

The background of the slide is a soft-focus artwork featuring several hearts. In the top left, there is a large, vibrant red heart. To its right is a large, pale yellow heart. On the right side, there is a dark blue heart. In the bottom left, there are two smaller hearts, one red and one blue. In the bottom center, there is a heart with a blue and white speckled pattern. The overall background has a light, painterly texture with various colors blending into each other.

**Miocardite aguda:
ser ou não ser ... faz a diferença!**



Novas Fronteiras em Cardiologia

Dulce Brito 2011

Miocardites

- Doença inflamatória (não-isquémica) do miocárdio que pode associar-se a disfunção cardíaca grave.
- Ocorre devido à resposta imunológica do hospedeiro a uma infecção (frequentemente viral), como manifestação de hipersensibilidade ou como reação tóxica a um fármaco/droga.
- A inflamação pode continuar – crónica (miocardite inflamatória) – ser desencadeada ou amplificada por processos auto-imunes ou desenvolver-se no contexto duma doença sistémica.
- Se a situação infecciosa ou a sua causa imunológica forem definidas (esclarecidas), terapêuticas específicas - imunossupressora ou anti-viral - podem melhorar o prognóstico.

Miocardite – Causas

MAJOR ETIOLOGIES OF MYOCARDITIS

viral

- Adenovirus
- Coxsackievirus
- HCV
- HIV

- Enteroviruses
Coxsackievirus A/B,
Echoviruses
- Adenoviruses
- Erythroviruses
Genotype 1 (Parvovirus B19),
genotype 2
- Herpes viruses
Human herpes virus A/B,
herpes simplex virus, Epstein-
Barr virus
- Human immunodeficiency
virus (HIV)
- Hepatitis viruses
- Influenza viruses
- Cytomegaloviruses
- Polio virus
- Rubella virus
- Measles virus
- Arboviruses
- Rhinoviruses
- Mumps virus
- Varicella virus

Genomas virais são achados frequentes em situações de IC aguda ou crônica com padrão dilatado

- 1- Parvovirus B19
- 2- Herpes virus tipo 6 (HHV-6)
- 3- Enterovirus (Coxsackie)
- 4- Adenovirus
- 5- Virus Epstein Barr
- 6- Virus Hepatite C

Kuhl et al. Circulation 2005

Evolução para MD em 21%
(FUP médio: 33 m)

Mas miocardite não é sinónimo de infecção viral aguda ...

Miocardites

- **Incidência:** desconhecida! (1-9% - autópsia de rotina; 21% - autópsia de jovens falecidos de MS)

Diagnóstico: difícil!

- **Clínica:** inespecífica!

MA é causa F de MS (40% das MSC)
particular/ no jovem e f/ associada a
exercício físico intenso

- Grande variabilidade (quase assintomática até IC fulminante ou MS!)
- Pode haver relação temporal (dias-semanas) entre sintomas e S. “viral” mas este episódio pode passar despercebido!
- ESETCID (European Study of Epidemiology and treatment of Cardiac Inflammatory Disease) * – n=3055
 - Dispneia – 72%
 - Dor torácica – 33%
 - Arritmias – 18%

* Maisch et al. Herz 2000

Miocardites

Diagnóstico diferencial: difícil!

Duas apresentações MA:

- **Fulminante! – a menos frequente ...**
- **Não-fulminante ...**

Angina e ECG de SCA
(supra ou infra ST, inversão T)
Marcadores necrose mioc. Elevados

Coronárias NL

PCR elevada (frequente)

Alterações segmentares frequentes
Derrame pericardico
Edema parietal

IC aguda e rapida/ progressiva
(horas/dias)

Dilatação VE/ diminuição FS

Pode exigir suporte
inotrópico/mecânico

A FS geralmente melhora rapida/ e
pode até normalizar completamente ...

**MA: vasoespasmó é
frequente!**

Homem 17 A, saudável, atleta (Basketball)
Síncope após esforço - PCR - FV - CV e RCR - RS

ECG - supra ST ant + necrose ant
Rsr' V₁-V₂
Salvas TV frequentes
Troponina I - 67
Eco - NL
Sem HF de MS

24 horas

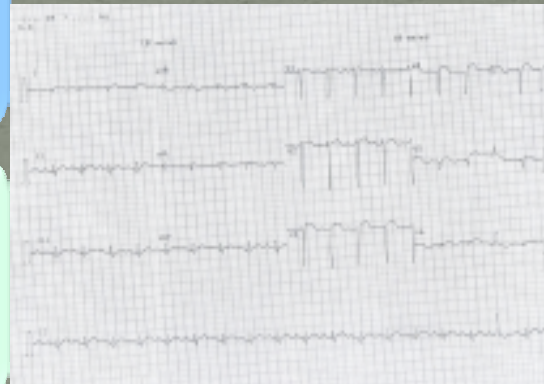
VMA, aminas, PCR - 0,7
Troponina - 269
ECO: alt. segmentares importantes,
FeJ - 41%
Tóxicos Neg; Serologias neg

EAM ? Miocardite ?

Coronárias NL

Evolução (4 dias)

Pneumonia bilateral
Morte cerebral (encef.pós-anóxia)



Autópsia

Coronárias NL
Extenso enfarte recente do miocárdio (AL e Post)
com evolução entre 1 e 3 dias

Homem 35 A, vários FRCV

Dor RE intensa

supra ST inf e anterior

Tn I – 28,8, CK/MB massa – 838/55

EAM → Fibrinólise

**Recidiva da dor + >> supra ST
Coronariografia**

Recidiva da dor + >> supra ST difuso

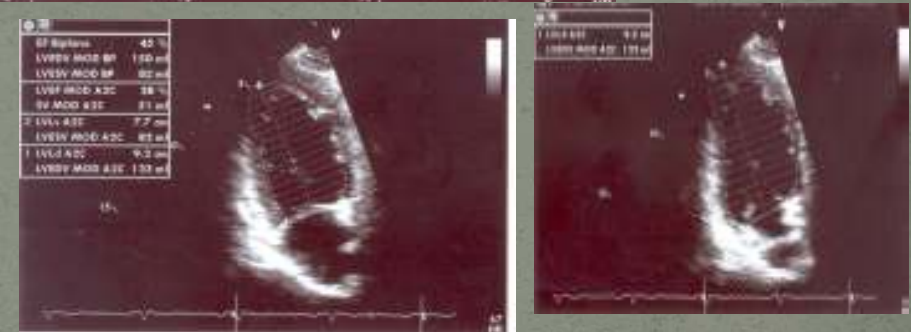
Coronariografia

Coronárias normais

Espasmo? Miocardite ?

