

VIRUS COXSACKIE B EM CRIANÇAS COM MIOCARDITE AGUDA

GESMAR VOLGA HADDAD HERDY, CHARLES S. AL ODEH, JANAÍNA DE OLIVEIRA PINTO CUNHA, ANA MARIA AMORIM, INÁ DE CARVALHO ONO
Niterói, RJ

Objetivo – Estudar aspectos etiopatológicos e de evolução em portadores de miocardite.

Casísticas e Métodos – Dentre 44 crianças com miocardite aguda estudadas clínica e viologicamente, foram selecionados 16 casos positivos para Coxsackie B. O protocolo clínico incluiu dosagens enzimáticas, radiografia de tórax, eletro e ecocardiograma. A investigação virológica para Coxsackie B₁, B₂, B₃, B₄, B₅ e B₆ se baseou em cultura, teste de neutralização e pesquisa de IgM por imunofluorescência indireta.

Resultados – Obtivemos vírus B₄ em 9 (57%), B₅ em 4 (25%), B₁ em 2 (12%) e B₃ em 1 (6%). Nenhum paciente foi submetido à terapêutica imunossupressora. A evolução de pelo menos 1 ano foi: 7(43%) permaneceram com miocardiopatia dilatada, 1 (6%) faleceu e 4 (25%) tiveram alta hospitalar, mas não seguiram o acompanhamento. Uma das pacientes que teve evolução crônica (extra-sístoles ventriculares, BAV do 2º grau) está agora assintomática.

Conclusão – Não observamos diferença significativa entre os vários tipos de Coxsackie B em relação à evolução clínica.

Palavras-chave – Coxsackie B. miocardite aguda. miocardite por Coxsackie.

COXSACKIE B VIRUS IN CHILDREN WITH ACUTE MYOCARDITIS

Purpose – To study etiopathogenic and follow-up aspects of patients with myocarditis.

Patients and Methods – Among 44 cases of acute myocarditis in children studied from clinical and virological point of view, it was selected 16 which were positive to coxsackie B virus. The clinical investigation included blood test to enzyme dosage, chest X-ray, electro and echocardiogram. The virological work up to coxsackie B₁, B₂, B₃, B₄, B₅ and B₆ included culture neutralization test and IgM (indirect immunofluorescence).

Results – The positive results were: B₄ in 9 (57%); B₅ in 4 (25%), B₁ in 2 (12%) and B₃ in 1 (6%). It was not used immunosuppressive treatment. The follow-up (at least one year it was: 7 patient became free of symptoms (43%); 4 (25%) turned to be chronic dilated cardiomyopathy 1 (6%) died and 4 (25%) were discharged from hospital but did not return to out-patient clinic. One of patients of chronic group during 4 years of follow-up had ventricular extrasystoles, second degree heart block and now is asymptomatic.

Conclusion – We did not observe significative differences among the several types of coxsackie B related to clinical course.

Key words – Coxsackie B. acute myocarditis, Coxsackie myocarditis.

Arq Bras Cardiol 56/3: 201-205 – Março 1991

Trabalhos de investigação clínica que comprovam a etiologia viral em casos de miocardite aguda são escassos em nosso meio¹⁻⁴. Goes e col^{4,5} estudaram em pacientes com doença viral, e nos com vírus Coxsackie A, observavam duas crianças com miocardite aguda.

Estudos com acompanhamento a longo prazo mostraram que 40 a 50% dos casos agudos evoluem para a forma crônica^{6,8}. Nestes casos, a persistência do DNA vírus Coxsackie no miocárdio mantém os linfócitos T responsáveis pela cronicidade⁶. Vários trabalhos têm mostrado que certos esquemas de imunossupressão favorecem a cura num curto período de tempo^{7,9}.

