

## HISTOPATOLOGIA DEL SISTEMA DE CONDUCCION CARDIACO EN DOS CASOS DE MIOCARDIOPATIA DIFTERICA CON BLOQUEO AURICULO-VENTRICULAR COMPLETO

Ricardo Drut, María del Rosario Lamo, Marta C. Jones y Rosa Mónica Drut  
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Niños 1900, La Plata, Rca. Argentina

### SUMMARY

The histopathological study of the cardiac conduction system in two cases of diphtherial myocardopathy with complete atrio-ventricular block revealed extensive and severe coagulative and colliquative myocytolysis of bundle of His and the beginning of its branches. The first case an 11 year old girl with 30 days-evolution disease, showed far advanced lesions than the second a 5 year old girl with a disease of 5 days long. The sinus node and atrioventricular node were also involved in the first case.

The extensive myocytolytic necrosis of the conduction system seems to be a specific pathologic feature of diphtheria since such degree of lesion has not been described previously in another disease.

The working musculature showed the same degree of lesions. Oil red O positive droplets were present in the myocardial cells of the first case.

Similar morphologic findings in three other cases are on record in the literature.

Since oxidative phosphorylation is impaired and protein synthesis decreased by diphtheria toxin, possible sites where it may act to produce coagulative myocytolysis (syn: myofibrillar degeneration) are postulated, according to Reichenbach and Benditt's theory on the genesis of such a lesion.

So it is suggested that catecholamines should not be given to patients with diphtherial myocardopathy for it may aggravate the lesion. (Patología (Méx) 18: 17-27, 1980).

### RESUMEN

El estudio histopatológico del sistema de conducción cardíaco en dos casos de miocardiopatía diftérica con bloque A-V completo, demostró miocitolisis coagulativa y colicuativa afectando más severamente el haz de His y área de comienzo de sus ramas. Una lesión miocitolítica tan extensa y marcada en el sistema de conducción parece ser específica de la difteria, desde que tal grado de lesión no se ha descrito en otro proceso.

El miocardio de contracción presentó una alteración similar. De acuerdo a la génesis postulada por la instalación de miocitolisis, se señalan los probables puntos de acción de la toxina diftérica en relación a los conocidos efectos bioquímicos de esa sustancia.

Desde hace años son conocidas las alteraciones electrocardiográficas que pueden aparecer en la difteria. El trastorno de conducción más importante por el pronóstico letal que generalmente implica, es el bloqueo aurículo-ventricular (A-V) completo<sup>8</sup>. Menos frecuentes son las alteraciones del ritmo auricular. Sin embargo, no se cuenta hasta la fecha con abundante documentación acerca del sustrato morfológico de tales alteraciones. Así, solo hemos podido hallar dos referencias modernas en ese sentido. Una corresponde al trabajo de James y Reynolds<sup>6</sup> sobre un caso y la otra a la comunicación de Morales y cols.<sup>10</sup>

En este trabajo se describen las modificaciones halladas en el sistema de conducción en dos pacientes que fallecieron en el Hospital de Niños de la Plata. Si bien en ninguno de los dos casos se realizaron cultivos para identificar el agente bacteriano productor de la lesión inicial, la secuencia clínica y los hallazgos electrocardiográficos y anatomopatológicos parecen ser lo bastante característicos como para aceptar el diagnóstico de difteria.

#### Presentación de los casos. -

Caso 1. Niña de 11 años que ingresa con cuadro clínico de síndrome cardíaco tardío (Síndrome secundario de Marfan) de la difteria. Su enfermedad había comenzado 30 días atrás con odinofagia. La misma se interpretó como debida a un adenoflemón de cuello, lo que llevó a drenaje quirúrgico que resultó infructuoso y a corticoterapia. A los 15 días presentó un cuadro de vómitos, fiebre e infiltrado pulmonar en base derecha. El cuadro se rotuló como una neumopatía infecciosa y se medicó. En ese momento la radiografía de tórax ya mostraba una moderada cardiomegalia. Dos días antes de su ingreso presentó edema agudo pulmonar, diagnosticándose miocarditis aguda y siendo medicada sintomáticamente. Pasado el episodio agudo, se administró cardiorríticos y dopamina, y se decidió su traslado.

