

Estudo Pré-Natal da Hiper-Refringência Endocárdica Fetal e sua Relação com Toxoplasmose Materna

Luiz Henrique Soares Nicoloso, Tiene Zingano Henke, Paulo Zielinsky

Porto Alegre, RS

Objetivo - Estudar, comparativamente, um grupo de fetos de mães com toxoplasmose aguda ou recente e um grupo sem doença sistêmica, analisando-se a presença de alterações da refringência endocárdica.

Métodos - Avaliados 91 fetos cujas mães tinham diagnóstico de toxoplasmose aguda ou recente, detectados por soroconversão ou presença de títulos elevados de IgM e IgG, confirmados através do teste de captura e comparados com um grupo controle constituído de 182 fetos, selecionados a partir de uma população de baixo risco, participante de um programa de rastreamento de cardiopatias pré-natais.

Resultados - Não houve diferença significativa entre as idades médias gestacionais ($29,2 \pm 4,6$ semanas; $29,2 \pm 4,6$ semanas) e maternas ($25,7 \pm 6,7$ anos; $26 \pm 5,4$ anos) nos dois grupos. Áreas de hiperecogenicidade endocárdica observadas em 69 fetos com toxoplasmose materna (75,8%) e em apenas 6 fetos do grupo controle (3,3%) ($p < 0,001$). Em 52 dos casos do grupo de estudo (75,4%) a hiper-refringência endocárdica era difusa e em 17 (24,3%), focal. No grupo controle, uma distribuição focal foi observada em 5 fetos (83,3%).

Conclusão - A imagem ecocardiográfica pré-natal de hiper-refringência endocárdica focal ou difusa é mais prevalente em gestações com toxoplasmose materna do que naquelas normais, existindo associação entre a presença de hiperecogenicidade endocárdica fetal e doença materna.

Palavras-chave: coração fetal, toxoplasmose congênita, fibroelastose endocárdica, diagnóstico por imagem

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia
Correspondência: Dr. Luiz Henrique Nicoloso - Unidade de Cardiologia Fetal
Av. Princesa Isabel, 395 - Cep 90620-001 - Porto Alegre - RS
E-mail: pesquisa@cardnet.tche.br
Recebido para publicação em 19/8/02
Aceito em 16/6/03

A transmissão da toxoplasmose materna para o feto, bem como o risco e a gravidade da doença fetal, variam de acordo com a idade gestacional no momento em que a infecção materna foi adquirida¹⁻⁴.

Até o momento, não são conhecidos critérios específicos para o diagnóstico *in vivo* de acometimento cardíaco fetal pelo *Toxoplasma gondii*, afora alterações funcionais⁵⁻⁸. A possibilidade de o ecocardiograma fetal demonstrar eventuais anormalidades conseqüentes à toxoplasmose é explorada neste artigo.

Focos ecogênicos intracardíacos, ou *golfballs* (bolas de golfe), são pequenas áreas hiperecóicas com ecogenicidade muito aproximada às estruturas ósseas, freqüentemente próximas ao músculo papilar e às cordas tendíneas⁹⁻¹². Têm sido observados de 0,17% a 20% dos fetos entre 15 e 22 semanas que são submetidos à ultra-sonografia^{10,13-15}.

No rastreamento pré-natal de cardiopatias congênitas, o achado ocasional de *golfballs* intracardíacos é considerado por muitos autores uma variante normal do desenvolvimento dos músculos papilares da valva mitral ou das cordas tendíneas^{14,16}. Contrapondo-se, outros autores têm demonstrado que a presença desses achados no coração do feto possa sugerir um possível diagnóstico de alterações, como tumores cardíacos, disfunção miocárdica ou doença cardíaca estrutural congênita^{13,17}. Além disso, alguns pesquisadores os têm referido como possíveis marcadores ultra-sonográficos para aneuploidia fetal^{10,13-15,17-24}.

Sabe-se que a ultra-sonografia obstétrica pode ser usada na avaliação de infecções fetais e neonatais²⁵. Há vários relatos na literatura que têm associado a presença de áreas de calcificação no cérebro, coração e fígado de recém nascidos com infecções, possivelmente adquiridas no útero, tais como toxoplasmose e herpes simples^{7,26-28}.

Observações preliminares na Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul têm demonstrado a presença de hiper-refringência endocárdica focal ou difusa em fetos encaminhados para ecocardiografia fetal por toxoplasmose materna, diferentemente dos *golfballs* clássicos, descritos anteriormente²⁹. Por esta razão, foi formulada a hipótese de que a ecogenicidade do endocárdio fetal possa estar relacionada à toxoplasmose materna.

