

Compromiso cardíaco en hijos de madres con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

V. Bellomio, A. Spindler, E. Lucero, A. Berman, S. Berman*, R. Sueldo, J. Molina, H. Berman

Servicio –Cátedra de Reumatología– Facultad de Medicina, UNT. Hospital Angel C. Padilla

*Servicio de Cardiología, Hospital de Niños, Tucumán

RESUMEN

Objetivo: Analizar la presencia de trastornos de la conducción tempranos y tardíos en hijos de madres lúpicas y su asociación con anti-Ro/SSA.

Material y método: Se estudiaron 41 hijos de 29 madres con LES (criterios ACR), a quienes se les realizó evaluación cardiovascular, ECG y serología para anti-Ro/SSA a los neonatos y a las madres. Se analizaron variables relacionadas al embarazo, puerperio y al LES.

Resultados: La edad X de los hijos al momento de la evaluación fue 9.6 años (DS 8.8). En 29 embarazos (71%), las madres tenían diagnóstico previo de LES, tiempo de evolución de la enfermedad X 7.4 años (DS 6). Once de ellas (27%) reactivaron su enfermedad durante el embarazo. El 31% de las madres (9) fueron anti-Ro positivas. Sólo 2 niños fueron anti-Ro positivos, ninguno de ellos con lupus neonatal. Tres niños (7%) presentaron patología cardíaca al nacer: 1) Niña con bloqueo cardíaco congénito (BCC) que requirió marcapasos y falleció a los 3 años de edad por insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada; 2) Niño con bradicardia transitoria; 3) Niña con malformación cardíaca severa. Ninguno de ellos fue anti-Ro positivo. La presencia de anti-Ro en madres con LES no se asoció a complicaciones del embarazo, enfermedades neonatales, patología cardíaca ni reactivación del LES (p=NS)

Conclusión: En esta población de madres lúpicas, la presencia de anti-Ro/SSA no se asoció a compromiso cardíaco en sus hijos.

Palabras clave: Bloqueo cardíaco congénito; anti-Ro/SSA; cardiopatía LES.

SUMMARY

Cardiac involvement in children of mothers with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Objective: To analyze the occurrence of conducting system pathology, early or late, in children of mothers with SLE and the association with anti-Ro/SSA antibodies.

Material and Methods: We studied 41 children of 29 mothers with SLE (ACR criteria), whom did cardiovascular evaluation, EKG and anti-Ro/SSA antibodies for newborns and the mothers. We analyze variables related with pregnant, puerperal period and SLE.

Results: At moment of cardiovascular evaluation, mean age of children was 9.6 years (SD 8.8). In 29 pregnant (71%), the mothers had previous diagnosis of SLE, evolution time of SLE x 7.4 years (SD 6). Eleven of these mothers (27%) activated her SLE; 9 mothers (31%) were anti-Ro/SSA positive. Only 2 children were anti-Ro/SSA positive, nobody with neonatal lupus. Three children (7%) showed cardiac involvement at birth: 1) A girl with congenital heart block (CHB), she required a pacemaker and death at three years-old by cardiac failure derived of dilated cardiomyopathy; 2) A boy with transient bradycardia; 3) A girl with severe cardiac malformation. None of them with anti-Ro/SSA antibodies. The presence of anti-Ro antibodies was not associated with pregnant complications, neonatal diseases, cardiac involvement or SLE reactivation (p=NS).

Conclusion: In these population, Anti-Ro/SSA was not associated with cardiac involvement in children of mothers with SLE.

Key Words: Congenital heart block; anti-Ro/SSA; SLE cardiopathy.

Introducción

La prevalencia de bloqueo cardíaco congénito (BCC) en hijos de madres anti-Ro/SSA positivas oscila entre el 0–5%^{1,2}. Algunas series describen un alto requerimiento de marcapasos (hasta 66%) y una mortalidad de hasta el 19% en el período intrauterino o en las primeras semanas de vida^{3,6}. Los anticuerpos anti-Ro/SSA maternos atraviesan la barrera placentaria a partir de la semana 16 de gestación⁷ y pueden inducir miocarditis en el corazón fetal (depósitos de IgG, C1q, C4, C3d, C6, C9 y fibrina) resultando en la subsecuente fibrosis del sistema de conducción manifestado clínicamente como bloqueo aurículoventricular permanente. Estos anticuerpos pueden ser además arritmogénicos por acción directa sobre los canales de calcio o por interferir en la apoptosis del miocardiocito⁸.

