

Alteraciones cardiovasculares de las enfermedades reumáticas

Carlo Vinicio Caballero Uribe¹

Resumen

Las enfermedades reumáticas se caracterizan en general por el espectro proteiforme de sus manifestaciones clínicas. Recientemente y con el uso cada vez más generalizado de evaluaciones cardiacas no invasivas se reconocen formas de afección cardiovascular, tanto primaria como secundaria, de manera más temprana. En este artículo se hará una descripción de las alteraciones cardiovasculares que se presentan en las enfermedades reumáticas más frecuentes, con la excepción de la cardiopatía reumática, que por su importancia y características distintas requiere mención aparte.

Abstract

Rheumatic diseases are characterized by the proteiform spectrum of their clinical manifestations. Recently, with the continuous and every time more generalized non-invasive cardiac evaluations there are several forms of early primary and secondary cardiovascular disturbances. In this article we will describe the more frequent cardiovascular disturbances in rheumatic diseases with the exception of rheumatic cardiopathy that needs a specific paper.

Palabras claves: Lupus eritematoso, enfermedades cardiovasculares, enfermedades reumáticas.

Lupus eritematoso generalizado (LEG)

Las alteraciones cardiacas en el LEG pueden o no ser trascendentes en la evolución clínica del paciente, pero generalmente son muy útiles para ayudar a establecer el diagnóstico de la enfermedad.

La pericarditis es el hallazgo más frecuente; su frecuencia varía dependiendo si el diagnóstico es clínico (29%), ecocardiográfico (37%) e histopatológico (68%) (1). Los hallazgos histopatológicos de enfermedad activa o previa son mucho más frecuentes que los registrados en los estudios clínicos. Sin embargo, no hay cambios histopatológicos patognomónicos, con la posible excepción de los

cuerpos de hematoxilina. Se ha demostrado la presencia de inmunocomplejos en el líquido pericárdico de pacientes activos con la enfermedad (2).

No es infrecuente que el primer dato de actividad de un paciente lúpico sea una pericarditis, la cual a menudo se acompaña de derrame pleural. Por otra parte, la evolución de la pericarditis hacia una pericarditis constrictiva o un taponamiento cardiaco es muy rara (3).

Los derrames pericárdicos por lo general son pequeños (alrededor de 100 cc), aunque se han reportado casos de hasta 100 cc. Las alteraciones hemodinámicas relevantes se pueden observar hasta con derrames menores de 300 cc, dado que el corazón muchas veces es pequeño (4). Hay que tener en mente otras causas de dolor en la pared

¹ Médico Internista-Reumatólogo. Profesor de la Universidad del Norte.

anterior del tórax de pacientes lúpicos, como la presencia de costocondritis, espasmo esofágico, reflujo gastroesofágico, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, pleuritis, pneumonitis e isquemia miocárdica. Aunque es rara la presencia de taponamiento cardiaco, puede ocurrir inusualmente como primera manifestación clínica (5). El análisis del líquido pericárdico de pacientes con taponamiento muestra una importante leucocitosis con neutrofilia (mayor del 90%) y valores de glucosa disminuida, lo que hace difícil el diagnóstico diferencial con una pericarditis bacteriana, que siempre hay que tener en cuenta, sobre todo en aquellos pacientes que están recibiendo dosis moderadas a altas de esteroides o bien tratamiento con inmunosupresores. La presencia de anticuerpos antinucleares positivos a títulos elevados, células LE e hipocomplementemia sugieren actividad lúpica en el paciente, aunque no descartan etiología infecciosa, máxime si se está ante un líquido de características exudativas por el contenido de proteínas (6).

El agente infeccioso más frecuentemente reportado en caso de etiología infecciosa es el *Estafilococos Aureus*. En Latinoamérica hay que tener en mente la posibilidad de una infección por *Salmonella* (7). El pronóstico de las pericarditis infecciosas en los pacientes lúpicos es malo.

El tratamiento de la pericarditis lúpica depende del grado de actividad extracardiaca, así como de las potenciales secuelas hemodinámicas. Es así como en los casos complicados utilizamos AINES del tipo de la Indometacina, 50 mg cada 8 horas, para alivio sintomático o como complemento de los esteroides que previamente pueda estar utilizando el paciente. En casos con actividad en otros sitios, preferimos utilizar esteroides (Prednisona o equivalente) en dosis moderada a alta según respuesta (30-45 mg/día o 0.5 a 0.75 mg/kg de peso).

