

Trastorns de la repolarització i de la conducció cardíaca en pacients amb lupus eritematós sistèmic.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol



iCor.cat



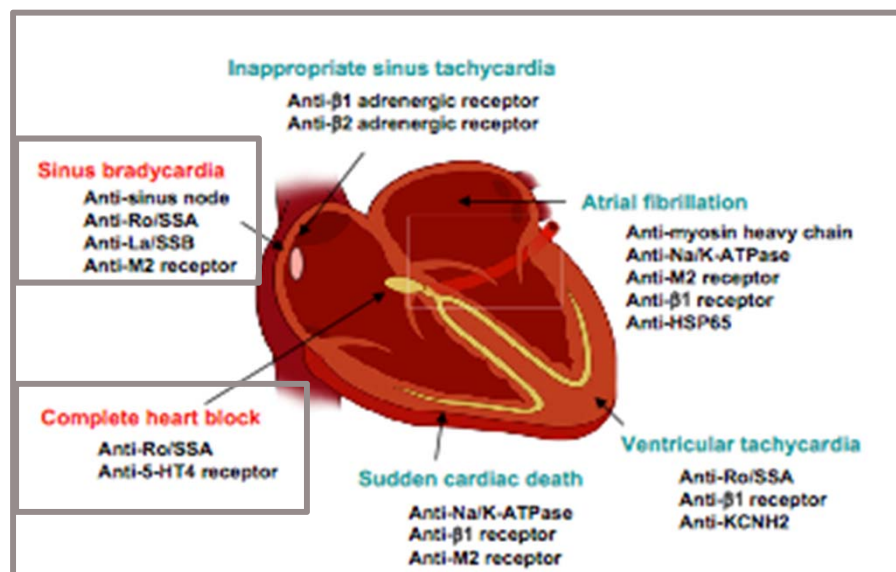
Introducció

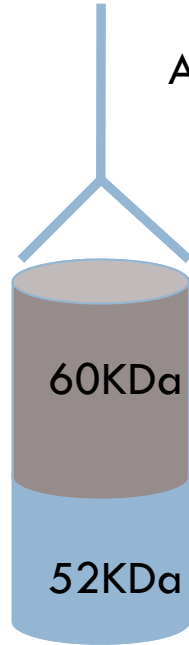
- Reumatismes inflamatoris: malalties amb afectació multiorgànica, entre la que es troba la cardíaca. Associades a la presència d'autoanticossos

- Prevalença de trastorns de conducció de qualsevol tipus en malalties autoimmunes entre **5-35%**. Etiopatogènies diverses ¹

↓
Classicament associats a:

- Infiltració per fibrosis / Granulomes
- Vasculitis
- Miocarditis
- Tractament associats





Anticossos antiRo/SSA

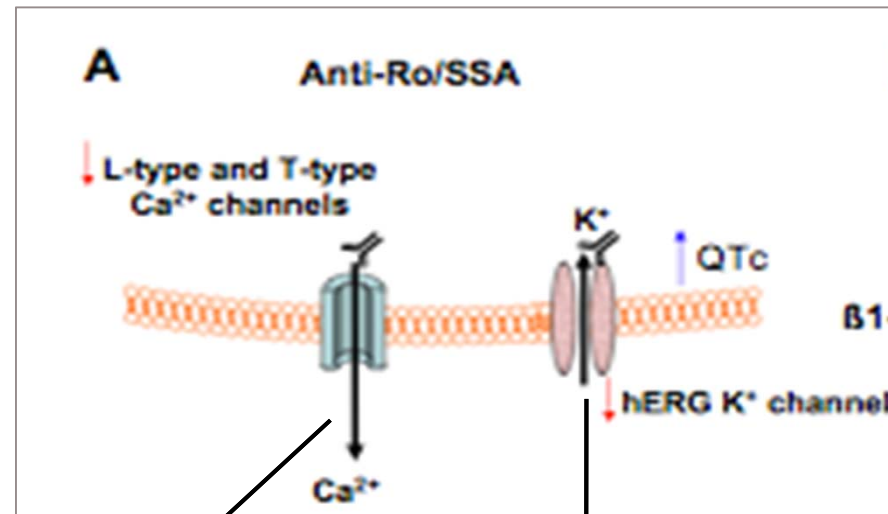
-Anticossos policlonals de predomini
IgG :
Anti Ro/SSA 60
Anti Ro/SSA 52