Durante el seguimiento de niños con BCC, algunos de ellos fueron positivos para autoanticuerpos o desarrollaron enfermedades del tejido conectivo en forma tardía^{9,10}. Por otro lado, se han descrito pacientes con diagnóstico tardío de trastornos de la conducción, cuyas madres desarrollaron posteriormente LES o Síndrome de Sjögren¹¹⁻¹³.

Michaelson y col.¹⁴ siguieron prospectivamente 102 pacientes con BCC, pero libres de síntomas hasta los 15 años de edad. De ellos, sólo el 50% había sido diagnosticado en el período intrauterino o neonatal. En este grupo fallecieron 11 pacientes, 5 sin síntomas previos (muerte súbita). Esto sugiere la posibilidad de que hijos de madres con LES y anti-Ro/SSA puedan ser subdiagnosticados al nacer, y presentar tardíamente complicaciones cardíacas asociadas al sistema de conducción. Se conoce además, que entre un 4-20% de casos de BCC detectados al nacer, no están asociados a malformaciones cardíacas macroscópicas y las madres no presentan anticuerpos anti-Ro/SSA detectables⁸.

El propósito de nuestro estudio fue analizar la presencia de trastornos de la conducción (tempranos y tardíos) en hijos de madres con LES y establecer su asociación con anticuerpos anti-Ro/SSA.

Material y métodos

Se estudiaron en forma consecutiva a 41 hijos de 29 madres con LES (criterios ACR¹⁵), de cualquier edad al momento de la evaluación, a quienes se les realizó ECG y examen clínico cardiovascular. Los neonatos (hasta 28 días de nacidos) y los niños fueron evaluados por cardiólogos pedia-

tras. A aquellos hijos que presentaban patología cardíaca se les realizó ecocardiograma doppler. Se recolectaron datos del embarazo y puerperio. En todas las madres y en los niños de hasta 60 días edad al momento del examen cardiovascular se analizaron anticuerpos anti-Ro/SSA por ELISA (Kit INOVA).

Las variables evaluadas en las madres con LES fueron: diagnóstico de LES (4 criterios ACR) previo o posterior al embarazo; tiempo de evolución del LES al momento del parto; reactivación del LES durante el embarazo (cuando un cambio clínico o de laboratorio de la paciente hubiera requerido modificación del tratamiento); embarazo complicado (diabetes gestacional, hipertensión arterial, internación). Las variables estudiadas en los hijos fueron: edad, sexo, peso al nacer (adecuado o no para edad gestacional), nacimiento a término (≥ 37 semanas de gestación), patología cardíaca y antecedente de otras enfermedades neonatales. Se consideraron trastornos tempranos de la conducción a aquellos diagnosticados intraútero o en el período neonatal, y tardíos a los posteriores a esta fecha.

Para el análisis estadístico se aplicó test χ^2 y test exacto de Fisher. El nivel de significancia establecido fue de 0,05.

Resultados

Las características de las 29 madres se describen en la Tabla 1. El 31% de ellas fueron anti-Ro/SSA positivas. De los 41 hijos estudiados (Tabla 2), seis fueron neonatos al momento de la evaluación. Dos de ellos fueron anti-Ro/SSA positivos (33,3%) pero ninguno presentó lupus neonatal. Tres niños (7%) presentaron patología cardíaca al nacer. El caso 1: Niña con BCC, anti-Ro/SSA negativa al igual que su madre, quien requirió marcapasos a los 7 días de vida. Falleció a los 3 años de edad por insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada. Caso 2: Niño anti-Ro/SSA negativo, con bradicardia sinusal durante las primeras 24 hs de vida, autolimitada. Sin complicaciones posteriores. Caso 3: Niña anti-Ro/SSA negativa, con malformación cardíaca severa (Ductus Arterioso Persistente-Hipertensión pulmonar-CIV), diagnosticada a los 10 días de vida, con resolución quirúrgica a los 45 días y buena evolución. Su madre había presentado SLEDAI estable durante el embarazo y no había recibido drogas inmunosupresoras o teratogénicas durante el mismo.

Ninguno de los hijos estudiados presentó trastornos

tardíos de la conducción. La presencia de anti-Ro/SSA materno no se asoció a embarazo complicado, enfermedad neonatal o reactivación del LES durante el embarazo (p=NS).

