

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

BIOPSIAS ENDOMIOCÁRDICAS EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA DILATADA Y MIOCARDITIS. MORFOLOGÍA Y CLÍNICA

Rosa María Coro,¹ Carlos Cabrera,¹ Virginia Capó,² Carlos Domínguez³ y Flor Heres⁴

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue establecer el grado de correlación entre el estado clínico y el cuadro histológico de pacientes con diagnóstico presuntivo de miocardiopatía dilatada o sospecha de miocarditis, teniendo en cuenta que la morfología y la función contráctil del miocardio deben estar estrechamente relacionadas. Se elaboró un sistema de puntuación para parámetros cualitativos y rangos de valores de variables cuantitativas, que se aplicó para evaluar lo clínico y lo histológico. En la evaluación del *status* clínico se consideraron algunas manifestaciones clínicas, tiempo de evolución, y variables del electrocardiograma, telecardiograma y ecocardiograma. En el estudio histológico se aplicaron técnicas morfométricas para calificar los grados de fibrosis intersticial, hipertrofia de los cardiomiocitos, y daño celular. El coeficiente de correlación de Spearman entre las puntuaciones clínicas e histológicas fue de 0,97 significativo al 1 %. Esa estrecha relación morfofuncional pone de manifiesto un alto valor pronóstico para la biopsia endomiocárdica.

Descriptores DeCS: MIOCARDIOPATIA CONGESTIVA/patología; MIOCARDITIS/patología; MIOCARDIO/patología; BIOPSIA; VENTRICULO CARDIACO/patología.

La biopsia endomiocárdica (BEM) ha dado la posibilidad de llevar a cabo el estudio histológico de los cambios que provocan diversas enfermedades en el corazón de pacientes vivos. Algunos

autores discuten el valor de la BEM en pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD), por considerar que no existen caracteres morfológicos exclusivos de esa enfermedad.¹ Esos criterios limitan las

¹ Doctora en Ciencias Biológicas, Profesora Titular, Investigadora Auxiliar. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

² Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Instituto "Pedro Kourí".

³ Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

⁴ Especialista de I Grado en Inmunología. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

indicaciones de la BEM al monitoreo del rechazo por trasplante, monitoreo de la cardiotoxicidad y diagnóstico de enfermedades específicas del músculo cardíaco. Precisamente, entre estas últimas, se encuentra la miocarditis (viral o idiopática), entidad que hasta el presente sólo se puede diagnosticar con seguridad mediante la BEM, ya que sus manifestaciones clínicas suelen coincidir con las de la MCD.

La factibilidad de obtener un diagnóstico diferencial de tipo histológico ante la sospecha de miocarditis, unida al desarrollo de las posibilidades terapéuticas, son factores que han contribuido al incremento reciente en la práctica de la BEM; además, la disponibilidad de mejores biotomos en manos cada vez más hábiles, ha disminuido al mínimo el riesgo para el paciente.

Es cierto que ninguno de los 3 caracteres histológicos que tradicionalmente definen la MCD (fibrosis intersticial, hipertrofia de los cardiomiocitos y cambios degenerativos en éstos) son específicos de esta enfermedad;² no obstante, una vez hecho el diagnóstico clínico de MCD de acuerdo con los criterios de la OMS,^{3,4} si estamos en presencia de una BEM con las características histológicas antes mencionadas, se puede decir que el cuadro histológico es compatible con el diagnóstico clínico de MCD.

Con el objetivo de reducir los factores subjetivos de la evaluación clínica e histológica, en este trabajo se elaboró un sistema de puntuación para parámetros cualitativos y rangos de valores de variables cuantitativas, de modo que cada paciente tuviera una calificación para el estado clínico y otra para el cuadro histológico.

Partiendo de la base de que la función ventricular debe corresponderse con la

morfología del aparato contráctil, en este trabajo se establece el grado de correlación entre el estado clínico y el cuadro histológico de los pacientes de esta serie.

