractaria y sepsis. Los hallazgos necrópsicos confirmaron el diagnóstico.

La denominada enfermedad endomiocárdica es una forma de miocardiopatía restrictiva que presenta dos formas clínicas: una que aparece principalmente en países tropicales (denominada endomiocardiofibrosis, EMF) y la otra en países con clima templado (denominada por Löffler "endocarditis parietalis fibroplástica").¹

A pesar de que inicialmente se las estudió como dos entidades separadas, existe consenso actual en considerarlas una sola enfermedad. Avala esta postura el hecho de que en casos avanzados los hallazgos anatomopatológicos en ambos casos son idénticos.^{5, 6}

El motivo de esta comunicación es el de presentar un caso de endocarditis de Löffler secundaria a síndrome hipereosinofílico (SHE) que tuvimos la oportunidad de diagnosticar y tratar.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente de sexo femenino, de 56 años de edad, que se internó en el Hospital de Clínicas José de San Martín por disnea, fiebre y edemas. Su enfermedad había comenzado dos meses antes con disnea progresiva hasta hacerse de reposo, edemas generalizados, distensión abdominal y hepatalgia. Estos síntomas se acompaña-



Fig. 1. Trazado electrocardiográfico. Se observa microvoltaje en el plano frontal, agrandamiento auricular izquierdo y cambios difusos de la repolarización ventricular.

ban de hipertermia (38°C axilar) y sudoración nocturna. Quince días antes de la internación aparecieron múltiples adenomegalias indoloras en región inguinal.

No existieron antecedentes epidemiológicos ni familiares de importancia.

En el examen físico estaba lúcida, orientada y en ortopnea. La TA 130/90, la frecuencia cardíaca de 90/min y la frecuencia respiratoria 28/min. Presentaba edemas generalizados y adenomegalias múltiples inguinales, axilares, supraclaviculares y occipitales, de 0,5 x 3 cm, indoloras y libres. Durante la evaluación se detectó una úlcera en la boca. Tenía semiología de derrame pleural en el hemitórax izquierdo. Las yugulares se encontraban distendidas a 45 y el latido cardíaco externo se palpaba en el quinto espacio intercostal a nivel de la línea medioclavicular. Presentaba, además, signo de Dressler (+). Se auscultaba un soplo protosistólico +++/6 en el borde paraesternal izquierdo a la altura del cuarto espacio intercostal. El examen del sistema nervioso central fue negativo.

El ECG (Figura 1) mostraba un ritmo sinusal a 95/min, microvoltaje en el plano frontal, rotación horaria en el plano horizontal, agrandamiento auricular izquierdo y cambios difusos e inespecíficos de la repolarización ventricular.

La radiografía de tórax evidenciaba una cardiomegalia moderada, arco pulmonar saliente y derrame pleural izquierdo.

Los datos de laboratorio mostraron una discreta anemia (HTO 37 %) con leucocitosis y eosinofilia persistente (22.400 leucocitos con 54 % de eosinófilos). Todos los cultivos en busca de gérmenes bacterianos, parasitarios o fúngicos resultaron siempre negativos, como así también los tests inmunológicos. Para arribar a un diagnóstico se realizó aspiración, biopsia y cultivo con estudio citogenético de médula ósea. Estos estudios permitieron

