

CERTITUDINI ȘI CONTROVERSE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL MIOCARDITELOR VIRALE

Mihaela Mihordea*, V. Toma*, Madelena I. Drăgan**

REZUMAT

Miocarditele virale evoluează cu un tablou clinic proteiform, de la forme asimptomatice până la forme rapid progresive, letale.

Sunt prezentate metodele actuale de diagnosticare a miocarditei acute virale. Dezvoltarea de tehnici noi de detectare și amplificare a acizilor nucleici virali și aplicarea lor la țesutul cardiac obținut prin biopsie endomiocardică furnizează date incitante asupra etiologiei virale a miocarditei și cardiomiopatiei dilatative.

În măsura posibilităților, tratamentul miocarditelor virale trebuie ținut împotriva agenților etiologici specifici implicați. Administrarea de glucocorticoizi în faza acută a miocarditei virale s-a corelat cu deteriorare clinică rapidă. În prezent, terapia cu imunosupresoare nu este recomandată decât dacă pacienții sunt cuprinși în cercetări controlate.

Cuvinte cheie: miocardite virale, diagnostic, tratament.

ABSTRACT

Certainty and controversy in viral myocarditis diagnosis and treatment

Viral myocarditis has a proteiform clinical picture, varying from asymptomatic forms to rapid progressive, lethal forms.

Up-to-date methods of diagnosis of acute viral myocarditis are presented. The development of new techniques of detection and amplification of viral nucleic acids and their applying to the cardiac tissue obtained by endomyocardial biopsy showed incitant data regarding the viral etiology of myocarditis and dilated cardiomyopathy.

As possible, the treatment of viral myocarditis has to be directed against the specific etiological agents implicated. The administration of glucocorticoids in the acute phase of viral myocarditis is correlate with rapid clinical deterioration. Currently, immunosuppressive therapy is not recommended, excepting the situation when the patients are included in controlled studies.

Key words: viral myocarditis, diagnosis, treatment.

Miocarditele virale evoluează cu un tablou clinic proteiform, de la forme asimptomatice până la forme rapid progresive, letale.

Diagnosticul clinic

Diagnosticul de miocardită infecțioasă trebuie luat în considerație când o persoană tânără dezvoltă aritmii sau insuficiență cardiacă inexplicabilă sau când simptomatologia cardiacă se instalează în cursul unei infecții sistemice. Febra, starea generală alterată, artralgiile, simptomatologia tractului respirator superior și durerea toracică pot preceda sau însoți miocardita cu virus Cocksakie, dar aceste simptome nu sunt specifice (SEE, 1991). Se întâlnesc frecvent tahicardia supraventriculară și extrasistolia ventriculară. Aritmiile traduc interesarea certă a sistemului de conducere și sunt responsabile de producerea morții subite la pacienții cu miocardită. Miocardita poate mima infarctul miocardic acut (DEC, 1992). În miocardita acută, poate fi prezentă sau nu pericardita simptomatică.

Diagnosticul de miocardită necesită un grad înalt de suspiciune. La copii, miocardita este adeseori doar o manifestare în cadrul unei infecții sistemice fulminante. Interesarea pulmonară, hepatică și a sistemului nervos central, coagularea intravasculară diseminată și colapsul pot masca semnele clinice ale afectării cardiace. Recunoașterea miocarditei poate fi dificilă la copiii mai mari și la adulți,

când survine ca o manifestare în cadrul infecției sistemice. Chiar și atunci când predomină semnele și simptomele cardiace, stabilirea fermă a diagnosticului poate fi dificilă.

Modificările electrocardiografice

Modificările electrocardiografice nespecifice ale segmentului ST și undei T sunt frecvent citate ca semn prezumptiv de miocardită. Clasic, în miocardită se înregistrează supradenivelarea segmentului ST și inversarea undei T, care, de obicei, dispar în 1 - 2 luni, fără apariția de undă Q sau undă R amputată (KARJALAINEN).

Gradul supradenivelării segmentului ST și extinderea și persistența în timp a inversiunii undei T se corelează cu eliberarea de enzime miocardice, reflectând întinderea necrozei celulare. Asemenea modificări ale segmentului ST și undei T apar și în alte circumstanțe cum ar fi febra, hipoxia, tahicardia, tulburările electrolitice, fiind frecvente în infecțiile virale necomplicate din copilărie. Tahicardia disproporționat de mare în raport cu febra, aritmiile ventriculare și supraventriculare, tulburările de conducere atrioventriculare și intraventriculare pot fi semne revelatoare de miocardită.

