



Anticuerpos Anti SSA/Ro y SSB/La en el lupus neonatal. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Dra. Guadalupe Rosiles Sánchez,* Víctor Hernández Bautista,**
Dra. Yolanda Correa Bautista,* Dra. Claudia Almendarez Flores,*
Dr. Renato Berrón Pérez,***

RESUMEN

Introducción: El lupus neonatal es una enfermedad primeramente caracterizada por compromiso cutáneo y/o cardíaco. En muy pocos casos hay alteraciones hematológicas o en hígado, en estos pocos casos es considerado como una complicación transitoria. La enfermedad es causada por el paso de anticuerpos anti Ro/SSA y anti SSB/La maternos a través de la placenta, primeramente de hijos de madres que padecen lupus eritematoso sistémico. Los anticuerpos anti Ro/SSA y antinucleares se encuentran todos los días en nuestra práctica clínica, son fuertemente asociados con lupus neonatal. Juegan un importante papel patogénico en las manifestaciones clínicas incluyendo las lesiones de piel y cardíacas. **Reporte del caso:** masculino de 15 días de nacido, presenta placas eritematosas localizadas en cara y tórax. Producto del segundo embarazo, sin antecedentes hereditarios de importancia. A la exploración física, eutrófico que presenta placas discoides con borde eritematoso y centro necrótico en la cara y el tórax, el resto de la exploración normal. La evaluación inmunológica mostró ANA (+), anticuerpos anticardiolipina (-), anti Ro SSA 89.9 UI (++), anti La SSB 1213UI, complemento 149UI/mL, complejos inmunes 2.4UI, inmunoglobulinas y pruebas de función hepática y renal normales. Se estableció el diagnóstico de lupus neonatal y se inició tratamiento a 2 mg/kg/día. El reporte de la biopsia compatible con lupus cutáneo, 28 días después, mostró mejoría clínica, actualmente asintomático, con lesiones hipercrómicas residuales.

Discusión: Es el caso de un paciente con lupus neonatal que no tiene daño cardíaco y está asociado con anticuerpos Anti SSA y anti SSB, aun cuando el mecanismo de daño no está bien definido se piensa que el daño en piel es citotóxico.

Palabras clave: Lupus neonatal, anticuerpos anti Ro/SSA, anticuerpos anti La/SSB.

ABSTRACT

Introduction: The neonatal lupus erythematosus is a disease primarily characterized by cardiac and/or cutaneous involvement. Liver and haematological involvement occur in a few cases and these are normally considered to be mild and transient complications. The disease is suspected to be caused by transplacental passage of maternal autoantibodies, primarily anti- Ro/SSA and anti La/SSB, from a mother with systemic lupus erythematosus. Anti-Ro/SSA antibodies are antinuclear antibodies most commonly found in everyday clinical practice and are closely associated with neonatal lupus. They play a pathogenic role in a variety clinical manifestation, including skin lesions and heart block.

* Residente de Alergia e Inmunología.

** Médico adscrito de Inmunología.

*** Jefe del Servicio de Inmunología.



Case report: A 15 days old boy he was born with a the discoid erytematous rash located in the face and thorax. He was the second child; familiar history were not important. On examination. Eutrophic patient with discoid lesions that are plaquenlike, elevated areas that when active are erytematous with necrotic center, in face and thorax. Cardiopulmonary and gastrointestinal normal. Immunologic evaluation showed ANA (++), anticardiolipin antibodies (-) anti RO/SSA antibodies 89.9 IU (++), and seric complement 149 IU/mL immune complexes (I.C) 2.4 IU immunoglobulin levels normal.

Laboratory studies (only for) showed to thrombocytosis. Hepatic and renal function were normal, with not sign is cardiomyopathy. The diagnosis of neonatal lupus eritematosus was stabilish and star therapy with deflazacort 2 mg/kg/day. The skin biopsy reported epidermal atrophy, interphase injury and necrotic queratinocytes, and plasmocitary infiltrate.

Twenty eight days later clinical improvement and immunological evaluation ANA (++) Anti nDNA (-) I.C 1.5 µ/mL CH50 259 IU/mL antiRO/SSA 65 IU. Now day the patient is 3 months old, clinical improvement only patch hyperchromic residual, not with neonatal lupus erythematosus with no cardiac involvement. **Discussion:** congenital heart block and the transient rash of the neonatal lupus are strongly associated with maternal antibodies to SSA/Ro and SSB/LA proteins the precise mechanism by which these antibodies organ specific injury is not yet defined. Thus interaction between the anti SSA/RO antibodies and Ultraviolet Ray irradiated keratinocitos may induced the skin lesions through a cytotoxic mechanism.