RMC – realce tardio em múltiplos

**Serologias: infecção antiga
CMV, Herpes Tipo 1, EB**



ECO: hipocontract. Difusa, Fej VE – 42%

**Coronárias normais, fluxo lento
hipocontract. AL e apical, FS diminuída**

BEM – 15º dia

**Fibrose intersticial / infiltrado
inflamatório intersticial por raros
pequenos linfócitos (CD3+),
ausência de CG e de eosinófilos
.....alterações ligeiras e
inespecíficas**

Desapar

A

Salvas de TV sem sintomas

NT-proBNP 274 ; PCR: 2,4 – 0,4

Homem 52 A com padrão de MD e coronárias normais

Aos 35 A ➡ BAVC ➡ PM

Estudo de auto-
imunidade - neg

Serologias virais:
infecções “antigas”
CMV, Coxsackie,
Parvovirus, Herpes
simplex I

Tiroidite auto-
imune com
hipertireoidismo
tratado

Gastrite crônica

Úlceras aftóides
inespecíficas do
colon

Progressiva
dilatação VE

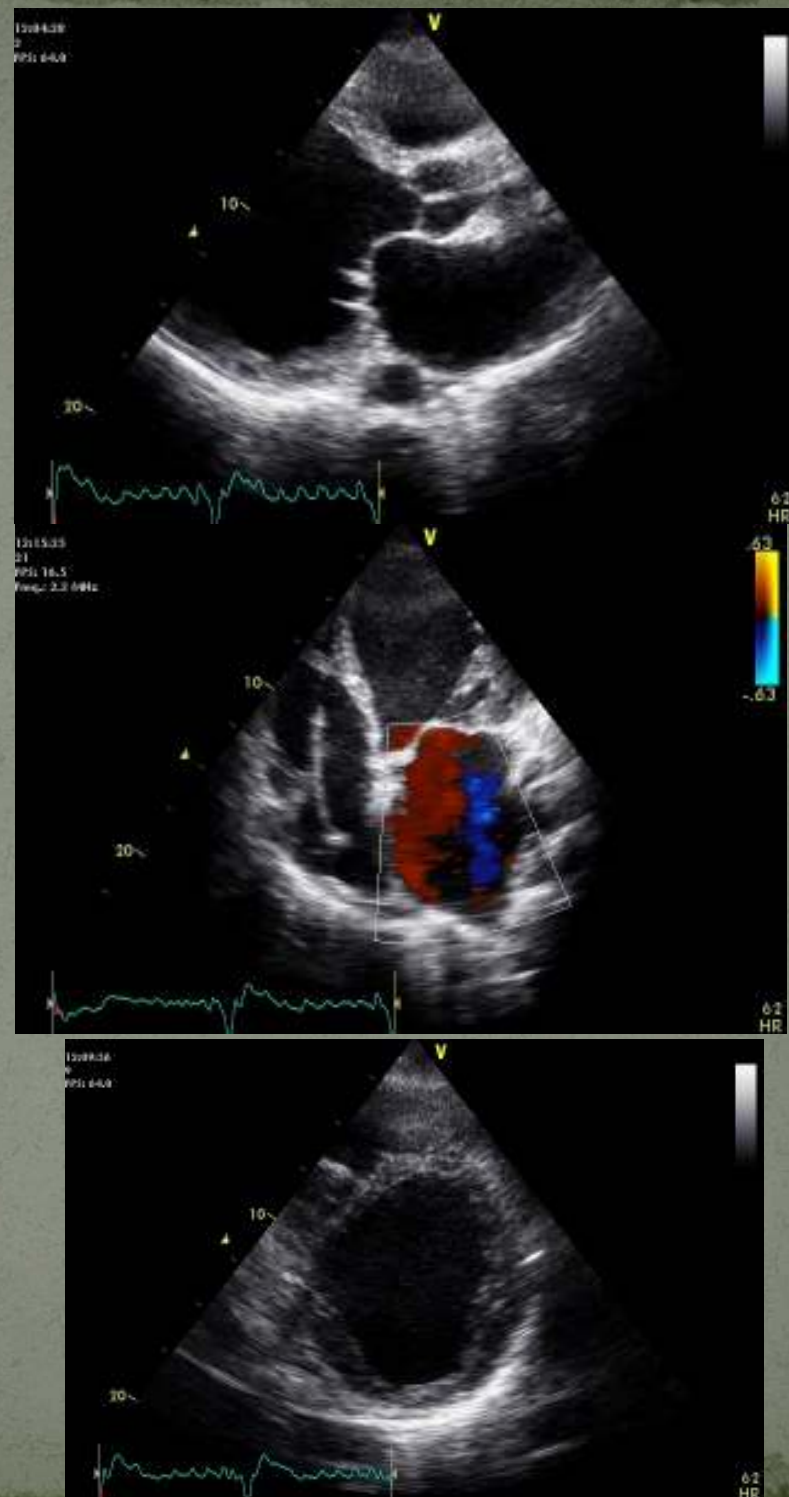
Múltiplos
internamentos por

- Dor “anginosa”
- Troponina I >

2008 – 2011
23 idas ao SU
12 internamentos!

BEM
Fibrose!
(sem inflamação...)

