

# Insuficiência Renal Aguda após uso de Imunoglobulina Intravenosa para Tratamento de Miocardite

## *Acute Renal Failure After Intravenous Use of Immunoglobulin to Treat Myocarditis*

Vitor Pordeus, Andréa Tostes, Cláudio Tinoco Mesquita, Charles Mady, Evandro Tinoco Mesquita  
Rio de Janeiro, RJ / São Paulo, SP

Mulher de 60 anos com quadro de insuficiência cardíaca classe funcional III/IV (NYHA) de etiologia imuno-mediada (miocardite autoimune). Após tentativas terapêuticas sem sucesso, foi utilizada imunoglobulina intravenosa, deteriorando a função renal, complicação rara desta terapia. Após hemodiálise a paciente recuperou a função renal e ocorreu melhora da insuficiência cardíaca crônica para classe funcional I.

*The patient is a 60-year-old female with functional class III/IV (NYHA) heart failure of an immunomediated etiology (autoimmune myocarditis). After unsuccessful therapeutic attempts, intravenous immunoglobulin was used, leading to deterioration in renal function, a rare complication of that therapy. After hemodialysis, the patient's renal function was restored, and the chronic heart failure improved to functional class I.*

As miocardites constituem um grupo de doenças caracterizadas por agressão imuno-inflamatória ao miocárdio. O substrato anatomopatológico desta agressão é classicamente descrito como infiltrado celular de linfócitos, macrófagos e outros leucócitos, com destruição de cardiomiócitos, miocitólise (critérios de Dallas)<sup>1</sup>. Nos últimos anos, avanços no entendimento da complexa fisiopatologia e a baixa sensibilidade desses critérios histopatológicos forçaram-nos a ampliar o modelo de agressão para além da resposta imune do tipo celular clássica (Th1). Hoje, acreditamos que ocorra agressão imuno-mediada ao miocárdio, mesmo sem a infiltração de células imunológicas. A caracterização de auto-anticorpos patogênicos, específicos para mais de uma dezena de auto-antígenos nos leva a um novo modelo<sup>2</sup>. A etiologia destas doenças ainda é obscura, sabemos apenas que ocorre ativação do sistema imunológico, resultando em diferentes formas de injúria miocárdica. O que resta elucidar são os estímulos patogênicos que conduzem ao desenvolvimento desta agressão cardio-específica.

A principal hipótese vigente baseia-se no modelo de infecção viral como promotora de ativação imune cárdio-dirigida. Diferentes tipos de vírus, como *coxsackievírus*, *parvovírus*, *adenovírus*, *citomegalovírus*, *Epstein-Barr vírus*, *parvovírus B19*, entre outros, têm sido frequentemente implicados. Entretanto, os estudos clínicos mostram uma grande variabilidade e, em sua maioria, baixa positividade na evidência dos vírus<sup>1</sup>. Outros fenômenos clínicos como doenças cutâneas, por exemplo psoríase e vitiligo, enfermidades auto-imunes sistêmicas e, até mesmo, doenças intestinais como a doença celíaca, têm sido significativamente associa-

das às miocardites, sugerindo assim um modelo fisiopatológico amplo e complexo<sup>3</sup>.

O quadro clínico das miocardites é altamente variável. Seus sintomas podem manifestar-se desde febre e mal-estar até sintomas cardíacos, como palpitação, dispnéia e dor torácica. O exame físico, bem como os achados laboratoriais e radiológicos, são inespecíficos, tornando o diagnóstico difícil com necessidade de elevada suspeita clínica.

O método diagnóstico não invasivo de maior acurácia conhecido é a cintilografia miocárdica com anticorpos antimiosina marcados com indium 111<sup>4</sup>. Esta técnica não se encontra disponível no país. No entanto, outra técnica de medicina nuclear que utiliza o gálio 67 - um marcador de inflamação - tem sido utilizada, embora apresente menor especificidade e sensibilidade.

A biópsia endomiocárdica, utilizando os critérios histopatológicos de Dallas, constitui o método padrão para diagnóstico, apesar de sua baixa sensibilidade. Esta técnica ressurgiu com o emprego de novos marcadores *in situ* de ativação imune - como MHC de classe II (HLA-DR) e marcadores de populações linfocitárias, aumentando a acurácia desta estratégia invasiva de diagnóstico.

Diferentes grupos caracterizaram auto-anticorpos patogênicos nesta doença. Dezenas de auto-antígenos têm sido implicados nas miocardites, assim como na miocardiopatia dilatada idiopática. Contudo os testes sorológicos apresentam resultados pouco satisfatórios, utilizando técnicas como o imunoenensaio enzimático (ELISA) e radioativo (RIA)<sup>2</sup>. Alguns autores<sup>2</sup> encontraram 96% de positividade em pacientes com miocardite através de ensaios biofuncionais em cultura de cardiomiócitos murinos, iniciando um novo campo para o diagnóstico da miocardite: a mensuração de auto-anticorpos específicos.