Presenta a varies malalties sistèmiques, principalment
al LES i al síndrome de Sjögren

També al 3% de la població general

Antigen Ro

-És una ribonucleoproteïna intracèl·lular
- Funcions principals: Transport del RNA i/o regulació de
la RNA polimerasa II
- Els dos components són altament immunogènics



Trastorns de conducció

Prolongació de l'interval QT

-Mimetisme molecular:

Primer: Inhibició reversible dels corrents de calci

Més endavant: Internalització dels canals de Ca que porta a mort cèl·lular

-Mimetisme molecular

Etiopatogènia no ben definida

Relació amb nivells de antiRo en sang ²

1 Lee et al; Heart Rhythm, Vol 8, n°11, 2011

2 Lazzerini et al; Arthritis Care & Research, Vol 63, n°10, 2011

- A la literatura (1986-2013): 21 casos descrits amb BAV complet com a primera manifestació clínica. Associació majoritària a anticossos antiRo/SSA (80% del pacients) ³

D'aquests, en 4 casos va ser la primera manifestació i/o l'única manifestació clínica de la malaltia autoimmune.

Dels 21 casos, en 8 casos es realitzà tractament empíric immunosupressor, presentant milloria del BAV el 50% (4 casos).



Authors	Year	Diagnosis	Anti-Ro/SSA	n
Behan <i>et al.</i> [40]	1986	PM/DM	+	1
Maiet <i>et al.</i> [41]	1987	SLE	+	1
Behan <i>et al.</i> [35]	1987	PM/DM	+	4
			-	1
Bilazarian <i>et al.</i> [42]	1989	SLE	+	1
Martinez-Costa <i>et al.</i> [43]	1991	SLE	-	1
			+	1
Mevorach <i>et al.</i> [44]	1993	SLE	+	1
Fonseca <i>et al.</i> [45]	1994	SLE	-	1
Lee <i>et al.</i> [46]	1996	SS	+	1
Baumgart <i>et al.</i> [47]	1998	SS	+	1
Brucato <i>et al.</i> [48]	2000	CTD	+	1
Comin-Colet <i>et al.</i> [49]	2001	SLE	+	1
Alyan <i>et al.</i> [50]	2003	PM/DM	-	1
Edwards <i>et al.</i> [51]	2004	SLE	-	1
Lim <i>et al.</i> [52]	2005	SLE	+	1
Adami <i>et al.</i> [53]	2009	UCTD	+	1
Arce-Salinas <i>et al.</i> [54]	2009	SLE	+	1

Com va començar tot això...



CORRESPONDENCE

Anti-Ro Antibodies and Reversible Atrioventricular Block

N Engl J Med 2013; 368:2335-2337 | June 13, 2013 | DOI: 10.1056/NEJMc1300484

Irene Santos-Pardo, Melania Martínez-Morillo, Roger Villuendas, Antoni Bayes-Genis.

Pacient de 26 anys sense antecedents a destacar.

Malaltia actual: Síncopes de repetició

ECG inicial: BAV complet amb escapament amb morfologia de BBEFH

Analítica amb ANA 1:320 (patró motejat) + positivitat per antiRo/SSA 52

- Sense altre clínica reumatològica.
- Sense causes reversibles de BAV
- Ecocardiografia transtoràcica i RM cardica normals.