IC crônica
Miocardiopatia inflamatória ?



Modelo de infecção cardiovascular

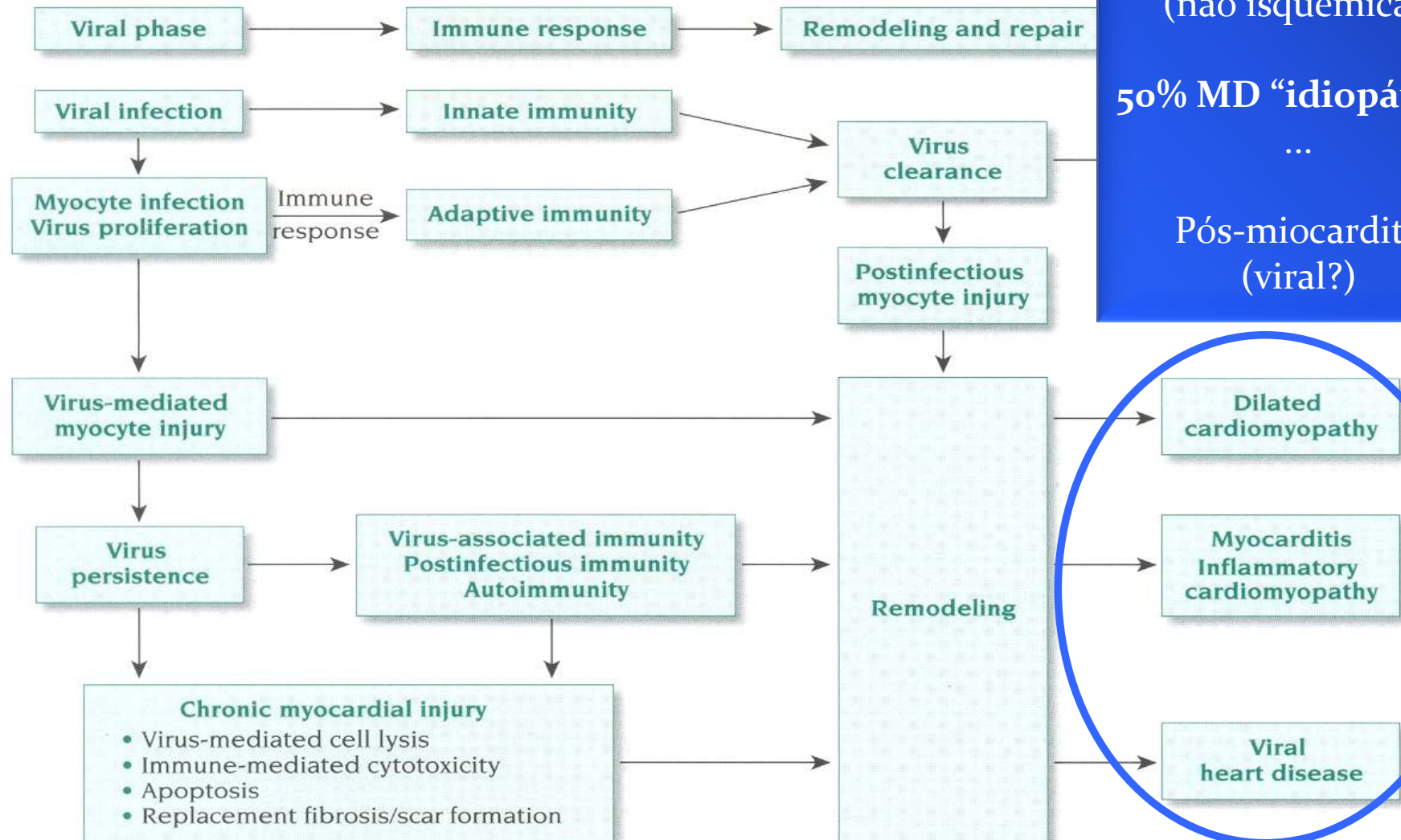
Ref: Liu PP, Schultheiss HP. Myocarditis. In: Braunwald E, ed. Braunwald's Heart Disease. 8 th ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders Co;2008: 1775-1792. Copyright © 2007, Saunders.

IC “de novo” ou
progressiva
(não isquêmica):

50% MD “idiopática”

...

Pós-miocardite
(viral?)

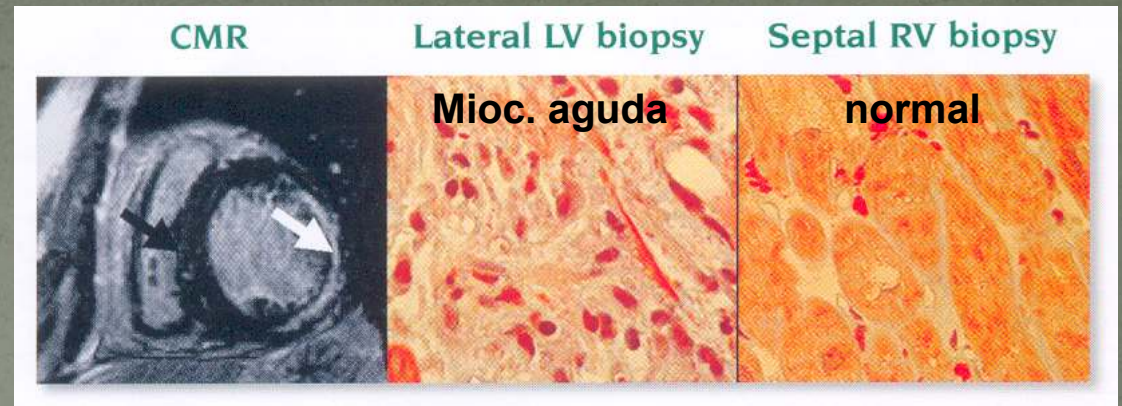


Métodos de diagnóstico: limitados!