Métodos

Foi realizado um estudo transversal controlado, em população composta de gestantes com idade gestacional entre 20 semanas até o termo, encaminhadas por serviços de obstetria da cidade de Porto Alegre para participarem do programa de rastreamento ecocardiográfico fetal de cardiopatias da Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, de dezembro de 1999 e dezembro de 2001.

Foram excluídos do trabalho fetos com idade gestacional inferior a 20 semanas, com anormalidades estruturais ou cromossômicas, retardo no crescimento intra-uterino, bem como aqueles cujas mães tivessem alguma doença associada (diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, infecções, colagenoses, etc.) ou quando a visualização do coração fetal, tecnicamente, era inadequada devido à posição fetal, oligoidramnio ou obesidade materna.

Os critérios diagnósticos de infecção materna aguda ou recente por *Toxoplasma gondii* foram baseados na dosagem sérica de anticorpos IgM e IgG anti-toxoplasma obtidos pelo método de *Microparticle Enzyme Immunoassay-MEIA* (AXSYM) que, quando reagentes, foram confirmados pelo teste de captura para IgM. O diagnóstico definitivo foi realizado quando foi possível detectar soroconversão materna.

A amostra foi constituída de 110 gestantes com diagnóstico de toxoplasmose aguda ou recente, oriundas do Ambulatório de Patologia Obstétrica de Alto Risco do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Não preencheram os critérios para inclusão no projeto 19 pacientes que apresentavam doenças sistêmicas e/ou seus fetos eram portadores de anormalidades. Assim, constituíram o estudo 91 gestantes com diagnóstico de toxoplasmose, selecionadas de forma seqüencial e não intencional, independentemente da dosagem sérica no momento da ecocardiografia fetal, uma vez que as pacientes tiveram confirmação diagnóstica no serviço de referência, mesmo que suas titulações já estivessem negativas ou em regressão.

O grupo controle foi selecionado de forma aleatória e seqüencial, perfazendo um total de 182 fetos normais, rigorosamente pareados pela idade gestacional, cujas mães eram normais e apresentavam títulos sorológicos normais para toxoplasmose aguda ou recente.

O observador realizou os ecocardiogramas fetais sem o conhecimento prévio do acometimento materno de toxoplasmose.

A análise do coração fetal foi realizada da maneira clássica e já previamente descrita³⁰, seguindo-se abordagem seqüencial segmentar, utilizando modo M, imagem bidimensional e Doppler com mapeamento de fluxo a cores. As estruturas cardíacas foram avaliadas em cortes de quatro câmaras, longitudinais, transversais e sagitais, utilizando-se de aparelhos Acuson XP-10 e Aspen, com transdutores setoriais ou convexos com 4,0, 5,0 ou 7,0mHz.

Afastadas cardiopatias estruturais ou outras anormalidades, foi analisada pela ecocardiografia bidimensional a presença de focos hiperecogênicos intracardíacos ou de áreas de ecogenicidade aumentada nos aparelhos valvar e

subvalvar mitral e tricúspide, bem como na superfície septal endocárdica e na parede ventricular. Com o intuito de minimizar possíveis vieses de aferição, o ganho foi rigorosamente observado durante a realização do exame, sendo diminuído sempre que necessário (figs 1 e 2).

Para a descrição das variáveis quantitativas foram utilizados a média e o desvio padrão e para as variáveis qualitativas, as freqüências absolutas e relativas. A comparação das idades materna e gestacional entre casos e controles foi realizada através do teste t de Student. As demais variáveis foram comparadas, utilizando-se o teste do qui quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher, quando necessários, e suas magnitudes descritas a partir da razão de chances, com um intervalo de confiança de 95%. O nível de significância utilizado foi de 0,05.

Resultados

A idade média das gestantes com toxoplasmose foi de $25,7 \pm 6,7$ anos e das que não apresentavam a doença $26 \pm 5,4$ anos ($p=0,69$). A idade gestacional média dos casos foi de $29,2 \pm 4,6$ semanas e dos controles de $29,2 \pm 4,6$ ($p=1,00$). A tabela I mostra que também não houve diferença significativa entre as idades materna e gestacional, quando comparados os fetos com e sem hiper-refringência endocárdica.

