

# Miocardite Fulminante como Manifestação de Doença Mitocondrial

CLARA ABADESSO, SAÚL APARICIO, HELENA ALMEIDA, M<sup>a</sup> CÉU MACHADO

Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos – Departamento de Pediatria  
Hospital Fernando Fonseca

## Resumo:

Os autores apresentam o caso clínico de um lactente de 9 meses, previamente saudável, que se apresenta com um quadro de cardiomiopatia aguda fulminante rapidamente progressiva e fatal. O quadro de insuficiência cardíaca grave surge no contexto de uma doença febril e é acompanhado de hipoglicémia grave. O exame histológico post-mortem de músculo cardíaco não é consistente com a hipótese inicial de miocardite aguda. Na microscopia electrónica identificam-se mitocôndrias gigantes e formações anormais das cristas mitocondriais.

As doenças mitocondriais e defeitos do metabolismo energético cardíaco são causas cada vez mais reconhecidas de cardiomiopatias. Chama-se a atenção para a necessidade de realizar um screening metabólico e preservar amostras de tecidos na cardiomiopatia aguda em crianças.

**Palavras-chave:** cardiomiopatia mitocondrial, insuficiência cardíaca fulminante, criança

## Summary

### Fulminant Myocarditis as a Manifestation of Mitochondrial Cardiomyopathy

We report a 9-months-old infant previously healthy who presented with fever and severe cardiac failure and died 4 hours after admission. Post-mortem cardiac biopsy revealed mitochondrial abnormalities and no changes consistent with the initial hypothesis of acute myocarditis were found.

Mitochondrial diseases and disorders of cardiac energy metabolism have been recognized as causes of cardiomyopathies in children.

This report raises awareness on the interest of preserving tissue samples and performing a metabolic screening in acute childhood cardiomyopathy.

**Key-words:** mitochondrial cardiomyopathies, fulminant cardiac failure, child

## Introdução:

A cardiomiopatia na criança apesar de ser idiopática na maioria dos casos, pode ser secundária a causas infecciosas, metabólicas ou endócrinas<sup>(1)</sup>. Durante a última década, as doenças mitocondriais têm sido progressivamente reconhecidas como causa de cardiomiopatia. Apesar de serem doenças multissistémicas, podem apresentar-se como cardiomiopatia isolada e raramente com apresentação fulminante.

O objectivo deste trabalho é alertar para a etiologia metabólica perante uma cardiomiopatia fulminante, e para a necessidade de colheita de material adequado que possibilite o diagnóstico.

## Caso Clínico

Lactente de 6 meses, sexo masculino, raça branca, natural e residente em Lisboa. Primeiro filho de pais jovens, saudáveis, não consanguíneos. Sem história de doenças heredofamiliares. Gestaçãovigiada. Cesariana electiva às 33 semanas por causa materna (HELLP). Parâmetros somatométricos no percentil 50 para a idade gestacional. Apoio ventilatório nos primeiros 2 dias por taquipneia transitória do recém-nascido. Restante período neonatal sem complicações. O desenvolvimento estatura-ponderal e psicomotor foi adequado à idade corrigida. Vacinas actualizadas de acordo com o programa nacional de vacinas. Sem história de doenças anteriores, nomeadamente doenças febris.



Em aparente estado de saúde até cerca de quatro horas antes de recorrer ao serviço de urgência, quando inicia gemido com prostração e palidez marcadas. Sem febre, sem história de ingestão medicamentosa ou exposição a tóxicos. Na admissão, ar doente, prostração grave, gemido, má perfusão periférica (palidez generalizada, cianose), temperatura axilar - 36°C, taquicardia (FC - 201 ppm), polipneia (FR - 45 cpm), tensão arterial 77-51 mmHg, saturação 100% com O<sub>2</sub> a 15 L/min. Pulsos periféricos não palpáveis. Tons cardíacos muito apagados e ritmo de galope. Fígado palpável 4 cm abaixo do rebordo costal. Auscultação pulmonar normal. Sem lesões cutâneas. Analiticamente: acidose metabólica (gasimetria arterial: pH = 7,21; pCO<sub>2</sub> = 30 mmHg; pO<sub>2</sub> = 253 mmHg; HC0<sub>3</sub> = 11; EB = - 16), hemograma e leucograma sem alterações (Hb = 11,3 mg/dl; Htc=37%; Leucócitos = 13000/mm<sup>3</sup>, N = 19,8%, L = 74,1%, Plaquetas = 470.000/mm<sup>3</sup>), proteína C reactiva de 0,6 mg/dl, hipoglicémia marcada (2 mg/dl), ureia 48 mg/dl, creatinina 0,6 mg/dl, Na<sup>+</sup> = 142 mEq/L, K<sup>+</sup> = 6,7 mEq/L, Cl = 111,3 mEq/L. Aumento das transaminases (TGO = 143 U/L; TGP = 112 U/L) e da creatinina-quinase (CK= 1360 U/L, fração MB =320 U/L), alterações da coagulação (aPTT = 130,2 seg; Tempo protrombina = 17,4 seg; INR = 1,46; Dímeros-D = 234 ug/L; Fibrinogénio = 61 mg/dl). Urina II sem alterações. Electrocardiograma com taquicardia sinusal e alterações da repolarização. A radiografia do tórax mostrava um padrão de congestão pulmonar e um índice cardiotorácico 0,60 e o ecocardiograma dilatação e hipocinésia acentuada à esquerda (fracção de encurtamento < 16%).