- **ECG:** alterações inespecíficas (e pode ser normal)
 - alt. ST-T - ~ EAM (54%); ondas Q (18-27%) mau prognóstico na Mioc. Aguda; arritmias, alt. condução – sarcoidose? MCG?
- **Lab:**
 - enzimas aumentados numa minoria! Troponina I tem especificidade de 89% mas baixa sensibilidade (34%)
 - Serologias:
 - habitualmente feitas na rotina diária (aumento 4x IgG ou detecção de IgM);
 - mas há concordância com a BEM apenas em 10% dos casos!
 - Aumento dos marcadores de inflamação/apoptose (interleucinas) – mau prognóstico na Mioc. aguda (> mortalidade)
- **Eco:** muito útil mas não dá o diagnóstico (achados inespecíficos)
 - Padrões: “isquémico”, dilatado, hipertrófico (edema!) e restritivo
- **Cintigrafia** (gálio, AC antimiosina) – pouco utilizados
- **Coronariografia:** para excluir DC

Miocardites

- RMC (*gadolinium*):
 - útil no diagnóstico!



- Se mioc. aguda muito suspeita – realce tardio em 90% distribuição focal (f/ PL) e BEM nesses locais mostram f/ Mioc.aguda ou borderline (critério incluiu > 14 macrófagos ativados/campo) - *Mahrholdt et al. Circulation 2004*
- Mioc. com edema difuso ou formas ligeiras focais - sem necrose – menor sensibilidade do realce tardio!
- **Miocardite activa grave:** RMC pode ser muito eficaz no diagnóstico (não sendo necessário BEM)
- Se RMC não é conclusiva (ex. miocardite “borderline”) mas é necessário um Dg (ex. dor persistente/recorrente ou IC “de novo”) – está indicada a BEM
- A biópsia (VD e VE) guiada por RMC dá mais + do que BEM do VD (rotina)
- RMC: pode ajudar a “dirigir” as biópsias EM (zonas de miocardite activa)
- Padrão do envolvimento miocárdico (implicações prognósticas) – *Mahrhopdt et al. Circulation 2006*

Só por biópsia (BEM) há um diagnóstico directo!

Mas a confirmação do diagnóstico não é sempre necessária para um tratamento clínico adequado

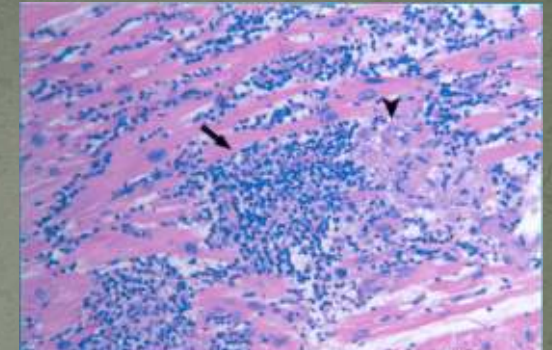
Level of suspicion	Description of criteria
Possible myocarditis	1) Symptoms (dyspnea, palpitations, or chest pain) 2) <u>ECG abnormalities beyond normal variants, not documented previously</u> (ST/T abnormality, paroxysmal supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia, atrioventricular block, or frequent atrial or ventricular ectopy), <u>or focal or diffuse depressed LV function</u> of uncertain age by an imaging study 3) Absence of evidence of any other likely cause
Probable myocarditis	1) Meets criteria for possible myocarditis 2) In addition, meets one of the following: <u>elevated levels of cardiac enzymes (creatine kinase-MB fraction or troponin T or I), new onset of depressed LV function by imaging, or abnormal imaging consistent with myocarditis</u> (MRI with gadolinium, gallium (^{67}Ga) scanning, or antimyosin antibody scanning)
<u>Confirmed myocarditis</u>	1) <u>Histopathologic evidence of myocarditis by endomyocardial biopsy or on autopsy</u>

Scenario number	Clinical scenario	Os resultados da BEM podem mudar o prognóstico ou o tratamento!	Class of recommendation (I, IIa, IIb, or III)	Level of evidence (A, B, or C)
1	New-onset heart failure of <2 weeks' duration associated with a normal-sized or dilated left ventricle and hemodynamic compromise		I	B
2	New-onset heart failure of 2 weeks' to 3 months' duration associated with a dilated left ventricle and new ventricular arrhythmias, second- or third-degree heart block, or failure to respond to usual care within 1 to 2 weeks		I	B
3	Heart failure of >3 months' duration associated with a dilated left ventricle and new ventricular arrhythmias, second- or third-degree heart block, or failure to respond to usual care within 1 to 2 weeks		IIa	C
4	Heart failure associated with a DCM of any duration associated with suspected allergic reaction and/or eosinophilia		IIa	C
5	Heart failure associated with suspected anthracycline cardiomyopathy		IIa	C
6	Heart failure associated with unexplained restrictive cardiomyopathy		IIa	C
7	Suspected cardiac tumors		IIa	C
8	Unexplained cardiomyopathy in children		IIa	C
9	New-onset heart failure of 2 weeks' to 3 months' duration associated with a dilated left ventricle, without new ventricular arrhythmias or second- or third-degree heart block, that responds to usual care within 1 to 2 weeks		IIb	B
10	Heart failure of >3 months' duration associated with a dilated left ventricle, without new ventricular arrhythmias or second- or third-degree heart block, that responds to usual care within 1 to 2 weeks		IIb	C
11	Heart failure associated with unexplained HCM		IIb	C
12	Suspected ARVD/ARVC		IIb	C
13	Unexplained ventricular arrhythmias		IIb	C
14	Unexplained atrial fibrillation		III	C

BEM

- **Cr terios de Dallas (1986)**

- categoriza  o histopatol gica para estabelecer o Dg de miocardite (infiltrado inflamatrio com necrose miocit ria associada –   de isquémia)



