

Antonio Carlos Ramos *
P. R. P. Elias **
L. Barrucand ***
P.F. A. Lopes ****
J. Ananias F. Silva*****

Contribuição da isoenzima MB da creatinafosfoquinase para o diagnóstico da miocardite diftérica

Foi medida a atividade da isoenzima MB da creatinafosfoquinase (CPK -MB) em 124 pacientes com diagnóstico de difteria, e estudada a correlação de suas alterações com a evolução clínica, eletrocardiográfica e radiológica, bem como com os índices de letalidade e ocorrência de seqüelas cardíacas na alta. A incidência total de miocardite foi de 75,8%. A elevação isolada da CPK-MB ocorreu em 20 pacientes, possibilitando, assim, o diagnóstico de formas subclínicas em 15,2% do total de casos de miocardite. Níveis normais de atividade da CPK-MB mostraram-se associados a baixos índices de complicações, enquanto que atividades superiores a 20 U/l estiveram associadas a altos índices de letalidade e presença de seqüelas cardíacas na alta. A medida da atividade da CPK-MB pode ser usada como ensaio enzimático para detecção de dano miocárdico na difteria, aumentando a sensibilidade diagnóstica e conferindo valor prognóstico.

A incidência de comprometimento miocárdico na difteria tem sido descrita com valores muito variáveis na literatura 1-3, observando-se maior ocorrência quando os diversos métodos diagnósticos são utilizados. Tendo em vista o significativo potencial da morbidade e da mortalidade por cardiopatia, assume especial relevância a detecção precoce do dano miocárdico na difteria, o que poderia ser obtido através de métodos mais sensíveis (capazes de detectar casos não diagnósticos pelos meios convencionais) e específicos (que só estariam alterados quando houvesse comprometimento cardíaco), cujas alterações precedessem a exteriorização clínica e, se possível, tivessem valor prognóstico.

A medida da atividade da isoenzima MB da creatinafosfoquinase (CPK-MB), indicadora de dano miocárdico nos processos isquêmicos agudos, tem mostrado valor inestimável, exibindo alterações sensíveis, precoces e altamente específicas.

Não obstante a CPK-MB proceder de outros tecidos além do cardíaco, tem sido alta a correlação observada entre o aumento de sua atividade no sangue e os processos patológicos em que há lesões da membrana da célula miocárdica. Sendo a CPK.M:B uma enzima de localização citoplasmática, é possível sua saída para o

sangue nos casos em que o comprometimento da membrana já existe (por exemplo nos processos inflamatórios) sem que tenha havido, necessariamente, necrose do tecido. Sua alta especificidade, correlacionada com os sinais clínicos, confere-lhe grande possibilidade de ser a determinação enzimática de eleição, dispensando, praticamente, outros ensaios enzimáticos.

Por apresentar, normalmente, uma atividade muito baixa no sangue, facilita o estabelecimento de valores de referência (valores normais) e, por conseguinte, a delimitação dos valores de atividade que refletiriam precocemente a miocardite. Esse limite, utilizado neste trabalho, é 10 U/l, valor relatado em diversos outros trabalhos^{4,5}.

Segundo observações de Chapelle e col. a CPK-MB aparece no sangue de 2 a 12 horas após o infarto, sendo o "clearance", por inativação resultante da atividade proteásica sangüínea, realizado 24 a 48 h, após o infarto. O intervalo ideal para dosagem é de 10 a 24 h após o início dos sintomas.

Esses dados demonstram aparecimento transitório de CPK-MB no sangue, tratando-se,

Trabalho dos Serviços de Cardiologia e Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário da UFRJ, com auxílio do CNPq.

* Mestrando em Cardiologia - Médico do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da UFRJ.

