

INFECÇÃO POR COXSACKIE B₄, MIOPERICARDITE E DIABETES

RITA M. GOMES, ANTÓNIO TIAGO SANCHES, M.^a ANTONIETA GONZALEZ,
e J.L. NÁPOLES SARMENTO

Serviço de Medicina I. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Os autores descrevem um caso de miopericardite aguda com evolução para cardiomiopatia dilatada, secundária a infecção por Coxsackie B₄ num doente no qual se manifestou simultaneamente diabetes insulínica, que admitem ter sido também uma expressão desta infecção. É discutida a patogénia e a natureza imunológica desta agressão e feitas algumas considerações de índole terapêutica

SUMMARY

Coxsackie B₄, miopericarditis and diabetes

The authors described a case of acute miopericarditis with evolution towards dilatated cardiomyopathy, secondary to Coxsackie B₄ infection, in a patient developing a concomitant insulindependent diabetes (IDDM), admitted to be also an expression of this infection. The pathogenesis and the immunological basis of this aggression is discussed and some therapeutic considerations made.

INTRODUÇÃO

O Coxsackie B₄ é um agente viral responsável da miopericardite aguda que pode cursar com um quadro clínico variado. A sua apresentação pode ir desde uma forma benigna autolimitada, com compromisso pericárdico e escassas e reversíveis alterações electrocardiográficas, a uma situação semelhante a um enfarte do miocárdio ou mesmo evoluir para cardiomiopatia dilatada¹⁻⁶.

Este mesmo agente é também citado como um dos possíveis factores desencadeantes do aparecimento de diabetes insulínica^{7,8}.

No caso que apresentamos estas duas patologias, miopericardite e diabetes insulínica, aparecem num mesmo doente após infecção comprovada por Coxsackie B₄.

CASO CLÍNICO

J.A.M.S.F., sexo masculino, de 34 anos de idade, canalizador, natural e residente na Costa da Caparica.

Em Fevereiro de 1987 teve sintomas sugestivos de *Síndrome Gripal* (febre alta, tosse e expectoração) que regrediu em três dias com repouso no domicílio e sem terapêutica.

Nessa altura iniciou queixas de anorexia e astenia e, na primeira quinzena de Abril, começou com dor na região esternal e paraesternal direita que aliviava com o decúbito ventral, ortopneia, dispneia de esforço e edemas maleolares vespertinos.

Recorreu ao médico assistente que lhe pediu análises e radiografia de tórax que mostrava silhueta cardíaca normal mas já com reforço hilar e broncovascular bilateral (Fig. 1).

Das análises destacava-se glicemia jejum — 285 mg/100 ml, glicemia post prandial de 349 mg/100 ml, com glicosúria de 58,1 gr/l e VS — 52 mm à 1.^a h.

Foi enviado à consulta de diabetes do Hospital de Santa Maria no dia 27 de Abril de 1987, e depois de observado, é remetido ao Serviço de Urgência do mesmo Hospital por ter dispneia com tiragem supraclavicular, ortopneia acentuada, engurgitamento jugular, refluxo hepatojugular, hepatomegália, edema dos membros inferiores até ao joelho, Taquicardia

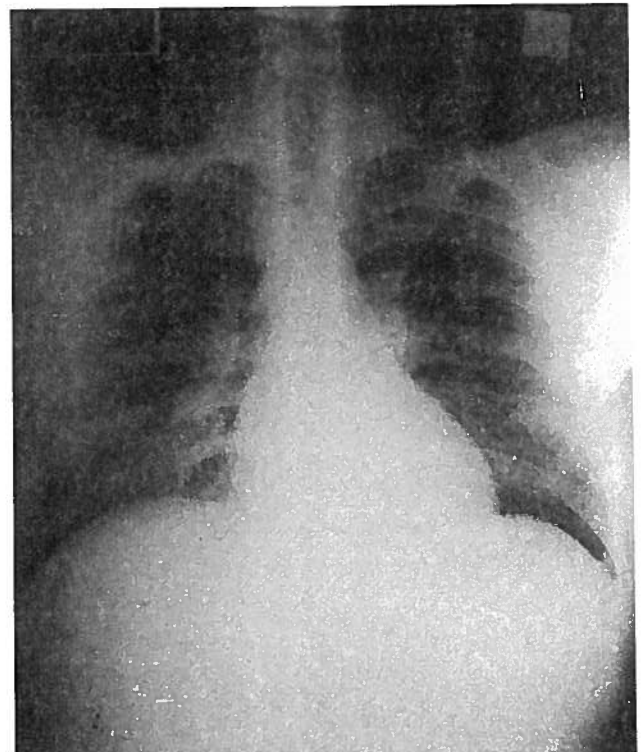


Fig. 1 — Radiografia de tórax com silhueta cardíaca normal (1987/04/14).