MÉTODOS

Selección de pacientes: se estudiaron 18 pacientes (11 hombres y 7 mujeres) con una media de edad de 34 años (de 21 a 52 años). Doce pacientes tenían diagnóstico presuntivo de MCD (criterios OMS), y los 6 restantes, sospecha de miocarditis.

Biopsias: se realizaron por la vía percutánea transfemoral, utilizando biotomos Cordis. Se tomaron muestras del tabique interventricular por el ventrículo derecho (promedio de 3,4 muestras por paciente).

Evaluación del estado clínico: se tuvieron en cuenta manifestaciones clínicas, tiempo de evolución, datos del telecardiograma, electrocardiograma, y ecocardiograma (tabla 1).

Tabla 1. *Evaluación del status clínico*

Variables	Puntos
Insuficiencia cardíaca congestiva	2
Insuficiencia ventricular izquierda	1
Telecardiograma:	
a. Índice cardiorácico	3
Electrocardiograma:	
a. Frecuencia ventricular	2
b. Alteraciones QRS	3
Ecocardiograma:	
a. Diámetro diastólico del VI	3
b. Fracción de eyección del VI	3
c. Otras alteraciones	3
Tiempo de evolución	3
Criterio para análisis semicuantitativo	
Grados	Puntos
Ligero	<12
Moderado	13-17
Severo	18-22

Evaluación del cuadro histológico: el diagnóstico histológico se realizó en

muestras de biopsias endomiocárdicas analizadas al microscopio óptico mediante técnicas morfométricas (tabla 2). Se aplicaron los siguientes criterios:

- Miocardiopatía dilatada. Al menos 10 % de fibrosis intersticial, al menos 13 micras de diámetro promedio de los cardiomiocitos y un daño celular ligero como mínimo.
- Miocarditis. Presencia de cardiomiocitos degenerados y/o necróticos asociados a un infiltrado inflamatorio adyacente (criterios de Dallas).⁵

TABLA 2. *Biopsias endomiocárdicas. Morfometría*

Variables	Puntos
Fibrosis Intersticial	3
Hipertrofia cardiomiocitos	3
Daño celular	3
Criterio para análisis semicuantitativo	
Grados	Puntos
Ligero	3 y 4
Moderado	5 y 6
Severo	7,8 y 9

El volumen por ciento de fibrosis intersticial (tabla 3) se midió superponiendo una rejilla morfométrica de 121 puntos a una imagen (tinción tricrómica de Masson) proyectada en una pantalla a x 200 aumentos, contándose 10 campos por cada paciente. Se aplicó la siguiente fórmula:⁶

$$\% \text{ FI} = \frac{\text{No. de puntos sobre fibrosis}}{\text{No. de puntos sobre fibrosis} + \text{No. puntos sobre músculo}} \times 100$$

Para determinar el grado de hipertrofia de los cardiomiocitos (tabla 3) se midió el diámetro promedio de 50 células por paciente, con un aumento de x 400. Se midieron solamente los cardiomiocitos que

aparecían en corte longitudinal y se tomó como diámetro la menor distancia por el plano que atravesara el núcleo.⁷ Para estas mediciones se empleó el sistema cubano para morfometría de imágenes Digipat.⁸

TABLA 3. *Criterios para análisis semicuantitativo. Variables morfométricas*

Fibrosis intersticial %	Hipertrofia cardiomiocitos (micras)	Grados	Puntos
<10	<13	No	0
11-20	14-16	Ligero	1
21-30	17-19	Moderado	2
>30	>20	Severo	3

El grado de daño celular se determinó evaluando una lámina por paciente en una misma sesión de trabajo y calificándola semicuantitativamente como daño ligero, moderado o severo.

Si algún valor era cero (en fibrosis intersticial, hipertrofia de los cardiomiocitos, o daño celular), el cuadro histológico se consideraba inespecífico, salvo que se observaran caracteres histológicos compatibles con alguna enfermedad específica del músculo cardíaco.

Procesamiento estadístico: se aplicó la prueba no paramétrica "r" de Spearman (coeficiente de correlación para rangos de valores).

