# Sobreposição de Etiologias em Paciente Jovem com Miocardite Grave: Relato de Caso

***Overlapping Etiologies in a Young Patient with Severe Myocarditis: A Case Report***

*Thaís Martins de Oliveira,[1] Fernando Luis Scolari,[2] Fabiano de Oliveira Poswar,[1] Francine Hehn de Oliveira,[3] Ricardo Stein,[4,5] Lívia Adams Goldraich[2,4]*

*Serviço de Genética, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,[1] Porto Alegre, RS – Brasil*

*Equipe de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,[2] Porto Alegre, RS – Brasil*

*Serviço de Patologia Cirúrgica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,[3] Porto Alegre, RS – Brasil*

*Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,[4] Porto Alegre, RS – Brasil*

*Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,[5] Porto Alegre, RS – Brasil*

## Introdução

A identificação etiológica de pacientes jovens com insuficiência cardíaca (IC) sempre deve ser um objetivo médico. Nesse cenário, a miocardite infecciosa é um diagnóstico possível e, quando ocorre de fato, tem um curso benigno na maioria das vezes. No entanto, cardiopatias congênitas ou formas familiares de cardiomiopatia devem ser consideradas no diagnóstico diferencial e/ou em concomitância particularmente em apresentações mais graves de miocardite. Nestes casos, além da investigação específica para miocardite, que pode incluir avaliação clínica, exames de imagem, exames laboratoriais e biópsia endomiocárdica com pesquisa do agente viral em tecido miocárdico, o estudo genético é digno de consideração.[1] A associação de etiologias pode ter impacto na apresentação e evolução clínica, mas os dados ainda são escassos,[2] o que faz com que ainda haja na literatura uma lacuna a ser explorada. No presente relato, descrevemos o caso de um homem jovem com quadro de choque cardiogênico secundário a miocardite viral por Epstein Barr (EBV) que cursa com a identificação de uma mutação patogênica no gene PKP2.

## Relato de Caso

Paciente de 17 anos, sexo masculino, sem comorbidades prévias, procura a emergência com relato de dispneia e dor retroesternal durante exercício, evoluindo rapidamente para síncope e choque cardiogênico. Necessitou vasopressores, inotrópicos e suporte ventilatório mecânico invasivo. Eletrocardiograma apresentava elevação de segmento ST nas derivações V1, V2, aVR, e infradesnível de ST nas demais derivações, não característicos de síndrome coronariana aguda. Ecocardiograma evidenciou aumento do volume atrial esquerdo (41 mL/m2), dilatação do ventrículo esquerdo (VE) (59/51 mm) e disfunção sistólica com fração de ejeção de 26%. Trombo intracavitário apical foi identificado e tratado com anticoagulação. Devido à suspeita clínica de inflamação miocárdica, ressonância magnética cardíaca (RMC) foi realizada e identificou sinais típicos de miocardite aguda com edema, hiperemia e realce tardio, este de aspecto não-isquêmico acometendo 45% do VE (Figura 1A). Foi iniciada antibioticoterapia por quadro de febre e leucocitose, mas o esquema foi suspenso em 5 dias por hemoculturas negativas. Avaliação sorológica identificou infecção recente por EBV, corroborando para a hipótese diagnóstica de miocardite viral. Houve melhora clínica possibilitando redução de suporte. O paciente apresentou marcada elevação de troponina I ultrassensível, a qual persistiu elevada por período prolongado: 9.411 ng/L admissão; 14.760 ng/L pico; e 31,51 ng/L após 30 dias.

O paciente apresentou melhora parcial da função ventricular em 3 meses após a alta hospitalar (fração de ejeção 42% com dilatação do VE). Nova RMC realizada após 6 meses demonstrou regressão de atividade inflamatória, mas persistência do realce tardio (Figura 1B). Apesar da terapia farmacológica otimizada com sacubitril-valsartan, metoprolol e espironolactona, e da boa capacidade funcional avaliada diretamente através da ergoespirometria (VO2pico 34,4 mL-1.kg-1.min), após um ano de seguimento houve persistência de troponina elevada, dilatação ventricular esquerda e disfunção sistólica moderada. Optou-se por implante de cardiodesfibrilador após novo episódio de síncope na recuperação de exercício para o qual havia sido liberado. Biópsia endomiocárdica com pesquisa viral 24 meses após a apresentação e a histopatologia identificou edema tecidual discreto, áreas de hipertrofia nuclear, ausência de infiltrado linfocitário na hematoxilina-eosina, mas com ativação linfocitária na imunohistoquímica (Figura 1C). Identificou-se presença de EBV no tecido miocárdico através de PCR qualitativo, mas não através de hibridização in situ (EBER). A pesquisa para demais agentes virais (enterovírus, herpes tipo 6, parvovírus B19, herpes simples 1 e 2, adenovírus e citomegalovírus) foi negativa.

