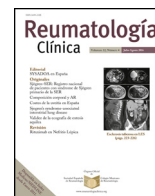




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

Síndrome de Sjögren primario y embarazo: reporte de 18 casos

Julia Demarchi^{a,*}, Silvia B. Papisidero^a, Diana Klajn^a, Paula Alba^b, Alejandra M. Babini^c,
Virginia Durigan^d, Carla Gobbi^e y Laura Raiti^f

^a Servicio de Reumatología, Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^b Hospital Córdoba, Hospital Materno Neonatal Córdoba, Cátedra de Medicina I UHMN 3 UNC, Córdoba, Argentina

^c Hospital Italiano de Córdoba, Córdoba, Argentina

^d Hospital Bernardino Rivadavia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^e Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina

^f Clínica Bessone, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de abril de 2017

Aceptado el 14 de julio de 2017

On-line el xxx

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren

Embarazo

Bloqueo cardíaco congénito

R E S U M E N

El síndrome de Sjögren primario (SSp) afecta preferentemente al sexo femenino. Los informes sobre la evolución de los embarazos en estas pacientes son pocos y contradictorios.

Objetivo: Describir las características del embarazo y su desenlace en mujeres con SSp, así como la morbilidad del recién nacido.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes con SSp que quedaron embarazadas luego del comienzo de los síntomas de dicha enfermedad. Se describieron las características clínicas y serológicas, los factores de riesgo y las comorbilidades maternas previas. Se detalló la evolución de cada embarazo, el desenlace y las características del recién nacido.

Resultados: Se evaluaron 11 pacientes con 18 embarazos posteriores al inicio de síntomas: todas presentaban FAN+; 10 anti-Ro/SSA+ y 7 anti-La/SSB+. El promedio de edad en años al inicio de los síntomas fue de 24,9 (DE 6,9) y al momento del embarazo fue de 30,3 (DE 5,4). Hubo 13 embarazos previos al diagnóstico, reportándose solo un aborto espontáneo. Después de la presentación del SSp, se informaron: 2 partos prematuros, un oligoamnios, 2 roturas prematuras de membranas y 2 recién nacidos con bajo peso al nacer. Se halló un caso con bloqueo cardíaco congénito y otro con lupus cutáneo neonatal. Todas las mujeres con complicaciones obstétricas (6) presentaban Ac anti-Ro/SSA+, 5 con Ac anti-La/SSB+. Quienes no tuvieron complicaciones (5): 2 presentaban anti-Ro/SSA y anti-La/SSB+, y 2 solo anti-Ro/SSA.

Conclusiones: Casi la mitad de los embarazos de las pacientes con SSp analizados presentaron alguna complicación no atribuible a otro factor distinto de su enfermedad de base.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Primary Sjögren's syndrome and pregnancy: A report of 18 cases

A B S T R A C T

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a condition that predominantly affects women. Reports of pregnancy outcome in these patients are limited and contradictory.

Objective: To describe pregnancy characteristics and outcomes and newborn morbidity in women with pSS.

Material and methods: We included women with pSS who became pregnant after the onset of the symptoms of the disease. Clinical and serological characteristics, risk factors and previous maternal comorbidities are described. For each pregnancy in a woman with pSS, we recorded pregnancy course and outcome and newborn condition.

Keywords:

Sjögren's syndrome

Pregnancy

Congenital heart block

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juliademarchireum@gmail.com (J. Demarchi).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.014>

1699-258X/© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Results: We assessed 11 patients with 18 pregnancies after the onset of pSS symptoms. All of them presented FAN +; 10 anti-Ro / SSA + and 7 anti-La / SSB +. The mean age in years at the onset of symptoms was 24.9 (SD 6.9) and at the time of pregnancy was 30.3 (SD 5.4). Thirteen pregnancies happened before the diagnosis, reporting only one miscarriage. Two preterm births, 1 case of oligohydramnios, 2 of premature membrane rupture and 2 low birthweight babies were reported after the onset of pSS symptoms. There was 1 newborn with congenital atrioventricular block and another with neonatal cutaneous lupus. All the women with pregnancy complications (n = 6) had anti-Ro/SSA antibodies.