A figura 3 demonstra que 69/91 (75,8%) fetos com toxoplasmose materna apresentavam hiperecogenicidade endo-

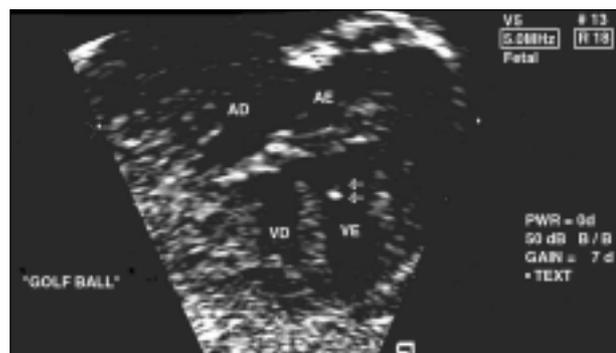


Fig. 1 - Feto com 29 semanas de gestação e imagem hiperecogênica focal (golfe de bola), junto ao aparelho subvalvar mitral (grupo controle).



Fig. 2 - Áreas de hiperrefringência difusa acometendo o aparelho subvalvar mitral e a superfície endocárdica ventricular esquerda do septo em feto com 34 semanas de gestação cuja mãe tinha toxoplasmose aguda.

cárdica, enquanto que este achado foi observado em apenas 6/182 (3,3%) dos controles.

A figura 4 mostra que 52/69 (75,4%) fetos com toxoplasmose materna apresentavam hiper-refringência difusa, enquanto que no grupo controle 5/6 (83,3%) fetos mostravam hiperecogenicidade focal. Esta diferença foi significativa ($p < 0,007$), com uma razão de chances de 15,29 (IC = 1,66–140,22) (fig. 4).

As figuras 5, 6 e 7 apresentam as freqüências relativas das diversas localizações da hiperecogenicidade endocárdica focal e difusa. Nos casos, tanto a hiper-refringência focal quanto a difusa estavam localizadas predominantemente

Tabela I - Distribuição das médias das idades materna e gestacional conforme a presença ou ausência de hiperecogenicidade				
	Presença	Ausência	Diferença (IC _{95%})	P
Idade materna	25,6 ± 6,7	26 ± 5,5	-0,38(-2,1;1,3)	0,66
Idade gestacional	28,8 ± 4,7	29,3 ± 4,6	-0,48(-1,7;0,7)	0,44
Teste t de Student.				

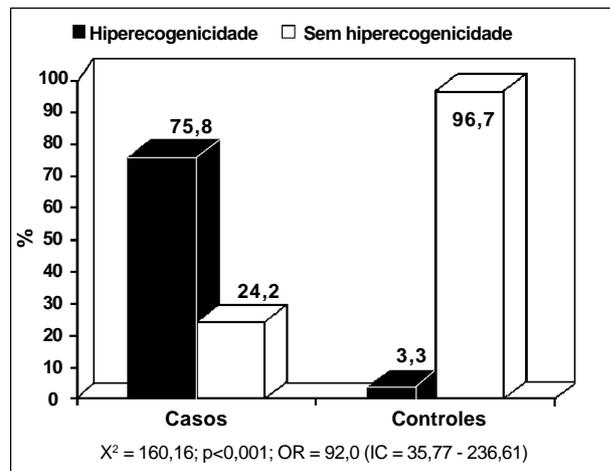


Fig. 3 - Hiperecogenicidade endocárdica nos casos e controles.

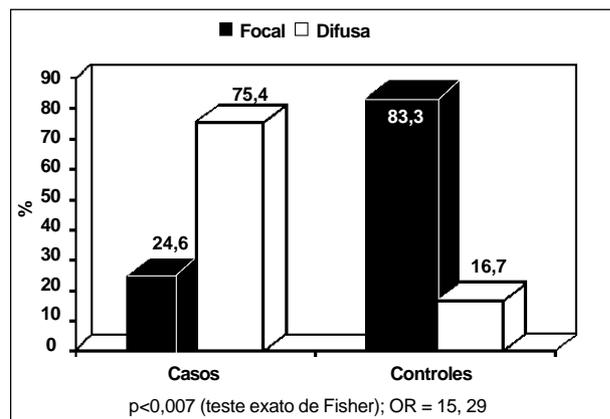


Fig. 4 - Extensão da hiper-refringência endocárdica nos casos (n=69) e controles (n=6).