** Professor-Assistente - Departamento de Bioquímica Médica.

*** Professor-Adjunto - Departamento de Patologia.

**** Professor-Adjunto - Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

***** Chefe do Serviço de Cardiologia.

aparentemente, de uma peculiaridade das lesões isquêmicas focais, enquanto na miocardite diftérica as lesões são difusas e poderiam permitir o achado de valores mais altos de CPK-MB por um período mais longo

O objetivo deste trabalho é estudar as variações da atividade da CPK-MB em pacientes diftéricos, correlacionando-as com os achados de outros métodos de diagnóstico (clínico, radiológico e eletrocardiográfico) e com a evolução dos casos, para avaliar sua validade como diagnóstico e de prognóstico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram aproveitados todos os pacientes internados com diagnóstico de difteria de 1 de julho de 1981 a 30 de junho de 1982 no Hospital Estadual São Sebastião, onde é admitida a maioria dos casos suspeitos da região metropolitana do Rio de Janeiro.

Dos 147 internados com o diagnóstico de difteria nesse período, foi possível acompanhar 132 (15 pacientes, falecidos antes de 48 h após a internação, foram excluídos). Setenta pacientes eram do sexo masculino e 62 do feminino. A idade média foi 4,13 anos, variando entre 1 mês e 23 anos.

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, radiológica e eletrocardiográfica para detecção de comprometimento cardíaco (quadro I). Esses dados foram correlacionados com as medidas da CPK-MB, com a evolução clínica e com os índices de letalidade.

QUADRO I - Critérios para o diagnóstico de dano miocárdio em casos de difteria.

Clínicos

Quadros hipercinéticos na ausência de febre, anemia e outras causas não cardíacas

- Redução de intensidade dos ruídos cardíacos
- Ritmos de galope
- Insuficiência cardíaca
- Choque cardiogênico
- Surgimento de sopro de regurgitação na área mitral.

Radiológico

Aumento expressivo do índice cardiotorácico

Eletrocardiográficos (no mínimo três traçados por semana)

- Arritmias (excluída a arritmia sinusal respiratória)
 - Supraventriculares
 - Ventriculares
- Distúrbios da condução
 - Atrioventricular
 - Intraventricular
- Alterações da onda P
- Alterações de QRS
 - Amplitude reduzida
 - Padrão de necrose
 - Prolongamento do intervalo QT
- Distúrbios da repolarização ventricular
 - Do segmento ST
 - Da onda T

A medida da atividade da CPK-MB foi realizada pelo teste descrito por Wurzburg e col.7. Os valores de referência sugeridos para o método são de 0 a 10 U/I para os casos normais/ Preferimos, porém, utilizar o valor da média acrescido de dois desvios-padrão, recorrendo a 8 indivíduos normais da mesma faixa etária. Foi assim estipulado como limite normal máximo 11A6 U/I. Foram colhidas em média duas amostras de sangue por paciente no decorrer da internação, em 124 dos enfermos.

RESULTADOS

A elevação da atividade da CPK-MB, como achado isolado, não acompanhado de alterações eletrocardiográficas, clínicas e/ou radiológicas ocorreu (fig. 1) em 20 pacientes (15,2%) Desses, 19 receberam alta sem complicações ou seqüelas cardíacas e 1 faleceu por causa não cardíaca (hemorragia digestiva alta).

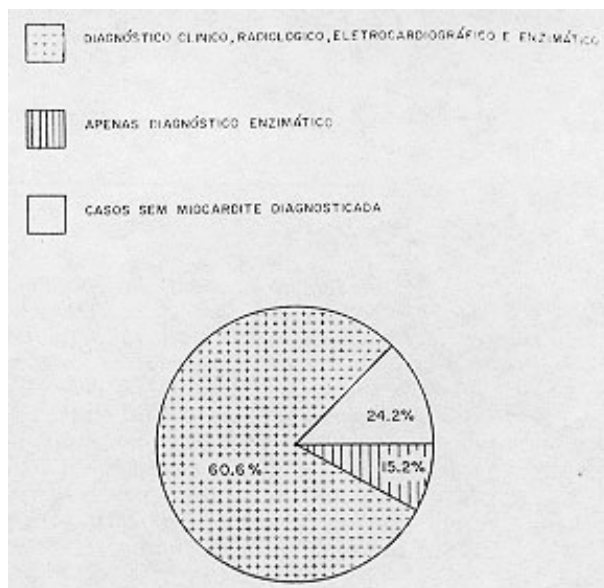


Fig. 1 - Proporção de casos conforme os critérios indicativos de miocardite diftérica.

