



## Anticuerpos anti-Ro/SSA y bloqueo cardiaco congénito

Ernesto Barrios Prieto,\* David Alejandro Martínez Ceccopieri,\*\* J. Guadalupe Panduro Barón,\*\*\* Sergio Fajardo Dueñas\*\*\*\*

### RESUMEN

Se describe el caso de una paciente con anticuerpos anti-Ro/SSA sin ningún otro factor de riesgo ni datos de enfermedad de la colágena. En su primer embarazo se identificó bloqueo cardiaco fetal congénito e hidrops fetal, que causaron la muerte del feto. En el segundo embarazo el tratamiento permitió que la paciente diera a luz una niña sana.

**Palabras clave:** bloqueo auricoventricular, anticuerpos anti-Ro/SSA, cardiopatía congénita.

### ABSTRACT

Describe a case of a female patient having anti-Ro/SSA antibodies without any other risk factor or collagen disease. In her first pregnancy a congenital heart block and hydrops in the fetus were diagnosed, and these caused stillbirth. In a second pregnancy an *in utero* treatment resulted in the successful delivery of a normal child.

**Key words:** congenital heart block, anti-Ro/SSA, congenital heart disease.

### RÉSUMÉ

Nous décrivons un patient avec des anticorps anti-Ro/SSA sans autre facteur de risque ou des signes de maladie du collagène. Dans sa première grossesse a été identifié fœtale bloc cardiaque congénital et anasarque, qui a causé la mort du fœtus. Dans la seconde grossesse le traitement a permis au patient a donné naissance à une petite fille en bonne santé.

**Mots-clés:** auricoventricular bloc, anticorps anti-Ro/SSA, une maladie cardiaque congénitale.

### RESUMO

Nós descrevemos um paciente com anticorpos anti-Ro/SSA sem outro fator de risco ou evidência de doença do colágeno. Em sua primeira gravidez foi identificado bloqueio cardíaco fetal congênito e hidropsia fetal, o que causou a morte do feto. Na segunda gravidez o tratamento permitiu que o paciente deu à luz uma menina saudável.

**Palavras-chave:** auricoventricular bloco, os anticorpos anti-Ro/SSA, doença cardíaca congênita.

\* Médico adscrito a la Unidad de Medicina Materno Fetal.

\*\* Residente de la especialidad de Medicina Materno Fetal.

\*\*\* Jefe de la Unidad de Medicina Materno Fetal.

\*\*\*\* Jefe de la División y profesor titular de la especialidad en Medicina Materno Fetal.

División de Ginecología y Obstetricia, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dr. Sergio Fajardo Dueñas. Tepeyac 115, Chalpala, Zapopan 45040, Jalisco.

Correo electrónico: fajardo@udgserv.cencar.udg.mx

Recibido: 9 de marzo 2012. Aceptado: 10 de mayo 2012.

Este artículo debe citarse como: Barrios-Prieto E, Martínez-Cecopieri DA, Panduro-Barón JG, Fajardo-Dueñas S. Anticuerpos anti-Ro/SSA y bloqueo cardiaco congénito. Ginecol Obstet Mex 2012;80(6):417-420.

**L**as enfermedades autoinmunitarias suelen caracterizarse por la coexistencia de autoanticuerpos contra antígenos intracelulares. El diagnóstico y la clasificación de muchas de estas enfermedades se establecen por métodos bioquímicos y de laboratorio. Los antígenos Ro/SSA consisten en dos componentes polipeptídicos de 52 y 60 KDa, con diferencias específicas en su estructura molecular.<sup>1</sup> Los anticuerpos anti-Ro/SSA se encuentran principalmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerodermia o polimiositis.<sup>2</sup>

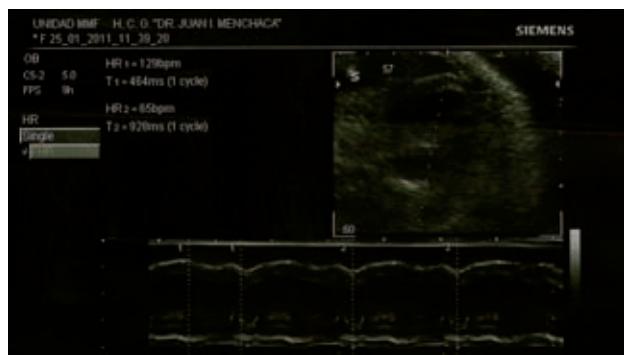
Una de las principales preocupaciones, desde el punto de vista obstétrico, es que los fetos de las pacientes con anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB pueden resultar con bloqueo auriculoventricular completo, que es habitual