Colocou-se a hipótese diagnóstica de miocardite aguda fulminante com choque cardiogénico, pelo que iniciou suporte inotrópico, correcção das alterações metabólicas, tendo-se ainda administrado ceftriaxone e metilprednisolona.

Durante o internamento surge febre (39°C) e exantema macular. Concomitantemente há agravamento hemodinâmico significativo que evolui para paragem cardíaca irreversível cerca de 4 horas após a admissão. Os pais recusaram a autópsia. Foi feita biópsia do miocárdio post-mortem.

As serologias para Coxsackie A e B, Adenovírus, Influenza, Parainfluenza, Parvovirus, CMV, EBV, Mycoplasma foram negativas.

Obtiveram-se escassos fragmentos de miocárdio por biópsia de agulha que foram fixados em formol para microscopia óptica e fixados em glutaraldeído e ósmio para microscopia electrónica usando técnicas convencionais. Microscopia óptica: miofibras com rarificação da densidade das miofibrilhas resultando em clareiras perinucleares ou situadas no centro das miofibras com conteúdo vagamente granular pálido e indefinido (Fig.1). Não se observou fibrose ou infiltrado inflamatório intersticial.

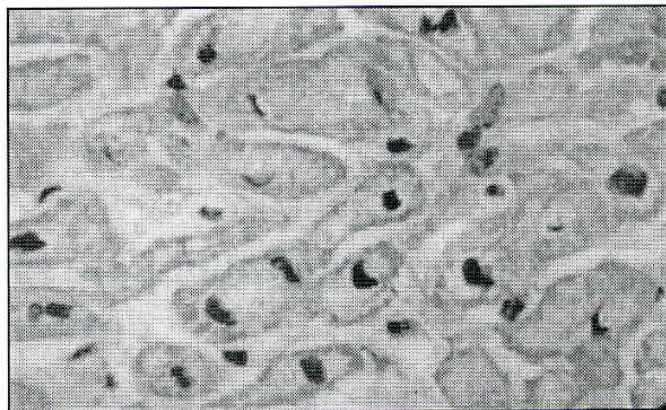


Fig. 1 - Biópsia do miocárdio (microscopia óptica x 400). As miofibras revelam rarificação paranuclear do citoplasma devido à acumulação anormal de mitocôndrias.

Microscopia electrónica: As clareiras observadas na microscopia óptica correspondem a áreas de acumulação de mitocôndrias com desvio das miofibrilhas para a parte periférica das miofibras. A maioria das mitocôndrias tem configuração anormal (esféricas, anel, em zig-zag), 10-15% tem diâmetros de 1 a 3 micra (mitocôndrias gigantes) e observaram-se anomalias várias das cristas mitocondriais como condensação, rarificação, fusão e tubularização (Fig. 2 e 3). Não se identificaram cristais intramitocondriais. As miofibrilhas de miosina e actina e as linhas z das miofibras eram aparentemente normais.

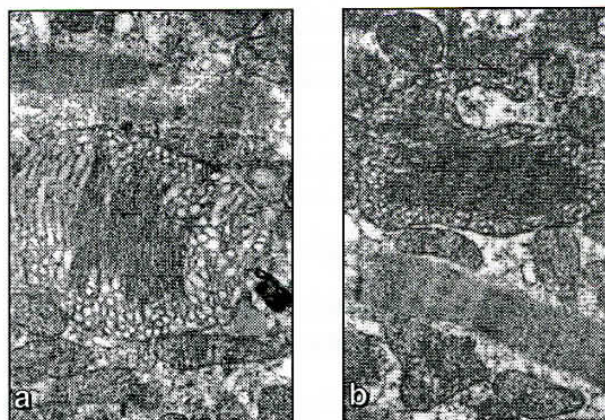


Fig. 2 - Microscopia electrónica (x20000): mitocôndrias gigante (a - ovóide com 3 micra de diâmetro, b - de perfil anormal com 3x2 micra), rodeada de mitocôndrias de tamanho normal. Observa-se condensação de cristas mitocondriais no centro e tubularização na periferia. Identificam-se feixes de miofibrilhas normais.

