

Miocardite Lúpica. A Propósito de um Caso Clínico [89]

SUSANA COSTA, FÁTIMA FRANCO, PEDRO MONTEIRO, LUÍS OLIVEIRA, HENRIQUE VIEIRA, LUÍS GARRIDO,
LINO GONÇALVES, HENRIQUE GOMES, MÁRIO CAMPOS, LUÍS A. PROVIDÊNCIA

Unidade de Tratamento de Insuficiência Cardíaca Avançada, Serviço de Cardiologia e Serviço de Nefrologia
dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Rev Port Cardiol 2005 ;24(10): 1247-1257

RESUMO

A miocardite é uma das múltiplas possíveis formas de envolvimento cardíaco no lúpus eritematoso sistémico (LES). A sua apresentação clínica varia desde situações assintomáticas e autolimitadas até insuficiência cardíaca fulminante que pode conduzir à morte. O tratamento é, na maioria dos casos, apenas de suporte. Os autores apresentam um caso clínico de miocardite lúpica.

Palavras-Chave

Lúpus eritematoso sistémico; Miocardite

ABSTRACT

Lupus Myocarditis. Case Report

Myocarditis is one of the many possible forms of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. Its clinical presentation ranges from asymptomatic patients with self-limited disease to fulminant heart failure that can lead to death. In most cases treatment consists of supportive care only. The authors present the case of a patient with lupus myocarditis.

Key words

Systemic lupus erythematosus; Myocarditis

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença auto-imune multissistémica que envolve o coração em 30-50% dos casos. Apesar de o local mais frequentemente envolvido ser o pericárdio, todas as estruturas cardíacas podem estar afectadas, o que no caso do miocárdio tem tradução clínica em aproximadamente 10% dos doentes.

A apresentação clínica da miocardiopatia/miocardite lúpica vai desde situações assintomáticas, passando por quadros mais ou menos graves de insuficiência cardíaca e culminando, por vezes, em morte súbita.

O diagnóstico baseia-se numa forte suspeição clínica associada nomeadamente a marcadores séricos de necrose miocárdica, exames imagiológicos e biópsia endomiocárdica.

O tratamento é maioritariamente de suporte mas, nos casos mais graves, pode exigir suporte

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disease with cardiac involvement in 30-50% of cases. The pericardium is most often affected, but all cardiac structures may be involved; in the case of the myocardium, there are clinical manifestations in 10% of cases.

The clinical presentation of lupus cardiomyopathy or myocarditis ranges from asymptomatic patients to heart failure of varying severity and can result in sudden death.

Diagnosis is based on strong clinical suspicion associated with serum markers of myocardial necrosis, imaging studies, and endomyocardial biopsy.

Treatment in most cases is supportive, but in the most severe cases mechanical circulatory support or even heart transplantation may be required.

circulatório mecânico ou mesmo transplante cardíaco.

Seguidamente apresenta-se um caso clínico de miocardite lúpica.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 17 anos, caucasiana, estudante, natural e residente em Coimbra, recorreu ao Serviço de Urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) no dia 16-07-03 por apresentar um quadro clínico, com duas semanas de evolução, caracterizado por cansaço e dispneia em repouso associados a tosse seca. Nesse mesmo dia ficou internada na Unidade de Tratamento de Insuficiência Cardíaca Avançada (UTICA) com o diagnóstico de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) descompensada classe IV da *New York Heart Association* (NYHA).

Dos antecedentes pessoais realçam-se LES (diagnosticado em 1997), nefropatia lúpica caracterizada por glomerulonefrite proliferativa difusa e nefrite intersticial (diagnosticada em 1997), Insuficiência Renal Crónica em programa tri-semanal de hemodiálise (desde 2000) e Hipertensão Arterial (HTA). Estava medicada com metilprednisolona 8 mg po lid, irbesartan 75 mg po lid, Complexo B po lid e Cálcio 2 comp. po lid. Referia uma alimentação equilibrada e ausência de hábitos tabágicos ou alcoólicos. Relativamente à história ginecológica tratava-se de uma doente com algum atraso do desenvolvimento, não tendo ainda apresentado a menarca. Como antecedentes familiares de realçar apenas uma tia materna com conectivopatia não especificada.

O exame físico mostrou a presença de uma doente consciente, orientada e colaborante, com índice de massa corporal de 14,9 kg/m² (peso de 31 kg e 1,44 m de altura), apirética, com ligeira palidez e desidratação cutaneomucosas e tensão arterial (TA) de 139/80 mmHg. O exame torácico revelou uma auscultação cardíaca rítmica, sem sopros, com frequência (FC) de 124/minuto e uma auscultação pulmonar (AP) com murmúrio vesicular simétrico, fervores inspiratórios bi-basais, frequência (FR) 30/minuto. O abdómen apresentava-se globoso e sem circulação colateral; com hepatomegália mole, regular, indolor e palpável 2 cm abaixo do rebordo costal na linha medioclavicular; macicez nos flancos e timpanismo central, com onda ascítica positiva; ruídos hidroaéreos normais. Os membros inferiores (MI) apresentavam edema mole (Godet +).

The authors present the case of a patient with lupus myocarditis.

CASE REPORT

A 17-year-old female, white, a student, born and resident in Coimbra, was admitted to the emergency room of Coimbra University Hospital on July 16, 2003 with a clinical setting of 2 weeks' evolution of fatigue, dyspnea at rest and dry cough. On the same day she was admitted to the Advanced Heart Failure Treatment Unit with a diagnosis of decompensated heart failure, class IV of the New York Heart Association (NYHA).