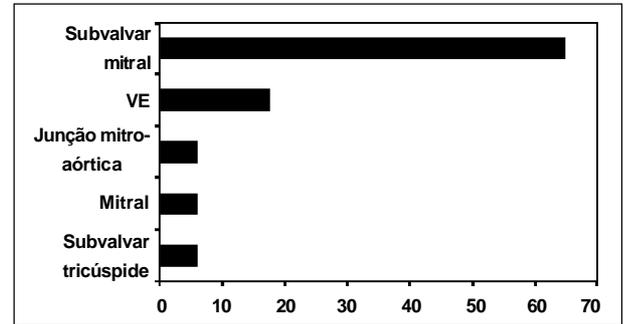


Fig. 5 - Freqüência relativa das localizações da hiper-refringência focal nos casos.

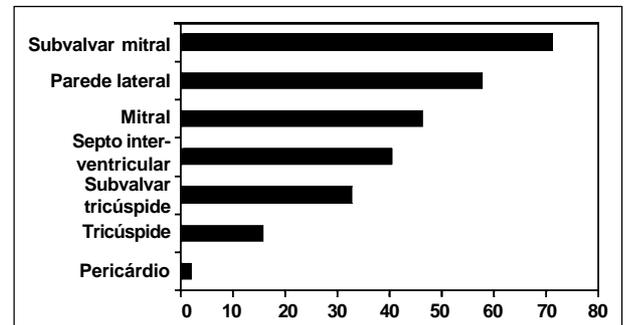


Fig. 6 - Freqüência relativa da localização da hiper-refringência difusa nos casos.

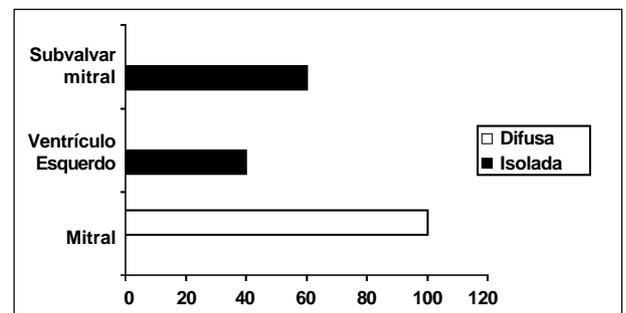


Fig. 7 - Freqüência relativa da localização dos focos hiperecóticos nos controles.

no aparelho subvalvar mitral, 64,7% e 71,2%, respectivamente. Nos controles, 3/5 (60%) dos casos também se localizavam no aparelho subvalvar mitral. O único controle com hiperecogenicidade difusa foi na valva mitral.

Discussão

O rastreamento da toxoplasmose congênita está associado com dificuldades diagnósticas inerentes ao momento em que ocorre a infecção materna durante a gestação, porque raramente a situação imunológica materna é conhecida antes da concepção, e porque as dosagens séricas prévias à concepção freqüentemente são realizadas em laboratórios diferentes e não podem ser comparadas^{31,32}. Somado a isto, aproximadamente 90% das pacientes com infecção aguda são assintomáticas^{31,33} e, na maioria das vezes, não há uma suspeita clínica evidente, tornando a realização do diagnóstico dependente da avaliação laboratorial.

A relação entre a presença de áreas de hiper-refringência com as titulações séricas de anticorpos não foi realizada porque as gestantes foram submetidas à ecocardiografia em diferentes estágios de evolução da doença.

Na literatura existem relatos associando a presença de calcificações extracardíacas com sinais ecográficos de toxoplasmose fetal^{34,35}. Muitos autores referem que áreas hiperecóticas no cérebro, fígado, intestino ou pericárdio possam significar uma possível infecção fetal. Além disso, há referências de algumas anormalidades cardíacas relacionadas à infecção pelo *Toxoplasma gondii*, tanto na criança como no adulto, sem haver descrições do acometimento cardíaco fetal^{1,5-8}.

Neste trabalho, foi demonstrada uma frequência muito alta de áreas de hiper-refringência difusa no endocárdio e nos aparelhos subvalvares do coração fetal nos fetos cujas mães tinham diagnóstico sorológico de toxoplasmose, independente do feto apresentar infecção. Desde o início de nossas observações, atenção era dada ao fato de que estes achados divergiam daqueles previamente descritos por Schechter e cols. em 1997¹², pois eram difusos, frequentemente abrangendo a superfície septal endocárdica e ambas as valvas atrioventriculares.