A imunoglobulina intravenosa tem sido utilizada nas doenças cardiovasculares há relativamente pouco tempo, apesar de sua ação imunorreguladora ser conhecida por mais de duas décadas; há diferentes relatos de sua utilização em cardiologia, notadamente

Hospital Pró-Cardíaco Rio de Janeiro e Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP  
Endereço para correspondência: Rua Figueiredo de Magalhães, 741/206  
Cep 22031010 - Rio de Janeiro - RJ - E-mail: vitorpordeus@yahoo.com.br  
Recebido em 14/06/2003 - Aceito em 26/05/2004

na miocardiopatia periparto e, conforme recentemente relatado, na insuficiência cardíaca crônica<sup>5</sup>.

## Relato do Caso

Mulher, parda, 60 anos, natural do Rio de Janeiro, relatou início de dispnéia há dois anos, sendo que nos últimos 6 meses referia 3 episódios de edema agudo de pulmão, apesar do tratamento com inibidor de enzima conversora da angiotensina (IECA), betabloqueador e furosemida para insuficiência cardíaca.

Foi admitida lúcida, pressão jugular elevada, pressão arterial de 90x60 mmHg, frequência cardíaca de 78 bpm. O exame do aparelho cardiovascular revelou batimento do *ictus cordis* no 6º espaço intercostal, 4 cm laterais à linha hemiclavicular esquerda, ritmo cardíaco regular em 3 tempos por galope protodiastólico (B3), com sopro sistólico 3+/6+ em foco mitral. Observou-se, ainda, desdobramento paradoxal de B2 e, ao eletrocardiograma, ritmo sinusal com bloqueio de ramo esquerdo de 3º grau.

O ecocardiograma mostrava dilatação do ventrículo esquerdo com a fração de ejeção de 25%. Submetida à cintilografia miocárdica com gálio 67 que revelou padrão de imagem de inflamação miocárdica. Optou-se por realização de biópsia endomiocárdica cujo laudo foi compatível com miocardite linfocitária ativa moderada (critério de Dallas). As alterações laboratoriais encontradas foram creatinina 2,2 mg/dl e hemoglobina de 12 g/dl.

Apesar do tratamento otimizado com furosemida, carvedilol, espirolactona e digoxina, a paciente permaneceu em classe funcional III da NYHA. Iniciou-se corticoterapia e azatioprina, apesar de estar em uso de allopurinol para tratamento de hiperuricemia progressiva (ácido úrico = 11 g%). A paciente cursou com hipoplasia hematopoiética pancitopênica, levando-nos a retirar a azatioprina. Manteve-se sintomática em classe funcional IV com idêntico padrão clínico-funcional. Optou-se pelo uso de imunoglobulina intravenosa em altas doses, o que fez com que a paciente evoluísse com anúria e insuficiência renal aguda, com indicação de sessões de hemodiálise durante duas semanas. Ao fim desse período houve recuperação da função renal, com retorno dos valores de base de uréia e creatinina. Houve melhora clínica progressiva da paciente com estabilização do quadro cardiológico em classe funcional I/II encontrando-se sem intercorrências clínicas até o momento.

## Discussão

A utilização da imunoglobulina intravenosa no tratamento de deficiências primárias e secundárias de anticorpos surgiu há 25 anos. Ocorrendo mais tarde a primeira utilização em uma doença auto-imune, a púrpura trombocitopênica idiopática. Desde então, este tipo de terapia tem sido utilizado em diferentes doenças imuno-inflamatórias como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide juvenil, síndrome de Guillain-Barré, entre outras<sup>6,7</sup>. Os mecanismos de ação e os efeitos colaterais ainda não foram totalmente elucidados e a real eficácia em estudos clínicos controlados ainda deve ser evidenciada.

Caforio e cols., em 1994, mostraram, em um estudo aberto, a melhora na função cardíaca e sobrevida de crianças com miocardite iniciando o uso da IGIV neste modelo de paciente<sup>2</sup>.

Ainda é necessário elucidar o papel fisiológico dos anticorpos e do próprio sistema imune em nosso organismo, para que assim

possamos compreender a real ação das gamaglobulinas intravenosas. Todavia, entre os efeitos descritos *in vivo* e *in vitro*, observa-se a regulação global da resposta imune: a cascata do complemento apresenta menores parâmetros de ativação. Há também a diminuição das concentrações séricas de marcadores inflamatórios como IL-6 e TNF- $\alpha$ , que são produzidos por alguns tipos celulares, (como macrófagos e linfócitos T CD4). Observam-se ainda menores graus de ativação, diferenciação e expansão clonal de populações linfocitárias tanto B quanto T<sup>4</sup>.

Diversas populações de células imunológicas, como macrófagos, linfócitos B e mastócitos, apresentam receptores para a fração constante das imunoglobulinas ligadas a domínios inibitórios da resposta imunológica; isto é, proteínas transmembrana, cuja ativação promove o acionamento de proteínas intracitoplasmáticas que inibem fatores de ativação, como o NF $\kappa$ B, que por sua vez, promoveria a síntese de mediadores inflamatórios, a partir de programas genômicos específicos, sugerindo como tais populações poderiam ser freadas pelas frações constantes das imunoglobulinas intravenosas.