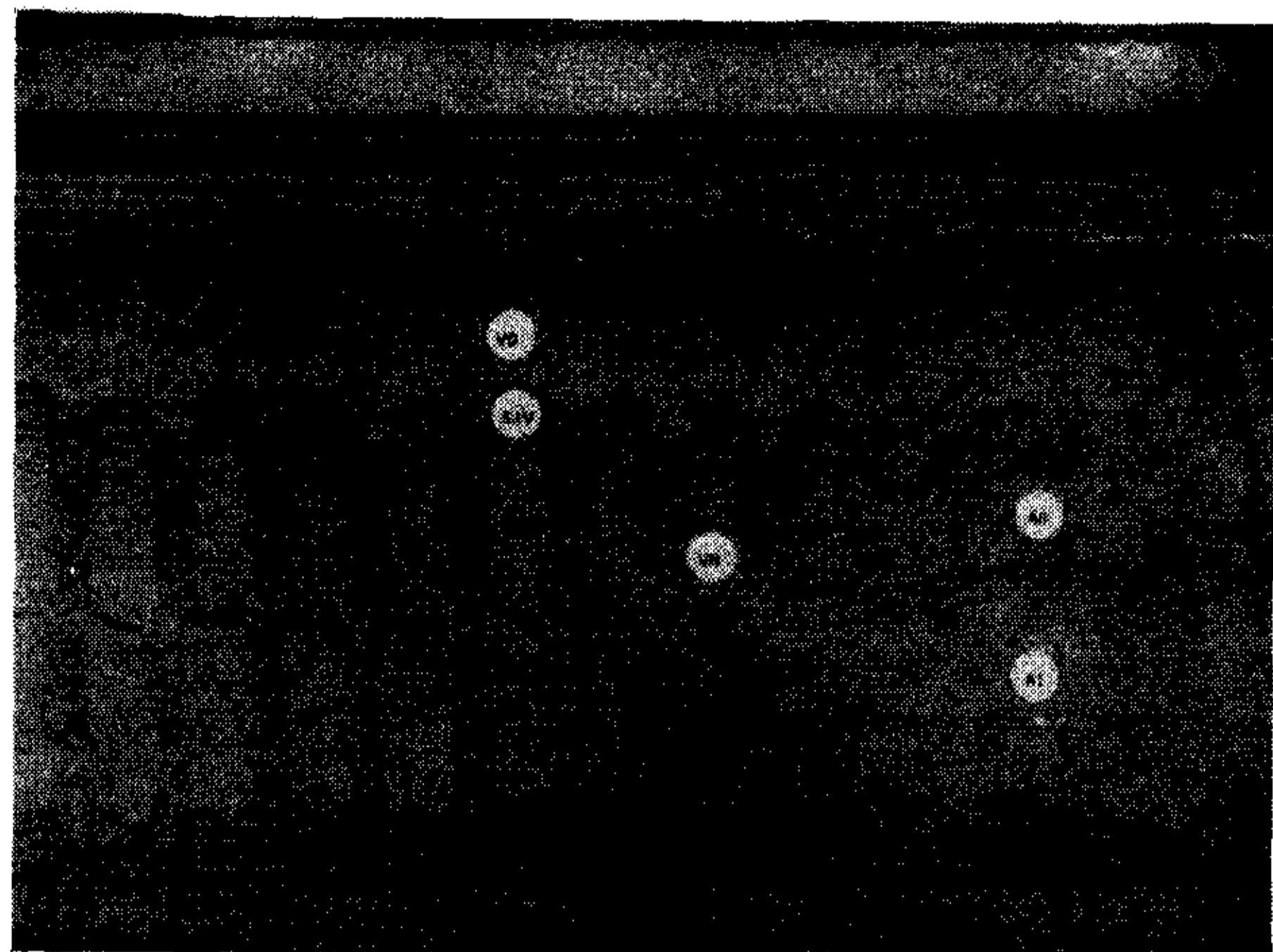


Fig. 2. Ecocardiograma en modo M. Se observa un barrido de nivel 4 a nivel 1 que demuestra un discreto agrandamiento de las cavidades izquierdas y el movimiento septal y de la pared posterior del ventrículo izquierdo, característicos de restricción miocárdica. VD: ventrículo derecho; SIV: septum interventricular. VM: válvula mitral; AD: aorta; AI: aurícula izquierda.

concluir que se trataba de un SHE.

El estudio ecocardiográfico (Figuras 2 y 3) reveló una dilatación auricular y ventricular izquierda con signos de restricción en modo M y de obliteración del ápex del ventrículo izquierdo en modo B. En el cateterismo cardíaco las presiones que se le midieron fueron (en mmHg): presión capilar enclavada 15; presión ventrículo derecho 50/0, a fin de diástole 10; presión de aurícula derecha 5; presión arteria pulmonar 52/30, media 45; presión de ventrículo izquierdo 100/0, fin de diástole 12, y presión aórtica 100/60, media 75. El ventriculograma (Figura 4) mostró una amputación del ápex ventricular izquierdo, configurando la imagen característica del "as de corazones". Se realizó una biopsia endomiocárdica cuyo resultado fue un engrosamiento fibroso del endocardio.

