

# Compromiso Cardiovascular en el Lupus Eritematoso Sistémico

Verónica Wolff C.,<sup>1a</sup> María José Villar C.,<sup>1a</sup> Óscar Neira Q.,<sup>1</sup>

Carolina Foster B.,<sup>1</sup> Cecilia Muñoz C.,<sup>2</sup>

Eugenio Montaner D.,<sup>3</sup> Manuel Meneses C.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sección Reumatología, Hospital del Salvador, Depto de Medicina Oriente, Universidad de Chile

<sup>2</sup>Servicio de Cirugía, <sup>3</sup>Servicio de Cardiología,

<sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Nacional del Tórax

<sup>a</sup>Becados de Reumatología

## Summary

*Lupus erythematosus is a multisystemic disease that compromises principally women in fertile age. The principal affected organs are kidney, SNC, bone marrow and serous membranes. Cardiovascular affection includes pericardium, conduction system, myocardium, valves and coronary arteries. The most frequent valve disease is Libman-Sacks endocarditis, although valvulitis or valve dysfunction can exist as well. The mitral valve is the most affected, followed by the aortic valve. The most frequent valve abnormality is slight to moderate aortic insufficiency, while serious insufficiency or valve disruption is very rare.*

*A physical examination has limited efficacy in the diagnosis of valve disease. A high degree of suspicion associated with echocardiography helps to establish the diagnosis. If surgery is not needed, antiplatelet therapy is recommended for asymptomatic patients, and oral anticoagulation treatment is advised for those with valve disease and evidence of thromboembolic phenomena. Recurrence of the disease has been observed in biological grafts, which makes the use of mechanical prostheses advisable when valve replacement indication exists.*

*The following case shows the clinical evolution of a female patient with a rare but very serious lupus erythematosus complication.*

**Key words:** *Lupus, valve disease, antiphospholipid.*

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad del tejido conectivo, caracterizada por la formación de autoanticuerpos e inmunocomplejos, que afecta preferentemente a mujeres jóvenes en edad fértil. Su prevalencia se estima entre 20 a 40/100.000 habitantes, siendo más frecuente en personas de raza negra, hispánicos y asiáticos. Existen numerosas teorías sobre su patogenia, pero el elemento central es una respuesta inmune alterada antígeno-específica, caracterizada por hiperactividad policlonal de linfocitos T y B.

El LES es una enfermedad multisistémica; los órganos más frecuentemente comprometidos son riñón, SNC, médula ósea y membranas serosas. El compromiso miocárdico en LES está bien documentado desde hace más de 20 años y su expresión clínica es diversa, pudiendo afectar el pericardio, sistema de conducción, miocardio, válvulas y arterias coronarias. La prevalencia de compromiso cardiovascular en pacientes con LES ha sido estimada en más de 50%<sup>1</sup> y es una complicación que contribuye en forma importante a la morbimortalidad de los pacientes con LES.

En una cohorte de 110 pacientes con LES evaluada en nuestro hospital, el compromiso cardiovascular evidenciado a lo largo de la evolución fue pericarditis en 20 pacientes e hipertensión pulmonar severa, con resultado de muerte, en un paciente.<sup>2</sup>

El compromiso valvular en LES se puede manifestar como endocarditis de Libman-Sacks, valvulitis o disfunción valvular. La válvula más frecuentemente comprometida es la mitral. Presentamos a continuación el caso de una paciente con una complicación valvular grave e infrecuente en LES.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 19 años, sin antecedentes mórbidos de importancia. Consulta por un cuadro de cuatro semanas de evolución, caracterizado por poliartritis simétrica de manos, rodillas y tobillos, asociado a fotosensibilidad, úlceras orales y compromiso del estado general. Posteriormente se agregan fiebre y disnea progresiva hasta hacerse de reposo. Se hospitalizó para estudio, y al examen físico destacaban fiebre, polipnea, eritema malar, pulso Celler, ritmo de galope con tercer ruido, soplo diastólico III/VI en el foco aórtico accesorio, yugulares ingurgitadas, crépitos pulmonares bilaterales difusos y espiración prolongada, reflujo hepatoyugular, artritis de manos, rodillas y tobillos asociada a edema de extremidades inferiores.