Conclusions: Almost half of the pregnancies assessed in women with pSS were associated with complications not attributable to factors other than the disease.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Sjögren (SSJ) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que puede presentarse sola, lo que se conoce como síndrome de Sjögren primario (SSp); o en el contexto de otra enfermedad del tejido conectivo subyacente, más comúnmente artritis reumatoidea (AR) o lupus eritematoso sistémico (LES), lo que se denomina síndrome de Sjögren secundario (SSs). Es una enfermedad con clara preferencia por el sexo femenino (relación 9:1), con una tasa de prevalencia del 0,1 al 4,8% de la población femenina total. Puede comenzar a cualquier edad, pero afecta con más frecuencia a mujeres entre la cuarta y quinta década de la vida. Debido al aumento de la edad promedio para el primer embarazo en los últimos años, se ha observado una mayor frecuencia de embarazos en mujeres con SSp^{1,2}.

La complicación más grave que puede afectar a los hijos de estas pacientes es el bloqueo cardíaco congénito (BCC), el cual se relaciona con la presencia de los anticuerpos anti-Ro/SSA, anti-Ro52 y/o anti-La/SSB. La incidencia del mismo se ha estimado en aproximadamente el 2%^{3,4}. En otras enfermedades autoinmunes como en el LES y en el síndrome antifosfolípido (SAF), el impacto en el resultado del embarazo ha sido bien establecido y diferenciado de acuerdo con la enfermedad materna, la actividad de la enfermedad, la gravedad del daño orgánico, el perfil de anticuerpos y el tratamiento instituido^{5,6}. Sin embargo, en el SSJ los informes sobre la evolución de los embarazos son pocos y contradictorios⁷⁻¹¹.

El objetivo general de nuestro trabajo fue describir las características del embarazo y su desenlace en mujeres con SSp, así como la morbilidad del recién nacido. Como objetivos específicos nos propusimos determinar la presencia de BCC, las características del embarazo y su desenlace y la presencia de complicaciones.

Presentamos un reporte de 18 embarazos luego del comienzo de los síntomas de esta enfermedad.

Material y métodos

Estudio multicéntrico, retrospectivo y observacional. Se revisaron las historias clínicas de pacientes con SSJ de 5 centros de reumatología en Argentina. Se incluyeron aquellas pacientes con SSp según criterios AECG 2002¹², mayores de 18 años, que concurrían a los centros participantes y que habían quedado embarazadas después del comienzo de los síntomas sugestivos de la enfermedad. Se excluyeron quienes cumplían criterios de SAF (Criterios Sydney 2006¹³). Se describieron las características clínicas y serológicas de la enfermedad, los factores de riesgo y las comorbilidades maternas previas. En cada embarazo se detalló la evolución del mismo, su desenlace y las características del recién nacido. Estos datos fueron recolectados a través de fichas preestablecidas que se enviaron a cada centro y que completaron las pacientes con ayuda de su médico en caso de necesitarlo.

Tabla 1

Características de la población y de los embarazos

Pacientes, n = 11. Total de embarazos, n = 31	
Edad al inicio de síntomas, en años, media (DE)	24,3 (6,5)
Edad al momento del diagnóstico, en años, media (DE)	28,1 (5,6)
Edad al momento del embarazo, en años, media (DE)	30,3 (5,4)
Ac anti-Ro/SSA positivo	10/11
Ac anti-La/SSB positivo	7/11
ANA positivo	11/11
AFL positivos sin cumplir criterios de SAF	1/11
Embarazos previos al inicio de los síntomas	13/31
Complicaciones en embarazos previos al inicio de los síntomas	1/13 (7,6%)
Embarazos luego del comienzo de los síntomas	18/31
Complicaciones en embarazos luego del comienzo de los síntomas	10/18 (55,5%)

Ac: anticuerpos; AFL: anticuerpos antifosfolípidos; ANA: anticuerpos antinucleares; DE: desviación estándar; SAF: síndrome antifosfolípido.