Com base nessas diferenças, foi aventada a possibilidade destas alterações significarem um marcador ultrasonográfico para toxoplasmose. Observações posteriores deste achado também em fetos de mães apresentando outras infecções, como rubéola, AIDS, influenza e citomegaloviroses, sugerem a possibilidade de que estes achados possam constituir-se em eventuais marcadores inespecíficos para várias infecções, e não necessariamente apenas para toxoplasmose.

Em 75,8% dos fetos de mães com diagnóstico de toxoplasmose aguda ou recente foi identificada a presença de áreas de hiperrefringência endocárdica, enquanto que nos fetos de mães sem a doença, apenas 3,3% tinham essa alteração, sugerindo que a presença destes achados pudesse estar associada à infecção.

Áreas de hiperecogenicidade difusas foram encontradas em 75,4% dos fetos de mães com diagnóstico de toxoplasmose, enquanto que no grupo de mães sem doença a forma focal foi evidenciada em 83,3%. Neste grupo, os achados encontrados são concordantes aos da literatura, e referem-se à presença de focos ecogênicos intracardíacos isolados, cuja prevalência de 3,3%, foi muito semelhante à relatada por alguns autores^{10,13-15,36}.

Enfatiza-se que a visibilização de áreas de hiperecogenicidade difusa no coração no grupo de fetos de mães com toxoplasmose, com áreas hiperecóticas distribuídas em ampla área do endocárdio e/ou aparelho valvar e subvalvar, têm um aspecto diferente das imagens focais classicamente referidas como *golf balls*, que são estruturas arredondadas, com bordos bem determinados e visibilizados de acordo com a posição fetal.

A frequência relativa da localização preferencial da hiperecogenicidade focal nos casos foi maior no aparelho subvalvar mitral (64,7%) e no ventrículo esquerdo (17,6%), assemelhando-se muito aos focos ecogênicos encontrados na população geral. Já no grupo controle, a distribuição das imagens isoladas não diferiu da dos focos ecogênicos intracardíacos descritos na literatura.

Da mesma forma do ocorrido no acometimento isolado, estes achados não têm uma explicação definitiva, mas é lícito supor-se que áreas de mineralização endocárdica semelhantes às relatadas em outros órgãos, como consequência de infecção por *Toxoplasma gondii*, possam ocorrer no coração fetal, de maneira análoga. Como já comentado, imagens semelhantes têm também sido descritas na vigência de outras infecções, reforçando a idéia de que esses achados sejam inespecíficos.

Este estudo levanta questões que podem se constituir em objeto de outros projetos de investigação. Assim, as bases histológicas das imagens hiperecogênicas do coração fetal necessitam ser esclarecidas, bem como a associação de sua presença com o PCR para toxoplasmose no líquido amniótico. Além disso, não é conhecido o papel da toxoplasmose aguda ou recente sobre o endocárdio materno durante a gestação e o puerpério, nem a evolução pós-natal das imagens hiperecogênicas fetais e, finalmente, ainda não foi testada a hipótese de que a hiper-refringência endocárdica fetal difusa possa se acompanhar de alterações na complacência ou no relaxamento ventricular.

A partir da análise dos dados obtidos de uma amostra de fetos com diagnóstico de toxoplasmose materna aguda ou recente, analisados comparativamente com um grupo controle constituído de gestantes sem infecção, concluiu-se que a imagem ecocardiográfica pré-natal de hiper-refringência endocárdica fetal focal ou difusa é mais prevalente em gestações com toxoplasmose materna do que em gestações normais, e que existe associação entre a presença de hiperecogenicidade endocárdica fetal e a toxoplasmose materna.

Referências

1. Foulon W, Pinon JM, Stray-Pedersen B, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:843-7.
2. Djurkovic-Djakovic O. Toxoplasma infection and pathological outcome of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:36-41.
3. Remington JS, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 89-195.
4. Stray-Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:107-37.
5. Garcia AG, Torres AC, Pegado CS. Congenital toxoplasmic myocarditis: case report of an unusual presentation. *Ann Trop Paediatr* 1985;5:227-30.
6. Rosenberg HS. Cardiovascular effects of congenital infections. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:147-56.
7. Guillot JP, Beylot J, Turner K, Lacoste D, Gabinski C, Besse P. Acute cardiac insufficiency and toxoplasmosis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1989;82:1767-70.