Nº hijos (embarazos)	n=41
Diag. LES previo embarazo	29/41 (71%)
Edad X	25 años (DS 4.7)
Tiempo de evolución LES X	7.4 años (DS 6)
Reactivación LES en embarazo	11 (27%)
Internación	6 (15%)
Enfermedades del embarazo	2 (DBT gestacional-HIE*)
Anti-Ro/SSA (+)	9 (31%)

Tabla 1. Descripción de la población de madres LES (n=29).
DBT: diabetes - HIE: Hipertensión inducida por el embarazo.

Edad X (años)	9,6 (DS 8,8)
Recién nacidos	6
Anti-Ro (+)	2/6 (33,3%)
Pretérmino	10
Bajo peso al nacer	8
Enfermedades neonatales	5
Ictericia	3
Estenosis subglótica	1
Enf. Membrana Hialina	1
Patología Cardíaca	3 (7%; IC 95% 1,5-19)
BCC*	1 (2%; IC 95% 0,06-12)

Tabla 2. Descripción de la población de hijos (n=41).
*BCC: Bloqueo Cardíaco Congénito.

Discusión

La frecuencia de BCC está estimada en 1/11.000 a 1/22.000 nacidos vivos. En esta población, la prevalencia de BCC fue similar a la descrita en otras series de hijos de madres con enfermedades del tejido conectivo^{1,2,16}. Al igual que descripciones previas de Schmidt¹⁷, Groves¹⁸ y Hubscher¹⁹, nuestra paciente con BCC y su madre fueron anti-Ro/SSA negativas. Estos autores describieron que esta población de niños se caracterizaban por ser diagnosticados tardíamente (más de 17 meses de edad), en contraste con nuestra paciente de diagnóstico neonatal. Otros mecanismos fisiopatogénicos, además del anti-Ro/SSA estarían implicados en el desarrollo del BCC: la presencia de anti-La/SSB (no estudiado en esta serie) o la falta de detección del anti-Ro 52kD, el más fuertemente asociado a BCC^{16,20}. McCauliffe²¹ sostiene que, si bien la serología convencional puede detectar la mayoría de los anticuerpos anti-Ro, existe un pequeño grupo de pacientes con ausencia del anti-Ro 60 kD en quienes no se pueden determinar los anticuerpos anti-Ro 52 kD con los métodos habituales. En este grupo de niños negativos para anti-Ro, la presencia de malformaciones cardíacas microscópicas podrían afectar el sistema de conducción aurículo-ventricular⁸. Recientemente, Cimaz y col.²² estudiaron en 2 familias el polimorfismo genético para el TNF α y TGF β 1, encontrando que la respuesta fetal profibrótica (genotipo profibrótico) sería un factor contribuyente al desarrollo de BCC en hijos de madres anti-Ro positivas. Es decir, que no bastaría la sola presencia del anticuerpo para desencadenar daño en el sistema de conducción, sino que requeriría de otros mecanismos adyuvantes.

En el 2001, el primer estudio prospectivo de 100 madres anti-Ro positivas² mostró una prevalencia de BCC del 2% en 2 madres con SS primario y Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo y en ninguna de las 53 mujeres con LES. Este trabajo detectó otras anomalías electrocardiográficas: bradicardia sinusal (resueltas espontáneamente) y prolongación del intervalo QT. En nuestra serie, tuvimos un niño con bradicardia sinusal autolimitada, pero con serología negativa para anti-Ro/SSA.

Con respecto al pronóstico de niños con BCC diagnosticado en forma temprana, fallecen por insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada, complicación también observada en nuestra paciente con BCC^{23,24}.

Existen publicaciones de pacientes que evolucionaron de bloqueos incompletos a completos en el transcurso de los meses posteriores al nacimiento^{4,25,26}. Esos bloqueos in-

completos podían no ser detectados en el período neonatal. Además se han descrito muertes súbitas tardías en pacientes mayores de 15 años con BCC pero libres de síntomas por años¹⁴. Hasta el momento, el pronóstico de los pacientes con BCC está influenciado por la edad, con mayor morbimortalidad cuando el diagnóstico es más temprano²⁷.

En nuestra serie, no detectamos trastornos de la conducción tardíos ni otras manifestaciones de lupus neonatal, y ninguno de los hijos evaluados presentaron enfermedades del tejido conectivo.

