

Presentación de casos

Bloqueo cardíaco completo en lupus eritematoso sistémico

César A. Jiménez, Carlos A. Cañas, José F. Restrepo, Federico Rondón, Alvaro Sánchez, Mario Peña, Antonio Iglesias

El lupus eritematoso sistémico (LES) puede presentar manifestaciones cardiovasculares en cerca del 40% de los pacientes, afectando ya sea el pericardio, el miocardio, el endocardio, el aparato valvular, el sistema de conducción o produciendo aterosclerosis prematura y enfermedad coronaria. La ocurrencia del bloqueo cardíaco completo entre los recién nacidos expuestos al anti-Ro en el contexto del lupus neonatal es cercana al 1%, y es más rara en adultos. Se describe la presentación de un bloqueo aurículo-ventricular completo,

manifestado por episodios sincópal en una mujer joven de 21 años, con LES diagnosticado con cinco años de anterioridad. La paciente recibía desde entonces 250 mg/día de cloroquina y 5 mg/día de prednisolona y requirió el implante de un marcapasos definitivo. Se revisa la literatura encontrando que con éste son 17 los casos informados de LES y bloqueo AV completo en adultos. Es el quinto caso en donde se informa la asociación al anti-Ro+, al uso de cloroquina o hidroxicloroquina y el segundo en la literatura asociado a la presencia de anti-Ro+ y uso concomitante de cloroquina. Se anota que los casos asociados al empleo de cloroquina están descritos en pacientes entre los 47 y los 67 años de edad, y los asociados al anti-Ro+ en pacientes entre los 12 y los 48 años. Aun cuando no tuvimos estudios de patología, creemos que nuestro caso se asocia al anti-Ro positivo.

DIntroducción
entro de las múltiples manifestaciones del lupus eritematoso sistémico (LES), las cardiovasculares se describen en más del 40% de los casos cuando se realizan análisis de necropsias (1). Estas pueden presentarse como alteraciones del pericardio, del miocardio, del endocardio, del aparato valvular, del sistema de conducción o como aterosclerosis prematura y enfermedad coronaria. Los trastornos de la conducción y en especial el bloqueo cardíaco de alto grado son una manifestación relativamente frecuente del lupus eritematoso neonatal (2); el bloqueo de alto grado se considera de muy rara ocurrencia en adultos, aunque ha sido descrito como manifestación inicial (3).

No se conocen plenamente los mecanismos etiopatogénicos que pueden llevar al bloqueo cardíaco completo de adultos con LES; se ha involucrado por separado

Dres. César A. Jiménez Paredes, Carlos A. Cañas Dávila: Internistas, Residentes de segundo año de Reumatología; Dres. José Félix Restrepo, Federico Rondón: Internistas y Reumatólogos, Profesores Asistentes; Dres. Alvaro Sánchez, Antonio Iglesias Gamarra: Internistas y Reumatólogos, Profesores Asociados; Dr. Mario Peña: Internista y Reumatólogo, Profesor Emérito y Titular. Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Hospital San Juan de Dios. Santa Fe de Bogotá.

la participación de autoanticuerpos y de medicamentos, en especial de los antimaláricos (4, 5). Presentamos el caso de una joven mujer con LES y bloqueo aurículo-ventricular completo y discutimos los posibles mecanismos que pueden estar involucrados.

Presentación del caso

Se trata de una mujer de 21 años de edad, con diagnóstico de LES desde hacía cinco años, con manifestaciones caracterizadas por artritis en manos (interfalángicas proximales y carpos), codos, rodillas y tobillos, asociada a fotosensibilidad, eritema malar, úlceras orales, dolor torácico pleurítico en hemitórax derecho, migraña, alopecia, anemia y leucopenia. Venía recibiendo desde entonces tratamiento con cloroquina, 250 mg al día (equivalente a 150 mg de base) y prednisolona, 5 mg al día, con buen control de su enfermedad excepto por episodios de taquicardia, que cedieron por incrementos transitorios en la dosis de prednisolona, hasta 15 mg/día.

La paciente, asintomática los dos últimos años, venía recibiendo la medicación arriba anotada cuando presentó episodios sincopales a repetición, no asociados a ningún otro síntoma cardiovascular o de actividad de su enfermedad. El electrocardiograma practicado con tres años de anterioridad sólo mostraba taquicardia sinusal sin otro defecto en la conducción. No había manifestaciones miopáticas o de miocarditis asociadas. Tampoco hizo insuficiencia cardíaca ni presentaba síndrome de Sjögren, fenómeno de Raynaud, enfermedad pulmonar o renal.