Personal history included SLE (diagnosed in 1997), lupus nephropathy with diffuse proliferative glomerulonephritis and interstitial nephritis (also diagnosed in 1997), chronic renal failure and three-weekly hemodialysis since 2000, and hypertension. She was being medicated with 8 mg oral methylprednisolone, 75 mg oral irbesartan, oral B-complex and calcium 2 supplements, all once daily. Her diet was balanced and she did not smoke or consume alcohol. In gynecological terms, she presented retarded development, not having reached menarche. The only relevant family history was a maternal aunt with unspecified connective tissue disease.

Physical examination showed the patient to be conscious, alert and cooperative, with a body mass index of 14.9 (weight: 31 kg, height: 1.44 m), no fever, slight pallor and mucocutaneous dehydration, and blood pressure (BP) of 139/80 mmHg. Cardiac auscultation revealed a regular heart beat, with no murmurs, and a heart rate (HR) of 124/min; pulmonary auscultation revealed symmetrical breath sounds, bibasilar inspiratory rales, and a respiratory rate of 30/min. The patient's abdomen was distended, without collateral circulation; soft, regular, non-painful hepatomegaly was palpable 2 cm below the ribcage at the midclavicular line; bulging flanks and central tympanites, with positive ascitic wave; normal bowel sounds. Lower limbs presented pitting edema.

Initial laboratory tests revealed alterations in renal function, with creatinine 8.0 mg/dl and blood urea nitrogen (BUN) 74 mg/dl, mild pancytopenia with normocytic anemia (leukocytes 3.0 x 10⁹/l, erythrocytes 3.6 x 10¹²/l, hemoglobin 10.3 g/dl, platelets 127 x 10⁹/l), positive antinuclear antibodies with homogeneous pattern, elevated levels of anti-ds-DNA anti-

Dos exames laboratoriais efectuados inicialmente destacam-se as alterações da função renal com creatinina 8,0 mg/dl e azoto ureico (AU) 74 mg/dl, pancitopenia discreta com anemia normocítica (leucócitos 3,0 G/L, eritrócitos 3,6 T/L, hemoglobina 10,3 g/dl, plaquetas 127 G/L), anticorpos antinucleares positivos (ANA +) com padrão homogéneo, elevação do título de Ac. ANTI-ds-DNA (>50), Ac. ANTI-nDNA positivo, diminuição dos níveis do complemento (C3 0,23 g/L e C4 0,04 g/L) e aumento do *brain natriuretic peptide* (BNP) (2120 pg/ml). Os restantes valores laboratoriais, nomeadamente marcadores de função hepática, ionograma sérico e proteína C reactiva encontravam-se dentro da normalidade.

A radiografia do tórax apresentava um aumento do índice cardiotorácico e congestão pulmonar bilateral mais acentuada nas bases; o electrocardiograma (ECG) mostrava ritmo sinusal (RS) com frequência de 110/minuto, critérios de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), desvio esquerdo do eixo eléctrico, má progressão da onda R de V1-V3 e onda T negativa em DI, aVL, V5 e V6; o ecocardiograma revelava de significativo «Ventrículo esquerdo (VE) com alargamento ligeiro e depressão severa da função sistólica global, fracção de ejeção (FEVE) de $\pm 15\%$, septo interventricular com movimento paradoxal e hipertrofia ligeira da parede posterior. Válvula aórtica (VAo) com deficiente coaptação, regurgitação de grau ligeiro, válvula mitral (VM) espessada com regurgitação ligeira. Presença de derrame pericárdico circunferencial de grau moderado a severo» (ver *Figs. 1, 2 e 3*).

A doente iniciou terapêutica com levosimendan em perfusão 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 10 minutos seguidos de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante ± 24 h, enalapril 2,5 mg po 2 id (aumentado progressivamente até 10 mg po 2id), carvedilol 3.125 mg po 2id (aumentado progressivamente até 12.5 mg po 2id), digoxina 0,125 mg po 48/48 h, aminofilina 1 amp. iv 12/12 h (suspensa ao 3.º dia de internamento), metilprednisolona 16 mg po lid, omeprazol 40 mg iv 12/12 h (ao 3.º dia passou a 20 mg po lid), amiodarona 300 mg iv administração única (2.º dia), amiodarona 200 mg po lid (2.º-7.º dia), sulfato de magnésio 20% 1 amp. IV administração única (2.º dia) e glóbulos vermelhos 1U IV administração única (2.º dia). Durante o internamento foi submetida a sessões diárias de hemodiálise.

bodies (>50), positive anti-nDNA antibodies, reduced complement levels (C3 0.23 g/l and C4 0.04 g/l) and elevated brain natriuretic peptide (BNP) (2120 pg/ml). Other laboratory values, including liver function markers, serum ionogram and C reactive protein, were within normal limits.

The chest X-ray showed increased cardiothoracic index and bilateral pulmonary congestion, more marked in the bases; the ECG showed sinus rhythm (SR) with HR of 110/min, left ventricular hypertrophy (LVH) criteria, left axis deviation, poor progression of the R wave in V1-V3 and negative T wave in DI, aVL, V5 and V6. The echocardiogram revealed slight dilatation of the left ventricle (LV) with severely impaired global systolic function, ejection fraction (LVEF) of 15%, paradoxical ventricular septal motion and mild posterior wall hypertrophy; aortic valve with poor coaptation and mild regurgitation; thickened mitral valve with mild regurgitation; and moderate to severe circumferential pericardial effusion (see *Figs. 1, 2 and 3*).

