

# Bloqueo auriculoventricular completo en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. Casuística propia y revisión de la bibliografía

Julio Sánchez Román<sup>a</sup>, Celia Ocaña Medina<sup>a</sup>, Francisco J. García Hernández<sup>a</sup>, Rocío González León<sup>a</sup>, Rocío Garrido Rasco<sup>a</sup>, Regina Colorado Bonilla<sup>a</sup>, Francisca González Escribano<sup>b</sup> e Ingeborg Wichmann<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Unidad de Colagenosis. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

<sup>b</sup>Servicio de Inmunología. Unidad de Colagenosis. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

**Fundamento y objetivo:** El bloqueo auriculoventricular completo (BAVC) congénito se debe, en la mayoría de los pacientes, a lesión del sistema de conducción por anticuerpos trasplacentarios de origen materno (lupus neonatal). En el adulto con lupus eritematoso sistémico (LES) es muy dudosa la cardiotoxicidad por dichos anticuerpos y se ha relacionado con el tratamiento con antipalúdicos de síntesis (APS). Se valora, en nuestro medio, la presencia de BAVC (no congénito) en pacientes adultos con LES y su posible asociación con el tratamiento con APS.

**Pacientes y métodos:** Se ha estudiado la frecuencia de BAVC en una serie de 595 pacientes afectados de LES controlados en una unidad de enfermedades sistémicas.

**Resultados:** Cinco mujeres (0,8% del total) presentaron un BAVC (desarrollado en una crisis lúpica en 2 pacientes). Todas estaban en tratamiento con APS (el 100 frente al 60% en el resto de la serie) y mantuvieron una dosis de 250 mg/día (excepto una, con dosis de 500 mg/día) por un tiempo medio de 90 meses. La dosis media acumulada de APS fue de 753 g. Tres pacientes desarrollaron insuficiencia cardíaca; 2, nefropatía; 2, miopatía; y una, maculopatía. Como procesos acompañantes se constató síndrome de Sjögren (2) e hipotiroidismo (3). La frecuencia de HLA DR3, 80% de los casos, es superior a la observada en la serie total, 34% ( $p = 0,053$ ).

**Conclusiones:** Constatamos la presencia de BAVC en el 0,8% de pacientes con LES. Todos ellos en tratamiento con APS. No hemos comprobado relación con anticuerpos anti-ENA (anti-Ro y anti-RNP) comunicada en algunos casos, pero sí una tendencia a la asociación con HLA DR3 (en el límite de significación estadística).

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico. Antipalúdicos. Bloqueo auriculoventricular completo.

## Complete auriculoventricular blockage in adult patients with systemic lupus erythematosus. Case series and a review of the literature

**Background and objective:** Congenital complete atrio-ventricular heart block (CHB) is due to the lesion of the cardiac conduction system by specific transplacental antibodies of maternal origin. In adults with systemic lupus erythematosus (SLE), cardiac toxicity is very questionable and has been related to treatment with synthetic antimalarial drugs (AM). Here we evaluate, in our geographic area, the presence of non congenital CHB in adult patients with SLE and its possible association with AM treatment.

**Patients and methods:** The frequency of CHB has been studied revising the clinical records of 595 SLE patients followed at the Unit for Systemic Diseases.

**Results:** Five women (0.8% of the total series) suffered from CHB (2 patients developed it during a lupic crisis). All were on treatment with AM (100 versus 60% of the rest of the series) and maintained a dose of 250 mg/day (except one, with a dose of 500 mg/day) for a mean period of 90 months. The accumulated mean dose of AM was 753 g. Three patients developed cardiac insufficiency; 2 nephropathy; 2 myopathy; and one maculopathy. As accompanying processes we detected Sjögren's syndrome (2) and hypothyroidism (3). The frequency of HLA DR3, positive in 80% of the cases, is higher than observed in the total series, 34% ( $p = 0.053$ ).

**Conclusions:** We detected the presence of CHB in 0.8% of SLE patients. They were all treated with AM. We did not verify any relationship with anti-ENA (anti-Ro/La and anti-RNP) antibodies, as communicated by others, but rather a trend to the association with HLA DR3 (at the limit of statistical significance).