Dos 40 casos em que a CPK-MB se mostrou sempre normal, apenas 1 morreu por miocardite (a única dosagem nesse caso foi feita no 2.º dia de internação e não pôde ser repetida porque o paciente faleceu 5 dias após, por bloqueio atrioventricular (BAV) total, 2 apresentaram seqüelas cardíacas na alta e 37 tiveram alta sem seqüelas. Desses, em apenas 10 o diagnóstico de miocardite foi feito por outros critérios

Dos 54 casos com CPK-MB de 11,26 a 20 U/I, 10 apresentaram seqüelas cardíacas na alta e 44 (17 com elevação isolada da CPK-MB e 27 com alteração da CPK-MB associada a outros critérios) receberam alta sem seqüelas.

Dos 30 pacientes em que a atividade da CPK-MB foi, em alguma ocasião, superior a 20 U/I, 7 morreram por miocardite, 6 apresentavam seqüelas cardíacas na ocasião da alta e 17 tiveram alta sem seqüelas.

Dos 8 casos em que não foi obtida determinação da atividade da CPK-MB, 2 faleceram em menos de 48 h após a internação (miocardite), 2 apresentavam seqüelas cardíacas na ocasião da alta e 4 receberam alta sem seqüelas.

Dos 147 pacientes, 15 faleceram antes de decorrerem 48 h após a internação e a insuficiência respiratória decorrente de obstrução de vias aéreas por pseudomembranas diftéricas foi a causa de morte predominante (80%). A miocardite foi a principal "causa mortis" nos 132 pacientes restantes (fig. 2).

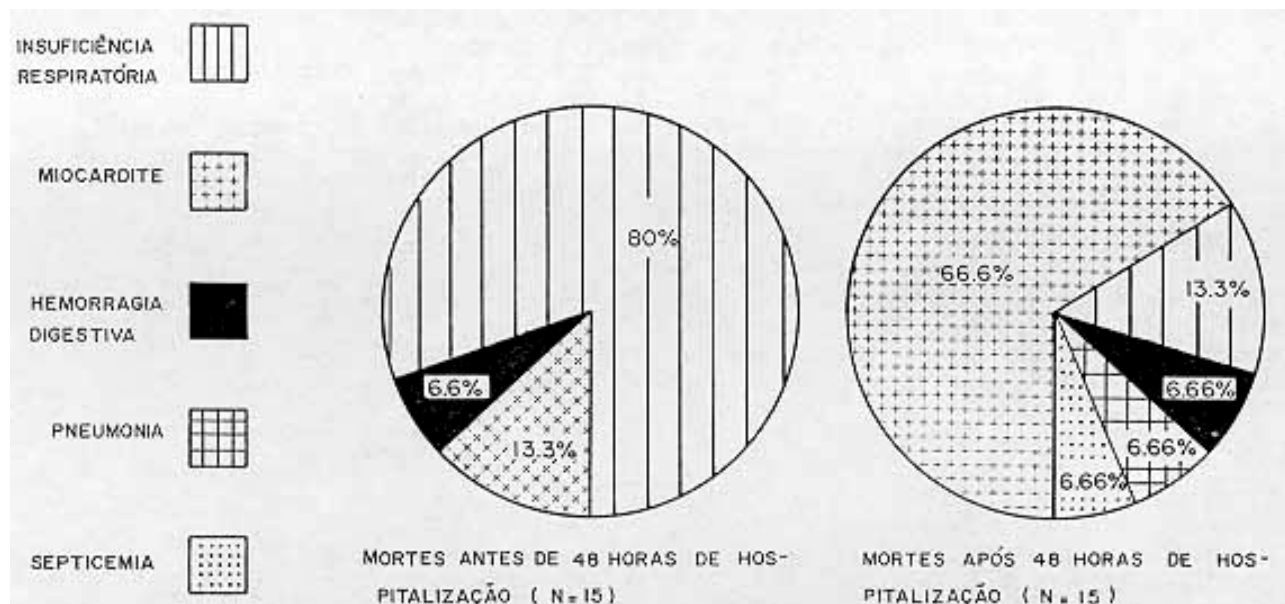


Fig. 2 - Proporções de óbitos conforme a causa de morte e o tempo decorrido depois da internação.