El ecocardiograma y las enzimas musculares eran normales. Su electrocardiograma mostró un bloqueo aurículo-ventricular completo, que persistió después de suspender la cloroquina, por lo que se implantó un marcapasos VVI definitivo, con resolución de sus episodios sincopales.

Su perfil de autoanticuerpos mostraba unos anticuerpos antinucleares positivos en título de 1:1280 con patrón homogéneo, anti-Ro positivo (38 EU/mL con normal <25). Los anticuerpos contra el DNA nativo y las ribonucleoproteínas La, Sm y RNP eran negativos. No tenía otros factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hiperlipidemia, o Hipertensión arterial) ni antecedentes familiares, ni ginecobstétricos de relevancia. Su evolución luego del implante del marcapasos ha sido satisfactoria, excepto por una leve reactivación cutánea al mes, que cedió con un incremento transitorio de la dosis de prednisolona a 15 mg al día.

Discusión

Desde 1965 cuando se presentaron los primeros casos de bloqueo cardíaco de alto grado asociados al LES en adultos (6, 7), se han informado 16 casos (3-5,8-13), la mayoría de rápida instauración, en mujeres jóvenes, con edad promedio de 27 años (rango de 12 a 48), con enfermedades que variaban entre los 0 y los 16 años antes del bloqueo. La evolución fue variable con resolución espontánea o con tratamiento esteroideo en algunos casos; algunos requirieron implante de marcapasos; tres pacientes fallecieron (8). En la mayoría el bloqueo estaba asociado con la

presencia de auto-anticuerpos; en la patología se describe un infiltrado inflamatorio mononuclear, y grados variables de cambios degenerativos alrededor del sistema de conducción.

Mediante una búsqueda de la base de datos Medline- CD ROM 1964-1997 y revisando los contenidos y referencias de los artículos citados en la bibliografía, se encuentra el informe de 16 casos de bloqueo cardíaco completo asociados a LES en adultos, a pesar de que dos artículos relativamente recientes solo relatan el informe de ocho casos.(10, 28).

En la Tabla 1 se presentan las características principales de catorce pacientes adultos con LES y bloqueo AV de alto grado (3-13), sin incluir tres casos, de los cuales no tenemos información completa: dos de una serie de Godeau y cols, que estaban asociados al tratamiento prolongado con cloroquina y el tercero, una paciente con anti RNP positivo y anti-Ro y La negativos (11).

Dentro de los autoanticuerpos que se han asociado al bloqueo cardíaco completo en el LES, se encuentran aquellos extractables del núcleo, principalmente Ro, La y RNP. El RNP fue de los primeros asociados; se encontró en un subgrupo de pacientes con miositis y miocarditis (15) y en los cuatro casos documentados de bloqueo completo (3, 8, 10, 11). La asociación más consistente deriva del conocimiento del efecto patogénico que tiene el anti-Ro de 52 kD al pasar por vía transplacentaria, en el bloqueo congénito del lupus eritematoso neonatal, con el establecimiento de la presencia del antígeno Ro en el núcleo de cé-

Bloqueo cardíaco en lupus

Ref	Edad Años	Años desde DX	Ekg Previo	TTO Previo	TTO Posterior	Perfil Serológ	Resultado
6	48	ND	ND	ND	ND	ND	Fallece
6	16	ND	ND	ND	ND	ND	Fallece
11	18	16	*BRD+HLA	Pred.20 mg	MT-P	ANAS+DNA	ND
7	28	4	Normal	Normal	Pred.60mg	LE+	Recurrencia
3	27	0	ND	No	MT-P	ANAS+RNP+Ro+	Resolución
12	23	ND	ND	Pred Dosis?	MT	DNA+	Resolución
13	12	0	Normal	No	Pred.100mg	DNA+LE+	Fallece
8	42	7	ND	No	Pred 60 mg	RNP+Ro+	Resolución
4	44	25	BRD	Pred.5mg +Cloroq	MT-P -Sm-RNP-	ANAS+DNA+Ro-La	Resolución
4	39	2	Normal	Pred.5mg+ciclofos	MP+Ored60mg +La-Sm-RNP-	ANAS+DNA+Ro	Resolución
5	56	25	ND	cloroq 200 X 16 años	MP+Pred	ANAS+DNA+LE+	Resolución
9	44	6	bloq A-V 1	Ohcloroq+haloperidol	MP+Pred60 mg Ro-La-RNP-	ANAS+DNA+Sm+ con bloqueo de salida	Resolución
10	29	7	Normal	Fenobarbital	MP+Fenobarbital La+Sm+RNP+	ANAS+DNA-Ro+	Resolución
**	19			cloroq+	MP+	ANAS+Ro+RNP?	Resolución