**Key words:** Systemic lupus erythematosus. Antimalarials. Complete atrio-ventricular heart block.

Correspondencia: Dr. J. Sánchez Román.  
Unidad de Colagenosis.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío.  
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.  
Correo electrónico: julio.sanchez.sspa@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 24-3-2006 y aceptado el 14-9-2006.

## Introducción

El desarrollo de bloqueo auriculoventricular completo (BAVC) es la manifestación más frecuente del lupus neonatal. La lesión del sistema de conducción, desarrollada intraútero, se considera que se debe a la reacción inflamatoria relacionada con el reconocimiento de los antígenos Ro y La sobre la superficie celular de miocitos en fase de remodelación, por anticuerpos trasplacentarios específicos de origen materno<sup>1</sup>. En el adulto con lupus eritematoso sistémico (LES), a pesar de que se ha mencionado por algunos autores<sup>2</sup>, la posibilidad de que la lesión del sistema de conducción esté producida por una agresión de tipo inflamatorio-vasculítico relacionada con los citados anticuerpos, es muy dudosa (no se describen casos de BAVC en madres de niños con lupus neonatal)<sup>3</sup> por lo que la presencia de un BAVC, conocida desde 1965<sup>4,5</sup>, se supone que obedece a otras causas. Los antipalúdicos de síntesis (APS) son fármacos ampliamente utilizados, por sus efectos inmunodepresores, en los pacientes con LES y otras enfermedades sistémicas<sup>6</sup>. Entre los diversos efectos tóxicos a los que puede dar lugar su utilización (gastrointestinales, retinopatía, neurotoxicidad, miotoxicidad) figura la cardiotoxicidad<sup>6</sup>. Se ha especulado acerca de la relación del BAVC en adultos con el tratamiento con APS. Se comunican 5 nuevos casos de BAVC adquirido de una serie de pacientes con LES.

## Pacientes y métodos

Se revisó la historia clínica de 5 pacientes afectados de LES (criterios ARA)<sup>7</sup> y con BAVC adquirido en la edad adulta, pertenecientes a una serie de 595 controlados en una unidad de enfermedades sistémicas. El estudio es retrospectivo y el criterio de selección fue la constatación electrocardiográfica de BAVC en individuos que habían presentado clínica sugerente (episodios sincopales, detección de bradicardia) y en los que se descartó un origen farmacológico del BAVC. Estos 5 pacientes estaban sometidos, en el momento del diagnóstico, a tratamiento con APS (el 60% de los pacientes de la serie total había recibido también, en algún momento de su evolución, el mismo tratamiento). Se valoraron los datos clínicos generales y específicos (relacionados con el BAVC), los estudios de conducción cardíaca y los aspectos relacionados con la dosificación de APS recibida. Para los cálculos de significación estadística se emplearon las pruebas de  $\pi^2$  y exacta de Fisher.

## Resultados

Cinco mujeres, sin indicios clínicos de cardiopatía previa, presentaron un BAVC que fue irreversible en todos los casos, con implantación de marcapasos definitivo. Sus características generales figuran en la tabla 1. La edad media, al inicio de la enfermedad (LES), fue de

**TABLA 1. Características de los pacientes**

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Meses enfermedad (inicio BAV)	156	12	216	39	132
Dosis CQ/día (mg)	250	250	250	250	500
Duración tratamiento CQ (meses)	144	5	216	41	48
Dosis acumulada CQ (g)	1.080	37,5	1.620	307,5	720
ANA título/patrón	1/80 DF, MT	1/80 MX, MT	1/320 DF	1/640 DF	1/320 DF
DNA/ENA	-/-	-/-	+/-	+/-	-/-
Acs. anticardiolipina	-	-	+	+	-
HLA (DR)	DR1/DR13	DR3/DR7	DR3/DR14	DR3/DR13	DR3/DR4
Nefropatía/biopsia	Sí (IRT)/ind	No	Sí/II	No	No
Miopatía	No	No	Sí	No	Sí
Retinopatía	No	No	No	No	Sí
Enfermedad asociada	Exp sílice	No	SS/tir	Hipotir	Hipotir
Otra clínica cardíaca	MCD	MCD	MCR	No	No
Manifestaciones clínicas	C, A, P	C, A	C, A	C, A	C, A

A: articular; BAV: bloqueo auriculoventricular; C: cutánea; CQ: cloroquina; DF: difuso; ENA: antígeno nuclear extraíble; Exp: exposición; Hipotir: hipotiroidismo; HLA: antígeno de histocompatibilidad; Ind: indiferenciada; IRT: insuficiencia renal terminal; MCD: miocardiopatía dilatada; MCR: miocardiopatía restrictiva; MT: moteado; MX: mixto; P: pulmonar; SS: síndrome de Sjögren; Tir: tiroiditis.