Therapy was initiated with 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ levosimendan in perfusion for 10 minutes, then 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for 24h, 2.5 mg oral enalapril (rising progressively to 10 mg) and 3.125 mg oral carvedilol (rising to 12.5 mg), both twice daily, 0.125 mg oral digoxin every 48 hours, one vial iv aminophylline every 12 hours (suspended on the third day of hospitalization), 16 mg oral methylprednisolone once daily, 40 mg iv omeprazole every 12 hours (reduced to 20 mg orally once daily on the third day), a bolus of 300 mg iv amiodarone (2nd day), followed by 200 mg orally once daily (2nd-7th day), one ampoule of 20% magnesium sulfate in a single iv administration (2nd day), and one unit of red blood cells in a single iv administration (2nd day). The patient underwent daily hemodialysis during hospitalization.

Evolution was favorable, with no complications except for an episode of tachyarrhythmia due to atrial fibrillation (ventricular rate 140/min) on the second day of hospitalization, which reverted to sinus rhythm after administration of amiodarone. The patient reported reduced fatigue on the second day and by the third there was clear clinical improvement: no orthopnea, BP 110/70 mmHg, HR 95/min, with murmur on pulmonary auscultation, no hepatomegaly or lower limb edema. Her weight on discharge was 28.5 kg.

A evolução foi favorável e não ocorreram complicações à exceção de um episódio de taquiarritmia por fibrilhação auricular (com frequência ventricular de 140/minuto) no 2.º dia de internamento que converteu a ritmo sinusal após administração de amiodarona. Ao 2.º dia a doente referia uma diminuição do cansaço e ao 3.º dia era já evidente uma melhoria clínica significativa: ausência de ortopneia, TA 110/70 mmHg, FC 95/minuto, AP sem estase, ausência de hepatomegália e MI sem edemas. O peso à saída era de 28,5 kg.

Os exames complementares de diagnóstico confirmaram também a boa evolução: analiticamente creatinina 5,5 mg/dl com BUN 54 mg/dl, normalização do hemograma, BNP 1670 pg/ml; radiologicamente ausência de congestão pulmonar; o ECG mostrou RS 75/minuto e restantes parâmetros sobreponíveis aos da entrada.

A doente teve alta a 25-07-03, melhorada (classe II NYHA) e medicada com carvedilol 12,5 mg po 2id, enalapril 10 mg po 2id, digoxina 0,125 mg po em dias alternados, AAS 100 mg po 1id, metilprednisolona 16 mg po 1id, complexo B e cálcio nas doses habituais.

Em 28-11-2003 foi reavaliada em consulta de seguimento apresentando-se clinicamente compensada. Os exames realizados revelaram: Angiografia de Radionuclídeos (ARN) – «FEVE normal (66 %), o mesmo sucedendo com os restantes parâmetros analisados»; Ecocardiograma – «cavidades direitas e esquerdas de dimensões normais; VE com boa função sistólica global e FEVE de 58 %; VAo com discreta fibrose das cúspides e insuficiência de grau ligeiro; restantes estruturas valvulares sem alterações de relevo; pericárdio de características normais».

Na última consulta a 23-7-2004 mantinha-se clinicamente bem, em classe II da NYHA. Os últimos exames mostraram: ECG - RS 80/minuto, HVE, sem outras alterações; ARN – «FEVE normal (58 %), embora se observe redução da FE regional a nível do septo»; Ecocardiograma – «FEVE 53 %, VAo e VM com ligeira fibrose e insuficiência mínima, derrame pericárdico muito ligeiro sem compromisso hemo-dinâmico» (ver *Figs. 4, 5 e 6*). Saiu medicada com carvedilol 6,25 mg po 2id, enalapril 2,5 mg po 2id, prednisolona 5 mg po 1id e omeprazol 20 mg po 1id.

Actualmente encontra-se em lista de espera para transplante renal.

Diagnostic exams confirmed the patient's favorable evolution: creatinine 5.5 mg/dl and BUN 54 mg/dl, normal hemogram, BNP 1670 pg/ml; no pulmonary congestion on X-ray; ECG showed sinus rhythm with HR 75/min; other parameters were similar to those on admission.

The patient was discharged on 07/25/03, showing improvement in functional class (NYHA class II) and medicated with 12.5 mg carvedilol and 10 mg enalapril twice daily, 0.125 mg digoxin every other day, 100 mg aspirin and 16 mg methylprednisolone once daily, and B-complex and calcium in the previous doses.

She was reassessed in a follow-up consultation on 11-28-2003 and found to be clinically compensated. The exams performed at that time revealed: radionuclide angiography (RNA) – left ventricular ejection fraction normal (66 %), as were the other parameters assessed; echocardiogram – right and left chambers of normal dimensions; good left ventricular global systolic function and LVEF 58 %; aortic valve with slight fibrosis of the cusps and mild regurgitation; other valve structures without significant abnormalities; pericardium normal.

At the last consultation on 7-23-2004, the patient remained clinically well, in NYHA class II. The latest exams showed: ECG – sinus rhythm 80/min, LVH, no other abnormalities; RNA – LVEF normal (58 %), although reduced regional EF at the septum; echocardiogram – LVEF 53 %, aortic and mitral valves with slight fibrosis and minimal regurgitation, very slight pericardial effusion with no hemodynamic compromise (see *Figs. 4, 5 and 6*). She was prescribed 6.25 mg carvedilol and 2.5 mg enalapril twice daily, and 5 mg prednisolone and 20 mg omeprazole once daily.

The patient is currently on the waiting list for renal transplantation.

DISCUSSION

Systemic lupus erythematosus is a multi-system autoimmune disease characterized by widespread inflammation of blood vessels and connective tissue. Cardiac involvement varies in different series but its prevalence is estimated at 30-50 %, and may affect all the parts of the heart, including the pericardium, conduction system, myocardium, valves and coronary arteries ^(1,2).