(FC-120 pmm), ritmo de galope ventricular (S₃ e apagamento do murmúrio vesicular com ferveores crepitantes a atritos em ambas as bases pulmonares.

Dos antecedentes pessoais havia a salientar o aparecimento de glicosúrias positivas cerca de 15 anos antes e embora tivesse sido aconselhada vigilância médica, que

nunca realizou, não teve sintomatologia de diabetes descompensada até à presente data; de anotar ainda hábitos tabágicos (50 cigarros/dia) e alcoólicos (± 150 gr/dia).

Dos antecedentes familiares destaca-se que o pai era diabético e faleceu por Enfarte Agudo do Miocárdio.

O doente foi admitido no Serviço de Urgência sendo então o exame físico sobreponível ao descrito na consulta de diabetes. As análises mostraram anemia (Hb-11 gr/dl) leucocitose (14.500/ml com fórmula equilibrada) hiperglicemia (381 mg/100 ml) e VS de 30 mm na 1.^a h.

Na radiografia do tórax (Fig. 2) era evidente a Cardiomegália e derrame pleural bilateral. O ECG (Fig. 3) revelou



Fig. 2 — Cardiomegalia com indefinição dos limites cardíacos inferiores por derrame pleural bilateral (1987/04/27).

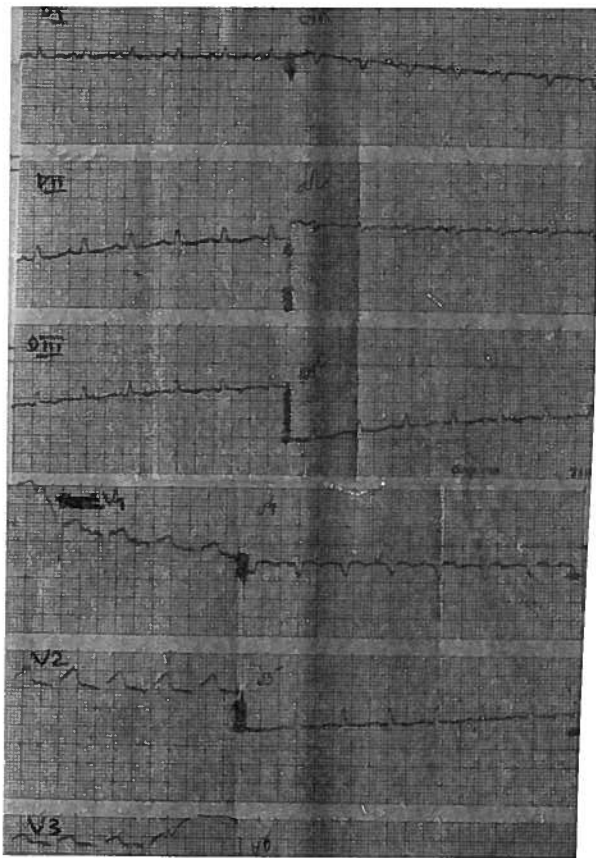


Fig. 3 — ECG (1987/04/28). — taquicardia sinusal, baixa voltagem dos complexos nas derivações clássicas, QS de V₁ a V₄ e alterações difusas e inespecíficas da repolarização ventricular. Discreto supradesnivelamento de ST em V₁, V₂ e V₃

taquicardia sinusal, baixa voltagem dos complexos nas derivações clássicas e QS de V₁ a V₄ com discreto supradesnivelamento de ST nas mesmas derivações e alterações difusas e inespecíficas da repolarização ventricular.

Realizou-se ainda no Serviço de Urgência em Ecocardiograma que evidenciou grande derrame pericárdico e pleural esquerdo.

O doente foi depois internado no nosso Serviço. As análises então feitas mostraram leucocitose persistente (de 11.700/ml a 16.700/ml) com discreta neutrofilia; não se confirmou anemia e a VS oscilou entre 10 mm e 35 mm à 1.^a h. Manteve hiperglicemias que se controlaram dificilmente com insulina; os restantes valores laboratoriais encontravam-se dentro dos valores normais nomeadamente a CPK que esteve sempre dentro dos valores de referência.

