



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma  
de Barcelona

**AUTOIMMUNITAT I TRASTORNS DE  
LA CONDUCCIÓ I LA  
REPOLARITZACIÓ CARDÍACA EN  
ADULTS: IMPLICACIÓ DELS  
ANTICOSSOS ANTI-RO/SSA**

**Roger Villuendas Sabaté**

**2022**



Programa de Doctorat en Medicina  
Departament de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona

**Tesi doctoral:**

**Autoimmunitat i trastorns de la conducció i la  
repolarització cardíaca en adults: implicació  
dels anticossos anti-Ro/SSA**

PER OPTAR AL GRAU DE DOCTOR DE:

Roger Villuendas Sabaté

DIRECTORS DE TESI: Antoni Bayés Genís/Alejandro Olivé Marqués

TUTOR DE TESI: Antoni Bayés Genís

**Badalona, 2022**



## Agraïments

Dedico la tesi a la memòria de la Jessica C.C., amb respecte i gratitud.

Aquesta tesi doctoral mai hagués estat possible sense la generosa contribució de múltiples companys de l'Hospital Germans Trias i Pujol.

En primer lloc el meu agraïment perpetu a la persona que va ser la inspiració i el motor per iniciar aquest camí, la Dra. Irene Santos, amb la que gràcies al seu entusiasme i esforç vàrem assolir allò que mai haguéssim imaginat.

Per descomptat al meu tutor i co-director de tesi, el Dr. Antoni Bayés Genís, que sempre m'ha sabut guiar amb empatia, constància i determinació, tant en aquest projecte com en tots els altres que hem portat a terme junts en la darrera dècada. I a l'altre co-director, el Dr. Àlex Olivé Marqués que tant ha contribuït, des del principi, a il·lusionar-nos amb aquesta recerca i fent un seguiment proper i afectuós en tot moment.

Cal destacar també la contribució del Servei de Reumatologia, molt especialment a la Dra. Melania Martínez i la seva valuosíssima aportació. També a la Dra. Anne Riveros i el Dr. Sergi Heredia. I del Servei d'Immunologia amb el Dr. Iñaki Salvador i la Dra. Aina Teniente.

Al Servei de Cardiologia, des de l'inici amb la Dra. Eli Zamora, i el privilegi de comptar amb l'ajuda de la Dra. Gladys Juncà, el Dr. Carles Díez, el Dr. Damià Pereferrer, el Dr. Germán Cediell, la Dra. Núria Vallejo, la Carolina Gálvez i la Judith Serra.

A la resta de companys a la Unitat d'Arrítmies amb admiració: l'Axel, el Felipe, el Víctor, la Raquel, la Júlia, l'Asier, la Vero, els Òscar, el Jordi, la Maruja...

Als que em van inspirar a seguir aquest camí professional, el meu tiet el Dr. Xavier Sabaté i als professors Nuria Carol i Alfredo Bardají; la meva mentora, la Dra. Sílvia del Castillo; al Dr. Kadish, Dr. Arora i Dr. Ng de Northwestern University a Chicago; i a l'aposta que va fer per mi el Dr. Vicente Valle.

I, per acabar, un agraïment general als amics i família que han enriquit la meva existència. Als meus pares, a la mamà per edificar la major part dels meus valors i personalitat. Als meus germans Haidé, Quique, Blanca i Lara. Als inefables “Amiguetes” i companys de Reus. Al Dani i els del “Movi”. A la Marta.





## LLISTAT D'ABREVIATURES

<b>AR</b>	Artritis reumatoide
<b>AV</b>	Auriculo-ventricular
<b>BAV</b>	Bloqueig auriculo-ventricular
<b>BBDFH</b>	Bloqueig de branca dreta del feix de His
<b>BBEFH</b>	Bloqueig de branca esquerra del feix de His
<b>bpm</b>	Batecs per minut
<b>DQT</b>	Dispersió de l'interval QT
<b>HBSA</b>	Hemiblocatge supero-anterior de la branca esquerra del feix de His
<b>HV</b>	Interval His-ventricle
<b>IAMEST</b>	Infart agut de miocardi amb elevació del segment ST
<b>LES</b>	Lupus eritematós sistèmic
<b>MCD</b>	Miocardiopatia dilatada
<b>MCP</b>	Marcapassos
<b>MITC</b>	Malaltia indiferenciada del teixit connectiu
<b>mseg</b>	Milisegons
<b>NAV</b>	Node auriculoventricular
<b>PM/DM</b>	Polimiositis/dermatomiositis
<b>QTm</b>	Interval QT mesurat
<b>QTc</b>	Interval QT corregit
<b>RM</b>	Ressonància magnètica
<b>SSp</b>	Síndrome de Sjögren primari



## ÍNDEX DE TAULES

<b>Taula 1:</b> Resum de les etiologies de bloqueig AV.	<b>30</b>
<b>Taula 2:</b> Malalties autoimmunes amb presència d'anticossos Anti-Ro/SSA	<b>49</b>
<b>Taula 3:</b> Casos reportats de bloqueig AV complet en malalties sistèmiques del teixit connectiu.	<b>51</b>
<b>Taula 4:</b> Casos reportats de millora o resolució de bloc AV associat a anti-Ro/SSA després de la teràpia immunosupressora aguda.	<b>53</b>
<b>Taula 5:</b> Estudis que avaluen alteracions de la conducció cardíaca en pacients amb malalties autoimmunes conegudes del teixit connectiu.	<b>54</b>
<b>Taula 6:</b> Trastorns de conducció o miocarditis observats en 8 de 67 pacients amb LES	<b>58</b>
<b>Taula 7:</b> Nombre de marcapassos implantats per franges d'edat al nostre centre (1087-2019).	<b>70</b>
<b>Taula 8:</b> Causes identificades de BAV en el grup estudiat de menys de 50 anys	<b>75</b>
<b>Taula 9:</b> Dades demogràfiques, factors de risc cardiovascular i caracterització clínica i de laboratori de la mostra analitzada de pacients amb LES.	<b>80</b>
<b>Taula 10:</b> Tractaments administrats pel lupus eritematós sistèmic.	<b>82</b>
<b>Taula 11:</b> Variables electrocardiogràfiques segons la positivitat anti-Ro/SSA.	<b>83</b>
<b>Taula 12:</b> Variables electrocardiogràfiques i del Holter de 24h segons els diferents estadis de la malaltia.	<b>85</b>
<b>Taula 13:</b> Altres paràmetres del Holter de 24h.	<b>86</b>
<b>Taula 14:</b> Diferència de paràmetres ecocardiogràfics segons la positivitat anti-Ro/SSA.	<b>87</b>
<b>Taula 15:</b> Causes de BAV, prevalença, dades clíniques, mitjans diagnòstics, localització ECG, reversibilitat i resposta a glucocorticoides.	<b>97</b>



## ÍNDIX DE FIGURES

<b>Figura 1:</b> Traçats electrocardiogràfics del cas.	23
<b>Figura 2:</b> Estudi electrofisiològic.	25
<b>Figura 3:</b> Resultats de l'estudi immunològic realitzat a la pacient	26
<b>Figura 4:</b> ECGs de diferents membres d'una mateixa família amb mutacions del gen <i>SCN5A</i> .	33
<b>Figura 5:</b> Bloqueig AV de primer grau en una pacient amb miocardiopatia dilatada i mutació de la lamina A/C.	35
<b>Figura 6:</b> Variació evolutiva del ECGs seriat d'un pacient amb miocarditis vírica.	36
<b>Figura 7:</b> Evolució electrocardiogràfica d'un pacient amb sarcoïdosi cardíaca en que s'observa un deteriorament progressiu de la conducció AV.	40
<b>Figura 8:</b> Pacient amb sarcoïdosi pulmonar prèvia i bloqueig AV complet.	41
<b>Figura 9:</b> ECG que mostra BAV complet i complexos QRS amples en un pacient amb amiloïdosi cardíaca.	42
<b>Figura 10:</b> Bloqueig AV congènit detectat a través de corbes de pols.	44
<b>Figura 11:</b> ECG d'un nounat amb BAV congènit.	44
<b>Figura 12:</b> <i>Lupus</i> neonatal.	45
<b>Figura 13:</b> Fisiopatologia del BAV congènit segons estudi experimental.	46
<b>Figura 14:</b> Fisiopatologia del bloqueig AV mediat per anticossos anti-Ro/SSA en el <i>lupus</i> neonatal.	47
<b>Figura 15:</b> Estructura molecular de l'antigen Ro.	48
<b>Figura 16:</b> BAV reversible.	52
<b>Figura 17:</b> ECGs d'un pacient jove amb PM/DM i bloqueig AV avançat	55
<b>Figura 18:</b> Els anticossos anti-Ro/SSA 52 interactuen amb els canals de calci tant en adults com en fetus.	60
<b>Figura 19:</b> Inducció de l'apoptosi.	61
<b>Figura 20:</b> "Captures de pantalla" del programa MADRE de l'hospital Germans Trias.	69
<b>Figura 21:</b> Diagrama de flux de la població d'estudi, que representa el procés de selecció de pacients.	76
<b>Figura 22:</b> Diagrama de flux de l'estudi prospectiu. El pacient exclòs ho va ser per la presència d'una cardiopatia subjacent significativa.	77
<b>Figura 23:</b> Distribució dels pacients de l'estudi segons la seva positivitat a anti-Ro/SSA	78
<b>Figura 24:</b> Distribució dels pacients de l'estudi segons la seva positivitat de anti-Ro/SSA i les seves especificitats	79
<b>Figura 25:</b> Gràfics de correlació entre variables.	84
<b>Figura 26:</b> Algorisme proposat pel diagnòstic etiològic de BAV de causa inexplicada en adults joves.	98
<b>Figura 27:</b> Algorisme proposat pel maneig dels pacients amb sospita de BAV secundari a anti-RO/SSA.	100



# ÍNDIX GENERAL

<b>RESUM DE LA TESI DOCTORAL .....</b>	<b>17</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>19</b>
<b>1. INTRODUCCIÓ .....</b>	<b>22</b>
1.1. Plantejament del problema a través d'un cas clínic.....	23
1.1.1. <i>Discussió del cas</i> .....	27
1.2. Epidemiologia del bloqueig cardíac.....	28
1.3. Etiologia dels trastorns de conducció cardíaca en l'adult.....	29
1.3.1. <i>Causas degeneratives i genètiques</i> .....	31
1.3.2. <i>Cardiopatia isquèmica</i> .....	33
1.3.3. <i>Miocardipaties no isquèmiques</i> .....	34
1.3.4. <i>Miopaties</i> .....	35
1.3.5. <i>Miocarditis víriques</i> .....	35
1.3.7. <i>Miocarditis no víriques</i> .....	38
1.3.8. <i>Sarcoïdosi cardíaca</i> .....	39
1.3.9. <i>Amiloïdosi cardíaca</i> .....	41
1.3.10. <i>Metàstasi i tumors primaris cardíacs</i> .....	42
1.4. Trastorns de la conducció cardíaca en adults amb malalties autoimmunes.....	42
1.5. Bloqueig cardíac congènit i lupus neonatal.....	43
1.6. <i>Fisiopatologia del BAV complet congènit</i> .....	45
1.7. Els anticossos anti-Ro/SSA.....	48
1.8. Bloqueig cardíac secundari a anti-Ro/SSA en adults .....	50
1.9. De la clínica a la proveta: de l'ECG a l'anticòs anti-Ro/SSA.....	51
1.10. De la proveta a la clínica: de la presència d'anticòs anti-Ro/SSA a l'anàlisi de l'ECG.....	53
1.10.1. <i>Trastorns de la conducció i anti-Ro/SSA o en PM/DM</i> .....	55
1.10.2. <i>Trastorns de la conducció i anti-Ro/SSA en el lupus eritematós sistèmic</i> .....	57
1.10.3. <i>Trastorns de la conducció i anti-Ro/SSA en el síndrome de Sjögren primari</i> .....	59
1.11. Diferències fisiopatològiques entre nounats i adults.....	59
1.12. Trastorns de la repolarització en presència d'anti-Ro/SSA.....	62
<b>2. HIPÒTESI .....</b>	<b>63</b>
<b>3. OBJECTIUS .....</b>	<b>64</b>
3.1. Objectiu principal.....	64
3.2. Objectius secundaris.....	64
<b>4. MÈTODES .....</b>	<b>67</b>
4.1. Mètodes per l'objectiu específic 1 (recerca bibliogràfica).....	67
4.2. Mètodes per l'objectiu específic 2 (estudi retrospectiu).....	67
4.3. Mètodes per l'objectiu específic 3 (estudi prospectiu) .....	70
4.3.1. <i>ECG en repòs</i> .....	72
4.3.2. <i>Monitorització Holter i variabilitat de la freqüència cardíaca</i> .....	72
4.3.3. <i>Anàlisi estadística</i> .....	73
<b>5. RESULTATS .....</b>	<b>75</b>
5.1. Autoimmunitat i blocatge auriculoventricular d'etiologia desconeguda en adults: el paper dels anticossos anti-Ro/SSA .....	75

5.2.	Utilitat del cribratge cardíac en pacients amb lupus eritematós sistèmic i anticossos anti-Ro/SSA77	
5.2.1.	<i>Característiques clíniques</i> .....	79
5.2.2.	<i>Tractaments</i> .....	81
5.2.3.	<i>Troballes electrocardiogràfiques</i> .....	82
5.2.4.	<i>Altres troballes</i> .....	86
<b>6.</b>	<b>DISCUSSIÓ</b> .....	<b>89</b>
6.1.	Autoimmunitat i bloqueig auriculoventricular d'etiologia desconeguda en adults: el paper dels anticossos anti-Ro/SSA .....	89
6.2.	Utilitat del cribratge cardíac en pacients amb lupus eritematós sistèmic i presència d'anticossos anti-Ro/SSA .....	90
6.3.	Canalopaties autoimmunes .....	93
6.4.	Causes de bloqueig auriculo-ventricular en adults joves .....	96
6.5.	Incorporació de nous esquemes diagnòstics .....	98
6.6.	Cribratge en asimptomàtics .....	100
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>102</b>
<b>8.</b>	<b>LÍNIES DE RECERCA FUTURES</b> .....	<b>103</b>
<b>9.</b>	<b>REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES</b> .....	<b>105</b>
<b>10.</b>	<b>ANNEXES</b> .....	<b>119</b>
10.1.	Variables recollides a l'estudi retrospectiu. La base de dades "MADRE" .....	119
10.2.	Variables recollides en l'estudi prospectiu .....	121
10.3.	Índex de comorbiditat de Charlson.....	130
10.4.	Criteris diagnòstics de LES.....	131
10.5.	Índexs d'activitat i dany crònic del LES.....	132
10.6.	Consentiment informat .....	134
10.7.	Articles publicats en relació a la investigació de la tesi.....	136
10.7.1.	<i>Article 1</i> .....	136
10.7.2.	<i>Article 2</i> .....	142
10.8.	Comunicacions a congressos presentats en relació a la investigació de la tesi .....	149
10.8.1.	<i>Comunicació 1</i> .....	149
10.8.2.	<i>Comunicació 2</i> .....	150
10.8.3.	<i>Comunicació 3</i> .....	151
10.8.4.	<i>Comunicació 4</i> .....	152





## RESUM DE LA TESI DOCTORAL

El bloqueig auriculo-ventricular és una patologia freqüent que s'observa majoritàriament en individus majors de 70 anys, atribuint-se la majoria de casos a una degeneració progressiva i irreversible del teixit específic de conducció cardíac lligat a l'envelliment natural. En aquest context, el tractament habitual és la implantació d'un marcapassos definitiu una vegada descartades altres causes comuns com la isquèmia aguda, els fàrmacs i les alteracions electrolítiques. Altrament, els trastorns de conducció cardíacs avançats en adults joves són molt menys habituals, tot i que s'han descrit un gran nombre de possibles etiologies de forma anecdòtica.

A partir de l'observació i caracterització d'un cas clínic observat de bloqueig cardíac complet de causa inexplicada en una pacient de 26 anys, es contempla la possibilitat d'una etiologia autoimmune secundària a la presència d'anticossos anti-Ro/SSA al sèrum de la pacient, aconseguint revertir el bloqueig amb l'administració de teràpia immunosupressora.

L'excepcionalitat del cas engendra un interès per revisar altres possibles etiologies de bloqueig cardíac en adults joves i la seva potencial reversibilitat, així com una inspecció de la literatura cercant altres casos que secundin la hipòtesi de l'autoimmunitat com a potencial i pràcticament desconegut mecanisme arritmogènic. En aquesta revisió es recullen gairebé una trentena de casos acumulats en els darrers 35 anys de trastorns de conducció atribuïbles a mecanismes autoimmunes, així com la possibilitat d'un efecte sobre la repolarització ventricular. A continuació, es formula la hipòtesi de que en una població d'adults joves amb bloqueig auriculo-ventricular confirmat podrien presentar marcadors d'autoimmunitat en major proporció que l'esperada en la població general i de que, recíprocament, en una grup de pacients amb malalties autoimmunes del teixit connectiu amb presència d'anti-Ro/SSA es podrien observar una major afectació de la conducció i la repolarització cardíaca. Justificat per aquestes conjectures, es va realitzar en primer lloc un estudi retrospectiu de 19 pacients menors de 50 anys portadors de marcapassos per bloqueig auriculo-ventricular de la sèrie històrica de implants del nostre centre amb l'objectiu de realitzar un estudi immunològic i reumatològic exhaustiu d'aquests pacients. I per intentar verificar la segona teoria es va dissenyar un estudi prospectiu de 145 pacients amb lupus eritematós sistèmic amb l'objectiu

d'esbrinar si els portadors d'anti-Ro/SSA presentaven una major proporció de trastorns de la conducció i la repolarització mitjançant un estudi cardiològic complet que incloïa el registre electrocardiogràfic digital, una monitorització electrocardiogràfica amb Holter de 24 hores i un ecocardiograma transtoràcic.

L'estudi d'adults joves portadors de marcapassos va demostrar que de 6 de 19 (31,6%) presentaven marcadors de la malaltia immunològica i 2 (10,5%) varen mostrar positivitat per anticossos anti-Ro/SSA. En l'estudi prospectiu de pacients amb LES, no es varen observar anomalies electrocardiogràfiques o estructurals clínicament significatives en cap dels grups, i no hi va haver diferències entre els portadors d'anticossos anti-Ro/SSA i els no portadors en relació als intervals PR, QRS, QT, freqüència cardíaca o altres variables arritmològiques.

La investigació realitzada en aquesta tesi reforça la necessitat d'una sistemàtica exhaustiva d'avaluació d'adults joves amb bloqueig cardíac avançat inexplicable, ja que alguna d'aquestes causes poden ser reversibles amb tractaments adequats i podrien ajudar al diagnòstic precoç d'altres malalties. L'etiologia autoimmune podria ser la responsable d'aproximadament un 10% dels casos de bloqueig cardíac sense altra etiologia aparent i reforça la noció de l'autoimmunitat com mecanisme arritmogènic. Tot i així, la baixa prevalença d'aquests trastorns no justificaria la realització sistemàtica d'exploracions complementàries cardiològiques en pacients asimptomàtics afectes de malalties reumatològiques autoimmunes.

## ABSTRACT

Atrial-ventricular block is a common condition that is mostly observed in aged individuals over 70 years old, with most cases being attributed to a progressive and irreversible degeneration of specific cardiac conduction tissue linked to natural aging. In this context, implantation of a permanent pacemaker is the usual treatment, once other common secondary causes such as acute ischemia, drugs and electrolyte disturbances have been ruled out. In contrast, severe conduction disorders in young adults are much less common, although a large number of possible etiologies have been described anecdotally.

Based on the observation and characterization of a clinical case of complete unexplained heart block in a 26-year-old female patient, the possibility of an autoimmune etiology secondary to the presence of anti-Ro/SSA antibodies in the serum of the patient was raised, and we were able to reverse the blockade with the administration of immunosuppressive therapy.

The exceptionality of the case generated an interest in reviewing other possible etiologies of heart block in young adults and its potential reversibility, as well as an inspection of the literature looking for other cases that support the hypothesis of autoimmunity as a potential and virtually unknown arrhythmogenic mechanism. This review covers nearly thirty cases accumulated in the last 35 years of conduction disorders attributable to autoimmune mechanisms, as well as the possibility of an effect on ventricular repolarization. Following that, it is hypothesized that a population of young adults with confirmed atrial-ventricular blockade may display a greater proportion of autoimmunity markers than what is expected in the general population and that, conversely, in a group of patients with autoimmune connective diseases with the presence of anti-Ro/SSA the cardiac conduction and repolarization functions could be impaired. Based on these hypotheses, a retrospective study of 19 patients with a pacemaker implanted due to atrial-ventricular block under the age of 50 of the historical implants series at our center was performed with the aim of conducting a thorough immunological and rheumatological study. To try to verify the second hypothesis, a prospective study of 145 systemic lupus erythematosus patients was designed to find out whether anti-Ro/SSA antibodies carriers had a higher proportion of cardiac conduction and repolarization disorders. A comprehensive cardiological study that included digital electrocardiographic recording,

ambulatory electrocardiographic monitoring with 24-hour Holter, and a transthoracic echocardiogram was performed.

The study of young adults with pacemakers showed that 6 out of 19 (31.6%) had markers of immune disease and 2 (10.5%) showed positivity for anti-Ro/SSA antibodies. In the prospective study of patients with SLE, no clinically significant electrocardiographic or structural abnormalities were observed in any of the groups, and there were no differences between anti-Ro/SSA antibody carriers and non-carriers relative to PR, QRS or QT intervals, heart rate or other arrhythmological variables.

The research conducted in this thesis reinforces the need for a thorough systematic evaluation of young adults with advanced inexplicable AV block, as some of these causes may be reversible with appropriate treatments, and it could help in the early diagnosis of other diseases. Autoimmune etiology could be responsible for approximately 10% of heart block cases in the absence of other apparent etiology and reinforces the notion of autoimmunity as an arrhythmogenic mechanism. However, the low prevalence of these disorders would not justify the systematic fulfillment of complementary cardiological examinations in asymptomatic patients with autoimmune rheumatic diseases.



# 1. INTRODUCCIÓ

Aquest treball de tesi doctoral s'inicia durant la meua pràctica assistencial com a cardiòleg en un hospital públic universitari, l'Hospital Germans Trias i Pujol, a partir d'un *cas clínic*. Ens referim a "cas clínic" quan la situació d'un pacient individual il·lustra algun component patològic peculiar amb interès docent, o per la seua singularitat o raresa.(1) En el moment en que aquest pacient va requerir assistència al nostre centre, aquest doctorand tenia experiència en el maneig de pacients amb trastorns del ritme cardíac i particularment en el tractament de bradicàrdies amb dispositius implantables d'estimulació cardíaca. L'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol es un centre referent per aquests tractaments en una àrea geogràfica extensa i densament poblada i ofereix cobertura en terciarisme cardiològic per, aproximadament, vuit-centes mil persones de les regions sanitàries del Barcelonès Nord i Maresme.

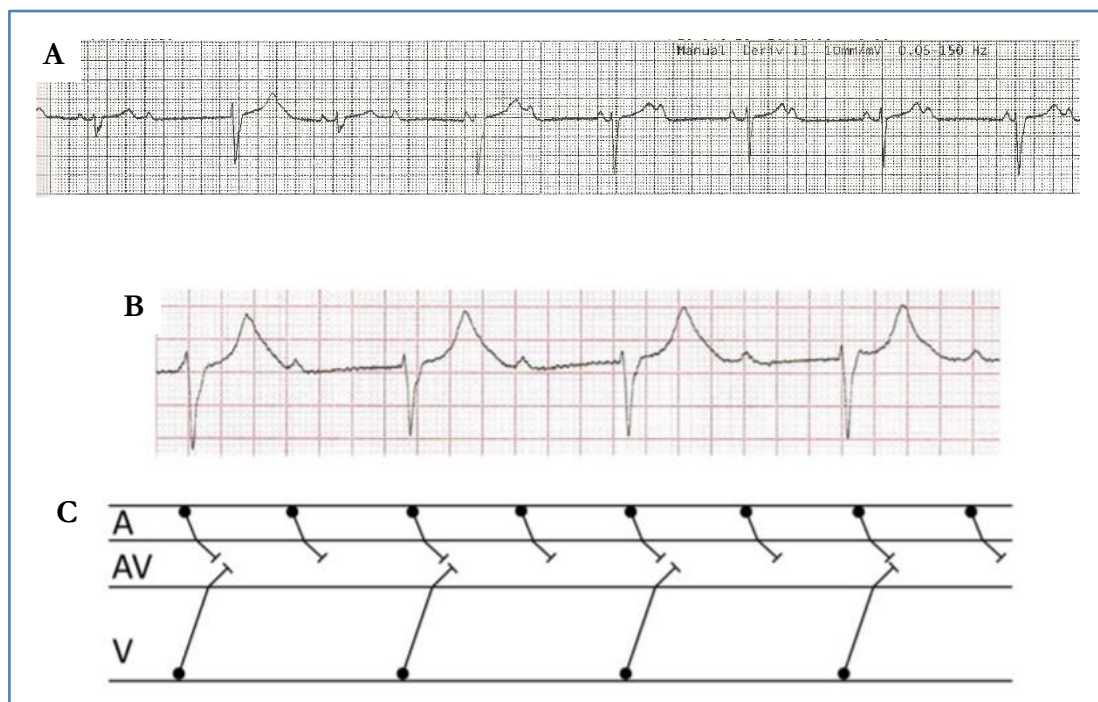
La pacient del cas clínic es presentava amb una patologia molt comú però la seua singularitat i excepcionalitat radicava en una edat de presentació inusualment precoç i amb algunes altres característiques inusuals. A partir d'aquesta observació es generen una sèrie d'interrogants i es produeix una recerca bibliogràfica que confirma que ens trobem davant d'un fenomen infreqüent i poc descrit en literatura científica prèvia però que genera una sèrie de noves hipòtesis patogèniques que mereixien una recerca amb més profunditat. Es realitza una comunicació de la descripció del cas que és acceptada en una revista d'alt impacte. Una compilació dels casos publicats a la literatura mèdica és motiu per una segona publicació en forma d'article de revisió. A continuació es revisa la sèrie de casos de la nostra sèrie històrica de pacients en cerca de casos similars i es descriu una incidència destacable del mateix fenomen que podria confirmar les hipòtesis inicials de causalitat patogènica que no està recollida en la majoria de llibres de text. Aquesta descripció és motiu d'una nova publicació. Finalment s'ha realitzat i publicat un estudi clínic prospectiu de casos-contròls de pacients consecutius per tal de detectar nous casos asimptomàtics i determinar el valor del cribratge de un grup de pacients amb patologia prèvia i que eventualment podrien desenvolupar el mateix trastorn al presentar aquestes potencials noxes que fins ara han estat infreqüentment considerades patogèniques (veure annexes).

## 1.1. Plantejament del problema a través d'un cas clínic

Es tracta d'una dona de 26 anys en el moment de la primera consulta. Sense al·lèrgies medicamentoses conegudes ni hàbits tòxics. Sense antecedents familiars d'interès. Sense hàbits tòxics. No es coneixia diabetis ni dislipèmia. Presentava sobrepès en tractament amb orlistat. No havia realitzat viatges intercontinentals recents. No tenia història cardiològica prèvia. La medicació habitual consistia en anticonceptius orals i orlistat.

De matinada, mentre estava en repòs en llit, presenta una intensa sensació de mareig i episodi bruscat de pèrdua de consciència, sense moviments tònic-clònics ni relaxació d'esfínters i amb recuperació espontània, sense confusió post-crítica. Posteriorment presenta vòmits alimentaris. Al matí següent apareix sensació dispnèica a esforços lleus i inestabilitat extrema persistent, de manera que consulta a Urgències del nostre centre. En arribar, presenta una tensió arterial de 139/98 mmHg, freqüència cardíaca de 47 batecs per minut (bpm). L'ECG mostra ones P sinusals a 100 bpm, amb batecs conduïts amb PR 160 msec, eix de QRS a 60 graus, QRS de 120 msec, amb morfologia de bloqueig de branca esquerra del feix de His (BBEFH) i alteració inespecífica de la repolarització, que alterna amb bloqueig auriculo-ventricular (AV) complet i ritme d'escapament amb una freqüència entre de 45-55 bpm, amb morfologia de bloqueig de branca dreta del feix de His (BBDFH), eix esquerre, QRS 140 msec, T negatives profundes en precordials i QT de 600 msec. Posteriorment presenta episodis de conducció mantinguda 1: 1 amb bloqueig ocasional d'ones P, mínima variació de l'interval PR i algun episodi de bloqueig AV de segon grau 2: 1 (Figura 1)





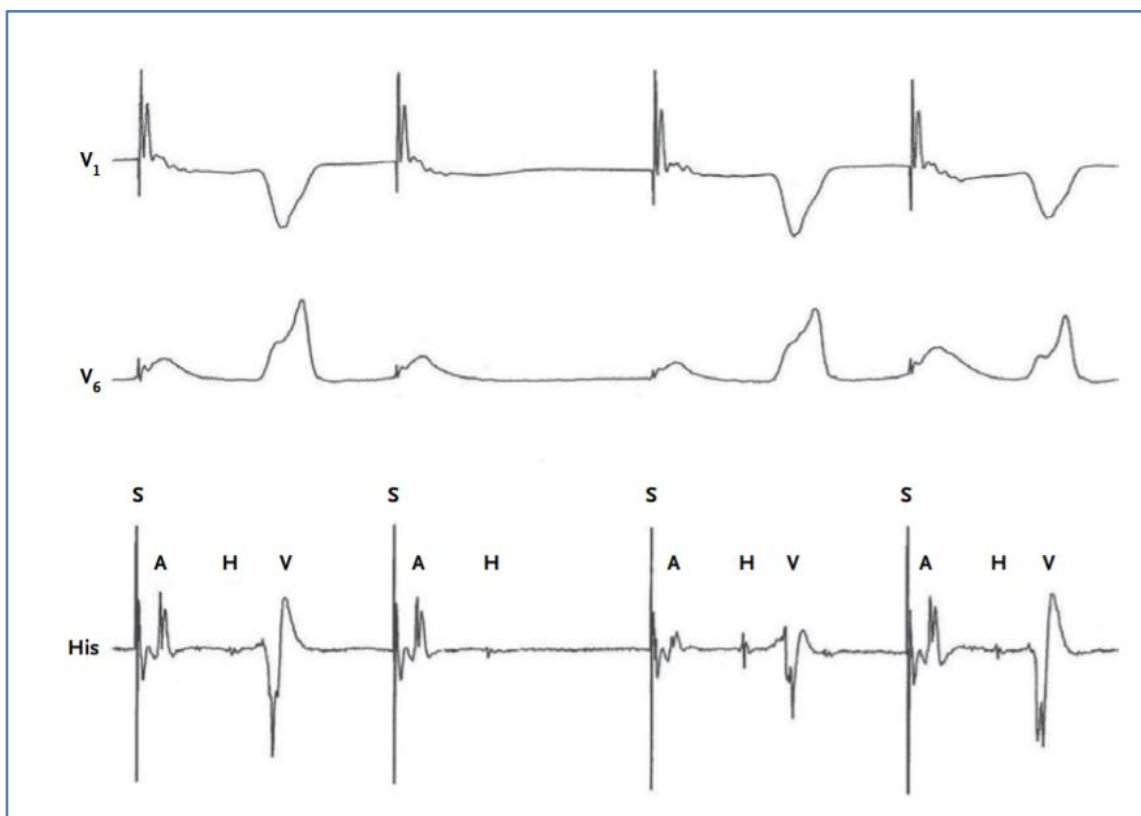
**Figura 1:** Traçats electrocardiogràfics del cas. Panell A: traçat de monitor a l'arribada de la pacient a Urgències. Panell B: Fragment de l'ECG de 12 derivacions inicial (derivació DII) amb el corresponent diagrama d'escala (panell C) que representa l'activitat auricular (A), la conducció auriculo-ventricular (AV) i l'activitat ventricular (V). S'observa una activitat auricular sinusal bloquejada a nivell de la unió auriculo-ventricular i QRS dissociats regulars secundaris a un ritme d'escapament.

Es va realitzar una avaluació diagnòstica per identificar l'etiologia del blocatge, donada la raresa de la troballa a aquesta edat i en absència de causa aparent.

La pacient no prenia fàrmacs sense prescripció ni herbes medicinals. No presentava simptomatologia sistèmica. L'exploració física per aparells era normal. Les proves estàndard de laboratori i de funció tiroïdal presentaven valors dins la normalitat. La radiografia de tòrax evidenciava una silueta cardíaca en el límit superior de la normalitat sense signes d'insuficiència cardíaca. El mediastí i els camps pulmonars eren normals. L'ecocardiograma transtoràcic va mostrar cavitats de dimensions normals, ventricles sense trastorns de la contractilitat ni global ni segmentaria. Sense alteracions valvulars. Es va realitzar una ressonància magnètica (RM) cardíaca amb contrast que no mostrava alteracions estructurals, amb absència de retenció patològica de gadolini i sense cap signe suggestiu de miocarditis. Una ergometria realitzada en

cinta rodant va evidenciar una escassa taquicardització (FC màxima de 95 bpm) amb bloqueig ocasional d'alguna ona P, sense altres alteracions.

Es realitza un ESTUDI ELECTROFISIOLÒGIC estant en el moment de l'estudi en ritme sinusal amb conducció 1: 1, QRS basal de 120 msec y morfologia de BBEFH. Els registres intracavitaris van demostrar un interval His-ventricle (HV) lleugerament perllongat, de 62 msec, durant ritme sinusal (valors normals, de 35 a 55 msec) i una resposta patològica a l'estimulació ràpida auricular, amb l'aparició de bloqueig AV (punt de Wenckebach) després de la deflexió del feix de His durant l'estimulació contínua a amb una longitud de cicle fixa de 490 msec (Figura 2).



**Figura 2:** Estudi electrofisiològic. Es representen 3 canals: dues derivacions de l'electrocardiograma de superfície (les derivacions precordials V1 i V6) i el registre del Hisograma corresponent a l'electrograma intracavitari i la regió de l'envà a l'anell tricúspide (His). L'estimulació auricular amb interval fixe (tren d'estímuls auriculars) provoca un bloqueig de la conducció infra-bisiana en el segon batec, el que es considera una resposta patològica. Els QRS dels batecs conduïts mostra un bloqueig complet de la branca esquerra.

Durant els primers dies després de l'ingrés a Urgències, la pacient va presentar diversos graus de bloqueig auriculoventricular. Davant aquestes troballes es va considerar la possibilitat d'una causa infecciosa vírica o inflamatòria potencialment reversible i de forma empírica es va iniciar glucocorticoides (metilprednisolona, 1mg/Kg/dia). A partir de l'inici d'aquest tractament i de forma immediata i mantinguda, la pacient va recuperar conducció AV 1:1, amb període PR normal i persistent bloqueig de branca esquerra.

Es va decidir ampliar l'estudi amb noves proves de laboratori. Les PCR per virus cardiotrops (Coxsackievirus, Adenovirus, Parvovirus, Citomegalovirus, VIH) va resultar negativa. A l'estudi d'autoimmunitat, va presentar una determinació positiva d'anticossos antinuclears (test amb substrat cel·lular HEp-2) a un títol d'1:320, amb un patró clapejat fi i especificitat per a antígens nuclears extraïbles, inclosos els anticossos anti-Ro52 que van ser confirmats mitjançant immunoblot i assaig d'immunoabsorció associat a un enzim (ELISA), amb una primera mesura d'anticossos de 1,2 U per mil·lilitre (Figura 3). Després d'una avaluació exhaustiva per part del Servei de Reumatologia del nostre centre, no es varen observar manifestacions ni signes clínics de malaltia autoimmune concomitant. Després de discutir les troballes observades en l'estudi d'autoimmunitat, es va decidir, conjuntament amb Reumatologia, mantenir tractament antiinflamatori empíric amb metilprednisolona, amb una dosi de 1 mg per quilogram de pes corporal al dia.

<b>Anticòs anti-nuclears (cèl·lules HEp) Títol</b>	<b>1/320</b>
Immuofluorescència Indirecta (IFI)	Normalitat: < 1/80
<b>Patró</b>	<b>Clapejat Fi</b>
<b>Ac anti-Ags nuclears extractables (ENA)</b>	<b>Positiu</b>
Immunoblot	<b>Per a Ac anti-Ro 52 ++</b>
	Normalitat: Negatiu

**Figura 3:** Resultats de l'estudi immunològic realitzat a la pacient

Després d'aquest tractament, la pacient es va mantenir en ritme sinusal i conducció AV 1:1 estable durant al llarg de tota la monitorització intrahospitalària. Un segon estudi electrofisiològic durant el tractament va mostrar una conducció AV completament normal, amb un interval HV de 50 msec (normal), i un punt de bloqueig AV durant estimulació ràpida (punt de Wenckebach) de 390 msec a nivell suprahisià, que és una resposta fisiològica.

La pacient va ser donada d'alta sota tractament amb metilprednisolona oral a les dosis mencionades i azatioprina (a una dosi de 100 mg diaris). Durant els següents mesos de seguiment ambulatori la pacient va restar asimptomàtica i sense nous canvis electrocardiogràfics en les visites de consultes externes. Tot i així, degut a la gravetat dels símptomes en el moment de la presentació inicial, la observació d'un bloqueig auriculoventricular a nivell infrahisià i la possibilitat de recidives en un context hipotètic d'abandonament de la medicació o degut al curs clínic "en brots" habitual en les malalties autoimmunes, es va decidir, de forma conjunta amb el Servei de Reumatologia, la implantació d'un marcapassos bicameral definitiu, que es va realitzar sense incidències.

Durant un període de 12 mesos es va mantenir la doble teràpia immunosupressora i la pacient va estar en ritme propi sinusal amb conducció auriculoventricular normal i marcapassos inhibit. Els nivells d'anti-Ro/SSA seriats van fluctuar durant el seguiment i es van fer negatius després d'un any.(2)

### **1.1.1. Discussió del cas**

Aquest cas il·lustra la rara presència de bloqueig auriculo-ventricular complet en un pacient adult jove sense causa aparent. La realització d'un estudi electrofisiològic durant la fase aguda va permetre localitzar el defecte de conducció més enllà del node AV (infrahisià). Aquesta troballa, juntament amb el bloc de branca esquerra detectat a l'ECG, suggereix la implicació específica de fibres de conducció especialitzades del sistema de Purkinje. La reversibilitat del

trastorn de conducció mitjançant un tractament immunosupressor és un fet excepcional molt rarament descrit en literatura científica prèvia.

La detecció en sèrum d'anticossos anti-Ro/SSA, la resposta completa i mantinguda a tractament immunosupressor i l'exclusió d'altres causes conegudes de bloqueig auriculoventricular van permetre establir la sospita de que un procés inflamatori agut mediat per autoanticossos tipus anti-Ro/SSA en el teixit específic de conducció cardíac de la pacient com a hipòtesi etiologia principal del quadre clínic observat.

Tot i així, la possibilitat d'una etiologia alternativa cal ser tinguda en compte. És, per tant, un dels objectiu d'aquesta tesi realitzar una revisió de les evidències publicades en l'àmbit dels trastorns de conducció cardíaca en pacients adults joves, i extreure occlusions que puguin ajudar als clínics a establir un diagnòstic diferencial minucios en aquests casos que pugui minimitzar els errors diagnòstics i, paral·lelament també, oferir la millor opció terapèutica.

## 1.2. Epidemiologia del bloqueig cardíac

Les arrítmies cardíques, tant les bradicàrdies com les taquiarrítmies, representen una font important de morbiditat i mortalitat als països industrialitzats. Només a Estats Units, es produeixen en entre 170.000 i 450.000 morts sobtades de cada any.<sup>(3)</sup> Tot i que les causes subjacents més prevalents d'arrítmies cardíques i mort sobtada son les cardiopaties estructurals, sobretot la malaltia coronària i la insuficiència cardíaca, no sempre s'identifiquen alteracions estructurals a les troballes postmortem d'aquests pacients, sobretot en individus menors de 40 anys.

El bloqueig cardíac complet, també anomenat bloc atrioventricular (AV) complet o de tercer grau, és un trastorn del sistema de conducció cardíaca on hi ha una completa dissociació de l'activitat elèctrica auricular i ventricular a causa de l'absència total de conducció a través del node auriculoventricular (NAV) o del sistema His-Purkinje.

El bloqueig AV complet és una arrítmia relativament freqüent(4) que s'observa cada vegada més en els serveis assistencials dels països desenvolupats, sobretot degut a un increment de l'esperança de vida. Les etiologies degeneratives són les més comunes entre els pacients d'edat avançada. Degut a la naturalesa progressiva i irreversible d'aquestes etiologies, el tractament actual es basa fonamentalment en la implantació d'un marcapassos artificial permanent, en les diferents modalitats que la tecnologia dels dispositius electrònics moderns ens ofereix. En la majoria d'aquests casos l'estudi etiològic té un escàs interès, una vegada descartada la presència d'isquèmia miocardiàca, alteracions hidroelectrolítiques i determinats fàrmacs que puguin alterar la conducció cardíaca. Tanmateix, les referències de la literatura científica i els llibre de text de Cardiologia són sorprenentment escassos pel que fa a l'etiologia del bloc auriculoventricular complet en la població adulta d'edats joves o mitjanes, on la degradació del teixit cardíac provocat per l'envelliment natural no explicaria la patogènia.

Existeixen molt pocs textos científics dedicats a fer una revisió exhaustiva de les proves diagnòstiques dirigides necessàries en adults joves o de mitjana edat sense patologia prèvia que presentin un bloc AV, simptomàtic o no, ni s'han abordat de forma àmplia les implicacions d'un diagnòstic específic sobre els possibles tractaments.

### 1.3. Etiologia dels trastorns de conducció cardíaca en l'adult

Existeixen múltiples etiologies que poden provocar trastorns de la conducció cardíaca en el cor d'un adult. Segons la darrera edició del llibre de text de Cardiologia clínica "Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine" (5) "*El bloqueig AV (...) pot ser causat per la hiperreactivitat del node AV a reflexes vagotònics. La cirurgia, les alteracions electrolítiques, la mioendocarditis, els tumors, la malaltia de Chagas, els nòduls reumatoïdes, l'estenosi aòrtica calcificada, el mixedema, la polimiositis, els processos infiltratius (per exemple, amiloïdosi, sarcoïdosi, esclerodèrmia) i un assortiment gairebé infinit de malalties comunes i inusuals poden produir bloc AV*". És destacable que aquest llibre de text de referència en la Cardiologia mundial no dedica més que aquest paràgraf a discutir, sense més profunditat, les causes d'un trastorn del ritme cardíac tan freqüent en la

pràctica clínica diària. No es menciona en aquest paràgraf una causa tan freqüent com és la isquèmia miocardiaca, per exemple. És també molt eloqüent que s'utilitzi l'expressió “un *“assortiment gairebé infinit”* que denota per una banda la vulnerabilitat del sistema de conducció cardíac, que pot ser afectat de nombrosos agents perniciosos (alguns més evidents i altres pendents de dilucidar) i per una altra banda una certa renúncia per detallar més minuciosament aquestes etiologies. El motiu d' aquesta renúncia podria estar relacionat amb que existeix un tractament —l'estimulació cardíaca artificial a través de marcapassos— altament eficaç i relativament poc costosa en termes econòmics i de complicacions per combatre els símptomes secundaris a aquests trastorns.

Un altre reconegut tractat de Cardiologia general, el “Hurst's The Heart” sí que exposa amb detall les possibles causes de BAV (Taula 1).(6)

**Taula 1:** Resum de les etiologies de bloqueig AV (modificat de Hurst's The Heart, edició 14ena, any 2017).

<b>Causas reversibles</b>	<b>Causas irreversibles</b>
<b>Fisiològiques</b>	<b>Fibrosi idiopàtica (M. de Lev)</b>
Augment del to vagal (atletes, apnea del son)	<b>M. de Lenegre</b>
<b>Originades autòmicament</b>	<b>Bloc AV congènit</b>
Hipersensibilitat del si carotídi	<b>Cardiopaties congènites</b>
Síncope vaso-vagal	<b>Lupus neonatal</b>
<b>Malaltia coronària</b>	<b>Malaltia coronària</b>
Infart agut de miocardi	Infart de miocardi
Angina (Prinzmetal)	Miocardopatia isquèmica
<b>Malalties infeccioses</b>	<b>M. infiltratives</b>
Endocarditis infecciosa	Amiloïdosi
<b>Miocarditis</b>	Sarcoïdosi
Virus, rickettsies, malaltia de Lyme, febre reumàtica	Hemocromatosi
<b>Metabòlica</b>	<b>Malalties infeccioses</b>
	Endocarditis

Hiperpotassèmia	Sífilis
Hipermagnesèmia	Tuberculosi
Malaltia d'Addison	Malaltia de Chagas
<b>Traumàtica</b>	<b>Col·lagenosis vasculars</b>
<b>Induïda per catèter</b>	Lupus eritematós sistèmic
Radiofreqüència	Artritis reumatoide
<b>Cirurgia</b>	Esclerodèrmia
<b>Fàrmacs</b>	<b>Traumàtica</b>
Digoxina	<b>Cirurgia</b>
Beta-blocadors	Cirurgia valvular (aòrtic, mitral, tricúspide)
Antagonistes canals de calci	TAVI
Antiarrítmics de classe III	Miectomia septal
Antiarrítmics de classe I	<b>Ablació amb radiofreqüència</b>
Adenosina	<b>Radiació</b>
Liti	<b>Tumors</b>
	Mesotelioma
	Rabdomioma
	Limfoma Hodgkin
	Melanoma
	<b>Malalties neuromusculars</b>
	Distròfia miotònica
	Síndrome Kearns-Sayre
	Distròfia Erb
	Distròfia muscular lligada a X

A continuació es revisen les característiques principals d'aquetes etiologies. Es poden dividir en causes degeneratives, genètiques, isquèmiques, miocardiopaties, miopaties, malalties infeccioses, infiltratives, neoplàsiques i inflamatòries:

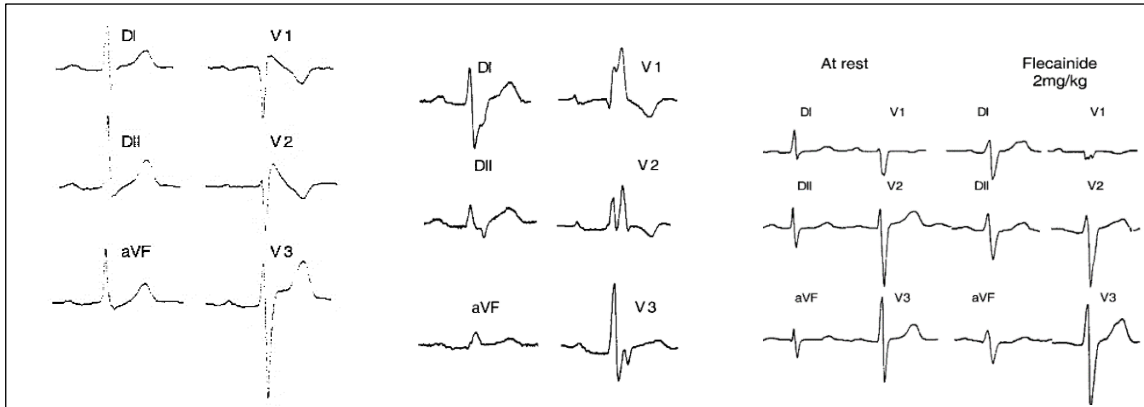
### 1.3.1. Causes degeneratives i genètiques

La degeneració i progressiva idiopàtica del sistema de conducció cardíac, denominada malaltia de Lenegre (7), o malaltia de Lev (8), és la causa de més de la meitat dels casos de bloqueig AV.



L'anomenada malaltia de Lev es descriu com una fibrosi idiopàtica no hereditària i progressiva del sistema de conducció cardíac que es produeix com a part del procés d'envelliment del cor en persones grans, i acostuma a acompanyar-se de degeneració i calcificació de l'esquelet fibrós cardíac (anell mitral, cos fibrós central, envà membranós, base de l'aorta i cresta del l'envà ventricular). La base fisiopatològica d'aquesta malaltia degenerativa primària és el degeneració dels miocardiòcits, amb augment del l'intercanvi de col·lagen i fibrosi progressiva del sistema de conducció, provocant alteracions en la conducció elèctrica a diversos nivells. La malaltia sol ser progressiva a partir de la quarta o quinta dècada de la vida i constitueix una de les principals indicacions per a la implantació de marcapassos a tot el món. No queda clar a dia d'avui quines causes desencadenen aquesta fibrosi en els individus afectats, i l'únic tractament que es té en consideració es el marcapassos (MCP) permanent. S'han postulat diverses teories sobre el desenvolupament d'aquesta fibrosi: des d'una reacció de tipus autoimmune, una alteració d'estructures proteiques d'origen genètic o trastorns de la senyalització molecular intracel·lular que causarien un envelliment accelerat i la degeneració del teixit de conducció.(9)

Per altra banda, s'han descrit formes idiopàtiques de BAV en els que la herència sembla jugar un paper preponderant, havent-se descrit en múltiples ocasions agrupació familiar de casos, que formarien part dels denominats "trastorns familiars progressius de la conducció cardíaca" també anomenats malaltia de Lenegre hereditària o familiar o, simplement, malaltia de Lenegre. En aquestes famílies s'han identificat fonamentalment mutacions en el gen SCN5A que codifica els canals de sodi Nav1.5.(10) Els membres d'aquestes famílies poden presentar des d'un grau lleu de deteriorament de la conducció amb bloc AV de primer grau, bloc fascicular anterior o posterior esquerra o bloc complet de branca esquerra o dreta. Les mutacions del gen SCN5A poden provocar altres fenotips, com la síndrome de QT llarg o la síndrome de Brugada. Per exemple, mutacions en el domini DIII-S5 i DIII-S6 del canal de sodi poden provocar un fenotip de Brugada o un trastorn aïllat de conducció cardíaca en diversos membre d'una mateixa família (Figura 4).(11)



**Figura 4:** ECGs de diferents membres d'una mateixa família amb mutacions del gen *SCN5A*. Alguns d'ells s'expressen fenotípicament com a síndrome de Brugada (panell esquerre) i altres amb bloqueig AV i trastorn de la conducció intraventricular espontani (panell central) o BAV sota estrès farmacològic amb flecaïnida (panell dret). (Kyndt et al. *Circulation*, 2001)

### 1.3.2. Cardiopatia isquèmica

La segona causa en importància epidemiològica són els canvis estructurals i funcionals en el teixit de conducció cardíaca secundaris a isquèmia miocardiàca. La causa més freqüent és com a complicació d'un infart agut amb elevació del segment ST' (IAMSEST), que es produeix en aproximadament el 3-4% dels IAMSEST en la era post-angioplàstia primària, generalment per afectació del territori de l'artèria coronària dreta proximal i essent reversible en més del 90% dels casos.

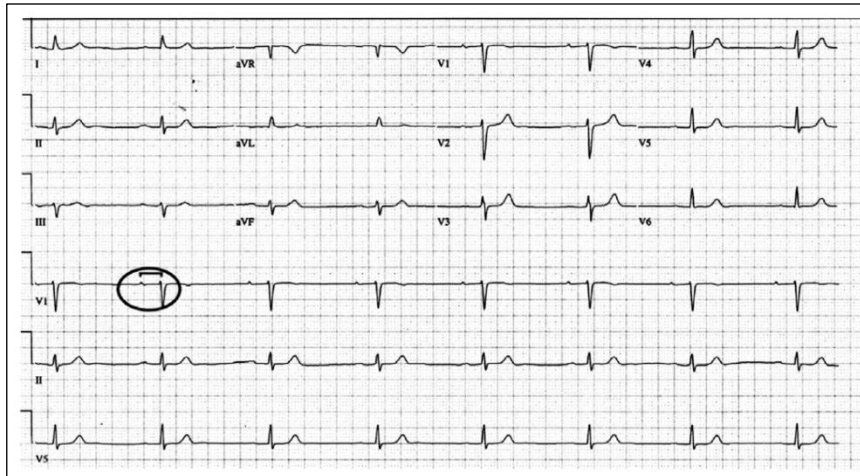
En series necròpsiques antigues, es va estudiar la incidència de malaltia coronària com a causa de bloqueig cardíac crònic en persones d'edat avançada. Es va trobar que fins el 15% dels pacients estudiats tenien una alteració de la circulació arterial coronària de severitat suficient per explicar el BAV (dany significatiu de les dues branques del feix de His a les zones d'infarts antics).(12) En un altre estudi mitjançant arteriografia coronària, es va observar una alta incidència d'estenosis coronàries severes a aquells pacients menors de 65 anys amb bloc atrioventricular crònic (13 de 30 casos). A més, hi va haver una estreta relació entre el nivell del BAV i la distribució de la malaltia coronària, de tal manera que els 3 pacients amb bloqueig proximal al His (afectació del node AV) tenien malaltia de l'artèria coronària dreta i en els 10

pacients amb afectació distal al feix de His hi havia afectació d'arteries de l'arbre coronari esquerra.(13)

En un altre estudi interessant, els investigadors van comparar l'anatomia coronària de pacients amb trastorns severes de conducció amb la d'un grup control aparellat per edat amb malaltia coronària significativa però sense alteració de la conducció. Els pacients amb trastorn de la conducció tenien significativament més afectació de branques perforants de l'envà de l'artèria descendent anterior o bé una combinació d'aquetes lesions amb alteracions coronàries que comprometien el flux de l'artèria del node AV, del node sinusal o de l'envà interventricular distal.(14) Les troballes d'aquests autors varen motivar fins i tot la realització d'estudis per valorar si la revascularització miocardiàca podria comportar una milloria sostinguda en la conducció AV, amb resultats negatius (sempre que es fes fora de la fase aguda).(15)

### **1.3.3. Miocardiopaties no isquèmiques**

En pacients amb miocardiopatia dilatada (MCD) no isquèmica els trastorns de la conducció interventricular són una troballa relativament freqüent. Les miocardiopaties hereditàries causen aproximadament el 35 per cent de les casos de MCD i les mutacions associades més freqüents son les del gen lamina A/C.(16) El fenotip cardíac dels pacients amb mutacions per lamina A/C es caracteritza per alteracions precoces del sistema de conducció que sovint requereixen implantació de marcapassos a la fase inicial de la malaltia, seguida de miocardiopatia dilatada i insuficiència cardíaca. Aquestes mutacions representen el 33% dels casos de MCD amb bloqueig AV y son d'herència autosòmica dominant.(17) La importància del la seva detecció rau en que els pacients amb MCD secundària a mutacions de la lamina A/C presenten un pronòstic considerablement més pobre que la resta de pacients amb MCD, pel que s'hauria de considerar l'estudi genètic en tot pacient amb MCD quan s'identifiquin predictors clínics: presència d'afectació muscular esquelètica, arrítmies supraventriculars, defectes de conducció i ventricles lleugerament dilatats, independentment de la història familiar.(18). A més, a causa de l'alta variabilitat clínica, el cribatge de la mutació lamina A/C també s'ha de valorar en pacients amb malaltia de conducció única amb agrupació familiar (Figura 5) .(19)



**Figura 5:** Bloqueig AV de primer grau en una pacient amb miocardiopatia dilatada i mutació de la lamina A/C (MacLeod HM, et al. BMC Med Genet 2003).

#### 1.3.4. Miopaties

Es poden observar trastorns progressius de la conducció AV en malalties neuromusculars com la distròfia muscular i miopaties mitocondrials com la síndrome de Kearns-Sayre. En aquests darrers casos els defectes de la conducció distal són constants i són un factor determinant en el pronòstic d'aquesta afecció. L'aparició de trastorns electrocardiogràfics és precoç i la progressió a bloqueig AV és ràpida, pel que es recomana implantació profilàctica d'un marcapassos quan s'observin trastorns de la conducció interventriculars. (20)

#### 1.3.5. Miocarditis víriques

El bloqueig AV d'alt grau és una complicació poc freqüent però no menyspreable de les miocarditis víriques dels adults i pot ser fins i tot la primera manifestació de la malaltia (Figura 6).(21) A l'Estudi Europeu d'Epidemiologia i Tractament de les Malalties Inflamatòries del Cor (ESETCID),(22) dels 3055 pacients adults amb sospita de miocarditis aguda o crònica examinats, el 17.9% presentaven arrítmies d'alt grau en forma de taquicàrdies ventriculars o de bloc cardíac complet.



**Figura 6:** Variació evolutiva del ECGs seriat d'un pacient amb miocarditis vírica, que s'inicia amb bloqueig AV complet, amb recuperació progressiva de la conducció AV, inicialment amb QRS ample que també s'acaba normalitzant (Nakashima H, et al. Intern Med, 1994)

En un estudi de la base de dades nord-americana NIS,(23) de 31.760 pacients amb el diagnòstic principal de miocarditis es va informar bloqueig cardíac en l'1,7% (n = 540). El gènere femení i la raça asiàtica es van associar independentment amb aquesta complicació. D'aquests, 363 pacients (el 67,2%) tenien bloc AV avançat (de segon o tercer grau) i aquest grup es va associar a una major estada hospitalària, xoc cardiogènic, insuficiència respiratòria, insuficiència renal i major mortalitat (15,5% vs. 2,7%,  $p < 0,001$ ), en comparació amb pacients amb miocarditis sense trastorns de la conducció.

En un altre estudi, es va realitzar biòpsia endomiocardiàcia a 50 pacients entre 15 i 83 anys amb BAV de segon o tercer grau sense causa coneguda (excloent els pacients amb lesions coronàries significatives, miocardiopatia dilatada, sarcoïdosi cardíaca o miocarditis aguda clínicament evident) i es van comparar amb les mostres autòpsiques d'un grup control sense cardiopatia. Van observar que el diàmetre transvers mig dels miòcits era significativament superior al grup amb BAV, així com la ràtio d'àrea de fibrosi i el nombre mitjà de limfòcits per camp, suggerint afectació vírica. Tres pacients del grup de BAV (6%) complien criteris de diagnòstics de miocarditis.(24)

En un anàlisi de la literatura, es van identificar un total de 40 pacients menors de 20 anys amb miocarditis aguda demostrada per biòpsia i bloqueig AV avançat.(25) Hi havia una major proporció de pacients femenins que masculins (3:1). La recuperació de la conducció AV es va produir el 27 de 40 (67%) pacients que van desenvolupar BAV. Es van implantar marcapassos permanents en 11 pacients (27%) i els dos pacients restants varen morir. A destacar que en els tres únics pacients en els quals es va utilitzar teràpia immunosupressora (dosis altes de glucocorticoides o immunoglobulines) es va produir una recuperació completa de la conducció AV.

Tot i que biòpsia miocardiàcia ha estat durant molt de temps necessària per confirmar el diagnòstic de miocarditis, estudis actuals han demostrat que la ressonància magnètica (RM) cardíaca s'ha convertit en una eina molt útil per a l'avaluació no invasiva de pacients amb sospita de miocarditis aguda o crònica.(26)

La miocarditis de cèl·lules gegants és una malaltia poc freqüent però devastadora (amb una taxa de mort o trasplantament d'aproximadament el 70% 1 any després del diagnòstic)(27) que sol afectar individus joves i prèviament sans. Típicament es presenta com a insuficiència cardíaca que progressa ràpidament, amb taquiarítmies ventriculars i trastorns de conducció avançats. Ocasionalment aquests trastorns poden ser el primer signe de la malaltia. Kandolin et al. van avaluar 72 pacients de 18 a 55 anys en que s'havia realitzat implantació de MCP per BAV de segon o tercer grau de causa desconeguda i van constatar que 4 (6%) tenien miocarditis de cèl·lules gegants verificada per biòpsia guiada per troballes anòmales a la ressonància magnètica cardíaca o el PET-TAC (n=2), o per autòpsia (n=2). Aquest diagnòstic es va relacionar amb un pitjor pronòstic ja que el 75% va experimentar fibril·lació ventricular en el seguiment de 4 anys.(28) En aquest mateix estudi, un 19% dels pacients la biòpsia cardíaca o extracardiàcia o l'autòpsia va ser compatible amb sarcoïdosi (veure més avall), de tal manera que un 25% dels pacients adults joves o de mitjana edat que patien un BAV de causa inexplicada finalment es diagnosticaven de miocarditis de cèl·lules gegants o sarcoïdosi cardíaca.

### 1.3.7. Miocarditis no víriques

A més dels virus, hi ha diversos agents infecciosos que produeixen miocarditis amb alteracions avançades de conducció AV, des de protozous,(29) rickettsies,(30) i diferents bacteris. El BAV per rickettsiosi pot ser reversible amb tractament antibiòtic.(30) De les espècies bacterianes, dues mereixen un èmfasi especial: les espècies de *Borrelia* (malaltia de Lyme) i el *Trypanosoma cruzi* (malaltia de Chagas).

La primera és la malaltia transmesa per paparres més freqüent a l'hemisferi nord causada per tres espècies de bacteris del gènere *Borrelia*: *Borrelia burgdorferi* als Estats Units i *Borrelia afzelii* i *Borrelia garinii* a Europa. La borreliosi es transmet als humans per la picada de paparres infectades que pertanyen a espècies del gènere *Ixodes*. Les manifestacions cardiovasculars de la malaltia de Lyme es produeixen fonamentalment dins dels 21 dies posteriors a l'exposició i es presenta amb graus variables de bloqueig AV fins i tot en absència de simptomatologia significativa. Poques vegades es necessari l'implant d'un marcapassos permanent, ja que sol ser autolimitat quan es tracta adequadament amb antibiòtics,(30) però algunes publicacions han mostrat que la carditis de Lyme pot causar defectes de conducció AV de llarga durada o irreversibles malgrat teràpia antimicrobiana adequada i precoç.(31) És recomanable que els pacients en zones endèmiques de la malaltia que presentin símptomes compatibles amb bradicàrdia es facin un electrocardiograma de cribratge juntament amb títols d'anticossos de Lyme. En un estudi recent, la incidència de afectació cardíaca en pacients hospitalitzats per malaltia de Lyme era del 11%, i, d'aquets, un 93% presentava trastorns de la conducció AV.(32)

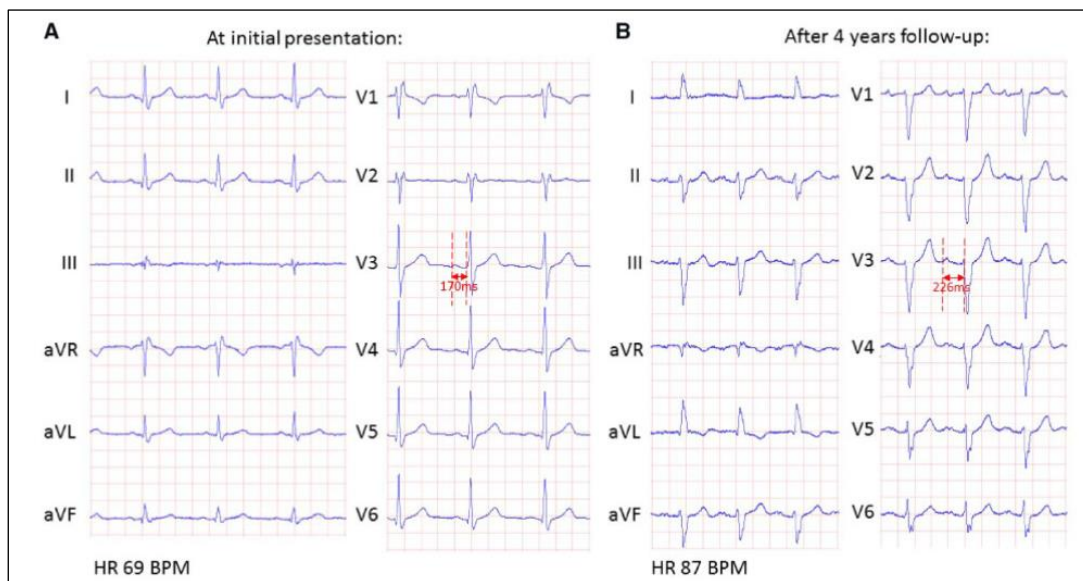
Per altre banda, la malaltia de Chagas és una parasitosi crònica causada per la infecció per *Trypanosoma cruzi* que afecta la majoria de països llatinoamericans. Es presenta com una miocarditis crònica de desenvolupament tardà o, molt menys freqüentment, com una miocarditis aguda precoç. És la principal causa de bloqueig de la conducció intraventricular i bloqueig AV en les àrees endèmiques i la principal causa de mort cardiovascular, principalment

com a conseqüència d'insuficiència cardíaca i la mort sobtada (a causa d'arrítmies ventriculars malignes o bloqueig cardíac complet), que pot ser la primera manifestació de la malaltia.(33) En un metanàlisi de 2018, en que s'analitzaven ECG de 12.747 pacients amb m. de Chagas, aproximadament un 1% presentaven bloqueig AV complet.(34)

### 1.3.8. Sarcoïdosi cardíaca

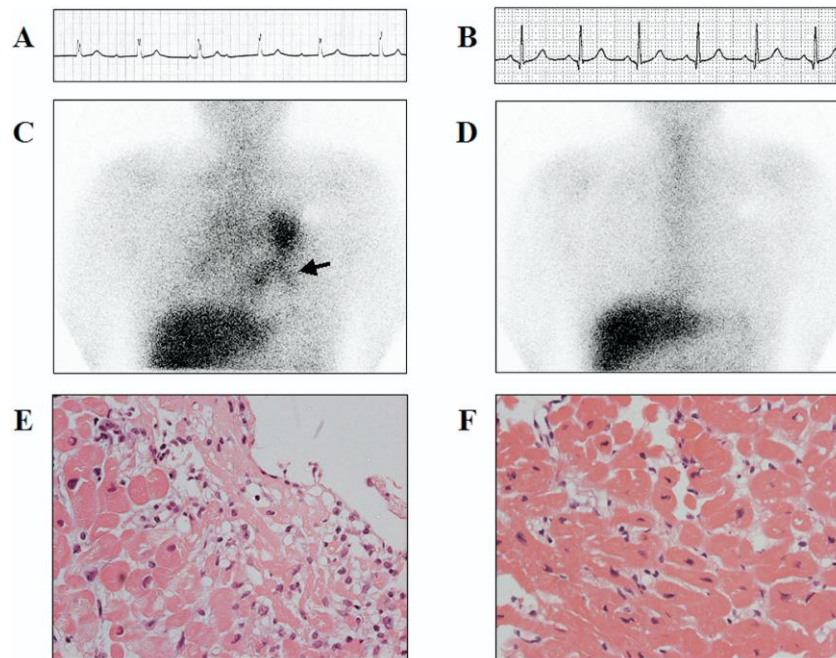
La sarcoïdosi cardíaca és un miocarditis inflamatòria granulomatosa on el bloc AV (Figura 7)(35) es la manifestació clínica més freqüent juntament amb arrítmies ventriculars i insuficiència cardíaca. Un tractament precoç amb glucocorticoides pot millorar la alteració de la conducció AV en alguns casos.(36) El diagnòstic de sarcoïdosi cardíaca es basa o bé en resultats la biòpsia endomiocardiaca , que mostri inflamació/infiltració granulomatosa o bé en la demostració histològica de sarcoïdosi extracardiaca juntament amb imatges cardíques indicatives d'afectació miocardiaca.(37) Tot i que la sarcoïdosi cardíaca produeix habitualment bloqueig AV, és una malaltia rara i la proporció que constitueix de l'espectre etiològic total de del BAV és desconeguda. En un estudi fet al Japó (on la prevalença de la malaltia és la més alta del món) va trobar que de 40 homes i 49 dones amb una edat mitjana de 69,1 anys que van ingressar a l'hospital per BAV d'alt grau i implantació de marcapassos permanent, 10 (11,2%) es van acabar diagnosticant de sarcoïdosi cardíaca, amb més freqüència en dones de 40 a 69 anys (8 de 25, 32%).(38) Al ja mencionat estudi de Kandolin et al. es va observar que dels 72 pacients de 18 a 55 anys amb marcapassos implantat per BAV sense causa clara, el 19% es van acabar diagnosticant de sarcoïdosi cardíaca a través de la biòpsia endomiocardiaca.(28)





**Figura 7:** Evolució electrocardiogràfica d'un pacient amb sarcoïdosi cardíaca en que s'observa un deteriorament progressiu de la conducció AV. (Degtiarova G et al. *Eur Hear J - Case Reports*, 2019)

Existeixen a la literatura algunes dades que suggereixen que el tractament amb glucocorticoides pot millorar la funció ventricular esquerra a la sarcoïdosi cardíaca en fases precoces de la malaltia(39) i, fins i tot, corregir el bloc AV en alguns casos,(40) però no en d'altres.(41) En un estudi es va reportar que la recuperació de la conducció AV es va observar en 4 de 7 pacients tractats (57,1%) i els 13 pacients no tractats varen persistir amb bloc AV complet després de 79,4 mesos.(42) Altres autors també van informar que la recuperació de la conducció AV es podia constatar en 5 de 9 pacients tractats (56,6%) (Figura 8).(36) En una revisió sistemàtica,(43) 257 pacients amb sarcoïdosi cardíaca van rebre glucocorticoides i 42 pacients no. De 57 pacients amb malaltia de conducció AV tractats amb glucocorticoides, 27 de 57 (47,4%) van presentar algun grau de millora. En canvi, 16 pacients no van ser tractats amb aquests fàrmacs i cap d'ells van millorar. Altres estudi aporten la possibilitat que el tractament amb glucocorticoides sigui eficaç no només per a la recuperació de la conducció AV, sinó també per mantenir-la, ja que en 7 de 15 pacients (46,7%) amb sarcoïdosi cardíaca i BAV complet van recuperar conducció AV després dels glucocorticoides i aquest efecte es va sostenir almenys un any durant un període mig de seguiment de 7,1 anys.(43)

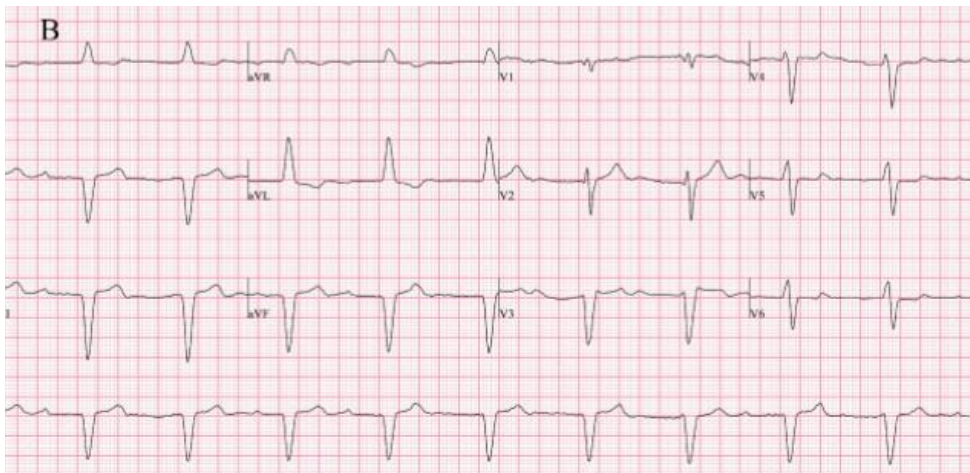


**Figura 8:** Pacient amb sarcoidosi pulmonar prèvia i bloqueig AV complet. A: ECG inicial amb dissociació AV. B: ECG després de teràpia amb corticoides que mostra una conducció AV normal. C: Gammagrafia amb citrat de galli-67 mostra captació cardíaca (fletxa) i als ganglis limfàtics bilobars. D: Després de la teràpia, no apareix absorció del traçador. E: Biòpsia endomiocardiàca amb infiltració de cèl·lules inflamatòries. F: Després de la teràpia amb corticoides, la biòpsia no va mostrar signes d'inflamació activa (Banba K. Et al, Hear Rhythm. 2007).

### 1.3.9. Amiloïdosi cardíaca

Diversos casos publicats han assenyalat la possibilitat de que es produeixin trastorns greus de de la conducció cardíaca i bloqueig AV avançat, arrítmies ventriculars o fins i tot mort sobtada com a conseqüència de l'amiloïdosi cardíaca, inclús en absència de símptomes previs d'afectació cardíaca (Figura 9).(44)(45) Els trastorns de conducció AV es deuen a un bloqueig en el nivell del sistema His-Purkinje amb conducció preservada a nivell nodal.(46) Per tant, l'amiloïdosi cardíaca caldria sospitar-la en pacients amb bloc AV infra-hisià i anomalies

ecocardiogràfiques compatibles amb miocardiopatia restrictiva, i confirmar-la mitjançant biòpsia de teixit extracardíac, tot i que la biòpsia endomiocardiàca continua sent el mètode diagnòstic definitiu. Malauradament, l'afectació cardíaca generalment denota un pronòstic ominós, en la majoria de fenotips de la malaltia. El síncope també indica un mal pronòstic i sovint precedeix la mort sobtada.



**Figura 9** ECG que mostra BAV complet i complexos QRS amples en un pacient amb amiloïdosi cardíaca (John KJ et al. *European heart journal. Case reports*, 2019).

#### 1.3.10. Metàstasi i tumors primaris cardíacs

L'afectació metastàtica del cor és una fenomen poc comú a la pràctica clínica, però, en rares ocasions, les anomalies de la conducció AV poden ser secundàries a processos neoplàstics com el carcinoma pulmonar(47), carcinoma de cavitat oral (48), sarcomes(49), mesoteliomes (50), etc. També s'han reportat casos de tumors primaris cardíacs en els quals la primera manifestació va ser l'aparició de blocatge AV, com ara limfomes(51) o rabdomiosarcomes.(52)

#### 1.4. Trastorns de la conducció cardíaca en adults amb malalties autoimmunes

En els darrers anys s'han comunicat casos aïllats i sèries curtes de casos de pacients adults joves amb malalties reumatològiques autoimmunes que presentaven trastorns clínicament

rellevants de la conducció cardíaca. La particularitat més destacada d'aquesta nova etiologia seria el mecanisme arritmogènic putatiu, que podria ser anàleg al que es produeix en nounats amb bloqueig AV congènit i que estaria també mediat per la presència de anticossos anti-Ro/SSA, amb la diferència que aquests serien endògens i no per transferència materna.

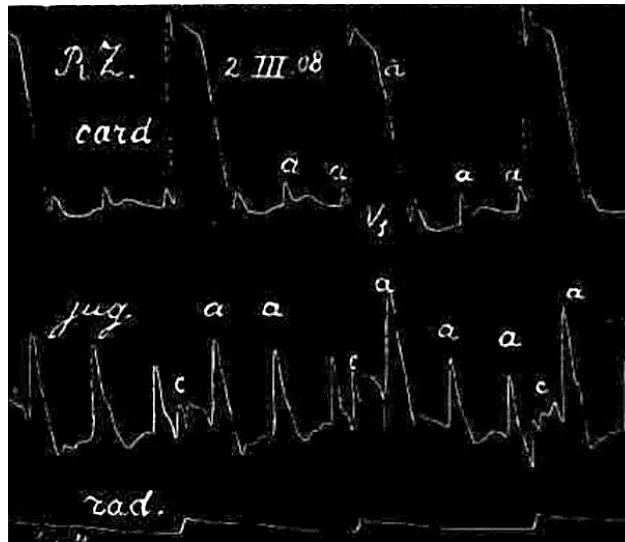
A continuació es relaten les característiques particulars del BAV congènit i la informació relativa als seus mecanismes etiopatogènics.

### 1.5. Bloqueig cardíac congènit i lupus neonatal

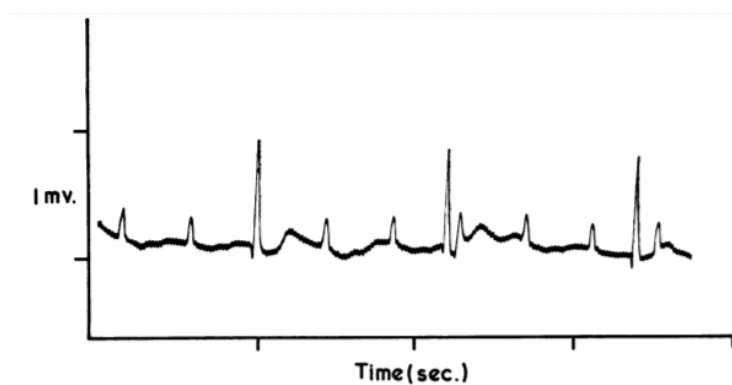
El bloqueig cardíac congènit es defineix com un bloqueig auriculo-ventricular (BAV) diagnosticat en l'úter, en el naixement o en el període neonatal (0-27 dies després del naixement).(53) És una malaltia greu que afecta al voltant de 1 de cada 20.000-30.000 embarassos.(54) Hi ha dues grans etiologies associades a aquest defecte de conducció cardíaca. Per una banda, les **cardiopaties congènites** amb anomalies anatòmiques cardíques representen un 14–42% dels pacients amb bloqueig cardíac i s'acompanyen de defectes de l'envà AV, isomeria auricular esquerra i anomalies de les grans artèries. En tots els casos el bloqueig és degut a alteracions de la continuïtat electrofisiològica entre les aurícules i els ventricles.(55) En la resta de casos, els nounats presenten cors estructuralment normals i en aquest segon grup hi ha causes rares com les infeccions víriques, fàrmacs o malalties isquèmiques o infiltratives del miocardi, però la majoria dels casos s'associa a una transferència placentària d'autoanticossos anti-Ro o anti-La materns. Aquesta alteració cardíaca immuno-mediada, també anomenada bloqueig cardíac congènit autoimmune, s'inclou entre les manifestacions conegudes col·lectivament com lupus neonatal.

Els primers casos clínics comunicats de BAV complet congènit es van publicar a principis del segle XX (Figura 10).(56)(57), però no va ser fins l'any 1966 que es va establir l'associació entre BAV complet i lupus eritematós sistèmic matern.(58) Hull et al. comuniquen un cas d'un nounat fill d'una mare amb LES amb bloqueig cardíac congènit (Figura 11), fibroelastosi endocardiàcia extensa i calcificació del miocardi, i es creu probable que la malaltia del nadó es

deu a la transmissió transplacentar d'anticossos de la mare al fetus. Més d'una dècada més tard es descriu per primera vegada la presència d'anticossos relacionats amb síndrome Sjögren primari (Anti-SSA/SSB) tant al sèrum de les mares com dels nounats d'una sèrie de casos de lupus neonatal.(59)

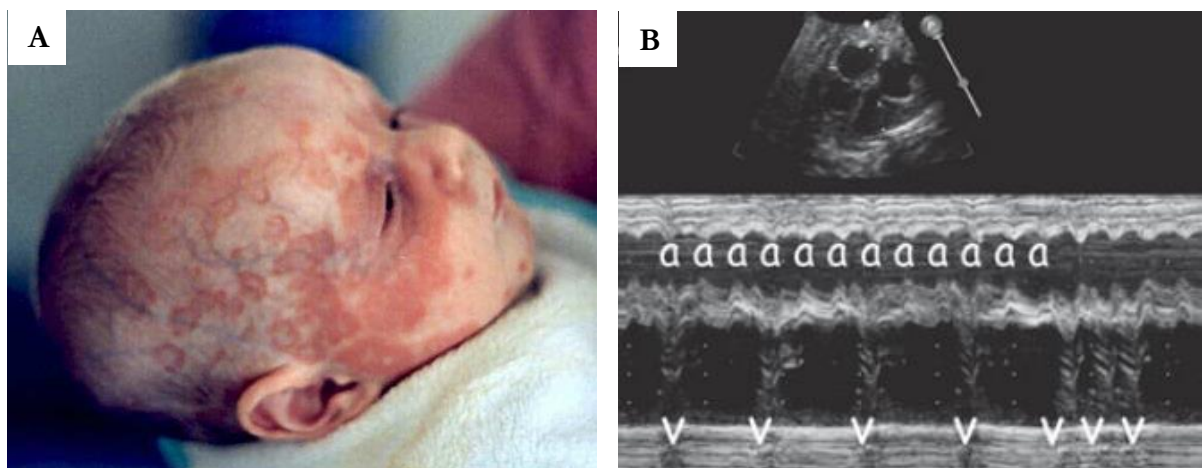


**Figura 10:** Bloqueig AV congènit detectat a través de corbes de pols. (Van den Heuvel et al., *Die ziekte van Stokes-Adams en een geval van aangeboren hart block*, 1908).



**Figura 11:** ECG d'un nounat amb BAV congènit (Hull et al. *Archives of Disease in Childhood*, 1966).

Actualment sabem que aquest trastorn és una forma de malaltia autoimmune adquirida de forma passiva, i es produeix en un 1-2% dels nadons nascuts de mares amb malalties autoimmunes del teixit connectiu, generalment lupus eritematós sistèmic (LES) i síndrome de Sjögren primari (SSp), o de mares asimptomàtiques amb presència de anti-Ro/SSA circulants. És degut al transvasament transplacentari d'anticossos anti-Ro/SSA materns (veure més endavant la fisiopatologia del BAV en el lupus neonatal a nivell molecular). Produeix manifestacions cardíques, cutànies, hepàtiques i sanguínies, essent les 3 darreres reversibles. El BAV és irreversible i es produeix a nivell nodal (supra-hisià) a la setmana 18-28 de gestació. La mortalitat del fetus és elevada (aproximadament 1 de cada 3) degut a la lesió cardíaca, manifestada en forma de *hydrops fetalis*. La majoria dels nounats supervivents (més del 60%) requereixen MCP permanent.(60) Aproximadament la meitat de les mares asimptomàtiques acaben desenvolupant malalties autoimmunes, SSp més freqüentment seguit de LES (Figura 12).



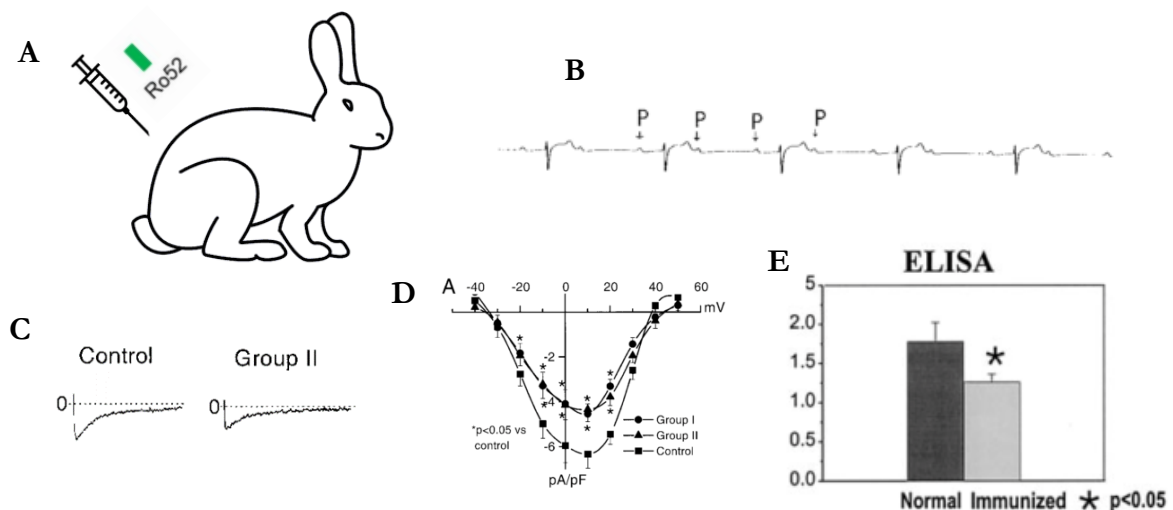
**Figura 12:** *Lupus neonatal. A: Manifestacions cutànies. B: Bloqueig AV congènit detectat en un ecocardiograma fetal en mode M.* (M. Hunter LE, et al. J Saudi Hear Assoc. 2015 Jul 1;27)(129).

### 1.6. Fisiopatologia del BAV complet congènit

La hipòtesi fisiopatològica majoritàriament acceptada és que la presència d'autoanticossos IgG materns reaccionen contra antígens intracel·lulars de ribonucleoproteïnes solubles amb

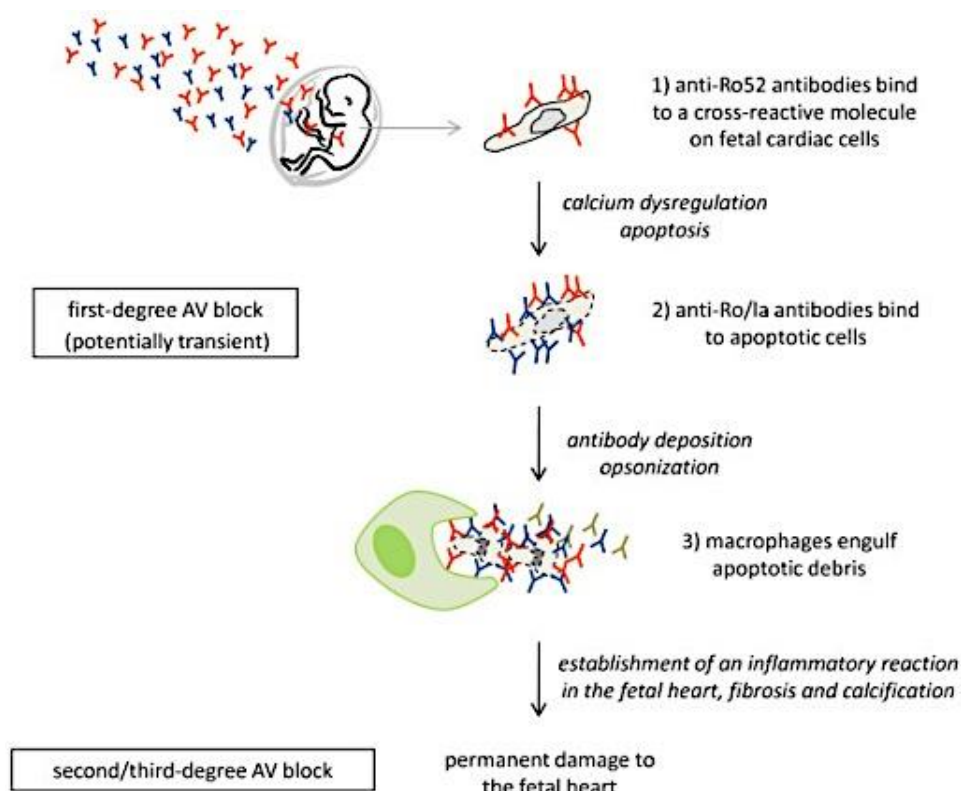
antigen Ro/SSA i La/SSB provocant una reacció inflamatòria que pot danyar els teixits de conducció durant el desenvolupament fetal del cor, induint inflamació (infiltració de macròfags i formació de cèl·lules gegants), calcificació i fibrosi, que condueixen a un bloqueig de la conducció de al node AV. Sovint el bloqueig es produeix de forma aïllada en un cor estructuralment normal, tot i que alguns nadons desenvolupen complicacions cardíques més greus (fibroelastosi endocardiaca, insuficiència valvular) fins i tot en absència de bloqueig cardíac. El BAV apareix gairebé sempre entre 18 i 24 setmanes de gestació.

Per tal de confirmar experimentalment la patogènesi del bloqueig cardíac congènit, Xiao et al.(61) van immunitzar un grup de conills femelles amb proteïna SSA/Ro recombinant humana de 52 kDa. Els ECG dels cadells (llorigons) nascuts del grup immunitzat presentaven diferents graus de trastorn de conducció cardíac que no presentava el grup control. En analitzar els cors dels llogons del grup immunitzat també es va observar una menor densitat de canals de calci lents iCa-L i una regulació a la baixa dels canals de calci de tipus L cardíacs. Tanmateix, tant els sèrums com la IgG purificada dels conills femella immunitzats van inhibir la corrent IBa depenent dels canals de Ca de tipus L enregistrada a oòcits humans (Figura 13).



**Figura 13:** Fisiopatologia del BAV congènit segons estudi experimental. **A.** Administració de sèrum humà amb antigens Ro52-kd a conills femella gestants. **B.** Bloqueig AV de segon grau amb patró 2:1 d'un llogó del grup immunitzat (les fletxes indiquen les ones P). **C.** Registres de voltatge de les corrents de Ca de tipus L obtinguts en miòcits cardíacs de llogons del control (esquerra) i del grup immunitzat (dreta). **D.** Relacions de corrent-tensió del corrent iCa-L obtingudes en miòcits cardíacs el grup control respecte els grups immunitzats. **E.** Assaig ELISA per quantificació de proteïnes del canal de Ca tipus L de cors dels conills controls i immunitzats. (Adaptat de Xiao et al. FASEB journal, 2001).

Tot i que el mecanisme patogènic es coneix en gran part, cal tenir en compte que els anticossos per sí sols són insuficients per causar el quadre clínic i probablement hi contribueixen factors fetals. Dades experimentals i clíniques suggereixen que la lesió del sistema de conducció es podria produir mitjançant un procés de dues etapes, que es detalla en una revisió de Wahren-Herlenius i Sonesson (Figura 14).(62)(63) En la primera fase, els autoanticossos anti-Ro/SSA de la mare s'uneixen als cardiomiòcits fetals, cosa que provoca una desregulació del calci, una sobrecàrrega de calci i l'apoptosi posterior. Posteriorment, els anticossos anti-La s'uneixen als cardiomiòcits apoptòtics, que augmenten la cascada inflamatòria, activant macròfags infiltrants que segreguen citocines proinflamatòries i profibròtiques. En un segon estadi es produeixen danys més greus als teixits, entre ells la fibrosi i la calcificació del teixit de conducció i el miocardi circumdant. Aquesta segona fase probablement requereix d'una predisposició genètica o susceptibilitat del fetus, ja que s'ha observat una afectació diferent dels autoanticossos materns en bessons i germans de fetus afectats i també una inconstància de troballes patològiques en la descendència de dones seropositives.



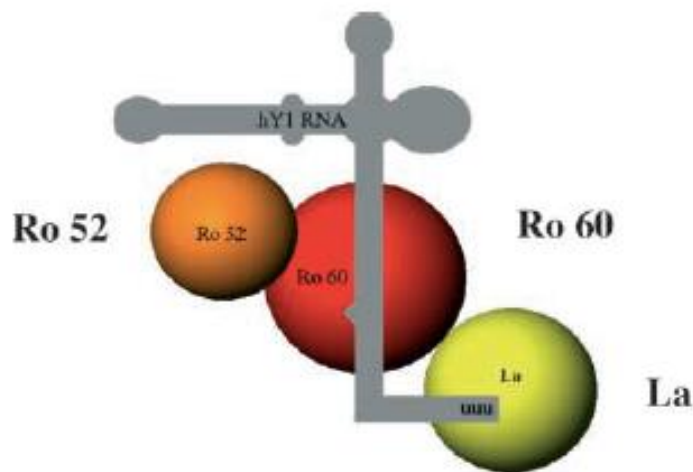
**Figura 14:** Fisiopatologia del bloqueig AV mediat per anticossos anti-Ro/SSA en el lupus neonatal. (Ambrosi et al. *Arthritis Res Ther* 2012).



## 1.7. Els anticossos anti-Ro/SSA

Els anticossos anti-Ro/SSA i anti-La/SSB es descriuen per primera vegada l'any 1958 com especificitats d'anticossos precipitants que reaccionaven amb antígens continguts en extractes de glàndules lacrimals i salivals de pacients afectats per Síndrome de Sjögren primari (SSp)(64)(65). En aquell moment es van anomenar SjT i SjD per trobar-se en pacients amb SSp i segons la seva sensibilitat a tripsina i calor. Més endavant es van identificar els antígens al citoplasma cel·lular de un 40% de pacients amb LES (anomenats Ro)(66) i a antígens del nucli cel·lular de un 85% de pacients amb SSp (anomenats SSA i SSB),(67) tots ells caracteritzats per la resistència a la RNAsa i la DNAsa, però amb diferent sensibilitat a la tripsina. Posteriorment es va demostrar que Ro i La eren antigèticament idèntics a SSA i SSB(68) i, des de llavors, aquests sistemes antigènics van passar a denominar-se Ro/SSA i La/SSB o un o l'altre indistintament.

L'antigen Ro està constituït per dues proteïnes diferents de 52 i 60 kDa, (Figura 15) i aquesta última s'uneix a micro-RNAs citoplasmàtics.



**Figura 15:** Estructura molecular de l'antigen Ro.

Els anticossos anti-Ro/SSA són l'especificitat més freqüent en moltes malalties autoimmunes. S'observen en una elevada proporció de pacients amb LES,(69) síndrome de Sjögren primari

(SSp), síndrome de solapament SS/SLE,(70) lupus cutani subagut,(71) lupus neonatal,(72) i colangitis biliar primària (Taula 2).(73) Els anticossos anti-Ro/SSA també es poden trobar en menor mesura en altres malalties sistèmiques i en un 0,5-3% de la població general.

**Taula 2:** *Malalties autoimmunes amb presència d'anticossos Anti-Ro/SSA*

**Malalties autoimmunes amb presència d'anticossos Anti-Ro/SSA:**

Lupus eritematós sistèmic (LES)

Síndrome de Sjögren (SSp)

M. mixta del teixit connectiu

M. indiferenciada del teixit connectiu (MITC)

Polimiositis / dermatomiositis

Esclerosi sistèmica

Artritis reumatoide

Colangitis biliar primària

Lupus neonatal

Població normal: 0.5-3%

Un 3–15% dels pacients amb artritis reumatoide (AR) presenten Ac. anti-Ro/SSA, i aquests individus presenten un fenotip particular, com son la presència de síndrome seca, fotosensibilitat, púrpura i leucopènia, així com un major desenvolupament d'efectes secundaris de tractaments com la D-penicilamina.(74) Els anticossos anti-Ro/SSA també s'han descrit en un 3–11% de pacients amb esclerosi sistèmica, freqüentment associats amb símptomes de síndrome seca, fotosensibilitat i afectació pulmonar greu.(75) També poden estar presents en un 5–15% dels pacients afectats per polimiositis/dermatomiositis (PM/DM), usualment associats a altres autoanticossos, com anti-Jo1, sense que s'hagi descrit una caracterització fenotípica específica.(76)

En el pacients amb LES, els anti-Ro/SSA s'han associat a artritis deformant no erosiva (artropatia de Jaccoud) deguda a inflamació de teixits tous.(77) Altres autors suggereixen una forta associació entre els anticossos anti-Ro/SSA i el LES d'aparició tardana (amb aparició dels símptomes després dels 50 anys). Aquest subgrup es caracteritza per una forma de

presentació més benigne amb un augment de la prevalença de manifestacions neurològiques i de malaltia pulmonar intersticial, i una menor freqüència de alteracions renals.(78)

### 1.8. Bloqueig cardíac secundari a anti-Ro/SSA en adults

Com s'ha comentat, el bloqueig cardíac complet no congènit (adquirit) en adults joves és un fenomen poc freqüent que s'ha relacionat clàssicament amb defectes cardíacs congènits, distròfies miotòniques, fàrmacs, isquèmia miocardiàca, alteracions electrolítiques o causes iatrogèniques com la cirurgia cardíaca i els procediments d'ablació.(2) L'observació de BAV en adults en absència d'aquestes anomalies en pacients amb malalties del teixit connectiu s'ha reportat de forma anecdòtica i probablement es tracta d'una associació poc freqüent. No obstant això, s'ha observat que la incidència de mort sobtada inesperada cardíaca és més gran en pacients afectats de malalties autoimmunes que en població normal.(79) És probable que aquest increment de la mort sobtada en aquests pacients sigui multifactorial i l'etiologia és difícil de desxifrar, però és també indiscutible que tan els trastorns de la conducció AV com les alteracions de la repolarització ventricular poden pot conduir a la mort sobtada i es coneix d'almenys un cas mortal indiscutiblement degut a BAV complet i assistòlia.(80)

En un nombre relativament limitat d'estudis s'ha avaluat la relació entre els trastorns del ritme cardíac en el pacient adult amb síndromes autoimmunes i, més específicament, en associació a la presència de anti-Ro/SSA. Es poden dividir els articles publicats sobre el tema des de dues perspectives. Per una banda les comunicacions de casos únics o sèries de casos en els quals a partir de la simptomatologia del pacient o pacients es deriva un estudi etiològic en el qual es determina la presència d'anticossos al sèrum del pacient i es detecta positivitat; per tant la direcció de la recerca és a partir de la clínica, i sovint l'EKG, per desencadenar en un estudi immunològic (estudis "de la clínica a la proveta"). I per altra banda, els estudis de sèries de pacients, de cohorts, prospectives o retrospectives, ja diagnosticats immunològicament com a portadors d'una malaltia sistèmica autoimmune, on es realitza una cerca d'alteracions electrocardiogràfiques ("de la proveta a la clínica").

### 1.9. De la clínica a la proveta: de l'ECG a l'anticòs anti-Ro/SSA.

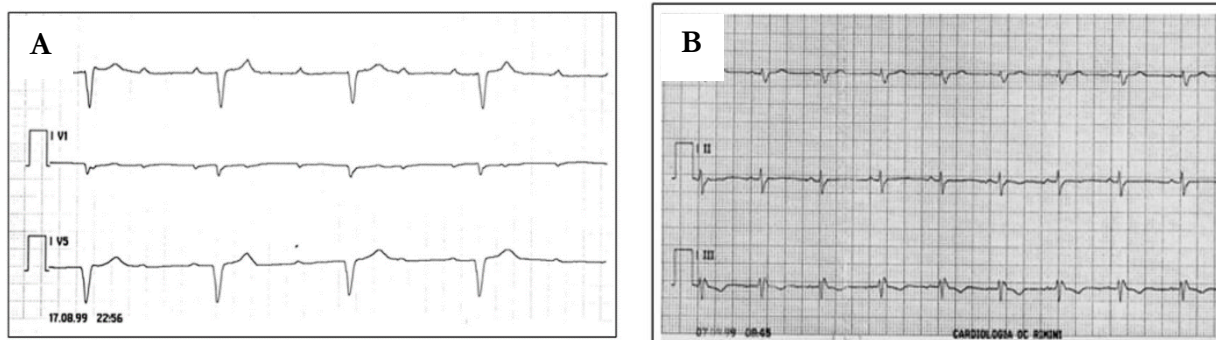
A causa de la naturalesa poc comuna d'aquesta afecció, sembla pragmàtic iniciar la investigació des dels casos. Des de 1986 a 2019, s'han informat vint-i-set casos de BAV complet en pacients amb malaltia autoimmune amb un anàlisi de anticossos anti-Ro/SSA. (2, 80-101). A 14 d'aquests pacients (51,8%) se'ls havia diagnosticat prèviament de LES, a 5 (18,5%) de SSp, a 5 més (18,5%) de PM/DM i a 3 (11,1%) amb malaltia indiferenciada del teixit connectiu (MITC). Un total de 21 pacients del grup (77,8%) van ser positius per als anticossos anti-Ro/SSA (veure Taula 3).

**Taula 3:** Casos reportats de bloqueig AV complet en malalties sistèmiques del teixit connectiu. Es mostren el primer autor de l'article publicat, l'any de publicació, el tipus de malaltia reumatològica diagnosticada, la positivitat o negativitat de l'assaig anti-Ro/SSA, el nombre de pacients de la sèrie i la reversibilitat sota tractament glucocorticoide a dosis altes (generalment prednisona 1 mg/kg/dia). NI: no intentat. DI: dades insuficients.

<b>Autors</b>	<b>Any</b>	<b>Malaltia</b>	<b>Anti-Ro/SSA</b>	<b>n</b>	<b>Reversibilitat</b>
<b>Maier et al. (81)</b>	1987	LES	+	1	+
<b>Behan et al. (82)</b>	1987	PM/DM	+	4	NI
<b>Bilazarian et al. (83)</b>	1989	LES	-	1	+
<b>Martinez-Costa et al. (84)</b>	1991	LES	-	11	NI
<b>Martinez-Costa et al. (84)</b>	1991	LES	+	1	+
<b>Mevorach et al. (85)</b>	1993	LES	+	1	NI
<b>Fonseca et al.(86)</b>	1994	LES	-	1	NI
<b>Lee et al. (87)</b>	1996	SSp	+	1	NI
<b>Baumgart et al. (88)</b>	1998	SSp	+	1	+
<b>Brucato et al. (89)</b>	2001	MITC	+	1	NI
<b>Comin-Colet et al. (90)</b>	2001	LES	+	1	+
<b>Gomez-Barrado (91)</b>	2002	LES	-	1	NI
<b>Alyan et al. (92)</b>	2003	PM/DM	-	1	NI
<b>Edwards et al. (93)</b>	2004	LES	-	1	NI

<b>Lim et al. (94)</b>	2005	LES	+	1	+
<b>Adami et al. (80)</b>	2009	MITC	+	1	NI
<b>Arce-Salinas et al. (95)</b>	2009	LES	+	1	DI
<b>Sung et al. (96)</b>	2011	SSp	+	1	NI
<b>Santos-Pardo et al. (2)</b>	2013	MITC	+	1	+
<b>Villuendas et al. (97)</b>	2014	LES	+	1	NI
<b>Lazzerini et al. (98)</b>	2015	LES	+	1	+
<b>Jobling et al. (99)</b>	2018	SSp	+	1	NI
<b>Tam et al. (100)</b>	2018	SSp	+	1	NI
<b>Natsheh et al. (101)</b>	2019	LES	+	1	NI

Una dada interessant és que en el 100% dels casos es que es va intentar tractament immunosupressor amb glucocorticoides (8 casos), aquest va ser efectiu en revertir completament el bloqueig cardíac (Figura 16, (98) i Taula 4 (102)) el que donaria suport a la hipòtesis etiopatogènica d'un mecanisme reversible amb resposta inflamatòria.



**Figura 16:** BAV reversible. A. ECG basal a la assistència a Urgències de 29 anys amb clínica sincopal. S'observa BAV complet amb ones P dissociades i ritme d'escapament ventricular. B. ECG després de l'administració de prednisona 1/mg/Kg/dia, amb resolució del bloqueig cardíac. (Lazzerini et al., *Heart Rhythm Case Reports*, 2015)

**Taula 4:** Casos reportats de millora o resolució de bloc AV associat a anti-Ro/SSA després de la teràpia immunosupressora aguda (Lazzerini et al. Heart Rhythm, 2015)

Author (year)	Degree AV block	Disease	Sex	Age (years)	Symptoms	Acute immunosuppressive treatment	Outcome	Time to response
Santos-Pardo et al <sup>15</sup> (2013)	Complete	No AD	F	26	Syncopal attacks	Methylprednisolone (1 mg/kg/day)	Normal AV conduction	Few days
Martinez-Costa et al <sup>16</sup> (1991)	High-grade	SLE	F	39	Syncopal attack	Prednisone (60 mg/day)	Normal AV conduction	Few days
Saribayev et al <sup>17</sup> (2013)	High-grade	SLE	M	77	Asymptomatic	Methylprednisolone (48 mg/day)	First-degree AV block	Few days
Liautaud et al <sup>18</sup> (2005)	Second-degree (Mobitz I)	SLE	F	45	Asymptomatic	Hydrocortisone (300 mg/day)	Normal AV conduction	3 days
Yavasoglu et al <sup>19</sup> (2007)	Second-degree (Mobitz I)	SLE	F	59	Fatigue	Methylprednisolone (1 mg/kg/day)	Normal AV conduction	5 days

AV = atrioventricular; AD = autoimmune disease; SLE = systemic lupus erythematosus.

### 1.10. De la proveta a la clínica: de la presència d'anticòs anti-Ro/SSA a l'anàlisi de l'ECG.

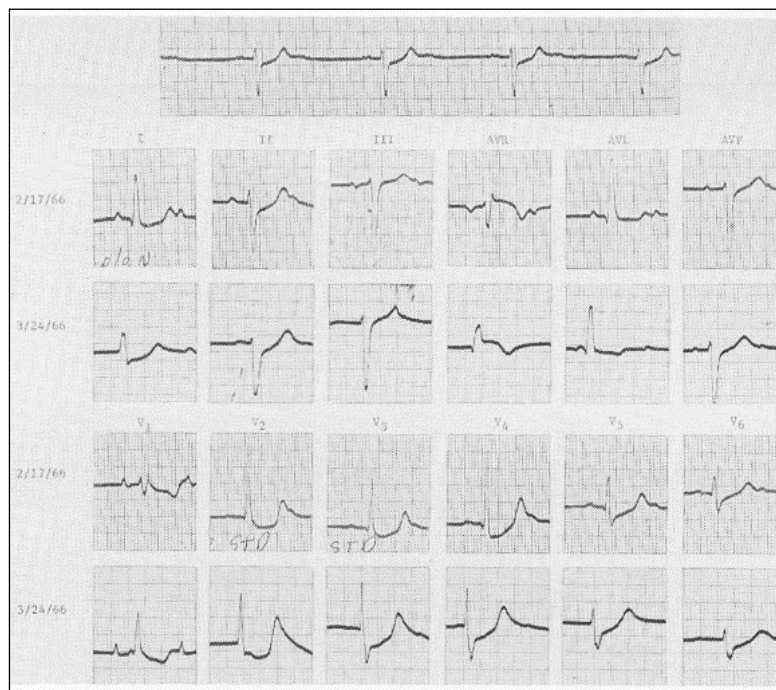
Segons el nostre coneixement, sis estudis (82)(103)(104)(105)(106)(107) han avaluat les alteracions en la conducció en pacients amb malalties autoimmunes. Aquests treballs són considerablement heterogenis en termes de metodologia i resultats, com es mostra al llistat de la Taula 5. Els sis són estudis observacionals, la meitat són casos-control i la resta són estudis retrospectius, que varien de 33 a 130 pacients. La majoria dels pacients eren dones i es trobaven afectats per malalties autoimmunes del teixit connectiu: SLE, SSp o PM/DM. Addicionalment, en un d'ells,(104) es va incloure un petit subgrup de 11 mares asimptomàtiques de nadons amb lupus neonatal. Tots els investigadors van realitzar ECG de 12 derivacions en repòs per avaluar els defectes de la conducció cardíaca. Només dos estudis (els dos primers cronològicament) van identificar una correlació entre l'autoanticòs i bloqueig cardíac.

**Taula 5:** Estudis que avaluen alteracions de la conducció cardíaca en pacients amb malalties autoimmunes conegudes del teixit connectiu.

<b>Autors</b>	<b>Disseny estudi</b>	<b>n (casos/controls)</b>	<b>Edat mitja (casos/controls)</b>	<b>Malaltia</b>	<b>Anti-Ro positiu (%)</b>	<b>Trastorn de conducció</b>	<b>Rellevància clínica</b>
<b>Behan et al.</b> (82)	Casos- controls	55/270	36/46	PM/DM	60	BAV complet, BAV de 1er grau, BCBD, BCBE	Dispnea, síncope, mort
<b>Logar et al.</b> (103)	Casos- controls	67/50	37/35	LES	53	BAV de 1er grau, HBSA, BCBD	Ninguna
<b>Gordon et al.</b> (104)	Casos- controls	130/62	37,4/45,9	LES, SSp, MITC	52	BAV 1er grau, BAV complet, durada QRS	Ninguna
<b>Lodde et al.</b> (105)	Retrospectiu	51	53/69	SSp	88	BAV 1er grau	Ninguna
<b>Costa et al.</b> (106)	Casos- controls	61/51	36,7/37,6	LES	37	Interval PR	Ninguna
<b>O'Neil et al.</b> (107)	Retrospectiu	33	44	LES	30	BB incomplet	Ninguna

### 1.10.1. Trastorns de la conducció i anti-Ro/SSA o en PM/DM

Wilhelmina Behan et al. varen ser els primers en alertar d'una possible relació entre la presència d'anticossos anti-Ro/SSA i BAV en adults l'any 1987.(82) Els autors d'aquest article van dur a terme un estudi de casos i controls a pacients afectats de PM/DM. En aquell moment ja se sabia que una part important de els pacients amb PM/DM tenien alteracions cardíaqües i que la mort cardiovascular era la causa principal de mort en aquests pacients. El primer cas conegut de BAV en PM/DM es publica el 1971 per part d'un grup del Massachusetts General Hospital .(108) Es tractava d'un pacient masculí de 26 anys amb dispnea i un ECG amb un BAV 2:1 i QRS amb morfologia de BBDFH i HBSA (Figura 17). Es va implantar un marcapassos transvenós i el BAV va progressar fins fer-se complet i sense escapament. Mesos després el pacient va morir de debilitat progressiva de la seva musculatura respiratòria. L'autòpsia a nivell cardíac ve demostrar fibrosi del terç distal del feix de His.



**Figura 17:** ECGs d'un pacient jove amb PM/DM i blocatge AV avançat (Schaumburg H, et al. N Engl J Med., 1971).

L'any 1984 es va publicar una sèrie de 5 casos de PM/DM diagnosticats "de novo" però amb sospita de possible afectació cardíaca al presentar una elevació anormal de biomarcadors de



dany miocardiàc, en concret ena elevació de més del 3% de la fracció MB de la creatinina. (109) D'aquest 5 pacients, 3 eren dones i les edats comprenien entre els 24 i els 52 anys d'edat. Tots ells varen presentar alteracions en el ECG basal o en el Holter de 24 hores. Dos d'aquests pacients tenien bloqueig de branca dreta (BBDFH) en el ECG basal i un altre tenia BAV. També presentaven anomalies en el Holter com presència de taquicàrdies ventriculars i supraventriculars, extrasistòlia ventricular freqüent i bigeminisme ventricular. Els pacients van millorar dels seus símptomes musculars amb tractament juntament amb una reducció dels biomarcadors i una milloria de les alteracions electrocardiogràfiques trobades basalment. Cap pacient va requerir implantació de marcapassos. En aquest article es revisen tots els casos publicats fins la data i conclouen que aproximadament el 70% dels casos de PM/DM presenten evidències de dany cardíac, i l'afectació més severa del sistema de conducció es produïa en un terç dels afectats. Un altre recull de casos destacat va ser aquell mateix any 1984, (110) on en un estudi retrospectiu de pacients amb PM/DM es varen detectar anomalies electrocardiogràfiques en 25 (32,5%) de 77 pacients. Les més freqüents varen ser l'hemibloc anterior esquerre (13,0%) i el bloc de branca dreta del feix de His (9,1%). En només dos pacients, ambdós d'edat infantil, les anomalies electrocardiogràfiques varen revertir amb tractament glucocorticoide. Crida l'atenció que els pacients amb bloqueig cardíac complet van morir sobtadament per causes desconegudes malgrat tenir implantat un marcapassos.

Amb aquests antecedents es realitza l'estudi de Behan et al, (82). Ells varen observar que les lesions que es troben al sistema de conducció cardíaca en els pacients de les publicacions prèvies amb PM/DM s'assemblaven a les de la síndrome del lupus neonatal. (111) Ja s'havia establert una forta evidència de correlació patogènica entre els anticossos anti-Ro/SSA i el BAV congènit secundari a lupus neonatal uns anys abans (1981). (59) Per aquest motiu varen analitzar mostres de sèrum de 55 pacients amb PM/DM cercant la presència d'aquests autoanticossos. En 33 (60%) es va demostrar la positivitat per anticossos anti-Ro/SSA, en comparació amb 1/100 pacients amb altres malalties neuromusculars, 0/70 en dones embarassades sanes i 0/100 en individus normals. Tretze d'aquest 33 pacients (39%) tenien algun trastorn de la conducció i 5 tenien BAV complet amb necessitat de implantar un marcapassos definitiu. Dels 5 pacients amb BAV complet, 4 (80%) eren anti-Ro/SSA positius i el pacient seronegatiu va positivitzar posteriorment (a cap de dos anys). Tres dels pacients

amb bloc cardíac complet van morir i, en els dos que es va fer la necròpsia, aquesta va mostrar una fibrosi gairebé completa del node auriculoventricular i fibrosi focal del feix de His i de les branques. A partir d'aquestes troballes, els autors suggereixen que l'anticòs anti-Ro/SSA és un marcador de dany de del teixit de conducció cardíac en PM/DM, i que la cerca d'aquest marcador pot ser d'utilitat per identificar pacients en risc de bradiarítmies en aquests pacients.

### 1.10.2. Trastorns de la conducció i anti-Ro/SSA en el lupus eritematós sistèmic

El segon estudi on s'identifica una correlació positiva entre presència d'anti-Ro/SSA i trastorns de conducció va ser el 1990, per Logar et al., però en aquest cas en pacients amb LES.(103) Els precedents per estudiar pacients amb LES venia de casos publicats en les dècades prèvies. El primer cas de un pacient amb LES diagnosticat que va presentar BAV sense una altra causa clara va ser publicat el 1965, (112) però no es va determinar la presència d'anti-Ro/SSA (encara no es coneixia la fisiopatologia del lupus neonatal). El 1987, es presenta el cas d'una dona de 27 anys amb un bloqueig cardíac de tercer grau. L'assaig d'anticossos antinuclears va revelar un títol positiu de 1:640 i positivitat per anti-Ro/SSA per immunodifusió. A les 12h de l'ingrés el BAV es va resoldre espontàniament i la pacient va ser donada d'alta sense marcapassos. Setmanes després d'aquest episodi la pacient va presentar clínica d'artràlgies, febre i debilitat com a manifestacions clíniques d'un LES. Aquest era el primer cas reportat en que el BAV va ser la primera manifestació clínica d'un LES. Es va suggerir que els anticossos anti-Ro/SSA podrien ser un marcador de complicacions a nivell cardíac.

A l'estudi de Logar es va intentar determinar l'associació entre la presència d'autoanticossos anti-Ro/SSA i miocarditis o trastorns de la conducció cardíaca en adults amb LES. Es van estudiar 67 pacients amb LES, dels quals 36 (53,7%) eren anti-Ro/SSA positius. Es va trobar una prevalença significativament més alta de miocarditis i trastorns de conducció en el grup anti-Ro/SSA-positiu (8 de 36, 22%) en comparació amb els negatius anti-Ro/SSA (1 de 31, 3,2%) i els controls sans (1 de 50, 2%), Taula 6.

**Taula 6:** Trastorns de conducció o miocarditis observats en 8 de 67 pacients amb LES (Logar D et al. Ann Rheum Dis, 1990).

**Table 2: Myocarditis or cardiac conduction defects in 67 patients with systemic lupus erythematosus**

Patient No	Age (years) and sex	Follow-up (months)	Anti-Ro	Other anti-ENA*	Myocarditis	Cardiac conduction defects
1	17 F	7	-	PL-4	-	RBBB*
2	36 F	55	+	-	-	RBBB
3	49 M	96	+	-	-	AV I,* LAHB*
4	55 F	192	+	nRNP	+	AV I, LAHB
5	62 M	120	+	-	-	AV I
6	57 F	132	+	+	+	-
7	39 F	27	+	La	-	AV I, LAHB
8	35 F	36	+	La	+	-
9	35 F	6	+	-	-	RBBB

\*ENA=extractable nuclear antigens; RBBB=right bundle branch block; AV I=atrioventricular block, first grade; LAHB=left anterior hemiblock.

Per altre banda, a l'estudi de O'Neil et al. de 1993(107) es van estudiar 33 pacients adults amb LES mitjançant ECG i ecocardiograma per determinar si hi havia una associació entre anomalies subclíniques de la funció ventricular esquerra, trastorns de conducció i la presència d'anticossos contra Ro/SSA i/o La/SSB. Dotze pacients (36,4%) tenien un o tots dos d'aquests anticossos. Els trastorns de conducció van ser presents en 2, cap dels quals eren positius per a anticossos Ro/SSA o La/SSB. No hi va haver diferències en les anomalies de la funció ventricular esquerra entre aquells amb anticòs o sense. Varen concloure que els adults amb LES i aquests autoanticossos no semblen tenir un risc especial de defectes de conducció.

Gordon et al. el 2001 publiquen un nou estudi sobre el tema.(104) Es van estudiar prospectivament 111 pacients consecutius amb LES o amb antigen nuclear extraïble positiu (anti-Ro/SSA, anti-La/SSB o anti-RNP) i 19 dones que havien tingut fills amb BAV congènit complet. Es van enregistrar ECG a tots els pacients que posteriorment van ser analitzats a cegues. No hi va haver diferències significatives en els intervals PR entre pacients anti-Ro/SSA positius i anti-Ro/SSA negatius. Tampoc no n'hi va haver diferències significatives en la durada de QRS o QTc entre mares amb fills amb BAV congènit complet i pacients amb anti-Ro/SSA positiu o negatiu. Els autors concloueren que els trastorns de conducció i la miocarditis als pacients amb malalties del teixit connectiu es deuen a un procés patològic diferent del que causa la bloqueig cardíac congènit en nens.

El següent estudi de pacients amb LES és el de Costa et al.(106) Es van estudiar 61 pacients amb LES i 61 controls. Al grup de LES, hi havia un 36,6% anti-Ro/SSA i un 20% anti-La/SSB positiu. Tots els intervals PR estudiats varen romandre dins dels límits normals i no es va trobar cap associació entre la longitud de l'interval PR i la presència d'anticossos anti-Ro/SSA ( $p = 0,54$ ) ni anti-La/SSB ( $p = 0,45$ ). Aquests resultats son similars als obtinguts per Gordon et al., en els que la presència d'anticossos anti-Ro/SSA no es va associar a allargaments de l'interval PR.

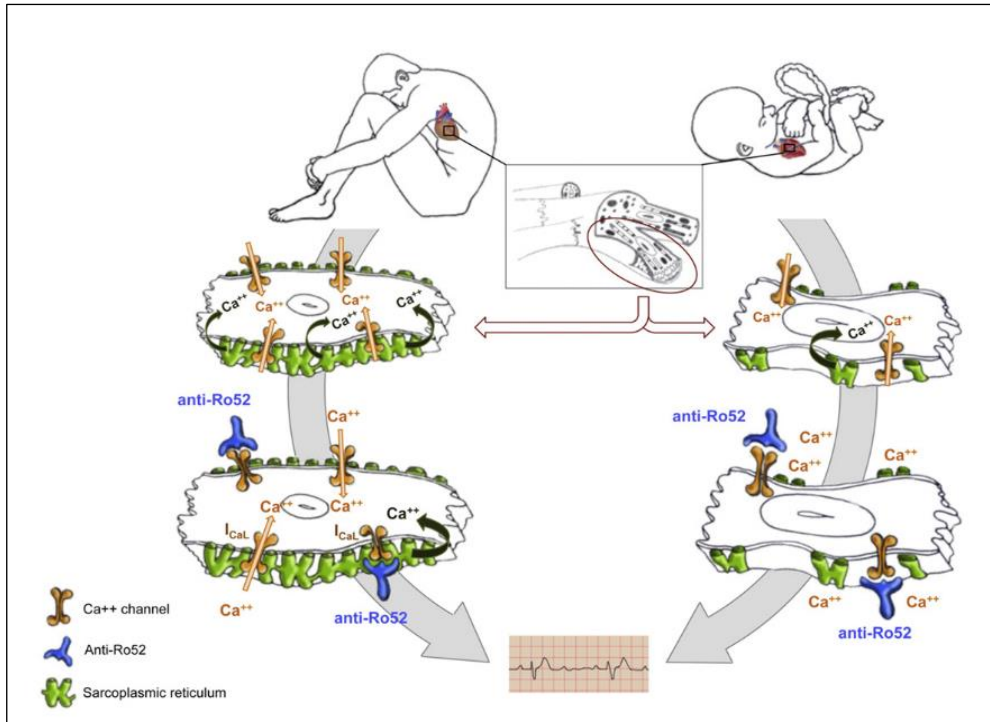
### **1.10.3. Trastorns de la conducció i anti-Ro/SSA en el síndrome de Sjögren primari**

El primer article publicat exclusivament en pacients amb SSp és el Lodde et al.(105) En aquest estudi retrospectiu, de 2005, s'analitzen 51 pacients amb SSp: cinc (9,8%) de 51 pacients van presentar bloqueig cardíac de primer grau (considerat com un interval PR > 200 msec). No hi va haver casos de bloqueig cardíac de segon grau i/o complet. L'allargament del PR es va correlacionar amb nivells de colesterol HDL, IgG anti-cardiolipina, anti-Ro/SSB i edat, però no amb anti-Ro/SSA ( $r=0.14$ ,  $p=0.34$ ).

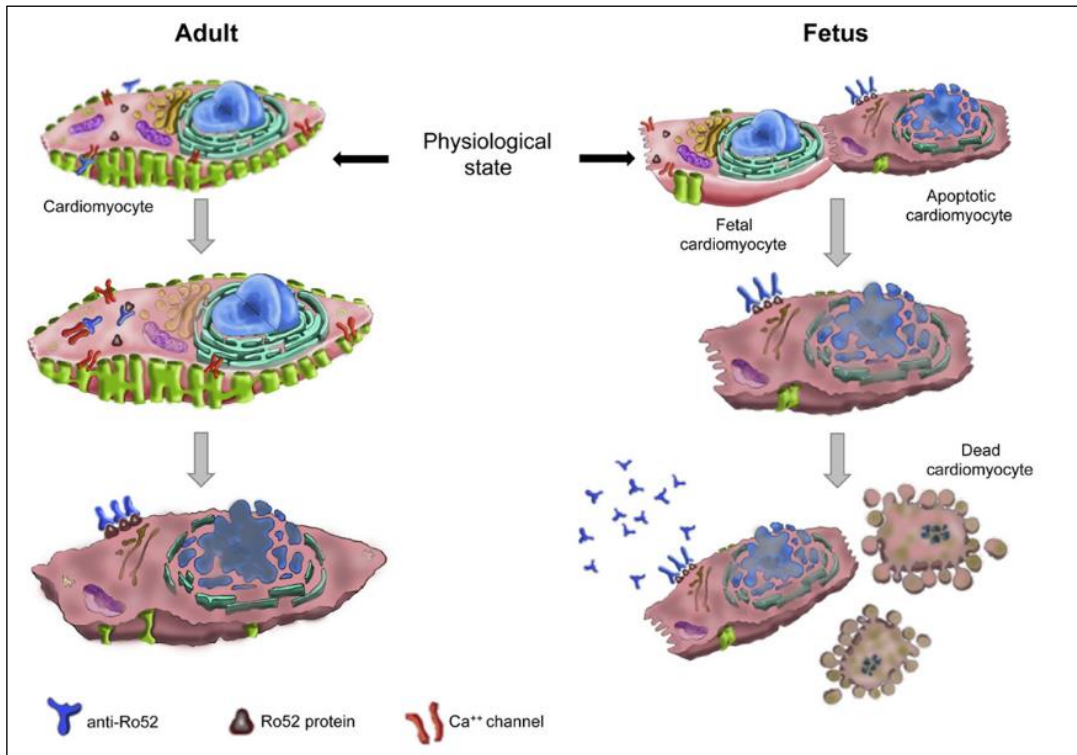
## **1.11. Diferències fisiopatològiques entre nounats i adults**

En els nounats amb bloqueig cardíac complet a causa lupus neonatal, els anticossos anti-Ro/SSA s'uneixen al teixit cardíac fetal, provocant una lesió autoimmune del node AV i els teixits circumdants. L'apoptosi conseqüent indueix la translocació de Ro/SSA a la superfície dels cardiomiòcits fetals i indueixen l'alliberament dels factors de necrosi tumoral per part dels macròfags donant lloc a fibrosi. A més d'induir dany tissular, els anticossos anti-Ro/SSA inhibeixen l'activació dels canals de calci als canals cardíacs de calci tipus L i T. Els canals de tipus L són crucials per a la propagació del potencial d'acció al node AV . S'ha acceptat que el teixit cardíac adult és resistent al mecanisme anterior a causa de la presència de reticle sarcoplasmàtic madur, una reserva més alta de canals de calci tipus L i una menor

susceptibilitat a l'apoptosi en comparació amb els cardiomiòcits del cor fetal (figures 18 i 19).(113)



**Figura 18:** Els anticossos anti-Ro/SSA 52 interactuen amb els canals de calci tant en adults com en fetus. El major nombre de canals de calci i un reticle sarcoplasmàtic més gran i més desenvolupat poden explicar l'aparent "invulnerabilitat" del cor adult en la gran majoria dels casos (Santos-Pardo, Villuendas, et al., 2015)



**Figura 19:** Inducció de l'apoptosi. En el cor adult, els anticossos anti-Ro/SSA es poden unir els canals de calci, donant lloc a una regulació a la baixa dels canals, desregulació de l'homeòstasi del calci intracel·lular i, finalment, a l'apoptosi dels cardiomiòcits. Com a conseqüència de l'apoptosi, la proteïna Ro/SSA s'exposa a la superfície cel·lular on pot ser reconeguda pel sistema immunitari, induint la síntesi de més autoanticossos. Com que l'apoptosi és un procés habitual al cor fetal, els anticossos anti-Ro/SSA poden unir-se a la proteïna Ro/SSA durant les etapes inicials, donant lloc a un procés més accelerat (Santos-Pardo, Villuendas, et al., 2015).

## 1.12. Trastorns de la repolarització en presència d'anti-Ro/SSA

En diferents estudis observacionals s'ha detectat una prolongació de l'interval QT corregit en pacients positius per anti-Ro/SSA (114-116). Segons el nostre coneixement, només un estudi publicat va analitzar els canvis en la repolarització ventricular en relació amb la presència d'anticossos anti-Ro/SSA amb un registre ECG Holter de 24 hores. Lazzerini et al. (114) van comparar 26 pacients anti-Ro/SSA positius amb 20 pacients anti-Ro/SSA negatius i varen observar una prolongació estadísticament significativa de l'interval QT corregit al llarg del dia (interval QTc mitjà global de 24 hores  $440,5 \pm 23,4$  vs.  $418,2 \pm 13,2$  msec.,  $p < 0,001$ ). Aquest grup també va informar que les arrítmies ventriculars complexes eren cinc vegades més freqüents en pacients anti-Ro/SSA positius que en el grup anti-Ro/SSA negatiu. Les arrítmies ventriculars complexes es van definir com més de 720 batecs ectòpics ventriculars en 24 h, extrasistòlia ventricular bigeminada, trigeminada o multiforme, doblets, taquicàrdia ventricular o extrasístoles ventriculars amb ona R sobre T. Es va enregistrar taquicàrdia ventricular no sostinguda en 2 de cada 26 pacients (8%) del grup anti-Ro/SSA positiu i en 2 de cada 20 pacients (5%) del grup anti-Ro/SSA negatiu. Cap pacient va mostrar taquicàrdia ventricular sostinguda o arrítmies més complexes que les detallades anteriorment. El mecanisme etiopatogènic proposat pel qual els anticossos anti-Ro/SSA provocarien una forma adquirida de síndrome de QT llarg seria mitjançant una reacció creuada i bloqueig del canal hERG-K.(115)

## 2. HIPÒTESI

El cas clínic exposat posa en evidència que l'etiologia dels trastorns de conducció cardíaca pot ser recòndita, excepcional o atípica, com en molts altres fenòmens observats en la pràctica mèdica i que posen de manifest la complexitat intrínseca als sistemes biològics en general. Es planteja una sospita etiopatogènica que està rarament descrita i que no es contempla en la majoria de tractats mèdics sobre patologia cardiovascular disponibles a l'actualitat.

La hipòtesi que formulem en aquesta tesi doctoral és que l'etiologia autoimmune a través d'autoanticossos antinuclears presents en múltiples malalties sistèmiques autoimmunes, i fins i tot en població general sense altres manifestacions d'aquestes malalties, podrien ser responsables d'una part dels trastorns de conducció cardíaca observats clínicament en l'edat adulta. Aquests nous agents nosològics que afecten els canals iònics transmembrana podrien trobar-se infraestimats en la pràctica clínica real i acompanyar-se d'altres anomalies del ritme cardíac per afectació dels mecanismes de repolarització cel·lular miocardiàca en marc d'un conjunt de etiologies que es podrien englobar en la recentment descrita entitat de les *canalopaties autoimmunes*.



## 3. OBJECTIUS

### 3.1. Objectiu principal

L'objectiu global d'aquesta tesi és desenvolupar un procés de recerca a partir d'un cas clínic en el que es va observar un resultat inesperat, investigar una possible vinculació amb un nou mecanisme patogènic a través de dos estudis clínics: un observacional retrospectiu i un de casos-control prospectiu, i realitzar una revisió de les evidències publicades sobre el tema.

### 3.2. Objectius secundaris

Objectiu secundari 1 (revisió bibliogràfica):

- Realitzar una revisió de la literatura publicada en referència a l'etiopatogènia del bloqueig cardíac en adults joves, que permeti establir un algoritme diagnòstic que ajudi a definir amb millor precisió les causes de bloqueig AV en adults joves, on les causes degeneratives són poc esperables.
- Revisar les evidències actuals en bloqueig cardíac secundari a la presència d'anticossos anti-Ro/SSA en el adult, així com intentar establir la prevalença, la fisiopatologia, així com les possibilitats terapèutiques i la potencial reversibilitat.

Objectiu secundari 2 (estudi retrospectiu):

- Demostrar que en una població d'adults joves portadors de marcapassos per BAV de causa inexplicada hi ha una prevalença superior a l'estimada a la població general de malalties autoimmunes i de presència d'autoanticossos anti-Ro/SSA.

Objectiu secundari 3 (estudi prospectiu):

- Demostrar que en una cohort de pacients amb lupus eritematós sistèmic amb positivitat per anti-Ro/SSA hi ha una incidència major de trastorns de conducció o de repolarització que en una cohort de lupus amb negativitat per aquests anticossos.



## 4. MÈTODES

### 4.1. Mètodes per l'objectiu específic 1 (recerca bibliogràfica)

L'objectiu 1 va ser realitzar i publicar una revisió bibliogràfica que analitzava les evidències d'una relació plausible entre els trastorns del ritme cardíac i la presència de anticossos anti-Ro/SSA. Avaluàvem si aquests defectes en la conducció cardíaca són clínicament rellevants i quin el procés patogènic més probable que danya el sistema de conducció cardíaca. També vàrem explorar l'evidència disponible sobre la viabilitat de detenir la seqüència patògena o minimitzar el dany tissular amb tractament mèdic. Per aquest propòsit, es varen seguir les directrius PRISMA(116) per la realització d'una revisió sistemàtica. Es van realitzar cerques a la base de dades de Medline al desembre de 2013 mitjançant la interfície PubMed. La recerca bibliogràfica principal va utilitzar els termes següents: “heart block”, “atrioventricular block”, “cardiac conduction disturbances”, “anti-Ro/SSA antibodies”, “connective tissue diseases”, “systemic lupus erythematosus”(SLE), “TRIM21”, “SS-A/Ro”, “Ro-52”, “Ro-60” and “TROVE”. Per completar el manuscrit, es van revisar altres camps específics a través de la base de dades de Medline. En aquesta recerca bibliogràfica es van utilitzar els següents termes: “congenital heart block” (CHB) coincident amb “anti-Ro/SSA antibodies” i “neonatal lupus”; “systemic lupus erythematosus” que coincidís amb “cardiovascular disease” i “atrioventricular block” i “cardiac conduction disturbances.”. Es va realitzar una recerca secundària utilitzant el motor de cerca Google Scholar per identificar articles addicionals. Es van establir límits per a estudis en humans i els idiomes anglès, espanyol i francès. Després de l'eliminació de duplicats, es van identificar 60 publicacions pertinents.

### 4.2. Mètodes per l'objectiu específic 2 (estudi retrospectiu)

A través d'un estudi observacional retrospectiu, al nostre centre vàrem revisar les dades de tots els pacients sotmesos a implantació de marcapassos durant 25 anys (entre l'any 1987 i 2012). Aquestes dades estaven disponibles gràcies a la recollida sistemàtica prospectiva de

tots els dispositius implantats al nostre centre des que es va implantar el primer marcapassos l'any 1987. La recollida de dades es realitzava en els primers anys de forma manual en "fitxes" de paper que s'emplenaven per part de l'operador just després dels implants i es guardaven ordenats cronològicament en fitxers físics. Posteriorment, des de l'any 2010, tota aquesta informació es va digitalitzar i va ser afegida a un programa informàtic de base de dades basat en Microsoft Access de creació pròpia amb l'acrònim de "MADRE" (per "MArcapassos , Desfibril·ladors i REsincronitzadors) des d'on es varen incloure totes les dades retrospectives de tots els marcapassos implantats al nostre centre des de 1987, i, posteriorment, les dades prospectives dels següents implants fins a l'actualitat. Actualment hi ha més de 10.000 pacients inclosos a la base de dades MADRE (Figura 20, annexes). Els annexes s'inclouen les variables recollides en aquesta base de dades.

Hola Roger, benvingut a Programa MADRE de Germans Trias

Recorda que sempre pots obtenir ajuda clicant en "Ajuda" a la barra superior.

Accedir al programa    Editar usuari

En compliment de la llei de protecció de dades el teu accés al programa i a cadascun dels pacients quedarà registrat.

Oblant la llista de pacients ... 10643

---

Microsoft Access - MadreProg : Base de datos (Access 2007) - [VerArchivo]

**ANÀLISI DE DISPOSITIUS IMPLANTATS (tots)**    Sair

Grupo analizado: el archivo completo (n = 11.327)

Selección de registros: Tipo igual a "Primoimplant d'un generador" (n = 8.252)

Formar un grupo    Análisis por partición

Data	Cognoms	Nom	Història clínica	Sexe	Edat	Tipus implant	Motiu recanvi	Nostre	Implantat
20/08/2012						Primoimplant d'un			
07/09/2004					72,0	Primoimplant d'un		Si	Del Castell
22/11/2017					60,4	Primoimplant d'un		Si	Villuendas
15/03/2019					81,2	Primoimplant d'un		Si	Gregoriotti
05/03/2007					95,0	Primoimplant d'un		Si	Valle
04/05/2004					78,0	Primoimplant d'un		Si	Del Castell
03/12/2007						Primoimplant d'un		Si	Valle
21/04/2021					64,6	Primoimplant d'un		Si	Bisbal, Fe
06/11/2020					59,9	Primoimplant d'un		Si	Sarnias, A:
12/04/2021					85,5	Primoimplant d'un		Si	Sarnias, A:
10/12/2010					77,4	Primoimplant d'un		No	

Campo: Edat (l'edat del pacient en el moment de l'implant)

Ordenar    Contar    Agrupar    Definir condició    Expandir texto    Exportar

Condició por defecto

Tipus    igual a    Primoimplant d'un generador

**Número de casos que cumplen esta condición**  
 En los registros seleccionados: 8252 (100,0%)  
 En el archivo completo: 8252 (72,9%)

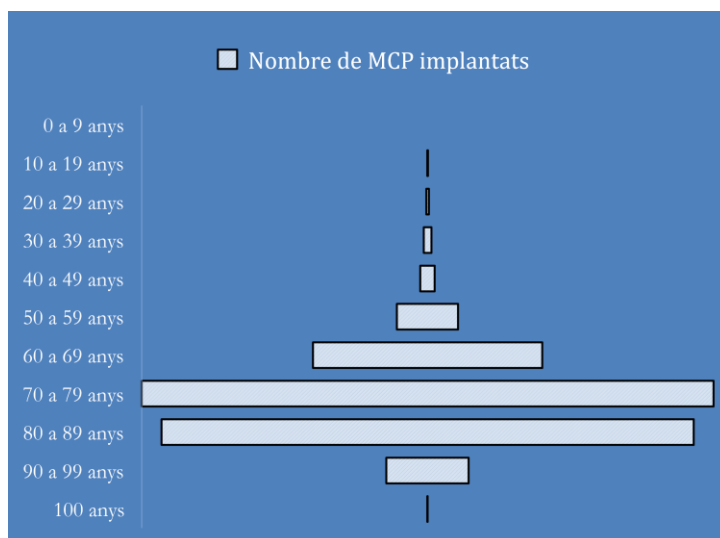
Modificar condición    Aplicar como condición de selección única    Añadir a la condición de selección actual    Guardar en la lista de condiciones

**Figura 20:** "Captures de pantalla" del programa MADRE de l'hospital Germans Trias. Aquesta base de dades prospectiva permet analitzar les variables de més de 10.000 pacients i més de 11.000 dispositius de control del ritme cardíac implantats.

L'explotació d'aquesta base ens ha permet observar que la gran majoria dels nostres primers implants de MCP (el 79%) els fem a pacients de 70 o més anys. En canvi, el percentatge de primers implants de MCP en més joves de 50 anys és només l'1,7% (Taula 7).

**Taula 7:** Nombre de marcapassos implantats per franges d'edat al nostre centre (1087-2019).

Franja d'edat	Nombre de MCP implantats
0 a 9 anys	0
10 a 19 anys	3
20 a 29 anys	10
30 a 39 anys	31
40 a 49 anys	58
50 a 59 anys	246
60 a 69 anys	924
70 a 79 anys	2303
80 a 89 anys	2143
90 a 99 anys	331
100 anys	1



El grup a estudi va incloure adults d'entre 18 i 50 anys d'edat en el moment de la implantació del marcapassos degut a bloqueig auriculoventricular d'origen desconegut i exclouent tots aquells pacients amb malalties cardíaques estructurals.

A tots els pacients participants se'ls hi va realitzar una valoració clínica exhaustiva per part de reumatòlegs experts i un estudi immunològic que incloïa anticossos antinuclears (ANAs) per immunofluorescència indirecta (HEp2000, Immuno Concepts, Sacramento, Califòrnia), anticossos anti-antigen nuclear extractables per immunoblot (EUROLINE ANA-perfil 3, Euroimmun, Lübeck, Alemanya), i quantificació dels anti-Ro/SSA (ELIA, Phadia, Friburg, Alemanya). Es van analitzar altres especificitats quan el patró ANA ho suggeria. Per a proves ANA, es van considerar positius títols de 1:320 o superiors.

#### 4.3. Mètodes per l'objectiu específic 3 (estudi prospectiu)

L'estudi va obtenir l'aprovació per part del comitè d'ètica del nostre centre, i tots els pacients varen signar el consentiment informat per escrit. Es va registrar l'estudi a [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) amb número de registre NCT02162992. Tots els pacients reclutats havien estat diagnosticats de

lupus eritematos sistèmic (LES) segons els criteris de classificació Systemic Lupus International Collaborating Clinics de l'any 2012 (SLICC-12)(117) i tots varen ser seguits en el nostre centre. Es va convidar a participar a tots els pacients consecutius a mesura que eren visitats en els seguiments de rutina d'una consulta de Reumatologia (Alejandro Olivé). Es va recollir la medicació actual i passada de cada pacient quedant exclosos de l'estudi els pacients que estiguessin prenent fàrmacs antiarítmics, macròlids, antihistamínics, quinolones o altres medicaments que poguessin afectar la conducció o la repolarització cardíaca, excepte els tractaments antipalúdics. En aquest últims cas es van mantenir els pacients dins de l'estudi donada la elevada prevalença d'aquests fàrmacs en aquesta població i es va tenir en consideració la variable de la presència d'aquest fàrmac en el posterior anàlisi de dades.

També es va realitzar una acurada història clínica per descartar pacients amb malalties del cor conegudes. Els criteris d'exclusió van incloure la cardiopatia isquèmica, la cardiopatia estructural congènita o adquirida (cardiomiopatia hipertròfica, cardiomiopatia dilatada, malaltia valvular important), procediments previs de cirurgia cardíaca o ablació cardíaca i altres processos patològics coneguts que poguessin afectar el teixit de conducció cardíaca: distròfies miotòniques, malaltia de Lyme, malaltia de Chagas o hipotiroïdisme

Un reumatòleg va realitzar un estudi reumatològic complet (Alejandro Olivé, Melania Martínez, Sergi Heredia), obtenint informació sobre història familiar de malalties reumàtiques i una avaluació del dany orgànic i de l'activitat autoimmune de cada cas. Després es va assignar una visita a un cardiòleg (Gladys Juncà, Carles Díez) per tal de reexaminar els símptomes del cardíacs previs, amb atenció particular als símptomes arrítmics (per exemple, síncope, presíncope, palpitations...) i antecedents familiars de malalties cardíques. La revisió va incloure un examen físic, ECG de 12 derivacions en repòs, monitorització tipus Holter de 24 hores i ecocardiografia transtoràcica cardíaca. Les proves cardiològiques varen ser analitzades per un electrofisiòleg cardíac (Roger Villuendas) que no tenia coneixement de l'estat clínic i analític dels pacients analitzats a l'estudi. Tots els participants es van sotmetre a una anàlisi qualitativa d'anticossos anti-Ro/SSA per immunoblot. En els considerats positius, es van quantificar els anticossos anti-Ro52 i anti-Ro60 mitjançant quimioluminescència (punt de tall de normalitat <19,9 CU) (QUANTA Flash, Inova). La presència d'altres anticossos



específics de LES (ANA, ADN, antifosfolípids) també es va analitzar mitjançant immunoblot, immunofluorescència indirecte i ELISA. També es varen mesurar les variables clíniques (edat, úlceres bucals, alopecía, sinovitis, serositis, síndrome antifosfolípídica, síndrome de Sjögren, afectació cutània, afectació neurològica i afectació renal). Així com es van afegir les proves de laboratori (complement, citopènia i prova de Coombs). Es van calcular els índexs d'activitat de la malaltia (SLEDAI)(118) i de dany orgànic (SLICC-12) (117). I, finalment, per determinar si la presència d'anticossos anti-Ro/SSA pot augmentar el risc d'anomalies cardíaques, es va fer una comparació entre pacients anti-Ro/SSA-positius pacients i pacients anti-Ro/SSA-negatius (controls).

#### 4.3.1. ECG en repòs

A tots els pacients inclosos es va enregistrar un ECG digital en repòs de 12 derivacions (Gem-med, Barcelona, Espanya). Els van considerar valors normals de les ones i els intervals de la següent manera: Ona P:  $\leq 0,8$  segons; interval PR:  $0,12-0,2$  segons. Es va mesurar l'interval QT en tots els casos, considerant-se la distància entre l'inici de la primera deflexió del complex QRS i el final de l'ona T (definit com el retorn a la línia base). Quan hi va haver ones U presents, es va mesurar l'interval QT fins al nadir de la corba entre les ones T i U. Es va mesurar l'interval RR immediatament anterior a la l'interval QT mesurat (QT<sub>m</sub>) per tal de poder realitzar la correcció de l'interval QT (QT<sub>c</sub>) segons la freqüència cardíaca mitjançant la fórmula de Bazett. Es va determinar la dispersió de QT (DQT) com la diferència entre els valors QT màxims i mínims en l'ECG estàndard de 12 derivacions. Es van considerar valors normals d'interval QT<sub>c</sub> els de  $\leq 450$  msec per als homes i  $\leq 460$  msec per a les dones. En quan a la DQT, es van considerar normals els valors  $\leq 60$  msec.

#### 4.3.2. Monitorització Holter i variabilitat de la freqüència cardíaca

Es va realitzar un estudi Holter de 24 hores (Gem-med, Barcelona, Espanya) a tots els pacients. El dispositiu enregistra de forma automàtica els intervals R-R de tot el registre. Un operador (GJ, RV) va identificar visualment els artefactes utilitzant una interfície gràfica i els va eliminar.

D'aquesta manera, es va obtenir un tacògraf R-R realitzant-se un anàlisi automàtic mitjançant el mètode espectral (transformada de Fourier). Es varen determinar tres components principals de l'espectre: 1) un component de molt baixa freqüència (VLF) ( $<0,04$  Hz); 2) un component de baixa freqüència (LF) (rang 0,04–0,15 Hz); i 3) un component d'alta freqüència (HF) (rang 0,15-0,4 Hz). Les mesures de la potència els components VLF, LF i HF, així com la potència total, es van expressar en valors absoluts de potència.

#### 4.3.3. Anàlisi estadística

Les diferents variables obtingudes es van comparar mitjançant la prova t de Student per a dades quantitatives en cas d'igualtat de variàncies (homoscedasticitat) o mitjançant proves no paramètriques (test de Wilcoxon per dades parellades o de Mann-White per dades no parellades) en cas que es demostrés la no igualtat de variàncies (heteroscedasticitat) avaluada mitjançant una prova de Levene o de Bartlett prèvia. Per a variables qualitatives es van utilitzar els estadístics de Fisher i chi-quadrat. Es va utilitzar el coeficient de correlació de Pearson per analitzar la correlació entre dues variables. Els càlculs es van fer mitjançant el programari estadístic SPSS versió 21. El nivell de significació adoptat va ser del 5%.



## 5. RESULTATS

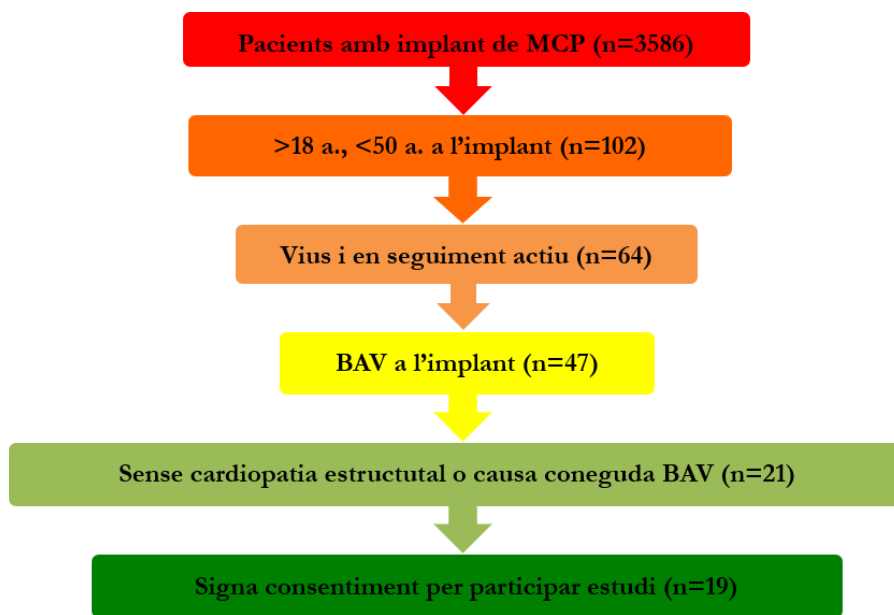
### 5.1. Autoimmunitat i bloqueig auriculoventricular d'etiologia desconeguda en adults: el paper dels anticossos anti-Ro/SSA

Durant el període comprès entre els anys 1987 i 2012, 3.586 pacients van ser sotmesos a implantació d'un primer marcapassos en el nostre centre. D'aquests, 102 (2,84%) estaven dins de l'interval d'edat predefinit (majors de 18 anys i menors de 50 anys). Es varen excloure 81 pacients degut a mort (n=12), pèrdua de seguiment (n=26), absència de bloqueig AV (n=17), la presència d'una cardiopatia estructural coneguda o bé la identificació d'una causa coneguda de bloqueig AV en 26 casos ( Taula 8):

**Taula 8:** Causes identificades de BAV en el grup estudiat de menys de 50 anys

Causa identificada	Nombre
Distròfies miotòniques	10
Cirurgia cardíaca	8
BAV congènit	3
Iatrogènia post-ablació	2
Malaltia de Chagas	1
Cardiopatia congènita	1
Infart de miocardi	1
<b>Total</b>	<b>26</b>

Per tant, 21 pacients van complir els criteris d'inclusió (0,58% de la població total de marcapassos). D'aquest, 2 pacients es van negar a participar a l'estudi (Figura 21).



**Figura 21:** *Diagrama de flux: de la població d'estudi, que representa el procés de selecció de pacients.*

Finalment, per tant, es varen estudiar 19 pacients. Tots els pacients del grup d'estudi eren caucàsics; hi havia 13 dones (68,4%), i l'edat mitjana a l'implant va ser de 36 anys  $\pm$  10 anys. El temps mitjà des de la implantació del marcapassos fins a l'avaluació reumatològica va ser de 13  $\pm$  7 anys.

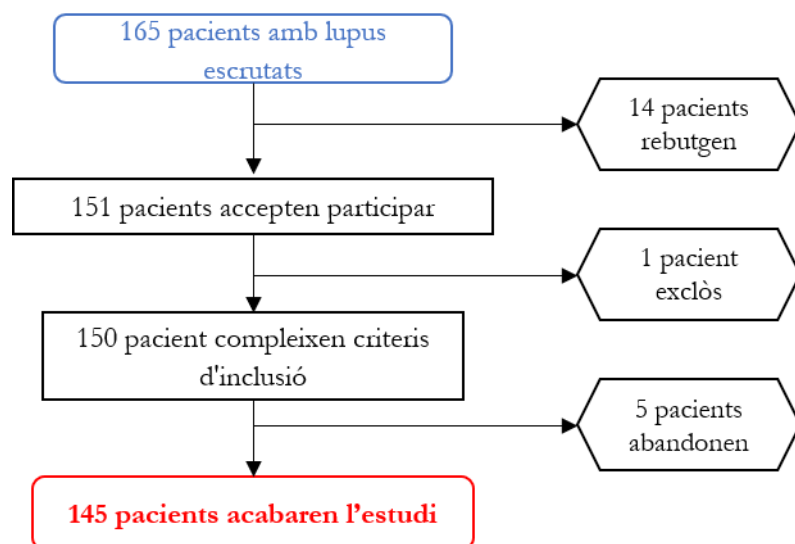
Sis pacients (31,6%) varen presentar marcadors de la malaltia autoimmune. Un presentava un diagnòstic previ de lupus eritematós sistèmic amb ANA, anti-Sm, anti-RNP, anti-DNA positius i positivitat per anticossos anti-Ro/SSA 60-kDa. Cinc pacients addicionals van presentar anticossos relacionats amb malalties connectives autoimmunes: 5 ANA+ (1 d'ells anti-Ro/SSA 52 kDa).

D'aquesta manera, dos pacients (10,5%) varen mostrar positivitat per anticossos contra les especificitats Ro/SSA; 1 va ser positiu per Ro/SSA 52 kDa i l'altre per Ro/SSA 60 kDa. Cap dels pacients tenia antecedents familiars de malaltia reumàtica (mare sense LES o SSp). En

ambdós casos, el bloc AV es va associar a un bloc complet de la branca esquerra, cosa que suggereix una implicació de les fibres de His-Purkinje (en el cas Ro/SSA 52 kDa, el bloc infra-hisià es va documentar mitjançant registres intracavitaris en un estudi electrofisiològic). El bloc AV va ser la primera i única possible manifestació clínica de malaltia autoimmune en el cas Ro/SSA 52 kDa.(2)

## 5.2. Utilitat del cribatge cardíac en pacients amb lupus sistèmic i anticossos anti-Ro/SSA

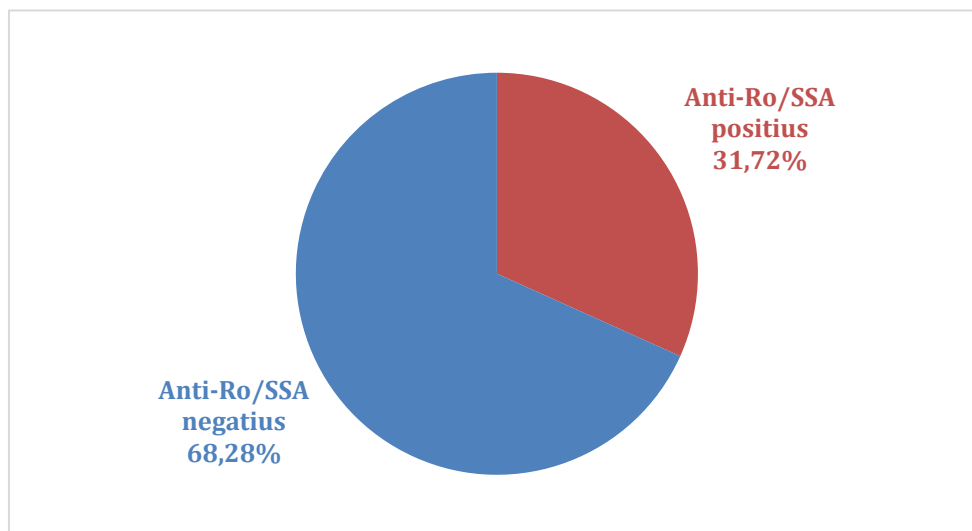
Des de l'abril del 2017 fins al maig del 2019, vam examinar i estudiar 161 pacients amb LES; 14 d'ells es van negar a participar, 1 va ser exclòs a causa d'una malaltia important de la vàlvula aòrtica (vàlvula bicúspide calcificada); cap pacient prenia fàrmacs antiarítmics. Cinc pacients més no van completar les proves cardíagues i van abandonar la investigació. Així, finalment, 145 pacients van completar tots els passos de l'estudi (Figura 22).



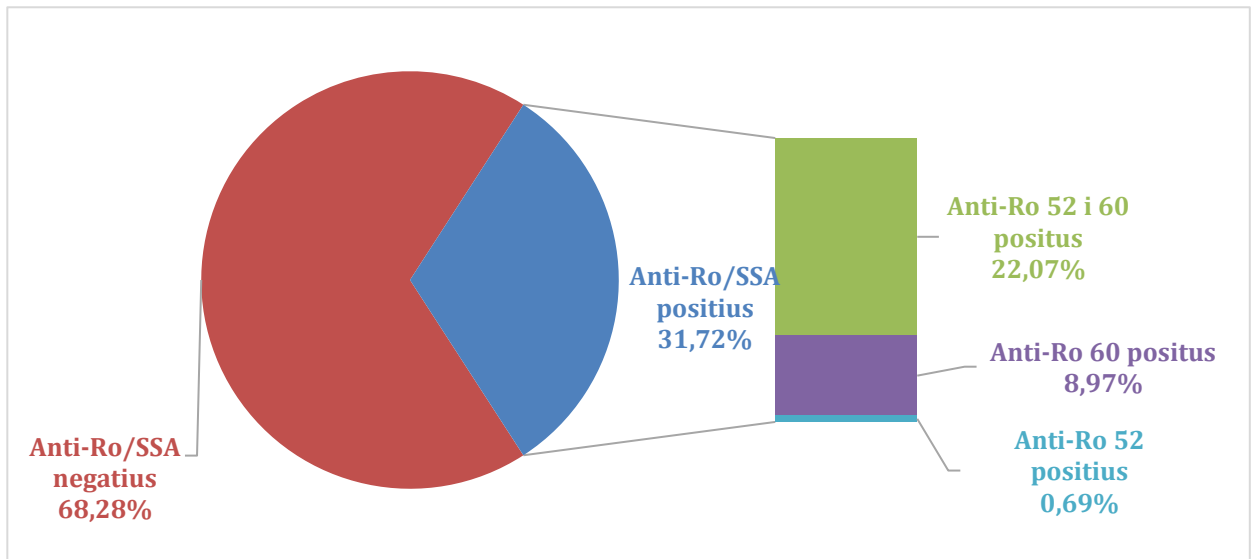
**Figura 22:** Diagrama de flux de l'estudi prospectiu. El pacient exclòs ho va ser per la presència d'una cardiopatia subjacent significativa.

D'aquests 145 pacient finalment estudiats, 133 eren dones (91,7%); 133 (91,0%) d'ètnia caucàsica, 10 (6,6%) llatinoamericana i 2 (1,4%) nord-africana. L'edat mitjana va ser de 44,7 anys (interval 20-75), i una evolució mitjana del LES de  $12 \pm 7$  anys (interval 1-40).

Quaranta-sis pacients (31,72%) tenien un immunoblot anti-Ro/SSA positiu, dels quals 33 (71,7%) eren anti-Ro52 positius (amb un valor mig  $696 \pm 726$  CU) i 45 (97,8%) anti-Ro60 positius (valor mig  $504 \pm 696$  CU) per quimioluminescència (Figura 23). En el 69,6% de casos els pacients eren doblement positius i només un pacient anti-Ro52 positiu era anti-Ro60 negatiu (Figura 24).



**Figura 23:** Distribució dels pacients de l'estudi segons la seva positivitat a anti-Ro/SSA



**Figura 24:** Distribució dels pacients de l'estudi segons la seva positivitat de anti-Ro/SSA i les seves especificitats

### 5.2.1. Característiques clíniques

Quinze pacients (10,5%) tenien una LES de començament tardà, definit com un inici de símptomes a partir dels 50 anys. La SLEDAI mitjana dels pacients va ser d' $1,84 \pm 2,48$  mentre que la SLICC va ser de  $0,32 \pm 0,7$ , amb valors anti-ADN mitjans de  $207,87 \pm 357,15$  UI/ml. Es va observar la presència d'hipocomplementèmia ( $C3 < 0,8$  g/L o  $C4 < 1,1$  g/L) en 54 pacients (el 37,2%). El tractament amb antipalúdics estava en curs en el 73% dels pacients en el moment de l'estudi (veure més endavant). No hi va haver diferències significatives entre els dos grups quant a l'edat, el sexe o els factors de risc cardiovascular (Taula 9).



**Taula 9:** Dades demogràfiques, factors de risc cardiovascular i caracterització clínica i de laboratori de la mostra analitzada de pacients amb LES. Les manifestacions clíniques són les acumulades en la història de cada pacient en el moment de l'avaluació.

<b>Pacients amb LES (n=145)</b>				
	<b>Tots</b>	<b>Anti-Ro + (n=46)</b>	<b>Anti-Ro - (n=99)</b>	<b>p</b>
<b>Dones, %</b>	91,7	91,3	91,9	0,73
<b>Edat, anys <math>\pm</math> DE</b>	44,7 $\pm$ 10,2	45,2 $\pm$ 12,8	44,1 $\pm$ 11,7	0,61
<b>Factors de risc cardiovascular</b>				
Tabaquisme, %	44,1	47,8	42,4	0,613
Hipertensió, %	13,1	19,6	10,1	0,57
Diabetis, %	3,4	0	5,1	0,33
Dislipèmia, %	20,0	21,7	19,2	0,1
<b>Progressió de la malaltia (anys <math>\pm</math> DE)</b>	12,8 $\pm$ 7,2	11,2 $\pm$ 6,6	13,6 $\pm$ 7,4	0,054
<b>Manifestacions clíniques, %</b>				
Artritis	80,3	76,1	82,8	0,33
Lupus cutani agut	55,9	56,5	57,5	0,90
Leuco-limfopènia	43,4	45,6	40,4	0,55
Dany renal	25,0	30,4	21,2	0,23
Serositis	19,1	23,9	18,2	0,42
Dany neurològic	9,2	6,5	11,1	0,38
Síndrome antifosfolípid	10,5	13,0	19,2	0,36
SS secundari	9,9	15,2	8,1	0,19
<b>Activitat /Dany (índex <math>\pm</math> DE)</b>				
SLICC	0,32 $\pm$ 0,7	<b>0,50 <math>\pm</math> 0,8</b>	<b>0,24 <math>\pm</math> 0,6</b>	<b>0,04</b>
SLEDAI a la inclusió	8,07 $\pm$ 4,12	8,15 $\pm$ 5,2	7,89 $\pm$ 3,5	0,72
SLEDAI al moment de l'estudi	1,84 $\pm$ 2,48	2,2 $\pm$ 2,3	1,63 $\pm$ 2,2	0,16
<b>Paràmetres analítics</b>				
Increment ADN, %	44,1	47,8	41,4	0,47
ADN mig ( $\pm$ DE), IU/ml	<b>207,9 <math>\pm</math> 357,1</b>	<b>338,6 <math>\pm</math> 546,8</b>	<b>145,6 <math>\pm</math> 189,8</b>	<b>0,019</b>
Hipocomplementèmia, %	37,5	39,1	35,4	0,66

Curiosament, els pacients anti-Ro/SSA positius tenien un índex SLICC més alt ( $p = 0,04$ ), tot i que considerem que en la cohort actual l'índex SLICC era globalment baix. La puntuació SLICC més alta en el grup Ro-positiu coincideix amb un ADN sèric més alt ( $p = 0,019$ ). És sabut i discutible que els pacients anti-Ro positius poden tenir més dany orgànic.(119)

### 5.2.2. Tractaments

Com a tractaments administrats per la patologia reumatològica, la majoria de pacients estaven o havien estat sota tractament amb antipalúdics ( $n=133$ , 91,72%), sense observar-se diferències significatives en aquest tractament entre els pacients anti-Ro/SSA positius i negatius (Taula 10). amb un temps mig d'aquest tractament de  $8,04 \pm 6,0$  anys (sense diferències entre els dos grups).

Altres tractaments administrats varen ser els glucocorticoides en 102 pacients (70,3%), AINEs en 76 pacients (52,4%), micofenolat en 30 pacients (20,7%), metotrexat en 27 pacients (18,6%), ciclofosfamida en 24 pacients (16,5%) azatioprina en 18 pacients (12,4%), leflunomida en 10 pacients (6,9%) i anticossos monoclonals (rituximab o belimumab) en 10 pacients (6,9%). En cap d'aquests tractaments es varen trobar diferències significatives entre el grup anti-Ro/SSA positiu i el negatiu (Taula 10).

**Taula 10:** Tractaments administrats pel lupus eritematós sistèmic.

<b>Tractaments</b>				
	<b>Tots</b>	<b>Anti-Ro + (n=46)</b>	<b>Anti-Ro - (n=99)</b>	<b>p</b>
<b>Antipalúdics, %</b>	<b>91,7</b>	<b>93,5</b>	<b>90,1</b>	<b>0,60</b>
Temps mig de tractament antipalúdic (anys $\pm$ DE)	8,04 $\pm$ 6,0	7,98 $\pm$ 5,9	8,08 $\pm$ 6,0	0,57
Glucocorticoides, %	70,3	69,5	70,7	0,89
AINEs, %	52,4	50,0	53,5	0,69
Micofenolat, %	20,7	28,3	17,2	0,13
Metotrexat, %	18,6	19,45	18,2	0,84
Ciclofosfamida, %	16,5	23,9	13,1	0,08
Azatioprina, %	12,4	13,0	12,1	0,87
Leflunomida, %	6,9	4,3	8,1	0,58
Anticossos monoclonals, %	6,9	8,7	6,1	0,56

### 5.2.3. Troballes electrocardiogràfiques

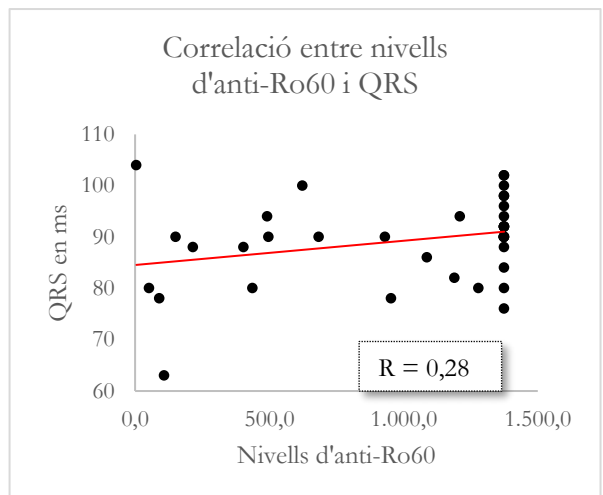
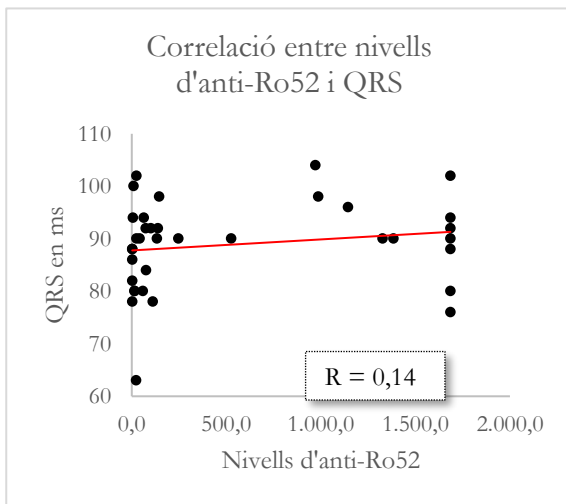
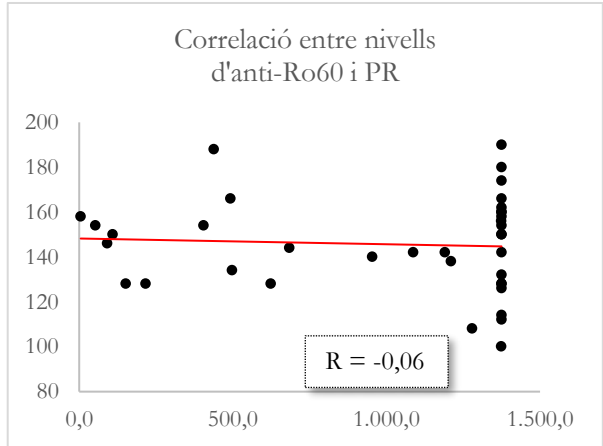
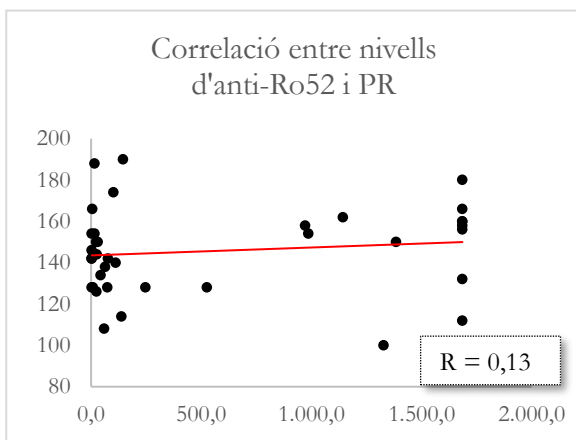
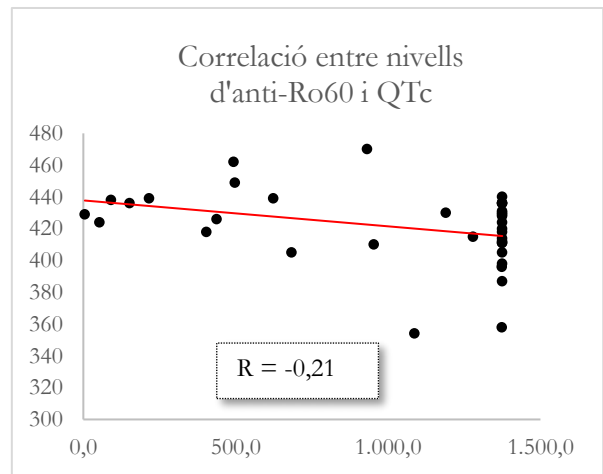
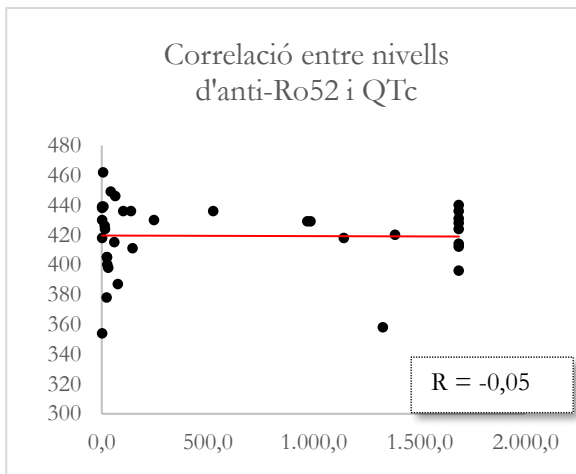
Quan es va analitzar l'ECG de 12 derivacions en repòs en el grup global, cap pacient tenia un bloc AV de primer grau (PR > 0,2 segons). Tampoc hi va haver casos amb graus més alts de bloqueig AV, i les alteracions basals restants de l'ECG eren de poca rellevància clínica i sense una major preponderància en els pacients anti-Ro/SSA positius en comparació amb els negatius. Els resultats de l'ECG en ambdós grups es resumeixen a la Taula 11. No hi va haver diferències significatives en les freqüències cardíacques i la durada mitjana dels intervals PR i QRS. Tampoc hi va haver diferències estadísticament significatives en l'interval QTc entre pacients anti-Ro/SSA positius o negatius. L'interval QTc va superar els 460 msec en 3 pacients femenines, 2 dels quals eren anti-Ro positives ( $p = NS$ ); cap pacient masculí va presentar un QTc > 450 msec. Tampoc hi va haver diferències en la dispersió QT, tot i que hi va haver una

tendència no significativa cap a una major dispersió de l'interval QT en pacients anti-Ro/SSA positius.

**Taula 11:** Variables electrocardiogràfiques segons la positivitat anti-Ro/SSA. Bpm, pulsacions per minut; FC, freqüència cardíaca; mseg, milisegons; QTm, interval QT mesurat; QTc, interval QT corregit per la fórmula de Bazett.

	<b>Anti-Ro – (N=99)</b>	<b>Anti-Ro + (N=46)</b>	<b>p</b>
<b>Freqüència cardíaca, bpm</b>	76,71 ± 10,2	75,74 ± 14,0	0,651
<b>Interval PR, mseg</b>	146,72 ± 18,4	145,68 ± 21,1	0,785
<b>QRS, mseg</b>	89,22 ± 8,5	91,41 ± 8,9	0,87
<b>QTm, mseg</b>	337,36 ± 28,2	327,32 ± 134,7	0,672
<b>QTc, mseg</b>	421,33 ± 22,1	420,74 ± 24,3	0,894
<b>Dispersió QT, mseg</b>	6,81 ± 5,9	8,25 ± 7,8	0,066
<b>FC màxima, bpm</b>	140,68 ± 21,9	139,57 ± 8,9	0,796
<b>FC mínima, bpm</b>	52,91 ± 7,2	54,6 ± 10,1	0,310
<b>FC mitja, bpm</b>	79,83 ± 11,6	78,46 ± 7,9	0,524

No es va trobar una correlació entre nivells anti-Ro52 i durada de l'interval QTc ( $r = -0,05$ ,  $p = 0,77$ ), nivells anti-Ro60 i QTc ( $r = -0,21$ ,  $p = 0,22$ ), nivells anti-Ro52 i interval PR ( $r = 0,13$ ,  $p = 0,44$ ), nivells anti-Ro60 i interval PR ( $r = -0,06$ ,  $p = 0,77$ ), nivells anti-Ro52 i durada del QRS ( $r = 0,14$ ,  $p = 0,49$ ), o nivells anti-Ro60 i durada del QRS ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,09$ ). Només en aquesta darrera variable es va observar una tendència a la significació estadística, però en tot cas es tractaria d'una correlació dèbil (Figura 25).



**Figura 25:** Gràfics de correlació entre variables.

Es varen voler comparar les variables electrocardiogràfiques i de Holter més rellevants en diferents etapes de progressió de malaltia (Taula 12). Per això es va comparar SLEDAI major versus menor de 4, SLEDAI major versus menor de 5 i SLICC de 1 a 4. No hi va haver diferències significatives en els següents paràmetres ECG i Holter mesurats: durada del QRS, durada del PR, interval QTc, freqüència cardíaca mínima, màxima i mitjana, variabilitat de la freqüència cardíaca, càrrega d'activitat ectòpica ventricular o supraventriculars, tal com mostra la Taula 12. Només es van observar entre les duracions del PR segons els estadis de SLICC (test d'ANOVA) essent numèricament superior en els estadis 3 i 4 però degut a la mostra molt molt reduïda d'aquests casos (n=1 en ambdós casos), aquesta diferència es considera deguda al atzar. De fet un comparant estadis menys severos (SLICC 0-2) amb estadis més avançats (SLICC 3-4) no hi havia diferències significatives ( $p = 0,22$ ), test de Student)

**Taula 12:** Variables electrocardiogràfiques i del Holter de 24h segons els diferents estadis de la malaltia. FC màx: mitjana de freqüències cardíques màximes en prova de Holter; FC mín: mitjana de freqüències mínimes en Holter; FC mitja: mitjana de freqüències cardíques mitges en Holter; PR: duració mitjana de l'interval PR en ECG; QRS: duració mitjana dels complexos QRS en ECG; QTc: duració mitjana dels intervals QT corregits en ECG; QTm: duració mitjana dels intervals QT mesurats en ECG. QRS, PR, QTm i QTc expressats en milisegons. FC màx, FC mitja i FC mín expressats en batecs per minut.

	SLEDAI ≥ 6 (n=11)	SLEDAI < 6 (n=134)	p	SLEDAI ≥ 5 (n=15)	SLEDAI < 5 (n=130)	p	SLICC 0 (n=108)	SLICC 1 (n=15)	SLICC 2 (n=10)	SLIC C 3 (n=1)	SLICC 4 (n=1)	p
<b>QRS</b>	90,1 ± 6,6	90,80 ± 9,1	0,82	87,8 ± 9,6	91,1 ± 8,7	0,12	91,4 ± 8,8	88,5 ± 6,6	89,9 ± 12,0	74,0	92,0	
<b>PR</b>	150,0 ± 11,8	146,1 ± 19,8	0,36	149,8 ± 11,0	146,2 ±19,9	0,62	147,8 ± 18,0	139,8 ± 22,5	135,1 ± 18,2	184,0	174,0	0,02
<b>FC màx</b>	131,5 ± 32,2	141,2 ± 19,4	0,14	137,4 ± 32,5	140,45 ± 18,9	0,65	139,2 ± 21,9	142,5 ± 15,8	148,1 ± 19,1	158,0	130,0	0,6
<b>FC mitja</b>	87,8 ± 9,6	78,53 ± 8,9	0,15	87,1 ± 17,8	78,3 ± 8,8	0,09	79,9 ± 10,6	81,9 ± 9,5	82,2 ± 8,0	67,0	55,0	0,09
<b>FC mín</b>	58,4 ± 8,5	52,9 ± 7,9	0,06	60,93 ± 12,8	53,4 ± 6,8	0,03	52,6 ± 6,9	55,5 ± 9,4	59,1 ± 14,7	49,0	51,0	0,17
<b>QTm</b>	381,1 ± 34,2	330,3 ± 134,7	0,7	373,71 ± 35,1	329,87 ± 136,2	0,23	333,2 ± 133,5	374,8 ± 28,7	279,0 ± 169,7	406,0	398,0	0,37
<b>QTc</b>	424,6 ± 24,8	420,8 ± 22,6	0,59	420,5 ± 25,3	421,1 ± 22,5	0,93	421,93 ± 21,0	420,0 ± 33,6	415,2 ± 20,0	403,0	436,0	0,77

#### 5.2.4. Altres troballes

No vàrem trobar diferències en la càrrega d'ectòpia ventricular o supraventricular durant el Holter de 24 hores obtinguda de pacients anti-Ro/SSA positius respecte dels negatius, ni tampoc es van trobar en els paràmetres de variabilitat de la freqüència cardíaca entre els dos grups (tTaula 13). Tot i que hi havia numèricament una càrrega substancialment superior d'ectòpia ventricular en els pacients anti-Ro/SSA positius, es tractava de dues mostres de diferent variances (heterocedàstica), seguint la prova de Levene i Bartlett, ja que en aquest grup hi havia pocs pacients amb un nombre elevat d'extrasístoles. Realitzant l'anàlisi sota aquest precepte, no hi havia diferències significatives en el test U de Mann-Whitney entre els dos grups ( $p=0.24$ ). Seguint els criteris de Lazzerini, et al.(114) mencionats prèviament, en els pacients de la nostra sèrie també hi havia més pacients amb elevada càrrega d'extrasistòlia ventricular (més de 720 extrasístoles en 24 h) entre el Ro/SSA positius 2 de 46 (4.3%) que en els negatius (0%), però aquesta diferència no va resultar estadísticament significativa ( $p=0.099$ ). Modificant el llindar d'extrasístoles ventriculars a  $>400$  es mantenia la no significació (3 de 46, 6.5% vs. 3 de 99, 3%,  $p=0.38$ ).

**Taula 13:** Altres paràmetres del Holter de 24h. \*: es mesura en nombre de batecs ectòpics per pacient i Holter. \*\* Tot i les aparents diferències, les mostres no eren de igual variances (test de Bartlett), pel que es perdia la significació. SDNN: desviació estàndard dels intervals R-R, rMSSD: arrel quadrada mitja de diferències successives entre intervals R-R adjacents, pNN50: percentatge d'interval adjacents que varien més de 50 milisegons.

<b>Altres paràmetres de Holter</b>			
	<b>Anti-Ro –</b>	<b>Anti-Ro +</b>	<b>p</b>
<b>Carrega de ritmes ectòpics en Holter de 24 h.</b>			
<b>Carrega d'ectòpia auricular (mitja <math>\pm</math> DE)*</b>	45,8 $\pm$ 224,4	53,9 $\pm$ 235,1	0,83
<b>Càrrega d'ectòpia ventricular (mitja <math>\pm</math> DE)*</b>	37,7 $\pm$ 101,9	141,7 $\pm$ 695,9	0,24**
<b>Càrrega d'ectòpia ventricular <math>&gt;720/24h</math> (%)</b>	0	4,3	0,099
<b>Càrrega d'ectòpia ventricular <math>&gt;400/24h</math> (%)</b>	6,5	3	0,38
<b>Paràmetres de variabilitat de freqüència cardíaca en Holter de 24h,</b>			
<b>SDNN (mseg)</b>	121,9 $\pm$ 36,1	126,6 $\pm$ 36,9	0,54

<b>rMSSD (mseg)</b>	30,1 ± 13,9	26,9 ± 11,8	0,18
<b>pNN50 (%)</b>	6,8 ± 6,5	5,2 ± 5,3	0,18

La Taula 14 recull les troballes ecocardiogràfiques, la majoria de poca rellevància clínica i sense diferències entre els grups. Tampoc es van observar diferències entre grups en les mides mitjanes de les cavitats cardíques, els gruixos de les parets ventriculars i la fracció d'ejecció del ventricle esquerre.

**Taula 14:** Diferència de paràmetres ecocardiogràfics segons la positivitat anti-Ro/SSA. DVEFD, diàmetre ventricular esquerre al final de la diàstole; DVEFS, diàmetre ventricular esquerre al final de la sístole; SIV, gruix del septe interventricular en diàstole; PP, gruix de paret posterior a la diàstole; FEVE, fracció d'ejecció del ventricle esquerre; DAE, diàmetre auricular esquerre; VAE, volum auricular esquerre.

<b>Dades ecocardiogràfiques</b>			
	<b>Anti-Ro -</b>	<b>Anti-Ro +</b>	<b>p</b>
DVEFD mm	44,64 ± 4,7	45,43 ± 4,2	0,330
DVEFS, mm	27,89 ± 3,5	28,41 ± 3,8	0,413
SIV, mm	9,54 ± 1,5	9,48 ± 1,5	0,827
PP, mm	9,04 ± 1,3	9,00 ± 1,3	0,861
FEVE, %	65,1 ± 4,6	64,76 ± 5,1	0,655
DAE, mm	33,73 ± 4,4	34,11 ± 4,8	0,642
VAE, cm <sup>3</sup>	23,00 ± 6,4	21,53 ± 4,5	0,216





## 6. DISCUSSIÓ

### 6.1. Autoimmunitat i bloqueig auriculoventricular d'etiologia desconeguda en adults: el paper dels anticossos anti-Ro/SSA

Diferents autoanticossos s'han identificat com a responsables etiològics de diversos trastorns del ritme en pràctica clínica en humans. De tots ells, els anticossos anti-Ro/SSA són els més freqüentment associats a bloqueig AV. Tot i que la presència d'alteracions asimptomàtiques de l'electrocardiograma pot arribar fins al 62% en pacients amb malalties reumatològiques (120) i s'han observat trastorns de la conducció AV de diferents graus en els electrocardiogrames de pacients amb malalties reumàtiques (82), la troballa de bloqueig AV avançat fins el punt que requereixi implantació de marcapassos és molt infreqüent.(121) Segons el nostre coneixement, només s'ha informat de una trentena de pacients a tot el món amb un bloc AV complet i malalties del teixit connectiu en què es va analitzar específicament la presència de l'anticòs anti-Ro/SSA; la majoria d'aquests pacients presentaven una positivitat circulant d'anti-Ro/SSA elevada (al voltant del 80%).(121) Els símptomes cardíacs van precedir o es van trobar de forma aïllada respecte a la participació d'altres òrgans diana en només 4 d'aquests pacients. Més important encara, la teràpia immunosupressora va ser eficaç en 4 dels vuit pacients en què es va intentar.

El mecanisme patogènic més reconegut mitjançant el qual els anticossos anti-Ro/SSA poden afectar el sistema de conducció cardíac en l'adult és la interferència amb els canals de calci, que provoca la inhibició dels corrents iònics. (79) Una intervenció ràpida immunomoduladora podria produir una recuperació completa d'una situació potencialment mortal, tal com s'ha descrit prèviament.(79) La baixa incidència reportada del bloc AV complet en pacients amb malalties reumàtiques podria ser deguda a una baixa incidència real d'aquest fenomen, però també pot ser deguda a la manca d'una recerca més exhaustiva de causes autoimmunes en pacients amb bloc AV inexplicable, fins i tot incloent els pacients sense antecedents o sospita de malaltia autoimmune.

Les limitacions d'aquets estudi son les pròpies les de tots els anàlisis retrospectius i la manca d'informació sobre pacients morts i de pacients perduts del seguiment. A més, la capacitat, les tècniques i la precisió del diagnòstic de malalties cardíques estructurals poden haver canviat entre durant el període d'estudi. Una altre limitació es que es varen excloure pacients majors de 50 anys en un esforç per evitar casos de degeneració senil idiopàtica del sistema de conducció, que s'incrementen de forma exponencial a partir d'aquesta edat i podrien disminuir molt considerablement la possibilitat de detectar altres causes competitives.

En resum, les nostres dades, recollides a partir d'una sèrie de marcapassos retrospectiva de 25 anys, suggereixen que s'hauria d'excloure malalties autoimmunes en adults amb bloc AV complet d'etiologia desconeguda. Realitzar una prova de determinació dels anticossos ANA i anti-Ro/SSA podria ser una eina útil per a la caracterització de pacients adults amb bloc AV amb causa desconeguda.

## **6.2. Utilitat del cribatge cardíac en pacients amb lupus eritematós sistèmic i presència d'anticossos anti-Ro/SSA**

En aquesta població de pacients consecutius amb LES sense malaltia cardíaca prèvia, no hem trobat diferències en les variables de conducció o repolarització electrocardiogràfica mesurades mitjançant ECG en repòs i monitorització Holter entre aquells amb anticossos anti-Ro/SSA elevats i els que no. A més, altres característiques específiques de LES com el dany orgànic, l'activitat de la malaltia, els tractaments i els anticossos concomitants no es van identificar com a marcadors d'alteracions cardíques associades.

Des de la primera descripció del possible vincle entre la malaltia connectiva i el bloqueig cardíac en adults,(122) 17 articles han descrit sèries de casos amb poc menys de 30 pacients. (121) La presència quasi anecdòtica de casos a la literatura mèdica pot estar relacionada no només amb una incidència realment baixa del fenomen, sinó també amb la manca de sospita dels metges que consideren que les malalties reumàtiques autoimmunes no són una causa àmpliament acceptada d'arrítmies en adults.

Pel que sabem, sis estudis (82)(103)(107)(104)(105)(106) han avaluat les alteracions de la conducció en pacients amb malalties autoimmunes i han produït resultats heterogenis (Taula 5). Quatre dels sis són estudis de control de casos i els altres són estudis observacionals retrospectius sense comparadors, amb poblacions d'estudi que oscil·len entre 33 i 130 pacients amb LES, SSp, PM/DM o MITC. Tots els investigadors van realitzar un ECG en repòs de 12 derivacions per avaluar els defectes de la conducció cardíaca. Només dos estudis (curiosament, els més antics) van identificar una correlació entre autoanticòs i bloqueig cardíac. (5)(20)

L'escàs nombre de pacients en aquests estudis limita llur capacitat per obtenir conclusions definitives. Una altra limitació potencial és la mesura d'un sol ECG en repòs per avaluar la conducció atrio-ventricular, tenint en compte la possibilitat d'un fenomen de naturalesa canviant o intermitent. A més, només dues de les sis publicacions van descartar trastorns cardíacs secundaris mitjançant exàmens físics específics o exàmens complementaris, com ara l'ecocardiografia. Finalment, en la majoria d'aquests estudis, no es va informar de la ingesta simultània de fàrmacs que poguessin interferir amb la conducció cardíaca. A més, es tracta d'un estudi transversal en què es van incloure pacients en diferents etapes de la malaltia, amb una dispersió considerable (temps mitjà des del diagnòstic 12,8 anys, desviació estàndard 7,2 anys). El fet que s'exclouessin els pacients amb una malaltia cardíaca anterior o possibles noves troballes d'alteracions cardíacques estructurals podria haver introduït un biaix de selecció, però volíem assegurar-nos que, si hi havia diferències electrocardiogràfiques entre pacients amb o sense anticossos anti-Ro/SSA, aquestes es poguessin relacionar amb la presència d'anticossos en comptes de ser secundaris a malalties del cor o fàrmacs; en qualsevol cas, només es va excloure un pacient per malaltia cardíaca subjacent.

El nostre estudi reuneix el major nombre de pacients amb LES que tenen positivitat per anticossos Anti-Ro/SSA publicat fins a la data. A més, els pacients amb malalties cardíacques prèvies i els que prenen fàrmacs que podrien alterar les propietats de conducció van ser exclosos de l'estudi. Vam incloure un estudi Holter de 24 hores per augmentar les possibilitats

de detectar possibles anomalies intermitents. A més, es va afegir un estudi ecocardiogràfic per excloure altres malalties estructurals del cor.

Fins a un 62% de pacients amb connectivopaties poden presentar alteracions electrocardiogràfiques asimptomàtiques(120), i s'han observat trastorns de conducció AV de diversos graus en els electrocardiogrames de pacients amb malalties reumàtiques de molt diversa etiologia, en alguns casos rars en forma de bloqueig AV complet (123) i ocasionalment amb necessitat de implant de marcapassos (121). Segons el nostre coneixement, 27 pacients s'han comunicat a la literatura a tot el món amb bloqueig AV complet i malalties del teixit connectiu en què es va testar específicament l'anticòs anti-Ro/SSA; la majoria d'aquests pacients presentaven positivitat anti-Ro/SSA circulant. Els símptomes cardíacs van precedir o es presentaven de forma aïllada respecte a l'afectació d'altres òrgans diana en només 4 d'aquests pacients. És destacable que la teràpia immunosupressora va ser efectiva en la majoria de pacients en els quals es va intentar aquest tractament.

El mecanisme patògen més reconegut pel qual els anticòs anti-Ro/SSA poden afectar el sistema de conducció en els adults és desconegut. La hipòtesi principal podria ser la interferència amb els canals de calci, provocant la inhibició dels mateixos, tal com s'ha observat en alguns estudis experimentals (61).

S'ha observat que una intervenció immunosupressora ràpida podria produir una recuperació completa d'una situació potencialment mortal(79)(2), la qual cosa podria reforçar la recomanació d'una actitud proactiva de realització de proves diagnòstiques de cara a descartar l'etiologia autoimmunitària en trastorns del ritme d'origen desconegut. De fet, a baixa taxa de casos reportats de bloqueig AV complet en pacients amb malalties reumàtiques podria ser deguda a una veritable baixa incidència d'aquest fenomen, però també podria ser parcialment atribuïble a una baixa sospita de la implicació de causes autoimmunitàries en pacients

amb bloc AV no explicat, sobretot en pacients sense antecedents ni sospita de malaltia autoimmune.

### 6.3. Canalopaties autoimmunes

En absència de defectes cardíacs estructurals, la presència de mutacions en gens que codifiquen canals iònics de membrana cardíacs formen un grup de malalties arritmogèniques heretades, que representen una proporció significativa dels casos d'etiologia desconeguda y sense troballes autòpsiques. El terme *canalopatia cardíaca* s'utilitza actualment per designar un grup de síndromes mediatos genèticament, i que inclou la síndrome QT llarg, la síndrome de QT curt, la síndrome de Brugada, la taquicàrdia ventricular polimòrfica catecolaminèrgica, la síndrome de repolarització precoç, la fibril·lació ventricular idiopàtica i la malaltia de conducció cardíaca progressiva (malaltia de Lenegre). Tots aquests trastorns són causats per la disfunció (pèrdua o guany de funció) de canals iònics específics de cardiomiòcits, que es tradueixen en una alteració del potencial d'acció cardíaca. Aquestes anomalies elèctriques condueixen a una susceptibilitat augmentada a desenvolupar arrítmies, síncope o mort sobtada cardíaca en presència d'un cor estructuralment normal.

Per altra banda, els pacients amb malalties del teixit connectiu presenten un augment significatiu del risc de mort sobtada d'origen incert (124). En els darrers anys s'ha suggerit un possible paper de certs anticossos sobre l'aparició de les alteracions de la conducció cardíaca i la repolarització. Tot i que se sap que el bloqueig atrioventricular complet (BAV) congènit en els fetus està relacionat amb el pas transplacentari d'anticossos anti-Ro/SSA, aquesta relació es considera anecdòtica després del naixement. Malgrat això, en els darrers anys s'ha produït simultàniament a la publicació de nous casos de BAV en adults amb malalties del teixit connectiu, juntament amb noves hipòtesis versemblants sobre una possible patogènia mediada per anticossos que posa de manifest la possibilitat de que el tractament immunosupressor en aquests pacients pugui impedir la necessitat d'estimulació permanent.

Diferents autoanticossos han estat implicats en l'etiologia de diversos trastorns del ritme; essent els anticossos anti-Ro/SSA els més freqüentment associats a bloqueig AV.

El terme “*canalopatia mediada per anticossos*” per denominar aquests trastorns adquirits amb etiologia autoimmune es va utilitzar per primera vegada l’any 1997(125) per descriure una forma de neuromiotonia adquirida (síndrome de Isaac), en la qual anticossos específics alteren el funcionament de canals de potassi dependents de voltatge al sistema nerviós central. Un altre exemple és la síndrome d’Eaton-Lambert, que és una forma de miastènia d’origen paraneoplàsic en el qual es formen anticossos contra canals de calci dependents de voltatge pre-sinàptics a la unió neuromuscular. En les canalopaties autoimmunes que afecten el sistema nerviós central, els pacients solen respondre bé a immunoteràpies que redueixen els nivells dels autoanticossos patogènics i poden tenir un bon pronòstic, especialment si es diagnostiquen i es tracten precoçment i no són paraneoplàstiques.

A nivell cardíac, el terme “canalopatia autoimmune”, juntament amb el de “canalopatia inflamatòria” i “canalopatia induïda per fàrmacs” va ser encunyat per primera vegada per Lazzarini l’any 2018,(126) per distingir les canalopaties hereditàries "clàssiques", relacionades amb mutacions genètiques, de les formes adquirides.

La canalopatia autoimmune més reconeguda i prevalent és el bloqueig cardíac congènit, un trastorn de la conducció que afecta el node AV fetal, en un cor estructuralment normal, a causa del pas transplacentar d’anticossos anti-Ro/SSA. Malgrat els esforços repetits de diversos investigadors, l’etiologia del bloqueig cardíac relacionat amb les malalties del teixit connectiu no es clara.

Bona part d’aquesta tesi s’ha dedicat a presentar evidències de que aquests trastorns podrien estar en relació a autoanticossos que interaccionen amb el sistema de conducció, com sí que s’ha demostrat àmpliament que passa en embrions exposats a anti-Ro/SSA materns

(particularment anti-Ro/SSA-52kD). Aquests anticossos interactuen bloquejant els canals de calci de tipus L i T del sistema de conducció fetal.

Hi ha diverses observacions que podrien suggerir que aquests auto-anticossos també poden ser arritmogènics per als adults, almenys en alguns casos:

- Hi ha una proporció elevada de positivitat per aquests anticossos en casos reportats d'adults joves amb trastorns de conducció no atribuïbles a altres causes aparents
- S'ha observat en repetides ocasions una resposta favorable al tractament immunosupressor amb glucocorticoides, amb restauració de la fisiologia del sistema de conducció cardíaca.
- Treballs d'altres grups han observat la relació entre anticossos anti-Ro/SSA i un altre efecte electrofisiològic: efectes sobre l'allargament de la repolarització

Les limitacions a aquesta hipòtesi etiopatogènica s'han de tenir en consideració:

- No explica els casos de BAV sense detecció d'anticossos anti-Ro/SSA
- En població afecta de malalties reumàtiques, la presència d'anti-Ro/SSA no s'ha associat nítidament amb trastorns de conducció asimptomàtics en els estudis realitzats, inclòs el nostre.(127)

Existeixen, a més, hipòtesis alternatives, una d'elles es el paper de la inflamació miocardiàca no mediada per anticossos com a causa de BAV, un altra la malaltia oclusiva de l'artèria del node secundària a vasculitis o cardiopatia isquèmica oculta. Cap d'aquestes hipòtesis ha estat provada. Els efectes adversos de la medicació també podrien provocar alteració de la conducció cardíaca: per exemple, els antipalúdics, utilitzats freqüentment en aquestes patologies, s'han associat amb miocardiopatia i trastorn de conducció.(128) Alguns autors han atribuït a aquests fàrmacs l'aparició de bloqueig cardíac en alguns pacients,(90) però en molts altres casos aquesta medicació no estava present.



#### 6.4. Causes de bloqueig auriculo-ventricular en adults joves

Tenint en compte les dades descrites a la literatura, i resumides en el capítol introductori, i la nostra pròpia experiència, els pacients adults joves que presenten un bloqueig cardíac de causa no aclarida requereixen una avaluació exhaustiva ja que les possibles etiologies són múltiples, de diagnòstic sovint complexa i probablement estan infradiagnosticades a l'actualitat. Un diagnòstic més acurat pot permetre un tractament precoç que pugui revertir la situació en alguns casos, detectar altres malalties potencialment greus i ajudar a conèixer millor la incidència real dels trastorns de conducció cardíaca en les malalties sistèmiques.

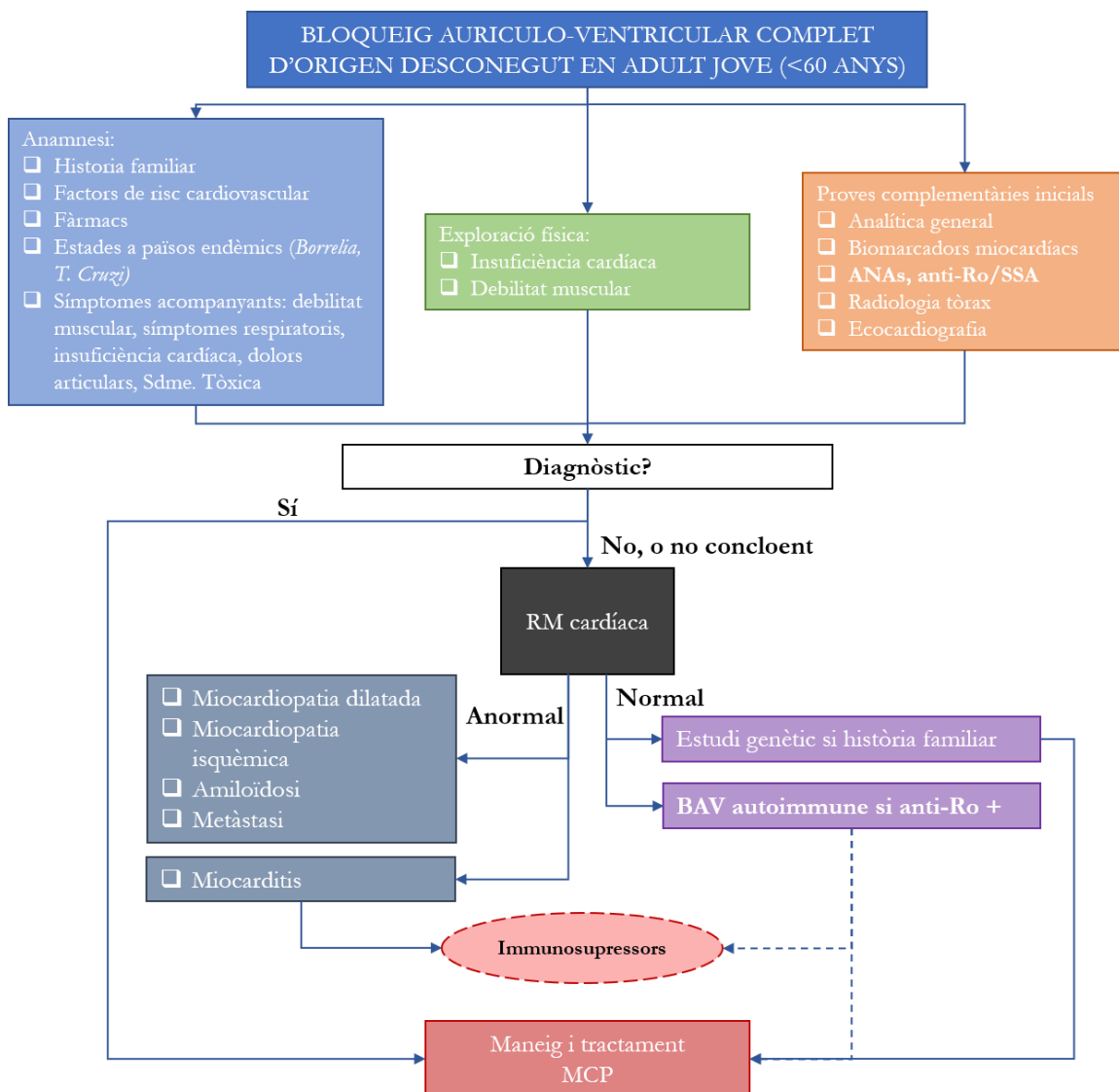
La Taula 15 resumeix la majoria de causes de bloqueig cardíac aquí exposades i que es poden produir en pacients adults joves, especificant la seva prevalença estimada, dades clíniques que poden orientar la sospita diagnòstica, dades de localització per ECG, reversibilitat i resposta al tractament immunosupressor

**Taula 15:** Causes de BAV, prevalença, dades clíniques, mitjans diagnòstics, localització ECG, reversibilitat i resposta a glucocorticoides.

Causa	Prevalença	Epidemiologia	Clínica associada	Diagnòstic	Reversibilitat	Resposta a corticoides	Localització del bloqueig
<b>M. de Lenegre</b>	Desconeguda	Casos familiars	Rarament Sdme. Brugada	Estudi genètic	-	-	Infra i supra-His
<b>Cardiopatia isquèmica</b>	Fins 40% de BAV crònic	Factors de risc cardiovascular	Angina, insuficiència cardíaca (IC)	Coronariografia RM	-	-	Infra i supra-His
<b>Miocardio-paties</b>	Infreqüent	Agrupació familiar	IC	RM Estudi genètic	-	-	Infra i supra-His
<b>Miocarditis víriques</b>	~ 2%	Edats joves	IC	Biomarcadors RM Biòpsia miocardiàca	++	+	Infra-His
<b>M. de Lyme</b>	~ 10%	Zones endèmiques per Borrelia	Lesió cutània	ELISA	++ (antibiòtic)	-	Supra-His
<b>M. de Chagas</b>	~ 1%	Zones endèmiques per T. cruzi	Taquicàrdies ventriculars, IC	Serologia	-	-	Infra i supra-His
<b>Miopaties</b>	Primer grau ~ 25% Complet ~ 5%	Historia familiar	Neuro-motora	EMG	-	-	Infra-His
<b>Sarcoïdosi</b>	25-65%	Països asiàtics	Nòduls pulmonars Uveïtis	FDG-PET +++ RM ++ Biòpsia endomiocardiàca / biòpsia extracardiàca	+	+	Supra-His
<b>Amiloidosi</b>	25-45%	Afectació multi orgànica	Miocardiopatia restrictiva Baixos voltatges	RM FDG-PET Biòpsia	-	-	Infra-His
<b>Metàstasi</b>	Molt rar		Sdme tòxica	RM, TC	-	-	Infra-His
<b>M. reumàtiques</b>	Rar	Dones	Artritis Serositis	Estudi immunològic	++	++	Infra i supra-His

## 6.5. Incorporació de nous esquemes diagnòstics

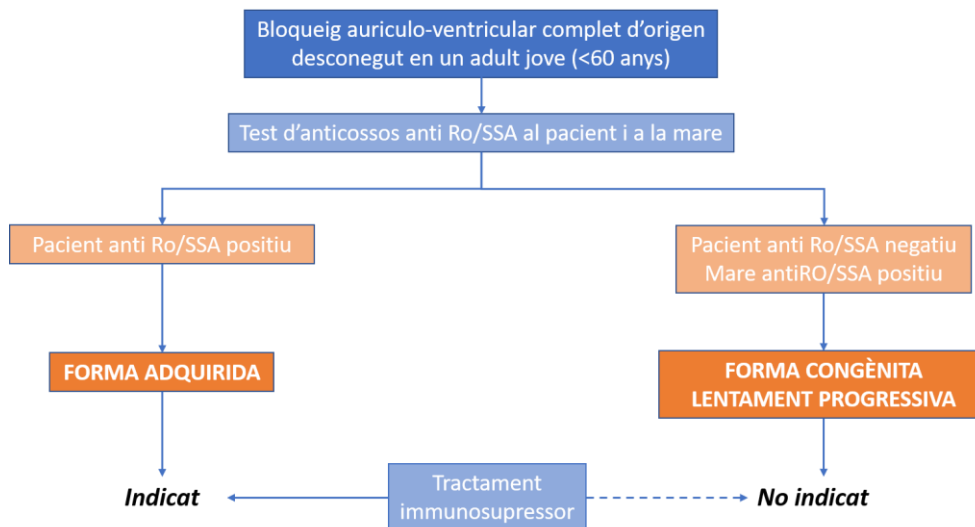
Malgrat que les causalitat no està definitivament establerta amb les dades actuals, creiem que la determinació d'anticossos anti-Ro/SSA està justificada en tot pacient adult jove (menor de 60 anys) que presenti un BAV de causa inexplicada com a part de les proves diagnòstiques inicials (Figura 26). La sospita diagnòstica augmenta en el gènere femení, en antecedents de malalties reumàtiques, en símptomes sistèmics com artritis i serositis, i en una milloria amb teràpia immunosupressora (que també es pot donar en miocarditis víriques i en la sarcoïdosi).



**Figura 26:** *Algorisme proposat pel diagnòstic etiològic de BAV de causa inexplicada en adults joves.*

Les dades disponibles suggereixen 2 possibles formes de bloqueig AV secundari a anti-Ro/SSA en adults: una forma adquirida i una forma congènita progressiva tardana. En la forma adquirida, que es caracteritza per la presència d'anti-Ro / SSA en el subjecte afectat, el defecte de conducció podria estar relacionat amb la inhibició electrofisiològica directa dels canals de calci mediat per autoanticossos dels canals de calci als cardiomiòcits. En canvi, en la forma congènita progressiva tardana, hi hauria un dany estructural establert prenatalment d'origen immunitari amb un empitjorament posterior independent de l'anticòs amb els canvis de l'edat (teoria del "second hit"). En conseqüència, en aquests últims pacients no es poden detectar anti-Ro/SSA mentre les seves mares serien seropositives. Per tant, s'espera un potencial de recuperació del tractament immunosupressor només per a la forma adquirida. La forma congènita progressiva tardana, en canvi, seria molt difícil de detectar donat que no es coneixen habitualment els antecedents reumatològics materns dels pacients.

L'impacte epidemiològic de l'associació anti-Ro/SSA en el BAV dels adults probablement és superior al que s'esperava, per una banda perquè aquests pacients són sovint asimptomàtics per altres manifestacions de malaltia autoimmune i, per tant, són difícils d'identificar. Els estudis retrospectius de població disponibles indiquen que les dues formes, considerades globalment, poden representar com a mínim el 20% de tots els casos de bloqueig AV de tercer grau aïllat d'origen desconegut en adults (un 10% aproximadament de cada forma). Per tant, s'ha de subratllar la importància de considerar aquesta possibilitat en pacients amb bloqueig AV idiopàtic. De fet, el buscar específicament anti-Ro/SSA tant en el pacient com en la mare, independentment de la presència de malalties autoimmunes, podria produir beneficis per a la forma adquirida com a resultat d'un tractament immunosupressor precoç (Figura 27). Tenint en compte que els estudis clínics disponibles són limitats, es podria plantejar una investigació multicèntrica que registrés un nombre significatiu de casos, valorant incloure també possiblement pacients amb BAV de primer o segon grau d'origen desconegut, per tal d'intentar una respostes més definitives sobre aquest tema.



**Figura 27:** *Algorisme proposat pel maneig dels pacients amb sospita de BAV secundari a anti-RO/SSA.*

## 6.6. Cribratge en asimptomàtics

S'ha especulat amb la possibilitat de que pacients amb malalties autoimmunes del teixit connectiu que presentin positivitat per anticossos anti-Ro/SSA es puguin beneficiar d'un cribratge cardiològic per detectar trastorns de la conducció o de la repolarització cardíaca en fase pre-simptomàtica. En el nostre estudi de 145 pacients amb LES sotmesos a ecocardiografia, registre electrocardiogràfic de 12 derivacions en repòs i monitorització electrocardiogràfica mitjançant aparell de Holter durant 24 hores, no es va poder establir que els pacients portadors d'aquests anticossos tinguessin significativament més alteracions que els pacients sero-negatius. Aquesta conclusió coincideix amb la majoria d'estudis similars previs, però es contradiu amb alguns altres més inicials. Tot i així sembla raonable la realització d'un ECG basal i amb certa periodicitat o davant de símptomes sospitosos com inestabilitat, empitjorament brusc de la capacitat funcional o síncope.



## 7. CONCLUSIONS

1. El bloqueig cardíac complet és una arrítmia poc freqüent en adults joves però s'ha relacionat amb un repertori ampli d'agents etiològics, alguns dels quals son poc coneguts i podrien ser reversibles.
2. Tot i que els efectes arritmogènics resultants són rars, es plausible que el teixit de conducció cardíaca en adults sigui vulnerable a anticossos anti-Ro/SSA, contràriament al que es pensava anteriorment, i provocar trastorns de la conducció i la repolarització.
3. L'etiologia autoimmune mediada per anticossos anti-Ro/SSA podria ser la responsable d'aproximadament un 10% dels casos de bloqueig cardíac en adults joves en que s'hagin descartat altres causes.
4. Amb un nombre creixent de casos publicats, s'hauria de considerar la prova d'anticossos anti-Ro/SSA en adults amb bloqueig cardíac complet, una vegada excloses les causes estructurals, farmacològiques i electrofisiològiques, fins i tot en absència d'una malaltia del teixit connectiu establerta.
5. En canvi, el cribratge electrocardiogràfic i la monitorització ambulatoria del ritme cardíac d'adults amb malalties del teixit connectiu asimptomàtics que presentin positivitat per anti-Ro/SSA no sembla un requeriment necessari amb les dades actuals.

## 8. LÍNIES DE RECERCA FUTURES

- La nostre recerca prospectiva es va centrar en una cohort de pacients amb lupus eritematós sistèmic. Seria convenient verificar si aquests resultats es reproduïxen en altres malalties autoimmunes reumatològiques que també s'han implicat amb trastorns de la conducció i la repolarització cardíques, especialment la síndrome de Sjögren primària per la seva prevalença.
- El bloqueig cardíac congènit es causat principalment per anticossos anti-Ro/SSA, però també s'ha descrit la seva possible relació amb altres anticossos, com anti-SM o anti-RNP. Queda per dilucidar el rol d'aquests anticossos en la fisiopatologia del bloqueig cardíac de l'adult.
- S'ha observat que la repolarització cardíaca pot alterar-se en presència de anti-Ro/SSA. La recerca d'aquesta relació és limitada i escassa. Es podria investigar, per exemple, una major presència d'aquests anticossos en pacients amb arrítmies secundàries a QT llarg.
- Considerar la creació d'una xarxa d'investigació cooperativa per integrar dades clíniques d'altres hospitals i centres públics de recerca, basada en eines bioinformàtiques, que permeti ampliar la recerca de casos de trastorns de conducció cardíaca d'etiologia no filiada.





## 9. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Seco M, Andrés O RG. Diccionario del español actual. Madrid: Aguilar; 1999.
2. Santos-Pardo I, Martínez-Morillo M, Villuendas R, Bayes-Genis A, Irene Santos-Pardo MD, Melania Martínez-Morillo MD, et al. Anti-Ro Antibodies and Reversible Atrioventricular Block. *N Engl J Med*. 2013;368(11):1033–44.
3. Kong MH, Fonarow GC, Peterson ED, Curtis AB, Hernandez AF, Sanders GD, et al. Systematic review of the incidence of sudden cardiac death in the United States. Vol. 57, *Journal of the American College of Cardiology*. 2011. p. 794–801.
4. Barra SNC, Providância R, Paiva L, Nascimento J, Marques AL. A review on advanced atrioventricular block in young or middle-aged adults. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(11):1395–405.
5. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th ed. ELSEVIER, editor. Philadelphia,; 2018.
6. Fuster V, Harrington R, Narula J, Eapen Z. The heart. 14th ed. Vol. 2, McGraw-Hill. New York; 2017.
7. LENEGRE J. ETIOLOGY AND PATHOLOGY OF BILATERAL BUNDLE BRANCH BLOCK IN RELATION TO COMPLETE HEART BLOCK. *Prog Cardiovasc Dis*. 1964 Mar;6:409–44.
8. Lev M. The pathology of complete atrioventricular block. *Prog Cardiovasc Dis*. 1964 Jan;6(4):317–26.
9. Stéphan E, Aftimos G, Allam C. Familial fascicular block: Histologic features of Lev's disease. *Am Heart J*. 1985 Jun 1;109(6):1399–401.
10. Kovach JR, Benson DW. Conduction Disorders and Nav1.5. *Card Electrophysiol Clin*. 2014;6(4):723–31.
11. Kyndt F, Probst V, Potet F, Demolombe S, Chevallier JC, Baro I, et al. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada

- syndrome in a large French family. *Circulation*. 2001;104(25):3081–6.
12. Davies MJ, Redwood D, Harris A. Heart Block and Coronary Artery Disease. *Br Med J*. 1967;3:342–3.
  13. Ginks W, Sutton R, Siddons H, Leatham A. Unsuspected coronary artery disease as cause of chronic atrioventricular block in middle age. *Br Hear J*. 1980;44:699–702.
  14. Yesil M, Arikan E, Postaci N, Bayata S, Yilmaz R. Locations of coronary artery lesions in patients with severe conduction disturbance. *Int Heart J*. 2008;49(5):525–31.
  15. Omeroglu SN, Ardal H, Erdogan HB, Eren E, Erentuğ V, Balkanay M, et al. Can revascularization restore sinus rhythm in patients with acute onset atrioventricular block? *J Card Surg*. 2005;20(2):136–41.
  16. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, et al. Missense Mutations in the Rod Domain of the Lamin A/C Gene as Causes of Dilated Cardiomyopathy and Conduction-System Disease. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1715–24.
  17. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, Grasso M, Negri A, Diegoli M, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: A lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):981–90.
  18. Taylor MRG, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(5):771–80.
  19. MacLeod HM, Culley MR, Huber JM, McNally EM. Lamin A/C truncation in dilated cardiomyopathy with conduction disease. *BMC Med Genet*. 2003;4.
  20. Lewy P, Leroy G, Haiat R, Halphen C, Kerrad L, Sander M, et al. [Kearns-Sayre syndrome. A rare indication for prophylactic cardiac pacing]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1997 Jan;90(1):93–7.
  21. Nakashima H, Honda Y, Katayama T. Serial Electrocardiographic Findings in Acute Myocarditis. *Intern Med*. 1994;33(11):659–66.

22. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schönian U, Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz*. 2000 May;25(3):279–85.
23. Ogunbayo GO, Elayi SC, Ha LD, Olorunfemi O, Elbadawi A, Saheed D, et al. Outcomes of Heart Block in Myocarditis: A Review of 31,760 Patients. *Hear Lung Circ*. 2019;28(2):272–6.
24. Uemura A, Morimoto SI, Hiramitsu S, Hishida H. Endomyocardial biopsy findings in 50 patients with idiopathic atrioventricular block: Presence of myocarditis. *Jpn Heart J*. 2001;42(6):691–700.
25. Batra AS, Epstein D, Silka MJ. The clinical course of acquired complete heart block in children with acute myocarditis. *Pediatr Cardiol*. 2003;24(5):495–7.
26. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475–87.
27. Oflazer P. Giant cell myositis and myocarditis revisited. *Acta Myol*. 2020;39(4):302–6.
28. Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2011;4(3):303–9.
29. Mariani M, Pagani M, Inserra C, De Servi S. Complete atrioventricular block associated with toxoplasma myocarditis. *Europace*. 2006;8(3):221–3.
30. Salvi A, Della Grazia E, Silvestri F, Camerini F. Acute rickettsial myocarditis and advanced atrioventricular block: diagnosis and treatment aided by endomyocardial biopsy. *Int J Cardiol*. 1985 Apr;7(4):405–9.
31. Mayer W, Kleber FX, Wilske B, Preac-Mursic V, Maciejewski W, Sigl H, et al. Persistent atrioventricular block in Lyme borreliosis. *Klin Wochenschr*. 1990 Apr;68(8):431–5.
32. Uzomah UA, Rozen G, Hosseini M, Shaqdan A, Ledesmaid PA, Yu X, et al. Incidence of carditis and predictors of pacemaker implantation in patients hospitalized with Lyme disease. 2021;

33. Elizari M V, Chiale PA. Cardiac arrhythmias in Chagas' heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1993 Oct;4(5):596–608.
34. Rojas LZ, Glisic M, Pletsch-Borba L, Echeverría LE, Bramer WM, Bano A, et al. Electrocardiographic abnormalities in Chagas disease in the general population: A systematic review and meta-analysis. 2018;
35. Degtiarova G, Gheysens O, Van Cleemput J, Wuyts W, Bogaert J. Natural evolution of cardiac sarcoidosis in an asymptomatic patient: A case report. *Eur Hear J - Case Reports.* 2019;3(3).
36. Banba K, Kusano KF, Nakamura K, Morita H, Ogawa A, Ohtsuka F, et al. Relationship between arrhythmogenesis and disease activity in cardiac sarcoidosis. *Hear Rhythm.* 2007 Oct;4(10):1292–9.
37. Tan JL, Fong HK, Birati EY, Han Y. Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2019 Feb;123(3):513–22.
38. Yoshida Y, Morimoto S, Hiramitsu S, Tsuboi N, Hirayama H, Itoh T. Incidence of cardiac sarcoidosis in Japanese patients with high-degree atrioventricular block. *Am Heart J.* 1997 Sep;134(3):382–6.
39. Kaida T, Inomata T, Minami Y, Yazaki M, Fujita T, Iida Y, et al. Importance of early diagnosis of cardiac sarcoidosis in patients with complete atrioventricular block. *Int Heart J.* 2018;59(4):772–8.
40. Sugishita K, Togashi Y, Aizawa A, Asakawa M, Usui S-I, Ito N, et al. Postpartum Complete Atrioventricular Block Due to Cardiac Sarcoidosis Steroid Therapy Without Permanent Pacemaker.
41. Saad Shaukat MH, Fahad F, Weinreb D, Torosoff M. Systemic sarcoidosis presenting as complete heart block in a patient with normal chest radiography. *BMJ Case Rep.* 2019 Mar;12(3).
42. Kato Y, Morimoto S, Uemura A, Hiramitsu S, Ito T, Hishida H. Efficacy of corticosteroids in sarcoidosis presenting with atrioventricular block. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG.* 2003 Jun;20(2):133–7.
43. Sadek MM, Yung D, Birnie DH, Beanlands RS, Nery PB. Corticosteroid therapy for

- cardiac sarcoidosis: A Systematic review. Vol. 29, Canadian Journal of Cardiology. Elsevier; 2013. p. 1034–41.
44. Romero-Menor C, López-Gómez D, Iráculis E, García F, Sabaté X, Esplugas E. Bloqueo auriculoventricular completo y taquicardia ventricular polimorfa como manifestación inicial de amiloidosis secundaria. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52(12):1157–8.
  45. John KJ, Mishra AK, Iyyadurai R. A case report of cardiac amyloidosis presenting with chronic pericardial effusion and conduction block. Vol. 3, *European heart journal. Case reports.* 2019. p. 1–7.
  46. John R. Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2018;9(3):3051–7.
  47. Ho RT, Decaro M. Atrio-ventricular block from metastatic lung cancer to the aortic root. *IMAGES Electrophysiol.*
  48. Cho JY, Kim KH, Park H, Yoon HJ, Park JC. Complete atrioventricular block as an initial manifestation of recurrent oral cavity cancer: a case report.
  49. Shi X, Liang Z, Li J, Guo J, Shan Z, Wang Y. Radiofrequency ablation of metastatic chondrosarcoma-associated refractory ventricular tachycardia originating from the right ventricular outflow tract: A case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2016 Sep;12(3):1803–8.
  50. Fine G, Morales AR. Mesothelioma of the atrioventricular node. *Arch Pathol.* 1971 Dec;92(6):402–8.
  51. Liu S. Primary Lymphoma of the Heart: A Case Report of Surgical Treatment and Review of the Literature. 2019;
  52. PORTER GA, BERROTH M, BRISTOW JD. Primary rhabdomyosarcoma of the heart and complete atrioventricular block. A case report and review of the literature. *Am J Med.* 1961 Nov;31:820–7.
  53. Brucato A, Jonzon A, Friedman D, Allan LD, Vignati G, Gasparini M, et al. Proposal for a new definition of congenital complete atrioventricular block. *Lupus.* 2003 Jun 2;12(6):427–35.

54. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):301–12.
55. Anderson RH, Wenick AC, Losekoot TG, Becker AE. Congenitally complete heart block. Developmental aspects. *Circulation*. 1977 Jul;56(1):90–101.
56. Van den Heuvel GCJ. Die ziekte van Stokes-Adams en een geval van aangeboren hart block. Groningen; 1908.
57. Morquio L. Sur une maladie infantile et familiale caracterisee par des modifications permanentes du pouls des attaques syncopales et eptileptiformes et la mort subite. *Arch Med Infant* 1901. 1901;(4):467–9.
58. Hull D, Binns BAO, Joyce D. Congenital heart block and widespread fibrosis due to maternal lupus erythematosus. *Arch Dis Child*. 1966;41(220):688–90.
59. Franco HL, Weston WL, Peebles C, Forstot SL, Phanuphak P. Autoantibodies directed against sicca syndrome antigens in the neonatal lupus syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4(1):67–72.
60. Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med*. 1994 Apr;120(7):544–51.
61. Xiao GQ, Qu Y, Hu K, Boutjdir M. Down-regulation of L-type calcium channel in pups born to 52 kDa SSA/Ro immunized rabbits. *FASEB J*. 2001 Jul;15(9):1539–45.
62. Ambrosi A, Sonesson SE, Wahren-Herlenius M. Molecular mechanisms of congenital heart block. *Exp Cell Res*. 2014;325(1):2–9.
63. Ambrosi A, Wahren-Herlenius M. Congenital heart block: evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):208.
64. Jones B. Lacrimal and salivary precipitating antibodies in Sjögren's syndrome. *Lancet*. 1958;773–6.
65. Anderson JR, Gray KG, Beck JS, Kinnear WF. PRECIPITATING AUTOANTIBODIES IN SJÖGREN'S DISEASE. *Lancet*. 1961 Aug 26;278(7200):456–60.

66. Clark G, Reichlin M, Tomasi TB. Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* (Baltimore, Md 1950); 102. 1969 Jan;102(1):117–22.
67. Alspaugh MA, Tan EM. Antibodies to cellular antigens in Sjogren's syndrome. *J Clin Invest.* 1975;55(5):1067–73.
68. Alspaugh M, Maddison P. Resolution of the identity of certain antigen-antibody systems in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: an interlaboratory collaboration. *Arthritis Rheum.* 1979 Jul;22(7):796–8.
69. Maddison PJ, Provost TT, Reichlin M. Serological findings in patients with “ANA-negative” systemic lupus erythematosus. *Medicine* (Baltimore). 1981 Mar;60(2):87–94.
70. Provost TT, Talal N, Bias W, Harley JB, Reichlin M, Alexander EL. Ro(SS-A) positive Sjogren's/lupus erythematosus (SC/LE) overlap patients are associated with the HLA-DR3 and/or DRw6 phenotypes. *J Invest Dermatol.* 1988 Oct;91(4):369–71.
71. Mccaulliffe DP. Autoantibody production. SpringerReference. 2011;
72. Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, Arnett F, Copel J, Friedman D, et al. Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies. *Arthritis Rheum.* 1993 Sep;36(9):1263–73.
73. Penner E, Reichlin M. Primary biliary cirrhosis associated with Sjögren's syndrome: evidence for circulating and tissue-deposited Ro/anti-Ro immune complexes. *Arthritis Rheum.* 1982 Oct;25(10):1250–3.
74. Skopouli FN, Andonopoulos AP, Moutsopoulos HM. Clinical implications of the presence of anti-Ro (SSA) antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 1988 Aug;1(4):381–8.
75. Parodi A, Puiatti P, Rebori A. Serological profiles as prognostic clues for progressive systemic scleroderma: the Italian experience. *Dermatologica.* 1991;183(1):15–20.
76. RUTJES SA, VREE EGBERTS WTM, JONGEN P, VAN DEN HOOGEN F, PRUIJN GJM, VAN VENROOIJ WJ. Anti-Ro52 antibodies frequently co-occur



- with anti-Jo-1 antibodies in sera from patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Exp Immunol.* 1997 Jul;109(1):32–40.
77. Franceschini F, Cretti L, Quinzanini M, Rizzini FL, Cattaneo R. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro and to SSB/La. *Lupus.* 1994 Oct 2;3(5):419–22.
  78. Catoggio LJ, Skinner RP, Smith G, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and serological characteristics. *J Rheumatol.* 1984 Apr;11(2):175–81.
  79. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Anti-Ro/SSA antibodies and cardiac arrhythmias in the adult: facts and hypotheses. *Scand J Immunol.* 2010 Sep;72(3):213–22.
  80. Adami M, Nardin M, Morello E, Crivellaro C, Wiedermann CJ. Fatal cardiac arrest in an adult patient with euthyroid anti-SSA/Ro-positive connective tissue disease: A case report. *Int Arch Med.* 2009;2(1).
  81. Maier WP, Ramirez HE, Miller SB. Complete heart block as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 1987 Jan;147(1):170–1.
  82. Behan WM, Behan PO, Gairns J. Cardiac damage in polymyositis associated with antibodies to tissue ribonucleoproteins. *Br Heart J.* 1987 Feb;57(2):176–80.
  83. Bilazarian SD, Taylor AJ, Brezinski D, Hochberg MC, Guarnieri T, Provost TT. High-grade atrioventricular heart block in an adult with systemic lupus erythematosus: the association of nuclear RNP (U1 RNP) antibodies, a case report, and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 1989 Sep;32(9):1170–4.
  84. Martinez-Costa X, Ordi J, Barberá J, Selva A, Bosch J, Vilardell M. High grade atrioventricular heart block in 2 adults with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1991 Dec;18(12):1926–8.
  85. Mevorach D, Raz E, Shalev O, Steiner I, Ben-Chetrit E. 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 Feb;36(2):259–62.
  86. Fonseca E, Crespo M, Sobrino JA. Complete heart block in an adult with systemic

- lupus erythematosus. *Lupus*. 1994 Apr;3(2):129–31.
87. Lee L a, 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 Aug;39(8):1427–9.
  88. Baumgart DC, Gerl H, Dörner T. Complete heart block caused by primary Sjögren's syndrome and hypopituitarism. *Ann Rheum Dis*. 1998 Oct;57(10):635.
  89. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;44(8):1832–5.
  90. Comín-Colet J, Sánchez-Corral M a, 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 Jan;10(1):59–62.
  91. Gómez-Barrado JJ, García-Rubira JC, Polo Ostáriz MA, Turégano Albarrán S. Complete atrioventricular block in a woman with systemic lupus erythematosus. *Int J Cardiol*. 2002;82(3):289–92.
  92. Alyan O, Ozdemir O, Geyik B, Demirkan D. Polymyositis complicated with complete atrioventricular block--a case report and review of the literature. *Angiology*. 2003;54(6):729–31.
  93. Edwards CS, Mootoo R, Bhanji A. High grade heart block in association with SLE. *Ann Rheum Dis*. 2004 May 1;63(5):606.
  94. Lim L-T, Joshua F. Resolution of complete heart block after prednisolone in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005 Jan;14(7):561–3.
  95. Arce-Salinas CA, Carmona-Escamilla MA, Rodríguez-García F. Complete atrioventricular block as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2):344–6.
  96. Sung MJ, Park SH, Kim SK, Lee YS, Park CY, Choe JY. Complete atrioventricular block in adult sjögren's syndrome with anti-ro autoantibody. *Korean J Intern Med*. 2011 Jun 1;26(2):213–5.