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Institución, y las pacientes completaron un consentimiento informado previo a completar las fichas.

Resultados

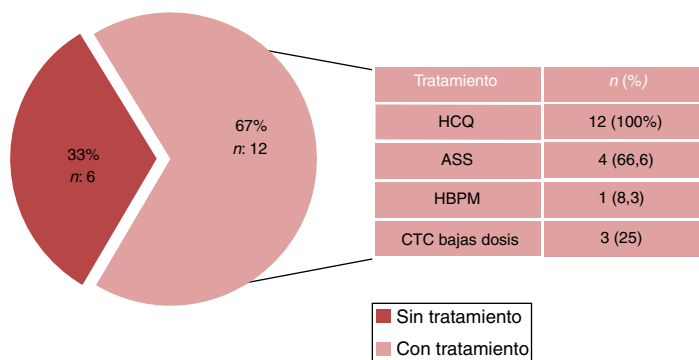
Se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de SSp, con un total de 31 embarazos: 13 se desarrollaron previos al inicio de los síntomas de la enfermedad y 18 en forma posterior a los mismos. En cuanto a las características de las pacientes (tabla 1), la edad media al inicio de los síntomas fue de 24,3 años (DE 6,5), la edad media al diagnóstico por criterios AECG 2002 fue de 28,1 años (DE 5,6), y la edad al momento del embarazo posterior al desarrollo de la enfermedad fue de 30,3 años (DE 5,4). Con respecto a las características serológicas, el 100% (11/11) de las pacientes poseían anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, 10/11 presentaban positividad para el anticuerpo específico anti-Ro/SSA y 7/11 para anti-La/SSB. En ninguno de los casos se determinó el anticuerpo anti-Ro52. La presencia de anticuerpos anticardiolipinas positivos a títulos moderados en 2 oportunidades se informó en una sola paciente, sin cumplir criterios para SAF.

No se detalló actividad de la enfermedad durante el embarazo por no tener un instrumento estandarizado que permitiera homogeneizar retrospectivamente estos datos. De los 13 embarazos desarrollados previos al inicio de los síntomas, solo se informó una complicación (1/13; 7,6%), que consistió en un aborto espontáneo. Del total de los embarazos que se desarrollaron con posterioridad al inicio de los síntomas (18), en el 55,5% (10/18) de ellos se observó alguna complicación. De las 11 pacientes, solo 3 presentaron embarazos antes y después del inicio de los síntomas sugestivos de enfermedad. Estas presentaban una incidencia de complicaciones previas al inicio de síntomas de 1/13 embarazos previos totales

Tabla 2
Características de los pacientes y embarazos

Pacientes		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Edad al inicio de síntomas (Años)		30	20	32	35	15	21	32	22	16	27	26
Edad al diagnóstico (Años)		32	26	36	42	25	21	32	22	24	27	28
Ac anti-Ro/Sa		+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Edad al primer embarazo (Años)		22	20	18	41	21	23	35	29	31	31	22
Total de embarazos (n)		5	3	9	1	1	2	1	1	3	1	4
Embarazos previos a síntomas (n)		4	0	7	0	0	0	0	0	0	0	2
Embarazo posterior a síntomas (n)		1	3	2	1	1	2	1	1	3	1	2
Embarazos con complicaciones gestacionales (n)	Pre síntomas	2	1	0	2	0	0	2	0	1	2	0
	Post síntomas	1	0	2	0	0	0	0	1	2	0	2
Complicaciones		- Aborto espontáneo - Parto Prematuro		- Oligoamnios - RPM - BPN			- BPN - Cesarea		- RPM - BCC - Cesarea	- Lupus Cuateno Neonatal - Cesarea (2)		- Aborto espontáneo - Cesarea

BPN: Bajo peso al nacer - RPM: Rotura prematura de membrana - BCC: Bloqueo cardíaco congénito



Ref: HCQ = Hidroxicloroquina; AAS = Acido Acetilsalicílico; CTC = corticoides; HBPM = Heparine de Bajo Peso Molecular

Figura 1. Tratamiento utilizado durante embarazos postinicio de síntomas (n = 18). AAS: ácido acetilsalicílico; CTC: corticoides; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HCQ: hidroxicloroquina.

y luego de los síntomas las gestaciones complicadas fueron 5/5 del total de embarazos postsintomas.