O doente esteve medicado desde o início com diuréticos, digitálicos e insulina e após a primeira semana de internamento, por persistência da gravidade do quadro clínico foi ainda instituída terapêutica com *corticosteróides e tuberculostáticos (Rifampicina e Pirazinamida) por suspeita de Mio-pericardite viral, tuberculosa ou imunológica*. Não foi instituída terapêutica tuberculostática tripla porque prevalecia a suspeita viral.

Os exames bacteriológicos da expectoração para pesquisa de BK, hemoculturas, exame bacteriológico foram todos negativos. A prova de Mantoux foi também negativa.

A primeira colheita de *sangue e fezes para pesquisa de vírus* enviada para o Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge, apresentou títulos incompatíveis com doença activa, mas a segunda amostra de sangue, colhida cerca de 15 dias depois, revelou um título de anticorpos neutralizantes para Coxsackie B₄ de 1/512 muito sugestivo de infecção recente, tendo-se então suspenso os tuberculostáticos e progressivamente os corticoides.

Os edemas e hepatomegalia regrediram lentamente mas persistiram o padrão electrocardiográfico (Fig. 4), o galope ventricular, a cardiomegalia (apesar do desaparecimento progressivo dos derrames pericárdico e pleural, Fig. 5) e a má função ventricular, confirmada por vários ecocardiogramas (Quadro 1).

Parecia tratar-se de miopericardite a Coxsackie B₄ com evolução para cardiomiopatia dilatada. Contudo, para excluir uma cardiomiopatia isquémica em doente diabético, foi feita uma ventriculografia isotópica que confirmou a má função ventricular num ventrículo esquerdo dilatado, mas não mostrou alterações segmentares.

O doente teve alta a 29 de Maio de 1987 medicado com diuréticos, vasodilatadores, inibidores do enzima de conversão da angiotensina e insulina e ficou ligado à nossa consulta externa onde se dizia assintomático mas com limitação da sua actividade física. O ecocardiograma então feito mostrou desaparecimento quase do total derrame pericárdico e só visualizado posteriormente e em sístole, mantendo-se disfunção ventricular grave.

A partir de Julho o doente não voltou a comparecer na nossa consulta, após proposta para eventual transplante cardíaco. Cerca de 1 ano e meio depois fomos informados de que o doente tinha falecido de morte súbita.

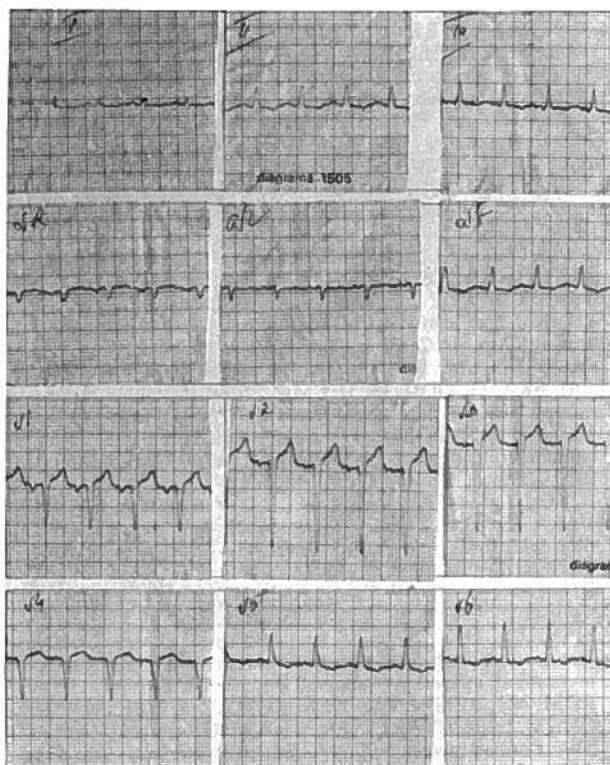


Fig. 4 — ECG (1987/05/21) — padrão electrocardiográfico idêntico ao anterior, notando-se contudo verticalização do eixo do QRS.



Fig. 5 — Cardiomegalia com redução acentuada dos derrames pericárdico e pleural (1987/05/27).

DISCUSSÃO

Após a descoberta dos vírus um importante conjunto de patologias ditas *idiopáticas* foi revisto e estudada e sua incidência em função de dados epidemiológicos. A chamada *teoria viral* que aparece em muitos dos capítulos de patologia, não é mais que um marco da história que traduz o entusiasmo dos investigadores da época.