Infiltrados linfoc ticos e histiocíticos difusos

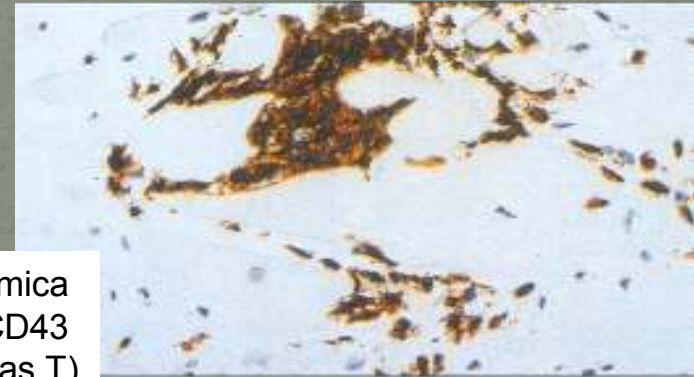
- Muito específicos mas muito pouco sensíveis! (10-22%)
- Erro nas amostras (o envolvimento mioc.   focal!)
- Variabilidade inter-observador na interpretação
- Grande variância entre os resultados da interpretação dos cr terios, outros marcadores de infecção viral e resultados do tratamento!
- ... E nem todos os virus d o inflamação histológica evidente ! (exs. Parvovirus B19 e adenovirus) – Maisch et al. Herz 2000

Os cr terios já não são adequados!

BEM

... em adição aos critérios de Dallas ...

- Estudo imunohistológico (CD3, CD68, HLA-DR) para detecção de linfócitos T, macrófagos e AG de histocompatibilidade)
 - Marcadores mais sensíveis do que critérios de Dallas para inflamação miocárdica

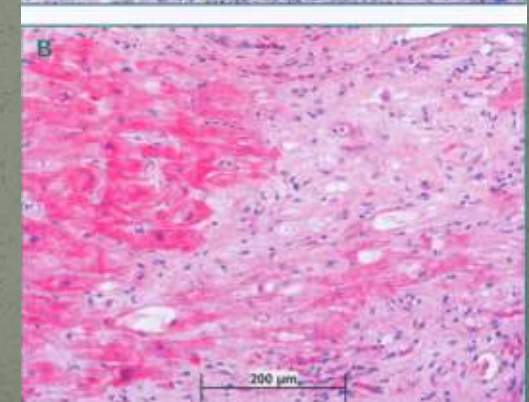
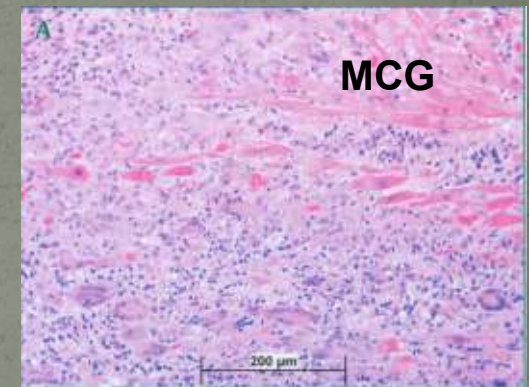
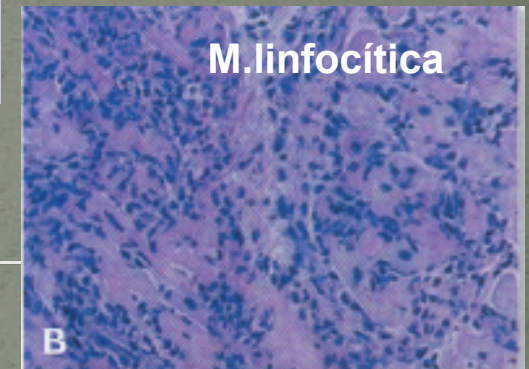
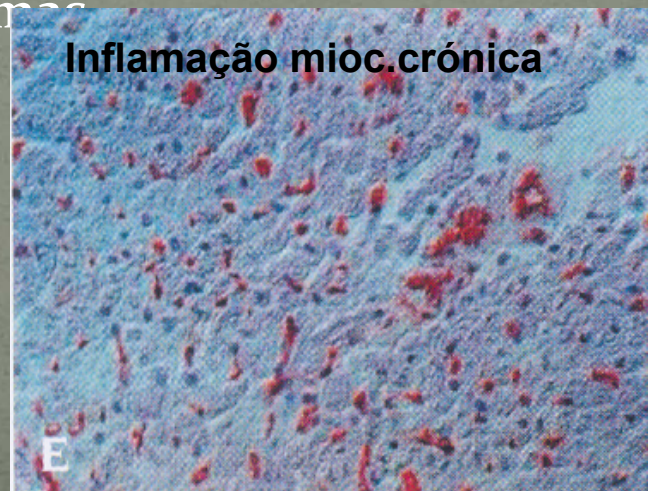
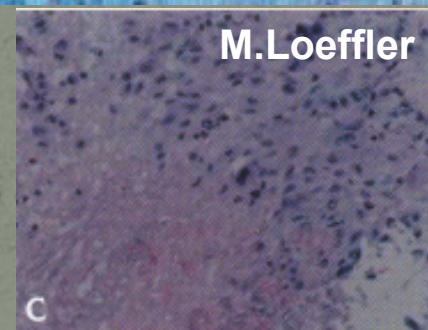
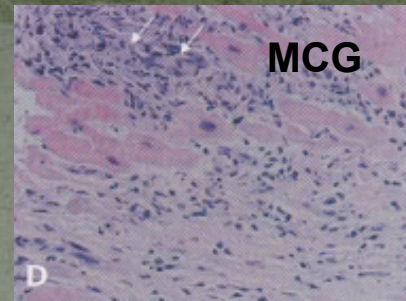


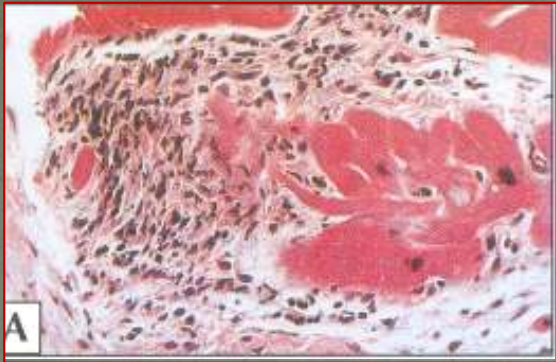
Coloração imunohistoquímica do miocárdio para CD43 (AG associado a células T)

- -> 14 cél. Inflamatórias/campo na miocardite aguda (predizente de morte ou TC nos 10 anos subsequentes) – *Kindermann et al. Circulation 2008*
- **Detecção de genomas virais** (a sua presença é frequente na mioc. Aguda e crónica) – tem implicações no prognóstico!