8. Chandener J, Jarry G, Nassif D, et al. Congestive heart failure and myocarditis after seroconversion for toxoplasmosis in two immunocompetent patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:375-9.
9. Sepulveda W, Romero D. Significance of echogenic foci in the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:445-9.
10. Wax JR, Mather J, Steinfeld JD, Ingardia CJ. Fetal intracardiac echogenic foci: current understanding and clinical significance. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:303-11.
11. Simpson JM, Cook A, Sharland G. The significance of echogenic foci in the fetal heart: a prospective study of 228 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:225-8.
12. Schechter AG, Fakhry J, Shapiro LR, Gewitz MH. In utero thickening of the chordae tendinae: a cause of intracardiac echogenic foci. *J Ultrasound Med* 1987; 6:691-5.
13. Dildy GA, Judd VE, Clark SL. Prospective evaluation of the antenatal incidence and postnatal significance of the fetal echogenic cardiac focus: a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1008-12.
14. Sepulveda W, Cullen S, Nicolaidis P, Hollingsworth J, Fisl NM. Echogenic foci in the fetal heart: a marker of chromosomal abnormality. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:490-2.
15. Wax JR, Philput C. Fetal intracardiac echogenic foci: does it matter which ventricle? *J Ultrasound Med* 1998;17:141-4.
16. Levy DW, Mintz MC. The left ventricular echogenic focus: a normal finding. *Am J Roentgenol* 1988;150:85-86.
17. Vibhakar NI, Budorick NE, Scioscia AL, Harby LD, Mullen ML, Skansky MS. Prevalence of aneuploidy with a cardiac intraventricular echogenic focus in an at-risk patient population. *J Ultrasound Med* 1999;18:256-68.
18. Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. *J Ultrasound Med* 2001; 20:655-74.
19. Bromley B, Lieberman E, Laboda L, Benacerraf BR. Echogenic intracardiac focus: a sonographic sign for fetal Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1995;86:998-1001.
20. Manning JE, Ragavendra N, Sayre J, et al. Significance of fetal intracardiac echogenic foci in relation to trisomy 21: a prospective sonographic study of high-risk pregnant women. *Am J Roentgenol* 1998;170:1083-4.
21. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Richardson M, Benacerraf BR. Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. *J Ultrasound Med* 1998;17:127-31.
22. Prefumo F, Presti F, Mavrides E, et al. Isolated echogenic foci in the fetal heart: do they increase the risk of trisomy 21 in a population previously screened by nuchal translucency? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:126-30.
23. Hugdon IC, Cook AC, Simpson JM, Smeeton NC, Sharland GK. Isolated echogenic foci in the fetal heart as marker of chromosomal abnormality. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:11-6.
24. Wax JR, Royer D, Mather J, et al. A preliminary study of sonographic grading of fetal intracardiac echogenic foci: feasibility, reliability and association with aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:123-7.
25. Crino JP. Ultrasound and fetal diagnosis of perinatal infection. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:71-80.
26. Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Neonatal brain: sonography of congenital abnormalities. *Am J Roentgenol* 1981;136:1167-70.
27. Shackelford GD, Kirks DR. Neonatal hepatic calcification secondary to transplacental infection. *Radiology* 1977;122:753-7.
28. Bronshtein M, Blazer S. Prenatal diagnosis of liver calcifications. *Obstet Gynecol* 1995;86:739-43.
29. Zielinsky P, Buffé F, Mastalir ET, et al. Fetal endocardial hiperrefringência: a possible prenatal echocardiographic marker of maternal toxoplasmosis. *Cardiol Young* 2001;11(suppl. 1):224.
30. Zielinsky P. Abordagem diagnóstica e terapêutica pré-natal das anormalidades cardíacas fetais. *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 1992;17:10-25.
31. Matsui D. Prevention, diagnosis, and treatment of fetal toxoplasmosis. *Clin Perinatol* 1994;21:675-89.
32. Mombro M, Perathoner C, Leone A, et al. Congenital toxoplasmosis: 10-year follow up. *Eur J Pediatric* 1995;154:635-9.
33. McCabe R, Remington JS. Toxoplasmosis: the time has come. *N Engl J Med* 1988; 318:313-5.
34. Boyer KM. Diagnostic testing for congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:59-62.
35. Desai MB, Kurtz AB, Martin ME, Wapner RJ. Characteristic findings of toxoplasmosis in utero: a case report. *J Ultrasound Med* 1994;13:60-2.
36. Bettelheim D, Deutinger J, Bernascheck G. The value of echogenic foci ("golf balls") in the fetal heart as a marker of chromosomal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:98-100.