Em crianças internadas com diagnóstico clínico de miocardite, realizamos investigação etiológica e acompanhamento a longo prazo, sem usar tratamento imunossupressor.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudadas prospectivamente 44 crianças com diagnóstico clínico de miocardite aguda entre janeiro de 1984 e janeiro de 1988. As idades variavam de 27 dias a 15 anos. Todas tinham história compatível com processo viral de 2 a 30 dias antes do aparecimento dos sinais cardíacos. Destas, selecionamos 16 casos com identificação do vírus Coxsackie B. Havia 8 crianças com idades menores que 6 meses, 5 entre 7 e 22 meses e 3 acima de 3 anos.

A investigação inclui história, exame físico, radiografias seriadas do tórax com medidas do índice cardiorádico, eletrocardiogramas seriados com as 12 derivações clássicas. O ecocardiograma (módulo M ou bidimensional) foi realizado para análise dos diâmetros das cavidades, septo, parede posterior do VE, presença de derrame pericárdico e estudo da função ventricular. Os exames laboratoriais incluíram dosagens de desidrogenase láctica (DHL), transaminases oxalacética e pirúvica, creatino-fosfoquinase (CPK) com fração MB.

Em 10 lactentes foram colhidas amostras de sangue para dosagem de anticorpos IgG, IgM para rubéola, citomegalovírus, toxoplasmose e FTA – abs para afastar sífilis congênita.

A pesquisa virológica foi para Coxsackie B₁, B₃, B₄, B₅ e B₆. Foram colhidos, na internação, secreção de orofaringe e material fecal, que eram mergulhados em solução Gey ABC. Após centrifugação (3.000 rpm/10 min), os materiais eram mantidos a -20°C. Posteriormente eram inoculados em células de cultura humana e de macaco (Vero, LLC-MK, ou HEP-2). A investigação sorológica era feita em pelo menos duas amostras de sangue (uma colhida na internação e a outra duas semanas após). No soro pareado eram testados anticorpos neutralizantes de Coxsackie B através da técnica de microneutralização.

O vírus Coxsackie B utilizado neste teste era cultivado também em células Vero e usados a 10² TCD 50. Os vírus e o soro eram mantidos a 37°C durante 1 hora, incubados em microplacas com cultura de célula Vero, durante 96 horas a 37°C. Depois deste tempo era determinada a diluição final do soro inibidor do efeito viral.

Nos casos em que os títulos iniciais de anticorpos eram elevados e a viragem da 2^o amostra não ocorria, fazia-se pesquisa de IgM através da imunofluorescência indireta.

RESULTADOS

Das 16 crianças estudadas nas quais se evidenciou presença do vírus Coxsackie B. 13 eram lactentes.

Na história clínica, havia a predominância de infecção das vias aéreas superiores (12 casos) e deste, dois apresentaram também pneumonia. Em quatro crianças ocorreu diarreia como queixa inicial e, destas, três tiveram também quadro gripal. Em seis crianças, a queixa principal foi irritabilidade, rejeição aos alimentos ou cansaço às mamadas. Duas crianças queixaram-se de dor precordial. A irritabilidade em três lactentes e a dor precordial nos outros dois, estava relacionada ao comprometimento pericárdico.

No exame físico, sinais de insuficiência cardíaca congestiva ocorreram em 12 casos, sendo os sinais mais evidentes nos lactentes dispnéia, gemidos, dificuldade de mamar, hepatomegalia e ritmo de galope ou taquicardia. Em três pacientes, o achado principal foi atrito pericárdico ou abafamento de bulhas. Em um paciente além da febre, dispnéia e hipofonese de bulhas, havia hemiparesia esquerda e evidência de pneumonia.

Dos exames laboratoriais, a DHL estava elevada em oito dos 12 casos em que foi dosada. Aumento de CPK e CPK com fração MB ocorreu em sete pacientes. Transaminase oxalacética estava elevada em 2 casos.

A pesquisa de anticorpos IgG, IgM para rubéola, citomegalovírus e toxoplasmose foi negativa em todos os casos. O FTA-abs para sífilis foi igualmente negativo em todos.