Key words: Neonatal lupus erythematosus, SSA/Ro antibodies, SSB/La antibodies.

INTRODUCCIÓN

El lupus neonatal es una enfermedad sistémica inflamatoria poco frecuente en donde sólo existen reportes aislados,⁵ y se encuentra muy relacionada con la sensibilización pasiva del feto por múltiples anticuerpos IgG maternos, pero primordialmente anti RO o anti SSA y anti LA o anti SSB⁶ y se han reportado 1 de cada 20 recién nacidos de madres con estos anticuerpos positivos, dicha transferencia de los anticuerpos puede ser detectada desde las seis semanas de gestación, sin embargo, los picos más altos se han detectado a partir de las 17 semanas hasta las 32 semanas de gestación.²⁶

Esta enfermedad se presenta en hijos de madres con lupus eritematoso sistémico activo o subclínico, en este último su única manifestación es un importante retardo en el crecimiento intrauterino;^{7,10} también puede relacionarse con otras enfermedades reumáticas en especial el síndrome de Sjögren, y este último por su fuerte asociación con anticuerpos anti RO/SSA, otras enfermedades asociadas son dermatomiositis y síndrome antifosfolípido primario.⁷

La anomalía clínica más frecuente es un eritema clínica e histológicamente típica del lupus cutáneo que desaparece tras unos meses, estas lesiones pueden presentarse en las extremidades, el tronco o la cara, a menudo toman una forma circinada que se semeja al lupus subagudo cutáneo de los adultos,²⁸ y también se ha asociado con los anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB. Estas lesiones ocurren principalmente en mujeres y aún es muy controversial su relación con la exposición al sol ya que algunos autores encuentran exacerbación de las lesiones y otros reportan que puede presentarse incluso en sitios no expuestos al sol.⁹

Sí se sabe que la exposición a radiación ultravioleta y los estrógenos incrementan la expresión de antígeno SSA en los queratinocitos.⁴

Al parecer el único órgano que queda permanentemente afectado es el corazón, y predominantemente se manifiesta como un bloqueo aurículo-ventricular congénito, y la mayoría de los neonatos que presentan este tipo de alteración son hijos de madre con lupus eritematoso clínico, subclínico o síndrome de Sjögren y con menos frecuencia con otras enfermedades autoinmunes. Esta lesión se ha asociado con IgG maternos a las ribonucleoproteínas SSA (Ro) y SSB (La). También existen casos reportados de fibroelastosis miocárdica fetal, miocarditis y la cardiomiopatía son raramente diagnosticados y se han asociado a otros antígenos relacionados implicados en la patogénesis del lupus neonatal como son la laminina, calreticulina y U1-RNP. La laminina, la cual es el componente principal del sarcolema cardíaco, comparte determinantes antigénicos con SSB y se une a anticuerpos anti-SSB; las lesiones cardíacas se resuelven a los 6-8 meses de edad, cuando los niveles de IgG maternos han sido totalmente catabolizados.²⁶

Los tejidos afectados más frecuentemente son la piel en un 50%, hígado 15%, corazón 10% y una combinación de alteraciones de las células de la sangre.^{19,20}

Generalmente todas estas alteraciones se presentan desde recién nacidos o en el periodo posnatal.²¹

Otro de los órganos involucrados es el hígado y se han reportado casos con colestasis, elevación de las transaminasas, hepatomegalia e incluso fibrosis hepática y en muchos casos se considera una complicación de la evolución del lupus neonatal.^{4,14}



La afección hematológica se reporta en algunos casos,⁴ existen casos aislados en los cuales las primeras manifestaciones clínicas son crisis convulsivas con trombosis de la arteria cerebral con anticuerpos antifosfolípido positivos, existen como única manifestación de lupus neonatal.¹²

Dentro de los factores de riesgo para lupus neonatal se encuentran aparte de las enfermedades maternas del tejido conectivo el fenotipo HLA A1, B8, DR-3, factor B bajo C4*QO, B1. Y se ha encontrado correlación negativa con HLA DR2.¹⁸ En un estudio de 57 madres con lupus neonatal el 26% tenía lupus eritematoso, 14% síndrome de Sjögren y el 19% una enfermedad autoinmune indiferenciada y el resto era asintomática.²³

El diagnóstico de lupus neonatal se establece con base a las manifestaciones clínicas, encontrándose como la primera el bloqueo cardíaco congénito por lo cual se deben investigar serología principalmente con anticuerpos anti Ro y anti La positivos ya que el bloqueo cardíaco congénito se presenta en 1:15,000 a 20,000 recién nacidos y el 95% se presenta en el segundo o tercer trimestre del embarazo y es relacionado al lupus neonatal^{16,17} por lo cual es muy importante realizar ecocardiograma. Otros de los anticuerpos positivos se encuentran Anti DNA, ANA anti RNP y Sm, niveles bajos de complemento con consumo principalmente de la vía clásica y consumo de C4, elevación de complejos inmunes circulantes.