35 años (límites, 20-57) y el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico del BAVC de 110 meses (límites, 12-216). El BAVC se desarrolló en el contexto de una crisis de actividad lúpica en 2 pacientes e insidiosamente en las demás. Todas las pacientes con BAVC estaban en tratamiento con cloroquina (CQ) en el momento de la detección del trastorno de conducción: el 100 frente al 60% en el resto de la serie ( $p < 0,3$ ) y habían mantenido una dosis estable de 250 mg/día (excepto en un caso, con dosis de 500 mg/día) por un tiempo medio de 90 meses (límites, 5-216). La dosis media acumulada de CQ fue de 753 g (límites, 37,5-1.620). Una paciente tenía antecedentes de exposición laboral a sílice; 3, desarrollaron insuficiencia cardíaca (miocardiopatía dilatada en 2 y restrictiva en 1); 2, nefropatía (insuficiencia renal terminal en 1); 2, rasgos de miopatía (elevación de enzimas musculares, en las pacientes 3 y 5 junto con patrón electromiográfico compatible en la primera de ellas) de carácter subclínico, con balance muscular normal (no se practicó biopsia muscular); la paciente 5, con mayor dosificación diaria (aunque no con mayor dosis acumulada), desarrolló una maculopatía bilateral por CQ. Como procesos acompañantes se constataron síndrome de Sjögren (2 casos) e hipotiroidismo (3 casos). Los anticuerpos antinucleares (AAN) fueron positivos en todos los casos (límites, 1/80 y  $> 1/640$ ) y los anticuerpos anti-DNAn en 2. Los anticuerpos anti-ENA fueron constantemente negativos. La frecuencia de HLA DR3 (en el 80% de los casos con BAVC) fue superior a la observada en la serie total (34%) en el límite de significación estadística ( $p = 0,053$ ). Los anticuerpos anticardiolipina fueron positivos sólo en 2 pacientes.

## Discusión

En 1971 se publicó la primera observación de cardiotoxicidad secundaria al tratamiento con APS<sup>8</sup>. Desde entonces, se han dado a conocer algunos casos de insuficiencia cardíaca, miocardiopatía restrictiva o hipertrófica y, sobre todo, de BAVC relacionados con estos fármacos. Los 3 primeros casos de BAVC en pacientes adultos con LES fueron publicados en 1965<sup>2,3</sup>. Desde esa fecha se han dado a conocer un total de 23 pacientes<sup>7-14</sup>. Las características de los 18 primeros pueden consultarse en la revisión de Comín-Colet et al<sup>9</sup>. Se han comunicado también 6 casos de BAVC en pacientes con lupus discoide: 3 por Godeau et al<sup>10</sup> y otros 3 por Reuss-Borst et al<sup>15</sup>, Cubero et al<sup>16</sup>, y Ratcliff et al<sup>17</sup>, respectivamente. La serie presentada en el presente trabajo (5 pacientes; 0,8% de la casuística de los autores) es la más extensa de casos de BAVC adquirido en la edad adulta en pacientes con LES. Todos ellos estaban sometidos, en el momento del diagnóstico, a tratamiento con APS. Doce de 20 pacientes (60%), de los que se cuenta con información suficiente en la revisión de la bibliografía, ha-