A radiografia de tórax evidenciou índice cardiorádico aumentado em 15 casos, dois dos quais tinham imagem cardíaca sugestiva de derrame pericárdico. Em uma havia líquido pleural. Em onze havia sinais evidentes de congestão venosa pulmonar. Em três, o parênquima pulmonar tinha infiltrado intersticial e em dois pacientes havia condensação pneumônica. Em todos

os casos as alterações pulmonares haviam sido resolvidas após a alta, exceto a congestão venosa em cinco. Nestes também permaneceu aumento de área cardíaca por vários meses. Um paciente que mostrou normalização de todos os exames após 5 anos de evolução, permaneceu com discreto aumento do índice cardiotorácico.

O eletrocardiograma registrou achatamento ou inversão da onda T em 12 casos, em três também desnivelamento do segmento ST. Em três, havia sinais de necrose miocárdica com ausência de onda R em precordiais na fase aguda. Um paciente só apresentou taquicardia sinusal e, em outro, o eletrocardiograma era normal. No acompanhamento das crianças, o desnivelamento do segmento ST normalizou-se na terceira semana. Os sinais de necrose desapareceram 8-12 semanas após a fase aguda e as alterações de repolarização persistiram por 2 anos em dois casos. Um caso apresentou extra-sístoles ventriculares e bloqueio átrioventricular (BAV) do 2º grau tipo Mobitz II durante a evolução que persistiram por 3 anos. Atualmente o paciente ainda apresenta bloqueio do 2º grau.

O ecocardiograma evidenciou dilatação das cavidades esquerdas em sete casos, diminuição da movimentação de septo e/ou parede posterior de VE em oito, derrame pericárdico em seis e valva mitral posteriorizada em quatro. O estudo da função ventricular mostrou-se alterado em duas crianças. Nestas ocorreu diminuição da fração de ejeção (abaixo de 55%) e porcentagem de encurtamento das fibras abaixo de 28%. A distância do ponto E da valva mitral ao septo estava aumentada (acima de 0,4 mm em seis pacientes).

No estudo virológico tivemos: cultura positiva para enter o vírus B em oito casos pesquisa de IgM positiva em três pacientes. Havia nestes títulos elevados e iguais de anticorpos neutralizantes em duas amostras de soro, tanto para vírus Coxsackie B (1 caso) como para B⁴ (2 casos).

O teste de neutralização mostrou viragem acima de quatro vezes o título inicial em treze casos, sendo que em sete foi positivo para B₄, em quatro para B⁵ em dois para B¹.

O tratamento empregado foi digital, diuréticos, vasodilatadores e antibióticos (quando havia infecção bacteriana associada). Nenhum caso necessitou de drenagem pericárdica. Foi utilizado corticosteróide apenas nos primeiros cinco dias de internação em um caso. Não realizamos esquemas prolongados de imunossupressão em caso algum.

Todos 16 pacientes tiveram alta hospitalar para controle ambulatorial, mas quatro não retornaram. Dos doze, observamos cura total em sete dentro de um período de 1 a 2 anos. Um caso faleceu em outro hospital, dois meses após a alta, por pneumonia. Quatro se tornaram crônicos, mantidos com tratamento anticongestivo. Um deles apresentou extra-sístolia ventricular e BAV do 2º grau durante a evolução, após cinco anos de acompanhamento não apresentou sinais eletro e ecocardiográficos de cura (fig. 1). Permanece com aumento discreto da área cardíaca na radiografia de tórax, mas está assintomático.

DISCUSSÃO

Entre 44 crianças investigadas que tinham quadro clínico sugestivo de miocardite aguda, obtivemos positividade para Coxsackie B em 16 (36%). Apenas em 8 (18%) a cultura foi positiva. Esta porcentagem é baixa se compararmos com a de Goes e col⁴, que obtiveram 32% de inoculações positivas em cobaia; entretanto, estes autores incluíram na investigação o vírus A.