en fetos de madres con lupus eritematoso sistémico, en las que estos anticuerpos se encuentran entre 10 y 60%.<sup>3</sup> Estos anticuerpos afectan el corazón fetal. Los anticuerpos maternos contra los antígenos Ro/SSA y La/SSB son causantes de 90% de los casos de bloqueo auriculoventricular completo fetal sin cardiopatía estructural.<sup>4</sup> El bloqueo auriculoventricular completo en el feto ocurre en 2% de las mujeres embarazadas que tienen estos anticuerpos. El mecanismo de daño inmunológico al corazón ocurre independientemente de que la madre tenga o no signos y síntomas de enfermedad autoinmunitaria; de hecho, sólo en 10% de las mujeres se detecta una enfermedad autoinmunitaria en los casos de bloqueo auriculoventricular completo fetal, y la probabilidad de que exista este problema en el segundo embarazo es de 8 a 18%. Por ello, el diagnóstico temprano permite actuar para prevenir el daño al sistema cardíaco de conducción del feto.<sup>4</sup>

## CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 35 años de edad, casada, dedicada al hogar, sin antecedente de toxicomanías; se le realizaron dos rinoplastias cinco y siete años antes, y un implante mamario hace seis años. Entre sus antecedentes obstétricos importantes tuvo un embarazo cuyo feto padeció hidropsia no inmunitaria, debido a un bloqueo auriculoventricular completo. El feto nació por cesárea a las 38 semanas de gestación; murió a las 48 horas por insuficiencia cardíaca. Los estudios de gabinete y laboratorio realizados durante el embarazo mostraron una estructura cardíaca fetal normal con bloqueo auriculoventricular completo y proporcionaron datos de sobrecarga cardíaca con hidrops fetal (Figura 1). Había anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. La paciente fue tratada en su adolescencia contra la sífilis, debido a una prueba de VDRL positiva; sin embargo, el resultado de anticuerpos antitreponémicos fue negativo y nunca tuvo signos ni síntomas de sífilis.

En el segundo embarazo acudió a consulta de medicina fetal en la semana 7 (4/7) de la gestación. No se hallaron alteraciones en el interrogatorio ni en el examen físico. En las pruebas de laboratorio se encontraron anticuerpos anti-Ro/SSA positivos y anti-La/SSB negativos. La paciente fue tratada en la semana 12 de la gestación con prednisona, 5 mg cada 24 horas; aspirina, 100 mg cada 24 horas; ácido fólico y vitaminas prenatales. La vigilancia fetal consistió



**Figura 1.** Ultrasonografía prenatal que muestra una disociación completa de la conducción auriculoventricular. La frecuencia ventricular es de 65 por minuto; mientras que la frecuencia auricular es de 129 por minuto.

en evaluación ecocardiográfica de la estructura cardíaca a las 18 y a las 20 semanas. A partir de ahí se dio seguimiento sonográfico con Doppler fetal y en modo M para valorar la concordancia de las frecuencias ventricular y auricular cada cuatro semanas, así como la curva de crecimiento fetal. También se solicitaron pruebas de anticuerpos anti-Ro/SSA cada cuatro semanas, que fueron positivas invariablemente. Durante el control prenatal la paciente tuvo una infección de vías urinarias y vaginitis micótica, que se trataron con fosfomicina y fenticonazol. Se realizó una cesárea a las 38 semanas de gestación por oligohidramnios acentuado. Dio a luz a una niña con antropometría normal y con frecuencia cardíaca normal para recién nacidos; no tuvo complicaciones en el periodo neonatal temprano ni en el tardío y salió del hospital en estado satisfactorio.

## Análisis

El bloqueo auriculoventricular completo fetal debido a la coexistencia de anticuerpos anti-Ro o anti-La inicia a partir de la semana 16 a 24 de la gestación. El dato clínico más evidente es la bradicardia fetal.<sup>5</sup> El diagnóstico definitivo se realiza con ecocardiografía fetal Doppler y en modo M; por este procedimiento se puede diferenciar un bloqueo auriculoventricular completo de un bigeminismo auricular y de una bradicardia sinusal. La expresión fetal como respuesta al bloqueo es la cardiomegalia y la hipertrofia ventricular para mantener un gasto cardíaco elevado en esta etapa. Conforme avanza la destrucción del sistema de conducción por los anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB, el corazón no responde a este mecanismo compen-

satorio, que ya no le basta, y sobreviene la insuficiencia cardiaca congestiva, con aumento de la precarga del corazón y elevación de la presión venosa precordial del feto; por último, aparece hidrops y ocurre la muerte fetal.<sup>6</sup>