En el laboratorio destacaban anemia normocítica normocrómica con hematocrito de 21,1% y hemoglobina de 7,1 g/L, VHS 86 mm/h, PCR 18 mg/dl, función renal alterada con creatinina 3,0 mg/dl y BUN 66 mg/dl, examen de orina completa con proteinuria en rango no nefrótico y hematuria con glóbulos rojos dismórficos y cilindros hemáticos. La radiografía de tórax mostraba cardiomegalia y congestión pulmonar.

Sobre la base de estos hallazgos se planteó el diagnóstico diferencial entre Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con compromiso cardíaco y renal versus Endocarditis infecciosa (EI). Se inició tratamiento de insuficiencia cardíaca asociado a antibióticos de amplio espectro mientras se continuaba con el estudio.

En los exámenes posteriores destacaron: FR (+) 20 UI, ANA (+) 1/160 patrón homogéneo, DNA (+) 292 Uds, ENA (+) SCL70 y Ro, C3 25 mg/dl y C4 indicios, ACL (+) 43 GPL y (+) 66 MPL (título moderado). Cuatro hemocultivos fueron negativos.

Se realizaron ecocardiogramas transtorácico y transesofágico que evidenciaron insuficiencia aórtica aguda severa, rotura de velo aórtico no coronario, insuficiencia mitral moderada, ausencia de vegetaciones y dilatación moderada del ventrículo izquierdo con función sistólica conservada (Figuras 1 y 2).

Descartada una EI, se suspendió el tratamiento antibiótico y se administró metilprednisolona 750 mg/día por tres días, seguido de prednisona 1 mg/kg/día v.o. Evolucionó favorablemente desde el punto de vista clínico, con desaparición de la fiebre y mejoría de la sintomatología articular y de insuficiencia cardíaca, con normalización de la creatinina a 0,5 mg/dl, pero con persistencia de hematuria y proteinuria en el examen de orina.

Se realizó biopsia renal por tres técnicas que evidenció una nefropatía lúpica tipo III de la OMS con índice de actividad y cronicidad de 5 y 2, respectivamente.

Se discutió la conducta terapéutica de modo multidisciplinario entre Cardiología, Cardiocirugía, Nefrología y Reumatología, decidiéndose que la mejor opción era realizar el reemplazo protésico de la válvula aórtica seguido de tratamiento anticoagulante oral e inmunosupresión con micofenolato mofetil.

Durante la cirugía se comprobó la rotura del velo no coronario de la válvula aórtica asociado a erosión del velo anterior de la válvula mitral (Figura 3). Se realizó reemplazo valvular aórtico con prótesis St. Jude N° 19, además de una plastia mitral con pericardio autólogo. El estudio anatomopatológico reveló deformación del velo aórtico asociado a cambios mixoides, áreas de inflamación aguda y formación de una vegetación compuesta por fibrina y polimorfonucleares, hallazgos compatibles con endocarditis de tipo inflamatorio y trombótico, sin evidenciarse colonias de microorganismos. El estudio inmunohistoquímico de la válvula evidenció depósitos granulares y lineales de IgG y C3 (Figuras 4 y 5).

Fue dada de alta a los cinco días de realizada la cirugía en buenas condiciones generales. Se encuentra actualmente en control en policlínico de Reumatología, Cardiología y Nefrología y está asintomática. Ha completado ocho meses de tratamiento esteroideal e inmunosupresor. Recibe prednisona 15 mg al día y micofenolato mofetil 2 g al día. Se ha observado una reducción de la hematuria y proteinuria, los anticuerpos anti-DNA se encuentran negativos y el complemento está dentro de valores normales.