MORGERA (1992) descrie la 45 pacienți cu miocardită acută asocierea supradenivelării segmentului ST cu prezența undei Q ca semn revelator al evoluției fulminante. Complexele QRS anormale și prezența blocului de ramură stângă (BRS) indică un risc crescut de moarte subită cardiacă.

*Dr. Mihaela Mihordea, Dr. Valeriu Toma - Spitalul Clinic de Urgență "Floreasca", București

**Prof. Dr. Madelena I. Drăgan - Clinica de Bolii Infecțioase III - Pediatrie - "Colentina", U.M.F. "Carol Davila", București

Cercetarea enzimelor miocardice și a anticorpilor anticardiaci

În miocardita acută enzimele cardiace pot fi crescute și se mențin așa timp de câteva zile.

Fracțiunea MB a creatinkinazei este frecvent crescută la pacienții cu miocardită acută și supradenivelare semnificativă a segmentului ST (KARJALAINEN, 1993).

Nivelele serice crescute de **troponină T**, o componentă a aparatului contractil miocitar, reprezintă un indicator mai specific de necroză miocitară și par a fi utile în diagnosticul miocarditei.

În plus, au fost detectați la pacienții cu miocardită o varietate de **anticorpi anticardiaci**, iar prezența lor în titluri înainte pare a fi un semn de prognostic nefavorabil. Totuși, utilitatea clinică a acestor teste rămâne a fi demonstrată.

Ecocardiografia

Ecocardiografia este utilă în detectarea și cuantificarea funcției sistolice alterate. Sunt observate frecvent inflamația și edemul care pot produce îngroșarea locală a miocardului și anomalii ale motilității regionale. Examinările repetate ecocardiografice pot fi utile în urmărirea evoluției miocarditei. Anomaliile persistente ale motilității și dilatația ventriculară sugerează dezvoltarea unei miocardite cronice sau a cardiomiopatiei dilatative și impun biopsia endomiocardică.

Explorările radioizotopice

Dintre explorările radioizotopice, administrarea **anticorpilor antimiozină marcați cu indium - 111** constituie o tehnică promițătoare pentru diagnosticul miocarditei. Ea detectează necroza miocardică mai mult decât inflamația, dar pare a fi mai sensibilă pentru diagnosticul miocarditei decât biopsia endomiocardică (DEC, 1990; NAKATA, 1992). Captarea miocardică crescută este observată la aproape toți pacienții cu miocardită care au biopsii endomiocardice pozitive, dar este observată de asemenea și la mulți pacienți cu biopsii negative. O scintigrafie negativă cu anticorpi antimiozină marcați cu indium - 111 este înalt predictivă pentru o biopsie endomiocardică negativă (DEC, 1990). Totuși, acest test cu sensibilitate înaltă este lipsit de specificitate.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN)

RMN reprezintă o metodă sensibilă de detectare a miocarditei acute virale sau idiopatie (GAGLIARDI, 1991). Rezultatele RMN se corelează perfect cu rezultatele ecocardiografiei și ale scintigrafiei cu anticorpi antimiozină marcați cu indium - 111.

Biopsia endomiocardică și cercetări virusologice

Realizarea puncției miocardice și biopsiei endomiocardice reprezintă astăzi tehnici uzuale, bazate pe introducerea unui cateter într-o venă sistemică, pe cale transtoracică sau în timpul intervenției chirurgicale pentru o afecțiune cardiacă dobândită sau congenitală. În centrele specializate, rata

complicațiilor în cazul procedurii intravasculare este sub 1%; cea mai frecventă complicație este hemopericardul (necesitând rareori toracotomie), iar cea mai serioasă este perforația cordului.

Diagnosticul pozitiv de miocardită pe baza puncției miocardice necesită prezența **infiltratului inflamator** și a **necrozei** sau a **leziunilor degenerative miocitare**. Infiltratul inflamator este de obicei de natură limfocitară, este ușor de identificat și se pretează la o semicuantificare pe secțiunile de rutină; unii autori au sugerat folosirea **antigenului leucocitar comun** la cuantificarea numărului limfocitelor, dar acest lucru nu pare să fie necesar. Alterările miocitelor pot îmbrăca diferite forme: necroză francă, vacuolizare sau fragmentare și sunt apreciate mai bine pe secțiuni longitudinale. Prezența edemului nu se va folosi ca criteriu de diagnostic pentru miocardită. Dacă este prezentă, fibroza trebuie cuantificată (ușoară, moderată, severă) și descrisă (interstițială, endocardială sau de înlocuire).

