

## Statusartikel

# Anti-Sjögrens syndrom type A-autoantistoffer og graviditet

Camilla Lassen Dreyer<sup>1</sup>, Jens Fuglsang<sup>2</sup>, Henrik Kjærulf Jensen<sup>3, 4</sup>, Mia Glerup<sup>4, 5</sup>, Jesper Vandborg Bjerre<sup>5</sup>, Bent Deleuran<sup>1, 6</sup> & Marie Louise Næstholt Dahl<sup>1, 6</sup>

1) Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet, 2) Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital, 3) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 4) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, 5) Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital, 6) Led- og Bindevævssygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2025;187:V07240457. doi: 10.61409/V07240457

## HOVEDBUDSKABER

- Anti-Sjögrens syndrom type A (SSA)-autoantistof giver 1-3% risiko for neonatal lupus erythematosus (NLE) og føtalt atrioventrikulært (AV) blok.
- Kvinder med autoimmune reumatologiske lidelser bør screenes for anti-SSA-autoantistoffer.
- Behandling af den SSA-positive gravide med hydroxychloroquin reducerer risikoen for, at barnet udvikler AV-blok med 50%.

Sjögrens syndrom type A (SSA)-autoantistof findes hos 0,5-1% af befolkningen [1]. Autoantistofferne forekommer ved flere reumatologiske sygdomme, især Sjögrens syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE) og reumatoid arthritis (**Tabel 1**) [5]. Anti-SSA-autoantistoffer er et samlet mål for anti-Ro52- og anti-Ro60-autoantistof [6]. Hos den gravide er de associeret med gentagne aborter og neonatal lupus erythematosus (NLE). Den sværeste manifestation ved NLE er føtalt atrioventrikulært (AV) blok, som ses ved 1-3% af børn af anti-SSA-autoantistof-positive mødre, og kan føre til hydrops foetalis og perinatal død [1, 5, 7, 8]. Gentagelsesrisikoen for føtalt AV-blok i følgende graviditeter er 15-20% [1, 2, 7]. Behandling af den gravide med hydroxychloroquin mindsker risikoen [1, 8, 9].

**TABEL 1** Prævalensen af anti-SSA-antistofpositive ved autoimmune reumatologiske lidelser [1-4]. Baggrundsbefolkningens prævalens er 0,5-1,0%.

| Autoimmun reumatologisk lidelse | Prævalens, % |
|---------------------------------|--------------|
| Sjögrens syndrom                | 70-90        |
| Systemisk lupus erythematosus   | 40-50        |
| Reumatoid arthritis             | 12           |
| Systemisk sklerodermi           | 20           |
| Myositis                        | 30-35        |
| Mixed connective tissue disease | 30           |

Selv om anti-SSA-autoantistoffer er sjældent forekommende i befolkningen, kan de have store konsekvenser for både kvinden, der ønsker at få børn, og for udfaldet af en graviditet. Det er vigtigt, at den behandlende læge er opmærksom herpå og ved, hvordan disse kvinder håndteres. Målet med denne artikel er at give en kort oversigt over, hvordan kvinder med anti-SSA-autoantistoffer og deres børn håndteres i almen praksis, hos reumatologen, obstetrikeren, børnekardiologen og børnereumatologen.

### Anti-Sjögrens syndrom type A-autoantistoffer og føtalt atrioventrikulært blok

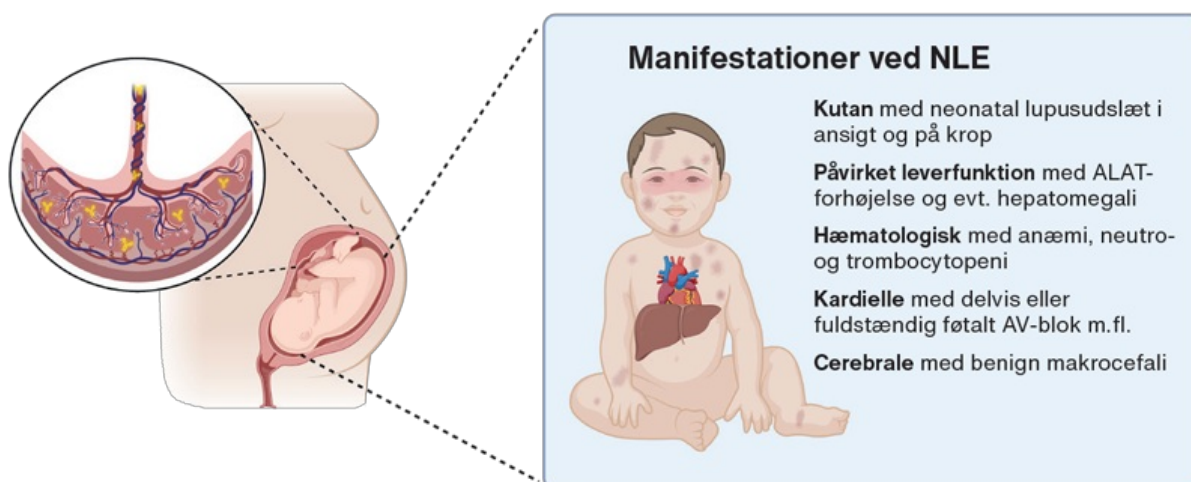
Patogenesen for udvikling af AV-blok er ikke fuld klarlagt, men anti-SSA-autoantistofferne forbindes med inflammation i AV-knuden med efterfølgende udvikling af fibrose [10, 11]. Størstedelen af føtale AV-blok diagnosticeres mellem graviditetsuge 18 og 26 [12]. Det kan præsentere sig som et 1.- eller 2.-grads AV-blok, som begge er kasuistisk beskrevet som reversible [8, 10]. Op mod 90% debuterer eller progredierer dog til 3.-grads AV-blok med komplet blok af overledningen fra atrierne til ventriklerne, og perioden med 1.- og 2.-grads AV-blok er formentlig meget kortvarig [1, 13]. 3.-grads AV-blok antages at være irreversibelt og kan opstå når som helst i de angivne uger [1, 7, 13]. Flere studier viser, at risikoen for udvikling af føtalt AV-blok stiger med højere koncentrationer af anti-SSA-antistoffer hos den gravide [1, 10, 12]. Det er især anti-Ro52-autoantistof, den ene del af anti-SSA, som er associeret hermed [6]. Risikoen for udvikling af føtalt AV-blok er til gengæld ikke sammenhængende med sværhedsgraden af morens reumatologiske sygdom, og mange mødre er selv raske, når deres barn får konstateret AV-blok [11]. For disse asymptomatiske mødre kan det føtale AV-blok være første tegn på autoimmun sygdom, og op mod 50% af sådanne kvinder vil have udviklet symptomer herpå inden for ti år [14].

### Anti-Sjögrens syndrom type A-autoantistoffer og neonatal lupus erythematosus

Både anti-SSA-autoantistoffer og Sjögrens syndrom type B (SSB)-autoantistoffer er associeret med NLE, men typisk forekommer anti-SSA-autoantistoffer alene eller i kombination med anti-SSB-autoantistoffer [11]. Mekanismen mellem anti-SSA-autoantistoffer og NLE er ikke fuldstændig klarlagt. Transporten af maternelle

antistoffer sker transplacentalt til fosteret fra omkring graviditetsuge 11 (Figur 1) [10, 11]. NLE viser sig hyppigst ved neonatal lupus-udslæt, som kan sidde både på ansigt og krop (Figur 2). Dette udslæt ses op mod  $10 \times$  hyppigere end føtalt AV-blok [15, 16]. Hududslættet heler som oftest uden ardannelse, og for børnene er udslættet asymptomatisk. Ca. en tredjedel af børnene med neonatal lupus-udslæt har også ekstrakutane symptomer med forhøjede leverenzymmer, hæmatologiske cytopenier og i sjældnere tilfælde cerebrale manifestationer såsom benign makrocefali (Figur 1) [2, 17, 18]. Den sværeste NLE-manifestation er som omtalt føtalt AV-blok. Samtidig kan myokardiel inflammation medføre endokardiel fibroelastose, myokardiel fibrose og dilateret kardiomyopati. Overlever fosteret, kan der være en risiko for, at børnene født med føtalt AV-blok på sigt udvikler symptomer på og får behov for behandling af hjertesvigt [1, 19]. Med undtagelse af de kardielle manifestationer svinder symptomerne på NLE i takt med, at antistofferne clearer fra barnets blodbane, når barnet er 6-9 måneder gammelt [18, 20, 21].

**FIGUR 1** Transplacental overførsel af maters autoantistoffer (gul) igennem placenta til fostret sker fra graviditetsuge 11. Autoantistofferne er ophav til NLE, herunder føtalt AV-blok [15]. Udført med BioRender.



ALAT = alaninaminotransferase; AV = atrioventrikulært; NLE = neonatal lupus erythematosus.

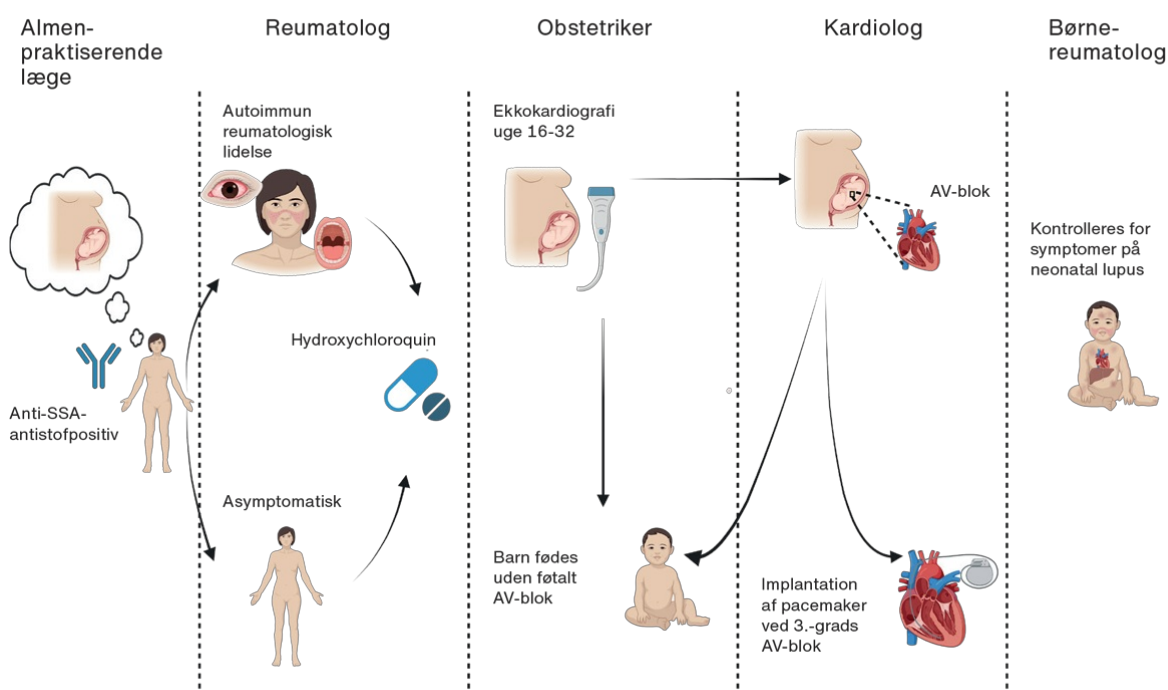


## Hos almenpraktiserende læge

Kvinder med autoimmune reumatologiske lidelser anbefales supplerende blodprøveundersøgelser for anti-SSA-

autoantistoffer ved ønske om graviditet [5]. Er kvinden anti-SSA-autoantistofpositiv, anbefales det at henvise til reumatolog, som har erfaring med disse tilstande samt graviditet. Anbefalingen gælder, uanset om kvinden er asymptomatisk eller har en kendt reumatologisk autoimmun sygdom (Figur 3). Dette gøres optimalt, før graviditeten indtræffer, men alternativt hurtigst muligt ved erkendt graviditet. Om end føtalt AV-blok er alvorligt, er det også en meget sjælden komplikation til NLE. I baggrundsbefolkningen fødes ca. 2-3% børn med medfødte abnormiteter, og sammenlignet med risikoen på 1-3% for føtalt AV-blok for anti-SSA-autoantistofpositive kvinder er den absolutte risiko derfor lille [1, 22]. Forfatterne understreger vigtigheden af, at disse lave risici forklæres.

**FIGUR 3** Behandlingsforløb for anti-SSA-autoantistofpositive kvinder samt børn født heraf før, under og efter graviditet. Udført med BioRender.



AV = atrioventrikulært; SSA = Sjögrens syndrom type A.

## Hos reumatologen

Risikoen for føtalt AV-blok hos børn af anti-SSA-autoantistofpositive er lille, og med planlægning af graviditet reduceres risikoen yderligere. For kvinder med reumatologisk autoimmun sygdom er god sygdomskontrol vigtig for at minimere komplikationer samt forhindre øget sygdomsaktivitet i graviditeten. Kvinden tilbydes ambulante kontroller, så den reumatologiske sygdom er velbehandlet, og graviditet kan opnås i stabil fase af sygdommen. På en højt specialiseret reumatologisk afdeling omlægges medicin med henblik på gennemførelse af graviditet. Medicinoplægning anbefales ideelt seks måneder før graviditet eller så hurtigt som muligt herefter (Figur 3) [7].

Hos kvinder, der tidligere har født et barn med NLE, kan behandling med hydroxychloroquin muligvis reducere risikoen for føtalt AV-blok med ca. 50% i efterfølgende graviditeter [9]. Hydroxychloroquin er ikke teratogent, og der er ikke risiko for påvirkning af barnet under amning [23]. Data tyder samtidig på, at behandling med hydroxychloroquin reducerer den initiale risiko for, at et AV-blok udvikles hos et foster af en anti-SSA-autoantistofpositiv kvinde med reumatologisk sygdom [9]. Det anbefales, at alle anti-SSA-autoantistofpositive kvinder med reumatologisk sygdom opstarter hydroxychloroquin tre måneder forud for graviditet, om end evidensen herfor er sparsom [7].

For asymptomatiske anti-SSA-autoantistofpositive kvinder vil behandlingen med hydroxychloroquin være profylaktisk mod føtalt AV-blok [7]. Hvorvidt denne gruppe bør behandles med hydroxychloroquin, er der internationalt ikke enighed om. Hvis asymptomatiske kvinder, som er anti-SSA-autoantistofpositive, får hydroxychloroquinbehandling, kan denne ophøre efter graviditetsuge 32, da risikoen for føtalt AV-blok herefter er minimal [7].

Hos den gravide kvinde, der gentagne gange har haft graviditeter med sen abort, svær NLE, hydrops foetalis, eller i tilfælde, hvor der endnu ikke er 3.-grads AV-blok, kan adjuverende terapi med immunoglobulin, dexamethason og plasmaferese overvejes. Dette sker i samarbejde med obstetrikeren og børnekardiologen. Behandlingernes effekt på regression af føtalt AV-blok, risiko for perinatal mortalitet og udvikling af dilateret kardiomyopati er til debat og stærkt omdiskuteret. Samtidig skal behandlingerne opvejes mod bivirkningsprofilen for den gravide og fosteret [1, 19, 24, 25].

## Hos obstetrikeren

Gravide, der er positive for anti-SSA-autoantistoffer, henvises til en højt specialiseret obstetrisk enhed.

Har den gravide SLE, anbefales det at behandle med acetylsalicylsyre (150 mg/dag) fra graviditetsuge 10-12 og indtil graviditetsuge 37 for at forebygge svangerskabsforgiftning [26]. Samtidig er den europæiske anbefaling, at alle patienter med SLE behandles med hydroxychloroquin (5 mg/kg/dag, dog maks. 400 mg/dag) uanset graviditetsønske eller status [27]. Anti-SSA-autoantistofpositive gravide følges med føtal ekkokardiografi, hvor fosterets hjertefrekvens og hjertets PR-interval måles. Dette gøres hver anden uge fra graviditetsuge 16 til 24, herefter hver fjerde uge frem til uge 34. Er der ikke abnormt PR-interval i graviditetsuge 34, kan kontrol med ekkokardiografi ophøre, da risikoen for udvikling af føtalt AV-blok herefter er minimal [28]. Efterfølgende følges den gravide fortsat tæt, og planlagt fødested afhænger både af evt. reumatologisk sygdom, og hvorvidt der har været komplikationer i graviditeten. Har fosteret udviklet føtalt AV-blok, skal kvinden føde på enten Rigshospitalet (RH), Aarhus Universitetshospital (AUH) eller Odense Universitetshospital (OUH). Vurderes der indikation for pacemakeranlæggelse umiddelbart efter fødslen, skal fødslen foregå på RH. Ved 3.-grads AV-blok tilstræbes elektiv forløsning tæt på de fulde 37 graviditetsuger. Da fosterovervågning ved føtalt AV-blok er vanskeligt, foretages oftest planlagt kejsersnit. Hvis fosteret udvikler hydrops foetalis, fremskyndes forløsningstidspunktet [28].

## Hos børnekardiologen

Behandling af føtalt AV-blok sker i samråd med særligt specialiserede obstetrikere, børne- og voksenkardiologer og reumatologer. Nyfødte børn med føtalt AV-blok følges i børnekardiologisk regi på RH, AUH eller OUH. Børnenes kliniske tilstand, hjertets funktion og hjerterytme monitoreres løbende. For de fleste vil der på et tidspunkt blive behov for anlæggelse af pacemaker. Kriterierne herfor er defineret i European Society of Cardiology (ESC)'s guidelines [29]. Pacemakere skal overvåge og regulere barnets hjerterytme samt pace i tilfælde af bradykardi. Børnene følges med ambulante kontroller med et halvt til et helt års interval, enten på RH, AUH eller OUH. Her kontrolleres pacemakere funktion, den kliniske tilstand, og om der udvikles pacemakerinduceret kardiomyopati/dilateret kardiomyopati. Pacemakere anlægges epikardielt hos de mindste børn, mens større børn og voksne typisk får anlagt pacemakere transvenøst. Der er ingen dødelighed ved pacemakanlæggelse. Efter en årrække skiftes pacemakere grundet pacemakere levetid, og der foretages evt. revision af ledningen, der kan blive for kort, når børnene vokser. Pacemakerebehandlingen er livslang. Børnene har det som oftest godt og lever så tæt på et normalt liv, som det er muligt med en pacemaker.

## Hos børnerumatologen

Efter fødslen tages der elektrokardiogram på den nyfødte. Ser dette normalt ud, foretages der ikke yderligere. Udvikler barnet senere symptomer, anbefales kontrol hos en børnerumatolog. Symptomer kan f.eks. være hududslæt, blødnings- eller infektionstendens [2]. Ved børnerumatologen laves en objektiv undersøgelse, og der tages blodprøver for at tjekke anti-SSA- og anti-SSB-autoantistoffer, hæmatologiske værdier samt lever- og nyretal. Neonatal lupus-udslæt ses hyppigst uger til måneder efter fødslen, men kræver hverken biopsi eller behandling. Det er asymptomatisk og heler uden ardannelse. De øvrige symptomer forsvinder oftest spontant uden behandling. Konstateres der efter fødsel NLE hos barnet, er det særlig vigtigt, at moren følges tæt ved næste graviditet, samt at der testes for anti-SSA-autoantistoffer, hvis moren ikke tidligere har fået dem påvist, grundet den øgede risiko for føtalt AV-blok ved næste graviditet.

## Konklusion

Risikoen for NLE og AV-blok hos børn af anti-SSA-autoantistofpositive mødre er ca. 1-3% med en gentagelsesrisiko på 15-20%. Anti-SSA-autoantistofpositive kvinder med ønske om graviditet bør henvises til reumatolog med særlig erfaring på området. Henvisning bør ske i god tid, før graviditet ønskes. God sygdomskontrol af den autoimmune reumatologiske grundsygdom hos kvinden kan reducere risikoen for udviklingen af NLE og dermed risikoen for udvikling af føtalt AV-blok. Samtidig kan risikoen for føtalt AV-blok nedsættes ved behandling med hydroxychloroquin. Skulle et AV-blok opstå, er der flere mulige behandlinger både under og efter graviditeten, heriblandt pacemakerimplantation. Børn med føtalt AV-blok kan i dag leve et næsten normalt liv, og prognosen for både mor og barn er derfor god.

**Korrespondance** *Marie Louise Næstholt Dahl*. E-mail: [naestholt@biomed.au.dk](mailto:naestholt@biomed.au.dk)

**Antaget** 8. januar 2025

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 24. februar 2025

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Taksigelse** *Anette Bygum* takkes for fremskaffelse af billede i Figur 2

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2025;187:V07240457

**Doi** 10.61409/V07240457

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Anti-Sjögren's syndrome type A-autoantibodies and pregnancy

Anti-Sjögren's syndrome type A (SSA)-autoantibodies are present in ½-1% of the population and associated with neonatal lupus erythematosus (NLE), of which congenital atrioventricular (AV) block is the most severe manifestation. The aim of this review is to map the road for an anti-SSA-autoantibody-positive woman from wish to conceive until birth, and beyond. With proper care, it is possible to reduce both the risk of NLE and AV-block, and today children born with NLE and AV-block can lead an almost normal life. It is vital that all doctors know of the autoantibody, treatment, and possible outcome.



## REFERENCER

1. Kaplinski M, Cuneo BF. Novel approaches to the surveillance and management of fetuses at risk for anti-Ro/SSA mediated atrioventricular block. *Semin Perinatol*. 2022;46(4):151585. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2022.151585>
2. Diaz T, Dominguez D, Jaeggi E et al. Ethnicity and neonatal lupus erythematosus manifestations risk in a large multiethnic cohort. *J Rheumatol*. 2021;48(9):1417-1421. <https://doi.org/10.3899/jrheum.201338>
3. Decker P, Moulinet T, Pontille F et al. An updated review of anti-Ro52 (TRIM21) antibodies impact in connective tissue diseases clinical management. *Autoimmun Rev*. 2022;21(3):103013. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.103013>
4. Schneeberger E, Citera G, Heredia M, Cocco JM. Clinical significance of anti-Ro antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(4):517-9. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0812-x>
5. DanskReumatologi.dk. Graviditet, amning og mandlig reproduktion ved autoimmune, reumatologiske sygdomme, 2023. <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/graviditet-amning-og-mandlig-reproduktion-ved-autoimmune-reumatologiske-sygdomme/> (15. apr 2024)
6. Ambrosi A, Wahren-Herlenius M. Congenital heart block: evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):208. <https://doi.org/10.1186/ar3787>
7. Delauran BW, Troldborg AM, Hermansen MLF. Graviditet ved reumatologiske sygdomme, 2021. <https://e-dok.rm.dk/edokshort/XC02ED44B4FE7F1ADC12586F5002BA935> (01. apr 2024)
8. Pruetz JD, Miller JC, Loeb GE et al. Prenatal diagnosis and management of congenital complete heart block. *Birth Defects Res*. 2019;111(8):380-388. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1459>
9. Izmirly PM, Costedat-Chalumeau N, Pisoni CN et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012;126(1):76-82. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089268>
10. Wainwright B, Bhan R, Trad C et al. Autoimmune-mediated congenital heart block. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;64:41-51. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.09.001>
11. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M et al. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):301-12. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.29>
12. Liszewska A, Woźniacka A. Neonatal lupus erythematosus – prevention is better than cure. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(6):1021-1026. <https://doi.org/10.5114/ada.2022.122601>
13. Hunter LE, Simpson JM. Atrioventricular block during fetal life. *J Saudi Heart Assoc*. 2015;27(3):164-78. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2014.07.001>
14. Gryka-Marton M, Szukiewicz D, Teliga-Czajkowska J, Olesinska M. An overview of neonatal lupus with anti-Ro characteristics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9281. <https://doi.org/10.3390/ijms22179281>
15. Diaz-Frias J, Badri T. Neonatal lupus erythematosus, 2023. StatPearls [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526061/> (10. maj 2024)
16. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr*. 2003;142(6):678-83. <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.233>
17. Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res*. 2009;301(1):107-10. <https://doi.org/10.1007/s00403-008-0896-4>
18. Zuppa AA, Riccardi R, Frezza S et al. Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4):427-432. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.02.010>
19. Mawad W, Hornberger L, Cuneo B, Raboisson MJ et al. Outcome of antibody-mediated fetal heart disease with standardized anti-inflammatory transplacental treatment. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(3):e023000. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023000>
20. Boros CA et al. Hydrocephalus and macrocephaly: new manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57(2):261-6
21. Hon KL, Leung AK. Neonatal lupus erythematosus. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:301274
22. Feldkamp ML et al. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ*. 2017;357:j2249
23. Knudsen SS et al. Systemic lupus erythematosus during pregnancy is not associated with school performance in offspring – a

- Danish population-based study. *Lupus*. 2021;30(2):228-237
24. Neonatal Lupus: Management and outcomes; tilgæet juni 2024; UpToDate; [https://www.uptodate-com.ez.statsbiblioteket.dk/contents/neonatal-lupus-management-and-outcomes?search=Neonatal%20lupus&source=search\\_result&selectedTitle=2%7E36&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate-com.ez.statsbiblioteket.dk/contents/neonatal-lupus-management-and-outcomes?search=Neonatal%20lupus&source=search_result&selectedTitle=2%7E36&usage_type=default&display_rank=2)
25. Saito M et al. Effects of Transplacental Dexamethasone Therapy on Fetal Immune-Mediated Complete Heart Block. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(3):183-188
26. Acetylsalicylsyre i graviditeten; Anita Sylvest Andersen; 2022; <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/631a45b6ebace45e11ec2273/1662666169631/AcetylsalicylsyreGuidelineFinal+.pdf>
27. Fanouriakis A et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024;83(1):15-29.
28. E-dok, Region Midtjylland; AV-blok - CHB - PR-interval - SSA/Ro, SSB/La- antistoffer; <https://e-dok.rm.dk/edokshort/X9033DE0B968E530EC1257730003796B2> (01. apr 2024)
29. Glikson M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-3520