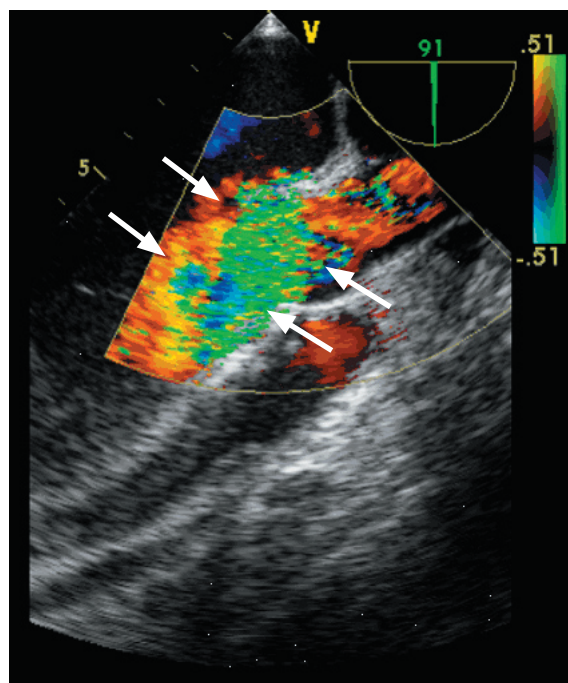


Figura 1. Ecocardiografía bidimensional. Flujo de Insuficiencia Aórtica Severa (entre flechas).

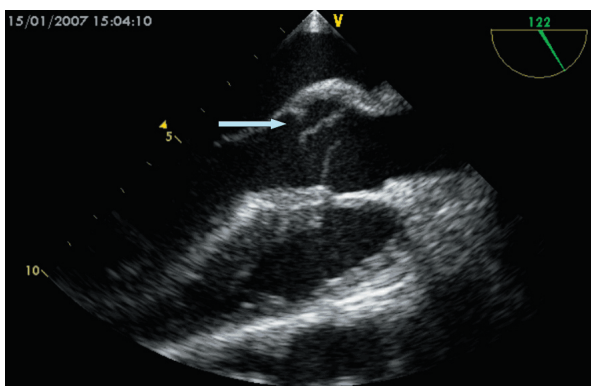


Figura 2. Ecocardiografía bidimensional, velo aórtico no coronario roto (flecha).

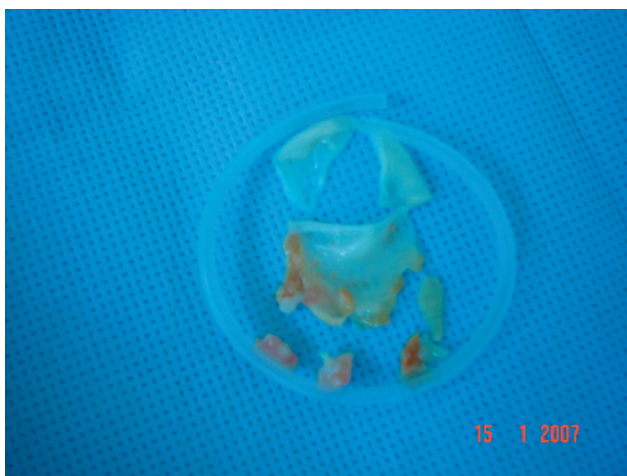


Figura 3. Válvula aórtica rota, pieza operatoria.

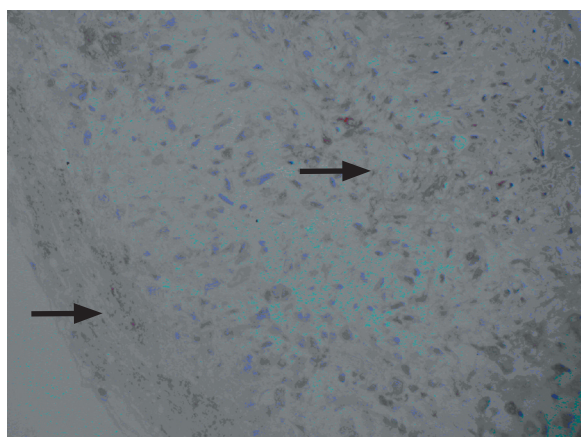


Figura 4. Biopsia de válvula aórtica. Inmunohistoquímica con depósitos de C3.