Los casos de taponamiento cardiaco requieren dosis altas de corticoides (1 a 1.5 mg/kg de peso), así como drenaje.

La miocarditis, frecuentemente en asociación con pericarditis, se presenta hasta en el 25% de pacientes con LEG. Debe ser sospechada en todo paciente lúpico con taquicardia de reposo o que no

guarda relación con la temperatura corporal, cambios en el segmento ST-T o cardiomegalia en la Rx de tórax en ausencia de derrame pericárdico. En la mitad de los casos que se hace el diagnóstico de carditis lúpica la frecuencia cardiaca no rebasa de 100 por minuto, y en algunos casos puede haber bradicardia y paros sinusales, sugiriendo compromiso del nodo sinusal. En los electrocardiogramas se observan los cambios descritos y frecuentemente una disminución del voltaje que parece guardar relación con la actividad de la enfermedad.

Los estudios histopatológicos muestran, como en el caso de la pericarditis, una mayor prevalencia de alteraciones, destacándose la presencia de depósitos difusos de inmunoglobulinas, así como componentes tempranos de la cascada del complemento en áreas de fibrosis tanto difusas como localizadas (8).

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes que cursan con miocarditis presentan un cuadro clínico franco de insuficiencia cardiaca congestiva (9). Hay que tener en cuenta, en la evaluación de estos pacientes, la presencia de otras alteraciones que pueden coexistir con la actividad de la enfermedad, tales como anemia, fiebre, enfermedad pulmonar, aterosclerosis, hipertensión y uso de esteroides, lo cual puede hacer supremamente difícil la valoración adecuada de estos pacientes.

La evaluación clínica y serológica de actividad de la enfermedad, en conjunto con los resultados del electrocardiograma, de la Rx de tórax y de la ecocardiografía orientan el manejo terapéutico de estos pacientes. Hay dos estudios ecocardiográficos (10-11) que sugieren que la función miocárdica sólo se afecta reversiblemente durante la actividad de la enfermedad, y que con el tratamiento adecuado revierten a la normalidad. Algunos autores han sugerido el uso de la biopsia miocárdica en estos pacientes. Sin embargo, esto no se puede considerar un manejo de rutina, aunque en casos extremadamente bien seleccionados puede ayudar a descartar alternativas diagnósticas infrecuentes, tales como la presencia de amiloidosis (12) o miopatía por hidroxiclороquina (13).

El tratamiento de elección es con Prednisona o

equivalente, a dosis de 0.75 a 1 mg/kg de peso día. Aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva requieren manejo estándar, teniendo en cuenta que en ellos está aumentada la sensibilidad a la digital, por lo que se debe disminuir la dosis o tener monitoreo estricto de los datos de intoxicación (14).

Los pacientes con LEG también presentan cuadros de endocarditis, tal como lo describieron Libman y Sacks, la cual cursa en forma típica de manera silenciosa con ausencia de soplos o alteración hemodinámica (15). Por otra parte, se han informado lesiones valvulares severas de predominio en la válvula mitral y aórtica en las que histopatológicamente se ha observado la presencia de valvulitis con infiltración celular importante acompañado de vegetaciones no bacterianas que complican el daño valvular. Ocasionalmente se pueden presentar fenómenos embólicos que requieren terapia anticoagulante.

Con el estudio de los anticuerpos anticardiolipina (ACLA) se ha encontrado cada vez más frecuentemente una asociación entre las lesiones valvulares de los pacientes con LEG y títulos altos de ACLA, lo cual sugiere de alguna manera que la presencia de estas lesiones, así como los informes ocasionales de infarto agudo de miocardio y trombosis arterial coronaria, estarían mediados fisiopatológicamente por la presencia de los ACLA, los cuales, es bien conocido, tienen asociaciones con todo tipo de fenómenos trombóticos, tanto arteriales como venosos, pérdidas fetales repetidas, livedo reticularis, anemia hemolítica, trombocitopenia, mielitis transversal y úlceras en miembros inferiores (16).

Otra de las manifestaciones clínicas, probablemente asociada con los ACLA, es la hipertensión arterial pulmonar (HAP), que frecuentemente cursa con manifestaciones cardíacas, tales como *Cor pulmonale*, dolor torácico, arritmias, síncope y muerte súbita. La manifestación clínica inicial es la presencia de disnea de esfuerzo y fatigabilidad, a veces en ausencia de otras manifestaciones de actividad de la enfermedad. Aunque recientemente se ha encontrado la relación con los ACLA (17), previamente se había descrito una asociación con el fenómeno de Raynaud, lo cual es supremamente interesante, dado

que otras enfermedades que cursan con HAP, tales como el síndrome de Crest o la esclerodermia generalizada progresiva, tienen una incidencia aumentada de fenómeno de Raynaud. Igualmente, nosotros hemos descrito una mayor prevalencia de alteraciones extraglandulares, incluida la fibrosis pulmonar y la HAP en pacientes con síndrome de Sjögren y fenómeno de Raynaud (18).