RESULTADOS

La aplicación del esquema de puntuación propuesto permitió el establecimiento de categorías cualitativamente diferentes dentro de la misma enfermedad.

El diagnóstico clínico coincidió con el diagnóstico histológico en el 55 % de los casos, no coincidió en el 22 %, y fue

inespecífico en el 22 % de los pacientes. Se consideró que, salvo en los casos de diagnóstico histológico inespecífico, en el resto de los casos (77 % del total), se obtuvo información útil de la BEM (tabla 4).

TABLA 4. *Biopsias endomiocárdicas. Resultados*

Diagnóstico Clínico	No. de casos	Diagnóstico histológico		
		Confirma	Cambia	Inespecífico
MCD	12	9	-	3
Miocarditis	6	1	4(MCD)	1
Totales	18(100 %)	10(55,5 %)	4(22,2 %)	4(22,2 %)

Nota: Información útil: 55,5 % y 22,2 %.

En el único caso que se confirmó histológicamente la sospecha de miocarditis, el infiltrado inflamatorio no fue prominente; no se constató hipertrofia de los cardiomiocitos, pero sí fibrosis intersticial moderada y daño celular también moderado (ese paciente no se incluye en los resultados referentes a MCD que se exponen a continuación):

Hallazgos histológicos en MCD: en esta serie de biopsias se observó fibrosis intersticial y de remplazo, con relativamente poca fibrosis perivascular. La fibrosis de remplazo aparece sobre todo en los casos con alteraciones histológicas más pronunciadas, en los cuales muchos cardiomiocitos pierden contacto con los vecinos y yacen en una matriz de tejido conectivo.

La hipertrofia de los cardiomiocitos es más evidente cuando los cardiomiocitos aparecen en sección longitudinal, especialmente cuando se pueden ver en ellos los núcleos, los cuales generalmente no tienen la forma ovalada normal.

El daño celular se caracteriza por cambios degenerativos que no conllevan necrosis. A la luz del microscopio óptico

sólo se pueden distinguir ciertas afectaciones, como por ejemplo, vacuolización citoplasmática y roturas de membranas de los cardiomiocitos, que son precisamente las alteraciones más comunes en esta serie.

La ausencia de fibrosis intersticial fue lo que determinó la inespecificidad del cuadro histológico en 3 pacientes, en tanto que la ausencia de daño e hipertrofia de los cardiomiocitos lo determinaron en un caso cada una.

Correlaciones entre el estado clínico y los índices histológicos: exceptuando aquellos pacientes cuyos cuadros histológicos fueron inespecíficos, las correlaciones entre cada uno de los índices histológicos por separado con el estado clínico fueron positivas y significativas. La correlación entre las puntuaciones totales del estado clínico y del cuadro histológico también fue positiva y significativa (fig.).

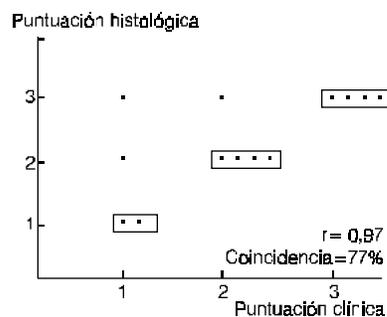


FIG. *Puntuación histológica y puntuación clínica.*

DISCUSIÓN

Para valorar la utilidad de la biopsia endomiocárdica, un grupo de investigadores⁹ llevó a cabo un estudio empleando la novedosa técnica estadística del meta-análisis. Analizaron 30 trabajos que abarcaban un total de 4 195 pacientes, y

solamente se reportaron resultados no útiles en el 5,9 % de ellos. Esos resultados confirman el alto valor diagnóstico de la BEM.