Como a doença cursou de forma muito prolongada e com intensa fibrose, se optou pela realização de estudo genético complementar (painel de 168 genes para cardiomiopatias).

## Palavras-chave

Inflamação; Contusões Miocárdicas; Genética; Anormalidades Cardiovasculares.

**Correspondência: Livia Adams Goldraich** •
Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2060. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: lgoldraich@hcpa.edu.br
Artigo recebido em 03/02/2022, revisado em 14/02/2022, aceito em 01/03/2022

**DOI:** https://doi.org/10.36660/abchf.20220022

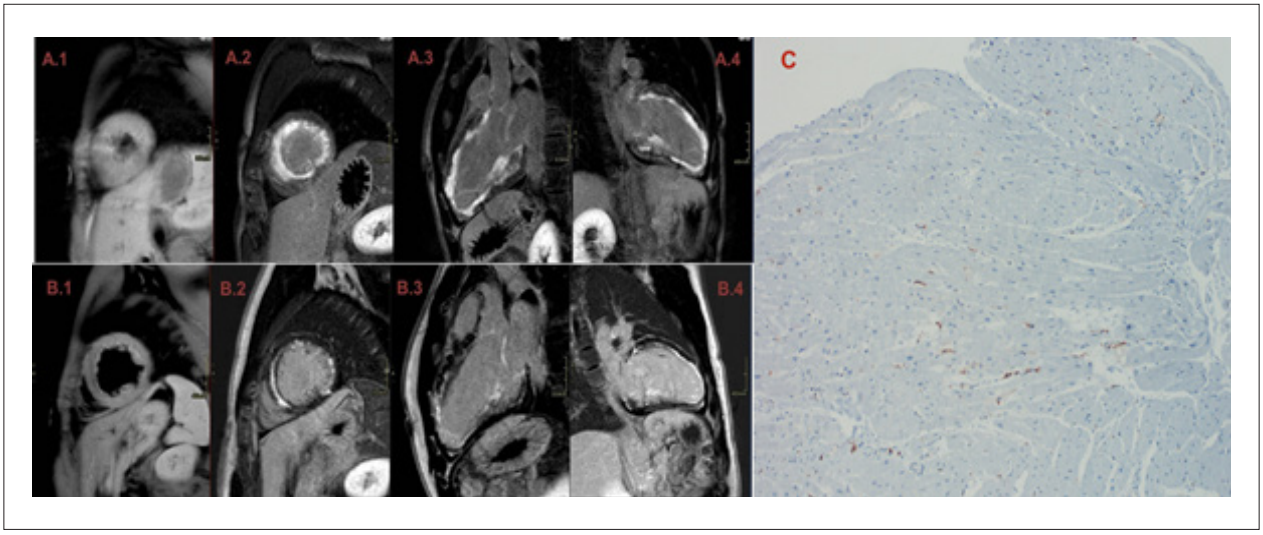


**Figura 1 –** *A) Primeira RMC realizada. A.1) T2 com saturação de gordura demonstrando edema difuso no miocárdio. A.2) Realce tardio no eixo curto demonstrando impregnação subendocárdica e mesocárdica difusa, sem território coronariano definido. A.3) Realce tardio no plano 3 câmeras demonstrando impregnação subendocárdica e mesocárdica difusa, sem território coronariano definido, inclusive com acometimento dos músculos papilares. A.4) Realce tardio no plano 2 câmeras demonstrando impregnação subendocárdica e mesocárdica difusa, sem território coronariano definido. B) RMC 6 meses após a RMC da Figura 1A. B.1) T2 com saturação de gordura com ausência de edema. B.2) Realce tardio no eixo curto demonstrando dilatação ventricular e redução da impregnação, com finas áreas mesocárdicas e subendocárdica difusas de acometimento. B.3) Realce tardio no plano 3 câmeras demonstrando dilatação ventricular e redução da impregnação, com finas áreas mesocárdicas e subendocárdica difusas de acometimento. B.4) Realce tardio no plano 2 câmeras demonstrando dilatação ventricular e redução da impregnação, com finas áreas mesocárdicas e subendocárdica difusas de acometimento. C) Imunohistoquímica evidenciando ativação linfocitária (CD4 positiva).*

A análise molecular do caso índice (probando) identificou uma variante patogênica, c.1440_1444del, (p.Asn480Lysfs*20), no gene PKP2, NM_004572.3 (Invitae Arrhythmia and Cardiomyopathy Comprehensive Panel - Invitae Corp, San Francisco, CA, EUA). Essa variante apresenta deleção de 3 aminoácidos e tal deleção promove o surgimento de um códon de parada prematuro, gerando uma proteína truncada. Assim, esse DNA mensageiro sofre um processo chamado decaimento e não é transcrito, levando à falta dessa proteína. Ao se realizar o heredograma dessa família pôde-se observar que diversos familiares estavam sob risco de terem herdado a mutação em questão (Figura 2).