A escassez de material não permitiu fazer estudo de mutações do ADN mitocondrial.

## Discussão

Este lactente era o primeiro filho de pais não-consanguíneos e não tinha nenhuma manifestação prévia de



doença. O episódio agudo de descompensação cardíaca parece ter sido precipitado por uma doença infecciosa febril, situação que aumenta o metabolismo energético a nível celular. A favor de doença metabólica havia a hipoglicémia grave, acidose metabólica com anion gap aumentado e o envolvimento cardíaco. Neste caso, a instalação fulminante de choque cardiogénico numa criança previamente saudável, levou-nos a pensar numa miocardite fulminante de provável etiologia viral. No entanto, a ausência dos critérios de Dallas<sup>(2)</sup> para o diagnóstico histológico de miocardite, permitiu-nos excluir esta entidade e estabelecer o diagnóstico de doença mitocondrial, pelos achados encontrados.

O termo de citopatia mitocondrial é usado para descrever um conjunto de doenças que têm em comum um defeito numa ou em mais vias metabólicas mitocondriais<sup>(3)</sup>. O coração depende quase exclusivamente da mitocôndria para a produção de energia. A principal fonte energética do músculo advém da  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos mitocondriais. As doenças envolvendo a produção de energia mitocondrial têm sido progressivamente identificadas na última década. Os erros congénitos do metabolismo energético incluem dois grupos de doenças: defeitos dos complexos enzimáticos da fosforilação oxidativa e defeitos da  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos mitocondriais que correspondem a cerca de 15% das cardiomiopatias dos lactentes<sup>(3-4)</sup>.

Estes defeitos enzimáticos correspondem a mutações quer do DNA mitocondrial (DNAm) quer do DNA nuclear (DNAn)<sup>(3-5)</sup>. As alterações ultraestruturais das mitocôndrias estão descritas em associação com estas doenças<sup>(6-7)</sup>.

Existe uma grande heterogeneidade genética nas doenças mitocondriais que se traduz por diferentes manifestações clínicas, pelo número de órgãos envolvidos (músculo esquelético, músculo cardíaco, sistema nervoso central, sistema endócrino, sistema renal, etc.), e ainda pela idade de início do quadro clínico<sup>(3)</sup>. Existem várias doenças nas quais já foram identificadas mutações do DNAm: Síndrome MELAS, Síndrome MERRF, Síndrome Kearns-Sayre e vários tipos de cardiomiopatias<sup>(3,4)</sup>. Um número crescente de mutações genéticas envolvendo o DNAm tem sido identificado em doentes com cardiomiopatia<sup>(11,12)</sup>.

O nosso caso, tal como outros referidos na literatura indica que as cardiomiopatias mitocondriais podem apresentar-se sem sintomas extracardíacos, em idade muito precoce, e terem uma evolução rapidamente fatal<sup>(11,12)</sup>. O envolvimento cardíaco pode aparecer isolado, mas a apresentação clínica inicial como cardiomiopatia fulminante, sem sintomas extra-cardíacos é muito rara<sup>(11,12)</sup>.

Bonnet *et al*<sup>(13)</sup> estabelecem um programa de screening metabólico em 58 crianças com cardiomiopatia aparentemente idiopática. A investigação metabólica, molecular e

histopatológica estabelece o diagnóstico de doença metabólica em 22,4% dos doentes (doenças de armazenamento, defeitos na  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos e défices na cadeia respiratória mitocondrial).

Yokoyama<sup>(11)</sup> descreve o caso de um rapaz de 3 anos, previamente saudável, com aparecimento de insuficiência cardíaca grave rapidamente progressiva e fatal. Na microscopia electrónica observavam-se mitocôndrias de grandes dimensões, com multiplicação anormal das cristas e marcada redução do conteúdo das miofibrilhas. O estudo das enzimas da cadeia respiratória em tecido miocárdico mostrou deficiência do complexo I da cadeia respiratória.

P.L. Debeney<sup>(12)</sup> descreve o caso de um lactente de 9 meses, previamente saudável, com miocardiopatia aguda e choque cardiogénico no decorrer de uma intercorrência viral. Os resultados post-mortem revelaram armazenamento lipídico macrovesicular no coração, fígado e músculo esquelético. O estudo dos ácidos orgânicos urinários foi consistente com um défice da acil-coA desidrogenase de cadeia muito longa.

Este caso clínico chama a atenção para o interesse de colher amostras e efectuar estudos que permitam estabelecer um diagnóstico subjacente<sup>(7)</sup> (Tabela 1).