Las diferentes complicaciones reportadas fueron en orden decreciente: distocias de parto que provocaron terminación de gestación por cesárea, rotura prematura de membranas, bajo peso al nacer y aborto en el primer trimestre. Se halló un solo caso de BCC con requerimiento de marcapasos permanente durante el primer mes de vida y un caso de lupus cutáneo neonatal (tabla 2). Todas las mujeres con complicaciones obstétricas (6/11) presentaban anticuerpos anti-Ro/SSA+ y 5 además poseían anticuerpos anti-La/SSB+. En la única paciente en quien se informó la presencia de anticuerpos anticardiolipinas positivos, el recién nacido presentó lupus cutáneo neonatal como complicación. Con respecto a las mujeres que no tuvieron complicaciones (5/11): 2 presentaban anti-Ro/SSA y anti La/SSB+, y 2 solo el primero. Una paciente que relató un parto prematuro con bajo peso al nacer tenía como antecedente una trombofilia hereditaria. Durante el curso de los embarazos, 12 de 18 recibieron tratamiento (67%). Todos utilizaron hidroxicloroquina (HCQ), 4 ácido acetilsalicílico (AAS) en forma profiláctica, 3 corticoides (CTC) a bajas dosis y una sola paciente recibió heparina de bajo peso molecular (HBPM) profiláctica (fig. 1).

Discusión

Ha sido bien establecido que las enfermedades autoinmunes tienen una clara preferencia por el sexo femenino, y las edades de presentación coinciden generalmente con la etapa reproductiva en la mujer. La actividad de la enfermedad, las características serológicas, así como los tratamientos instituidos son posibles generadores de complicaciones tanto para la madre como para

su hijo. En los últimos tiempos, con el mayor conocimiento de la enfermedad y con el desarrollo de técnicas serológicas más sensibles se ha observado una edad de aparición del SSJ menor que la informada previamente. Este tipo de enfermedad más precoz ha sido caracterizada por ser más agresiva, con mayor frecuencia de complicaciones extraglandulares y por la presencia de anticuerpos positivos incluso antes de la aparición de síntomas de sequedad¹⁴.

La complicación más grave que puede afectar a los hijos de pacientes con enfermedad autoinmune es el BCC, que ha sido relacionado con la presencia de los anticuerpos anti-Ro/SSA, anti-Ro52 y/o anti-La/SSB. Estos anticuerpos están presentes en el SSJ, así como también en el LES y en otras colagenopatías. La tasa de incidencia del BCC en nuestro medio ha sido estimada aproximadamente en el 2 y 3% de todos los niños nacidos de mujeres con anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, respectivamente. El BCC conlleva una elevada morbilidad, requiriendo la mayoría de los niños que sobreviven a esta complicación la colocación de un marcapasos permanente antes de la edad adulta⁴⁻¹⁵. El tratamiento materno con esteroides fluorados, plasmaféresis, inmunoglobulinas y simpaticomiméticos podría reducir el daño inflamatorio mediado por anticuerpos en el tejido nodal del neonato^{16,17}.

En otras enfermedades autoinmunes como en el LES y en el SAF, el impacto en la evolución y en el resultado del embarazo ha sido bien establecido y diferenciado de acuerdo con la enfermedad materna, la actividad de la enfermedad, la gravedad del daño orgánico, el perfil de anticuerpos y el tratamiento instituido^{11,12}. Sin embargo, en el SSp los escasos reportes sobre la evolución de los embarazos son contradictorios. Dos estudios que incluyeron 21 pacientes cada uno han informado un aumento de la tasa de abortos espontáneos y pérdidas fetales, no hallándose relación

con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB o antifosfolípidos^{13,14}. Otros trabajos con aproximadamente entre 14 y 30 pacientes no confirmaron estos datos, pero evidenciaron que las mujeres embarazadas con SSp tenían edad más avanzada, una alta tasa de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y recién nacidos con menor peso al nacer^{15,16}. Además, se observó menor frecuencia de partos normales¹⁷.