Se inició tratamiento con deltisona 60 mg/día e hidroxiurea 1 g/día. Se agregó digital, diuréticos y prazosin. La eosinofilia remitió totalmente pero no se observó mejoría en el síndrome de insuficiencia cardíaca. Probablemente el uso de corticoides e hidroxiurea provocó un estado de inmunosupresión que, sumado a los procedimientos invasivos (catéteres endovenosos, etc.), provocó la aparición de una infección intrahospitalaria por gérmenes Gram negativos, falleciendo la paciente con un cuadro séptico terminal luego de cuarenta y cinco días de internación.

En la necropsia se encontraron signos de vasculitis en vasos de pequeño y mediano calibre, con úlcera necrótica en la cavidad oral y evidencia de granulomatosis reactiva en las adenopatías. El corazón (Figura 5) pesaba 380 gramos; la válvula mitral estaba retraída y acortada con los pilares englobados dentro de un material amorfo grisáceo íntimamente adherido al endocar-

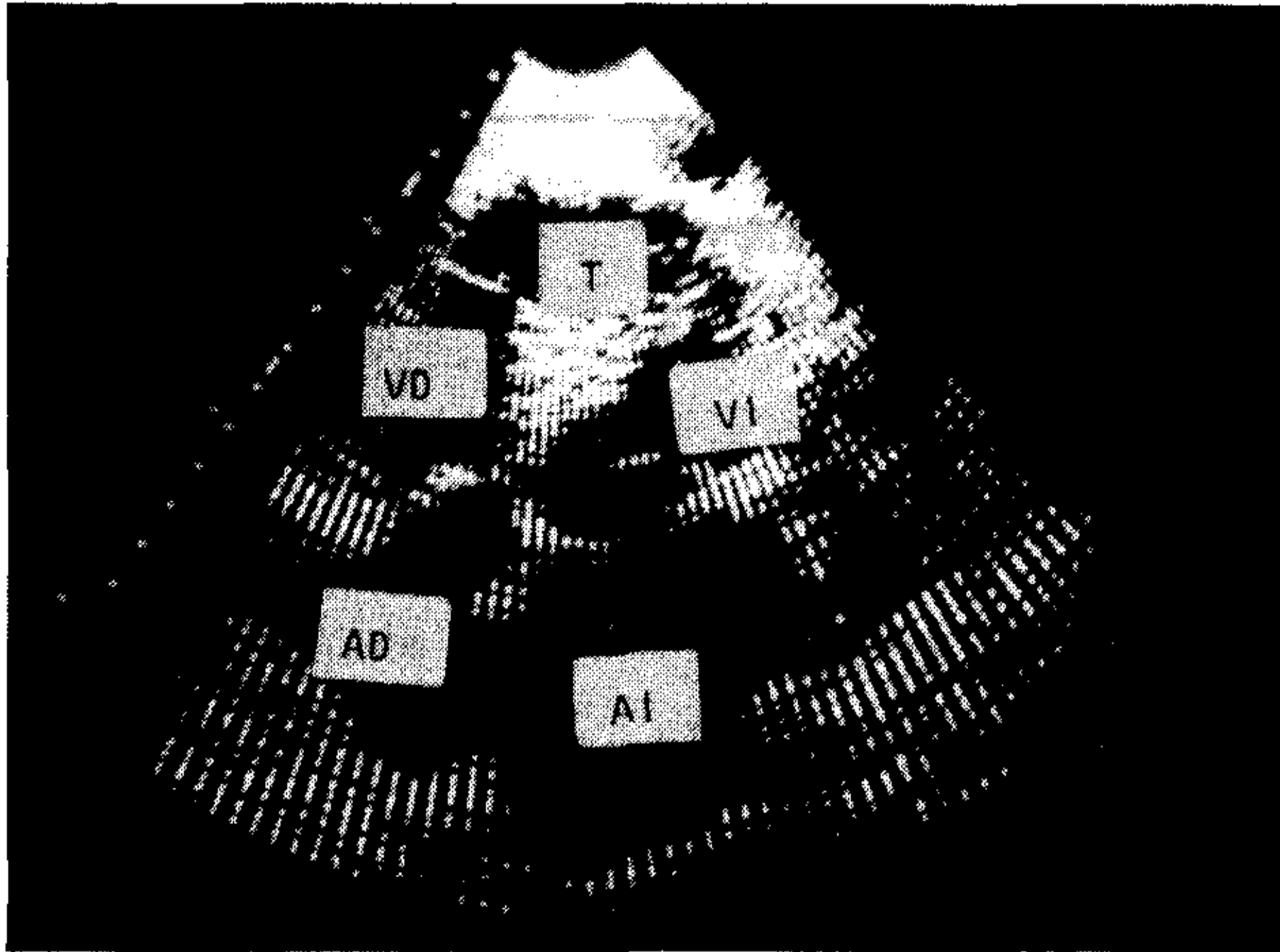


Fig. 3. Ecocardiograma bidimensional. Corte de cuatro cámaras. Se observa una dilatación de la aurícula izquierda y una imagen birrefringente (T) que ocluye el ápex del ventrículo izquierdo. Abreviaturas similares a las de la Figura 2.