**Tabela 1**  
**Estudo metabólico de cardiomiopatia**

1 - Geral	
Sangue	Gases Electrólitos Glicose Cetonas Enzimas (AST, ALT, CK e isoenzimas) Amónia, Lactato Carnitina (total, livre e acil-éster) Aminoácidos
Urina	Cetonas Ácidos orgânicos
2 - Especifico *	
Sangue	Derivados da acilcarnitina plasmática Piruvato Estudo DNA mitocondrial Electroforese transferrina Enzimas lisossómicas
Urina	Derivados da acil-glicina
3 - Biópsias de tecidos	Músculo esqueléticos ** Músculo cardíaco Fígado Pele para cultura de fibroblastos

\* de acordo com os resultados da avaliação geral

\*\* estudos devem incluir histologia, microscopia electrónica, estudo da cadeia transportadora de electrões mitocondrial, DNA mitocondrial, amostras suficientes congeladas para estudos futuros

Numa situação pré-terminal, devem ser obtidas amostras de sangue (20ml de plasma e 10ml de sangue total) e de urina (20 a 30 ml). As amostras post-mortem incluem humor vítreo (se urina não disponível), bñlis e teci-



dos afectados. O plasma e a urina devem ser congelados a - 20°C se não forem analisados imediatamente. Deve ser realizada uma autópsia completa ou pelo menos limitada ao coração e outros órgãos major (músculo esquelético, fígado, rim, cérebro, pele) para obter amostras para estudos moleculares e patológicos. Os tecidos para estudo bioquímico devem ser obtidos o mais cedo possível após a morte e congelados em nitrogénio líquido ou isopentano, para minimizar a perda da actividade enzimática. A biópsia de pele para cultura de fibroblastos permite estudos metabólicos e enzimáticos, e obter DNA para estudos genéticos, particularmente se o doente recebeu transfusões de sangue nos 2 dias prévios<sup>(7)</sup>.

Com os progressos da genética molecular e o melhor conhecimento da patogénese das cardiomiopatias genéticas, as possibilidades de diagnóstico, tratamento e prevenção (aconselhamento genético) serão maiores<sup>(3)</sup>.

#### Abreviaturas:

CMV – Citomegalovirus

EBV – Epstein Barr Virus

MELAS – mitochondrial miopathy, encephalopathy, lactic acidosis e stroke-like episodes

MERRF – myoclonus, epilepsy e ragged red fibers

#### Bibliografia

1. Burch M, Runciman M. Dilated cardiomyopathy. *Arch Dis Child* 1996; 74: 479-81.
2. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1388-98
3. Schmiedel J, Jackson S, Schafer J, Reichmann H. Mitochondrial Cytopathies. *J Neurol* 2003; 250: 267-77.
4. Kelly DP, Strauss AW. Inherited Cardiomyopathies. *N Engl J Med* 1994; 330 (13): 913-9.
5. Santorelli FM, Tessa A, d'Amati G, Casali C. The emerging concept of mitochondrial cardiomyopathies. *Am Heart J* 2001; 141: e 1.
6. Holmgren D, Wahlander H, Eriksson BO, Oldfors A, Holme E, Tulinius M. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 280-8.
7. Schwartz ML, Cox GF, Lin AE, Korson MK, Perez Atayde A, Lacro RV, Lipshultz SE. Clinical approach to genetic cardiomyopathy in children. *Circulation* 1996; 94: 2021-38.
8. Arbustini E, Diegoli M, Fasani R, Grasso M, Morbini P, Banchieri N *et al.* Mitochondrial DNA mutations and Mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1998; 153: 1501-10.
9. Shin WS, Tanaka M, Susuki J, Hemmi C, Toya-oka T. A novel homoplasmic mutation in mtDNA with a single evolutionary origin as a risk factor for cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1617-20.
10. Tanaka M, Ino H, Ohno K, Hattori K, Sato W, Ozawa T. Mitochondrial mutation in fatal infantile cardiomyopathy. *Lancet* 1990; 8 :1452.
11. Yokoyama U, Shibata T, Yasui K, Iwamoto M, Takigiku K, Yokota S. A case of fatal mitochondrial cardiomyopathy. *Jpn Heart J* 2002; 43 (1): 61-7.
12. Lonlay-Debeney P, Fournet JC, Bonnet D. Fatty acid  $\beta$ -oxidation deficiency masquerading as fulminant myocarditis. *Inter J Cardiol* 1998; 68: 287-9.
13. Bonnet D, Lonlay P, Gautier I, Rustin P, Rotig A, Kachaner J, *et al.* Efficiency of metabolic screening in childhood cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1998; 19: 790-3.