Deve-se, ainda considerar os efeitos das imunoglobulinas intravenosas sobre a complexa rede idiotípica dos anticorpos, constituída pelo fato destes serem capazes de reconhecer as regiões específicas de outros anticorpos, configurando uma rede complexa de conectividade e interregulação entre as imunoglobulinas. Tal fenômeno também é observado entre receptores de célula T-TCR, porém menos caracterizado<sup>8</sup>. Acredita-se, segundo sólidas evidências, que estes anticorpos fisiologicamente auto-reativos sejam capazes de atuar regulando uns aos outros, o que ocorreria em doenças imuno-mediadas, como as miocardites autoimunes, expansões desenfreadas de setores deste sistema em constante equilíbrio, expansões oligoclonais. Expansões oligoclonais de linfócitos ocorrem toda vez que um dado antígeno deve ser eliminado, e estas levam a toda uma reorganização da rede que, por sua vez, leva à eliminação desses clones ativados. Em situações como esta, onde o miocárdio é vítima de agressão há um desequilíbrio do sistema que resulta em oligoclonalidade mantida. Acredita-se que as imunoglobulinas intravenosas restabeleçam o equilíbrio da rede idiotípica, fazendo com que as expansões oligoclonais sejam freadas, e a agressão ao órgão-alvo seja interrompida.

Ainda podemos destacar as ações das gamaglobulinas sobre o processo de remodelamento cardíaco, pacientes tratados deste modo apresentam menores índices de dilatação das câmaras, frações de ejeção de ventrículo esquerdo maiores e mais estáveis<sup>9</sup>.

As reações adversas à imunoglobulina intravenosa são descritas em menos de 5% dos pacientes. Entre os efeitos adversos destacamos meningoencefalite asséptica, neurite periférica, rash cutâneo, cefaléia<sup>1</sup>.

A insuficiência renal aguda é uma complicação rara com aproximadamente 150 casos descritos na literatura<sup>10</sup> e tem sido associada a diabetes, doença renal pré-existente, idade avançada e administração da imunoglobulina intravenosa com soluções à base de sacarose. Há ainda relatos de eventos adversos trombóticos, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. A paciente em questão apresentava idade avançada e disfunção renal progressiva. A fisiopatologia deste efeito adverso ainda deve ser melhor explorada. Acredita-se que ocorra a deposição de imunocomplexos na luz glomerular, levando à glomerulonefrite aguda que é auto-limitada e é resolvida espontaneamente em algumas semanas.



Neste caso ainda ocorreu pancitopenia, que se explica pela característica do metabólito ativo da azatioprina (6-mercaptopurina) ser depurado, entre outras vias, pela xantina-oxidase, principal enzima inibida pelo allopurinol, potencializando seus efeitos tóxicos pela depuração diminuída.

As imunoglobulinas intravenosas são ferramentas de uma tecnologia emergente na medicina atual: a imunorregulação. O sis-

tema imunológico abandona o status de mero defensor do organismo contra micróbios infecciosos e assume uma posição de sistema de integração orgânica, com mecanismos complexos, presentes de modo essencial em todas as doenças. As doenças cardiovasculares têm, a cada dia, maior caracterização de importantes eixos imunológicos. Conhecer e intervir sobre este novo paradigma é um dos desafios da medicina do século XXI.

## Referências

1. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Eng J Med* 2000; 343: 1388-98.
2. Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, McKenna WJ. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *The Eur J Heart Failure* 2002; 4:411-417.
3. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002; 105: 2611-2618.
4. Narula J, Khaw BA, Dec Gw, et al. Diagnostic accuracy of antimyosin scintigraphy in suspected myocarditis. *J Nucl Cardiol* 1996;3:371-81.
5. Aukrust P, Yndestad A, Damas JK, Gullestad L. Inflammation and chronic heart failure – potential therapeutic role for intravenous immunoglobulin. *Autoimmunity Reviews* 2003, in press.
6. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747.
7. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994;89:252-7.
8. Jerne N. The generative grammar of the immune system. [on line] Aula Nobel apresentada em 10 de dezembro de 1984 no Instituto Karolinska, Estocolmo, Suécia. Disponível na World Wide Web, acessado em 10 de junho de 2003 [<http://www.nobel.se/medicine/laureates/1984/jerne-lecture.html>]
9. Tedeschi A, Airaghi L, Gianini S, Ciceri L, Massari FM. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acute myocarditis. A case report and a review of the literature. *J Internal Med* 2002; 251:169-173.
10. Gupta N, Ahmed I, Nissel-Horowitz S, Patel D, Mehrotra B. Intravenous gamma-globulin-associated acute renal failure. *Am J Hematol* 2001;66:151-2.