dio, que ocluía los 2/3 inferiores del ventrículo izquierdo. La observación microscópica indicó que se trataba de tejido fibroso, con escasos infiltrados inflamatorios no eosinofílicos. Las arterias coronarias eran normales. El diagnóstico final fue de endocarditis de Löffler, debido a un síndrome hipereosinofílico con compromiso cardíaco, ganglionar y de médula ósea, asociado a una vasculitis con reacción granulomatosa. El cuadro séptico se originó en los pulmones, en donde se halló una bronconeumonía necrotizante y hemorrágica. En el sistema nervioso central no se hallaron alteraciones anatómicas ni por la observación macro ni por la microscópica.

DISCUSION

Löffler descubrió en 1936 los primeros dos pacientes observados por él en Zurich en un período de veinte años,⁷ ambos con severa eosinofilia, insuficiencia cardíaca congestiva, soplos de insuficiencia mitral y, en la necropsia, engrosamiento fibroso extenso del endocardio mitral de ambos ventrículos, junto con un trombo en el ventrículo izquierdo; denominó a esta situación "endocarditis parietal fibroplástica con eosinofilia sanguínea". Posteriormente, fueron apareciendo descripciones similares en la literatura, a veces bajo la denominación de "leucemia eosinofílica". En 1918, Davies descubrió en Africa Occidental la denominada endomiocardiofibrosis (EMF), que resulta indistinguible desde el punto de vista anatomopatológico de la endocarditis de Löffler.¹³

Se postula actualmente que la endocarditis de Löffler y la EMF son fases diferentes de una

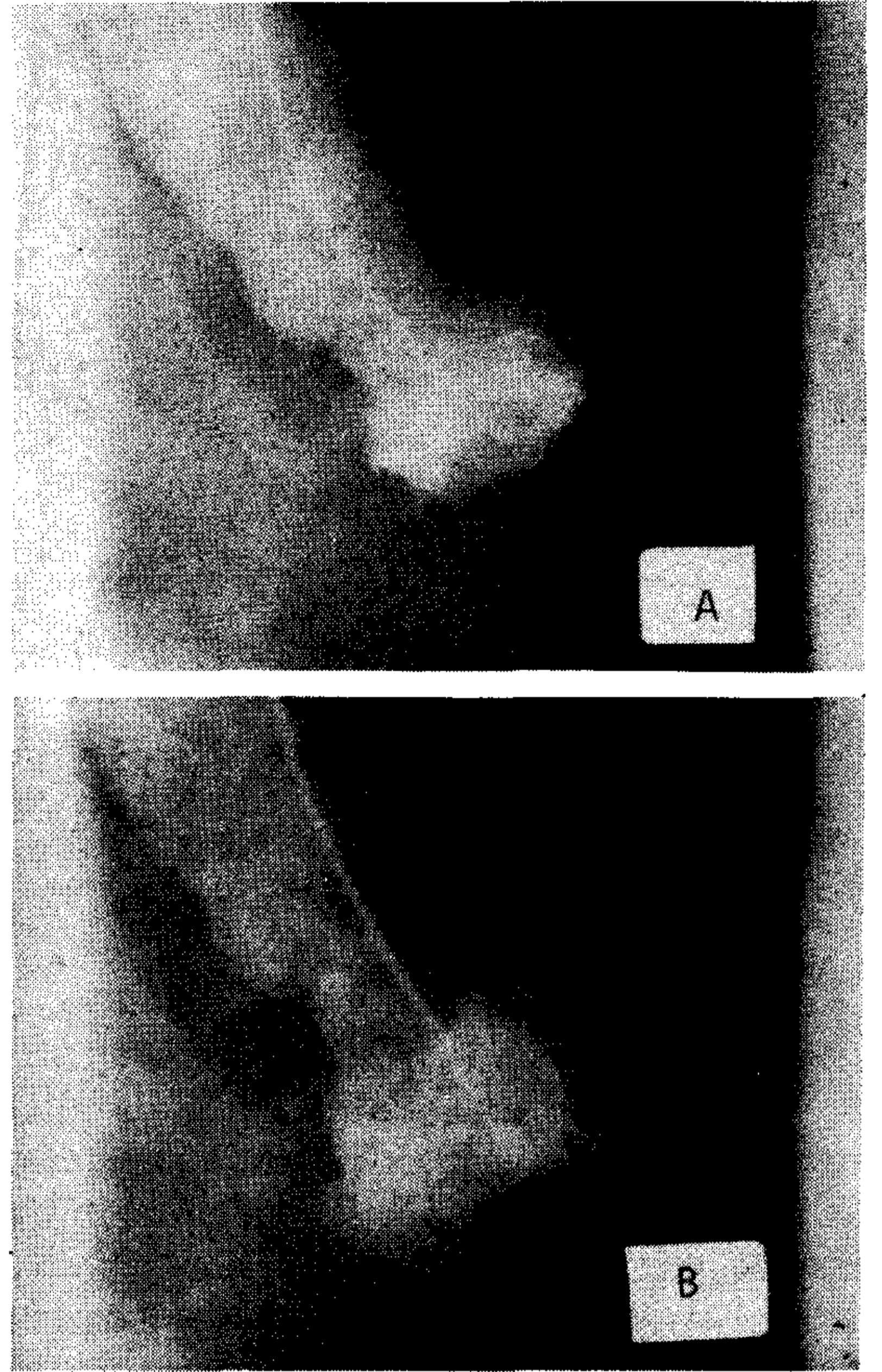


Fig. 4. Ventriculografía en OAD en sístole (A) y en diástole (B) donde se observa claramente la amputación del ápex del ventrículo izquierdo, configurando la clásica imagen del "as de corazones".

enfermedad progresiva que comienza con el efecto tóxico del eosinófilo sobre el endocardio,^{2,7} siendo desconocido el mecanismo preciso por el cual produce este daño. Los eosinófilos pueden infiltrar virtualmente cualquier órgano; sin embargo, el daño sobre el corazón y el sistema nervioso central, los dos órganos más gravemente afectados, no puede explicarse por el solo hecho de la infiltración.⁷ De especial interés es el descubrimiento reciente de gránulos con constituyentes proteicos intraeosinofílicos que al liberarse podrían llegar a ser cardiotóxicos. De hecho, en pacientes con endocarditis de Löffler se observan eosinófilos periféricos degranulados.^{2,6,9} Por otra parte, los estudios ultraestructurales de material de biopsia endomiocárdica⁷ sugieren que son las células endoteliales del endocardio y no los miocitos, los primeros en alterarse en este síndrome. Sea cual fuere el mecanismo, la hipereosinofilia produciría una lesión primaria en el endocardio (fase necrótica), produciéndose posteriormente trombos plaquetarios sobre la superficie dañada o desnu-

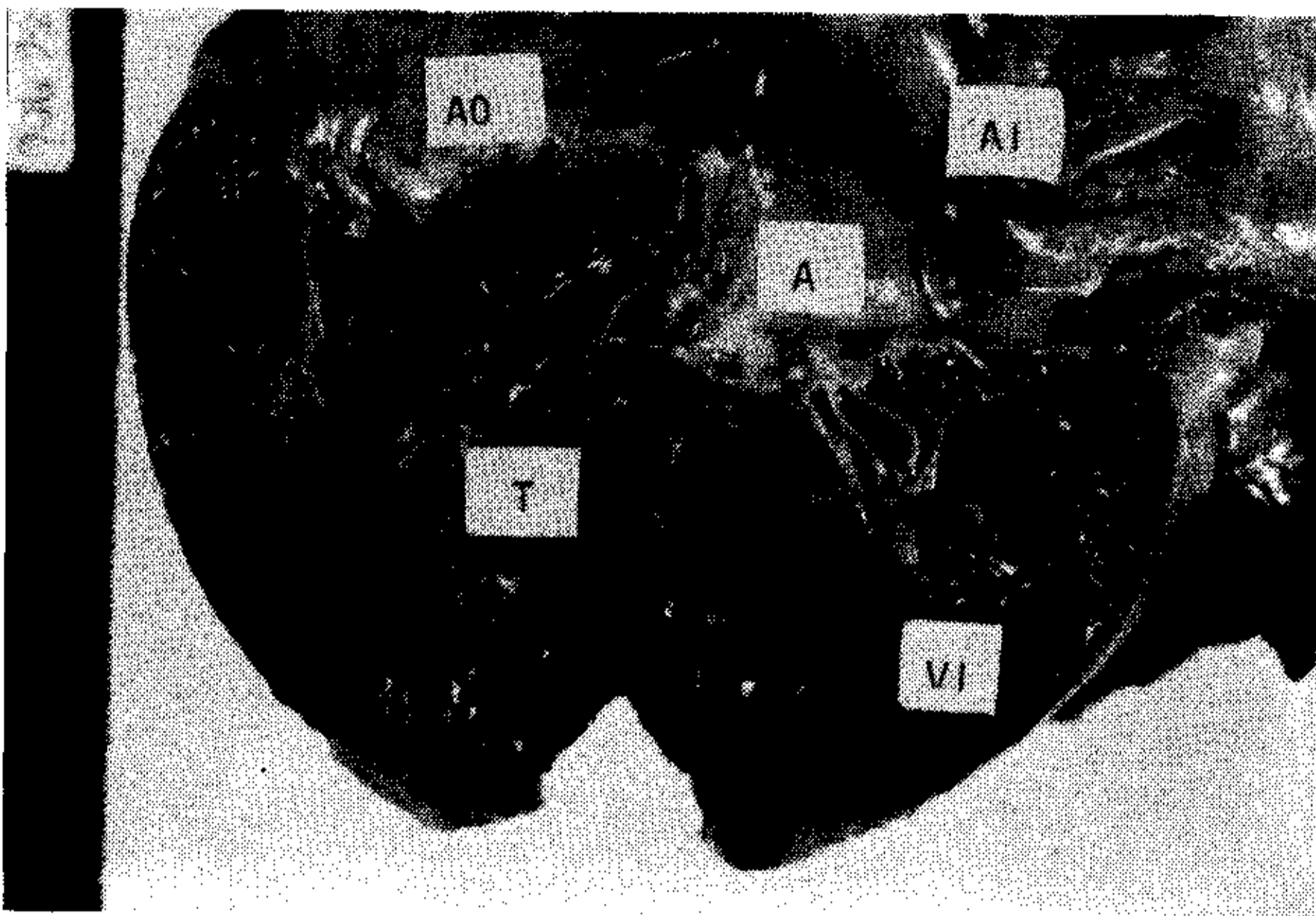


Fig. 5. Corte longitudinal del ventrículo izquierdo (VI) donde se observa el trombo (T) en la porción del tracto de entrada. AI: aurícula izquierda. A: valva anterior de la mitral. Ao: aorta.