ECGs inicials: Diferents graus de BAV

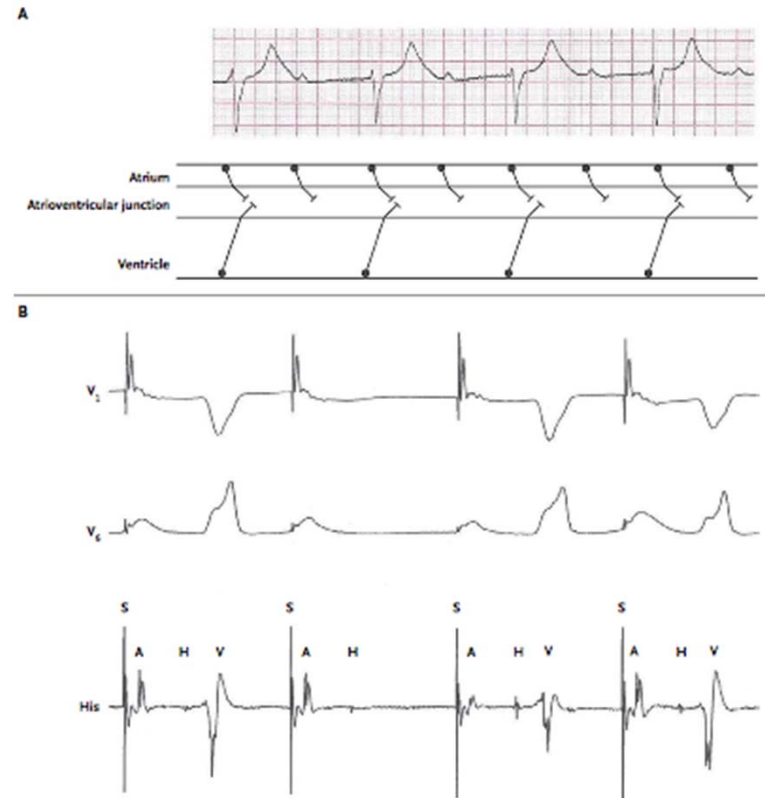
EEF inicial: HV de 62mseg i BAV infrahisia

Metilprednisona ev (1 mg/kg)

ECG: RS amb BBEFH

EEF posterior: Normalització de paràmetres de conducció AV.

(Localització del BAV: Infrahisiana; fibres de Purkinje)



EVOLUCIÓ:

- Manteniment de azatioprina i metilprednisona vo durant 12mesos
- Implant de MCP definitiu: Controls amb estimulació V <1%.
- ECG en RS amb BBEFH. No nous síncope. No clínica reumatològica.
- Nivells d'anticossos antiRo/SSA 52 normalitzats als 12mesos.

I hi vam seguir pensant...



Autoimmunitat i Bloqueig Auriculoventricular d'etiologia no filiada en adults: El paper dels anticossos Anti-Ro/SSA.

(Autoimmunity and Atrioventricular Block of Unknown Etiology in Adults: the Role of Anti-Ro/SSA antibodies; Villuendas R. Et al; JACC, In press)

OBJECTIU: Determinar si existeix associació entre el bloqueig auriculoventricular (BAV) d'etiologia no filiada i els reumatismes inflamatoris en pacients joves