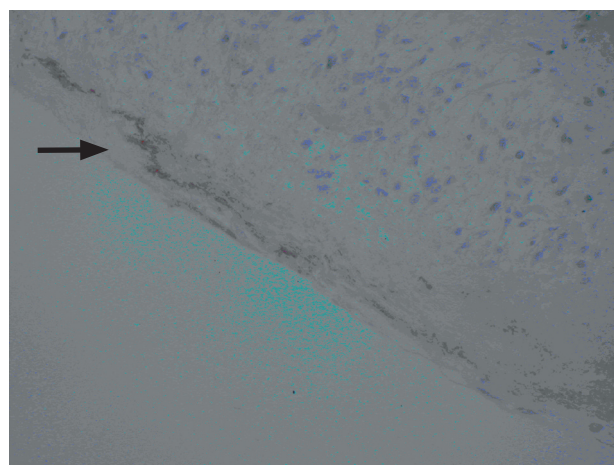


Figura 5. Biopsia de válvula aórtica. Inmunohistoquímica con depósitos de IgG.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de compromiso cardiovascular en LES se ha estimado en alrededor de un 50%,<sup>3</sup> aunque es variable en distintas series clínicas, dependiendo de la expresión clínica considerada. El sitio afectado con mayor frecuencia es el pericardio, aunque cualquier estructura cardíaca puede resultar comprometida.

En relación al compromiso valvular, la prevalencia global varía entre un 13% y un 74% en distintas series, según se considere la enfermedad clínicamente significativa, presente sólo en un 5% de los casos, las alteraciones ecocardiográficas o los hallazgos de autopsia.<sup>1</sup>

La fuerte asociación que existe entre la existencia de compromiso valvular y la presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos fue demostrada por Nihoyannopoulos *et al.*, quienes encontraron enfermedad valvular en un 50% de los pacientes portadores de LES y títulos altos de ACL (>100 unidades), comparados con un 37% en pacientes con LES y títulos moderados de ACL (9-100 unidades) y un 14 % en pacientes con LES y ACL negativos.<sup>4</sup>

Hay tres tipos principales de afección valvular que pueden combinarse:

- endocarditis aséptica (marántica o de Libman-Sacks)
- engrosamiento valvular
- disfunción valvular con predominio de insuficiencia.

Lo más característico en pacientes con LES es la endocarditis de Libman-Sacks, descrita por primera vez en 1924 en hallazgos de autopsias. Las válvulas más afectadas son las izquierdas, con predominio de la mitral sobre la aórtica, aunque puede haber compromiso multivalvular.

Generalmente las vegetaciones se ubican en el borde libre del velo posterior, en el anillo o en la comisura, respetando las cuerdas tendíneas, músculos papilares y endocardio auricular y ventricular. Las vegetaciones son pequeñas (< 4 mm) y están formadas por fibrina con depósito de complejos inmunes de anticuerpos antifosfolípidos de tipo IgG asociados a C3, C4 y C1q. También se encuentra valvulitis con necrosis fibrinoide asociada.<sup>5,6</sup>

Cuando el compromiso valvular produce disfunción de ésta, lo más frecuente es la insuficiencia aórtica leve a moderada, siendo muy poco frecuente la insuficiencia grave o la rotura valvular que requieran cirugía de reemplazo, como ocurrió en esta paciente.