El tratamiento preventivo con azatioprina, intercambio plasmático materno, inmunoglobulina hiperimmune y esteroides logra la disminución de anticuerpos maternos totales, pero esto aumenta el riesgo de infección. La indicación preventiva de esteroides mejora el resultado de salud del neonato, con tasas de supervivencia a un año de 47 a 95%.<sup>5</sup> Sin embargo, una vez que se establece el daño cardiaco, éste es irreversible, porque los anticuerpos anti-Ro/SSA y La/SSB se fijan a un epítopo de la proteína Ro en el corazón fetal, lo que ocasiona sobrecarga de calcio, apoptosis y alargamiento del periodo de conducción.<sup>7</sup>

El lupus neonatal es una enfermedad autoinmunitaria transferida pasivamente que ocurre en 1 a 2% de los recién nacidos de madres con anticuerpos séricos anti-Ro/SSA, La/SSB o ambos, incluidas las mujeres con lupus eritematoso sistémico o con síndrome de Sjögren. Puede ocurrir también en madres con los mismos anticuerpos, pero asintomáticas. En la mayoría de ellas no hay manifestaciones de enfermedad autoinmunitaria al término de la gestación. Sin embargo, más de la mitad padecerá enfermedad autoinmunitaria en el futuro; es más frecuente en el síndrome de Sjögren que en el lupus eritematoso sistémico.<sup>8</sup> Por tradición, el diagnóstico de lupus neonatal se basa en dos criterios: 1) anticuerpos maternos a las ribonucleoproteínas 52 KDa SSA/Ro, 60 KDa SSA/Ro, a la 48 KDa SSB/La o a las dos; 2) bloqueo aurículoventricular completo fetal o exantema cutáneo transitorio.

La incidencia de bloqueo cardiaco completo fetal es de 1 en 20,000 nacidos vivos (0.005%). El principal factor de riesgo son los anticuerpos mencionados porque en mujeres con lupus eritematoso sistémico y anticuerpos séricos el riesgo es de 7.5% comparado con madres con lupus pero sin los anticuerpos, en quienes el riesgo es sólo de 0.6%.<sup>9</sup>

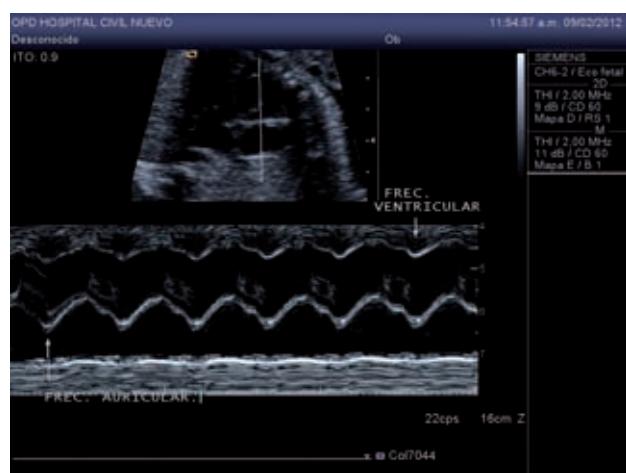
No se conoce bien la patogenia del daño cardiaco en fetos de madres con anticuerpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB o ambos. Se han propuesto numerosos mecanismos, pero en estudios recientes se ha visto que estos anticuerpos se fijan a un epítopo específico (p200) de una ribonucleoproteína de las células del sistema de conducción del corazón fetal, lo que causa una sobrecarga de calcio intracelular; esto ocasiona apoptosis del tejido miocárdico con la consiguiente pérdida de la contractilidad, prolongación

del tiempo de conducción atrioventricular y, finalmente, el bloqueo auriculoventricular completo. Este daño es selectivo e irreversible pues una vez establecido, no hay tratamiento para regenerar el tejido miocárdico dañado.

Las hipótesis para explicar por qué el daño ocasionado por los anticuerpos sólo daña el corazón fetal y no el corazón materno son: 1) porque el corazón fetal contiene mayor cantidad de proteína Ro/SSA que el corazón adulto; 2) porque las proteínas regulatorias complementarias están reducidas en el corazón fetal, 3) porque hay factores hormonales maternos protectores.<sup>10</sup>

El diagnóstico prenatal de bloqueo auricoventricular completo del feto suele comenzar por una sospecha durante la auscultación cuando se detecta bradicardia con ritmo irregular en etapas tempranas de la gestación, por lo general entre las semanas 16 y 24. Se confirma con la exploración ecocardiográfica prenatal Doppler y en modo M; se detecta el bloqueo auriculoventricular completo al observar una disociación de las frecuencias auricular y ventricular. Por lo general, la frecuencia auricular es normal y la frecuencia ventricular, baja (Figura 1). En la Figura 2 se muestra la relación normal entre las frecuencias auricular y ventricular en un ultrasonido en modo M. En grados menos avanzados de bloqueo se requiere que personal experto en medicina fetal y ultrasonografía Doppler busquen intencionalmente esta afección.