Al ingreso se observó paciente con signos de insuficiencia cardíaca global, con frecuencia cardíaca de 132/minuto. El laboratorio mostró valores de TGP de 3.500 U Karmen, CPK de 2.200 mUI/ml y LDH de 4.700 mUI/ml. La búsqueda del bacilo de Loeffler resultó negativa.

Se procedió a digitalizar, lográndose mejoría clínica y retorno del ritmo sinusal. El electrocardiograma de ese día mostró complejos de bajo voltaje, bloqueo A-V de primer grado y necrosis cardíaca anteroseptal (VI-V2-V3) (Fig. 1).

Dos días más tarde la niña estaba igual y un nuevo electrocardiograma reveló que había aparecido extrasístoles ventriculares y que el bloqueo A-V por momentos se hacía completo.

Al día siguiente se produjo el deceso en episodio de edema agudo pulmonar. En la necropsia se halló un corazón globalmente dilatado, de 205 grs. de peso (normal para la edad: 154 grs. + - 23), trombosis en la orejuela derecha y tromboembolismo pulmonar muy extenso, con lesiones de infarto antiguas y recientes.

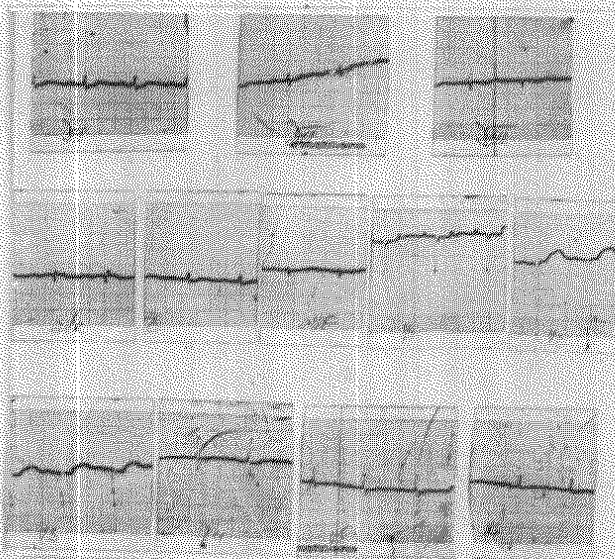


Fig. 1. Electrocardiograma del caso 1. Ver texto

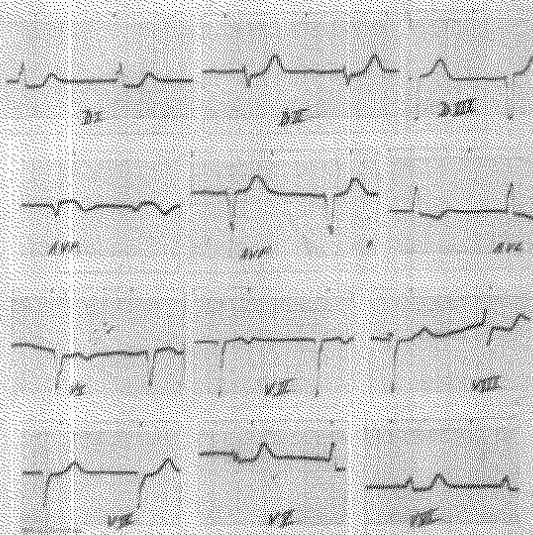


Fig. 2. Electrocardiograma del caso 2. Ver texto

Caso 2. Niña de 5 años, que comienza su enfermedad con edema facial, fiebre y decaimiento. La madre interpretó el cuadro como fiebre urticana, debido a la existencia de casos de tal enfermedad simultáneamente, y solo consultó 8 días después. En ese momento se apreció la presencia de membranas blanco-grisáceas que cubrían las fauces, úvula y velo del paladar. Además, las mucosas nasal y bucal estaban muy congestivas. Una radiografía de tórax mostró una neumopatía plurifocal. También se palpaban adenopatías submaxilares dolorosas, de hasta 3 cm de diámetro. La frecuencia cardíaca era en ese momento de 130/minuto, y había un tercer ruido. Al día siguiente la frecuencia descendió a 60 y al otro día a 45/minuto, por lo que se consideró imprescindible la colocación de un marcapaso, decidiéndose su traslado.