Fig. 1 Janela subcostal.

Fig. 1 Subcostal view.

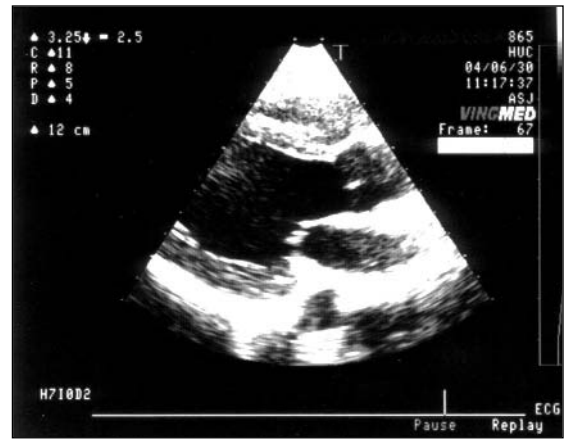


Fig. 4 Janela paraesternal/eixo longo.

Fig. 4 Long axis parasternal view.



Fig. 2 Janela paraesternal/eixo curto (ao nível dos músculos papilares).

Fig. 2 Short axis parasternal view (at the papillary muscles).

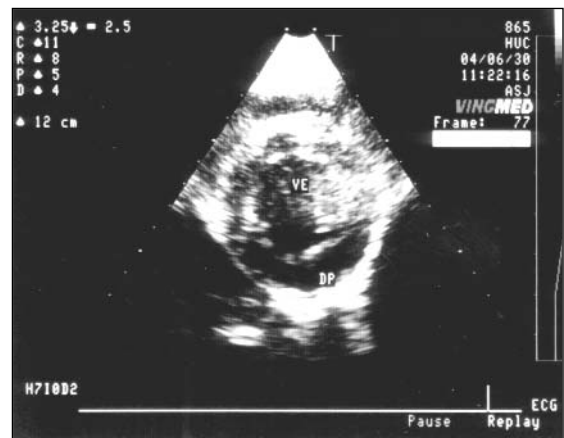


Fig. 5 Janela paraesternal/eixo curto (ao nível dos músculos papilares).

Fig. 5 Short axis parasternal view (at the papillary muscles).

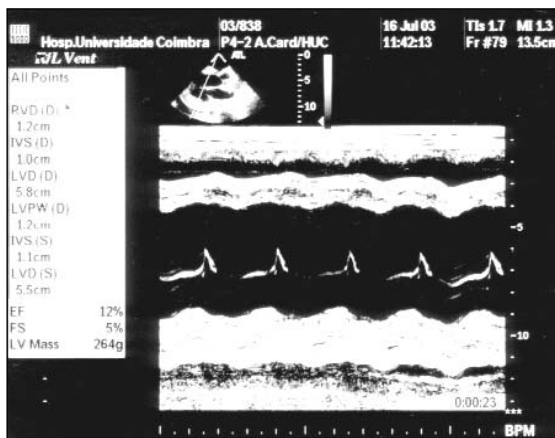


Fig. 3 Eixo paraesternal longo em Modo M.

Fig. 3 Long axis parasternal view in M-mode.

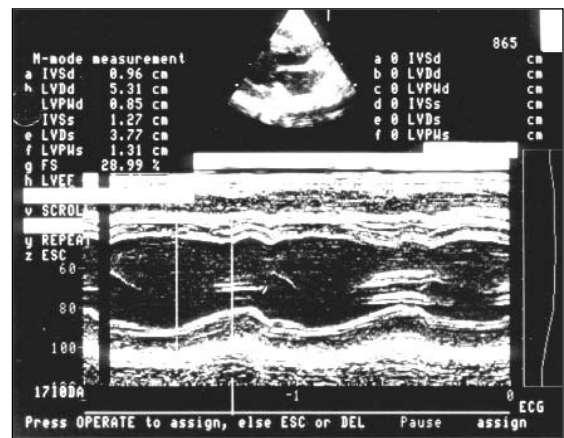


Fig. 6 Eixo paraesternal longo em Modo M.

Fig. 6 Long axis parasternal view in M-mode.

DISCUSSÃO

O LES é uma doença multissistémica de natureza autoimune caracterizada por inflamação disseminada dos vasos sanguíneos e do tecido conjuntivo. O envolvimento cardiovascular varia com as séries apresentadas mas estima-se uma prevalência de 30-50 %, podendo estar afectados todos os componentes do coração incluindo o pericárdio, o sistema de condução, o miocárdio, as válvulas e as coronárias^(1,2).

A doença pericárdica é a mais frequente no LES, particularmente a pericardite (25-30 % em adultos e 5-25 % em crianças) razão pela qual foi incluída nos 11 critérios para diagnóstico do LES do Colégio Americano de Reumatologia; o tamponamento cardíaco é menos frequente (1-2 % em adultos, um pouco mais em crianças) e a pericardite purulenta é ainda mais rara. O sistema de condução encontra-se envolvido em aproximadamente 10 % dos casos, podendo ser responsável por taquicardia sinusal (mais frequente), bloqueios auriculoventriculares, bloqueios de ramo, extrassístoles auriculares e fibrilhação auricular. O envolvimento miocárdico (miocardiopatia/ miocardite) clinicamente aparente é raro (<10 %) mas a prevalência em autópsias é mais elevada (40-81 % em adultos, menos em crianças). A anormalidade valvular mais característica do LES é a endocardite de Libman-Sacks, cuja prevalência ronda os 4-9 % (antes da introdução da corticoterapia era mais frequente) sendo o envolvimento mitral quase constante; para além desta patologia podem também ocorrer endocardite bacteriana e disfunções valvulares diversas. Os doentes com LES apresentam elevado risco de doença coronária dada a associação a vasculite, HTA e dislipidemia, muitas vezes agravadas pela corticoterapia; 5-12 % dos doentes sofrem de angina de peito e 3-11 % de enfarte do miocárdio^(1,2).