Si bien la prevalencia de BCC es baja, su morbimortalidad es elevada³⁻⁵. Los anticuerpos anti-Ro/SSA maternos atraviesan la barrera placentaria a partir de la semana 16 de gestación y es allí donde se debe iniciar la detección precoz de los trastornos de la conducción. Este monitoreo cardíaco fetal debería realizarse en todas las madres con LES, independientemente de la presencia de anti-Ro/SSA, ya que no es el único mecanismo implicado en la etiopatogenia del BCC.

En conclusión, anti-Ro/SSA no se asoció a compromiso cardíaco en hijos de madres con LES; la prevalencia de BCC fue del 2% y no detectamos patología cardíaca tardía.

Bibliografía

1. Lockshin MD, Bonfa E, Elkou K, Druzyn ML. Neonatal lupus risk to newborns of mothers with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 697-701.
2. Brucato A, Frassi M, Francechini F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with Anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis. A prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1832-35.
3. Costedoat-Chalumeau N, Georjgin-Lavialle S, Amoura Z, Piette JC. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. *Lupus* 2005; 14, 660-664.
4. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrences rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1658-66.
5. Eronen M, Sirén MK, Ekblad H, et al. Short- and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as newborn. *Pediatrics* 2000; 106: 86-91.
6. Brucato A, Gasparini M, Vignati G, et al. Isolated congenital complete heart block: long-term outcome of children, and immunogenetic study. *J Rheumatol* 1995; 22: 541-43.
7. Buyon JP. Neonatal Lupus. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 485-90.
8. Brucato A, Jonzon A, Allan LD, et al. Proposal for a new definition of congenital complete atrioventricular block. *Lupus* 2003; 12: 427-35.
9. Reichlin M, Friday K, Harley JB. Complete congenital heart block followed by anti-Ro/SSA in adult life. Studies of an informative family. *Am J Med* 1988; 84 (2): 339-44.
10. Lehman TJ, Reichlin M, Santner TJ, et al. Maternal antibodies to Ro (SS-A) are associated with both early onset of disease and male sex among children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis rheum* 1989; 32 (11): 1414-20.
11. McCarron DP, Hellmann DB, Traill TA, Watson RM. Neonatal lupus erythematosus syndrome: late detection of isolated heart block. *J Rheumatol* 1993; 20 (7): 1212-4.
12. Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 1994; 120: 544-551.
13. Julkunen H, Kaaja R, Siren MK, et al. Immune-mediated congenital heart block (CHB): Identifying and counseling patients at risk for having children with CHB. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 97-106.
14. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation* 1995; 92 (3): 442-9.
15. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
16. Brucato A, Buyon JP, Horsfall AC, Lee LA, Reichlin M. Fourth International Workshop on Neonatal Lupus Syndromes and the Ro/SSA-La/SSB System. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 130-136.
17. Schmidt K, Ulmer HE, Silverman NH, et al. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1360-66.

18. Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Outcome of isolated congenital complete heart block diagnosed in utero. *Heart* 1996; 75: 190-94.
19. Hubscher O, Batiata N, Rivero S, et al. Clinical and serological identification of 2 forms of complete Herat block in children. *J Rheumatol* 1995; 22: 1352-55.
20. Reichlin M, Brucato A, Frank MB, et al. Autoantibodies to native 60 kD Ro/SSA and denaturated 52 kD Ro/SSA are concentrated in eluates from the heart of a child who died with complete congenital heart block. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1698-1703.
21. McCauliffe DP, Wang L, Satoh M, et al. Recombinant 52 kD Ro(SS-A) ELISA detects autoantibodies in Sjogren's syndrome sera that go undetected by conventional serologic assays. *J Rheumatol* 1997; 24: 860-6.
22. Cimaz R, Borghi MO, Gerosa M, et al. Transforming growth factor beta1 in the pathogenesis of autoimmune congenital complete heart block: lesson from twins and triplets discordant for the disease. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(1): 356-9.
23. Udink ten Cate FE, Breur JM, Cohen MI, et al. Dilated cardiopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long term risk in children. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1129-34.
24. Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, et al. Congenital heart block: development of a late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 98-100.
25. Geggel RL, Tucker L, Szer I. Postnatal progression from second- to third -degree heart block in neonatal lupus syndrome. *J Pediatr* 1988; 113: 1049-52.
26. Askanase AD, Friedman DM, Copel J, et al. Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. *Lupus* 2002; 11: 145-151.
27. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, et al. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1129-34.