Al ingreso se constató niña distrófica, con amígdalas y pilares con puntillado sangrante y secreción muco-purulenta que bajaba del cavum. La frecuencia cardíaca era de 45/minuto, con segundo ruido redoblado. El electrocardiograma de ese día mostró bloqueo A/V completo y algunas extrasístoles. La imagen de bloqueo de rama izquierda que se apreciaba fue interpretada como debida a automatismo de la rama derecha (Fig. 2). Ese mismo día se colocó un marcapaso endocavitario. Al día siguiente se realizó un nuevo electrocardiograma que reveló bloqueo A/V completo y frecuencia de 120/minuto. Seguía dando imagen de bloqueo de rama izquierda, en ese momento interpretado como debido a que el marcapaso estaba colocado en el ventrículo derecho.

Por la noche se produjo paro cardiorrespiratorio que resultó irreversible. En la necropsia se encontró corazón con dilatación global, de 86 gr. de peso (normal para la edad de  $88 \pm 7$ ).

Examen histológico.— La individualización de las estructuras del sistema de conducción se realizó siguiendo en líneas generales el método de Lev<sup>9</sup>. El nódulo sino-auricular se visualizó por cortes histológicos seriados del extremo superior del sulcus terminalis de His, en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha. El nódulo aurículo-ventricular, haz de His y comienzo de sus ramas se obtuvieron mediante sección seriada de un bloque que se extendía desde la desembocadura del seno coronario hasta el extremo más ventral del septum membranoso, con cortes frontales perpendiculares al septum muscular. La orientación del bloque macroscópico se realizó mirando la cara derecha del septum auricular y ventricular.

El cuadro histológico reveló básicamente las mismas lesiones en todo el sistema de conducción, pero en grados variables según el caso. Mucho más comprometido resultó el primero que el segundo. Las células mostraron condensación y homogeneización de la masa citoplasmática, en focos en forma de bandas transversales gruesas e irregulares, dando una imagen de coagulación hialina irregular de los componentes proteicos del citoplasma. Esta alteración corresponde a la llamada degeneración miofibrilar<sup>12</sup> o miocitólisis coagulativa<sup>1,2</sup>.



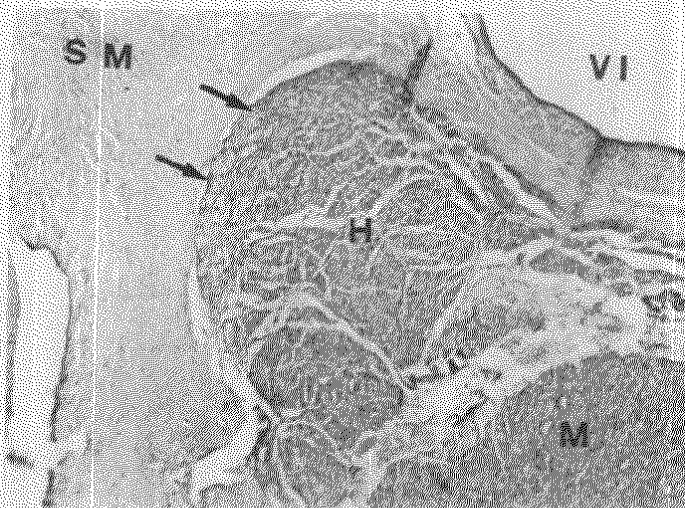


Fig. 3. Caso 1. Imagen panorámica del haz de His (H) y parte de sus ramificaciones izquierdas, mostrando la vacuolización miocitofítica de sus células (flechas) SM: Septum membranoso, VI: Ventrículo Izquierdo, M: Septum Muscular Interventricular. H-E Floxina X26.