da, con la consecuente trombosis mural propagada (fase trombótica). Estos trombos pueden comprometer los músculos papilares posteriores o las valvas posteriores de las válvulas mitral o tricúspide, llevando a una insuficiencia valvular auriculoventricular, característica de esta enfermedad.^{4, 7, 10} Estos trombos son por otra parte la base anatómica de la embolización periférica, que es frecuente en estos pacientes.^{1, 10} Finalmente, el estadio final es de fibrosis (fase fibrótica), con todos los aspectos de la endomiocardiofibrosis (EMF).^{1, 5} Estos tres estadios (necrótico, trombótico y fibrótico) se descubrieron en base a hallazgos necróticos, por lo que esta teoría, aunque probable, no está plenamente confirmada. Nuestra paciente tenía una endocarditis de Löffler, enfermedad caracterizada por marcada eosinofilia con compromiso endomiocárdico.¹ Esta eosinofilia puede tener una causa conocida (enfermedad parasitaria, alérgica, granulomatosa, de hipersensibilidad o neoplásica) o no, configurando el síndrome hipereosinofílico (SHE). Este se define por eosinofilia persistente con más de 1.500 eosinófilos/mm³ durante por lo menos seis meses o hasta la muerte, con evidencia de compromiso de diferentes órganos de la economía.²

La paciente que presentamos tenía todos estos últimos requisitos. Mediante estudios complementarios exhaustivos se intentó sin éxito descartar una causa secundaria de su hipereosinofilia persistente. Además, presentó compromiso cardíaco, de médula ósea y ganglionar.

La afectación cardíaca en el SHE se presenta en más del 75% de los casos y es habitualmente la que marca el pronóstico, y la causa mayor de

morbilidad y mortalidad.^{1, 3, 4} Las manifestaciones cardiovasculares que tradicionalmente se descubren como más frecuentes⁴ son: disnea (60%), insuficiencia cardíaca (75%), insuficiencia mitral (49%), cardiomegalia (37%) y ondas T invertidas en el ECG (37%).

Dentro de los estudios complementarios, la radiografía de tórax y el ECG son inespecíficos, mostrando cardiomegalia y trastornos del ST-T, fibrilación auricular, y frecuentemente bloqueo de rama derecha.^{2, 11}

El ecocardiograma bidimensional representa un adelanto fundamental para el diagnóstico no invasivo del compromiso cardíaco.^{10, 12} Los hallazgos característicos incluyen: una obliteración apical uni o biventricular con material ecogénico sugiriendo fibrosis o trombosis; engrosamiento de la pared posterobasal del ventrículo izquierdo, generalmente asociada a regurgitación mitral;¹⁰ función contráctil conservada en la mayoría de los pacientes, y la combinación de ventrículos normales a pequeños con aurículas dilatadas, con ausencia de movimiento disquinético o aquinético característico de la cardiopatía isquémica o la enfermedad de Chagas.¹² Salvo la leve dilatación del ventrículo izquierdo, el resto de los hallazgos estuvieron presentes en nuestra paciente y fue de hecho el ecocardiograma bidimensional el que confirmó la sospecha clínica del compromiso endomiocárdico.

El cateterismo cardíaco muestra las consecuencias de una restricción cardíaca, con aumento de las presiones diastólicas y evidencias de regurgitación mitral o tricuspídea.² En la angiografía se observa, como en nuestra paciente, la obliteración del ápex ventricular.^{7, 11} La biopsia endomiocárdica confirma, la mayoría de las veces, el carácter fibrótico de esta obliteración,¹¹ como sucedió en nuestro caso.

Con respecto a los hallazgos anatomopatológicos, en el SHE se comprometen distintos órganos además del corazón, incluyendo, en orden de frecuencia, los pulmones, la médula ósea y el cerebro.^{7, 9} El compromiso cardíaco es uni o biventricular, presentando, como en nuestra paciente, engrosamiento endocárdico mural de los tractos de entrada y el ápex de los ventrículos.^{7, 9} Desde el punto de vista histológico puede observarse: 1) miocarditis eosinofílica (en los primeros estadios) con compromiso mioendocárdico; 2) trombosis mural, frecuentemente con eosinófilos en su interior;^{2, 7} 3) engrosamiento fibrótico de varios milímetros;⁷ y 4) reacción vasculítica, sobre todo de las arterias coronarias intramurales.¹

En la paciente que aquí presentamos, se confirmó el hallazgo de la trombosis mural, fibrótica, sin eosinófilos en su interior, probablemente por la efectividad del tratamiento antieosinofílico y por lo prolongado de la enfermedad.