O caso clínico apresentado parece tratar-se de um quadro de miocardite, razão pela qual a restante discussão se irá centrar nesta patologia.

O termo miocardite foi introduzido na literatura médica no início do século XIX e define-se clinicamente como uma inflamação do músculo cardíaco. Trata-se de uma doença insidiosa, muitas vezes assintomática, mas que estudos *postmortem* sugerem ser uma das principais causas de morte súbita em adultos com menos de 40 anos (20 % dos casos)⁽³⁾. A sua real inci-

Pericardial disease is the most common form of cardiac involvement in SLE, particularly pericarditis (25-30 % in adults and 5-25 % in children), which is why it is included among the American College of Rheumatology's eleven diagnostic criteria for SLE. Cardiac tamponade is less common (1-2 % in adults and slightly more in children) and purulent pericarditis is even rarer. The conduction system is involved in around 10 % of cases, and can cause sinus tachycardia (the most frequent manifestation), atrioventricular block, branch block, atrial extrasystoles or atrial fibrillation. Clinically manifested myocardial involvement (cardiomyopathy or myocarditis) is uncommon (<10 %), but prevalence is higher in autopsy studies (40-81 % in adults, lower in children). The most characteristic valve abnormality in SLE is Libman-Sacks endocarditis, with a prevalence of 4-9 % (more common before the introduction of corticotherapy), almost always involving the mitral valve. Bacterial endocarditis and various types of valve dysfunction are also found. Patients with SLE present a high risk of coronary disease due to its association with vasculitis, hypertension and dyslipidemia, which are often exacerbated by corticotherapy; 5-12 % of patients have angina and 3-11% suffer myocardial infarction^(1,2).

The clinical case presented here appears to be one of myocarditis, and the rest of the discussion will therefore concentrate on this pathology.

The term myocarditis was first introduced into the medical literature at the beginning of the 19th century and is defined clinically as inflammation of the cardiac muscle. It is an insidious disease, which is often asymptomatic but which postmortem studies suggest is one of the main causes of sudden death in adults aged under 40 (20% of cases)⁽³⁾. Its true incidence is unknown, as is its etiology in most cases^(3,4). There are many causes of myocarditis, from infection (mainly viral) to immune (as in the case of SLE), drugs and other toxic substances^(3,5).

Diagnosis is based on clinical characteristics, together with laboratory, electrocardiographic, imaging and histological findings.

The clinical setting varies, from asymptomatic cases with ECG alterations only, to those with signs and symptoms of heart failure and ventricular dilatation, and cases of fulminant

dência é desconhecida, tal como a etiologia que na maior parte dos casos fica por esclarecer^(3,4). São múltiplas as causas de miocardite, desde as infecciosas (principalmente vírus) às imunológicas (como é o caso do LES), fármacos e outros tóxicos^(3,5).

O diagnóstico é baseado nas características clínicas associadas a exames laboratoriais, electrocardiográficos, imagiológicos e histológicos.

O quadro clínico é variável indo desde situações assintomáticas que podem estar apenas associadas a anomalias electrocardiográficas, passando por doentes com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e dilatação ventricular até casos de insuficiência cardíaca fulminante com disfunção ventricular esquerda grave, com ou sem dilatação cardíaca. Alguns doentes referem um episódio recente de síndrome gripal com febre, artralgias e mau estar^(2,3,4,6).

Os testes laboratoriais incluem hemograma (leucocitose, eosinofilia), bioquímica sérica com marcadores inflamatórios (aumento da velocidade de sedimentação), marcadores reumatológicos/ /auto-ímmunes, serologias (em caso de suspeita de causas infecciosas) e enzimologia cardíaca (aumento da fracção cardíaca da creatina cinase - CKMB - e das troponinas I e T - cTn I e T)⁽³⁾. Num estudo realizado por Smith, et col.⁽⁷⁾ verificou-se que valores elevados de cTnI eram mais importantes para diagnosticar lesão miocárdica associada a miocardite do que os níveis de CKMB e do que a cintigrafia anti-miosina. Noutro estudo, Lauer et, col.⁽⁸⁾ verificaram que valores elevados de cTnT são um marcador mais sensível e específico de lesão miocárdica actual, comparativamente com a CK e a CKMB. Tanto a cTnI como a cTnT estão elevadas em fases mais precoces da doença (menos de um mês após o início dos sintomas), não se correlacionam com a gravidade histológica e podem também aumentar em casos de isquémia, doenças infiltrativas e toxinas cardíacas. Actualmente, o uso de rotina destes marcadores bioquímicos é essencialmente limitado ao diagnóstico de síndromas coronárias agudas; dado que essa não era uma das hipóteses de diagnóstico mais prováveis o doseamento destes enzimas cardíacos não foi efectuado na nossa doente.

O ECG pode mostrar taquicardia em repouso desproporcional à temperatura corporal, alterações inespecíficas do segmento ST-T, alte-

heart failure with severe left ventricular dysfunction, with or without cardiac dilatation. Some patients report a recent episode of influenza-type symptoms with fever, arthralgia and malaise^(2,3,4,6).

