



Data de Submissão: 08/11/2021
Data de Aprovação: 30/01/2022

ARTIGO DE REVISÃO

Lúpus Eritematoso neonatal e suas manifestações clínicas Neonatal Lupus Erythematosus and its clinical manifestations

Maria Regina Bentlin¹, Nathalye Emanuelle Souza¹

Palavras-chave:

Doenças do Recém-Nascido,
Anormalidades Congênicas,
Bloqueio Cardíaco,
Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Keywords:

Infant, Newborn, Diseases,
Lupus Erythematosus, Systemic,
Congenital Abnormalities,
Heart Block.

Resumo

Apesar de ser uma patologia relativamente rara, o Lúpus eritematoso neonatal pode afetar o organismo de diferentes formas, com risco de óbito principalmente nos três primeiros três meses de vida. Estudos demonstram que em gestantes assintomáticas ou com doença autoimune com anticorpos Ro/SSA, La/SSB e RNP positivos, a passagem transplacentária destes anticorpos após a 16ª semana pode causar lesões em órgãos-alvo. Grande parte das lesões, em especial a cutânea, diminuem e desaparecem gradualmente, à medida que estes anticorpos são eliminados da circulação, contudo no coração, a fibrose pode induzir lesões permanentes. Apesar do conhecimento da importância desses anticorpos na fisiopatologia do lúpus neonatal, se faz necessário maior entendimento em relação aos fatores genéticos e ambientais da doença. Lesões provocadas pelo lúpus são, em geral, benignas e autolimitadas. Entretanto, o bloqueio atrioventricular é uma exceção, trazendo morbimortalidade significativa. Este trabalho busca focar na investigação do lúpus eritematoso neonatal, no entendimento das manifestações sistêmicas da doença, afim de compreender o envolvimento de órgãos fetais.

Abstract

Despite being a relatively rare pathology, neonatal lupus erythematosus can affect the body in different ways, with a risk of death mainly in the three months of life. Studies show that in asymptomatic or autoimmune disease pregnant women with Ro / SSA antibodies, La / SSB and positive RNP, transplacental passage of these antibodies after 16 weeks could cause injury to target organs. Much of lesions, in particular skin, and diminish gradually disappear, as these antibodies are cleared from the circulation, however the heart, may induce fibrosis permanent damage. Despite the knowledge of the importance of these antibodies in the pathophysiology of neonatal lupus, it is necessary better understanding regarding the genetic and environmental factors of the disease. Injuries caused by lupus are generally benign and self-limiting. However, atrioventricular block is an exception, bringing significant morbidity and mortality. This paper seeks to focus on the investigation of neonatal lupus erythematosus, the understanding of the systemic manifestations of the disease in order to understand the involvement of fetal organs.

¹ Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP, Neonatologia - Botucatu - São Paulo - Brasil

Endereço para correspondência:

Nathalye Emanuelle Souza.

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho:Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n - UNESP - Campus de Botucatu - Botucatu/SP, Brasil. CEP:18618687. E-mail: artigoscientificosdemedicina@gmail.com

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso neonatal (LEN) foi descrito pela primeira vez em 1954, pelos dermatologistas McCuistion *et al*, após a identificação de uma criança com lesões cutâneas semelhantes ao lúpus eritematoso subagudo (LESA). Somente em 1981, os anticorpos anti-Ro/SSA foram identificados por Provost, estando presentes em 95% dos casos de LEN. Posteriormente, os anticorpos anti-La/SSB foram também implicados na patogênese da doença^{1,2,3}.

O LEN é uma doença imunológica, resultante da passagem para o feto de auto-anticorpos maternos anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B) e/ou anti-U1RNP1. Alterações cardíacas, cutâneas, hepáticas ou hematológicas podem ser manifestações do LEN, sendo a mais frequente e grave o bloqueio atrioventricular total (BAVT) ou bloqueio atrioventricular de terceiro grau, considerado permanente na maioria dos casos. As manifestações não cardíacas são transitórias e desaparecem até aos seis ou oito meses de vida, simultaneamente com o desaparecimento dos anticorpos da circulação^{4,5}.

A prevalência do LEN ainda não é conhecida, devido às diferentes formas de apresentação da doença e às múltiplas especialidades que conduzem essa patologia, como a dermatologia, cardiologia, pediatria e obstetrícia, entre outras. Estima-se que ocorra 1 caso para cada 17 a 20 mil nascimentos. Pressupõe-se que o LEN seja uma doença de caráter aloimune, pois há a passagem transplacentária de anticorpos maternos para a circulação fetal, podendo, em fetos susceptíveis, desencadear lesões em um ou mais órgãos por mecanismos patogênicos ainda desconhecidos². Baixa prevalência e variabilidade nas manifestações dessa doença dificultam a compreensão da sua fisiopatologia. Para tal, neste trabalho, propomos uma revisão das principais manifestações clínicas do LEN, assim como mecanismos fisiopatológicos envolvidos e suas implicações tanto diagnósticas quanto prognósticas.