COMENTÁRIOS

As alterações do exame físico do aparelho cardiovascular devem ser pesquisadas sistematicamente em pacientes diftéricos. Em formas de apresentação, tais como insuficiência cardíaca, arritmias, síndromes de baixo débito, é evidente que o dano miocárdico é significativo e provavelmente tardio. Certas manifestações, tais como ritmo de galope (às custas de 3 1 ou 4 a bulhas) e diminuição de intensidade dos ruídos cardíacos, requerem fundamentalmente o uso adequado do estetoscópio, pouca interferência acústica externa e acurada interpretação 1 por parte do observador. A falta de observância daqueles requisitos pode conferir não só uma sensibilidade reduzida como também um importante grau de subjetividade a essas alterações, que poderiam ser atribuídas a dano miocárdico leve.

O aumento da área cardíaca pelo exame radiológico é outro critério de comprometimento miocárdico. Entretanto, só deverá ocorrer quando a miocardite for significativa a ponto de exteriorizar-se por um crescimento de câmaras cardíacas, indicando falência da bomba, em forma latente ou já manifesta.

As alterações eletrocardiográficas são critérios dos mais importantes para o diagnóstico da miocardite na difteria. A obtenção freqüente de eletrocardiogramas em pacientes diftéricos permite identificar alterações quando ainda são normais o exame físico e/ou radiológico, reconhecendo situações de alto risco em portadores de arritmias graves e/ou distúrbios avançados da condução atrioventricular. Assegura o uso de recursos diagnósticos (monitorização) e terapêuticos (farmacológicos e implante de marca-passo) adequados.

No entanto, certas alterações eletrocardiográficas não são exclusivas de miocardite e podem ocorrer em conseqüência de motivos bioquímicos, metabólicos e infecciosos; arritmias supraventriculares e alterações da repolarização ventricular podem não ser necessariamente produzidas pelo dano miocárdico. A essa dificuldade acrescenta-se o desconhecimento do padrão eletrocardiográfico do paciente,

que dificulta, por exemplo, a valorização do achado de bloqueio incompleto do ramo direito, que pode estar presente em crianças normais⁸.

Essas observações não invalidam o eletrocardiograma como excelente meio diagnóstico para a miocardite diftérica, porém tornam clara a necessidade de conferir maior especificidade a algumas alterações eletrocardiográficas que, isoladamente, poderiam não ser conclusivas.

Interessou-nos também a observação de possíveis seqüelas cardíacas por ocasião da alta de pacientes diftéricos, tais como aumento da área cardíaca, alterações do exame físico e alterações eletrocardiográficas (distúrbios da condução, baixa voltagem, alterações da repolarização ventricular).

A análise dos resultados aqui descritos permite-nos considerar a medida da atividade da CPK-MB como importante reforço aos meios para o diagnóstico da miocardite diftérica.

Como os valores de referência encontrados em adultos para a CPK-MB não se aplicam a crianças, foi indispensável a medida da atividade da CPK-MB em pacientes normais da mesma faixa etária, escolhidos entre aqueles admitidos no hospital com quadro respiratório agudo mas sem confirmação clínica e bacteriológica posterior de difteria.

Importa lembrar a alta especificidade dos aumentos da atividade da CPK-MB quanto ao comprometimento cardíaco. Em trabalhos como os de Lang¹⁰ e Elser e Mc Kenna¹¹, realizados em casos suspeitos de infarto agudo do miocárdio, em que foi utilizada a mesma técnica por nós empregada, atingiu níveis de 99 e 100%, respectivamente. Isso nos permite sugerir a medida da atividade da CPK-MB como avaliadora da presença do dano miocárdico em casos de difteria, reduzindo o uso de ensaios adicionais como o de outras dosagens enzimáticas (transaminases, desidrogenase láctica, creatinafosfoquinase total) que, apesar de úteis, são menos específicas, podendo mostrar alterações em lesões hepáticas (comuns na difteria) ou mesmo devidas a simples injeções intramusculares.