Se establece el diagnóstico prenatal de bloqueo auriculoventricular de primero y de segundo grado cuando al medir el intervalo PR desde el principio de la contracción



**Figura 2.** Frecuencia cardíaca fetal con relación auricular y ventricular normal evaluada en ecografía modo M.

atrial (inicio del movimiento de la válvula mitral) hasta la contracción ventricular (pulsación aórtica), se encuentra un alargamiento de PR superior a 150 milisegundos.

La detección prenatal y la vigilancia de madres con anticuerpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB o ambos debe hacerse en una unidad especializada en medicina fetal, porque el tratamiento prenatal limita el posible daño. Este tratamiento se basa solamente en estudios de observación que han dado resultados heterogéneos. La reversión de un bloqueo aurículo ventricular completo no se ha documentado. Por esta razón en la actualidad no se recomienda la terapia con este fin; sólo en algunos centros se han dado tratamientos de tipo experimental en fetos con bloqueo completo para prevenir una cardiomiopatía, pero no se han mostrado resultados uniformes. Si se detecta un bloqueo auriculoventricular de primero o de segundo grado debe darse tratamiento con esteroides fluorados como la dexametasona, 4 mg al día, o betametasona, 3 mg diarios, desde la detección hasta el fin del embarazo. Si no hay mejoría del bloqueo o si evoluciona después de una semana, el tratamiento puede suspenderse por ineficaz.<sup>11</sup> Es recomendable mantener esta dosis de esteroide hasta el tercer trimestre del embarazo, cuando se le reduce a la mitad. Pueden prescribirse fármacos betamiméticos como el salbutamol en caso de que la frecuencia ventricular sea menor de 55 latidos por minuto.

## CONCLUSIONES

El bloqueo auriculoventricular completo es la complicación más grave del lupus neonatal; puede aparecer aun en ausencia de signos y síntomas maternos de lupus. El principal factor de riesgo son los anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB o ambos. El riesgo de este problema en un feto de un embarazo posterior es de 18%. Por lo tanto, en vista de que la enfermedad tiende a progresar en la mayor parte de los casos y a causar un bloqueo auriculoventricular completo fetal, hidrops fetal y muerte, el objetivo principal es, en primer lugar, la detección temprana de las pacientes

embarazadas en riesgo. Esto es, identificar quiénes de ellas tienen los anticuerpos señalados o el antecedente de un recién nacido con bloqueo auriculoventricular completo aunque no tengan serología positiva para dichos anticuerpos. El siguiente objetivo es la vigilancia prenatal de mujeres con esos anticuerpos y de las que tienen un feto con bradicardia sin cardiopatía estructural a edades gestacionales tempranas.

## REFERENCIAS

1. Mayer O. Anti-SSA/Ro and Anti-SSB/La antibodies. What's new? Ann Med Interne 2002;153:520-529.
2. Cavazzana I, Franceschini F, Belfiore N, et al. Undifferentiated connective tissue disease with antibodies to Ro/SSA: Clinical features and follow-up of 148 patients. Clin Exp Rheumatol 2001;19:403.
3. Phan TG, Wong RC, Adelstein S. Autoantibodies to extractable nuclear antigens: Making detection and interpretation more meaningful. Clin Diagn Lab Immunol 2002;9:1.
4. Buyon JP, Hiebert R, Copel J et al. Autoimmune associated congenital heart block: Demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from de national lupus registry. J Am Coll Cardiol 1998;31:1658-1656.
5. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED et al. Transplacental treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. Circulation 2004;110:1542-1548.
6. Jaeggi ET, hamilton RM, Silverman ED et al. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated complete heart block. A single institution's experience of 30 years. J Am Coll Cardiol 2002;39:130-137.
7. Salmonsson S, Sonesson SE, Ottosson L et al. Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis and mediate congenital heart block. J Exp Med 2005;201:11-17.
8. Rivera TL, Izmirly PM, Birnbaum BK et al. Disease progresión in mother of children enrolled in the research registry for neonatal lupus. Ann Rheum Dis 2009;68:828.
9. Ramsey-Goldman R, Hom D, Deng JS et al. Anti-SSA antibodies and the fetal outcome in maternal systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1986;29:1269-1273.
10. Boutjdir M. Molecular and ionic basis of congenital complete heart block. Trends Cardiovasc Med 2000;10:114-122.
11. Friedman DM, Kim MY, Copel JA et al. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) study. Am J Cardiol 2009;03:1102.