Laboratory tests include hemogram (leukocytosis, eosinophilia), serum biochemistry with inflammatory markers (increased sedimentation rate), rheumatologic and autoimmune markers, serology (in cases of suspected infection) and cardiac enzymology (CKMB and cTnI and cTnT)⁽³⁾. Smith et al.⁽⁷⁾ found that elevated cTnI levels were more useful for diagnosis of myocardial damage associated with myocarditis than CKMB levels or antimyosin scintigraphy. In another study, Lauer et al.⁽⁸⁾ also found that elevated cTnT levels are a more sensitive and specific marker of current myocardial damage than CK or CKMB. Both cTnI and cTnT are high in the early stages of the disease (less than a month after onset of symptoms); however, there is no correlation with histologic severity and they can also be elevated in the presence of ischemia, infiltrative disease and cardiac toxins. At present, routine assessment of these biochemical markers is usually confined to diagnosis of acute coronary syndromes; given that this was not a likely diagnosis in our patient, cardiac enzymes were not measured.

The ECG may show tachycardia at rest that is disproportional to body temperature, non-specific ST-T segment alterations, conduction disturbances or ventricular arrhythmias⁽²⁾. Echocardiography and magnetic resonance imaging with contrast are useful noninvasive techniques to locate and assess the extent of damage in patients with suspected myocarditis, showing areas of abnormal segmental motion^(3,9). According to Dec et al.⁽¹⁰⁾, antimyosin scintigraphy is a good method of screening patients with unexplained heart failure, since only those who present alterations on the scintigram will be indicated for endomyocardial biopsy. Measurement of cTn I and T can also be used for this purpose, although scintigraphy has greater sensitivity⁽⁷⁾. The exam is based on binding radiolabeled Fab fragments of monoclonal antimyosin antibodies to cardiac myocytes, whose sarcolemmic membranes lose their integrity, exposing the intracellular myosin to the extracellular space. However, it can only assess one of the components of myocarditis, myocardial necro-

rações da condução ou arritmias ventriculares⁽²⁾. O ecocardiograma e a ressonância magnética com contraste são meios não invasivos úteis para a localização e avaliação da extensão em doentes com suspeita de miocardite, podendo mostrar áreas de disfunção da motilidade segmentar^(3,9). A cintigrafia com anticorpos anti-miosina poderá, segundo Dec, et col.⁽¹⁰⁾, ser um bom meio para rastrear doentes com insuficiência cardíaca inexplicada; assim, apenas os que evidenciarem alterações no cintigrama terão indicação para biópsia endomiocárdica (BEM); para este efeito também poderão ser usadas as cTn I e T se bem que a cintigrafia tem maior sensibilidade⁽⁷⁾. Este exame baseia-se na ligação de fragmentos Fab radiomarcados de anticorpos antimiosina monoclonais aos miócitos cardíacos que perderam a integridade das suas membranas sarcoplasmáticas, expondo a miosina intracelular ao espaço líquido extracelular. No entanto, permite apenas avaliar um dos componentes da miocardite, a necrose miocárdica, sendo relativamente insensível à inflamação; o ideal será associar esta técnica à cintigrafia com gálio que permite avaliar o componente inflamatório. Estes métodos são também importantes para prever a resposta à terapêutica imunossupressora, que será superior nos doentes com inflamação.

Para a maioria dos autores o método gold standard para o diagnóstico de miocardite continua a ser a biópsia endomiocárdica^(3,7,8,10) mas segundo Anandasabapathy não existe nenhum gold standard⁽⁵⁾. A análise histológica da biópsia usando os critérios de Dallas é, por si só, pouco sensível^(5,8) mas pode ser complementada com a análise imunohistológica que permite a detecção de um infiltrado inflamatório intersticial linfocitário⁽⁶⁾ associado a um aumento da expressão de antígenos dos complexos *major* de histocompatibilidade (CMH) 1 e 2, mesmo na ausência de necrose miocitária detectável⁽⁸⁾. Este meio de diagnóstico tem limitações: por um lado, podem ocorrer falsos negativos dado que a miocardite por vezes tem uma distribuição focal ou multifocal^(4,5); por outro lado, quanto menor a duração da doença maior a probabilidade de obter uma biópsia positiva (90% em caso de doença há menos de quatro semanas⁽⁴⁾). Além disso, os resultados da biópsia têm fraca correlação com a clínica e com a probabilidade de um aumento subsequente da FE. A

sis, since it is relatively insensitive to inflammation. The ideal is therefore to combine this technique with gallium scintigraphy, which enables evaluation of the inflammatory component. These techniques also help to predict the response to immunosuppressant therapy, which will be stronger in patients with inflammation.

For most authors the gold standard for diagnosis of myocarditis remains endomyocardial biopsy^(3,7,8,10); according to Anandasabapathy, however, there is no gold standard⁽⁵⁾. Histologic analysis of biopsies using the Dallas criteria does not by itself have high sensitivity^(5,8), but it can be complemented by immunohistologic analysis, which can detect lymphocytic interstitial inflammatory infiltrate⁽⁶⁾, which is associated with increased expression of major histocompatibility complex class 1 and 2 antigens, even in the absence of detectable myocyte necrosis⁽⁸⁾. This diagnostic technique has certain limitations: it can produce false negatives since myocarditis sometimes has a focal or multifocal distribution^(4,5); and the shorter the duration of the disease, the greater the likelihood of obtaining a positive biopsy (90% in cases of disease of less than 4 weeks' duration⁽⁴⁾). Furthermore, biopsy results correlate only weakly with clinical presentation and with the likelihood of a subsequent increase in ejection fraction. Performing a biopsy with a view to initiating immunosuppression is not indicated, since the results will not influence treatment decisions, which is why one was not performed in this case.