MATERIAL E MÉTODOS

Bases de dados Medline (por meio do PubMed), SciELO, LILACS e Google Acadêmico foram utilizadas para a realização dessa revisão sistematizada. Utilizando a seguinte estratégia de busca: “Lúpus Eritematoso Neonatal”, “Manifestações do Lúpus Neonatal”, foram encontrados diversos artigos.

RESULTADOS

1. FISIOPATOLOGIA DO LÚPUS ERITEMATOSO NEONATAL

O conhecimento atual da fisiopatologia do LEN está repleto de dúvidas, entretanto é consensual que a passagem transplacentária de anticorpos IgG anti-Ro/SSA, anti-La/SSB e anti-RNP, é essencial ao processo fisiopatológico². Em alguns casos, esses anticorpos podem não ser encontrados, sugerindo então a existência de outros anticorpos patogênicos. Contudo, a presença de anticorpos maternos por si só não é suficiente e fatores genéticos ou ambientais são certamente importantes para o desenvolvimento das lesões^{2,6}.

Esses auto-anticorpos podem causar danos para desenvolvimento do tecido e aumentam o risco de transmissão para os lactentes com LEN. Aproximadamente 98% das crianças afetadas têm a transferência materna de auto-anticorpos anti Ro / SSA, La / SSB, e, menos comumente, U1-RNP. No entanto, apenas 1-2 % das mães com estes auto-anticorpos têm neonatos com LEN, independentemente das mães serem sintomáticas ou não⁴. Estes auto-anticorpos são encontrados em inúmeras patologias, sobretudo no LES, síndrome de Sjögren, doença mista do tecido conectivo e doença auto-imune indiferenciada, e mesmo em indivíduos assintomáticos^{7,8}.

As mães dos recém-nascidos com LEN podem apresentar quaisquer destas doenças auto-imunes, mas cerca de 50% são assintomáticas ainda que com risco acrescido de desenvolver patologia auto-imune, sobretudo síndrome auto-imune indiferenciada. O maior estudo de seguimento de mães de crianças com LEN até à atualidade revelou que cerca de 50% destas mães assintomáticas progridem para uma doença auto-imune, em média em 3,15 anos⁴. A progressão é independente das manifestações do LEN, mas a presença do polimorfismo do Fator de Transformação do Crescimento Beta (TGFβ T/T), associado a fibrose, foi significativamente maior em mães que desenvolveram LES do que nas que permaneceram assintomáticas ou desenvolveram outra patologia auto-imune. Também a presença concomitante de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB em mães assintomáticas quase duplica a probabilidade de progressão para doença auto-imune comparativamente com a presença isolada de anti Ro/SSA^{2,9}.

1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO LÚPUS ERITEMATOSO NEONATAL

As manifestações clínicas são muito variáveis. A pele e/ou o coração podem ser envolvidos de forma isolada ou, mais raramente, associados. O fator racial parece ser importante na determinação do envolvimento preferencial cutâneo ou cardíaco. Vários estudos mostram um nítido predomínio das lesões cutâneas em populações asiáticas (80-93%) comparativamente às populações ocidentais (16-37%) e, ao inverso, maior envolvimento cardíaco nos ocidentais^{2,3}.

O lúpus eritematoso neonatal é uma síndrome incomum e o risco de se ter um filho com essa doença em mães com auto-anticorpos para os autoantígenos da síndrome de Sjögren, é de aproximadamente 2% nas primeiras gestações. Esse risco aumenta aproximadamente dez vezes caso tenha uma gestação anterior com lúpus eritematoso neonatal¹⁰.

Além da pele e coração, outros órgãos podem ser envolvidos durante a fase aguda do LEN. Assim, têm sido descritos casos de hepatite transitória, anemia, trombocitopenia e neutropenia, entre outros. Ainda, um pequeno estudo sugere um aumento do risco de patologia auto-imune, não LES, nestas crianças, risco que aparenta diminuir na adolescência e início da idade adulta².

Em ordem de frequência, as manifestações do LEN são: dermatológicas, cardíacas e anormalidades hepáticas. Sendo que alguns lactentes podem ter envolvimento hematológico, neurológico ou esplênico. Envolvimento cutâneo, cardíaco, hepatobiliar e

hematológico são encontrados em 70.6%, 64.7%, 52.9%, e 35.3% dos neonatos, respectivamente^{7,11}.