## Discussão

Relatamos o caso de um paciente jovem com apresentação em choque cardiogênico por quadro de miocardite viral aguda por EBV. A pesquisa de agente viral no tecido demonstrou persistência deste agente etiológico após 24 meses da apresentação. Devido à gravidade do quadro clínico e apresentação do realce tardio na RMC, foi realizado painel genético de 168 genes para cardiomiopatias e se identificou cardiomiopatia arritmogênica (CMA) subjacente por mutação patogênica no gene PKP2.

A miocardite é uma doença inflamatória do músculo cardíaco desencadeada devido a agentes infecciosos, substâncias tóxicas e/ou ativação imune.[3] A apresentação e a evolução clínica são variadas, desde resolução espontânea, até progressão para IC grave.[4] Miocardite causada por EBV, no entanto, é rara.[5] Relatos prévios descreveram sintomas virais (febre, prostração e mialgia) associado a manifestações cardíacas como dispneia, dor torácica, alterações eletrocardiográficas e arritmias ventriculares.[6] A magnitude de realce tardio no VE, no entanto, revelou-se menor em outras séries (4% a 10% da massa do VE) do que em nosso paciente (45%).[6] É nossa hipótese que a identificação de uma mutação desmossômica patogênica possa ter sido determinante para os achados neste caso (em especial a extensão do realce tardio). É importante salientar que dúvidas ainda persistem sobre o benefício do tratamento com drogas antivirais e de terapia imunossupressora naqueles nos quais persistem sinais inflamatórios miocárdicos a despeito da eliminação viral.[6]

Por sua vez, a CMA é uma doença hereditária caracterizada pela lipo-substituição do miocárdio e fibrose intersticial. Ela se expressa através de arritmias ventriculares, podendo evoluir com dilatação ventricular e IC. Tal patologia aumenta o risco de morte súbita, podendo ser esta a primeira manifestação clínica. No entanto, apresenta penetrância incompleta e apresentação clínica variável.[7] A maioria das mutações são descritas em genes desmossomais, dos quais o PKP2 é o mais frequente.[8] A perda da expressão da proteína PKP2 interrompe o tráfego no canal de sódio no disco intercalado, facilitando o surgimento de arritmias.[9]

Embora previamente assintomático, a presença de alterações estruturais do VE pode ter predisposto o tropismo do EBV pelo miocárdio.[2] De fato, foi descrita uma maior prevalência de vírus cardiotrópicos em pacientes com CMA. Além disso, a ocorrência de infecções virais pode ter papel na progressão da doença, contribuindo para a morbimortalidade.[10] Por fim, a inflamação desempenha um papel central na fisiopatologia da CMA, sendo a presença de