También deben realizarse biometría hemática completa con prueba de COOMBS que puede ser positiva en el 50% de los pacientes que cursan con anemia hemolítica.

Aun cuando es poco frecuente la afección hepática, deben realizarse pruebas de función hepática y renal completas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe realizar con alguna masa congénita como el mesotelioma que ocasione alteraciones en la conducción a nivel cardiovascular, otras causas de alargamiento del segmento QT como son miocarditis viral, endocarditis, absceso miocárdico y errores innatos del metabolismo por lo cual se debe contar con un ecocardiograma.

También se realiza el Dx diferencial con infecciones en la piel, anemia hemolítica autoinmune y fibrosis hepática idiopática.²⁶

TRATAMIENTO

Existen varios esquemas de tratamiento desde los mencionados y usados en la población materna cuando se sabe que padecen alguna enfermedad autoinmune como son el uso de esteroides durante el último trimestre del embarazo, y también se han usado esteroides que varían desde 1 mg/kg/día²¹ hasta

esquemas de 5 mg/kg/día²⁷ en casos de bloqueos completos.

Por otro lado también se ha usado gammaglobulina intravenosa y exanguineotransfusión.²⁷

Existen casos ya reportados de pacientes que han necesitado trasplante de corazón por las severas alteraciones a nivel cardiovascular.²⁶

PRONÓSTICO

Generalmente cuando sólo son manifestaciones cutáneas desaparece espontáneamente,¹¹ en el sexto a octavo mes de vida, pero cuando presenta manifestaciones cardiovasculares la mortalidad por lupus neonatal principalmente por bloqueo cardíaco es del 15%²⁵ al 22%²⁴ pero hay series que reportan hasta el 50% que es generalmente asociada a miocardiopatía.²⁷

REPORTE DE UN CASO

Paciente masculino de 15 días de vida extrauterina que acude por presentar lesiones dérmicas circulares bien delimitadas en cara y tronco desde el nacimiento con centro negro y bordes hiperémicos que han aumentado de tamaño y número, presenta el puente nasal, región parietal bilateral y tórax que no desaparecen a la digitopresión.

Sin antecedentes heredofamiliares de importancia, antecedentes perinatales producto de la segunda gesta con embarazo con infección de vías urinarias sin haber recibido tratamiento durante el embarazo, obtenido por cesárea de término con peso de 2,725 kg, talla 47 cm con llanto inmediato Apgar ignorado sin complicaciones egresado con la madre, alimentado al seno materno hasta la actualidad. Inmunizaciones aplicación de Sabin y BCG al nacer.

E.F. paciente en buenas condiciones generales, peso y talla en percentil 75 para edad, cráneo normocéfalo sin exostosis ni hundimientos, presenta dermatosis diseminada en cara con lesiones circulares de aproximadamente 2 x 1.5 cm de diámetro, con centro necrótico y borde activo infiltrativas, en la región frontoparietal bilateral y en puente nasal que respeta pliegue nasogeniano, ONG normal, ruidos cardíacos de buena intensidad frecuencia y ritmo, abdomen plano blando depresible sin visceromegalias peristalsis, presente y normal, genitales acordes a edad y sexo, extremidades sin alteraciones, piel las lesiones descritas en cara y en tórax anterior de 2 cm de diámetro de iguales características a las antes descritas.

EXÁMENES

Hb.12.3 g/dL, Hto 37.1%, leucocitos 9,200, Seg. 40%, Linf. 37%. Mon 8%, Ban 5%, Eos 3%, Pla 270,000.

IgG 510 IgM, 125 IgA 54, anti-SSA (RO) 89.9 (++) anti SSB (La) 1361 (+++), ANA (+++), Anti cardiolipina (-), CH 50.100, complejos inmunes circulantes 1.0



Madre ANA (+++), SSA (++) anticardiolipina negativa.

EKG. Normal y Rx de tórax normal valorado por cardiología sin datos de cardiopatía.

Se toma biopsia por sacabocado en una lesión del tórax por el servicio de dermatología.

Con los resultados inmunológicos se decide iniciar tratamiento con deflazacort 2 mg/kg/día a dosis inmunosupresoras.