A idade muito baixa, da maioria dos pacientes, nos obrigou a investigar também infecções congênitas. Esta dúvida era forte argumento contrário ao uso de imunossupressores.

A apresentação da doença foi na maioria dos casos infecção das vias aéreas superiores e dias depois, insuficiência cardíaca congestiva; alguns tiveram história de diarreia. Estes dados de anamnese têm sido observados por vários autores^{2,5,10,11}. Em três crianças que apresentavam quadro predominante de pericardite aguda não havia insuficiência cardíaca importante. Um caso foi internado com quadro de edema agudo de pulmão. Todos os nossos pacientes deste gru-

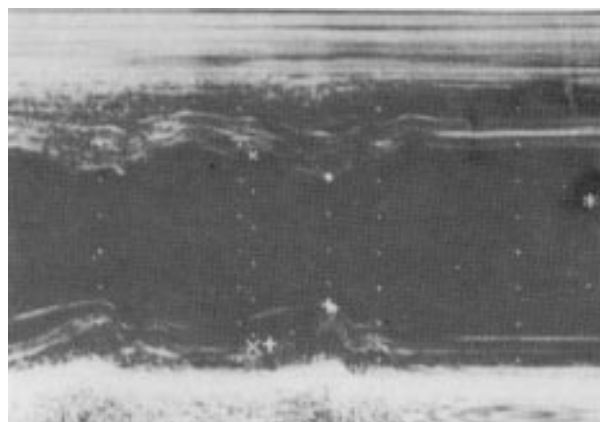


Fig. 1 - Ecocardiograma após 5 anos de evolução mostrando aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e função sistólica normal.

po melhoraram com medicação anticongestiva. Fenoglio e col¹² descreveram entre seus casos, 5 com insuficiência cardíaca intratável, o que não aconteceu em nossos casos.

As alterações radiológicas observadas por nós, foram predominantemente aumento de área cardíaca e congestão pulmonar. Foram freqüentes os casos de associação com pneumonia intersticial ou condensações lobulares. Apenas em um havia líquido pleural. Sainami e col¹³ acompanharam 22 pacientes com miocardite aguda e observaram pleurite com derrame em oito, cardiomegalia e congestão pulmonar em 12.

Tivemos alguns casos sinais de necrose miocárdica importante evidenciados pelas elevações da DHL, CPK-MB (2 casos) e pela amputação das ondas R em precordiais (3 casos). Vários são os relatos da literatura de necrose miocárdica em pacientes com miocardite por Coxsackie^{10,11,14-16}. Em lactentes deve ser afastada a origem anômala das coronárias¹⁷. Outros sinais eletrocardiográficos que nossos pacientes apresentaram como taquicardia, alterações do segmento ST e onda T. extra-sístolia são achados comuns em casos de miocardite aguda¹⁸⁻²¹.

O ecocardiograma mostrou dilatação de cavidades e hipocinesia na maioria dos casos. Niemen e col²² estudaram 68 pacientes e observaram alterações ecocardiográficas em todos, sendo que o grau e local da hipocinesia variavam com a gravidade do caso. Nos nossos casos com derrame pericárdico, ocorreu diminuição do volume de líquido antes da alta em todos os casos.

O resultado da pesquisa virológica mostrou positividade da cultura em 8 casos; nos outros a comprovação foi apenas pelo teste de neutralização ou pesquisa de anticorpos IgM. Admite-se que o diagnóstico de certeza só deve ser feito com a obtenção do vírus em cultura do miocárdio ou líquido do pericárdio. O diagnóstico é sugestivo quando se obtém isolamento do vírus das fezes, secreção da orofaringe, concomitante com a elevação dos títulos de anticorpos neutralizadores (pelo menos 4 vezes) ou positividade de IgM (1:32)^{13,19, 93}.