Tabla 1. Características de 14 pacientes con LES y bloqueo cardíaco completo.

lulas del sistema de conducción en el corazón de fetos de madres normales (16), y con la observación del depósito de IgG y complemento alrededor del sistema de conducción del corazón de fetos fallecidos con bloqueo aurículo-ventricular congénito (17). Como mecanismo patogénico celular se postula la inducción en forma directa de una reducción de la corriente pico de entrada lenta de sodio que inhibe la repolarización (18, 19). Respecto a la asociación con antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, la presencia del HLA B 8 y el DR3 en madres confiere un riesgo relativo de 9.8 de tener un recién nacido con bloqueo completo; el HLA B35 es protector, con un riesgo relativo de 0,1 (25). En un estudio en el que se encontró la asociación de miocarditis y

defectos de la conducción en pacientes con LES y anti-Ro positivos no se encontró asociación con HLA, (de 67 pacientes con LES 36 eran anti-Ro+ y de éstos, ocho presentaron miocarditis o defectos de la conducción, ninguno con bloqueo AV completo) (26). Es decir, de los pacientes con LES y anti-Ro+, 22% presentaron miocarditis o bloqueo versus 3.2% en los anti-Ro-. En el grupo de seis pacientes en quienes se midió el anti-Ro, éste fue positivo en cinco, siendo negativo en una paciente de 44 años que venía recibiendo cloroquina (4). En poliomiocitis (PM) con anti-Ro+ se han informado cuatro casos con bloqueo AV y en el síndrome de Sjögren un caso (28).

El nodo AV fetal es susceptible al bloqueo, pero sólo 1% de los expuestos al anti-Ro de clase IgG

de madres con LES presentan bloqueo AV. Recientemente se sugiere que la presentación usual del bloqueo cardíaco ocurre en la vida fetal y no en adultos debido a una expresión diferencial aumentada de un subproducto del autoantígeno de 52 -kd SS-A/Ro, que es la proteína 52B que reacciona fuertemente con el suero de madres anti-Ro + durante las semanas 14-16 de gestación y que hace apoptosis posteriormente (32). Esta apoptosis normalmente puede ser importante en la morfogénesis y remodelado del sistema de conducción en sus etapas pre y postnatal.

En la serie presentada, llaman la atención los casos de las referencias 4,5 y 9, por estar asociados al uso de cloroquina o hidroxicloroquina y, a diferencia de nuestra paciente que tam-

bién recibió antimaláricos, por tener una edad significativamente mayor que los demás. La cloroquina o la hidroxicloroquina tienen un efecto tipo quinidina en las intoxicaciones agudas que produce un efecto inotrópico negativo con lentificación de la conducción intraventricular y un efecto vasodilatador (20,22); en la toxicidad crónica producen un efecto neuromiopático con la posibilidad de inducir una cardiomiopatía y falla cardíaca que se asocian a una fosfolipidosis (23, 24).

Los pacientes informados con toxicidad crónica por cloroquina o hidroxicloroquina tienen edades comprendidas entre los 47 y los 67 años (5, 23, 24). De una serie de 14 pacientes con trastornos de la conducción secundarios al uso prolongado de cloroquina, seis presentaban bloqueo auriculo-ventricular completo (tres con LES), 64% y 35%, respectivamente, de los casos tenían retinopatía o neuromiopatía (5). Los hallazgos a la microscopía electrónica son considerados, en un contexto adecuado, como específicos, y se pueden observar en cualquier músculo afectado. Se puede diagnosticar, por ejemplo, una cardiomiopatía por cloroquina por la documentación de un patrón restrictivo por métodos no invasivos (ecocardiograma) junto con estudios del músculo esquelético afectado (24); esto podría evitar la necesidad de realizar una biopsia endomiocárdica como se ha propuesto en la literatura (29).