A los 15 días de tratamiento, clínicamente el paciente presenta mejoría con disminución del tamaño de las lesiones en piel.

Biopsia con atrofia epidérmica, daño de interfase con necrosis de queratinocitos y migración transepidérmica de linfocitos. Hay vacuolización de la capa basal con caída del pigmento, edema acentuado en dermis superficial y exudado linfoplasmocitario escaso con distribución perianexial y perivascular.

Mes y medio después del tratamiento con deflazacort han desaparecido las lesiones dérmicas, presenta síndrome de Cushing yatrogénico, sin manifestaciones cardiovasculares.

Ro 65u.(++) Anti LA 898UI, Anti DNA nativo (-), CIC 1.5 µ/mL, ANA positivo patrón moteado (++) EGO Ph 6.5. Densidad 1.010. Gluc neg, Prot neg, Nit neg, cetonas neg, Leuc 3-4/campo, Eritrocitos 0-1/campo, Cel epiteliales escasas.

Creatinina sérica 0.24 mg/dL, AST 31UI/L, ALT 18UI/L, LD 177 UI/L, GGT 64UI/L.

Hb 9.9 g/L, Hto 29.4%, Leuc 8400, Seg 33%, Linf 51%, Mon 15%, Eos 1%, Plaquetas 711000.

Se inicia reducción del esteroide a 1 mg/kg/día.

Es valorado por el servicio de neuroneonatología quien refiere neurodesarrollo adecuado para la edad cronológica con aumento de habilidad izquierda.

Actualmente paciente con Cushing ++, ONG normal, Rs Cs de buena intensidad frecuencia y ritmo, campos pulmonares limpios y bien ventilados, abdomen globoso a expensas de pániculo adiposo sin visceromegalias palpables, peristalsis presente y normal, extremidades con adecuada movilidad, ROTS normales. Piel con desaparición del 100% de las lesiones necróticas sólo con manchas hiperocrómicas residuales.

DISCUSIÓN

El presente caso es un reporte de un caso de lupus neonatal con madre asintomática que como se sabe es verdaderamente difícil identificar a madres sin manifestaciones clínicas como se presenta en el caso descrito. Aún cuando no se sabe con claridad el papel que juegan los anticuerpos en la fisiopatología de la enfermedad se han implicado directamente en el daño principalmente en piel y corazón a los anticuerpos anti Ro y anti La, que aun cuando no se ha demostrado

el porqué, dichas proteínas causan daño órgano específico,¹¹ existen ya estudios que demuestran que tanto los queratinocitos como los miocitos miocárdicos presentan un mayor número en su expresión de SSA y SSB demostrado por inmunofluorescencia y PCR (reacción en cadena de polimerasa) por lo cual se puede explicar porqué son los órganos más afectados.⁹

El rol de los anticuerpos anti SSA y anti SSB como fundamentales en el desarrollo de las lesiones también es apoyado por estudios clínicos ya que se encontraron positivos en el 100% de 57 mujeres que tuvieron hijos con lupus neonatal con manifestaciones cutáneas y con bloque cardíaco.²² De los más asociados son los anti SSA de 52 kD y los SSB de 42 kD¹³ y que se han detectado principalmente en mujeres por lo cual se ha visto que hay cierta influencia de los estrógenos.

Buyon et al postula que el bloque completo es ocasionado básicamente por el anti SSA de 52 kD y él especula que el mecanismo de acción es que estas proteínas interactúan con las proteínas de los canales de calcio, por lo cual puede causar bloqueo completo y muerte.^{5,18}

Existen varios esquemas terapéuticos propuestos para los pacientes con lupus neonatal desde el profiláctico que consiste en el tratamiento con esteroides durante el tercer trimestre del embarazo y sobre todo cuando ha sido detectado *in útero*.^{1,2} alteraciones cardiovasculares el cual aún es muy controversial ya que en el estudio de Shinohara no se encuentra que pueda prevenir ni las manifestaciones cardiovasculares ni cutáneas.² Taylor reporta el uso de prednisona a 1 mg/kg/día hasta 2 mg/kg/día y la infusión con gammaglobulina IV. Ferrazzini reporta el uso de prednisona 5 mg/kg, de igual manera que pulsos de metilprednisolona para controlar la miocardiopatía.^{21,27} Con estos antecedentes y aun cuando nuestro paciente no presentó datos de miocardiopatía se le inició tratamiento con deflazacort a dosis equivalente de 1 mg/kg/día de prednisona dados los niveles tan elevados que presentaba de anticuerpos principalmente anti SSA y SSB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carmona F, Font J, Cervera R. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A study, of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 137-42.
2. Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T. Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 952-7.
3. Franceschini F, Calzavara P, Chilblain Q. Lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro. *Lupus* 1999; 215-9.
4. Weston W, Morelli JG. The clinical spectrum of anti Ro-positive cutaneous neonatal lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 675-81.