Das onze crianças que permaneceram em acompanhamento ambulatorial, sete estão curadas clinicamente e quatro permaneceram com miocardiopatia dilatada. Quigley e col²⁴ acompanharam 23 casos de miocardite aguda e 12 permaneceram com miocardiopatia dilatada. Em estudo multicêntrico no Japão, 40% das miocardites evoluíram com seqüela²⁵.

Nossos pacientes não receberam tratamento com imunossupressores por tempo prolongado. Somente um paciente recebeu corticosteróides durante os cinco primeiros dias de internação. Nossos casos não foram submetidos à biópsia endomiocárdica. O tratamento com azatioprina e prednisona tem sido usado em pacientes com miocardite comprovada por biópsia endomiocárdica, em que se encontra infiltrado linfocitário ativo^{7,26-28}. Em crianças, Mazzieri e col⁹ relataram resultados favoráveis quando foram empregados um dos esquemas: azatioprina e prednisona ou ciclosporina e prednisona, por tempo prolongado.

Alguns autores não observaram significativa porcentagem de cura de pacientes tratados com imunossupressores em comparação com os que não receberam estas drogas^{8,12}. Bowles e col²⁹ descreveram persistência de RNA de enterovírus em miocárdio de corações com miocardiopatia dilatada retirados para transplante.

Na patogênese da miocardiopatia dilatada, Falton⁶ formulou a hipótese de que em alguns casos de miocardite aguda, ocorre persistência de atividade dos linfócitos T levando a cardiomiopatia dilatada. Nestes, haveria persistência do DNA do vírus Coxsackie (demonstrado por hibridização) dentro dos miócitos. A incapacidade de eliminar completamente o vírus é provavelmente determinada geneticamente.

Concluimos que das 16 crianças com miocardite aguda por vírus Coxsackie B foi obtido o tipo B₄ em 9(57%), B₅ em 5(25%), B₁ em 2(12%) e B₃ (5%). Quanto à evolução de pelo menos 1 ano de observação; 7 (43%) estão sem sintomas, 4 (25%) permaneceram com miocardiopatia dilatada, 1 (6%) faleceu e 4 (25%) tiveram alta hospitalar e não seguiram o acompanhamento ambulatorial. Um paciente que apresentou evolução crônica está atualmente assintomático, mas com ECG, radiografia e ecocardiograma ainda pouco alterados. Não observamos diferenças significativas durante a evolução da doença em relação à etiologia pelos diferentes tipos de Coxsackie B.

Em nosso meio são necessários estudos de cooperação multicêntricos como sugere Amorin³⁰, feitos em alguns países.

REFERÊNCIAS

1. Moraes CF – Envolvimento cardíaco na raiva humana: relato de caso. Rev Inst Med Trop São Paulo, 1985; 27: 145-9.
2. Rizoli S, Pinho C, Bittencourt LA, Kiss A – Miocardite no