97. Villuendas R, Olivé A, Juncà G, Salvador I, Martínez-Morillo M, Santos-Pardo I, et al. Autoimmunity and atrioventricular block of unknown etiology in adults: the role of anti-Ro/SSA antibodies. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr 8;63(13):1335–6.
98. Lazzarini PE, Brucato A, Capecchi PL, Baldi L, Bacarelli MR, Nucci C, et al. Isolated atrioventricular block of unknown origin in the adult and autoimmunity : diagnostic and therapeutic considerations exemplified by 3 anti-Ro / SSA – associated cases. *Heart Case Reports.* 2015;1(5):293–9.
99. Jobling K, Rajabally H, Ng W-F. Anti-Ro antibodies and complete heart block in adults with Sjögren’s syndrome. *Eur J Rheumatol.* 2018;5(3):194–6.
100. Tam WK, Hsu HC, Hsieh MH, Yeh JS, Tam WC. Association of Anti-Ro/Sjögren’s syndrome type A Antibodies and Complete Atrioventricular Block in an Adult With Sjögren’s Syndrome. *Arch Rheumatol.* 2018;33(2):225–9.
101. Natsheh A, Shimony D, Bogot N, Neshet G, Breuer GS. Complete heart block in lupus. *Lupus.* 2019;28(13):1589–93.
102. Lazzarini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Isolated atrioventricular block of unknown origin in adults and anti-Ro/SSA antibodies: Clinical evidence, putative mechanisms, and therapeutic implications. *Heart Rhythm.* 2015 Feb;12(2):449–54.
103. 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 Aug;49(8):627–9.
104. Gordon PA, Rosenthal E, Khamashta MA, Hughes GR. Absence of conduction defects in the electrocardiograms [correction of echocardiograms] of mothers with children with congenital complete heart block. *J Rheumatol.* 2001 Feb;28(2):366–9.
105. Lodde BM, Sankar V, Kok MR, Leakan R a, Tak PP, Pillemer SR. Adult heart block is associated with disease activity in primary Sjögren’s syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(5):383–6.
106. Costa M, Barreto M, Silva G, Silva JA, Skare TL. Anti Ro , Anti La , Anti RNP antibodies and electrocardiogram’s PR interval in adult patients with systemic lupus erythematosus,. *Acta Reum Port.* 2008;(33):173–6.

107. O'Neill TW, Mahmoud A, Tooke A, Thomas RD, Maddison PJ. Is there a relationship between subclinical myocardial abnormalities, conduction defects and Ro/La antibodies in adults with systemic lupus erythematosus? *Clin Exp Rheumatol*. 2009;11(4):409–12.
108. Schaumburg H, Nielsen S, Yurchak P. Heart Block in Polymyositis. *N Engl J Med*. 1971;284(9):480–1.
109. Askari AD, Huettner TL. Cardiac abnormalities in polymyositis/dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum*. 1982;12(2):208–19.
110. Stern R, Godbold JH, Chess Q, Kagen LJ. ECG abnormalities in polymyositis. *Arch Intern Med*. 1984;144(11):2185–9.
111. Sheagren JN. Congenital Complete Heart Block and Connective-tissue disease. *N Engl J Med*. 1984;310(21):1368–73.
112. MOFFITT GR. Complete Atrioventricular Dissociation with Stokes-Adams Attacks Due to Disseminated Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 1965;63(3):508–11.
113. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, Acampa M, Selvi E, Bisogno S, et al. Autoantibody-mediated cardiac arrhythmias: Mechanisms and clinical implications. *Basic Res Cardiol*. 2008;103(1):1–11.
114. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, Bellisai F, Selvi E, Acampa M, et al. Comparison of frequency of complex ventricular arrhythmias in patients with positive versus negative anti-Ro/SSA and connective tissue disease. *Am J Cardiol*. 2007 Sep 15;100(6):1029–34.
115. Boutjdir M, Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F, El-Sherif N. Potassium Channel Block and Novel Autoimmune-Associated Long QT Syndrome. *Card Electrophysiol Clin*. 2016;8(2):373–84.
116. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010 Jan 1;8(5):336–41.
117. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification

- criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–86.
118. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):288–91.
  119. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2008 Feb 28;358(9):929–39.
  120. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, Acampa M, Galeazzi M, Laghi Pasini F. Connective tissue diseases and cardiac rhythm disorders: An overview. *Autoimmun Rev.* 2006 May;5(5):306-313 ST-Connective tissue diseases and cardi.
  121. Santos-Pardo I, Villuendas R, Salvador-corres I, Martínez-morillo M, Olivé A, Bayes-Genis A. Anti-Ro / SSA antibodies and cardiac rhythm disturbances : Present and future perspectives. *Int J Cardiol.* 2015;184(1):244–50.
  122. Scott JS, Maddison PJ, Taylor P V, Esscher E, Scott O, Skinner RP. Connective-tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein, and congenital heart block. *N Engl J Med.* 1983 Jul 28;309(4):209–12.
  123. Eisen A, Arnson Y, Dovrish Z, Hadary R, Amital H. Arrhythmias and Conduction Defects in Rheumatological Diseases-A Comprehensive Review. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(3):145–56.
  124. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol.* 1995 Jul;22(7):1265–70.
  125. Hart IK, Waters C, Vincent A, Newland C, Beeson D, Pongs O, et al. Autoantibodies detected to expressed K<sup>+</sup> channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol.* 1997 Feb;41(2):238–46.
  126. Lazzerini PE, Capecchi PL, El-Sherif N, Laghi-Pasini F, Boutjdir M. Emerging arrhythmic risk of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. Vol. 7, *Journal of the American Heart Association.* 2018.
  127. Villuendas R, Mart Inez-Morillo M, Juncà G, Teniente-Serra A, Diez C, Heredia S, et al. Usefulness of cardiac screening in patients with systemic lupus erythematosus and anti-Ro/SSA antibodies.

128. Tselios K, Gladman DD, Harvey P, Mak S, Chantal M, Butany J, et al. Hydroxychloroquine-Induced Cardiomyopathy in Systemic Lupus Erythematosus. Vol. 22, *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. United States; 2016. p. 287–8.
129. Hunter LE, Simpson JM. Atrioventricular block during fetal life. *J Saudi Hear Assoc*. 2015 Jul 1;27(3):164–78.



## 10. ANNEXES

### 10.1. Variables recollides a l'estudi retrospectiu. La base de dades "MADRE"

Filiació:

- Nom i cognoms
- Núm. d'història clínica
- Sexe
- Data de naixement
- Adreça, població i telèfon

Dades de l'implant:

- Tipus d'intervenció (Implant, recanvi, reimplant, extracció, etc.)
- Fet al nostre centre (Sí, No)
- Operador principal
- Ajudant
- Sala
- Hora inici i final
- Temps escopia
- Localització implant (pectoral esquerra o dreta, abdominal, etc.)
- Tipus de dispositiu implantat (MCP VVI, MCP DDD, MCP VDDD, MCP AAI, DAI monocameral, CRT-D, CRT-P, etc.)
- Marca, model i núm. de sèrie del generador i cables implantats
- Tipus de connector
- Paràmetres aguts de l'implant: llindar, impedància, amplitud de senyal



- Localització de l'elèctrode (àpex, orelleta, sí coronari, tracte se sortides, envà, etc)
- Polaritat i tipus de fixació del cable

Dades d'indicació:

- Indicació general (BAV, disfunció sinusal, hipersensibilitat del sí carotidi, síncope amb sospita de BAV, Sdme. de QT llarg, etc.)
- Clínica (Síncopes, mareig, fatiga, asimptomàtic, etc.)
- Indicació segons les guies clíniques vigents
- Causes secundàries (congenit, fàrmacs, post-IAM, post-Cirurgia, post-ablació, endocarditis, miopaties, m. sistèmica)

Dades clíniques:

- Pes, talla
- Al·lèrgies
- Factors de risc CV (HTA, diabetis, dislipèmia, tabaquisme)
- Cardiopatia prèvia (Isquèmica, valvulopatia, miocardiopatia, pericardi, congènita, canalopatia)
- Fracció ejecció del ventricle esquerre
- Fibril·lació auricular
- Ablacions prèvies
- Cirurgia cardíaca prèvia
- Anticoagulació
- Comorbiditats (AVC/AIT, TVP/TEP, Insuf. renal, vasculpatia, pneumopatia, m. sistèmica, neoplàsia, infecció, neuropatia, m. endocrines, hemorràgies, etc.)
- Situació funcional

## 10.2. Variables recollides en l'estudi prospectiu

- **NOM:**
- **SEXE:**
- **DATA de NAIXEMENT:**

### 1. HISTÒRIA CLÍNICA:

- **Antecedents familiars de:**
  - a) Cardiopaties (en general: isquèmica, valvular,...):
  - b) Bradiarítmies:
  - c) Portadors de MCP:      Edat:      Motiu:      Parentesc:
  - d) Connectivopaties:
  
- **Factors de risc cardiovascular:**
  - a) Tabaquisme: Si / No / Ex      Hàbit acumulat:
  - b) Enolisme: Si / No / Ex
  - c) Altres hàbits tòxics:
  - d) Hipertensió arterial: Si / No    Data diagnòstic:      Controls:
  - e) Dislipèmia: Si / No      Data diagnòstic:
  - f) Diabetis: Tipus I / II    Data diagnòstic:      Controls:      Complicacions  
micro/macrovaculars....Quines?
  - g) Vasculopatia perifèrica: Si / No    Intervencions quirúrgiques:  
Claudicació intermitent: Si/ No    Distància:

- **Índex de Charlson (mirar taula adjunta 1):**

Puntuació:

- **Antecedents d'afectació cardiològica del LES:**

a) Pericarditis/Pleuropericarditis:

b) Afectació valvular: Vàlvula afectada:

Estenosi / Insuficiència Grau:

Última ETT On? HUGTIP Altres centres

c) Endocarditis no bacteriana: Si/No Localització?

d) Hipertensió pulmonar: Des de quan?

Tractament específic:

Dispnea associada?: Si / No CF NYHA:

-- **Clínica cardiològica:**

a) Inestabilitat cefàlica

b) Síncope Nombre d'episodis:

Mecanisme més probable: Cardiogènic

Neuromediat

Altres:

c) Palpitacions

d) Dispnea

e) Altres

- **Dades reumatològiques/LES:**

1. Edat actual/ Edat al diagnòstic:

2. Criteris de LES al diagnòstic (mirar taula adjunta per detalls):

a) Exantema malar: Si / No

b) Lupus discoide: Si/ No

c) Fotosensibilitat: Si/ No

d) Úlceres orals i/o nasofarings: Si/ No

- e) Artritis: Si/ No
- f) Serositis (Pleuritis/Pericarditis): Si / No
- g) Afectació renal: Si/No
- h) Afectació neurològica: Si/ No
- i) Afectació hematològica: Si/ No
- j) Alteració immunològica: Si / No
- k) Anticossos antinuclears: Si/ No

3. Criteris de LES actuals:

- a) Exantema malar: Si / No
- b) Lupus discoide: Si/ No
- c) Fotosensibilitat: Si/ No
- d) Úlceres orals i/o nasofaringes: Si/ No
- e) Artritis: Si/ No
- f) Serositis (Pleuritis/Pericarditis): Si / No
- g) Afectació renal: Si/No
- h) Afectació neurològica: Si/ No
- i) Afectació hematològica: Si/ No
- j) Alteració immunològica: Si / No
- k) Anticossos antinuclears: Si/ No

4. Dany orgànic actual:

Escala SLICC (mirar taula adjunta 3):

Puntuació total:

5. Escala SLEDAI al inici (mirar taula adjunta 4):

Puntuació total:

1. Escala SLEDAI actual (mirar taula adjunta 5):

Puntuació total:

- 2. Síndrome antifosfolipídica: Si /No
- 3. Trombosis: Si /No
- 4. Síndrome sec secundari: Si / No



- PERÍMETRE ABDOMINAL (cm):

- RAÇA:

- Tensió arterial:                      - Freqüència cardíaca                      - SatO2 (basal)

- Auscultació cardíaca:              Frec / Bufs: Eao / Iao / IM / EM / Altres:

- Auscultació respiratòria:

- Signes de ICD/ICCV:

- Polsos centrals i perifèrics: Presents              Simètrics

### 3. ANALITIQUES:

a. ANA:

b. Ro: Ro 52: + / -              Ro60 + / -

c. Títol de Ro52

d. La:

e. RNP:

f. Sm:

g. Antifosfolípids:

h. ALE:

i. VDRL:

j. DNA dc com +/-

k. Títol màxim de DNA:

l. Consum de complement: Si / No

m. Vitamina D:

### 4. ECG:

1. Ritme sinusal: SI              NO → Quin?
2. Freqüència cardíaca:
3. Durada QRS:              >120mseg: Morfologia?

4. AQRS: PR llarg: Durada:  
 Wenckebach: Freqüència (Ex. 4:3)
5. BAV Mobitz II: Freqüència (Ex.3:1)  
 2:1: Morfologia QRS FC  
 Complert: Morfologia QRS FC

6. QT corregit (Mètode de correcció):

7. Extrasistòlia Supraventricular  
 Ventricular

8. Disfunció sinusal: Signes:

9. Alteracions de la repolarització:

- a) Patró de repolarització precoç: Precordials  
 Inferior

b) Altres patrons:

## 5. ECOCARDIOGRAFIA:

a) Ventricle esquerre:

DTDVE/DTSVE (mm):

TIV/PP (mm):

FE (Simpson biplanar):

Alteracions segmentaries:

b) Aurícula esquerra: Diàmetre Volum indexat:

c) Aorta: Arrel Aorta ascendent

d) Vàlvula aòrtica: Trivalva / Bicúspide (Tipus: )

Obertura:

Afectació: - Reumàtica

- Endocarditis no bacteriana

- Altres:

Valvulopatia associada:

Estenosis: Grau

Gmàx ..... Gmig ..... Àrea (EC).....

(Diàmetres TSVE / IVT

TSVE...../.....)

- Insuficiència: Grau

Àrea color..... Temps desacceleració.....

Inversió: On? IVT Ao descendent proximal

e) Vàlvula mitral: Afectació: - Reumàtica

- Endocarditis no bacteriana:

Localització

Tipus

- Prolapse: Quin vel?

- Altres:

Valvulopatia associada:

Estenosis: Grau

Gmàx ..... Gmig ..... Àrea (THP).....

Insuficiència: Grau

Àrea color..... ORE.....

(IVT IM/ Gmàx IM/ Diàmetre ...../...../.....)

Morfologia Doppler continu:

f) Ventricle dret:

- Morfologia: Dilatació de VD: SI / NO

(Diàmetres: Anell tricúspide ..... Mig ventricular.....  
Longitudinal.....)

- Funció del VD: TAPSE.....

Ona S (Doppler tissular: anell lateral / septal)

Índex de Tei:

g) Aurícula dreta: Àrea Volum indexat

h) Funció diastòlica: Tipus:



- Flux transmitral: E:            A:            Relació E/A:

- Doppler tissular anell mitral lateral: e':            a':            Relació E/e':

- Flux venes pulmonars: Morfologia / Predomini:

i) Vàlvula tricúspide: Dilatació de l'anell / Afectació orgànica (Quina:.....)

Valvulopatia: Estenosi: Grau

Insuficiència: Grau

Inversió a suprahepàtiques:

Gradient VD-AD.....

Vena cava inferior (mm / variacions respiratòries).....

PAP estimada.....

j) Pericardi:

- Vessament: SI / NO      Grau (sac ant/sac post)

Compromís hemodinàmic:

Variacions respiratòries (on/grau):

Col·lapse cavitats:

VCI:

Engruiximent pericardíac:

Signes de constricció:

ALTRES TROBALLES:

- Acceleració al TSVE / Gradient dinàmic

- IVT al TSVE

ETT NORMAL: SI / NO

CONCLUSIONS:

## 6. HOLTER de 24 hores:

1. Qualitat del registre:
2. Ritme sinusal:
3. FC màxima / mínima / Mitja:
4. Pausa més llarga:                      Traçat correspon a:    Hora:
5. Taquiarítmies:              SI / NO  
     Quina?                      Durada/Episodis:

    Clínica associada:

6. Bradiarítmies:
 

PR llarg:	Durada:	
Wenckebach:	Freqüència (Ex. 4:3)	Hora:
BAV      Mobitz II:	Freqüència (Ex.3:1)	Hora:
2:1:      Morfologia QRS	FC	Hora:
Complet:	Morfologia QRS      FC	Hora:

Presenta clínica associada en algun dels episodis?
7. Extrasistòlia:
 

Supraventricular:

Ventricular: Aïllada..... Parelles..... Triplets.....TVMNS

Morfologia:

Clínica associada:

### 10.3. Índice de comorbidadat de Charlson

#### Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podemos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

Fuente bibliográfica de la que se ha obtenido esta versión:  
Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1967; 40: 373-83.

#### Comentarios:

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta  $\geq$  3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años): índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice  $\geq$  5: (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (Charlson M, *J Chron Dis* 1967; 40: 373-83). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos. Tiene la limitación de que la mortalidad del sida en la actualidad no es la misma que cuando se publicó el índice.

#### 10.4. Criteris diagnòstics de LES

**Tabla 2.** Criterios clasificatorios de lupus eritematoso sistémico<sup>(1)</sup>  
(American College of Rheumatology, 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 10<sup>9</sup>/l en al menos dos determinaciones, o C) Linfopenia < 1,5 X 10<sup>9</sup>/l en al menos dos determinaciones, o D) Trombocitopenia < 100 X 10<sup>9</sup>/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%.

## 10.5. Índexs d'activitat i dany crònic del LES

Escala SLICC

### Índice de daño SLICC/ACR para el LES

	Puntos	Fecha
<b>OCULAR</b>		
• Catarata(s) en algún momento en cualquier ojo (documentada con oftalmoscopio)	1	
• Cambios en la retina o atrofia óptica (documentados con oftalmoscopio)	1	
<b>NEUROPSIQUIÁTRICO</b>		
• Deterioro cognitivo (p. ej.: déficit de memoria, dificultad para el cálculo, pobre concentración, dificultad en el lenguaje hablado o escrito...) o psicosis mayor	1	
• Convulsiones que precisen tratamiento durante 6 meses	1	
• Accidente cerebrovascular o resección quirúrgica (por causa no maligna) ( <i>puntuar 2 si &gt; 1</i> )	1 2	
• Neuropatía craneal o periférica (excluyendo óptica)	1	
• Mielitis transversa	1	
<b>RENAL</b>		
• Aclaramiento de creatinina (estimado / medido) < 50%	1	
• Proteinuria ≥ 3.5g/24 horas	1	
• Fallo renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante renal)	3	
<b>PULMONAR</b>		
• Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha o refuerzo del segundo tono)	1	
• Fibrosis pulmonar (examen físico y radiografía)	1	
• "Pulmón encogido" (radiografía)	1	
• Fibrosis pleural (radiografía)	1	
• Infarto pulmonar (radiografía) o resección quirúrgica (por causa no maligna)	1	
<b>CARDIOVASCULAR</b>		
• Angina o bypass coronario	1	
• Infarto de miocardio ( <i>puntuar 2 si &gt; 1</i> )	1 2	
• Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1	
• Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico > 3/6)	1	
• Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
<b>VASCULAR PERIFÉRICO</b>		
• Claudicación durante 6 meses	1	
• Pérdida tisular pequeña (pulpejo de los dedos)	1	
• Pérdida tisular importante (dedo o extremidad) ( <i>puntuar 2 si &gt; 1</i> )	1 2	
• Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o evidencia clínica de estasis venosa	1	
<b>GASTROINTESTINAL</b>		
• Infarto o resección intestinal por debajo de duodeno, resección de bazo, hígado o vesícula de cualquier causa ( <i>puntuar 2 si &gt;1</i> ) Insuficiencia mesentérica	1 2	
• Peritonitis crónica	1	
• Estenosis o cirugía gastrointestinal alta	1	
• Insuficiencia pancreática que precise sustitución enzimática	1	
	1	
<b>MÚSCULOESQUELÉTICO</b>		
• Atrofia muscular o debilidad	1	
• Artritis deformante o erosiva (incluye deformidades reversibles, excluye necrosis avascular)	1	
• Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (excluye necrosis avascular)	1	
• Necrosis avascular (diagnosticada con técnica de imagen) ( <i>puntuar 2 si &gt; 1</i> )	1 2	
• Osteomielitis (con evidencia microbiológica)	1	
• Rotura tendinosa	1	
<b>CUTÁNEO</b>		
• Alopecia crónica cicatricial	1	
• Cicatrices extensas o secuelas de paniculitis (excluyendo cuero cabelludo o pulpejos)	1	
• Ulceración cutánea durante > 6 meses (excluyendo trombosis)	1	
<b>FALLO GONADAL PREMATURO</b> (amenorrea secundaria antes de los 40 años)	1	
<b>DIABETES MELLITUS</b> (independientemente del tratamiento)	1	
<b>MALIGNIDAD</b> (excluyendo displasia) ( <i>puntuar 2 si &gt; 1 sitio</i> )	1 2	

Daño (cambio irreversible, no relacionado con inflamación activa) que ocurre desde el diagnóstico del lupus, confirmado por evaluación clínica y presente durante ≥ 6 meses a menos que se indique lo contrario. Episodios repetidos deben ocurrir separados ≥ 6 meses para puntuar 2. La misma lesión no puede puntuar 2.

## Escala SLEDAI inicial

**Puntuación SLEDAI:** Marcar si el descriptor está presente en el momento de la visita o en los 10 días previos.

Peso	<input checked="" type="checkbox"/>	Descriptor	Definición
8		Convulsión	Establecimiento reciente. Excluir causa metabólica, infecciosa o por fármaco.
8		Psicosis	Capacidad alterada para desarrollar una actividad normal debido a trastorno severo en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, marcadas asociaciones desorganizadas, pobre contenido del pensamiento, marcado pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y por fármacos.
8		Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con deterioro de la orientación, memoria u otra función inteligente, con rápido establecimiento de manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución de conciencia con capacidad de concentración reducida e incapacidad para mantener la atención al entorno más al menos 2 de los siguientes: trastorno de la percepción, discurso incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causa metabólica, infecciosa o por fármaco.
8		Trastorno visual	Cambios retinianos del LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudado serioso o hemorragias en la coroides o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o por fármaco.
8		Trastorno de par craneal	Establecimiento nuevo de neuropatía sensorial o motora afectando a pares craneales.
8		Cefalea lúpica	Cefalea severa persistente: puede ser migrañosa, pero debe ser refractaria a analgesia narcótica.
8		ACVA	Accidente(s) cerebrovascular(es) de establecimiento nuevo. Excluir aterosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en dedos, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiograma compatible con vasculitis.
4		Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (dolor a la palpación, tumefacción o derrame).
4		Miositis	Dolor/debilidad muscular proximal, asociados con CPK/aldolasa elevadas o cambios EMG o una biopsia mostrando miositis.
4		Cilindros urinarios	Cilindros granulares o celulares de hematíes.
4		Hematuria	>5 hematíes/campo. Excluir cálculo, infección u otra causa.
4		Proteinuria	>0.5g/24h. Establecimiento nuevo o reciente aumento de más de 0.5g/24h.
4		Piuria	>5 leucocitos/campo. Excluir infección.
2		Nueva erupción	Establecimiento nuevo o recurrencia de una erupción inflamatoria.
2		Alopecia	Establecimiento nuevo o recurrencia de pérdida anormal de cabello parcheada o difusa.
2		Úlceras mucosas	Establecimiento nuevo o recurrencia de ulceraciones orales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor torácico pleurítico con roce pleural o derrame o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos 1 de los siguientes: roce, derrame confirmación ECG.
2		Complemento bajo	Descenso de CH50, C3 o C4 por debajo del límite bajo de la normalidad para el test de laboratorio.
2		DNA elevado	>25% por ensayo Farr o por encima de la normalidad para el test de laboratorio.
1		Fiebre	>38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	<100.000 plaquetas/mm <sup>3</sup>
1		Leucopenia	<3.000 leucocitos/mm <sup>3</sup> . Excluir por fármacos.

PUNTUACIÓN TOTAL: (suma del peso de cada descriptor que está presente)

## 10.6. Consentiment informat

### TRASTORNOS DE LA CONDUCCIÓN CARDÍACA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES

---

Don/Doña ..... con  
DNI....., manifiesto que he sido informado por El/la Dr./Dra.  
..... de la naturaleza del  
estudio para el cual se realizarán una serie de tests y pruebas complementarias para determinar:

#### **Los trastornos de la conducción cardíaca en pacientes con lupus eritematoso sistémico**

Entiendo que el propósito de las pruebas es ayudar a mi médico en el diagnóstico de la enfermedad e investigar sobre las alteraciones electrocardiográficas que esta produce. Algunas de estas pruebas complementarias no forman parte de la práctica clínica habitual en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

Considero que la información me ha sido dada de forma comprensible y mis preguntas han sido contestadas, por lo que he decidido voluntariamente dar mi autorización. Entiendo que la participación es voluntaria, y que la negativa a participar no influirá de forma negativa en la atención médica recibida. Así mismo, se me ha informado como paciente que la participación en este estudio incluye visitas adicionales.

Además, entiendo que los datos obtenidos se puedan también utilizar para la investigación en el conocimiento de estas enfermedades y que, aunque esta información pueda no proporcionar información útil para mí en este momento, pueda serlo en el futuro.

Por su parte, el equipo médico se compromete a guardar el anonimato de los datos obtenidos, según el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal.

En Badalona a..... de..... de .....

Firma del médico responsable

Firma del paciente



## 10.7. Articles publicats en relació a la investigació de la tesi

### 10.7.1. Article 1.

**Santos-Pardo I, Villuendas R, Salvador-corres I, Martínez-morillo M, Olivé A, Bayes-Genis A. Anti-Ro / SSA antibodies and cardiac rhythm disturbances : Present and future perspectives. Int J Cardiol. 2015;184(1):244–50.**

DOI: [10.1016/j.ijcard.2014.11.002](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.002)

DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.002

DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.002

DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.002

DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.002

DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.002

## 10.7.2. Article 2.

Villuendas R, Mart Inez-Morillo M, Juncà G, Teniente-Serra A, Diez C, Heredia S, et al. Usefulness of cardiac screening in patients with systemic lupus erythematosus and anti-Ro/SSA antibodies.



Paper

# Usefulness of cardiac screening in patients with systemic lupus erythematosus and anti-Ro/SSA antibodies

Lupus  
0(0) 1–7  
© The Author(s) 2021  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/09612033211027928  
journals.sagepub.com/home/lup  
SAGE

Roger Villuendas<sup>1</sup>, Melania Martínez-Morillo<sup>2</sup>, Gladys Juncà<sup>1</sup>, Aina Teniente-Serra<sup>3</sup>, Carles Diez<sup>1</sup>, Sergi Heredia<sup>2</sup>, Anne Riveros-Frutos<sup>2</sup>, Antoni Bayés-Genís<sup>1</sup> and Alejandro Olivé<sup>2</sup>

### Abstract

**Objectives:** Recent data suggest that some adult patients with autoimmune rheumatic diseases may develop cardiac conduction and repolarization abnormalities mediated by anti-Ro/SSA antibodies. We aim to investigate the utility of a cardiac screening in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and anti-Ro/SSA positivity.

**Methods:** SLE patients who consecutively attended a Rheumatology clinic during 1 year were evaluated for the presence and levels of anti-Ro/SSA antibodies, and clinical and biological markers of organ damage and disease activity. All participants underwent a cardiovascular anamnesis and physical examination, ECG, echocardiography, and 24-hour Holter.

**Results:** Of the 145 recruited patients, 49 (32%) had anti-Ro/SSA positivity. None had any degree of atrioventricular block in the ECG or Holter monitoring. No significant differences were observed between anti-Ro/SSA-positive vs. negative patients in terms of PR, QRS or QTc intervals. No clinically significant arrhythmias were recorded during Holter monitoring and no differences in average heart rate, heart rate variability, or atrial or ventricular ectopy burden were observed. Finally, no differences were found in echocardiographic measurements.

**Conclusions:** In this study of SLE patients, anti-Ro/SSA positivity was not associated with significant alterations in ECG, echocardiography, or 24-hour Holter. These findings do not support ordinary cardiac evaluation in these patients. (*Clinicaltrials.gov* registration number: NCT02162992).

### Keywords

Cardiovascular disease, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, anti-DNA antibodies

Date received: 23 December 2020; accepted: 7 June 2021

Neonatal lupus is a rare condition that involves the presence of clinical and histopathological signs of systemic lupus erythematosus (SLE) in newborns, and is caused by the placental transfer of maternal antibodies against tissue ribonucleoproteins known as Sjögren's syndrome-related antigen A or Ro (Ro/SSA).<sup>1</sup> Congenital heart block is associated with this condition, although other cardiac manifestations can appear, including QTc interval prolongation, sinus bradycardia, cardiomyopathy, and endocardial

<sup>1</sup>Cardiology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, CIBERCV, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain

<sup>2</sup>Rheumatology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain

<sup>3</sup>Immunology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

### Corresponding author:

Roger Villuendas, Arrhythmia Unit, Cardiology Department, Germans Trias i Pujol University Hospital, Ctra. Canyet s/n, Badalona 08916, Spain. Email: rogevilluendas@hotmail.com

fibroelastosis.<sup>2</sup> Data on the effects of such autoantibodies on adult cardiac tissue are controversial. A few years ago, our group reported an adult case of severe cardiac conduction disease related to anti-Ro/SSA antibodies with a complete and maintained recovery following glucocorticoid treatment.<sup>3</sup> Earlier evidence of this alleged association has been reported in other isolated cases since the 1980s.<sup>4</sup> Behan et al.<sup>5</sup> published the first cases in adult patients with polymyositis in which positivity to anti-Ro/SSA antibodies with cardiac damage was strongly suggested. Other subsequent studies analyzed the relationship of anti-Ro and cardiac conduction diseases in the context of other autoimmune diseases such as SLE, primary Sjogren's syndrome (pSS), and undifferentiated connective tissue disease (UCTD), with conflicting results.<sup>4</sup> In spite of this, cases of adult patients with cardiac conduction disorders in the context of autoimmune diseases have continued to be reported, some with serious consequences<sup>6</sup>; in other cases, immunosuppressive therapy has had a positive effect on the outcome of the cardiac disorder.<sup>3,7-11</sup> Furthermore, some authors emphasize the importance of the determination of these antibodies in adult patients with AV block of unknown cause, in which they could be responsible of up to 20% of cases.<sup>12</sup>

On the other hand, prolonged QT intervals have been reported in a significant proportion of children with maternally acquired anti-Ro/SSA antibodies.<sup>2</sup> Lazzerini et al.<sup>13</sup> found a high prevalence of QT interval prolongation in patients with anti-Ro/SSA-positive connective tissue. Given that the incidence of cardiac arrhythmias and sudden death in patients with connective tissue diseases appears greater than in the general population,<sup>14</sup> the question emerges as to whether patients with positivity to anti-Ro/SSA should be studied in order to detect preclinical phases of cardiac conduction or repolarization abnormalities. In these cases, early medical intervention might avoid the occurrence of cardiovascular events.

In this study, we sought possible associations between the presence of serum anti-Ro/SSA antibodies and alterations in cardiac conduction or repolarization through an exhaustive cardiology checkup in a large series of adult patients with SLE.

### Patients and methods

The study was approved by the ethics committee of our center (approval number: PI-13-107), and all patients provided written, informed consent. The study was registered in clinicaltrials.gov with registration number NCT02162992. All recruited patients were diagnosed with SLE according to the SLICC classification criteria<sup>15</sup> and were followed at a single university hospital.

Patients were invited consecutively to participate, as they were encountered during routine rheumatology follow-ups (AO). Each patient's medication was collected, and patients were excluded from the study if they were taking antiarrhythmic drugs, macrolides, antihistamines, quinolones, or other drugs that could potentially impair cardiac conduction or repolarization, except antimalarial treatment. A careful clinical history was also performed to rule out patients with known structural heart diseases. Exclusion criteria included ischemic heart disease, congenital or acquired structural heart disease (hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, significant valve disease), previous heart surgery or cardiac ablation procedures and other pathological processes that affect cardiac conduction tissue: Steinert's disease, Lyme disease, Chagas' disease or hypothyroidism. A rheumatologic study was conducted by a rheumatologist (AO, MM, SH) that inquired about family history of rheumatic diseases and an autoimmunity study and evaluation of damage and activity. A visit was then assigned to a cardiologist (GJ, CD) in order to re-examine previous heart symptoms, with particular attention to arrhythmic symptoms (e.g., syncope, presyncope, palpitations) and family history of heart disease. The checkup included a physical examination, 12-lead resting ECG, 24-hour Holter monitoring, and cardiac transthoracic echocardiography. The cardiology tests were analyzed by a cardiac electrophysiologist (RV) who was oblivious to the clinical and analytical status of the study subjects. All participants underwent a qualitative analysis of anti-Ro/SSA antibodies by immunoblot; in those considered positive, the anti-Ro52 and anti-Ro60 antibodies were quantified using chemiluminescence (normality cut off value <19.9 CU) (QUANTA Flash, Inova). The presence of other antibodies specific to SLE (ANA, DNA, antiphospholipids) was also analyzed using immunoblot, indirect immunofluorescence, and ELISA. Clinical variables (age, mouth ulcers, alopecia, synovitis, serositis, antiphospholipid syndrome, Sjogren's syndrome, cutaneous involvement, neurological involvement, and renal involvement) were measured and laboratory tests (complement, cytopenias, and Coombs test) were completed. Disease activity (SLEDAI)<sup>16</sup> and damage (SLICC)<sup>17</sup> indexes were calculated. To determine whether the presence of anti-Ro/SSA antibodies could increase the risk of cardiac abnormalities, a comparison was made between anti-Ro/SSA-positive patients and anti-Ro/SSA-negative patients (controls).

### Resting electrocardiogram

A 12-lead resting digital ECG (Gem-med, Barcelona, Spain) was taken for all included patients. Normal



values for waves and intervals were considered as follows: P wave:  $\leq 0.8$  seconds; PR interval: 0.12–0.2 seconds. The QT interval was measured in all leads as the distance between the start of the first deflection relative to the QRS complex and the end of the T wave (defined as the return to the baseline). When U waves were present, the QT interval was measured to the nadir of the curve between the T and U waves. A measurement of the RR interval immediately preceding the measured QT interval (QTm) was taken for QT interval correction (QTc) using the Bazett formula. The QT dispersion (QTD) was calculated as the difference between the respective maximum and minimum QT values in the 12 leads. Normal QTc intervals were defined as  $\leq 450$  ms for men and  $\leq 460$  ms for women. A QTD  $\leq 60$  ms was considered normal.

#### Heart rate variability

A 24-hour Holter study (Gem-med, Barcelona, Spain) was performed with automatic detection of the R-R interval. The artifacts were identified visually by an operator using a graphical interface and were eliminated. In this way, an R-T tachograph was obtained and analyzed by a spectral method (Fourier transform). Three main spectral components were distinguished: 1) a very-low-frequency component (VLF) ( $< 0.04$  Hz); 2) a low-frequency component (LF) (range 0.04–0.15 Hz); and 3) a high-frequency component (HF) (range 0.15–0.4 Hz). The measurements of the power components VLF, LF, and HF, as well as the total power, were performed in absolute values of power ( $\text{msec}^2$ ).

#### Statistical analysis

The obtained variables were compared using Student's t-test for quantitative data and Fisher's and chi-square tests for qualitative data. Pearson's correlation coefficient was used to analyze the correlation between two variables. Calculations were made using SPSS statistics version 21 software. The significance level adopted was 5%.

#### Results

From April 2017 to May 2019, we screened and studied 161 patients with SLE; 14 of them refused to participate, 1 was excluded due to significant aortic valve disease (calcified bicuspid valve); No patients were taking antiarrhythmic drugs. Five more patients did not complete the cardiac tests and were dropped from the research. So, finally, 145 patients completed all the steps of the study (Figure 1), 133 of whom were women (91.7%); 91.0% Caucasian, 7.5% Latin-American, and 1.4% North-African; with a mean age of 44.7 years (range, 20–75), and a mean evolution of SLE of  $12 \pm 7$  years (range, 1–40).

Forty-six patients (32%) had a positive anti-Ro immunoblot, of which 36 were anti-Ro52-positive (mean value  $696 \pm 726$  CU) and 45 anti-Ro60-positive (mean value  $504 \pm 696$  CU) by chemiluminescence. Only one anti-Ro52-positive patient was anti-Ro60-negative. Table 1 shows the cumulative clinical manifestations, cardiovascular risk factors and laboratory characterization of this population, and the differences between anti-Ro/SSA positive and negative patients. Fifteen patients (10.5%) had a late-onset SLE. The mean SLEDAI of the patients was  $1.84 \pm 2.48$  while the SLICC was  $0.32 \pm 0.7$ , with mean anti-DNA values of  $207.87 \pm 357.15$  IU/mL. The presence of

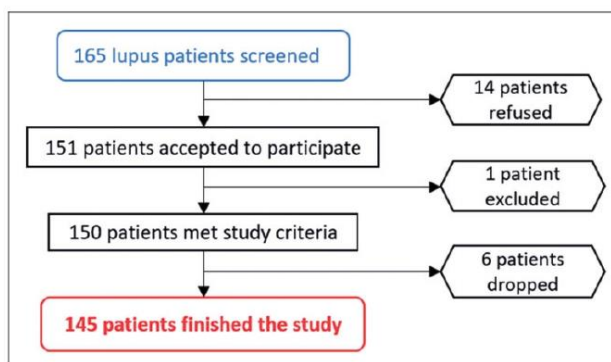


Figure 1. Study flowchart.