Despite the availability of these techniques, the diagnosis of myocarditis largely depends on clinical suspicion rather than diagnostic tests. In the case described, the rapid onset of severe heart failure in a patient with active-phase autoimmune disease (with reduced serum complement levels and high anti-ds-DNA antibodies) led to a diagnosis of probable lupus myocarditis. However, cardiac catheterization may be indicated in patients with de novo heart failure of undetermined cause.

Supportive care (bed rest, fluid restriction, correction of anemia, oxygen therapy, avoidance of alcohol and tobacco, and passive physical activity) is the first line of approach in patients with myocarditis, who should be hospitalized in a unit with monitoring facilities^(1-3,5). Patients with heart failure should receive treatment appropriate to the severity of the situation. Mild

realização de biópsia tendo em vista apenas o início da imunossupressão não está indicada uma vez que não vai influenciar a decisão de tratamento, razão pela qual optámos por não a efectuar no nosso caso.

Apesar do que tem vindo a ser dito anteriormente, o diagnóstico de miocardite está, em grande parte, dependente da suspeição clínica e não de testes diagnósticos definitivos. No caso descrito, a presença de um quadro de instalação rápida de insuficiência cardíaca grave num contexto de doença autoimune em fase activa (diminuição do complemento sérico, título elevado de Ac. ANTI-dsDNA) levou-nos a considerar como mais provável o diagnóstico de miocardite lúpica. Ainda assim, em doentes com insuficiência cardíaca de novo para a qual não se identifica uma causa pode estar indicada a realização de um cateterismo cardíaco.

O tratamento de suporte (repouso no leito, restrição hidrossalina, correcção da anemia, oxigenoterapia, evicção de álcool/tabaco e actividade física passiva) constitui a primeira linha na abordagem de doentes com miocardite, os quais deverão ser internados numa unidade que disponha de monitorização^(1, 2, 3, 5). Doentes que apresentem sintomas de insuficiência cardíaca devem receber terapêutica adequada à gravidade da situação: os casos mais banais podem ser controlados com diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores beta e digoxina em baixas doses; casos mais complicados podem exigir nitratos e inotrópicos intravenosos^(1, 3, 5). Se surgirem arritmias devem ser administrados fármacos anti-arrítmicos, havendo por vezes necessidade de recorrer à implantação de um cardiodesfibrilhador^(3, 5). Em situações de miocardite fulminante, com choque cardiogénico refractário aos inotrópicos intravenosos e ao balão intra-aórtico, pode haver necessidade de implantar dispositivos de assistência ventricular⁽¹¹⁻¹³⁾, sob pena de estas levarem à morte do doente ou acabarem em transplante cardíaco. A terapêutica do LES deverá ser intensificada e nos casos em que é detectada inflamação activa de natureza imune (e não viral) na biópsia endomiocárdica poderá ser benéfico o tratamento imunossupressor (ciclosporina, azatioprina, prednisona), principalmente se houver disfunção ventricular refractária às medidas convencionais^(1, 2, 3, 5). Actualmente não há evidência de benefício dos anti-inflamatórios não esteróides na terapêutica da miocardite

cases can be controlled with low doses of diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta blockers and digoxin; more serious cases may require nitrates and intravenous inotropics^(1, 3, 5). If arrhythmias occur, antiarrhythmic drugs should be administered; some cases may require implantation of a cardioverter defibrillator^(3, 5). Patients with fulminant myocarditis and cardiogenic shock refractory to intravenous inotropics and intra-aortic balloon pump may require implantation of a ventricular assist device⁽¹¹⁻¹³⁾, since such situations can lead to death or necessitate heart transplantation. SLE treatment should be intensified and if active inflammation of an immune rather than viral nature is detected on endomyocardial biopsy, immunosuppressant therapy with cyclosporine, azathioprine or prednisone may be beneficial, especially in cases of ventricular dysfunction refractory to conventional treatment^(1, 2, 3, 5). There is as yet no evidence that nonsteroid anti-inflammatory drugs are beneficial in the treatment of autoimmune myocarditis and harmful effects have in fact been reported⁽⁶⁾. There may be new therapeutic options in the future, particularly anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies and inducible nitric oxide synthase inhibitors⁽⁶⁾.

Levosimendan in perfusion seems to have been crucial in our patient's rapid recovery. This is a fairly recent drug with a double action: it is a calcium-channel sensitizer, which gives it positive inotropic properties without increasing intracellular calcium concentrations (and thus arrhythmias and mortality, unlike catecholamines and phosphodiesterase inhibitors); it also opens ATP-dependent potassium channels and thus acts as a vasodilator⁽¹⁴⁻²⁰⁾. Although severe renal disease was initially considered a contraindication for this drug, our center has some experience with this type of patient, with good results to date.

Evolution in this pathology is variable. Spontaneous recovery can occur, generally in the short term but sometimes weeks after onset of the disease, irrespective of whether immunosuppressant therapy has been administered. Long-term follow-up shows that, although uncommon, dilated cardiomyopathy (DCM) with left ventricular dysfunction can be a serious complication of myocarditis, even leading to late death^(4, 6). A marked increase in LVEF is an important retrospective sign to support a diag-

autoimune, estando até descritos efeitos nefastos⁽⁵⁾. De futuro talvez surjam novas opções terapêuticas, nomeadamente anticorpos monoclonais anti-Tumor Necrosis Factor- α e inibidores da sintetase indutível do óxido nítrico⁽⁵⁾.