Pentru biopsii succesive se vor folosi următorii termeni de diagnostic, cu referire la primul examen microscopic:

- **miocardită persistentă**, dacă se păstrează leziunile miocitare și inflamația
- **miocardită în rezoluție sau în curs de vindecare**, dacă aceste modificări sunt reduse substanțial
- **miocardită vindecată**, dacă nu mai sunt modificări.

FENOGLIO și colab. au grupat cazurile de miocardită în acute, rapid progresive și cronice, găsind o corelație bună între aceste tipuri și evoluția clinică.

Evaluarea biopsiei endomiocardice în raport cu verificarea histologică post-mortem variază pe diverse loturi de la 16% la 100% (VASILJEVIC, 1990; HERSKOWITZ, 1993). Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă inexplicabilă și miocardită acută dovedită prezintă rezultate pozitive variabile între 2% și 80% din cazuri la biopsia endomiocardică (PETERS, 1991). În interpretarea tuturor acestor investigații în momentul actual trebuie luați în considerație numeroși factori, care fac interpretarea dificilă: erori de tehnică, variabilitatea momentului biopsiei în raport cu debutul bolii. Un progres în evaluarea actuală a miocarditelor îl constituie criteriile Dallas de diagnostic al miocarditei.

Tehnicele de colorație imunohistochimică asociate cu examenul electronomicroscopic ameliorează posibilitățile de diagnostic prin biopsie endomiocardică, evidențiind liza focală sau difuză a miofibrilelor (XIE, RAO, 1994).

O leziune mică unică poate evolua cu o aritmie fatală dacă este localizată în sistemul de conducere al cordului.

În faza acută a miocarditei enterovirale există necroză miocitară, dar infiltratul limfocitar cerut de criteriile Dallas este absent.

Evoluția miocarditei este de asemenea variabilă: la unii pacienți cu miocardită acută idiopatică sau enterovirală, anomaliile histopatologice se pot remite în 1 - 2 luni de la debut (BILLINGHAM, 1990).

Cardiomiopatia dilatativă poate reprezenta, cel puțin în unele cazuri, stadiul final al miocarditei virale (FRIMAN, 1993). În biopsiile seriate de la pacienții cu miocardită acută cu evoluție la cardiomiopatie dilatativă, se evidențiază prezența ARN enteroviral (WEISS, 1992).

Certitudinea etiologiei virale necesită izolarea virusului sau demonstrarea prezenței proteinelor virale sau acizilor nucleici în miocard. Exceptând miocardita neonatală și miocardita la pacienții imunocompromiși, virusurile au fost rareori izolate din țesutul cardiac. Detectarea proteinelor virale este dificilă, în primul rând deoarece lipsa de

specificitate a condus la rezultate fals-pozitive, dar folosirea antiserului față de proteinele purificate ale capsidei virusului Coxsackie produs prin tehnologie de ADN recombinat poate depăși această dificultate. În prezent, diagnosticul miocarditei virale se bazează pe izolarea virusului din alte produse (scaun), demonstrarea creșterii titrului anticorpilor în dinamică de peste 4 ori la seruri pereche recoltate în faza acută și în convalescența bolii sau demonstrarea unui titru înalt de anticorpi virali specifici IgM în ser (SEE, 1991). Aceste date furnizează numai dovada circumstanțială a cauzei miocarditei și ele trebuie interpretate cu discernământ datorită prevalenței infecțiilor asimptomatice prin aceiași agenți etiologici ai miocarditelor virale. Într-un studiu prospectiv, 26% din pacienții fără miocardită au avut dovada serologică a infecției cu agenți incriminați în etiologia miocarditei.

Dezvoltarea de tehnici noi de detectare și amplificare a acizilor nucleici virali și aplicarea lor la țesutul cardiac obținut prin biopsie endomiocardică furnizează acum date incitante asupra etiologiei virale a miocarditei și cardiomiopatiei dilatative (SCHWAIGER, 1993). Fragmentele clonate de ADN complementare la diferite regiuni ale genomului enteroviral servesc pentru: reacții specifice de tip, sonde de hibridizare, reacția PCR capabilă de detectarea sau amplificarea secvențelor de acid nucleic a unui virus specific (virus Coxsackie B₁) sau a majorității enterovirusurilor.