Posteriormente novas descobertas relegaram para plano secundário a importância das partículas virais na etiopatogenia de certas doenças, mas em alguns casos, os dados epidemiológicos continuaram demasiado evidentes para se abandonar tão atraente hipótese.

Isto aplica-se à cardiomiopatia dilatada, forma terminal de várias agressões miocárdicas, entre as quais as atribuídas a vírus. As infecções virais silenciosas têm sido responsabilidades por alguns casos de cardiomiopatia dilatada, com base na extrapolação de resultados no estudo evolutivo de alguns, ainda que raros, casos clínicos, como este que tivemos oportunidade de estudar.

As lesões miocárdicas produzidas pelo Coxsackie B₄ podem ser por acção directa do vírus sobre o músculo cardíaco ou por fenómenos de arterite, o que está comprovado experimentalmente no animal e na clínica pelos resultados virológicos e histológicos fornecidos pela biópsia endomiocárdica^{3,4,9,10}; estes fenómenos de arterite acompanham-se de lesões segmentares que põem problemas de diagnóstico diferencial com o enfarte do miocárdio. São situações nas quais a angiografia coronária feita alguns meses mais tarde não mostra alterações⁴. Admite-se ainda a possibilidade da oclusão arterial ser determinada por fenómenos de trombose intraluminal desencadeada pela agressão plaquetária, causada pelo vírus¹⁰ ou que a agressão viral possa desencadear todo um conjunto de fenómenos imunológicos que acabam numa grave destruição do miocárdio¹¹.

A possível gravidade da evolução da miopericardite a Coxsackie B₄ está bem patente no caso por nós estudado onde, num doente sem queixas cardíacas prévias e com uma silhueta cardíaca normal, assistimos após uma fase de miopericardite aguda, a uma rápida deterioração da função cardíaca. Quer os ecocardiogramas quer o estudo com isotópos mostraram uma baixa global da função ventricular e uma ausência de alterações segmentares, que não sugeriram a possibilidade de cardiopatia isquémica.

Este mesmo agente, Coxsackie B₄ tem sido responsabilizado pelo aparecimento da diabetes insulínica dependente. A relação *causa-efeito* é sempre discutível, mas há dados epidemiológicos que obrigam a refletir. Por exemplo, o não de 1975, que é tido como um *ano diabetogénico* em Inglaterra, correspondeu a uma epidemia de Coxsackie B₄ naquele país¹².

QUADRO 1 — Ecocardiogramas

| | | 1987/05/05 | 1987/05/19 | 1987/05/26 | 1987/06/23 (após alta) |
|-------------------------|----------|---|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Aurícula esquerda | | 43 mm | 40 mm | 46 mm | 49 mm |
| V. Esquerdo | Diástole | 71 mm | 73 mm | 75 mm | 74 mm |
| | Sístole | 61 mm | 63 mm | 64 mm | 6 mm |
| Ventrículo direito | | 12 mm | — | — | 16 mm |
| Fracção de encurtamento | | 14% | 14% | 11% | 11% |
| Fracção de ejeção | | 0,29% | 0,29% | 0,24% | 0,23% |
| Pericárdio | | Abundante derrame por vezes com ecogenicidade aumentada | Redução do derrame em relação ao anterior | Diminuição significativa do derrame | Ligeiro derrame sistólico posterior |

A relação entre a infecção viral aguda e a destruição das células β é considerado como gatilho de um processo imunológico, num doente com património genético apropriado, tal como se tem também admitido para a miopericardite.

Nem todos os atingidos por uma infecção a Coxsackie B₄ ou outra, desenvolverão diabetes e/ou miocardite. Há um condicionamento genético que leva a uma maior susceptibilidade para os agentes agressores^{13,14}.

No caso aqui descrito havia referência a um esporádico episódio de glicosúria, detectada anos antes, sem nunca ter havido descompensação metabólica grave. Após a infecção viral, com miopericardite em insuficiência cardíaca grave este doente apresenta um quadro de diabetes, detectada antes e que, mesmo após suspensão da terapêutica com corticóides, foi de difícil controle e requereu insulino-terapia. Desenvolveu portanto, uma situação de diabetes insulino-dependente. De notar que o 1.º doseamento de glicemia era de 285 antes de iniciar corticoterapia o que torna pouco provável o contributo desta para a diabetes.

Aceitando como verdadeiro o componente imunológico, que de miopericardite quer da diabetes, admitimos que a terapêutica imunossupressora proposta por vários autores pudesse eventualmente ser travado a evolução deste caso.