En este trabajo se ha considerado que la BEM aportó información útil en los casos en que se encontraron determinados grados de fibrosis intersticial, hipertrofia de los cardiomiocitos y daño celular, que permitieran sugerir un diagnóstico histológico de MCD. También se consideró como útil la aparición de cualquier otro elemento histológico capaz de distinguir alguna enfermedad específica del músculo cardíaco (ejemplo: infiltrado inflamatorio en miocarditis). En el 77 % de los casos de esta serie se obtuvo información útil del estudio histológico, lo cual está dentro de los límites reportados por otros autores.^{10,11}

La inespecificidad del cuadro histológico no necesariamente conlleva un rechazo del diagnóstico clínico de MCD. Lo más probable es que en esos casos las muestras tomadas no hayan alcanzado suficiente representatividad como para reflejar el estado morfológico real del miocardio, siendo ésta una de las limitaciones de la BEM.¹²

El error de muestreo puede haber incidido en la baja confirmación histológica que se confrontó con los pacientes sospechosos de miocarditis de esta serie. En estos casos, la aparición de los caracteres histológicos definitorios asegura el diagnóstico de miocarditis; sin embargo, la no aparición de dichos caracteres deja cierto margen de duda debido a la naturaleza focal de la miocarditis.

Se ha sugerido que la falta de especificidad de la reacción morfológica del miocardio se debe a la estructura relativamente simple de éste, que le confiere un rango limitado de respuestas ante la gran diversidad posible de daños,¹³ no obstante, en el miocardio de pacientes con MCD

numerosos autores han constatado la presencia de fibrosis intersticial, hipertrofia de los cardiomiocitos y daño celular.² El establecimiento de rangos de valores normales y patológicos para estos índices contribuye a elevar la calidad del diagnóstico anatomopatológico de la MCD.

En la literatura médica se reportan diversos valores, tanto para la fracción de área de fibrosis intersticial, como para el diámetro de los cardiomiocitos. Como valores dentro de los límites normales para la fibrosis intersticial se reportan el 7,¹⁴ 9,⁶ 10¹⁵ y 12 %.¹⁶ En pacientes con MCD se reportan valores de 20 %⁶ y entre 19 y 43 %.¹⁵

Algo semejante sucede con las mediciones del diámetro de los cardiomiocitos. Como valores normales se reportan diámetros de 11,7;⁶ 12,^{6,7} y 15 micras.¹⁸ En pacientes con MCD se reportan 17 micras,¹⁷ o se dan rangos de valores que califican la hipertrofia como ligera (de 16 a 20 micras), moderada (de 20 a 24 micras), severa (de 24 a 28 micras) y muy severa (más de 28 micras).¹⁸

Nuestro criterio de adoptar como valores normales el 10 % de fibrosis intersticial y 13 micras de diámetro de los cardiomiocitos, está en concordancia con los rangos de valores reportados en la literatura médica, si tenemos en cuenta la diversidad de métodos de medición y las diferencias entre los observados.

Es importante hacer notar que la hipertrofia de los cardiomiocitos que se observa en la MCD no es a expensas del aumento en el material contráctil. Al igual que otros autores^{19,20} hemos observado que el aumento de tamaño de los cardiomiocitos es expresión de degeneración miocárdica que se manifiesta, fundamentalmente, por la disminución de la fracción de volumen ocupada por miofibrillas, además de cambios degenerativos en las mitocondrias y otros organelos.

Por otra parte, se ha demostrado que para compensar la pérdida de material contráctil, en el cardiomiocito proliferan elementos del citoesqueleto (microtúbulos y filamentos intermedios), los cuales acrecientan la incapacidad de contracción de estas células.²¹

El valor diagnóstico de la BEM en esta serie radica en que en el 77 % de los casos

la morfología aportó elementos relevantes, capaces de confirmar o cambiar el diagnóstico clínico.

La validez de la BEM como elemento pronóstico en esta serie de pacientes con MCD se materializa en la correlación positiva y significativa que se observa entre las puntuaciones totales del estado clínico y del cuadro histológico.