bían recibido tratamiento con APS<sup>9-14</sup>. Incluidos los 5 pacientes de la presente serie, se constata el antecedente de tratamiento con APS en el 68% del total de pacientes comunicados. Cinco de los 6 pacientes con lupus discoide y BAVC publicados se habían tratado con APS<sup>10,16,17</sup>. En el tercer caso no se describe el tratamiento realizado pero, dado que presentó concomitantemente una retinopatía, es muy probable que también se hubiese tratado con APS<sup>15</sup>. En general, el BAVC aparece tras períodos de tratamientos muy prolongados de APS (entre 2 y 30 años) y con dosis acumuladas muy elevadas (100 a 5.000 g)<sup>18,19</sup>. No obstante, se han comunicado casos en los que el BAVC se desarrolló después de tratamientos extremadamente cortos, como en el paciente de Comín-Colet et al<sup>9</sup>, en el que el trastorno de conducción se desarrolló una semana después de iniciado el tratamiento con APS. En nuestra serie, la dosis acumulada osciló entre 37,5 (administrados durante 5 meses) y 1.620 g (216 meses de tratamiento). Tanto CQ como HCQ son potencialmente cardiotoxicos. Ambas se acumulan en los lisosomas e incrementan el pH, dando lugar a inhibición de fosfolipasas que protegen la integridad de las membranas lisosomales<sup>6,19</sup>. Ladipo et al<sup>20</sup> y Nord et al<sup>6</sup> observaron, en pacientes con LES con complicaciones cardíacas secundarias al tratamiento con APS, modificaciones histológicas específicas que afectan preferentemente al *septum* (lo que justificaría la frecuencia de trastornos de la conducción). Estas modificaciones consisten en vacuolización, hipertrofia, desorganización de fibras musculares miocárdicas y fibrosis. El examen ultraestructural muestra necrosis fagocítica que da lugar a corpúsculos densos heterogéneos, formaciones pseudomioceloides y cuerpos curvilíneos, alteraciones semejantes a las que se observan en casos de toxicidad de APS sobre la musculatura esquelética, cuya elevada frecuencia se ha comunicado recientemente<sup>21</sup>. No hay infiltrado inflamatorio ni rasgos vasculíticos. Estas alteraciones nunca se observan en cardiopatía lúpica de pacientes no tratados con APS<sup>19</sup>. Se han invocado otros posibles factores desencadenantes de BAVC, distintos de los APS, en pacientes con LES. En algunos de ellos el BAVC se puso de manifiesto en el contexto de un brote agudo de la enfermedad de base<sup>9,22</sup>, en ocasiones coincidiendo con un tratamiento muy corto de APS (como en el ya citado caso de Comín-Colet et al<sup>9</sup>, y los casos 2 y 4 de la presente serie en los que el desarrollo del BAVC coincidió también con un brote de actividad de la enfermedad), por lo que se ha invocado la posibilidad de lesiones inflamatorias-vasculíticas como condicionantes del trastorno de conducción, quizá con un posible efecto favorecedor añadido por dichos fármacos<sup>9</sup>. Es frecuente la asociación con miopatía (cardíaca o esquelética), como puede apreciarse también en la presente serie. Sin embargo, la retinopatía (la complicación más conocida en el tratamiento con APS) es bastante menos común de lo que cabría esperar en los pacientes

con LES y BAVC: un sólo caso en la presente serie y otros 2 en la revisión de la bibliografía<sup>9,12</sup>. No hemos comprobado la relación con anticuerpos anti-ENA (anti-Ro y anti-RNP)<sup>2,23</sup> comunicada en algunos casos, pero sí una tendencia a la asociación con HLA DR3 en el límite de la significación estadística. El presente trabajo, que representa la serie más extensa de pacientes reclutados con LES y BAVC, adolece de las limitaciones comunes en la mayoría de las publicaciones que tratan de este tema: carácter retrospectivo en la selección de pacientes, falta de datos del conjunto de la muestra y, sobre todo, ausencia de confirmación anatomopatológica<sup>6</sup> (difícil de obtener por motivos éticos), que aseguren su relación con el tratamiento con antipalúdicos. Pese a ello, el conjunto de datos aportados por la bibliografía, apoya fuertemente la posibilidad de dicha relación.