BEM

- Apesar das limitações é o único método de diagnóstico
- Que revela directamente a inflamação miocárdica e a sua natureza
- Faz o DD entre os diferentes tipos de miocardite (infecciosa vs autoimune) e detecta formas tratáveis !
- Detecta a persistência viral ou bacteriana, informação essencial nas decisões terapêuticas



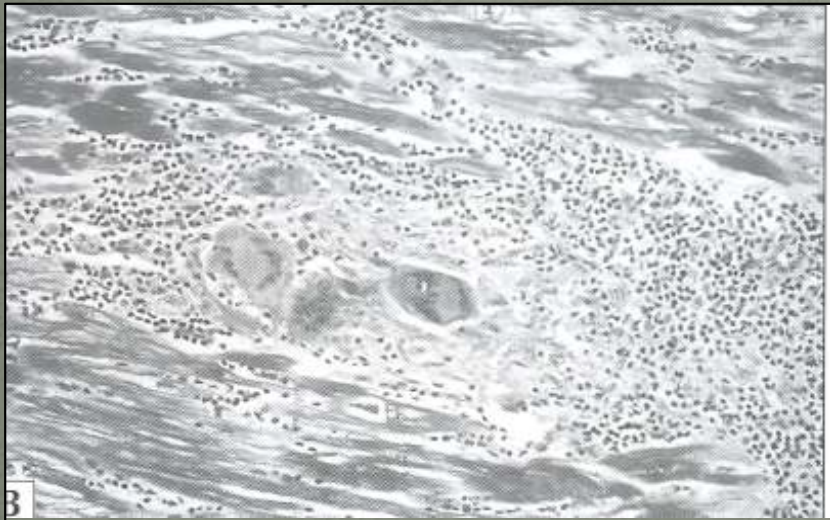


Miocardite crónica activa
Com infiltração linfocitária,
Necrose dos miocitos e fibrose



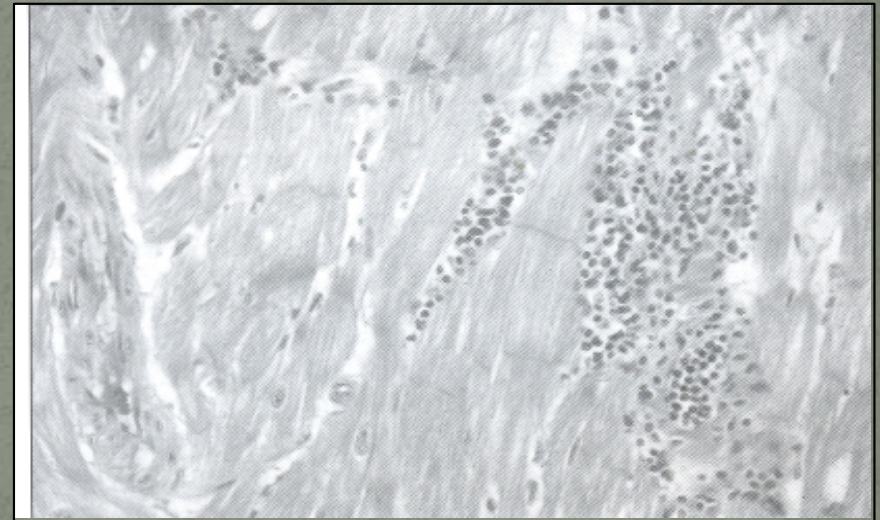
Miocardite de células gigantes

Evolução insidiosa e progressiva, arritmias V ou doença tecido condução; raramente IC fulminante. Prognóstico reservado.



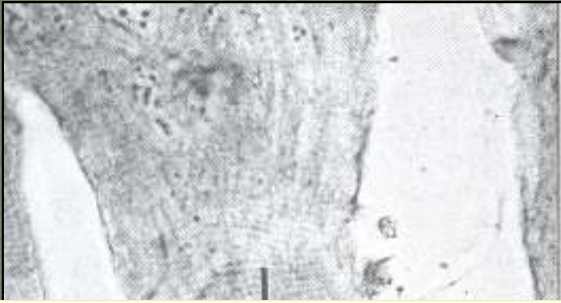
Sarcoidose

Granulomas não-caseosos. Envolvimento miocárdico em 25% (autópsia) mas clínica só em 5%. Miocardiopatia, Taquiarritmias, síncope, MS).



Miocardite de hipersensibilidade (eosinofílica)

Fármacos ou vacinas (alergias). Pode dar IC aguda ou simular EAM.



Doença de Lyme

Borrelia burgdorferi – espiroqueta.

Doença multi-sistémica. Mordedura da carraça.

Arritmias e miocardite (MD).

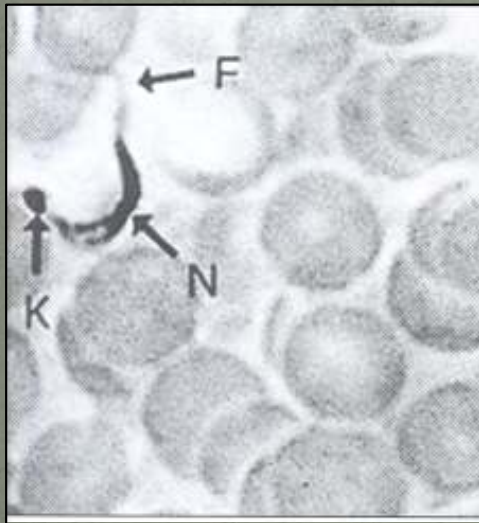
Doença de Chagas

(Tripanossomíase)

Mioc.aguda. Evolução para M. Crónica com MD (10-30 A).