**Table 1** Demographic data, cardiovascular risk factors and clinical and laboratory characterization of the analyzed sample of SLE patients.

SLE patients (n = 145)				
	All	Ro + (n = 46)	Ro - (n = 99)	p
Female, %	91.7	91.3	91.9	0.73
Age, years $\pm$ SD	44.7 $\pm$ 10.2	45.2 $\pm$ 12.8	44.1 $\pm$ 11.7	0.61
Cardiovascular risk factors				
Smoking, %	44.1	47.8	42.4	0.613
Hypertension, %	13.1	19.6	10.1	0.57
Diabetes, %	3.4	0	5.1	0.33
Dyslipidemia, %	20.0	21.7	19.2	0.1
Disease progress, years $\pm$ SD	12.8 $\pm$ 7.2	11.2 $\pm$ 6.6	13.6 $\pm$ 7.4	0.054
Clinical manifestations, %				
Arthritis	80.3	76.1	82.8	0.33
Acute cutaneous lupus	55.9	56.5	57.5	0.90
Leuko-lymphopenia	43.4	45.6	40.4	0.55
Renal impairment	25.0	30.4	21.2	0.23
Serositis	19.1	23.9	18.2	0.42
Neurological	9.2	6.5	11.1	0.38
Antiphospholipid syndrome	10.5	13.0	19.2	0.36
Secondary SS	9.9	15.2	8.1	0.19
Activity/Damage, index $\pm$ SD				
SLICC	0.32 $\pm$ 0.7	<b>0.50 <math>\pm</math> 0.8</b>	<b>0.24 <math>\pm</math> 0.6</b>	<b>0.04</b>
SLEDAI at inclusion	8.07 $\pm$ 4.12	8.15 $\pm$ 5.2	7.89 $\pm$ 3.5	0.72
SLEDAI at study time	1.84 $\pm$ 2.48	2.2 $\pm$ 2.3	1.63 $\pm$ 2.2	0.16
Analytical parameters				
DNA increase, %	44.1	47.8	41.4	0.47
Average DNA ( $\pm$ SD), IU/ml	<b>207.9 <math>\pm</math> 357.1</b>	<b>338.6 <math>\pm</math> 546.8</b>	<b>145.6 <math>\pm</math> 189.8</b>	<b>0.019</b>
Hypocomplementemia, %	37.5	39.1	35.4	0.66
Antimalarial drugs, %	91.7	93.5	90.9	0.60

Clinical manifestations are those accumulated in each patient's history at the time of evaluation. The values that reach significant statistical differences between groups are shown in bold.

hypocomplementemia (C3 < 0.8 g/L or C4 < 1.1 g/L) was noted in 54 patients (37.2%). Treatment with antimalarials was ongoing in 73% of patients at the time of the study. There were no significant differences between the two groups in terms of age, sex, or cardiovascular risk factors. Interestingly enough anti-Ro positive patients had a higher SLICC index ( $p = 0.04$ ), although we consider that in the present cohort the SLICC index was globally low. The higher SLICC score in the Ro-positive group concurs with a higher serum DNA ( $p = 0.019$ ). It is known and debatable that anti-Ro positive patients may have more organic damage.<sup>18</sup>

#### Electrocardiographic findings

When the resting 12-lead ECG was analyzed in the global group, no patient had a first-degree AV block (PR > 0.2 seconds). There were also no cases with higher degrees of AV block, and the remaining baseline ECG alterations were of little clinical relevance and without preponderance to a greater involvement of anti-Ro/SSA-positive patients. The ECG findings in

**Table 2.** Electrocardiographic variables according to anti-Ro/SSA positivity.

	Anti-Ro - (N = 99)	Anti-Ro + (N = 46)	p
Heart rate, bpm	76.71 $\pm$ 10.2	75.74 $\pm$ 14.0	0.651
PR interval, ms	146.72 $\pm$ 18.4	145.68 $\pm$ 21.1	0.785
QRS interval, ms	89.22 $\pm$ 8.5	91.41 $\pm$ 8.9	0.87
QTm, ms	337.36 $\pm$ 28.2	327.32 $\pm$ 134.7	0.672
QTc, ms	421.33 $\pm$ 22.1	420.74 $\pm$ 24.3	0.894
QT dispersion, ms	6.81 $\pm$ 5.9	8.25 $\pm$ 7.8	0.066
Maximum HR, bpm	140.68 $\pm$ 21.9	139.57 $\pm$ 8.9	0.796
Minimum HR, bpm	52.91 $\pm$ 7.2	54.6 $\pm$ 10.1	0.310
Mean HR, bpm	79.83 $\pm$ 11.6	78.46 $\pm$ 7.9	0.524

Bpm: beats per minute; HR: heart rate; ms: milliseconds; QTm: measured QT interval; QTc: corrected QT interval by Bazett's formula.

both groups are summarized in Table 2. When heart rates and mean durations of the PR and QRS intervals were compared, no significant differences were found. There were also no significant differences in the QTc interval between anti-Ro-positive or -negative patients. The QTc interval exceeded 460 msec in

3 female patients, 2 of which were anti-Ro-positive ( $p=NS$ ); no male patients had  $QTc >450$  msec. There were also no differences in QT dispersion, although there was a non-significant trend to a greater QT interval dispersion in anti-Ro/SSA-positive patients. We did not find differences in the burden of ventricular or supraventricular ectopy during the 24-h Holter obtained from anti-Ro/SSA-positive or -negative patients, nor did we find differences in heart rate variability parameters between the two groups.

We did not find a correlation between anti-Ro52 levels and  $QTc$  ( $r=-0.05$ ,  $p=NS$ ), anti-Ro60 levels and  $QTc$  ( $r=-0.2$ ,  $p=NS$ ), anti-Ro52 levels and PR interval ( $r=-0.06$ ,  $p=NS$ ), anti-Ro60 levels and PR interval ( $r=0.2$ ,  $p=NS$ ), anti-Ro52 levels and QRS duration ( $r=0.14$ ,  $p=NS$ ), or anti-Ro60 levels and QRS duration ( $r=0.27$ ,  $p=NS$ ). There were no significant differences in the following measured ECG and Holter parameters: QRS duration; PR duration; Qtm;  $QTc$ ; minimum, maximum, and average heart rate; heart rate variability; or burden of ventricular or supraventricular ectopic activity comparing different stages of disease progression (SLEDAI  $>4$ , SLEDAI  $>5$ , SLICC 1-4). We did not find differences in the burden of ventricular or supraventricular ectopy during the 24-h Holter obtained from anti-Ro/SSA-positive or -negative patients, nor did we find differences in heart rate variability parameters between the two groups.

#### Other findings

Table 3 lists the echocardiographic findings, most of little clinical relevance and without differences between the groups. Between-group differences in mean heart cavity size and left ventricular ejection fraction were also not observed.

A comparison between anti-Ro/SSA specificities (Ro 52 KD vs. 60 KD) could not be made because

**Table 3.** Difference in echocardiographic parameters according to anti-Ro/SSA positivity.

	Anti-Ro -	Anti-Ro +	p
EDLVD, mm	44.64 ± 4.7	45.43 ± 4.2	0.330
ESLVD, mm	27.89 ± 3.5	28.41 ± 3.8	0.413
IVS, mm	9.54 ± 1.5	9.48 ± 1.5	0.827
PW, mm	9.04 ± 1.3	9.00 ± 1.3	0.861
EF, %	65.1 ± 4.6	64.76 ± 5.1	0.655
LAD, mm	33.73 ± 4.4	34.11 ± 4.8	0.642
LAV, cm <sup>3</sup>	23.00 ± 6.4	21.53 ± 4.5	0.216

EDLVD: end diastolic left ventricular diameter; ESLVD: end systolic left ventricular diameter; IVS: interventricular septum thickness in diastole; PW: posterior wall thickness in diastole; EF: ejection fraction; LAD: left atrial diameter; LAV: left atrial volume.

the great majority of patients were positive for both antibodies.

#### Discussion

In this population of consecutive patients with SLE without previous cardiac disease, we did not find differences in electrocardiographic conduction or repolarization variables measured by resting ECGs and Holter monitoring between those with elevated anti-Ro/SSA antibodies and those without. Additionally, other SLE-specific characteristics like organic damage, disease activity, treatments, and concomitant antibodies were not identified as markers of associated cardiac alterations.

Since the first description of the possible link between connective disease and heart block in adults,<sup>19</sup> 17 articles have described case series with little more than 20 patients.<sup>4</sup> The near-anecdotal presence of cases in the medical literature may be related not only to a truly low incidence of the phenomenon, but also to a lack of suspicion from physicians considering that autoimmune rheumatic diseases are not a widely accepted cause of arrhythmias in adults. Our team recently published a retrospective study seeking anti-Ro/SSA antibodies in all young patients ( $<50$  years old) with an implanted pacemaker for AV block of unknown cause at our institution. Two of these patients out of 19 (10.5%) had evidence of antibodies against Ro/SSA specificities.<sup>20</sup>

As far as we know, six studies<sup>5,21-25</sup> have evaluated conduction disturbances in patients with autoimmune diseases and produced heterogeneous results (Table 4). Four of the six are case-control studies, and the others are retrospective observational studies without comparators, with study populations ranging from 33 to 130 patients with SLE, pSS, PM/DM, or UTCD. All investigators performed 12-lead resting ECG to assess cardiac conduction defects. Only two studies (interestingly, the older ones) identified a correlation between autoantibody and cardiac block.<sup>5,21</sup>

The small number of patients in these studies limits their ability to obtain definitive conclusions. Another potential limitation is the measurement of a single

**Table 4.** Previous studies analyzing the presence of cardiac alterations in patients with autoimmune rheumatic diseases.

Study	Year	Disease	Cases	Ro+ (%)	Tests
BEHAN	1987	PM-DM	55	30 (54.5)	ECG
LOGAR	1990	SLE	67	36 (53.7)	ECG
O'NEIL	1993	SLE	33	12 (36.3)	ECG, Echo
GORDON	2001	SLE	111	49 (44.1)	ECG
LODDE	2005	SS	51	45 (88.2)	ECG
COSTA	2008	SLE	61	22 (36.6)	ECG

resting ECG to evaluate atrio-ventricular conduction, considering the possibility of a phenomenon of a changing nature. In addition, only two of the six publications ruled out secondary cardiac disorders through targeted physical examinations or complementary examinations, such as echocardiography. Finally, in most of these reports, no concurrent intake of drugs that might interfere with cardiac conduction was reported.

Our study brings together the largest number of anti-Ro-positive SLE patients to date. In addition, patients with previous heart disease and patients taking drugs that could alter conduction properties were excluded from the study. We included a 24-h Holter study to increase the chances of detecting possible intermittent abnormalities. Furthermore, an echocardiographic study was added in order to exclude other structural heart diseases.

A weak signal of a possible link between anti-Ro/SSA antibodies and cardiac arrhythmias is found in our series: a trend toward a higher QT dispersion in anti-Ro/SSA-positive patients, although this was not statistically significant ( $p = 0.066$ ). QT dispersion (maximum QT interval minus minimum QT interval) is considered an index of the spatial dispersion of ventricular recovery times, and its increase translates into a higher risk for ventricular arrhythmias. An increased QT dispersion has been observed by other authors in patients with anti-Ro/SSA-positive connective diseases.<sup>26</sup> The lack of a statistical difference in our study may be due to insufficient sample size or to a higher proportion of other non-SLE connective diseases in the different series.<sup>27</sup>

Our findings are consistent with four of the six previous studies. In fact, only two studies, one in PM/DM patients and another in SLE patients, showed clinically significant findings. It is possible that SLE had more severe effects in these patients due to selection bias, that the patients were worse clinically controlled or treated than the more modern series, or that variations in the proportions of the different diseases in these studies might alter the results.

Among the limitations of this study, we must mention its single-center cohort nature, characterized by relatively young patients overall, with low disease activity indexes and scarce organ damage. Additionally, this is a cross-sectional study in which patients were included at different disease stages, with a considerable dispersion (mean time since diagnosis 12.8 years, standard deviation 7.2 years). The fact that patients with a previous heart disease or newly discovered structural cardiac findings were excluded may have introduced a selection bias, but we wanted to ensure that, if there were electrocardiographic differences between patients with or without anti-Ro/SSA

antibodies, these were related to the presence of the antibodies rather than secondary to heart disease or drugs; in any case, only one patient was excluded for underlying heart disease. Another limitation is that the study is restricted to patients with SLE. It has been suggested that the anti-Ro/SSA-associated effect on the heart is less clearly manifested in SLE than in other connective diseases.

In conclusion, the findings from the present study do not support the routine conduct of cardiac examinations in asymptomatic patients with SLE, after several years of disease, in whom heart disease has not been detected yet, with or without anti-Ro/SSA antibodies.

#### Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

#### Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

#### ORCID iDs

Roger Villuendas  <https://orcid.org/0000-0001-9110-905X>  
Anne Riveros-Frutos  <https://orcid.org/0000-0002-2981-277X>

#### References

1. Kephart DC, Hood AF and Provost TT. Neonatal lupus erythematosus: new serologic findings. *J Invest Dermatol* 1981; 77: 331–333.
2. Hornberger LK and Al Rajaa N. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. *Scand J Immunol* 2010; 72: 189–197.
3. Santos-Pardo I, Martínez-Morillo M, Villuendas R, et al. Anti-Ro antibodies and reversible atrioventricular block. *N Engl J Med* 2013; 368: 2335–1044.
4. Santos-Pardo I, Villuendas R, Salvador-Corres I, et al. Anti-Ro/SSA antibodies and cardiac rhythm disturbances: present and future perspectives. *Int J Cardiol* 2015; 184: 244–250.
5. Behan WM, Behan PO and Gairns J. Cardiac damage in polymyositis associated with antibodies to tissue ribonucleoproteins. *Br Heart J* 1987; 57: 176–180.
6. Adami M, Nardin M, Morello E, et al. Fatal cardiac arrest in an adult patient with euthyroid anti-SSA/Ro-positive connective tissue disease: a case report. *Int Arch Med* 2009; 2: 15.
7. 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 (U1 RNP) antibodies, a case report, and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1170–1174.

8. 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.
9. Baumgart DC, Gerl H and Dörner T. Complete heart block caused by primary Sjögren's syndrome and hypopituitarism. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 635.
10. Comín-Colet J, Sánchez-Corral MA, Alegre-Sancho JJ, et al. Complete heart block in an adult with systemic lupus erythematosus and recent onset of hydroxychloroquine therapy. *Lupus* 2001; 10: 59–62.
11. Lim L-T and Joshua F. Resolution of complete heart block after prednisolone in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 561–563.
12. Lazzerini PE, Capecchi PL and Laghi-Pasini F. Isolated atrioventricular block of unknown origin in adults and anti-Ro/SSA antibodies: clinical evidence, putative mechanisms, and therapeutic implications. *Heart Rhythm* 2015; 12: 449–454.
13. Lazzerini PE, Capecchi PL, Acampa M, et al. Anti-Ro/SSA-associated corrected QT interval prolongation in adults: the role of antibody level and specificity. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 1463–1470.
14. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995; 22: 1265–1270.
15. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677–2686.
16. Gladman DD, Ibañez D and Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288–291.
17. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 809–813.
18. Rahman A and Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929–939.
19. Scott JS, Maddison PJ, Taylor PV, et al. Connective-tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein, and congenital heart block. *N Engl J Med* 1983; 309: 209–212.
20. Villuendas R, Olivé A, Juncà G, et al. Autoimmunity and atrioventricular block of unknown etiology in adults: the role of anti-Ro/SSA antibodies. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1335–1336.
21. Logar D, Kveder T, Rozman B, et al. 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.
22. O'Neill TW, Mahmoud A, Tooke A, et al. Is there a relationship between subclinical myocardial abnormalities, conduction defects and Ro/La antibodies in adults with systemic lupus erythematosus? *Clin Exp Rheumatol* 2009; 11: 409–412.
23. Gordon PA, Rosenthal E, Khamashta MA, et al. Absence of conduction defects in the electrocardiograms [correction of echocardiograms] of mothers with children with congenital complete heart block. *J Rheumatol* 2001; 28: 366–369.
24. Lodde BM, Sankar V, Kok MR, et al. Adult heart block is associated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 383–386.
25. Costa M, Gameiro Silva MB, Silva JA, et al. Anti-RO anti-LA anti-RNP antibodies and electrocardiogram's PR interval in adult patients with systemic lupus erythematosus. *Acta Reum Port* 33: 173–176.
26. Lazzerini PE, Acampa M, Guideri F, et al. Prolongation of the corrected QT interval in adult patients with anti-Ro/SSA-positive connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1248–1252.
27. Lazzerini PE, Capecchi PL and Laghi-Pasini F. Anti-Ro/SSA antibodies and cardiac arrhythmias in the adult: facts and hypotheses. *Scand J Immunol* 2010; 72: 213–222.

## 10.8. Comunicacions a congressos presentats en relació a la investigació de la tesi

### 10.8.1. Comunicació 1.

M. Martínez-Morillo, G. Juncà, I. Santos, I. Salvador-Corres, R. Villuendas et al. Bloqueo cardíaco en jóvenes. ¿se deben considerar los reumatismos inflamatorios? *Reumatol Clin* 2013;9(Espec Cong): 31-171.

#### 121. BLOQUEO CARDÍACO EN JÓVENES. ¿SE DEBEN CONSIDERAR LOS REUMATISMOS INFLAMATORIOS?

M. Martínez-Morillo<sup>1</sup>, G. Juncà<sup>2</sup>, I. Santos<sup>2</sup>, I. Salvador-Corres<sup>3</sup>, R. Villuendas<sup>2</sup>, D. Pere Ferrer<sup>2</sup>, B. Tejera<sup>1</sup>, A. Riveros<sup>1</sup>, S. Rodríguez-Muguruza<sup>1</sup> y A. Olivé Marqués<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología; <sup>2</sup>Servicio de Cardiología; <sup>3</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

**Introducción:** El bloqueo cardíaco en menores de 50 años es muy infrecuente y en ocasiones no se encuentra una causa desencadenante. Varias enfermedades reumáticas pueden producir trastornos de la conducción. Algunas están bien descritas, como las alteraciones de la conducción en los pacientes con espondilitis anquilosante; sin embargo otras son controvertidas. Los autoanticuerpos anti-Ro se han relacionado tradicionalmente con el lupus neonatal y el bloqueo cardíaco congénito, investigaciones recientes han demostrado su implicación en el mecanismo etiopatológico. Se ha intentado relacionar la aparición de estos autoanticuerpos con alteraciones electrocardiográficas en adultos con resultados controvertidos.

**Objetivos:** Determinar si el bloqueo aurículo ventricular (BAV) del paciente joven de causa no aclarada puede estar asociado a reumatismos inflamatorios.

**Métodos:** Diseño retrospectivo observacional (1973-2011) en un hospital universitario con un área de referencia de 800.000 habitantes. Se revisaron las historias de los pacientes portadores de marcapasos del servicio de Cardiología, un total de 3359 pacientes. Se seleccionaron aquellos menores de 50 años que habían presentado un bloqueo cardíaco de causa no aclarada: 24 pacientes. Uno había fallecido en el momento de la realización del estudio, y 3 se negaron a participar. A los 20 restantes, se les realizó una analítica con estudio inmunológico: anticuerpos antinucleares (ANA) en Hep2 y antígenos extraíbles del núcleo (ENA) por inmunoensayo e inmunoblot, así como una entrevista clínica por un reumatólogo para buscar signos y síntomas clínicos de reumatismos inflamatorios.

**Resultados:** Se estudiaron 20 pacientes: 7 hombres (35%) y 13 mujeres (65%). La media de edad en el momento del implante del marcapasos fue de  $37,5 \pm 10$  años (rango: 17-49). El motivo de la implantación fue: BAV completo 14 pacientes (70%), BAV avanzado 3 (15%), BAV tipo Wenckebach 1 (5%) y se desconoce el tipo de BAV en 2 casos. Dos pacientes presentaban antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes: 1 artritis reumatoide y 1 tiroiditis autoinmune. Se halló una paciente Ro52 positivo sin conectivopatía asociada y una paciente Ro 60 positivo afecta de lupus eritematoso sistémico; ningún otro ENA fue encontrado. Otro paciente presentaba una espondilitis anquilosante HLA B27 positiva. Tanto el diagnóstico de lupus sistémico como el de espondilitis eran previos al bloqueo cardíaco. En los otros pacientes no se hallaron signos ni síntomas de reumatismos inflamatorios. El test de la lágrima fue patológico en 5 (20%) de los pacientes. Los 2 pacientes con lupus sistémico y espondilitis anquilosante tenían un síndrome seco secundario a su enfermedad de base.

**Conclusiones:** Un 15% de pacientes tenían rasgos de enfermedad reumática inflamatoria; en 2 casos el BAV aconteció en un paciente con lupus y otro con espondilitis, en un tercer caso se detectaron anticuerpos anti-Ro52 en una mujer sin rasgos clínicos de conectivopatía. Debido a la baja prevalencia de los autoanticuerpos frente a Ro en los pacientes con bloqueo cardíaco no creemos justificada la búsqueda rutinaria de alteraciones de la conducción en los pacientes seropositivos para este marcador. Sin embargo la realización de un estudio inmunológico básico y la valoración por Reumatología de los pacientes con bloqueos cardíacos en el adulto joven de causa no filiada, puede ser útil para aclarar su origen y desenmascarar otras patologías subyacentes.

## 10.8.2. Comunicació 2.

Martínez-Morillo, R. Villuendas, A. Teniente-Serra et al. Utilidad de la valoración de la conducción cardíaca en pacientes con lupus eritematoso sistémico y anticuerpos anti-Ro. *Reumatol Clin.* 2018;14(Espec Cong):1-27.

### 19. UTILIDAD DE LA VALORACIÓN DE LA CONDUCCIÓN CARDÍACA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ANTICUERPOS ANTI-RO

M. Martínez-Morillo<sup>1</sup>, R. Villuendas<sup>2</sup>, A. Teniente-Serra<sup>3</sup>, A. Riveros-Frutos<sup>1</sup>, S. Heredia<sup>1</sup>, Á. Prior-Español<sup>1</sup>, S. Holgado<sup>1</sup>, L. Mateo<sup>1</sup>, M. Aparicio<sup>1</sup>, L. Gifre<sup>1</sup>, G. Juncà<sup>2</sup>, E. Martínez-Cáceres<sup>3</sup>, A. Bayés-Genís<sup>2</sup> y A. Olivé Marqués<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología; <sup>2</sup>Servicio de Cardiología; <sup>3</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.

**Introducción:** El bloqueo cardíaco en el lupus neonatal se asocia al paso transplacentario de anticuerpos anti-Ro. En pacientes adultos el efecto de dichos anticuerpos en los trastornos de conducción cardíaca es controvertido. Se han descrito casos aislados que asocian los anticuerpos anti-Ro con trastornos del ritmo cardíaco. Sin embargo, apenas hay estudios que analicen su relación con diversas enfermedades autoinmunes y alteraciones electrocardiográficas.

**Objetivos:** Determinar si existen diferencias en la conducción cardíaca de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en presencia de anticuerpos anti-Ro.

**Métodos:** El estudio fue aprobado por el comité de ética y se registró en clinicaltrials (NCT02162992). Todos los pacientes incluidos cumplían criterios de LES (SLICC 2012) y realizaban seguimiento en un único centro. La inclusión fue consecutiva y voluntaria. Se descartaron los pacientes que tomaban fármacos que alterasen la conducción (excepto antipalúdicos) y los que tenían enfermedades cardíacas o tiroideas. Todos los pacientes fueron valorados de forma ciega por un cardiólogo que realizó un interrogatorio y exploración física, un electrocardiograma, un ecocardiograma y un estudio Holter de 24 horas. Paralelamente un reumatólogo realizó una valoración clínica y analítica que incluía un análisis cualitativo por inmunoblot de Ac anti-Ro, y en aquellos positivos una cuantificación por quimioluminiscencia de los Ac anti-Ro52 y Ro60. También se analizó por inmunoblot, inmunofluorescencia indirecta y ELISA la presencia de otros Ac propios del LES (ANA, DNA, antifosfolípidos). Se recogieron variables clínicas, analíticas e índices de actividad y daño (SLEDAI y SLICC). Los datos se compararon mediante t de Student, test de Fisher y chi cuadrado usando la versión 21 de SPSS. El nivel de significación se estableció en el 5%.

**Resultados:** Se incluyeron 145 pacientes. Las características clínicas se resumen en las tablas 1 y 2. No existían diferencias significativas entre el grupo Ac anti-Ro positivo y Ac anti-Ro negativo en cuanto a género, edad, características clínicas o factores de riesgo cardiovascular. Ningún paciente estaba afecto de un bloqueo aurículo-ventricular y el resto de alteraciones electrocardiográficas no tenían significación clínica y no predominaban en el grupo con Ac anti-Ro positivo. Tampoco había diferencias en la frecuencia cardíaca, la extrasistolia ventricular ni el intervalo PR, QT o QRS entre ambos grupos. Los hallazgos del ecocardiograma fueron poco relevantes y sin diferencias entre grupos (tablas 3 y 4). No se pudieron analizar diferencias entre las dos subespecificidades de Ro (52 y 60) ya que la mayoría de los pacientes con LES son doble positivos. Por otro lado, no se hallaron diferencias en la conducción cardíaca en relación a los tratamientos recibidos, los índices de actividad o daño crónico, o las características analíticas o clínicas de los pacientes.

grama fueron poco relevantes y sin diferencias entre grupos (tablas 3 y 4). No se pudieron analizar diferencias entre las dos subespecificidades de Ro (52 y 60) ya que la mayoría de los pacientes con LES son doble positivos. Por otro lado, no se hallaron diferencias en la conducción cardíaca en relación a los tratamientos recibidos, los índices de actividad o daño crónico, o las características analíticas o clínicas de los pacientes.

Tabla 1. Pacientes con LES totales 145

Género femenino	91,7%
Edad	45 ± 12
Años evolución (mediana)	11
Manifestaciones clínicas acumuladas (%)	
Articular	80
Cutánea	63
Leuco-linfopenia	42
Renal	24
Serositis	30
Neurológica	9
SAF secundario	10
Sjögren secundario	10

Tabla 2. Índices de actividad y daño

SLICC	0,32 ± 0,7
SLEDAI inicial	7,97 ± 4,2
SLEDAI inclusión	1,82 ± 2,48
Parámetros analíticos	
DNA elevado	51%
DNA medio	207,86 ± 357 (UI/L)
Hipocomplementemia	39%
Ac anti-Ro positivo	31%
Tratamientos actuales%	
Antipalúdicos	91
Micofenolato	20
Azatioprina	12
Glucocorticoides	70
Biológicos	5

Tabla 3

	Ro -	Ro +	p
Diámetro telediastólico VI (mm)	44 ± 4	45 ± 4	0,330
Diámetro telesistólico VI (mm)	27 ± 3	28 ± 3	0,413
Grosor septo interventricular (mm)	9 ± 1	9 ± 1	0,827
Grosor pared posterior (mm)	9 ± 1	9 ± 1	0,861
Fración de eyección VI (%)	65 ± 4	64 ± 5	0,655
Volumen aurícula I (cm <sup>3</sup> )	23 ± 6	21 ± 4	0,216

Tabla 4

	Ro -	Ro +	p
Frecuencia cardíaca (FC)	76 ± 10	75 ± 14	0,651
PR	146 ± 18	145 ± 21	0,785
QRS	89 ± 8	91 ± 8	0,87
QT medido	337 ± 128	327 ± 134	0,672
QT corregido	421 ± 22	420 ± 24	0,894
Dispersión QT	6 ± 5	8 ± 7	0,066
FC_max	140 ± 21	139 ± 18	0,796
FC_min	52 ± 7	54 ± 10	0,310
FC_media	79 ± 11	78 ± 7	0,524

**Conclusiones:** Los resultados del estudio sugieren que no existen diferencias en la conducción cardíaca de pacientes con LES con Ac anti-Ro positivo vs Ro negativo. Por lo tanto, la valoración de la conducción cardíaca de forma sistemática en pacientes con LES anti Ro positivos no es útil en práctica clínica.

### 10.8.3. Comunicació 3

Camins Fabregas J, Martinez-Morillo M, Teniente-Serra A, Riveros A, Heredia S, Prior A, Holgado S, Mateo L, Aparicio M, Gifre L, Casafont-Sole I, Garcia Y, Junca G, Villuendas R, et al. Usefulness of Cardiac Screening in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Anti-Ro Positive Antibodies. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10).

Abstract Number: 1679

#### Usefulness of Cardiac Screening in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Anti-Ro Positive Antibodies

Jordi Camins Fàbregas<sup>1</sup>, Melania Martínez-Morillo<sup>1</sup>, Aina Teniente-Serra<sup>2</sup>, Anne Riveros<sup>3</sup>, Sergi Heredia<sup>3</sup>, Agueda Prior<sup>4</sup>, Susana Holgado<sup>1</sup>, Lourdes Mateo<sup>1</sup>, Maria Aparicio<sup>1</sup>, Laia Gifre<sup>1</sup>, Ivette Casafont-Solé<sup>1</sup>, Yaiza García<sup>1</sup>, Gladys Junca<sup>5</sup>, Roger Villuendas<sup>5</sup>, Antoni Bayés-Genis<sup>5</sup>, Eva Martínez-Cáceres<sup>2</sup> and Alejandro Olivé-Marqués<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Rheumatology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, <sup>2</sup>Immunology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, <sup>3</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, <sup>4</sup>Rheumatology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain, <sup>5</sup>Cardiology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

#### SESSION INFORMATION

**Session Date:** Monday, October 22, 2018

**Session Title:** Systemic Lupus Erythematosus – Clinical Poster II: Biomarkers and Outcomes

**Session Type:** ACR Poster Session B

**Session Time:** 9:00AM-11:00AM

**Background/Purpose:** Cardiac block in neonatal lupus is associated with placental transfer of anti-Ro antibodies. The effect of these antibodies on cardiac conduction disorders in adult patients is controversial. Association between anti-Ro antibodies and heart rhythm disorders have been described in isolated cases. However, there are just a few studies that analyse the relationship between autoimmune diseases and electrocardiographic disturbances. Our aim is to determine if there are differences in cardiac conduction of SLE patients in presence of anti-Ro antibodies.

**Methods:** All patients included fulfilled the SLE criteria (SLICC 2012) and were followed up in a single centre. Patients taking drugs that alter cardiac conduction (except antimalarial drugs) and those who had heart or thyroid disease were discarded. All patients were assessed blindly by a cardiologist who performed an interrogation and physical examination, an electrocardiogram, an echocardiogram and a 24-hour Holter study. Besides, a rheumatologist performed a clinical and analytical assessment including a qualitative analysis by immunoblotting of anti-Ro Ab and a quantification by chemiluminescence of the anti-Ro52 and Ro60 Ab. The presence of other SLE specific Ab (ANA, DNA, antiphospholipid) was also analysed by immunoblot, indirect immunofluorescence and ELISA. Clinical, analytical activity and damage indexes were collected (SLEDAI and SLICC).

**Results:** 145 patients were included: 92% women, mean age 45±2, average disease duration 11 years. Patients were undergoing the following treatments: antimalarial 91%, mycophenolate 20%, azathioprine 12%, biological treatment 5% and glucocorticoids 70%. The clinical characteristics are summarized in table 1.

There were no significant differences between positive and negative anti-Ro Ab in terms of gender, age, clinical characteristics or cardiovascular risk factors. None of the patients was affected by an atrio-ventricular block and the rest of the electrocardiographic alterations had no clinical significance and did not predominate in the positive Ro Ab group. Additionally, no differences in heart rate, ventricular extrasystoles or PR, QT or QRS intervals were detected between both groups. The echocardiogram's findings were not relevant and there were no differences between groups. Since the majority of patients with SLE are double positive differences between two subspecificities of Ro (52 and 60) could not be analysed. On the other hand, no differences were found in cardiac conduction regarding the treatments received, the activity or damage indexes, or the analytical or clinical characteristics of the patients.

**Conclusion:** The study results show that there are no differences in cardiac conduction according to the presence of anti-Ro antibodies in SLE patients. Thus, the cardiac screening in SLE patients with anti-Ro positive antibodies seems not helpful in clinical practice.

Cumulative clinical manifestations (%)	
Articular	80
Cutaneous	63
Leuco-lymphopenia	42
Renal	24
Serositis	30
Neurologic	9
Secondary antiphospholipid syndrome	10
Secondary Sjögren syndrome	10
Activity and damage indexes	
SLICC	0,32 ± 0,7
SLEDAI at diagnosis	7,97 ± 4,2
SLEDAI at inclusion	1,82 ± 2,48
Laboratory	
Increased DNA	51 %
Mean DNA	207,86 ± 357 (UI/L)
Hypocomplementemia	39 %
Anti-Ro positive antibodies	31 %



#### 10.8.4. Comunicació 4

A. Olivé, M. Martínez-Morillo, R. Villuendas, et al. Usefulness of cardiac screening in patients with systemic lupus erythematosus and anti-ro positive antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;**77**:1426-1427.

**AB0540** USEFULNESS OF CARDIAC SCREENING IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTI-RO POSITIVE ANTIBODIES

A. Olivé<sup>1</sup>, M. Martínez-Morillo<sup>1</sup>, R. Villuendas<sup>2</sup>, A. Teniente-Serra<sup>3</sup>, A. Riveros-Frutos<sup>1</sup>, S. Heredia<sup>1</sup>, Á. Prior-Español<sup>1</sup>, S. Holgado<sup>1</sup>, L. Mateo<sup>1</sup>, M. Aparicio<sup>1</sup>, L. Gifre<sup>1</sup>, G. Juncà<sup>2</sup>, E. Martínez-Cáceres<sup>3</sup>, A. Bayes-Genis<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Rheumatology, <sup>2</sup>Cardiology, <sup>3</sup>Immunology, Hospital *Universitat Germans Trias i Pujol*, Badalona, Spain, Badalona, Spain

**Background:** Cardiac block in neonatal lupus is associated with placental transfer of anti-Ro antibodies. The effect of these antibodies on cardiac conduction disorders in adult patients is controversial. The association between anti-Ro antibodies and heart rhythm disorders have been described in isolated cases. However, there are just a few studies that analyse the relationship between autoimmune diseases and electrocardiographic disturbances.

**Objectives:** To determine if there are differences in cardiac conduction of SLE patients in presence of anti-Ro antibodies.

**Methods:** All patients included fulfilled the SLE criteria, SLICC 2012 and they were followed up in a single centre. The inclusion was consecutive and voluntary. Patients who took drugs that altered the conduction (except antimalarial drugs), and those who had heart or thyroid disease were discarded. All patients were assessed blindly by a cardiologist who performed an interrogation and physical examination, an electrocardiogram, an echocardiogram and a 24-hour Holter study. Besides, a rheumatologist performed a clinical and analytical assessment including a qualitative analysis by immunoblotting of anti-Ro Ab and a quantification by chemiluminescence of the anti-Ro52 and Ro60 Ab. The presence of other SLE specific Ab (ANA, DNA, antiphospholipids) was also analysed. Clinical, analytical and activity and damage indexes, were collected (SLEDAI and SLICC). The data were compared by Student's t test, Fisher's test and Chi square using 21 SPSS version. The level of significance was established at 5%.

**Results:** 145 patients were included: 91.7% women, average age 45±12, average disease duration 11 years. The patients were undergoing the following treatments: antimalarial 91%, mycophenolate 20%, azathioprine 12%, biological treatment 5% and glucocorticoids 70%. The clinical characteristics are summarised in table 1.

There were no significant differences between the group of positive and negative anti-Ro Ab in terms of gender, age, clinical characteristics or cardiovascular risk factors. None of the patients was affected by an atrio-ventricular block and the rest of the electrocardiographic alterations had no clinical significance and did not predominate in the positive Ro Ab group. Additionally, no differences in heart rate, ventricular extrasystoles or PR, QT or QRS intervals were detected between both groups. The echocardiogram's findings were not relevant and there were no differences between groups.

Since the majority of patients with SLE are double positive, differences between the two subspecificities of Ro (52 and 60) could not be analysed. On the other hand, no differences were found in cardiac conduction regarding the treatments received, the activity or damage indexes, or the analytical or clinical characteristics of the patients.

Cumulative clinical manifestations (%)	
Articular	80
Cutaneous	63
Leuco-lymphopenia	42
Renal	24
Serositis	30
Neurologic	9
Secondary antiphospholipid syndrome	10
Secondary Sjögren syndrome	10
Activity and damage indexes	
SLICC	0,32 ± 0,7
SLEDAI in diagnosis	7,97 ± 4,2
SLEDAI in inclusion	1,82 ± 2,48
Analytical parameters	
Increased DNA	51 %
Average DNA	207,86 ± 357 (UI/L)
Hypocomplementemia	39 %
Anti-Ro positive antibodies	31 %

Abstract AB0540 - Figure 1

**Conclusions:** The study results show that there are no differences in cardiac conduction according to the presence of anti-Ro antibodies in SLE patients. Thus, the cardiac screening in SLE patients with anti-Ro positive antibodies seems not helpful in clinical practice.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1138/annrheumdis-2018-eular.5179