Para el diagnóstico diferencial debe tenerse en cuenta la posible influencia que puedan tener otros medicamentos como anticálcicos y betabloqueadores,

así como el uso de quimioterapia; la ciclofosfamida a altas dosis en pacientes oncológicos se ha asociado a necrosis miocárdica (30). Además se deben considerar otras causas de miopatía como la debida al uso de esteroides, aquellas secundarias a PM y al LES, que cursan sin cuerpos curvilíneos a la microscopía electrónica, con presencia de atrofia o inflamación en la fibra muscular y cambios sugestivos en los estudios electromiográficos (23).

Con este son 17 los casos informados de LES y bloqueo completo en adultos; es el quinto caso en donde se informa la asociación del anti Ro+, el quinto en donde se informa el uso de cloroquina o hidroxicloroquina y el segundo en la literatura con anti-Ro+ y uso concomitante de cloroquina. Se recalca que los casos de bloqueo asociados al empleo de cloroquina están descritos en pacientes entre los 47 y los 67 años; se recomienda precaución en su uso a esta edad, con controles electrocardiográficos periódicos; no se contraindica el uso de estos medicamentos, que según una revisión reciente son las drogas anti-lupus más subutilizadas (31). Los casos asociados a la proteína anti-Ro están todos descritos en pacientes entre los 12 y los 48 años y, como el descrito por nosotros, pudieran ser debidos a mecanismos diferentes a la apoptosis disminuida en la expresión del autoantígeno, que normalmente se expresa en fases tempranas de la ontogenia en el sistema de conducción fetal, y que al entrar en contacto con el suero de madres con anti-Ro+ reacciona fuertemente iniciando el daño tisular (32).

Summary

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) can have cardiovascular signs and symptoms in nearly 40% of patients; these range from pericardium, myocardium, endocardium, valves and conduction system to premature atherosclerosis and coronary heart disease involvement. Complete heart block occurs in nearly 1% of newborns exposed to the anti-Ro protein in the context of neonatal lupus, but it is a very infrequent finding in adults with S.L.E. We describe the occurrence of complete heart block with symptoms of recurrent syncope in a young female with S.L.E. diagnosed five years before and who received since then 250 mg/day of chloroquine and 5 mg/day of prednisolone, requiring a permanent pacemaker implantation. We searched the literature and found reports of sixteen cases of complete heart block in adults with S.L.E. Five associated with the anti-Ro, one associated with chloroquine of hydroxy-chloroquine use, and one with anti-Ro and concomitant chloroquine use. We noticed that the cases associated with chloroquine usage occurred in patients ranging between 47 and 67 years of age and those associated with Ro protein were between 12 and 48 years of age. We believe our case is associated with Ro protein.

Agradecimientos

A Rodolfo Cano Rivero y Celin Malkun Paz: Cardiólogos y José Salas Siado: Reumatólogo, por los cuidados brindados a la paciente durante su hospitalización.