Aneurismas apicais e trombos murais. Arritmias, IC, MS.

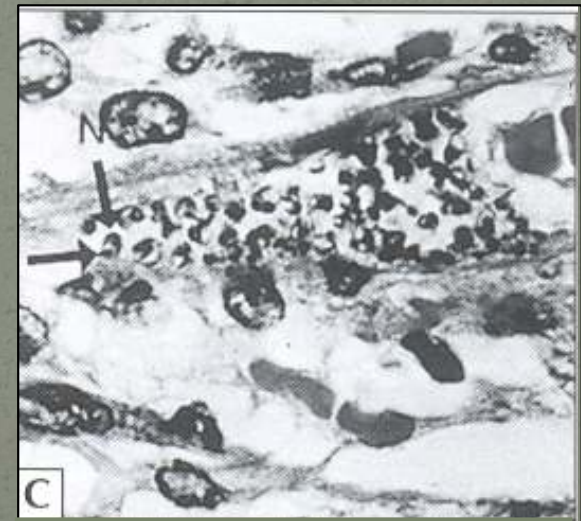
Mau prognóstico.



T. Cruzi no sangue



Infiltração mononuclear na
MA



Parasita em miocito
infectado

BEM

- Identifica dts que respondem a terapêutica imunomoduladora
- Tem implicações prognósticas
 - Inflamação (*Kindermann et al. Circulation 2008*)
 - Se genomas virais + mesmo sem inflamação - > mortalidade e progressão para TC no Fup (*Why et al. Circulation 1994*)

- **“Problemas”**

- Erro na colheita das amostras
- Complicações <1% (BAVC – PM!; perfuraçãoV com tamponamento)
- Devem ser feitas no VE (6 de 3 locais diferente da PL) e VD (>/=6 em 3 locais diferentes), nas zonas que a RMC sugeriu estarem envolvidas

RMC + BEM

**= complementares na suspeita de miocardite aguda
(a sua associação é a mais conclusiva!)**

Baccouche et al Eur Heart J 2009

Cardiologia I – CHLN

Casuística 2010

- **Diagnóstico de Miocardite Aguda (1º diagnóstico)**
 - N= 36 (exclusão de casos com endocardite infecciosa como 1º diagnóstico)
 - 2 com cardite aguda reumática
 - 11 com pericardite aguda associada (dor típica e/ou derrame)
 - 1 com EI válvula mitral
- Idade média: 34,5 A (17-82)
 - ≤ 30 A: 17 (47%)

Cardiologia I – CHLN - Casuística 2010

- **Clínica**

- Dor RE em quase todos os doentes + Alt. ECG
 - Em 17 (47%) DD com EAM difícil!
- ICA – 3 dts
- Arritmias graves (TVs) – 3 dts

- **Contexto**

- FRCV – 10 (28%)
- Síndrome gripal: 8 (22%)
- Infecção respiratoria: 4 (11%)
- Amigdalite: 5 (14%)

- **Disfunção sistólica VE** : alterações segmentares evidentes ou compromisso funcional sistólico global) – 10 dts (28%)

- **RMC em > 90% - compatível com MA**

- **Evolução Benigna!** Mortalidade: 1/36; Biópsias: 2 (inflamação inespecífica)

Troponina I elevada
20 dts (56%)
Valores: 0,27 - 250

NT-proBNP
11 dts (31%)
Valores: 274 - 10536
pg/ml

Opções terapêuticas específicas exigem biópsia EM!

MYOCARDITIS WITH ACUTE HEART FAILURE

Lymphocytic myocarditis

Symptomatic/supportive treatment

Formas ligeiras

Hospitalização: monitorização! (IC? Arritmias?)

Depois: evitar actividade física até “inflamação” desaparecer !
(1 mês?) –vigiar biomarcadores, arritmias, função VE (Eco) - biópsia?
Terapêutica sintomática!

Captopril pode
reduzir
inflamação! *

Se IC aguda

iECA, diuréticos, evitar BB na fase de IC aguda
suporte inotrópico / AMV / PM temporário (se BAV);
amiodarona (se arritmias graves)

Se fulminante e com IC grave - > 40% mortalidade precoce!

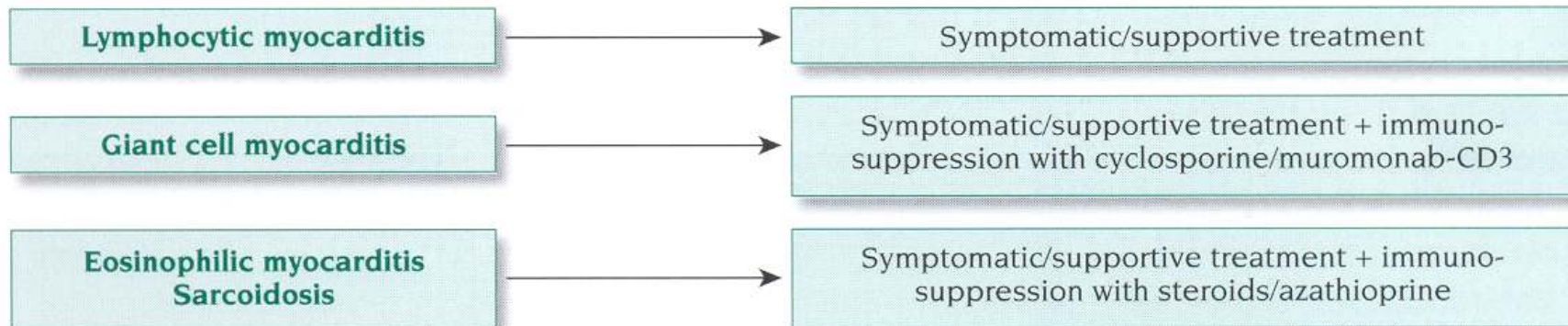
Mas se rápida/ reconhecida e tratada - > 90% recuperam !