Por último, es necesario resaltar los defectos de conducción cardíaca en pacientes con LEG. Quizás la asociación más conocida es la del LEG con bloqueo cardíaco completo congénito. El niño afectado puede presentar transitoriamente algunas características típicas de lupus, tales como el eritema malar, serología positiva, fiebre, alteraciones hematológicas que identifican el cuadro clínico del *lupus neonatal*. En el suero de las madres se reporta frecuentemente la presencia del autoantígeno Ro o SSA (19). Se calcula que hasta un tercio de los infantes nacidos con bloqueo cardíaco congénito tienen madres que padecen o desarrollarán LEG u otra enfermedad del tejido conectivo (20).

Artritis reumatoide (AR)

Las alteraciones cardíacas en los pacientes con AR por lo general son asintomáticas. En los estudios *postmortem* se ha encontrado compromiso pericárdico con adhesiones fibrinosas viejas hasta en un 40% de los pacientes examinados (21). La presencia de una AR de larga evolución, con algunos de los factores de mal pronóstico, como ser seropositiva, HLADR4 positivo, compromiso extraarticular al inicio de la enfermedad, hace más factible la presencia de alteraciones cardiovasculares.

La alteración más frecuentemente detectada es la pericarditis, la cual puede no guardar relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, aunque sí aparece más frecuentemente en los pacientes seropositivos. Aproximadamente un 10% de pacientes hospitalizados por severidad de la AR tienen pericarditis, pero es infrecuente que se modifique el manejo terapéutico de estos pacientes por la sola pericarditis, que por lo general es asintomática e irrelevante. La ecocardiografía es altamente sensible para detectar estas alteraciones; el análisis del líquido pericárdico muestra característicamente una

baja concentración de glucosa (menos de 15 mg/dl), deshidrogenasa láctica mayor que en el suero, niveles de inmunoglobulinas elevados, más de 4grs de proteínas e hipocomplementemia (22).

Como en el caso del LEG, se puede presentar raramente taponamiento cardiaco con síntomas como dolor torácico, disnea, frote pericárdico. Estos pacientes, además de ser uniformemente seropositivos, tienen otra complicación extraarticular asociada.

La complicación más frecuente es la pericarditis constrictiva con los síntomas y signos clásicos. Sin embargo, el signo definitivo para realizar el diagnóstico es encontrar un pulso de la yugular en descenso al realizar el estudio hemodinámico de estos pacientes (23).

Otras alteraciones descritas menos frecuentemente son la presencia de los nódulos típicos de la enfermedad en 5-10% de los pacientes seropositivos a los que se les ha realizado autopsia, y que pueden ser responsables de las alteraciones a nivel valvular o del sistema de conducción de los pacientes con AR (24); igualmente, en raras ocasiones se puede encontrar una incompetencia aórtica o infarto miocárdico secundario a cambios inflamatorios (25).

El tratamiento de las alteraciones cardiovasculares requiere un adecuado control de la enfermedad de base, y en ocasiones, bien evaluadas desde el punto de vista clínico, electrocardiográfico de función pulmonar y ecocardiográfico, se pueden utilizar esteroides, en dosis de 0.5 a 1 mg/kg de peso día según respuesta.

Esclerodermia

El compromiso cardiovascular en los pacientes con esclerodermia ensombrece el pronóstico y las expectativas de vida de los pacientes afectados, por lo que es necesario detectarlo a tiempo. Si bien en series de autopsia de pacientes con esclerosis generalizada progresiva (EGP) se reporta hasta un 20% de compromiso pericárdico principalmente (26), o en estudios funcionales hay alta incidencia de disfunción ventricular (27), la evidencia clínica manifiesta no es frecuente, aunque un 10% de pa-

cientes con EGP pueden cursar con insuficiencia cardiaca.

La pericarditis se ha detectado cada vez más frecuentemente con la ayuda de la ecocardiografía; se han descrito dos tipos de presentación: una crónica en la mayoría de pacientes afectados, y ocasionalmente una forma aguda. La forma crónica se asocia con la presencia de disnea, fenómeno de Raynaud, cardiomegalia, insuficiencia cardiaca congestiva y derrame pleural en ausencia de compromiso a nivel renal. Algunos de estos pacientes pueden presentar los signos clásicos de taponamiento cardiaco. En los pacientes con derrame pericárdico hay una mayor incidencia de afección renal posterior (en un período de 6 meses) que la esperada para la población sin afección pericárdica de pacientes con EGP, lo cual definitivamente ensombrece el pronóstico. Los pacientes con pericarditis aguda tienen dolor torácico, disnea, fiebre, frote pericárdico y cardiomegalia, y a diferencia de aquellos con pericarditis crónica, es infrecuente el compromiso renal posterior. El análisis de líquido pericárdico de estos pacientes muestra las características de un exudado con un contenido abundante de proteínas (5.8 a 6.8 gr/100ml), y a diferencia del LEG o la AR, la cuenta celular es baja (menos de 400 cel/ul) (28). No se ha encontrado en los pocos líquidos aspirados la presencia de inmunocomplejos o activación del complemento.

En menos de 10% de los pacientes se puede encontrar evidencia clínica de miocarditis, la cual, al igual que las otras manifestaciones cardiovasculares, ensombrece el pronóstico. Las manifestaciones clínicas de miocarditis incluyen la presencia de insuficiencia cardiaca congestiva refractaria, así como una variedad importante de arritmias auriculares y ventriculares. La histopatología del corazón muestra que la causa es la presencia de fibrosis miocárdica, el cual parece desarrollarse a partir de bandas de necrosis e implica en ausencia de compromiso de los vasos sanguíneos que irrigan el corazón, a diferencia de lo que ocurre en otros órganos, que estas alteraciones puedan ser ocasionadas por un espasmo vascular intermitente (fenómeno de Raynaud) de los vasos suplementarios (29).

Los defectos de conducción que se detectan fre-

cuentemente en los electrocardiogramas de estos pacientes parecen ser más la consecuencia del daño miocárdico que de una alteración específica a nivel de la porción proximal del especializado sistema de conducción. Sin embargo, algunos autores han informado evidencia que parece indicar que el tejido de conducción podría estar reemplazado por tejido fibroelástico (30).

Utilizando estudios de electrocardiografía, monitoreo de Holter y estudios electrofisiológicos se pueden detectar anomalías en el 32, 62 y 70% de pacientes escogidos consecutivamente y de manera prospectiva (31). La atrofia del sistema de conducción puede explicar tanto la conducción auriculoventricular alterada como las arritmias supraventriculares. Es también frecuente encontrar, a consecuencia de la miocardiopatía y por la presencia de fibrosis, un retraso en la conducción auriculoventricular que origina diferentes grados de bloqueo, incluido el bloqueo cardiaco completo. El mecanismo de reentrada podría explicar la alta frecuencia de taquiarritmias.

En resumen, aunque clínicamente la evidencia de compromiso cardiaco severo es relativamente baja, los estudios de electrocardiografía, Holter, ecocardiografía y electrofisiología permiten detectar una alta prevalencia de alteraciones cardiovasculares, que deben ser seguidas apropiadamente, dado el pronóstico ominoso que representan.

No hay recomendaciones específicas en relación al tratamiento, teniendo en cuenta que la mayoría de información al respecto es anecdótica. Es importante descartar en estos pacientes la presencia de hipertensión arterial pulmonar, ya que puede presentar confusión diagnóstica por su sintomatología cardiovascular, así como la presencia de fibrosis pulmonar, que puede originar un *Cor pulmonale*.

Polimiositis-dermatopolimiositis

La afección cardiovascular de los pacientes con poli-dermatopolimiositis no es infrecuente, si bien clínicamente no es tan significativa. Durante el curso de la enfermedad se pueden encontrar alteraciones cardiacas hasta en el 30% de los pacientes afectados, que por lo general son asintomáticos, como lo

revela el hecho de que pacientes con electrocardiogramas normales tienen arritmias en el monitoreo de Holter.

En los estudios electrocardiográficos, las alteraciones más frecuentes son los inespecíficos del segmento ST y las arritmias. De las cifras totales se estima que hay arritmias en el 6%, insuficiencia cardiaca congestiva en el 3%, bloqueo de rama en el 5% y bloqueo de alto grado en el 2% de los pacientes (32). En los estudios de necropsia, la alteración más frecuente es la miocarditis, en casi un 30% de los pacientes. El compromiso cardiovascular ensombrece el pronóstico, ya que se ha demostrado, en la mitad de los casos fatales de la enfermedad, evidencia patológica de enfermedad cardiaca con necrosis de fibras miocárdicas, usualmente con poca reacción inflamatoria. Es probable que haya un incremento de prolapso de válvula mitral e infarto agudo miocárdico en estos pacientes, aunque es necesario corroborar estos datos (33).