En el diagnóstico de compromiso valvular en LES, el examen físico tiene utilidad limitada, ya que sólo alrededor de un 5% de los casos tiene alteraciones clínicamente evidentes. Un alto índice de sospecha asociado al ecocardiograma permiten establecer el diagnóstico de valvulopatía. La confirmación del origen lúpico de ésta sólo puede asegurarse cuando se cuenta con un análisis histológico de la válvula, como ocurre en este caso. En un estudio chileno en 79 pacientes con LES activo, Thumala *et al.*<sup>7</sup> encontraron una prevalencia de un 10% de valvulopatías izquierdas, la mitad de las cuales correspondió a compromiso de la válvula aórtica. En ese estudio no se dispuso de histología, por lo cual no fue posible determinar con certeza la etiología de las lesiones valvulares.

En el caso presentado previamente, los hallazgos del examen físico eran muy evidentes, dada la gravedad del compromiso cardiovascular y específicamente valvular presente. El diagnóstico fue confirmado con el estudio histológico de la válvula aórtica, que fue compatible con endocarditis de Libman-Sacks.

En relación a la patogenia, diversos estudios han demostrado una alta prevalencia de disfunción valvular en pacientes portadores de síndrome antifosfolípidos (SAF) primario como en SAF asociado a LES. Se postula que el proceso inflamatorio se inicia con el depósito de anticuerpos anticardiolipinas de tipo IgG y complemento en las válvulas cardiacas, lo que estimularía la formación de trombina en el endotelio. Los hallazgos histopatológicos demuestran el depósito de fibrina, proliferación vascular, fibrosis y calcificación de los velos valvulares, con posterior rigidez y deformidad de éstos. La inflamación puede estar presente, pero no es una característica importante en este tipo de lesión.<sup>5,6</sup>

El tratamiento de la valvulopatía depende del tipo y severidad de la alteración encontrada. Se ha observado que el uso de anticoagulantes y antiagregantes no es útil en la regresión de las lesiones valvulares, y la evidencia de

mejoría en relación al uso de esteroides es controversial. Algunas series han demostrado que son eficaces en disminuir el engrosamiento valvular mejorando la hemodinamia. No hay evidencia que demuestre la utilidad de los inmunosupresores en este tipo de patología.<sup>5</sup>

Un bajo porcentaje de pacientes desarrolla una disfunción tan severa como para requerir reemplazo valvular (1% - 2%), y la morbimortalidad en este grupo de enfermos es mayor a la esperada. Se debe analizar el caso individual para decidir el tipo de prótesis a utilizar, pero se ha observado recurrencia de la enfermedad en injertos biológicos, lo cual hace recomendable el uso de prótesis mecánicas.

En el grupo sin indicación quirúrgica, lo recomendado es el uso de antiagregantes plaquetarios en los pacientes asintomáticos, y el uso de tratamiento anticoagulante en aquellos enfermos con compromiso valvular y evidencia de fenómenos tromboembólicos.<sup>5</sup>

EL caso comentado ilustra la importancia de realizar un rápido diagnóstico diferencial en una patología grave como es el compromiso cardiaco con rotura valvular e insuficiencia cardiaca en el LES. Una vez documentadas la rotura valvular y la consiguiente limitante al tratamiento médico, se planificó la biopsia renal y a continuación la cirugía cardiaca, para iniciar posteriormente terapia anti-coagulante e inmunosupresora.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:275-284.
2. Neira O, Guarda E, Alvo D et al. Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en 110 Pacientes Chilenos. Expresión Clínica y Comparación a Criterios de Asociación Americana de Reumatología (CARA). XVII Congreso Chileno y V Internacional de Reumatología. Libro de Resúmenes 186, p 20.
3. Tincani A, Rebaioli CP, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology* 2006; 45:iv 8-iv 13.
4. Nihoyannopoulos P, Gomez P, Joshi M, et al. Cardiac abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation* 1990; 82:369-375.
5. Tenedios F, Herkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005; 14:691-696.
6. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus* 2003; 12:518-523.
7. Thumala A, Guzmán L, Goldsack ME, Drago G. Estudio no invasivo del corazón en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES). *Rév Méd Chile* 1987; 115:416-21.