Se IC refractária – TC!

**Rezkalla et al, Am J Cardiol 1988, Am Heart J 1990*

Opções terapêuticas específicas exigem biópsia EM!

MYOCARDITIS WITH ACUTE HEART FAILURE



MCG

Manter prednisolona e ciclosporina durante pelo menos 1 ano !

Pode haver recorrência meses após cessar tratamento com imunossupressores !

Mau prognóstico.

Mioc. eosinofílica

Fatal se não tratada !

Parar todos os fármacos desnecessários !

Corticoterapia e azatioprina têm sucesso limitado!

Sarcoidose

Corticoterapia mínimo de 6 meses

Se inflamação persiste: ciclosporina ou metotrexato

Opções terapêuticas específicas exigem biópsia EM!

Biópsia !

Metilprednisolona 6 meses ... Se inflamação persiste (40%) – juntar azatioprina

Imunoadsorção (IA)

(extracção de autoAC – eliminam Ig cardiodepressoras circulantes)

Melhoria da FSVE e dos sintomas - *Staudt et al. J Am Coll cardiol 2007*

Tratamento actual/ a ser testado em estudo clínico aleatorizado !

MYOCARDITIS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Persisting myocarditis
Inflammatory cardiomyopathy

Symptomatic/supportive treatment + immuno-
suppression with steroids/azathioprine
or immunoadsorption

Opções terapêuticas específicas exigem biópsia EM!

Importância da detecção do genoma viral

“clearance” espontânea do genoma viral – associou-se a melhora da Fej !

Kuhl et al. Circulation 2005

Persistência do genoma viral no miocárdio - > mortalidade

Why et al. Circulation 1994

Não respondedores à imunossupressão

85% - genoma viral + e autoAC séricos não-detectáveis

> Mortalidade ou necessidade de TC

Respondedores à imunossupressão

Genoma viral negativo e autoAC positivos

Interferão B- faz desaparecer as infeccções por enterovirus e adenovirus nos dts com IC crónica !

VIRAL HEART DISEASE WITH CHRONIC HEART FAILURE

Enteroviruses, Adenoviruses

Symptomatic/supportive treatment
+ antiviral therapy (interferon beta)

Opções terapêuticas específicas exigem biópsia EM!

Importância da detecção do genoma viral

“clearance” espontânea do genoma viral – associou-se a melhoria da Fej !

Kuhl et al. Circulation 2005

Persistência do genoma viral no miocárdio - > mortalidade

Why et al. Circulation 1994

Não respondedores à imunossupressão

85% - genoma viral + e autoAC séricos não-detectáveis

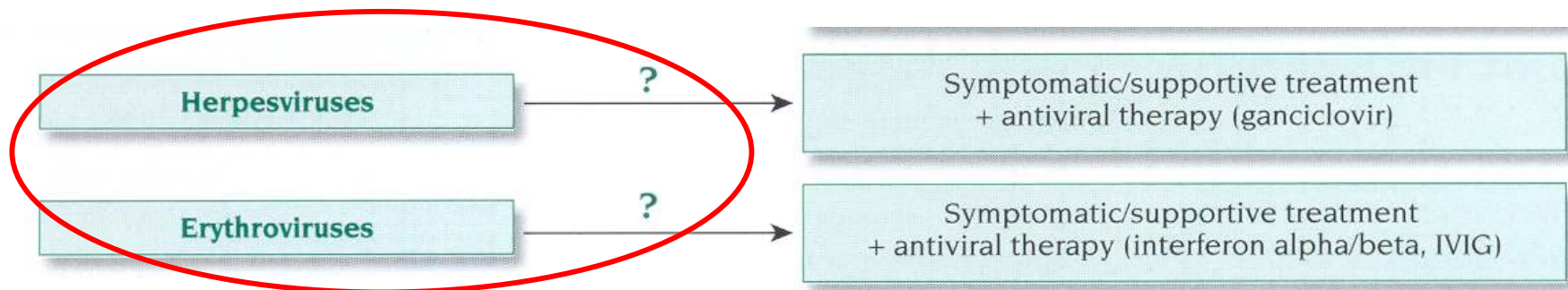
> Mortalidade ou necessidade de TC

Respondedores à imunossupressão

Genoma viral negativo e autoAC positivos

Interferão B- faz desaparecer as infecções por enterovírus e adenovírus nos dts com IC crônica !

VIRAL HEART DISEASE WITH CHRONIC HEART FAILURE



Miocardite aguda - prognóstico

- **Maior risco de morte ou necessidade de TC**
- **Variáveis clínicas e hemodinâmicas**
 - Síncope (*Magnani et al. Circulation 2006*)
 - FejVE diminuída
 - Compromisso função VD (*Mendes et al. Am Heart J 1004*)
 - PSAP elevada (*McCarthy et al, N Engl J Med 2000*)
- **Marcadores serológicos**
 - Interleucinas (IL-10) – *Sliwa et al. J Am Coll Cardiol 2000*
 - Marcadores de apoptose (sFAS) – *Fuse et al. Eur J Heart Fail 2005*
 - AC antimiosina
- **Miocardite de células gigantes (MCG)**
- **Critérios imunohistológicos**
 - positividade para CD3 ou CD68) – *Kindermann et al. Circulation 2008*



Dts com IC e infecção vírica persistente
podem beneficiar de tratamento anti-vírico específico
(antes do tecido miocárdico ser irreversivelmente lesado)

Não há estudos aleatorizados nesse sentido ...

Actualmente, o único tratamento curativo na IC crónica refractária é a transplantação cardíaca.