- primeiro ano e vida. Arq Bras Cardiol, 1985; 45: 185-8.
3. Herdy GVH, Lopes VGS, Oliveira S – Miocardite por sarampo. Arq Bras Cardiol, 1982; 38-115-7.
 4. Góes P, Vasconcelos J, Travassos J – Ocorrência de vírus Coxsackie no Rio de Janeiro An Microbiol (Rio), 1958; 6: 13-35
 5. Góes P, De Paola D, Bruno-Lobo M, Dias L – Miocardite por vSrus Coxsackie A. An Microbiol, 1957; 5: 13-34.
 6. Fallon JT – Myocarditis and dilated cardiomyopathy: different stages of the same disease? In: Waller B – Contemporary Issues in Cardiovascular Pathology. Cardiovas. Clin., 1987; 18: 155-62.
 7. Daly K, Olsen EGJ, Jewit DE – Immunosuppressive therapy in acute inflammatory myocarditis. Circulation, 1981; 64: IV-27 (abstract).
 8. Dec GW, Palácios I, Fallon J, Johnson RA – Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. N Engl J Med. 1985; 312: 885-90.
 9. Mazzieri R, Sniteowsky R, Ebaid M, Pileggi F – Favorable effects of immunosuppressive therapy in children. New Trends in Cardiomyopathy (Italy) (abstract), 1989, 59.
 10. Desa Neto A, Bulhington D, Benchimol A – Coxsackie B_s heart disease. Am J Med. 1980; 60: 295-8.
 11. Costanzo-Nordin MR, O'Connell J, Scanlon P – Myocarditis confirmed by biopsy presenting as acute myocardial infarction. Br Heart J. 1985; 53: 25-9.
 12. Fenoglio J, Ursell P, KeUog C, Weiss M – Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. N Engl J Med. 1983; 308: 12-8
 13. Sainami G, Krompotie E, Slodki S – Adult heart disease due to Coxsackie virus B infection. Medicine, 1968; 47: 133-47
 14. Barson WJ, Craenen J, Bawley R, HUty M – Survival following myocarditis and myocardial calcification associated with infection by Coxsackie virus B_s. Pediatrics, 1981; 68: 79-81
 15. Spodick D – Inflammation in the onset of myocardial infarction. Ann Inter Med. 1985; 102: 699-702.
 16. Spodick D – Infection and infarction. 1986, 81; 661-8.
 17. Jacob JLB, Ciarzon S, Lorga AM, Mareolino D – Miocardite simulando infarto agudo do miocárdio. Relato de caso Arq Bras Cardiol, 1989; 52: 279-81.
 18. Herdy GVH, Lops VGS, Al Odeh C, Drumond S – Mioeardite aguda em crianças. Estudo retrospectivo de 68 necrópsias. Arq Bras Medicina, 1987; 61: 323-6.
 19. Smith WG – Coxsackie B myopericarditis in adults. Am Heart J. 1970; 80: 34-46.
 20. Herdy GVH, Schatzmayr H, Fujita M, Ono IC – Estudo clínico e virológico da miocardite aguda. Arq Bras Cardiol, 1984; 43 (supl 1): 120.
 21. Silva MA, Batlouni M, Magalz H, Boainain E – Miocardiopatias. Arq Bras Cardiol, 1980; 35: 241-56.
 22. Niemen MS, Heikkila J, Karyalainen J – Echocardiography in acute infections myocarditis relation on clinical and electrocardiographic findings. Am J Cardiol, 1984; 53: 331-7.
 23. Reyes M, Lerner AM – Coxsackie myocarditis. Progress in cardiovascular disease. 1985; 27: 373-94.
 24. Quingley PJ, Hichardson HH, Meamy BT – Long-term follow-up of acute myocarditis. Am Heart J. 1987; 8: 39-42.
 25. Kawamura K, Kitama Y, Monta H – Viral and idiopathic myocarditis in Japan: a questionnaire survey. In: Sekiguchi M, Olsen EJ, Goodwin JF – Myocarditis and Related Disorder. Tokyo, Springer Verlag, 1985.
 26. Mason JV, Billingham M, Ricci DR – Treatment of acute inflammatory myocarditis assisted by endomyocardial biopsy. Am J Cardiol, 1980; 45:1037-44.
 27. Mady C, Pereira Barretto AC, Higuchi ML, PUeggi F – Infiltrado linfocitário ativo na miocardiopatia dilatada idiopática. Arq Bras Cardiol, 1986; 47: 243-6.
 28. Arteaga-Fernandez E, Pereira-Barretto AC, Mady C, Bellotti G, Pileggi F – Active lymphocytis in myocarditis: Answer to immunosuppressive drugs. New Trends in Cardiomyopathy (Italy). (Abstract), 126; 1090: 95.
 29. Bowles N, Rose M, Yacoub M, Archard L – Endstage of dilated cardiomyopathy: persistence of enterovirus RNA in myocardium at cardiac transplantation (Em publicação).
 30. Amarin D – Estado atual do estudo das miocardites e da biópsia do endomiocárdio. Arq Bras Cardiol, 1986; 46: 275-81.