Um aspecto importante a ser sublinhado diz respeito à utilidade da CPK-MB como elemento denunciador de comprometimento cardíaco subclínico (20 casos) na difteria: esse trabalho apresenta maior frequência da miocardite do que os até aqui descritos¹⁻³. Isso reforça a crescente impressão de que a miocardite não é complicação, porém, parte integrante da intoxicação sistêmica pela difteria

Salientamos também a confirmação diagnóstica de dano miocárdio em 21 casos em que os outros métodos não mostravam alterações conclusivas, tais como discretas reduções da intensidade dos ruídos cardíacos (4 casos), taquicardias (3 casos) e alterações inespecíficas da onda T (14 casos).

Ficou também demonstrado o valor prognóstico do método, pela maior ocorrência de mortes por miocardite e seqüelas em pacientes com medidas superiores a 20 U/l.

SUMMARY

The authors studied MB creatine - kinase activity in 124 patients with diphtheria, correlating its alterations with the clinical, roentgenographic and electrocardiographic course, mortality indices and the occurrence of cardiac sequelae. The overall incidence of myocarditis was 75.8%. Isolated elevation of CPK-MB occurred in 20 patients, that is, an incidence of 15.2% of subclinical myocarditis. Normal activity levels were associated with low incidence of complications; values higher than 20 units per liter were associated with high mortalities and more cardiac sequelae at discharge. Based on its, high organo-specificity, the

measure of CPK- MB activity can be used as the only enzymatic (assay for detection of myocardial damage in diphtheria, increasing diagnostic sensibility and offering some prognostic consideration.

REFERÊNCIAS

1. Ledbeter, M. K.; Cannon, A. B.; Costa, A. F. - The electrocardiogram in diphtheritic myocarditis. *Am. Heart J.* 68: 599, 1964.
2. Boyer, N. H.; Wenstein, L. - Diphtheritic myocarditis. *N. Eng. J. Med.* 239: 913, 1948.
3. Morgan, B. C. - Cardiac complications of diphtheria. *Pediatrics*, 32: 549, 1963.
4. Lott, J. A.; Stang, J. M. - Serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis and differential diagnosis of myocardial ischemia and necrosis. *Clin. Chem.* 26: 1241, 1980.
5. Lang, H.; Wurzburg, U. - Creatine Kinase, an enzyme of many forms. *Clin. Chem.* 28: 1439, 1982.
6. Chapelle, J. P.; Albert, A.; Heusghem, C.; Smeets J. P.; Kulbertus, H. E. - Predictive value of serum enzyme determinations in acute myocardial infarction. *Clin. Chem. Acts* 106: 29, 1980.
7. Wurzburg, U., Henrich, N.; Orth, H. D.; Lang, H.; Prellwitz, W.; Neumeler, D., Knedel, M.; Rick, W. - Quantitative determination of creatine kinase catalytic concentrations in serum using immunological methods. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 15: 131, 1977.
8. Moss, A. J.; Adams, F. H.; Emmanoulides, G. C. - Heart disease in infants, children and adolescents. Williams and Wilkins, New York, 1977.
9. Kristensen, S. R.; Horder, M.; Pedersen, G. T. - Reference values for six enzymes in plasma from newborns and women at delivery. *Clin. Lab.* 39: 777, 1979.
10. Lang, H. Ed. - Creatine Kinase Isoenzymes-Pathophysiology and Clinical Application- Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1981-
11. Elser, R. C.; Mc Kenna, K. - Creatine Kinase B. subunit activity in human sera: Temporal aspects of its sensitivity after myocardial infarction - *Clin. Chem.* 27: 57, 1981.