O grupo de Stanford do departamento de Cardiologia do Hospital King's College de Londres demonstrou possível benefício da terapêutica imunossupressora nestes casos, usando uma combinação de azatioprina com prednisona³.

Igualmente O'Connell J.B. e colaboradores obtiveram, num grupo destes doentes com cardiomiopatia dilatada a fazer terapêutica experimental com prednisona 60 mg/dia e azatioprina 2,5 mg/kg/dia, alívio significativo dos sintomas, melhoria electrocardiográfica, redução da cardiomegalia e diminuição das doses de diuréticos e vasodilatadores a que estavam submetidos, com redução acentuada dos dias de hospitalização. Esta melhoria foi progressiva e ao fim de um ano havia um gradual aumento da fracção de ejeção¹⁵.

O perfil psicológico do doente não permitiu sequer prolongar o seu internamento para completar o estudo deste caso, no qual se incluía a coronariografia. O doente teve alta e soubemos posteriormente que teve uma morte súbita um ano e meio depois do internamento hospitalar, como já foi referido.

BIBLIOGRAFIA

1. GRIFFITHS PD, HANNINGTON G, BOOTH JC.: Coxsackie B₄ virus infections and myocardial infarction—Lancet, 1980, 1: 1387.
2. KARJALAINEN J, HEIKKILA J, NIEMINEN MS, JALANKO H, KLEEMOLA M, LAPPINLEIMU K, SAHI T.: Etiology of mild acute infections myocarditis. Relation to clinical features. Acta Med Scand. 1983, 213: 65.
3. RICHARDSAN PJ.: Sequelas cardíacas da infecção a vírus—Viral therapeutics 1987, 4: 3 (Tradução portuguesa).
4. SÁ A.L.B., SANTOS AL, ANTUNES F, PAIXÃO MT, NUNES MF, RIBEIRO C.: Necrose miocárdica aguda provocada por infecção pelo vírus Coxsackie B₄, Rev Port Cardiol 1987, 6: 197.
5. SAFFITZ JE, SCHWARTZ DJ, SOUTHWORTH W, MURPHREE S, RODRIGUEZ ER, FERRANS VJ, ROBERTS WC.: Coxsackie viral myocarditis causing transmural right and left ventricular infarction without coronary narrowing. Am. J. Cardiol 1983, 52: 644.
6. SHAFIRO LM, ROZKOVEC A, CAMBRIDGE G, HALLIDIE SKA, GOODULIN JF.: Myocarditis in siblings leading to chronic heart failure. Eur. Heart J. 1983, 4: 742.
7. BLICKLE JF.: Pathogenie du diabete de Type I—9^{eme} Symposium international de diabetologie, Excerpt Médica, Amertendam, Oxford, Printon, 1986, pg. 63.
8. KING HL, SHAIKH A, BIDWELL D, VOLLER A, BARRATVALA JE.: Coxsackie B—virus specific IgM responses in children with insulin dependent (Juvenile—onset; type I) diabetes mellitus. Lancet 1983, 1: 1397.
9. BURCH GE, SHEWEY LL: Viral coronary arterites and myocardial infarction. Am. J. Heart J. 1976, 92: 11.
10. SPODICK DH.: Infection and infarction—acute viral (and other) infection in the onset, pathogenesis, and mimicry of acute myocardial infarction—Amer J Med 1986, 81: 661.
11. ROSE NR, BEISEL KW, HERSKOWITZ A, NEU N, WOLFGAM LJ, ALVAREZ FL, TRAYSIRINAN MD, GRAIG SW.: Cardiac myosin and autoimmune myocarditis. Ciba Foundation Symp 1987, 129: 3.
12. VIALETES B.: Virus, auto-immunité et diabète insulino-dependant—7^{eme} Symposium de Diabetologia Excerpta Médica, Amesterdam, Oxford—Princeton, 1980, pg. 21.
13. BRUSERUD O, JERVELL J, THORSBY E.: HLA—DR₃ and DR₄ control Tlymphoyte responses to mumps and Coxsackie B₄ virus. Diabetologia 1985, 28 (7): 420.
14. YOON JW, RAY UR.: PERSpectives on the role of viruses in insulin-dependent diabetes. Diabetes Care 1985, 8: 39.
15. O'CONNEL JB, ROBINSON JA, HENKIN RE, GUNNAR RM.: Immunossuppressive therapy in patients with congestive cardiomyopathy and myocardial uptake of Gallium, Circulation 1981, 64: 780.

Pedido de Separatas:

Rita M. Gomes

Serviço de Medicina I

Hospital de Santa Maria

1600 Lisboa