Respecto del tratamiento, en estadios tempranos los corticoides asociados a drogas citotóxicas (fundamentalmente la hidroxiurea) mejoran sustancialmente la sobrevida.^{2,7} En nuestro caso, la paciente recibió ambas drogas, con lo que desapareció la eosinofilia; sin embargo, el daño cardiológico ya era muy avanzado y probablemente irreversible. Es dudosa la posibilidad de los beneficios que se podrían haber obtenido con una terapéutica quirúrgica paliativa. A pesar de ello se han referido en los estadios fibróticos de la enfermedad casos con mejoría sintomática.^{14, 15}

SUMMARY

A patient aged 56 years old was hospitalized due to heart failure and persistent eosinophilia (between 2500 and 14000 eosinophils/mm³). After searching for a secondary cause of this hemathological finding, a diagnosis of hyper-eosinophilic syndrome (HES) was made. The echocardiogram (M and B mode) (Figures 2 and 3) showed left atrial and ventricular dilatation with obliteration of the left ventricle apex in B mode (Figure 3). The cardiac catheterism, ventriculography (Figure 4) and endomiocardial biopsy led us to the diagnosis of restrictive miocardiopathy secondary to HES, configurating the syndrome of Löffler's endocarditis. The patient received treatment with corticosteroids and hidroxyurea but finally died due to bronchopneumoniae and heart failure. Autopsic findings (Figure 5) confirmed the diagnosis.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen el trabajo técnico de la Sra. Adriana Failoni de Alonso.

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald E (ed): Heart Disease, pp 1435-1439, third edition, 1988.
2. Olsen EG, Spry CJ: Relation between eosinophilia and endomyocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 27: 241, 1985.
3. Spry CJ: The hypereosinophilic syndrome: clinical features, laboratory findings and treatment. *Allergy* 37: 539, 1982.
4. Parrillo JE, Borer JS, Henry WL, Wolff SM, Fauci AS: The cardiovascular manifestations of the hypereosinophilic syndrome. *Am J Med* 67: 572, 1979.
5. Olsen EG: Pathological aspects of endomyocardial fibrosis. *Postgrad Med J* 59: 135, 1983.
6. Davies J, Spry CJF, Vijayaragharen G, De Souza JA: A comparison of the clinical and cardiological features of endomyocardial disease in temperate and tropical regions. *Postgrad Med J* 59: 179, 1983.
7. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH: NIH Conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 97: 78, 1982.
8. Spry CJF, Tai PC, Davies J: The cardiotoxicity of eosinophils. *Postgrad Med J* 59: 147, 1983.
9. Harley JB, Fauci AS, Bralnick HR: Noncardiovascular findings associated with heart disease in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Am J Cardiol* 52: 321, 1983.
10. Gottdiener JS, Marun BJ, Schooley RT, Harley JB, Roberts WC, Fauci AS: Two-dimensional echocardiographic assessment of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Anatomic basis of mitral regurgitation and peripheral embolization. *Circulation* 67: 572, 1983.
11. Goodwin JF: Endomyocardial disease: clinical features. *Postgrad Med J* 59: 154, 1983.
12. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Gómez Mancebo JR, Suárez C, Acquatella G: Value of two-dimensional echocardiography in endomyocardial disease with and without eosinophilia. A clinical and pathologic study. *Circulation* 67: 1219, 1983.
13. Davies JNP: Endocardial fibrosis in Africans. *East Afr Med J* 25: 10, 1948.
14. Fournial G, Schlauger R, Berthoumieu F, Pris J, Marco J, Eschapasse H: Surgery for cardiac complications caused by endocardial mural fibrosis deposits in a hypereosinophilic syndrome. *Circulation* 65: 1010, 1982.
15. Blake DP, Palmer IE, Olinger GN: Mitral valve replacement in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89: 630, 1985.