Na nossa doente a perfusão de levosimendám parece-nos ter sido determinante para a rápida recuperação observada. Trata-se de um fármaco ainda recente com duplo mecanismo de acção: por um lado é sensibilizador dos canais de cálcio o que lhe confere propriedades inotrópicas positivas sem aumentar a concentração intracelular de cálcio (não aumentando por isso o potencial arritmogénico nem a mortalidade contrariamente às catecolaminas e aos inibidores da fosfodiesterase); por outro lado permite a abertura dos canais de potássio dependentes de ATP actuando, deste modo, como vasodilatador⁽¹⁴⁻²⁰⁾. Apesar de inicialmente a doença renal grave ser considerada uma contra-indicação para o uso deste fármaco, o nosso centro têm já alguma experiência neste tipo de doentes e com bons resultados até ao momento.

A evolução desta patologia é variável. A recuperação espontânea pode ocorrer, geralmente a curto prazo mas por vezes apenas semanas após o início da doença, independentemente de ter sido ou não efectuado tratamento imunossupressor. O seguimento a longo prazo mostra que a miocardiopatia dilatada (MCD) com disfunção ventricular esquerda, embora rara, é uma complicação grave da miocardite, podendo mesmo ocorrer algumas mortes tardias^(4,6). Um aumento substancial na FEVE é um sinal retrospectivo importante para corroborar a hipótese de miocardite, já que ocorre em muito poucas outras formas de MCD⁽⁴⁾. Este dado constituiu mais um ponto a favor do diagnóstico de miocardite no caso clínico por nós apresentado.

Em traços gerais o prognóstico da miocardite resume-se da seguinte forma: 50% dos doentes mostram melhoria da função ventricular esquerda, 25% mantêm disfunção ventricular mas estável e os restantes 25% deterioram rapidamente exigindo transplante cardíaco⁽⁵⁾.

Por último, salienta-se o facto de que o transplante cardíaco continua a ser o último recurso para doentes com miocardite crónica que desenvolvem insuficiência cardíaca refractária⁽⁵⁾.

nosis of myocarditis, since this occurs in few other forms of DCM⁽⁴⁾. This finding was yet another point in favor of a diagnosis of myocarditis in the case presented here.

In general terms, the prognosis of myocarditis can be summarized as follows: 50% of patients show improved left ventricular function, 25% still present ventricular dysfunction but are stable, and the remaining 25% deteriorate rapidly and require heart transplantation⁽⁵⁾.

Finally, it should be pointed out that heart transplantation remains the last resort for patients with chronic myocarditis who develop refractory heart failure⁽⁵⁾.

Pedidos de separatas para:
Address for reprints:

SUSANA COSTA
Serviço de Cardiologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 COIMBRA, PORTUGAL
e-mail: dc.susana@gmail.com

BIBLIOGRAFIA / REFERENCE

1. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:275-84.
2. De Inocencio J, Lovell DJ. Cardiac Function in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:2147-56.
3. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;343:1388-98.
4. Dec GW Jr., Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT, Mills J, Lee D C-S, Johnson RA. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies – Clinical features, histologic correlates and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985;312:885-90.
5. Anandasabapathy S, Frishman WH. Innovative Drug Treatment for Viral and Autoimmune Myocarditis. *J Clin Pharmacol* 1998;38:295-308.
6. Davies MJ, Ward DE. How can myocarditis be diagnosed and should it be treated? *Br Heart J* 1992;68:346-7.
7. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of Cardiac Troponin I associated with Myocarditis: Experimental and Clinical Correlates. *Circulation* 1997;95:163-8.
8. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer B-E, Schultheiss H-P. Cardiac Troponin T in Patients With Clinically Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1354-9.
9. Doherty NE III, Feldman G, Maurer G, Siegel RJ. Echocardiographic findings in Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Cardiol* 1988;61:1144.
10. Dec GW, Palacios I, Yasuda T, Fallon JT, Khaw BA, Strauss HW, Haber E. Antimyosin Antibody Cardiac Imaging: Its Role in the Diagnosis of Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:97-104.
11. Martin J, Sarai K, Schindler M, van de Loo A, Yoshitake M, Beyersdorf F. MEDOS HIA-VAD Biventricular Assist Device for Bridge to Recovery in Fulminant Myocarditis. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1145-6.
12. Marelli D, Laks H, Amsel B, Jett GK, Couper G, Ardehali A, Galindo A, Drinkwater DC. Temporary Mechanical Support with the BVS 5000 Assist Device during Treatment of Acute Myocarditis. *J Card Surg* 1997;12:55-9.
13. Kawahito K, Murata S-I, Yasu T, Adachi H, Ino T, Saito M, Misawa Y, Fuse K, Shimada K. Usefulness of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Treatment of Fulminant Myocarditis and Circulatory Collapse. *Am J Cardiol* 1998; 82: 910-1.
14. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell E-P, Lehtonen L. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
15. Cleland JGF, Takala A, Apajasalo M, Zethraeus N, Kobelt G. Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial. *Eur J Heart Fail* 2003;101-8.
16. Lehmann A, Boldt J, Kirchner J. The role of Ca⁺⁺-sensitizers for the treatment of heart failure. *Curr Opin Crit Care* 2003 Oct; 9(5):337-44.
17. McBride BF, White CM. Levosimendan: implications for clinicians. *J Clin Pharmacol* 2003 Oct; 43(10): 1071-81.
18. Innes CA, Wagstaff AJ. Levosimendan: a review of its use in the management of acute decompensated heart failure. *Drugs* 2003; 63(23):2651-71.
19. Sorsa T, Pollesello P, Permi P, Drakenberg T, Kilpelainen I. Interaction of levosimendan with cardiac troponin C in the presence of cardiac troponin I peptides. *J Mol Cell Cardiol* 2003 Sep; 35(9):1055-61.
20. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.