Otras alteraciones descritas en estos pacientes, como la pericarditis y la insuficiencia cardiaca, al igual que los trastornos de conducción y las arritmias, parecen ser consecuencia de la miocarditis con que cursan estos pacientes.

El compromiso cardiaco puede ocurrir tanto en la polimiositis como en la dermatopolimiositis, pero puede pasar inadvertido, a menos que se efectúen exámenes electrocardiográficos de rutina en estos pacientes.

Espondiloartropatías

Espondilitis anquilosante

Las alteraciones cardiovasculares en la EA y otras espondiloartropatías por lo general guardan relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, asociándose con etapas avanzadas de ésta. Igualmente ocurren con más frecuencia en pacientes con otras manifestaciones extraarticulares o con compromiso articular periférico.

En 3.5 a 10% de los pacientes se ha documentado la presencia de insuficiencia aórtica, cardiomegalia o trastornos de conducción auriculoventricular, sien-

do lo más frecuente un bloqueo AV de primer grado (34). La insuficiencia aórtica por lo general no tiene mayor repercusión hemodinámica. Sin embargo, en ocasiones las manifestaciones clínicas pueden ser tan relevantes que se requiera de corrección quirúrgica valvular.

Histopatológicamente se ha encontrado un engrosamiento importante de la válvula aórtica con tejido de cicatrización en las raíces de la válvula.

El manejo clínico es el de la valvulopatía, siendo importante detectar a tiempo la complicación, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad de larga data y compromiso extraarticular.

Síndrome de Reiter

Del 5 al 10% de los pacientes con síndrome de Reiter tienen afección cardiovascular. Las más frecuentes son la prolongación del segmento PR, bloqueo AV complejo, alteraciones inespecíficas del ST y la onda Q, los cuales pueden aparecer desde etapas tempranas de la enfermedad. En etapas avanzadas se presenta una insuficiencia aórtica indistinguible de la que aparece en los pacientes con EA (35).

Referencias

1. Mendell B. «Cardiovascular Involvement In Systemic Lupus Erythematosus». *Semin. Arthritis Rheum* 1987; 17:126-141.
2. Jacobson EJ., Reza MJ. «Constrictive Pericarditis in SLE. demonstration of Inmunoglobulina In the Pericardium». *Arthritis Rheum* 1978; 21:972-74.
3. Carroll N., Barret JA. «Systemic Lupus Erythematosus Presenting With cardiac Tamponade». *DHeart J* 1984; 51:452-3.
4. Elkayama U., Weiss S., Laniado S. «Pericardial Effusion and Mitral Valve Involvement in Systemic Lupus Erythematosus». *Ann Rheum Dis* 36:349-353.
5. Kelly TA. «Cardiac Tamponade in SLE: An Unusual Initial Manifestation». *South Med J*. 1987; 80:514-16.
6. Collins E., Turner RA. Nomeir M. et al. «Cardiopulmonary Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus». *J Reumathol* 1978; 5:299-306.
7. Kraus A., Guerra Bautista G., Alarcon-Segovia D. «Salmonella Arizona Arthritis and Septicemia Associated with Rattlesnake Ingestion by Patients with Connective Tissue Diseases. A dangerous Complication of Folk Medicine». *J Rheumatol* 1991; 18:1.328-31.
8. Estes D., Christian CL: «The Natural History of Systemic Lupus Erythematosus by Prospective Analysis».

Medicine 1971; 50:85-95.

9. Wallace DJ., Dubois EL (eds). *Lupus Erythematosus* (3ª ed.). Philadelphia, Lea and Febiger, 1987.

10. Ito M., Kagiya Y., Omu Ra I. et al. «Cardiovascular manifestations in Systemic Lupus Erythematosus». *Jpn Circ J* 1979; 43:985-94.

11. Mural K., Oku H., Takeuchi K., et al. «Miocardial Disfuncion in Patients With SLE». *J Rheumatol First International Conference en SLE*. 1980 (suppl). 4:234.

12. Cueto-García L., Reeder G.S/ Kyle R.A. «Echocardiographic Features in Systemic Amyloidosis Spectrum of Cardiac involvement and Relation to Survival». *JACC* 1985; 6:737.