## Bibliografía

- Tran HB, Ohlsson M, Beroukas D, Hiscock J, Bradley J, Buyon J, et al. Subcellular redistribution of La/SSB autoantigen during physiologic apoptosis in the fetal mouse heart and conduction system. *Arthritis Rheum.* 2002;46:202-8.
- Mevorach D, Raz E, Shalev O, Steiner I, Ben-Chetrit E. Complete heart block and seizures in a adult with systemic lupus erythematosus. A possible pathophysiologic role for anti SSA/Ro and anti SSB/La autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 1993;36:259-62.
- Gordon PA, Rosenthal E, Kamashta MA, Huges GRV. Absence of conduction defects in the echocardiograms of mothers with children with congenital complete heart block. *J Rheumatol.* 2001;28:366-9.
- James TN, Rupe CE, Monto RW. Pathology of cardiac conduction system in systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med.* 1965;63:402-10.
- Moffit GR. Complete atrioventricular dissociation with Stoke-Adams attacks due to disseminated lupus erythematosus: report of a case. *Ann Intern Med.* 1965;63:508-11.
- Nord JE, Shah PK, Rinaldi RZ, Weisman MH. Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erythematosus: a report of 2 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:336-51.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
- Guedira N, Hajjaj-Hassouni N, Srairi JE, El Hassani S, Fellat R, Benomar M. Bloc auriculo-ventriculaire complet survenant chez une patiente traitée par chloroquine. *Rhev Rhum.* 1998;65:63-8.
- Comín-Colet J, Sánchez-Corral MA, Alegre Sancho JJ, Valverde J, López-Gómez D, Sabaté X, et al. Complete heart block in an adult with systemic lupus erythematosus and recent onset of hydroxychloroquine therapy. *Lupus.* 2001;10:59-62.
- Godeau P, Guillevin L, Fechner J, Blety O, Herreman G. Les troubles de conduction au cours du lupus érythémateux. Fréquence et incidence dans une population de 112 patients. *Ann Med Interne.* 1981;132:234-40.
- Gómez Barrado JJ, García Rubira JC, Polo Ostariz MA, Turégano Albarrán S. Complete atrioventricular block in a woman with systemic lupus erythematosus. *Int J Cardiol.* 2002;82:289-92.
- Cervera A, Espinosa G, Font J, Ingelmo M. Cardiac toxicity secondary to long term treatment with chloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:301.
- Naqvi TZ, Luthringer D, Marchevisky A, Saouf R, Gul K, Buchbinder NA. Chloroquine-induced cardiomyopathy-echocardiographic features. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:383-7.
- Mata Martín AM, Martínez Marcos FJ, Borrachero Garro C, Martín Suárez I. Bloqueo auriculoventricular completo secundario a toxicidad cardíaca por cloroquina. *Rev Clin Esp.* 2006;206:111-2.
- Reuss-Borst, Berner B, Wulf G, Muller GA. Complete heart block as a rare complication of treatment with chloroquine. *J Rheumatol.* 1999;26:1394-5.
- Cubero GI, Reguero JJR, Ortega LMR. Restrictive cardiomyopathy caused by chloroquine. *Br Heart J.* 1993;69:451-2.
- Ratcliff NB, Estes ML, Myles JL, Shirey EK, McMahon JT. Diagnosis of chloroquine cardiomyopathy by endomiocardial biopsy. *N Engl J Med.* 1987;316:191-3.
- Verny C, De Gennes C, Sebastian P, Le Thi HD, Chapelon C, Piette JC, et al. Troubles de la conduction cardiaque au cours d'un traitement prolongé par chloroquine. Deux nouvelles observations. *Presse Med.* 1992;21:800-4.
- Baguet JP, Tremel F, Fabre M. Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders. *Heart.* 1999;81:221-3.
- Ladipo GO, Essien EE, Andy JJ. Complete heart block in chronic chloroquine poisoning. *Int J Cardiol.* 1983;4:189-200.
- Casado E, Gratacós J, Tolosa C, Martínez JM, Ojanguren I, Ariza A, et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:385-90.
- Slama R, Menkes C, Motte G, Braun S, Forette B, Vanetti A. Bloc auriculo-ventriculaire dramatique chez une jeune femme atteinte de LEAD. Implantation d'un stimulateur à la demande. *Soc Med Hôpitaux Paris.* 1968;119:283-94.
- Bilazarian SD, Taylor AJ, Brezinski D, Hochberg MC, Guarnieri T, Provost TT. High-grade atrioventricular heart block in a adult with systemic lupus erythematosus: the association of nuclear RNP (U1-RNP) antibodies, a case report, and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1170-4.