Hibridizarea in situ, deși ceva mai puțin sensibilă decât PCR, are avantajul identificării celulelor specifice care sunt infectate în timp ce PCR poate crește sensibilitatea testului până la 1 - 10 genomuri virale pe miligram de țesut. ARN enteroviral a fost detectat la aproximativ 25% din probele pacienților cu miocardită și la 15 - 19% din pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. Trebuie menționată o proporție mare de cazuri în care virusurile Coxsackie erau implicate serologic, dar rezultatele prin hibridizare in situ au fost negative. Mai mult, celulele care conțineau ARN enteroviral proveneau din alte zone decât miocardul (EASTON, 1988). De asemenea, ARN enteroviral a fost detectat prin PCR în țesutul cardiac al pacienților cu o varietate de alte afecțiuni, inclusiv din cordul normal (WEISS, 1992). Toate aceste rezultate pun în discuție specificitatea testelor, sensibilitatea și validitatea probelor histopatologice, ca și semnificația patogenică a ARN enteroviral în absența inflamației sau necrozei. Interpretarea acestor rezultate este și mai problematică în prezența familiei herpesvirusurilor, care persistă obișnuit în persoane normale, fiind prezente chiar în torrentul sangvin (SCHONIAN, 1993).

O mare varietate de boli neinfecțioase și agenți pot mima miocardita infecțioasă și produce sindroame clinice identice (Tabelul 1).

Feocromocitom
Peripartum
Indusă de radiații
Indusă medicamentos (mecanism toxic direct)
Cocaină
Alcool
Emetină
Catecolamine
Arsenic
Ciclofosfamidă
Daunorubicină
Adriamicină
Indusă medicamentos (hipersensibilizare)
Metildopa
Sulfonamide
Tetraciclina
Înțepături de scorpion, viespe și păianjen
Agenți încă neidentificați
Boala Kawasaki
Miocardita cu celule gigante
Sarcoidoză

Tratamentul miocarditelor virale

În măsura posibilităților, tratamentul miocarditelor virale trebuie ținut împotriva agenților etiologici specifici implicați.

Concluziile studiilor efectuate pe modele murine cu miocardită virală Coxsackie B₃ subliniază importanța repaosului la pat în cadrul terapiei.

Asigurarea aportului adecvat de oxigen, evitarea și tratarea hiperhidratării atunci când apare, precum și monitorizarea în cazul dezvoltării aritmiilor ventriculare, constituie terapia adjutantă uzuală. Cazurile severe de miocardită pot necesita tehnici de resuscitare în caz de stop cardiac (MORENO-CABRAL, 1992).

Cei mai mulți pacienți cu miocardită virală se restabilesc complet, dar factorii care predispun anumiți pacienți la o evoluție nefavorabilă nu sunt cunoscuți. Administrarea de glucocorticoizi în faza acută a miocarditei virale s-a corelat cu deteriorare clinică rapidă, iar efectele lor nedorite au fost clar demonstrate în faza acută a infecției cu virus Coxsackie la șoareci. În unele studii necontrolate, unii pacienți cu miocardită dovedită prin biopsie endomiocardică sau prin scintigrafie cu galiu pozitivă, cărora li s-au administrat agenți imunosupresori, au prezentat o ameliorare, în timp ce la alți pacienți nu a survenit nici o ameliorare, iar interpretarea cazurilor comunicate și a studiilor necontrolate este foarte dificilă, deoarece mulți pacienți cu miocardită acută se vindecă spontan (CHAN, 1991).

Din datele studiului double-blind randomizat al imunosupresiei în miocardite, efectuat de American Myocarditis Trial, reiese că administrarea de prednison și ciclosporină comparativ cu placebo nu s-a soldat nici cu efecte favorabile, dar nici cu efecte nefavorabile. Pe modele animale, terapia precoce cu ciclosporină sau alți agenți imunosupresori sau cu agenți antiinflamatori a produs extinderea leziunii miocardice în mai multe studii. În alte studii, terapia cu imunosupresoare a crescut mortalitatea, dar a scăzut leziunile anatomo-patologice cardiace când a fost administrată în timpul primelor 3 săptămâni după infecția experimentală, după acest interval nemaipărând nici un efect benefic. Un nou agent antiviral WIN 54954, a arătat efecte promițătoare

Tabelul 1 **Cauze neinfecțioase de miocardită (SAVOIA, OXMAN, 1995)**

Boli autoimune
Lupus eritematos sistemic
Scleroză sistemică
Artrită reumatoidă
Dermatomiozită/polimiozită
Boală Still
Tireotoxicoză
Purpură trombocitopenică

pe modele animale cu miocardită virală cu virus Coxsackie B₃, dar datele în patologia umană sunt în studiu.

În prezent, terapia cu imunosupresoare nu este recomandată decât dacă pacienții sunt cuprinși în cercetări controlate. Agenții antivirali eficienți împotriva celor mai frecvente virusuri sunt însă în experiment și necesită studii suplimentare.