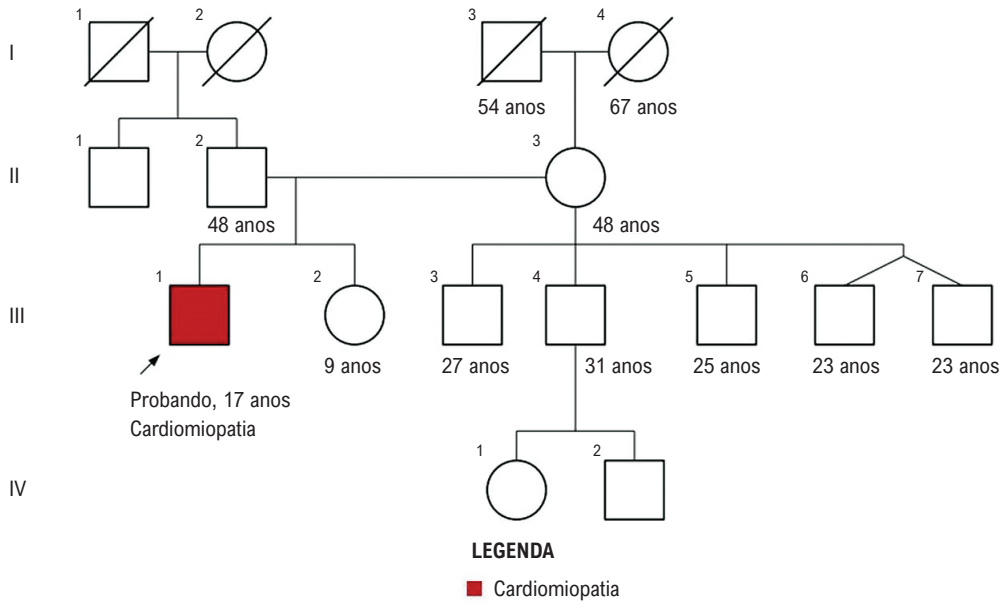


**Figura 2 –** *Heredograma. Note que os pacientes III.2, III.3, III.4, III.5, III.6 e III.7 apresentaram risco de 50% de terem herdado variante patogênica caso a paciente II.3 seja heterozigota.*

infiltrados linfocíticos um achado comum, mesmo quando não há identificação de genoma viral. Em alguns casos, a fase ativa desta enfermidade pode apresentar-se como uma miocardite clínica, o que reforça a muito provável sobreposição entre essas duas condições.[11]

## Conclusão

Apresentamos o caso de um paciente jovem admitido por choque cardiogênico devido a quadro de miocardite por EBV, sendo o mesmo portador de mutação patogênica no gene PKP2, o mais frequentemente envolvido com quadros de CMA familiar. Apresentações graves de miocardite por agentes infecciosos podem cursar em paralelo a diferentes cardiomiopatias hereditárias e, nestes pacientes, estudo em cascata e aconselhamento genético familiar podem auxiliar no manejo terapêutico sob a ótica de melhores evidências disponíveis aliadas ao novo conceito de medicina personalizada.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira TM, Goldraich LA; Obtenção de dados: Oliveira TM, Oliveira FH; Análise e interpretação dos dados: Oliveira TM, Scolari FL, Poswar FO, Oliveira FH, Stein R; Redação do manuscrito: Oliveira TM, Scolari FL, Poswar FO, Goldraich LA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Scolari FL, Poswar FO, Stein R, Goldraich LA.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

## Referências

1. Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Gardner RS, Ariti CA, et al. Heart Failure in Younger Patients: The Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). Eur Heart J. 2014;35(39):2714-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehu216. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24944329..
2. Campuzano O, Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Sanchez O, Cesar S, Mademont I, et al. A Genetically Vulnerable Myocardium May Predispose to Myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2015;66(25):2913-14. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.049.

3. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral Myocarditis--Diagnosis, Treatment Options, and Current Controversies. Nat Rev Cardiol. 2015;12(11):670-80. doi: 10.1038/nrcardio.2015.108.

4. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. Circ Heart Fail. 2020;13(11):e007405. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.

5. Roubille F, Gahide G, Moore-Morris T, Granier M, Davy JM, Vernhet H, et al. Epstein Barr Virus (EBV) and Acute Myopericarditis in an Immunocompetent Patient: First Demonstrated Case and Discussion. Intern Med. 2008;47(7):627-9. doi: 10.2169/internalmedicine.47.0691.

6. Mavrogeni S, Spargias K, Bratis C, Kolovou G, Papadopoulou E, Pavlides G. EBV INFECTION as a Cause of VT: Evaluation by CMR. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4(5):561-2. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.11.022.

7. Svensson A, Platonov PG, Haugaa KH, Zareba W, Jensen HK, Bundgaard H, et al. Genetic Variant Score and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Phenotype in Plakophilin-2 Mutation Carriers. Cardiology. 2021;146(6):763-71. doi: 10.1159/000519231.

8. van Opbergen CJM, Noorman M, Pfenniger A, Copier JS, Vermij SH, Li Z, van der Nagel R, et al. Plakophilin-2 Haploinsufficiency Causes Calcium Handling Deficits and Modulates the Cardiac Response Towards Stress. Int J Mol Sci. 2019;20(17):4076. doi: 10.3390/ijms20174076.

9. Novelli V, Malkani K, Cerrone M. Pleiotropic Phenotypes Associated With PKP2 Variants. Front Cardiovasc Med. 2018;5:184. doi: 10.3389/fcvm.2018.00184.

10. Fontaine G, Fontaliran F, Andrade FR, Velasquez E, Tonet J, Jouven X, et al. The Arrhythmogenic Right Ventricle. Dysplasia versus Cardiomyopathy. Heart Vessels. 1995;10(5):227-35. doi: 10.1007/BF01744901.

11. Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzalez-Carrillo J, Lopez-Cuenca D, Sanchez-Munoz JJ, Oliva-Sandoval MJ, et al. Genetics of Myocarditis in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. Heart Rhythm. 2015;12(4):766-73. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.01.001.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons