

clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Muerte fetal anteparto y síndrome de Sjögren oculto

A. Elvira*, A. Oyarzabal, A. Murgiondo, J. Paredes y G. Juaristi

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Donostia, San Sebastián, España

Recibido el 5 de agosto de 2008; aceptado el 30 de septiembre de 2008

Disponible en Internet el 27 de septiembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Sjögren;
Embarazo;
Muerte fetal;
Cardiopatía

KEYWORDS

Sjögren's syndrome;
Pregnancy;
Fetal death;
Heart defects

Resumen

El síndrome (Sd) de Sjögren es un trastorno inmunológico caracterizado por una destrucción linfocitaria progresiva de las glándulas exocrinas y a menudo está asociado con trastornos autoinmunitarios. Los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB tienen una alta prevalencia en pacientes con Sd de Sjögren y están íntimamente relacionados con el aumento del riesgo de muerte fetal, abortos de repetición, lupus neonatal, bloqueo cardíaco congénito completo y, menos frecuentemente, con valvulopatías fetales. Presentamos un caso de muerte fetal anteparto en una paciente con Sd de Sjögren oculto. Incluso sin clínica sugestiva, es necesario incluir esta patología en el diagnóstico diferencial de muerte fetal anteparto.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Antepartum fetal death and occult Sjögren's syndrome

Abstract

Sjögren's syndrome is an immunological disorder characterized by progressive lymphocyte destruction of exocrine glands and is often associated with autoimmune diseases. Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies have a high prevalence in Sjögren's syndrome and are closely associated with fetal loss, recurrent abortions, neonatal lupus, and congenital complete atrioventricular block and less frequently with fetal valvulopathy. We report a case of antepartum fetal death in a patient with occult Sjögren's syndrome. This disease should be included in the study of antepartum fetal death, even in asymptomatic cases.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La muerte fetal está definida por la OMS como la muerte antes de la completa expulsión o extracción de los productos

de la concepción independientemente de la duración del embarazo; supone más de la mitad de las muertes perinatales en países desarrollados y su incidencia es de 3–6,7/1.000 nacidos de más de 500 g.

El síndrome (Sd) de Sjögren es un trastorno inmunológico caracterizado por una destrucción linfocitaria progresiva de las glándulas exocrinas. A menudo está asociado con

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aitziberelvira@gmail.com (A. Elvira).

trastornos autoinmunitarios, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerodermia, la polimiositis y la tiroiditis autoinmune (como es en nuestro caso), y con otras enfermedades¹. A partir de estímulos antigénicos externos o internos, las glándulas exocrinas reaccionan y desarrollan un infiltrado inflamatorio y varios anticuerpos, como el anti-Ro/SSA y el anti-La/SSB. Estos anticuerpos están íntimamente relacionados con el aumento del riesgo de muerte fetal, abortos de repetición, lupus neonatal, bloqueo cardíaco congénito completo y, menos frecuentemente, con valvulopatías fetales.

Caso clínico

Paciente de 34 años, gestante de 28 semanas, que acude por disminución de los movimientos fetales. Presenta como antecedentes personales un embarazo y parto normal hace 5 años, un hipotiroidismo en tratamiento con hormona tiroidea de reciente aparición y una hiperprolactinemia leve. En la exploración ginecológica no se observa patología, pero en la exploración ecográfica se evidencia un feto varón con un crecimiento intrauterino retardado (CIR) asimétrico grave, un flujo telediastólico reverso (fig. 1) y una válvula pulmonar hiperrefringente y estenótica (figs. 2 y 3). Se decide en el Comité de Perinatología conjuntamente con la pareja dejar evolucionar la gestación. Cuatro días después se realiza una nueva ecografía observándose muerte fetal, oligoamnios moderado, derrame pericárdico, ascitis y valvulopatía pulmonar. Se realiza una inducción con oxitocina y el parto se produce sin incidencias.

La autopsia fetal no identifica con claridad la válvula pulmonar.

En el estudio posterior se detecta una positivización de los anticuerpos antinucleares (ANA) con una titulación de 160 y también de los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. Tras tres meses, se repite la titulación de los ANA con un resultado de 1.280, los anticuerpos anti-La/SSB continúan positivos y se observa una negativización de los anti-Ro/SSA. En el interrogatorio por aparatos refiere sensación de ojo seco, pero no de boca seca. Refiere fotosensibilidad en los brazos, pero no en la cara. No presenta Sd de Raynaud, artritis ni artralgiás.

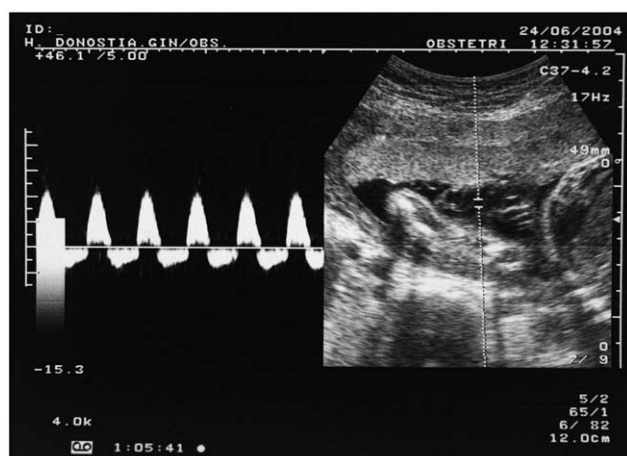


Figura 1 Flujo telediastólico reverso.



Figura 2 Estenosis e hiperrefringencia de la válvula pulmonar.



Figura 3 Estenosis e hiperrefringencia de la válvula pulmonar.

En el estudio complementario se observa estabilidad de los ANA en 1.280, anticuerpos anti antígenos nucleares (Anti-ENA) positivo y negatividad de los anticuerpos anti-ADN, antimusculo liso, anticentrómero, antirriboproteína, anti-sm, antirribosomal, anti-Scl70, anti-Jo1 y antihistonas. El anticuerpo antiperoxidasa tiroideo es de 393,2.

La radiografía de tórax es normal y el test de Schirmer objetiva una secreción lagrimal disminuida en ambos ojos. Se realiza biopsia de las glándulas salivares y se observa la presencia de 4 focos de agregados linfocitarios y adenitis linfocitaria compatible con Sd de Sjögren.

El diagnóstico definitivo es de Sd de Sjögren y tiroiditis autoinmune.

Dos años después presenta un aborto diferido de 9 semanas. Actualmente está siendo atendida en la consulta de esterilidad/infertilidad de nuestro hospital.

Discusión

La muerte fetal está definida por la OMS como la muerte antes de la completa expulsión o extracción de los productos

de la concepción independientemente de la duración del embarazo.

La muerte fetal supone más de la mitad de las muertes perinatales en países desarrollados² y su incidencia es de 3–6,7/1.000 nacidos de más de 500 g^{3,4}.

El Sd de Sjögren es, como hemos referido con anterioridad, un trastorno inmunológico caracterizado por una destrucción linfocitaria progresiva de las glándulas exocrinas, que se traduce en sequedad en la boca (xerostomía) y disminución del lagrimeo sintomáticos (queratoconjuntivitis seca). Éstos son los síntomas más comunes⁵, pero existe también sequedad de otras superficies, como la nariz, la vagina, la tráquea y la piel, fatiga, dificultad para tragar, pérdida del sentido del gusto, caries dental severa y ronquera. Pueden presentarse aisladamente o con síntomas extraglandulares, como artritis o artralgiás, Raynaud, linfadenopatía, neumonitis intersticial, vasculitis, nefritis o linfoma. Suele asociarse a menudo con otros trastornos autoinmunitarios, como la artritis reumatoide (que es el más común)¹ y la tiroiditis autoinmune (presente en nuestro caso clínico), así como el LES, la esclerodermia, la polimiositis y otras enfermedades^{1,6}.

A partir de estímulos antigénicos externos o internos, las glándulas exocrinas reaccionan y desarrollan un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos T activados. La infiltración de linfocitos B suele ser mínima, pero segregan inmunoglobulinas, factor reumatoide y varios anticuerpos, como el anti-Ro/SSA y el anti-La/SSB. Los linfocitos y las células epiteliales expresan antígenos de clase II que actúan como presentadores de antígenos. Por consiguiente, se produce una destrucción acinar y, por lo tanto, la hipofunción glandular.

En 1969, Clark y Reichlin⁷ descubrieron la presencia de un anticuerpo en el suero de algunos pacientes con LES que llamaron anti-Ro. Al mismo tiempo, Alspaugh y Tan⁸ descubrieron un anticuerpo en el suero de algunos pacientes con Sd de Sjögren que tenía las mismas características de inmunofluorescencia que las observadas en los anticuerpos anti-Ro, y les llamaron anti-SSA. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La tienen una alta prevalencia en pacientes con Sd de Sjögren, LES y artritis reumatoide⁹.