BIBLIOGRAFIE

1. Beck M.A., Esworthy R.S., HO Y.S. et al.: Glutathione peroxidase protecte mice from viral - induced myocarditis - *FASEB J.* 1998, 12 (12), 1143 - 9.
2. Billingham M.E.: The safety and utility of endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents, *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990, 15, 443 - 5.
3. Colston J.T., Chandrasekar B., Freeman G.L.: Expression of apoptosis - related proteins in experimental Coxsackievirus myocarditis, *Cardiovasc. Res.* 1998, 38 (1), 158 - 68.
4. Drăgan Madalena, Mihordea Mihaela: Actualități și controverse în diagnosticul și tratamentul miocarditelor virale. În: *Drăgan Madelena (sub red.) - Actualități în boli infecțioase, Ed. Viața Medicală Românească, 1998, București, pag. 57 - 61*
5. Friedrich M.G., Strohm O., Schulz - Menger J. et al.: Contrast media - enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis, *Circulation* 1998, 97 (18), 1802 - 9.
6. Frustaci A. et al.: Fatal measles myocarditis, *Cardiologia*, 1990, 35, 347 - 9.
7. Hyppia T.: Etiologic diagnosis of viral heart disease, *Scand. J. Infect. Dis.*, 1993, 88 (Suppl.), 25 - 31
8. Jonas M., Hod H.: Is immunosuppressive treatment an option for myocarditis? *Isr. J. Med. Sci.* 1997, 33 (11), 762 - 6.
9. Kitaura Y., Deguchi H., Ukimura A. et al.: Clinicopathological features of influenza myocarditis and pericarditis. *Nippon Rinsho.* 1997, 55 (10), 2706 - 13
10. Maish B. et al.: Cytomegalovirus associated inflammatory heart muscle disease, *Scand. J. Infect. Dis.* 1993, 88, 135 - 48.
11. Mandell G., Bennett J., Dolin R.: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, *Fourth edition*, 1995, Churchill Livingstone.
12. Matsumori A.: The use of cytokine inhibitors. A new therapeutic insight into heart failure. *Int. J. Cardiol.* 1997, 62 Suppl. 1, S 3 - 12.
13. Nishio R., Matsumori A., Shioi T. et al.: Denopamine, a beta 1-adrenergic agonist, prolongs survival in a murine model of congestive heart failure induced by viral myocarditis: suppression of tumor necrosis factor - alpha production in the heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998, 32 (3), 808 - 15.
14. Schowengerdt K.O., Ni J., Denfield S.W. et al.: Association of parvovirus B 19 genome in children with myocarditis and cardiac allograft rejection: diagnosis using the polymerase chain reaction. *Circulation*, 1997, 96 (10), 3549 - 54
15. Seko Y., Takahashi N., Azuma M. et al.: Expression of costimulatory molecule CD40 in murine heart with acute myocarditis and reduction of inflammation by treatment with anti - CD40L/B7-1 monoclonal antibodies. *Circ. Res.* 1998, 83 (4), 463 - 9
16. Seko Y., Takahashi N., Azuma M. et al.: Effects of in vivo administration of anti-B7-1/B7-2 monoclonal antibodies on murine acute myocarditis caused by Coxsackievirus B3, *Circ. Res.* 1998, 82 (5), 613 - 8.
17. Seko Y., Takahashi N., Yagita H. et al.: Expression of cytokine mRNAs in murine hearts with acute myocarditis caused by Coxsackievirus B3, *J. Pathol.* 1997, 183 (1), 105 - 8.
18. Sherry B., Torres J., Blum M.A.: Reovirus induction of and sensitivity to beta interferon in cardiac myocyte cultures correlate with induction of myocarditis and are determined by viral core proteins. *J. Virol.* 1998, 72 (2), 1314 - 23.
19. Sole M.J., Lui P.: Viral myocarditis: A paradigm for understanding the pathogenesis and treatment of dilated cardiomyopathy, *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992, 22 (Suppl. A), 99A - 105 A.
20. Zhang H., Soteriou B., Knowlson S. et al.: Characterisation of genomic RNA of Coxsackievirus B3 in murine myocarditis: reliability of direct sequencing of reverse transcription - nested polymerase chain reaction products. *J. Virol. Methods*, 1997, 69 (1 - 2), 7 - 17.
21. Yamamoto N., Shibamori M., Ogura M. et al.: Effects of intranasal administration of recombinant murine interferon - gamma on murine acute myocarditis caused by encephalomyocarditis virus, *Circulation*, 1998, 97 (10), 1017 - 23.
22. Waagner D.C., Murphy T.V.: Varicella myocarditis, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1990, 9, 360 - 3.