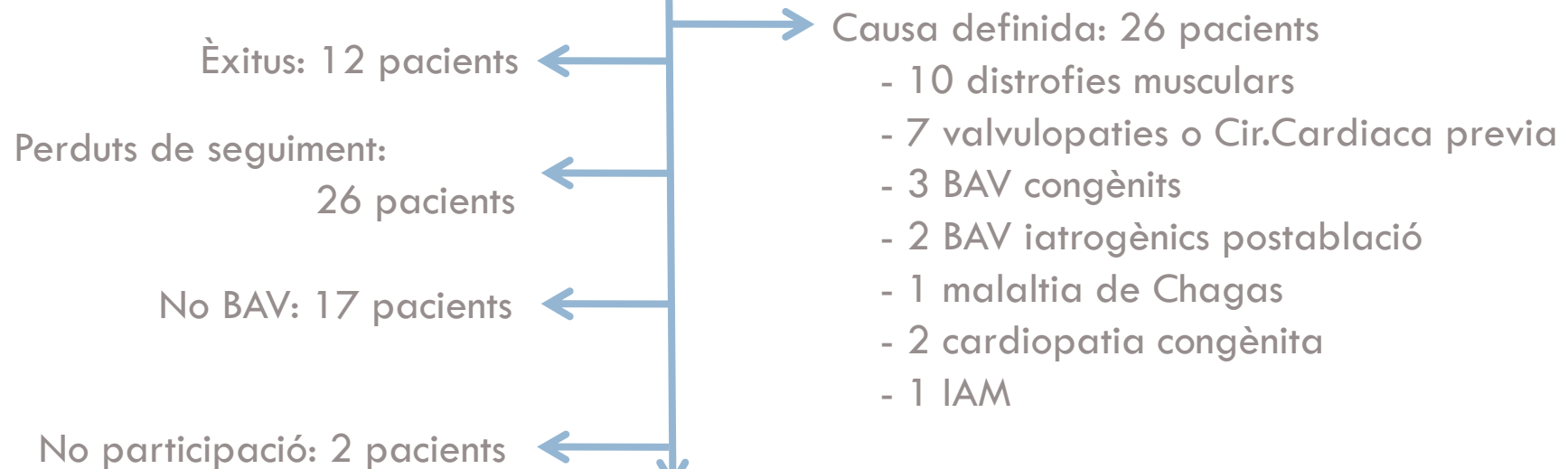
METODES:

- Estudi observacional i retrospectiu (1987-2011)
- Revisió dels pacients de l'Unitat de Marcapassos del nostre centre
- Criteris d'inclusió:
 - Pacients de 18 a 50 anys en el moment de l'implant d'un marcapàs
 - BAV d'etiologia no filiada

Pacients portadors de marcapàs (n = 3359)

Edat de 18 a 50 anys al moment de l'implant

n = 102 pacients



n = 19 pacients

Valoració clínica per
reumatòlegs experts

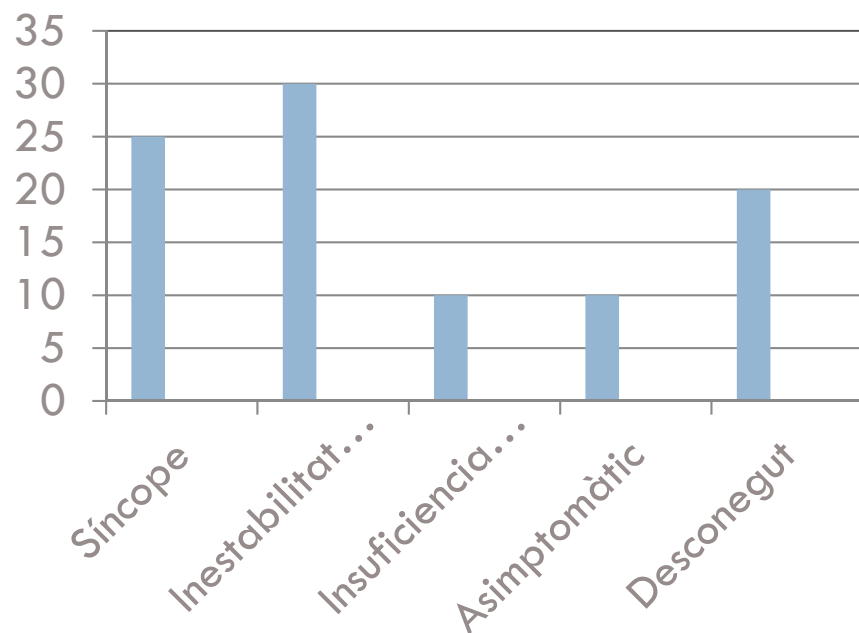
Estudi immunològic amb:

1. Anticòssos antinuclears (ANA) en Hep2
2. Antígens extraïbles del nucli (ENA)

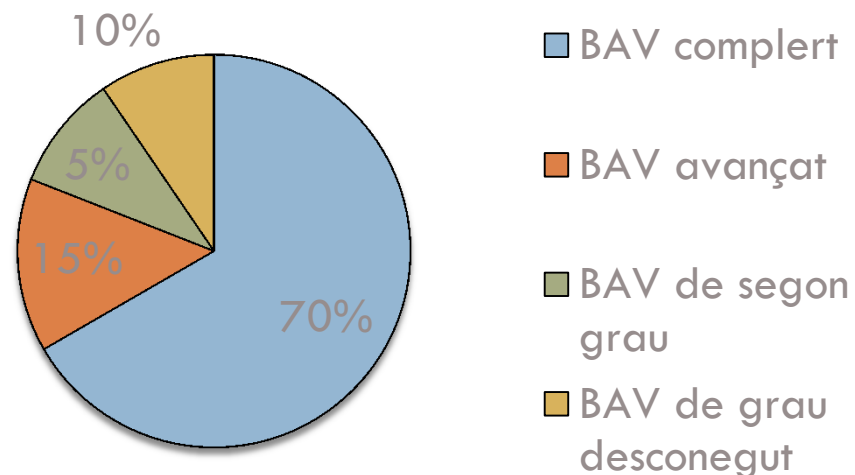
Resultats:

Característiques de la població:

Sexe femení	65% (13 pacients)
Edat mitja a l'implant	36 ±10anys
Hipertensió arterial	5% (1 pacient)
Tabaquisme	10% (2 pacients)



Grau de BAV



Antecedents familiars de malalties reumàtiques:

1 artritis reumatoide

1 hipotiroidisme autoimmune

Estudi immunològic:

6 pacients amb ANA positius (títols $> 1:320$)
(31.6% de pacients)

2 pacients amb anticossos antiRo/SSA positius
(10.5% de pacients)

1 pacient amb antiRo/SSA 52

1 pacient amb antiRo/SSA 60

1 lupus eritematós sistèmic amb antiRo/SSA 60 positiu



Diagnòstic previ
al BAV

1 antiRo/SSA 52 positiu sense connectivopatia associada



Diagnòstic
posterior al BAV

Els dos casos: ECG amb BBEFH

CONCLUSIONS:

- Tot i les limitacions del nostre estudi, les dades suggereixen que l'autoimmunitat s'ha de descartar en pacients joves amb BAV complet de causa no aclarida.
- Cribratge inicial amb ANA i anticossos antiRo/SSA

I ara què....



Projecte d'investigació:
Trastorns de la repolarització i de la conducció cardíaca en
pacients amb lupus eritematós sistèmic.
(Beca de Retenció de Talents Germans Trias 2014)

Hipotesis:

- Els pacients afectes de LES amb anticossos antiRo/SSA 52 positius presenten major incidència de trastorns de conducció cardíaca que aquells amb subunitat antiRo/SSA 52 negativa (antiRo/SSA negatius i antiRo/SSA 60 positius).
- Els pacients amb LES i antiRo/SSA 52 presenten major incidència d'episodis sincopals que els antiRo/SSA52 negatius.
- Els pacients amb LES i antiRo/SSA 52 positius presenten un QT més llarg i major incidència de taquiaritmies ventriculars que els pacients amb LES i antiRo/SSA 52 negatius.



OBJECTIUS:

1. Descriure l'incidència de trastorns de conducció en pacients amb LES segons el seu perfil immunològic
2. Si l'associació es confirma, determinar si la major incidència de trastorns de conducció es tradueix clínicament en més events clínics en forma de síncope
3. Confirmar que la presència de antiRo/SSA 52 en sang en pacient amb LES, s'associa a un allargament de l'interval QT respecte als pacients amb negativitat per l'anticòs.

