



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Caso clínico

Trasplante cardíaco en una paciente joven con diagnóstico de esclerosis sistémica difusa



Guillermo Bennasar*, Leandro Carlevaris, Anastasia Secco, Felix Romanini y Marta Mamani

Servicio de Reumatología, Hospital Bernardino Rivadavia, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de mayo de 2015

Aceptado el 2 de octubre de 2015

On-line el 15 de diciembre de 2015

Palabras clave:

Esclerosis sistémica
Trasplante cardíaco
Paciente joven

R E S U M E N

La esclerosis sistémica (ES) en una enfermedad autoinmune, crónica, multifactorial y sistémica que afecta al tejido conectivo. Presentamos este caso clínico dado la baja prevalencia de ES difusa con compromiso cardíaco temprano y progresivo en una paciente joven, y tratamiento con trasplante cardíaco.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Cardiac transplant in young female patient diagnosed with diffuse systemic sclerosis

A B S T R A C T

Systemic sclerosis (SS) in a multifactorial and systemic, chronic, autoimmune disease that affects the connective tissue. We present this clinical case given the low prevalence of diffuse SS with early and progressive cardiac compromise in a young patient, and treatment with cardiac transplantation.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Systemic sclerosis
Heart transplantation
Young patient

Introducción

La ES es una enfermedad autoinmune, multisistémica, caracterizada por inflamación y depósito excesivo de matriz extracelular en la piel y órganos internos. Su curso clínico puede variar desde una condición benigna, con solo compromiso cutáneo y vascular periférico hasta una enfermedad rápidamente progresiva, con afectación de uno o más órganos internos. Se clasifica en localizada (solo compromiso cutáneo) y sistémica. A su vez, la variante sistémica se subclasifica en limitada y difusa según la extensión de piel afectada. La forma difusa se caracteriza por el rápido desarrollo de engrosamiento cutáneo simétrico en las zonas proximales y distales de las extremidades, la cara y el tronco. Este subgrupo presenta el anticuerpo antitopoisomerasa 1 (Scl 70) y tiene mayor riesgo de afectación de órganos internos en las fases iniciales de la evolución. La

forma limitada se define por la aparición de engrosamiento cutáneo simétrico limitado a las zonas distales de las extremidades y la cara. Presentan el anticuerpo anticentrómero y su pronóstico es mejor excepto en aquellos que padecen hipertensión arterial pulmonar y cirrosis biliar. La incidencia del compromiso cardíaco es similar en ambas formas de presentación, pero la severidad es mayor en la ES difusa (ESD)¹. Puede ser primario o secundario a hipertensión arterial pulmonar, enfermedad intersticial pulmonar y patología renal; y afectar al miocardio, sistema de conducción, pericardio y aparato valvular^{2,3}.

El ecocardiograma transtorácico (ETT) debe ser una evaluación de rutina junto al electrocardiograma y la radiografía de tórax⁴. La resonancia nuclear magnética (RMN) con gadolinio muestra característicamente un «realce tardío lineal y subendocárdico» correspondiente al patrón de fibrosis miocárdica. La secuencia T2 evalúa la presencia de edema miocárdico, característico de la «miocarditis por esclerodermia»⁵. La biopsia cardíaca es patognomónica y muestra «necrosis de la banda de contracción y reemplazo del tejido miocárdico por fibrosis parcheada»⁶.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guillo15@hotmail.com (G. Bennasar).

Dentro del tratamiento utilizado, los calcioantagonistas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II demostraron mejorar la perfusión miocárdica. La inmunosupresión se propone como una opción ante miocarditis. En el caso de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) refractaria al tratamiento farmacológico, el trasplante cardíaco debe ser considerado⁷.

Presentamos el caso de una paciente joven, de sexo femenino, con diagnóstico de ESD, con compromiso cardíaco temprano y progresivo. Lo relevante de este caso es su forma de presentación y su refractariedad al tratamiento médico con necesidad de trasplante cardíaco; permitiéndonos hacer una revisión bibliográfica y reportar esta asociación, teniendo en cuenta la escasa literatura al respecto.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 19 años, es referida a nuestro servicio para evaluación de ESD. Como antecedentes presentaba ICC complicada con cuadros de edema agudo de pulmón que habían requerido múltiples internaciones en los últimos 5 meses. Tres años antes había comenzado con engrosamiento cutáneo generalizado de rápida progresión, microstomía y fenómeno de Raynaud, mialgias, debilidad muscular, xerostomía, xeroftalmia y disnea, que se fue acentuando de forma progresiva. No presentaba compromiso pulmonar, respiratorio ni renal.

Al examen físico: presión arterial: 100/70 mmHg, frecuencia cardíaca: 80/min, frecuencia respiratoria: 16/min, temperatura: 36 °C. Peso 63 kg. Segundo ruido prominente en foco pulmonar, ingurgitación yugular 2/3 sin colapso inspiratorio. Apertura bucal disminuida, telangiectasias en cara, engrosamiento cutáneo generalizado con un score de Rodnan 27/51, fenómeno de Raynaud leve.

Laboratorio: factor antinuclear: 1/1.280 patrón moteado fino. SCL-70, anticentrómero, anti-RO, anti-LA, anti-RNP negativos. Péptido natriurético cerebral: 2.495 pg/ml. ETT: hipoquinesia global con función sistólica (FS) severamente deprimida, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI): 25%. Cavidades derechas dilatadas, con FS del ventrículo derecho (VD) deprimida. Insuficiencia tricuspídea severa. VI con patrón de flujo mitral tipo restrictivo. Tomografía de tórax: sin compromiso del parénquima pulmonar. Capilaroscopia: SD Pattern activo. RMN cardíaca: dilatación y deterioro severo de la FS del VI, dilatación de la aurícula izquierda, realce con gadolinio con patrón subendocárdico difuso compatible con fibrosis por esclerodermia con compromiso extenso del miocardio. Dilatación y deterioro severo de la FS del VD. Derrame pericárdico leve. Secuencia T2 sin edema. No se realizaron biopsia cutánea ni otro estudio de imagen (SPECT).

Se encontraba en tratamiento con: azatioprina 150 mg/día, metprednisona 20 mg/día, nebivolol 5 mg/día, losartán 50 mg/día, espironolactona 50 mg/día, furosemida 40 mg/día y omeprazol 20 mg/día.

Ante la falta de respuesta a este tratamiento, se realiza trasplante cardíaco. Posteriormente, la paciente es dada de alta, con el siguiente tratamiento inmunosupresor: tacrolimús 3 mg/día, mofetil micofenolato 2 g/día, metprednisona 20 mg/día y leucovorina 15 mg/día.

ETT postrasplante: función del VD y VI conservadas, fracción de eyección: 55%. Biopsia: fibrosis severa de reemplazo, en áreas extensas de miocardio y endocardio, y en sectores con compromiso transmural.

Quince días postrasplante, la paciente presenta paro cardiorrespiratorio, sin respuesta a las maniobras de resucitación. Se informa rechazo mediado por inmunidad humoral.

Discusión

El compromiso cardíaco temprano y selectivo en pacientes con esclerodermia es un acontecimiento poco común.

Goetz y Berne, en el año 1945, acuñan el término de esclerosis sistémica⁸. Heine (1926)⁹ y Weiss y Warren¹⁰ (1943) describen el compromiso cardíaco en esta patología.

Weiss, Stead y Warren en el año 1943 describen a 9 pacientes con compromiso cutáneo asociado a enfermedad cardíaca¹¹.

En 1976, Bulkeley et al. publicaron un estudio en el que se incluyeron 52 casos de autopsias en el Hospital Johns Hopkins, en los cuales se describe «necrosis de la banda de contracción y reemplazo del tejido miocárdico por fibrosis parcheada, sin coronariopatía ni hipertensión pulmonar asociada»⁶. Numerosas revisiones indican una incidencia de compromiso cardíaco en un 15 a un 35% de los pacientes con esclerosis sistémica¹².

Domsic et al. demostraron que la afección cardíaca grave fue estadísticamente más frecuente en pacientes con rápida progresión cutánea. Esta última fue asociada con enfermedad cardíaca severa en el 3% de los pacientes vs. el 1% en pacientes con lenta progresión¹³.

Para el estudio del compromiso cardíaco, la RMN demostró presentar mayor sensibilidad y especificidad que el ETT. La misma es una técnica precisa y fiable para el diagnóstico del compromiso cardíaco en ES y para analizar precisamente sus mecanismos, incluyendo componentes inflamatorios, microvasculares y fibróticos. Como es no invasiva, cuantitativa y muy sensible, la RMN parece ser el método de elección para determinar la historia natural de los pacientes no tratados o para controlar con precisión los efectos del tratamiento. En comparación con el ETT, la RMN parece proporcionar información adicional en cuanto a la visualización de infarto y fibrosis miocárdica, observándose un realce del gadolinio con patrón subendocárdico lineal tardío⁵.

Nuestra paciente presentó una evolución tórpida y a la vez atípica de su patología de base, con un compromiso cardíaco selectivo, que fue resistente a la terapia médica instaurada, llegando a requerir trasplante de dicho órgano.

El trasplante cardíaco es considerado actualmente como el tratamiento de elección en la insuficiencia cardíaca terminal refractaria a tratamiento médico. El rechazo del injerto es una de las complicaciones más temidas. Se han reconocido 3 tipos de rechazo: hiperagudo, agudo (celular y humoral) y crónico. Nuestra paciente presentó un rechazo agudo mediado por inmunidad humoral, el cual puede presentarse días o semanas después del trasplante. Uno de sus sellos es que pueden ocurrir episodios de rechazo con compromiso hemodinámico y sin evidencias de infiltración celular en la biopsia. El rechazo humoral está mediado por anticuerpos más que por células, dirigidos contra antígenos HLA o endoteliales del donante. Se produce con mayor frecuencia en mujeres. Afecta al 7% de los pacientes trasplantados, se asocia a severa disfunción ventricular izquierda (47% de los casos) y con mayor frecuencia de rechazo crónico¹⁴⁻¹⁶.

Después de realizar una revisión amplia de la literatura, solo hallamos 2 casos similares; uno de una paciente de 14 años con diagnóstico de ESD, con compromiso cutáneo y cardíaco selectivo, sin otro compromiso visceral. La misma presentaba, al igual que nuestro caso, factor antinuclear positivo sin otro anticuerpo presente, ETT con hipoquinesia global y biopsia endomiocárdica con fibrosis. Así mismo, a pesar de tratamiento médico, presentó una tórpida evolución, requiriendo trasplante cardíaco. Posterior al mismo, a pesar de recibir tratamiento inmunosupresor, 27 meses después falleció por rechazo humoral¹⁷. El otro caso hallado es el de un hombre de 36 años con diagnóstico de ESD de 3 años de evolución, con compromiso cardíaco y cutáneo exclusivo. ETT, RMN y biopsia cardíaca con similar compromiso al de nuestra paciente. A pesar de un tratamiento farmacológico óptimo, su falla

cardíaca progresó rápidamente necesitando trasplante de urgencia. Los datos aportados en este reporte remiten supervivencia pasado el año de realizada la intervención¹⁸.

Es por la escasa prevalencia de este modo de presentación, que reportamos este caso.

Conclusión

Si bien el caso clínico que presentamos tuvo un desenlace fatal con rechazo del trasplante, en la literatura existe un reporte exitoso al año de realizado dicho procedimiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Steen VD, Medsger TA Jr, Osial TA Jr, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnam GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med.* 1984;76:779–86.
2. Varga J, Denton CP, Wigley FM. *Scleroderma*, 361–371. New York: Springer; 2012. p. 373–95.
3. Dinser R, Frerix M, Meier FM, Klingel K, Rolf A. Endocardial and myocardial involvement in systemic sclerosis —is there a relevant inflammatory component? *Joint Bone Spine.* 2013;80:320–3.
4. Meune C, Pascal O, Bécane HM, Héloire F, Christoforou D, Laforet P, et al. Reliable detection of early myocardial dysfunction by tissue Doppler echocardiography in Becker muscular dystrophy. *Heart.* 2004;90:947–8.
5. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, de Groote P, Lamblin N, Devos P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: A cross-sectional observational study of 52 Patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1878–84.
6. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation.* 1976;53:483–90.
7. Almeida I, Faria R, Vita P, Vasconcelos C. Systemic sclerosis refractory disease: From the skin to the heart. *Autoimmun Rev.* 2011;10(11):693–701.
8. Goetz RH, Berne MB. The pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in viscera. *Mayo Clin Proc.* 1945;4:337.
9. Heine J. Über ein eigenartiges Krankheitsbild von diffuser Sklerosis der haut und innerer organe. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1926;262:1562–89.
10. Weiss SE, Warren J. Scleroderma heart disease, with a consideration of certain other visceral manifestations of cardiopulmonary disease in progressive systemic sclerosis. *Arch Intern Med.* 1943;71:749–76.
11. Weiss SE, Warren J. Scleroderma heart disease, with a consideration of certain other visceral manifestations of scleroderma. *Arch Intern Med.* 1943;71:1.
12. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V, Suppl 3 Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:iii45–8.
13. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger T. Skin thickness progression rate: A predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:104–9.
14. Behr T, Feucht H, Richter K, Reiter C, Spes CH, Pongratz D, et al. Detection of humoral rejection in human cardiac allografts by assessing the capillary deposition of complement fragment C4d in endomyocardial biopsies. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18:904–12.
15. Michaels P, Espejo M, Kobashigawa J, Alejos JC, Burch C, Takemoto S, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:58–69.
16. Fishbein M, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: Etiology, diagnosis and therapy. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19:166–9.
17. Johnson J, Kvistad B, Reed A, Porter CB, O'Leary PW, Driscoll DJ. Cardiac transplantation in a pediatric patient with systemic sclerosis. *Congenit Heart Dis.* 2013;8:E1–4.
18. Martens E, Lange P, Pohl T. Heart transplantation in a 36-year-old experiencing terminal heart failure caused by systemic sclerosis. *Transplantation.* 2012;94:e13–5.