SUMMARY

The objective of this paper was to establish the correlation degree between the clinical status and the histological picture of patients with presumptive diagnosis of dilated cardiomyopathy, or suspected of myocarditis, taking into account that the morphology and the contractile function of the myocardium should be closely related. A scoring system for qualitative parameters and ranges of values of quantitative variables was created to evaluate the clinical and histological aspects. Some clinical manifestations as well as the time of evolution and the electrocardiogram, telecardiogram and echocardiography variables were considered to evaluate the clinical status. Morphometric techniques were used in the histological study to rate the grades of interstitial fibrosis, cardiomyocytes hypertrophy, and cellular damage. The correlation coefficient of Spearman between the clinical and histological scores was 0.97, significant at 1 %. This close morphofunctional relationship shows a high prognostic value for endomyocardial biopsy.

Subject headings: CARDIOMYOPATHY, CONGESTIVE/pathology; MYOCARDITIS/pathology; MYOCARDIUM/pathology; BIOPSY; HEART VENTRICLE/pathology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mason JW, O'Connell JB. Clinical merit of endomyocardial biopsy. *Circulation* 1989;79:971-6
2. Camerini F, Salvi A, Sinagra G. Endomyocardial biopsy in dilated cardiomyopathy and myocarditis: which role? *Int J Cardiol* 1991;31:1-8.
3. Report of WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980;44:672-3.
4. Les Myocardiopathies. Rapport dun Comité d'Experts de OMS. Suisse: Organisation Mondiale de la Santé, 1984:74.
5. Aretz HT. Myocarditis: The Dallas Criteria. *Hum Pathol* 1987;18:619-24.
6. Nunoda S, Genda A, Sugihara N, Nakayama A, Mizuno S, Takeda R. Quantitative approach to histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart Vessels* 1985;1:43-7.
7. Baandrup U, Olsen ECJ. Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy. I. Morphological and morphometric aspects. *Br Heart J* 1981;45:475-86.
8. Coro Antich RM, Borrajero Martínez I. Digipat: un sistema cubano para morfometría de imágenes. *Rev Latinoam Patol* 1996;34:9-10.
9. Seferovic PM, Maksimovic R, Vasiljevic JD. Endomyocardial biopsy: a meta-analysis of diagnostic value. *Posgrad Med J* 1994;70:21-7.

10. Leatherbury L, Chandra RS, Shapiro SR, Perry LW. Value of endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents with dilated or hypertrophic cardiomyopathy and myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1547!54.
11. Vasiljevic JD, Kanjuh V, Seferovic P, Olsen ECJ. Diagnostic endomyocardial biopsy findings in 160 consecutive patients: the Yugoslavian experience. *Am J Cardiovasc Pathol* 1990;3:199!207.
12. Jantunen E, Collan Y. Representativity of endomyocardial biopsies: a theoretical approach based on quantitative light microscopy. *Cardiology* 1989;76:1!9.
13. Yonesaka S, Becker AE. Dilated cardiomyopathy: diagnostic accuracy of endomyocardial biopsy. *Br Heart J* 1987;58:165!71.
14. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate and late after aortic valve replacement. *Circulation* 1989;79:744!55.
15. Bortone AS, Hess OM, Chiddo A. Functional and structural abnormalities in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:613!23.
16. Schwarz F, Mall G, Zebe H. Determinants of survival in patients with congestive cardiomyopathy: quantitative morphologic findings and left ventricular hemodynamics. *Circulation* 1984;70:923!8.
17. Hoshino T, Fujiwara H, Kawai C, Hamashima Y. Myocardial fiber diameter and regional distribution in the ventricular wall of normal adult hearts, hypertensive hearts and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;67:1109!16.
18. Nakayama Y, Shimizu G, Hirota Y. Functional and histopathologic correlation in patients with dilated cardiomyopathy: an integrated evaluation by multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:186!92.
19. Tanganelli P, Di Lenarda A, Bianciardi G. Correlation between histomorphometric findings on endomyocardial biopsy and clinical findings in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989;64:504!6.
20. Tashiro A, Masuda T, Segawa I. Morphometric comparison of mitochondria and myofibrils of cardiomyocytes between hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990;416:473!8.
21. Schaper J, Froede R, Hein TA. Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991;83:504!14.

Recibido: 15 de julio de 1997. Aprobado: 6 de enero de 1998.

Dra. *Rosa María Coro*. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 No. 702 entre Paseo y A. Municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.