Objectius secundaris:

1. Determinar si la positivitat per a l'autoanticòs antiRo/SSA 60 s'associa a trastorns de la conducció o alteració de la repolarització amb allargament de l'interval QT.

MATERIAL I MÈTODES:

- Estudi prospectiu i transversal amb anàlisi observacional.
- Selecció de pacients consecutius visitats al servei de Reumatologia del nostre centre. N total: 150 pacients: 100 casos (AntiRo positius)
50 controls (AntiRo negatius)

Criteris d'inclusió:

Diagnòstic establert de LES segons els criteris diagnòstics del 1997

1. Exantema malar. Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
2. Lupus discoide. Placas eritematosas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces retracción en las lesiones antiguas.
3. Fotosensibilidad. Rash cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.
4. Úlceras orales o nasofaríngeas. Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora observada por un médico.
5. Artritis. No erosiva, en dos o más articulaciones periféricas. Caracterizada por hipersensibilidad al tacto, dolor a la presión, hinchazón y derrame articular.
6. Serositis. A) Pleuritis: historia de dolor pleurítico o roce pleural, o derrame pleural; B) Pericarditis: documentada por electrocardiograma, o roce pericárdico, o derrame pericárdico.
7. Afectación renal. A) Proteinuria persistente > 500 mg/24 horas o superior a tres cruces, o B) Cilindros celulares: integrados por hemeties o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto.
8. Afectación neurológica. A) Convulsiones que no puedan ser explicadas por otra causa, o B) Psicosis que no pueda ser explicada por otra causa.
9. Afectación hematológica. A) Anemia hemolítica, o B) Leucopenia < 4 X 10⁹/l en al menos dos determinaciones, o C) Linfopenia < 1,5 X 10⁹/l en al menos dos determinaciones, o D) Trombocitopenia < 100 X 10⁹/l en ausencia de fármacos inductores.
10. Alteración inmunológica. A) Ac anti-DNA positivos a títulos elevados, o B) Ac anti-Sm positivos, o C) Ac antifosfolipídicos positivos.
11. Anticuerpos antinucleares. Positivos a título elevado en cualquier momento de la enfermedad y en ausencia de fármacos conocidos como causantes de lupus inducido o seudolupus.

Cuatro o más criterios en cualquier momento de la evolución de la enfermedad confieren una sensibilidad y una especificidad de 96%.

Criteris d'exclusió:

1. Malaltia cardiològica prèvia:
 - Cardiopatia isquèmica
 - Cardiopatia estructural congènita o adquirida
2. Antecedents de cirurgia cardíaca o procediments d'ablació cardíaca
3. Antecedents de processos que puguin afectar la conducció cardíaca:
 - Malaltia de Steinert
 - Malaltia de Lyme
 - Malaltia de Chagas amb afectació cardíaca
 - Hipotiroidisme

Selecció del pacient

Full d'informació i consentiment informat

Entrevista clínica i exploració física

Electrocardiograma de 12 derivacions
Presa de constants

Ecocardiografia transtoràcica

Estudi Holter de 24 hores

Anàlisi serològic i dels índexs d'activitat i
dany crònic del LES

(Servei de Reumatologia)
(3-6 mesos)



(Servei de Cardiologia)
(8-10mesos)

(Servei de Cardiologia)

(Servei de Reumatologia i
Immunologia)

Gràcies per la seva atenció



Hospital Universitari Germans Trias i Pujol



CORRESPONDENCE

Anti-Ro Antibodies and Reversible Atrioventricular Block

N Engl J Med 2013; 368:2335-2337 | June 13, 2013 | DOI: 10.1056/NEJMc1300484

CORRESPONDENCE

**Research
Correspondence**

Autoimmunity and Atrioventricular Block of Unknown Etiology in Adults

The Role of Anti-Ro/SSA Antibodies



J Am Coll Cardiol. 2014; 63 (13): 1335-1336. April 8, 2014. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.086