Dependiendo de la metodología empleada y de otros factores, los anticuerpos anti-Ro/SSA se encuentran en aproximadamente el 70–97% de los pacientes con Sd de Sjögren primario y los anti-La/SSB en el 70–95% de ellos¹⁰.

Los ANA fueron descubiertos en 1940 y se consideran los marcadores serológicos de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas. Se utilizan para establecer el diagnóstico en algunos pacientes con clínica fuertemente sugestiva de enfermedad autoinmune e incluso pueden ser útiles para monitorizar la actividad de la enfermedad¹¹. La sensibilidad de los ANA para el Sd de Sjögren es del 48%¹².

En un estudio realizado por Julkunen et al en 55 mujeres gestantes con Sd de Sjögren, concluyen que existe un mayor riesgo de pérdida fetal estadísticamente significativo y no relacionado con los niveles maternos de anticuerpos anticardiolipina, Ro/SSA o La/SSB, al contrario que en el caso del LES^{1,6}. El Sd de Sjögren está relacionado con el bloqueo auriculoventricular (A-V) completo, y éste a su vez está fuertemente asociado a la presencia de anticuerpos Ro/SSA o La/SSB¹¹, y también ha sido relacionado con valvulopatías

e hiperrefringencia valvular fetal por ecografía¹³. En nuestro caso, se trata de una valvulopatía pulmonar.

El lupus neonatal es una enfermedad adquirida pasivamente en niños nacidos de madres con anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB¹⁴. La complicación más severa del neonato es el bloqueo cardíaco completo que ocurre aproximadamente en el 1–2% de esas gestantes. Pero, cuando nace un niño con bloqueo A-V completo y la madre tiene anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB, en la mayoría de los casos la madre no presenta ni LES ni Sd de Sjögren¹⁰.

El Sd de Sjögren afecta con mayor frecuencia a mujeres de 40 a 50 años y es poco frecuente en niños. Por ello, la mayoría de las gestaciones ocurren antes de diagnosticarse la enfermedad⁶, como en este caso. En otro estudio realizado por Julkunen et al¹⁵, en el que realizan un análisis de niños nacidos con bloqueo cardíaco en Finlandia, llegan a la conclusión de que el 60% de las madres a las que no se les había filiado tenían una enfermedad autoinmune, normalmente Sd de Sjögren.

Conclusión

El Sd de Sjögren es una de las enfermedades con las que debe hacerse diagnóstico diferencial en el caso de muerte fetal anteparto. Se debe tener en cuenta que la clínica de esta enfermedad suele ser de inicio tardío, por lo tanto, incluso sin clínica materna acompañante, es necesario realizar el despistaje mediante la determinación de estos anticuerpos.

Bibliografía

1. Fox R, Creamer P. Classification and diagnosis of Sjögren's syndrome. 2008 Disponible en: URL: www.uptodate.com
2. Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small of gestational age fetuses: Population based cohort study. *BMJ*. 1998;316:1483–7.
3. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J med*. 2004;350:777–85.
4. Elvira Urdampilleta A, Oyarzabal Urkiola A, Lure Berregi M, Becerro Cortizas A. Factores de riesgo de muerte fetal anteparto. *Clin Invest Gin Obst*. 2008;35:56–60.
5. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: New clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:347–54.
6. 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.
7. Clark G, Reichlin M, Tomasi TB. Characterization of soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J immunol*. 1969;102:117–22.
8. Alspaugh MA, Tan EM. Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome. *J Clin Invest*. 1975;55:1067–73.
9. Ticanti A, Nuzzo M, Motta M. Autoantibodies and pregnancy in rheumatic diseases. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1069:346–52.
10. Phan TG, Wong RC, Adelstein S. Autoantibodies to extractable nuclear antigens: Making detection and interpretation more meaningful. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9:1–7.

11. Reichlin M. Measurement and clinical significance of antinuclear antibodies. Disponible en: URL: www.uptodate.com
12. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002;47:434–44.
13. Weber HS, Myers JL. Maternal collagen vascular disease associated with fetal heart block and degenerative changes of the atrioventricular valves. *Pediatr Cardiol.* 1994;15: 204–6.
14. Arnsdorf MF. Congenital third degree (complete) atrioventricular block. Disponible en: URL: www.uptodate.com
15. Julkunen H, Eronen M. Long-term outcome of mothers of children with isolated heart block in Finland. *Arthritis Rheum.* 2001;44:647–52.