Coincidiendo con lo publicado previamente, en nuestro trabajo observamos que cerca de la mitad de los embarazos analizados en las pacientes con SSJ presentaron alguna complicación no atribuible a otros factores distintos de su enfermedad de base, exceptuando la paciente con trombofilia. El presente estudio, al ser retrospectivo, presenta ciertas debilidades como la pérdida o la inexactitud de algunos datos, principalmente por olvido de detalles específicos por parte de las pacientes. Al haberse realizado en centros de referencia en estudio de enfermedad autoinmune se puede haber cometido errores en la interpretación de resultados secundarios a un sesgo de selección, como la edad temprana de presentación en nuestras pacientes. Al evaluar solo pacientes en centros de reumatología hay más posibilidades de describir solo los casos más severos, o que acuden a la consulta por derivaciones, con la consiguiente subestimación de la incidencia y la sobreestimación de la gravedad de los casos presentados. La falta de un grupo control de madres con similares características sociodemográficas y embarazo sin enfermedad autoinmune para comparar la presencia de complicaciones es la más grande limitación de nuestro trabajo. Si bien reconocemos estas fallas metodológicas, consideramos que los embarazos en pacientes con SSJ, al igual que en aquellas con enfermedad autoinmune que cursen con anticuerpos anti-Ro (SSA o Ro52) positivos, deben considerarse como de alto riesgo dada la posibilidad de BCC. El seguimiento de dichas pacientes debe realizarse de manera multidisciplinaria en centros de referencia.

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 conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2010;9:A305–10.
2. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:210–9.
3. Lee LA. Transient autoimmunity related to maternal autoantibodies: Neonatal lupus. *Autoimmun Rev.* 2005;4:207–13.
4. Ambrosi A, Wahren-Herlenius M. Congenital heart block: Evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:208.
5. Mecacci F, Pieralli A, Bianchi B, Paidas MJ. The impact of autoimmune disorders and adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol.* 2007;31:223–6.
6. Siamopoulou-Mavridou A, Manoussakis MN, Mavridis AK, Moutsopoulos HM. Outcome of pregnancy in patients with autoimmune rheumatic disease before the disease onset. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:982–7.
7. Julkunen H, Kaaja R, Kurki P, Palosuo T, Friman C. Fetal outcome in women with primary Sjögren's syndrome. A retrospective case-control study. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:65–71.
8. Haga HJ, Gjesdal CG, Koksvik HS, Skomsvoll JF, Irgens LM, Ostensen M. Pregnancy outcome in patients with primary Sjögren's syndrome. A case-control study. *J Rheumatol.* 2005;32:1734–6.
9. Hussein SZ, Jacobsson LTH, Lindquist PG, Theander E. Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjögren's syndrome compared with women in the general population: A nested case-control study. *Rheumatology.* 2011;50:1612–7.
10. De Carolis S, Salvi S, Botta A, Garofalo S, Garufi C, Ferrazzani S, et al. The impact of primary Sjögren's syndrome on pregnancy outcome: Our series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014;13:103–7.
11. Skopouli FN, Papanikolaou S, Malamou-Mitsi V, Papanikolaou N, Moutsopoulos HM. Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:569–73.
12. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554–8.
13. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295–306.
14. Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, et al. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:137–56.
15. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:301–12.
16. Theander E, Brucato A, Gudmundsson S, Salomonsson S, Wahren-Herlenius M, Manthorpe R, et al. Primary Sjögren's syndrome-treatment of fetal incomplete atrioventricular block with dexamethasone. *J Rheumatol.* 2001;28:373–6.
17. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. Autoimmune congenital heart block: Complex and unusual situations. *Lupus.* 2016;25:116–28.