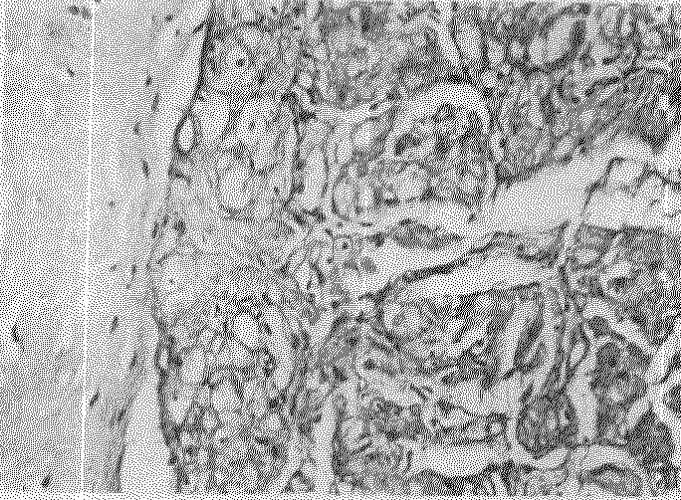


Fig. 4. Caso 1. Aspecto del haz de His a mayor aumento. Se distingue una extensa y marcada miocitofitosis colicuvativa con desaparición de los miofilamentos dejando una trama reticular de membranas sarcoplásmicas vacías. H-E Floxina X 70.

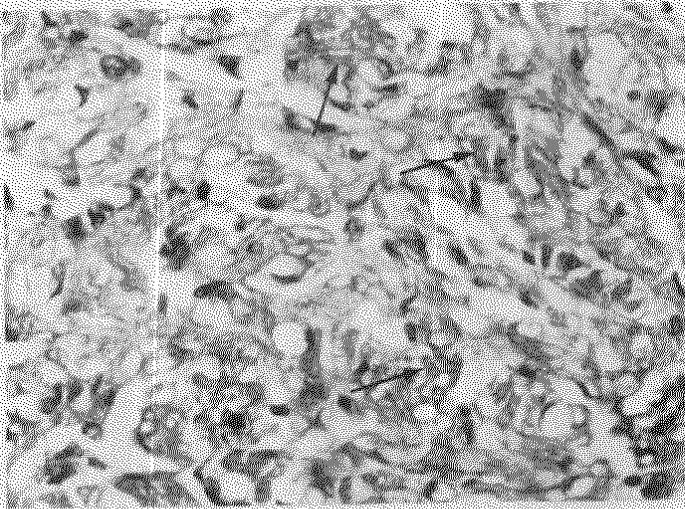


Fig. 5. Caso 2. Imagen del haz de His en el que se observa la presencia de miocitosis colicuativa y coagulativa (flechas) H-E Floxina X70.