13. Zvaifler NJ. *Antimalarials, arthritis and Allied Conditions*. Tenth edition. Edited by DJ McCarty. Philadelphia, Lea and Febiger, 1985; 497.

14. Cueto-García L. Arraya L. «Alteraciones cardiacas en algunas Enfermedades Sistémicas». En *Tratado de Medicina Interna*. 3 ed. Misael Uribe (Ed), 1988. Editorial Médica Panamericana.

15. Libman E., Sacks B. «A Hithert o Undescribed Form of Valvular Endocarditis». *Arch Intern Med* 1924; 33:701-37.

16. Alarcón-Segovia D., Deleza M., Oria CV. «Anthiphospholipid Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. A prospective Analysis of 500 Consecutive Patients». *Medicine (Baltimore)* 1989; 68:353.

17. Simonson J., Schiller, Petri et al. «Pulmonary Hipertension in Sistemic Lupus Erythematosus». *J Rheumatol* 1989; 9:18-25.

18. Kraus A., Caballero-Uribe C. Jakez J et al. «Raynaud's Phenomenon in Primary Sjögren Syndrome. Association with Other extraglandular Manifestations». *J Rheumatol* 1992; 19:1.572-4.

19. Tsokos CC., Pillemer SR., Klippi JH. «Rheumatic Syndrome Associated with Antibodies to the RO (ssa) Ribonuclear Protein». *Semin Arthritis Rehum*. 1987; 16: 237-49

20. Essecher E., Scott Js. «Congenital Heart Block And Maternal Systemic Lupus Erythematosus». *Br Med J* 1979; I:1.235-38.

21. Lacey Sw., Bennet J C. «Cardiac Manifestations of Connetive tissue disease». *Rheumatology and Immunology*. Second edition. As Cohen (Ed) JC Bennet, Orlando, Grune y Stratton, 1986.

22. Franco AE., Lenine HD., Hall AP. «Rheumatoid Pericarditis; Report of 17 cases diagnosed clinically». *Ann Inter Med* 1972; 58:123-128.

23. Thadani U., Iveson JMI., Wrigth V. «Cardiac Tamponade Constrictive Pericarditis and Pericardial Resection- In rheumatoid Arthritis». *Medicine* 1975, 54:261-170.

24. Robert Wc., Kehae JA., Carpenter DF. et al. «Cardiac, valvular Lesions in Rheumatoid Arthritis». *Arch Inter Med* 1968; 122:141-146.

25. Lebowitz WB. «The Heart in Rheumatoid Arthritis a Clinical and Pathological Study of sixty- Two cases». *Ann Inter Med* 1963; 58:102-123.

26. McWorther JE., Leroy EC. «Pericardial Disease in Sileroderma». *AM J Med* 1976; 57:566-574.

27. Follansbee WP. et al. «Physiologic Abnormalities of

Cardiac function in Progressive Systemic Sclerosis With Diffuse Scleroderma». *N Engl J of Med* 1984. 310:142-148.

28. Gladman DD., Gordon DA., Urowite MD. et al. «Pericardial Fluid Analysis In Scleroderma (Systemic Sclerosis)». *AM J Med* 1976, 60:1.064-1.068.

29. Bulkey BH., Ridolfi RL., Salyer ER. et al. «Myocardial Lesions of Progressive Systemic Sclerosis». *Circulation* 1976. 53:483-490.

30. Roco V., Hurd E. «Scleroderma and Scleroderma Like disorders». *Semin arthritis Rheum* 1986, 16:22-69.

31. Roberts NF., Cabeu WR., Moss J. et al. «The prevalence of conduction defects and cardiac Arrhythmias in Progressive Systemic Sclerosis». *Ann Intern Med* 1981;38-40.

32. Bohan A. et al. «A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis». *Medicine* 1977. 56:255-286.

33. Goldsteiner JS. et al. «Cardiac Manifestations of Polymyositis». *Am J Cardiol.* 1978; 41:1.141-1.149.

34. Bergfeldt I. «HLA B- RZ Associated Rheumatoid diseases with severe cardiac bradyarrhythmias; Clinical features and prevalence in 233 men with Permanent Pacemakers». *AM J Med* 1983, 75:210-218.

35. Tvoev EL., Pierce EL., Heumgas GR. «Aortitis and aortic regurgitation associated with Rheumatoid Spondylitis». *AM J Med* 1959; 26:255-63.