5. Fraire V, Herrera E. Ontogeny of Ro hYRNAs in human heart. *Scan J Rheumatol* 1999; 28: 100-5.
6. Furukawa F. Antinuclear antibody-Keratinocyte interactions in photosensitive cutaneous lupus erythematosus. *Histol Histopathol* 1999 14: 627-33.
7. Aggarwal N, Sawhney H, Vasishta K. Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1999; 39: 28-30.
8. Brucato A, Buyon J. Fourth International Workshop on neonatal lupus syndromes and the Ro/SSA-La/SSB System. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 130-6.
9. Tseng C, Miranda E, Di Donato F. mRNA and protein expression of SSA/Ro and SSB/La in human fetal cardiac myocytes cultured using a novel application of the Langerdorff procedure. *Pediatr Res* 1999; 45: 260-9.
10. Falcini F, De Simone L, Donzelli G. Congenital conduction defects in children born to asymptomatic mother with anti SSA/SSB antibodies: report two cases. *Ann Intern Med* 1998; 13: 169-72.
11. Hauser S. Systemic lupus erythematosus and neonatal morbidity and mortality. *Aust NZJ Med* 1998; 28: 482.
12. Klerk OL, Vries TW, Sinnige LG. An unusual cause of neonatal seizures in a newborn infant. *Pediatrics* 1997; 100(4) E8.
13. Sibilia J. Ro (SS-A) and anti-Ro (SS-A): an update. *Rev Rhum Engl Ed.* 1998; 45-57.
14. Selander B, Cedergren S. A Case of severe neonatal lupus erythematosus without cardiac or cutaneous involvement. *Acta Paediatr* 1998; 87: 105-7.
15. Crowley E, Frieden IJ. Neonatal lupus erythematosus: an unusual congenital presentation with cutaneous atrophy, erosions, alopecia and pancytopenia. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 38-42.
16. Gochberg S. Congenital heart block. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 88: 238-41.
17. Michaelson M, Engle M. Congenital complete heart block. *Cardiovascular Clin* 1972; 4: 85-101.
18. Buyon JP, Winchester RJ, Slede SG. 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; 36: 1263-73.
19. Buyon JP, Waltuc J, Copel J. *In utero* identification and therapy of congenital heart block. *Lupus* 1995; 116-21.
20. Laxer RM, Roberts EA, Gross KR. Liver disease in neonatal lupus erythematosus. *J Pediatr* 1990; 116829 238-42.
21. Taylor AE, Reichlin M. Delayed dilated cardiomyopathy as a manifestation of neonatal lupus; case reports, autoantibody analysis and management. *Pediatrics* 1997; 99: 733-5.
22. Tseng CE, Buyon JP. Neonatal Lupus syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 31-54.
23. Waltuck J, Buyon JP. Autoantibodies associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 1994; 120: 544-51.
24. Buyon JP, Hiebert R. Autoimmune associated congenital heart block: demographics mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a 1998; 31: 1688-98.
25. Julkunen H, Kurki P, Kaaja R. Isolated congenital heart block. Long term outcome a mothers and characterization of the immune response to SSA/RO and to SSB/La. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1588-98.
26. Patarin J, Crawford S. A six month-old boy with neonatal lupus cardiac enlargement. *Ann of Allergy Asthma and Immun* 1999; 83: 292-98.
27. Rider LG, Buyon JP, Rutledge J. Treatment of neonatal lupus: case report and the review of the literature. *J Rheumatol* 1993; 20: 1208-11.

IX Consejo Mundial de Dermatología Pediátrica

Octubre 20-24, 2001

Cancún-México, Hotel Hilton Cancún

***Los últimos avances clínicos y terapéuticos tratados
por los especialistas y líderes en el tema***

Se invita a participar con trabajos libres y minicasos

Idioma oficial:

Inglés. No habrá traducción simultánea

Información:

Secretaría Científica
Carola Durán-McKinster
Insurgentes Sur 3700-C, México 04530 D.F.
Teléfono: (52-5) 528-2211
Fax: (52-5) 606-6365, (52-5) 666-9882
E-mail: rrm@servidor.unam.mx

Secretaría Técnica

Servimed S.A. de C.V.
Insurgentes Sur 1188-507, México 03210 D.F.
Teléfono: (52-5) 575-9931
Fax: (52-5) 559-9497/575-9937