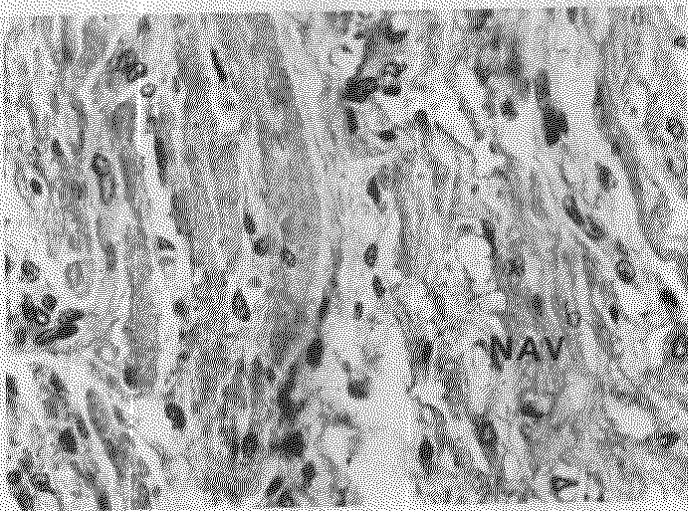


Fig. 6. Caso 2. Area de miocitosis coagulativa en la vecindad del nódulo aurículo-ventricular (NAV) H-E Floxina X200.

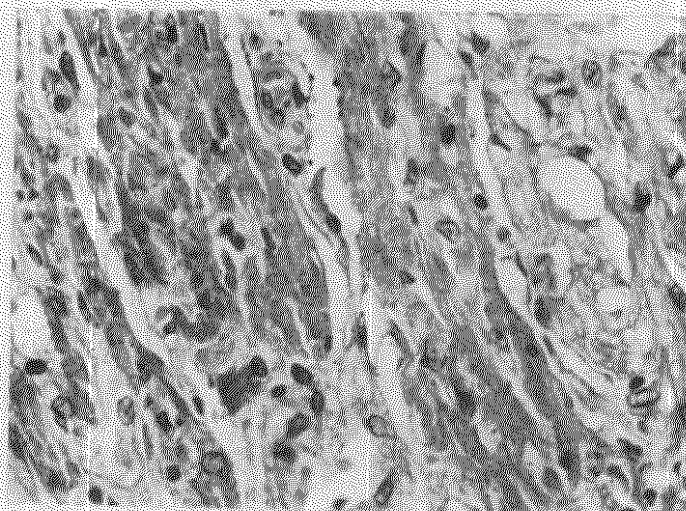


Fig. 7. Caso 2. Imagen de otra área de miocitólisis coagulativa. Nótese la coagulación en grumos de la masa de miofilamentos H-E Floxina X200.

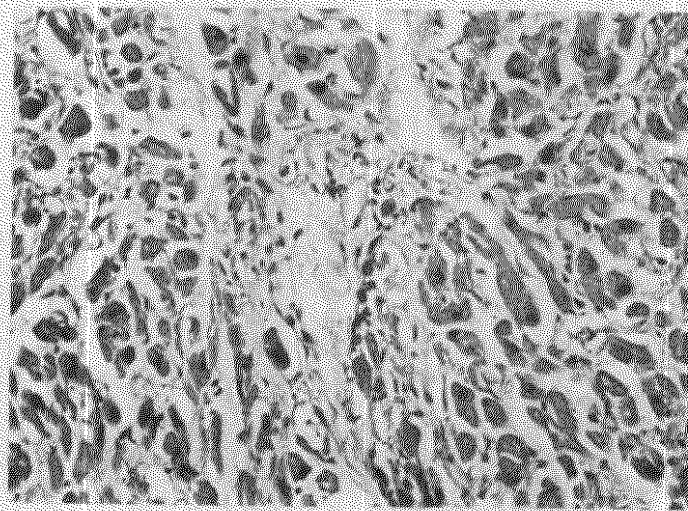


Fig. 8. Caso 1. Área de miocitólisis con colapso estromal en el miocardio de contracción del septum ventricular. H-E Floxina X 70.







Mucho más evidente sin embargo, fue la presencia de vacuolización progresiva del citoplasma miocelular, con desaparición de la masa proteica filamentosa, hasta aparecer solamente una trama reticular de membranas sarcoplásmicas vacías. Esta modificación ha sido denominada miocitolisis colicuativa<sup>1, 2</sup> y parecía ser en algunos focos, la evolución de la miocitolisis coagulativa. En ambos casos las imágenes más floridas fueron halladas en el haz de His y el comienzo de sus ramas. (Fig. 3 a 7).

El nódulo sinusal y el nódulo aurículo-ventricular no mostraron modificaciones en el segundo caso.

Igual variación de grado lesional mostró el miocardio de contracción, siendo la cantidad y grado de miocitolisis más avanzadas y evidentes en el primero que en el segundo caso (Fig. 8).

En ambos corazones se encontraron trombos murales en la orejuela derecha, que histológicamente revelaron estar adheridos a la pared y con signos de reacción celular organizativa inicial en las adyacencias.

En ninguno de los dos casos se vieron francos infiltrados inflamatorios, aunque focalmente el intersticio parecía mostrar cierta hiper celularidad por colapso miocelular y/o leve proliferación conjuntiva (Fig. 8).

Un ganglio simpático intramural vecino al nódulo sinusal, en el segundo caso, se presentó dentro de límites normales.

En el primer caso pudo demostrarse acumulación de lípidos neutros (método del rojo aceite O) en el citoplasma de las células del miocardio de contracción (Fig. 9).

#### DISCUSION

La toxina diftérica, una proteína de peso molecular 63,000 posiblemente corresponde a la fracción proteica del citocromo b bacteriano. Su efecto letal se produce a la dosis de 0.1 µg de toxina/kg en los animales susceptibles. En los cultivos de tejidos de mamíferos el efecto letal se logra cuando la dosis de toxina excede 200 moléculas por célula<sup>5</sup>.

La enfermedad humana se presenta cuando la infección por *C. diphtheriae* se combina con la presencia de un beta bacteriófago que induce a la bacteria a la producción de exotoxina (conversión lisogénica)<sup>11</sup>.

El efecto bioquímico principal de la toxina no se conoce, pero se ha comprobado daño mitocondrial tanto morfológico<sup>3</sup> como bioquímico<sup>5</sup>. Este último en forma de trastornos en el sistema citocromo y defectos en la fosforilación oxidativa<sup>5</sup>. También inhibe la síntesis proteica<sup>11</sup>.

El hallazgo de extensas lesiones de miocitolisis coagulativa y colicuativa, con amplio compromiso del sistema de conducción, justifica claramente los aspectos clínicos del proceso, inclusive el pronóstico ominoso cuando se instala un bloqueo A-V completo. En estos casos,

debe interpretarse que la lesión está básicamente ubicada a nivel del haz de His y/o sus ramas, ya que el compromiso nodal puede no ser conspicuo.

La imagen histopatológica no es específica y miocitólisis puede aparecer en una amplia variedad de circunstancias, y como efectos de noxas diversas<sup>12</sup>. Reichenbach y Benditt<sup>12</sup> han tratado de unificar esas etiologías a través de una vía final común de lesión, básicamente la acción de catecolaminas, exógenas o endógenas, que producen un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial. La falta de energía secundaria a este efecto impediría la presencia del ATP necesario para la relajación, lo que llevaría a una contracción sostenida e irreversible de uno o numerosos miofilamentos. La evolución de este proceso es hacia la regeneración o en su defecto, a la muerte de la célula (Fig. 10). En ella se señalan los puntos en donde podría actuar la toxina diftérica.

La secuencia microscópica de esta muerte está representada por la aparición de degeneración miofibrilar o miocitólisis coagulativa (términos sinónimos), posiblemente también miocitólisis colicuativa y por último, el colapso estromal con formación de cicatrices estrelladas.

La acción de la toxina diftérica remeda perfectamente esta secuencia, pero a diferencia de los distintos procesos que pueden estar asociados con miocitólisis, en la difteria es el sistema de conducción el que define el trastorno. Más aún, hasta el presente no se ha mencionado otra enfermedad en la que la miocitólisis del sistema de conducción sea tan marcada y extensa. James<sup>7</sup> menciona lesiones focales similares en tres pacientes portadores de feocromocitoma, que fallecieron en forma súbita. Su hallazgo en tales circunstancias apoyaría la hipótesis arriba mencionada.

La aparición de shock cardiogénico en la difteria ha llevado en algunas circunstancias como en el primero de nuestros casos y en el segundo de Morales y cols.<sup>10</sup>, al uso de drogas con efecto inotrópico positivo (dopamina, isoproterenol, respectivamente). En ninguno de los dos se logró el efecto esperado. De acuerdo a lo señalado más arriba, el uso de tales drogas parecería contraindicado desde que podrían estar agravando el trastorno metabólico.

Nuestros hallazgos morfológicos coinciden con los de los autores mencionados en la introducción<sup>6, 10</sup>. En los dos casos de Morales y cols.<sup>10</sup> se demostró la presencia de gotículas de lípidos en el miocardio de contracción y además en el sistema de conducción, hecho este último que no pudimos comprobar por no tener material para la coloración respectiva, ya que el mismo fue procesado para la inclusión en parafina.

La existencia de tejido ganglionar nervioso normal en la vecindad del nódulo sinoauricular se contraponen con la teoría neurogénica de las arritmias cardíacas en la difteria, propuesta por James y Reynolds<sup>6</sup>. De las microfotografías de su trabajo no parece claro que estas estructuras estén alteradas.

El hallazgo electrocardiográfico de necrosis anteroseptal en el primer caso y su ausencia en el examen anatómico-patológico parece una discordancia. Düren y Becker<sup>4</sup> han descrito

registros electrocardiográficos de infarto miocárdico anteroseptal transmural en casos de lesión endocraneana, en los que el estudio de necropsia solo demostró miocitólisis focal.

#### REFERENCIAS

1. Baroldi, G.: Myocardial necrosis; The need for definition. *J. Mol. Cell Cardiol.* 6:401, 1974.
2. Baroldi, G.: Different types of myocardial necrosis in coronary diseases: a pathophysiologic review of their functional significance. *Am. Heart J.* 89:742, 1975.
3. Burch, G.E., Sun, S., Sohal, R.S., Chu, K., Colcolough, H.L.: Diphtheric myocarditis: A histochemical and electron microscopic study. *Amer. J. Cardiol.* 21:261, 1968.
4. Düren, D.R., Becker, A.E.: Focal myocytolysis mimicking the electrocardiographic pattern of transmural anteroseptal myocardial infarction. *Chest* 69: 506, 1976.
5. Favara, B.E.; Franciosi, R.A.: Diphtheric myocarditis. *Amer. J. Cardiol* 30: 423, 1972.
6. James, T.N., Reynolds, Jr., E.W.: Pathology of the cardiac conduction system in a case of diphtheria associated with atrial arrhythmias and heart block. *Circulation* 28: 263, 1963.
7. James, T.N.: On the cause of sudden death in pheochromocytoma, with special reference to the pulmonary arteries, the cardiac conduction system and the aggregation of platelets. *Circulation* 54: 348, 1976.
8. Ledbetter, M.K., Cannon, A.B.; Costa, A.F.: The electrocardiogram in diphtheric myocarditis. *Amer. Heart. J.* 68: 599, 1964.
9. Lev, M., Bharati, S.: Lesions of the conduction system and their functional significance *Pathol. Ann.* 9: 157, 1974.
10. Morales, A.R., Vichitbanda, P.; Chandruang, P., Evans, H., Bourgeois, C.H. Pathological features of cardiac conduction disturbances in diphtheric myocarditis. *Arch. Path.* 91: 1, 1971.
11. Myrvik, Q.N.; Pearsall, N.N., Wieser, R.S.: Bacteriología y micología médicas. Interamericana. México 1977, pp. 185-201.
12. Reichenbach, D.D.; Benditt, E.P., Catecholamines and cardiomyopathy: The pathogenesis and potential importance of myofibrillar degeneration. *Hum. Pathol.* 1: 125, 1970.