Referencias

1. Doherty EN, Siegel RJ. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1986; **110**: 1257-1265.

Bloqueo cardíaco en lupus

2. **Buyon JP, Winchester R.** Congenital complete heart block. A human model of passively acquired autoimmune injury. *Arthritis Rheum* 1990; **33**: 609-614.
3. **Maier WP, Ramirez HE, Miller SB.** Complete heart block as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1987; **147**: 170-171.
4. **Martínez-Costa X, Ordi J, Barberá J, et al.** High grade atrioventricular heart block in 2 adults with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; **18**: 1926-1928.
5. **Verny C, Gennes C, Sébastien P, et al.** Troubles de la conduction cardiaque au cours d'un traitement prolongé par chloroquine. Deux nouvelles observations. *Presse Med* 1992; **21**: 800-804.
6. **James TN, Rupe CE, Monto RW.** Pathology of the cardiac conduction system in systemic lupus erythematosus: report of a case. *Ann Intern Med* 1965; **63**: 402-410.
7. **Moffitt GR.** Complete atrioventricular dissociation with Stoke-Adams attacks due to disseminated lupus erythematosus: report of a case. *Ann Intern Med* 1965; **63**: 508-511.
8. **Bilazarian SD, Taylor AJ, Brezinski D, et al.** High-grade atrioventricular heart block in an adult with systemic lupus erythematosus: the association of nuclear RNP (U1RNP) antibodies, a case report, and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1989; **32**: 1170-1184.
9. **Oiken D, Volastro P, Finck D, et al.** Heart block in systemic lupus erythematosus complicated by pacemaker "exit block". *Arthritis Rheum* 1991; **34**: 121-123.
10. **Mevorach D, Raz E, Shalev O, et al.** Complete heart block and seizures in an adult with systemic lupus erythematosus. A possible pathophysiologic role for anti-SS-A/Ro and Anti SS-B/La autoantibodies. *Arthritis Rheum* 1993; **36**: 259-262.
11. **Fonseca E, Crespo M, Sobrino JA.** Complete heart block in an adult with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994; **3**: 129-131.
12. **Bharati S, De la Fuente DJ, Kallen RJ, et al.** Conduction system in systemic lupus erythematosus with atrioventricular block. *Am J Cardiol* 1975; **35**: 299-304.
13. **Wray R, Iveson M.** Complete heart block and systemic lupus erythematosus. *Br Heart J* 1975; **37**: 982-983.
14. **Meyniel D, Beaufils M, Bouchoucha S, et al.** Bloc auriculo-ventriculaire complet au cours d'une poussée évolutive de lupus érythémateux aigu disséminé. *Presse Med* 1982; **11**: 3797-3798.
15. **Borenstein DG, Fye WB, Arnett FC, Stevens MB.** The myocarditis of systemic lupus erythematosus. Association with myositis. *Ann Intern Med* 1978; **89**: 619-624.
16. **Deng J, Bair LW, Shen-Schwarz S, et al.** Localization of Ro (SSA) antigen in the cardiac conduction system. *Arthritis Rheum* 1987; **30**: 1232-1238.
17. **Lee LA, Coulter S, Emer S, Chu H.** Cardiac immunoglobulin deposition in congenital complete heart block associated with maternal anti-Ro antibodies. *Am J Med* 1987; **83**: 793-796.
18. **Garcia S, Nascimento JH, Bonfa E, et al.** Cellular mechanism of the conduction abnormalities induced by serum from anti-Ro/SSA-positive patients in rabbit hearts. *J Clin Invest* 1994; **93**: 718-724.
19. **Alexander E, Buyon JP, Provost TT, Guarnieri T.** Anti-Ro/SS-A antibodies in the pathophysiology of congenital heart block in neonatal lupus syndrome, an experimental model: in vitro electrophysiologic and immunocytochemical studies. *Arthritis Rheum* 1992; **35**: 176-189.
20. **Tona L, Ng YC, Akera T, Brody TM.** Depressant effects of chloroquine on the isolated guinea-pig heart. *European J Pharmacol* 1990; **178**: 293-301.
21. **Meeran K, Jacobs MG.** Chloroquine poisoning. Rapidly fatal without treatment. *BMJ* 1993; **307**: 49-50.
22. **Riou B, Barriot P, Rimaiho A, Baud FJ.** Treatment of severe chloroquine poisoning. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1-6.
23. **Estes ML, Erwing-Wilson D, Chou SM, et al.** Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective. *Am J Med* 1987; **82**: 447-455.
24. **Iglesias G, Rodríguez JJ, Rojo JM.** Restrictive cardiomyopathy caused by chloroquine. *Br Heart J* 1993; **69**: 451-452.
25. **Julkunen H, Siren MK, Kaaja R, et al.** Maternal HLA antigens and antibodies to SS-A/Ro and SS-B/La. Comparison with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1995; **34**: 901-907.
26. **Logar D, Kveder T, Rozman B, Dobovisek J.** Possible association between anti-Ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1990; **49**: 627-629.
27. **Behan WMH, Behan PO, Gaira JJ.** Cardiac damage in polymyositis associated with antibodies to tissue ribonucleoproteins. *Br Heart J* 1987; **57**: 176-180.
28. **Lee LL, Pickrell MB, Reichlin M.** Development of complete heart block in an adult patient with Sjögren's syndrome and anti-Ro/SS-A autoantibodies. *Arthritis Rheum* 1996; **39**: 1427-1429.
29. **Ratliff NB, Estes ML, Myles JL, et al.** Diagnosis of chloroquine cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *N Engl J Med* 1987; **316**: 191-193.
30. **Gottdiener JS, Applebaum FR, Ferrans VJ, et al.** Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981; **141**: 758-763.
31. **Wallace DJ.** Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; **20**: 243-263.
32. **Buyon JP, Tseng C, DiDonato F, et al.** Cardiac expression of 52B, an alternative transcript of the congenital heart block-associated 52 kd SS-A/Ro autoantigen is maximal during fetal development. *Arthritis Rheum* 1997; **40**: 655-660.