As manifestações clínicas extra-cardíacas correlacionam-se com os níveis de anticorpos em circulação, regredindo espontaneamente até aos seis ou oito meses. As alterações cutâneas podem estar presentes desde nascimento ou surgirem pouco tempo depois, frequentemente após a exposição a radiações ultravioleta^{5,12}.

1.3 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DO LÚPUS ERITEMATOSO NEONATAL

As manifestações cutâneas são lesões em placas descamativas anulares ou policíclicas, fotossensíveis, que lembram as lesões do lúpus subagudo e ocorrem em aproximadamente metade dos casos de LEN. Essas lesões são distribuídas, em sua grande maioria, nas regiões do corpo mais expostas à luz solar, principalmente no segmento cefálico, incluindo a face, o couro cabeludo e o pescoço e, tipicamente, acometendo a região periorbitária^{5,12}.

As lesões cutâneas podem estar presentes desde o nascimento ou aparecerem nas primeiras semanas de vida⁶, mais comumente após a exposição solar¹³.

É provável que a prevalência de LEN cutâneo seja subestimada, dada a sutileza das lesões ou a sua semelhança com outras dermatoses neonatais. As lesões estão presentes em cerca de 23% dos casos ou surgem nas semanas seguintes, tendendo a desaparecer progressivamente e a resolver em média 17 semanas, concomitantemente com a depuração dos anticorpos maternos da circulação da criança^{1,14}. Apesar do seu caráter predominantemente transitório, podem persistir lesões atróficas e cicatriciais, telangiectasias, hipopigmentação e alopecia^{15,16}.

Apesar do envolvimento cutâneo não estar associado a mortalidade per se, prediz um risco de 13 a 18,2% de LEN com envolvimento cardíaco em gestações subsequentes^{8,15}.

A biópsia das lesões cutâneas pode ser determinante para o diagnóstico, mas nem sempre é necessária^{4,17}.

1.4 MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS DO LÚPUS ERITEMATOSO NEONATAL

O Bloqueio átrioventricular (BAV) congênito é a manifestação clínica mais frequente e mais grave, pois associa-se a significativa morbidade e mortalidade, particularmente durante os primeiros três meses de vida¹⁵.

Habitualmente, são bloqueios de segundo ou de terceiro grau e surgem de forma isolada⁶. Coexistem com outras manifestações clínicas em apenas sete a 10% dos casos⁴.

Carvalho mostrou em estudo anátomo-patológico do coração dos fetos ou neonatos com LEN, calcificação do nó átrio-ventricular e em alguns casos também do nó sinoatrial¹⁵.

O miocárdio dessas crianças também pode estar envolvido, com presença de infiltrado inflamatório linfocítico focal. A fibroelastose endocárdica e a lesão dos três folhetos cardíacos também podem estar presentes. É possível evidenciar em cerca de 25% dos casos ducto arterioso patente. Apesar das principais características clínicas do quadro cardíaco da LEN incluírem o bloqueio cardíaco e a cardiomiopatia, outras anormalidades como

prolongamento transitório do intervalo QT e bradicardia sinusal também podem ser observadas⁴.

Além do nódulo atrioventricular e sistema de condução, outras estruturas cardíacas (endocárdio, miocárdio ou sistema valvular), podem ser afetadas por efeito direto dos anticorpos ou secundariamente, às lesões do sistema de condução ou seu tratamento. As crianças com LEN podem desenvolver miocardiopatias difusas, em cerca de 5 a 10% dos casos, fibroelastose endocárdica e alterações electrocardiográficas. Ainda, várias cardiopatias estruturais foram encontradas em crianças com BAVT auto-imune, sendo até fatais⁴.

1.5 MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS DO LÚPUS ERITEMATOSO NEONATAL

A presença de alterações hematológicas no recém-nascido, principalmente envolvendo as plaquetas, pode ser observada algumas semanas pós-parto. Plaquetopenia é um fenômeno transitório e ocorre em 10% a 20% dos casos de LEN, podendo se apresentar clinicamente como petéquias, púrpuras e mais raramente como hemorragia digestiva. Em relação às outras linhagens hematológicas, a anemia hemolítica e a leucopenia (neutropenia), também podem ser encontradas na LEN⁴.

Os distúrbios hematológicos podem ocorrer nas primeiras duas semanas de vida, desaparecendo ao final do segundo mês de vida e são, frequentemente, assintomáticos, podendo ser encontradas em cerca de 27% das crianças com LEN. Especula-se que o mecanismo patogênico da neutropenia envolva a ligação direta dos anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB à membrana celular dos neutrófilos, com consequente toxicidade^{1,18}.

1.6 MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS DO LÚPUS ERITEMATOSO NEONATAL

A frequência de manifestações hepatobiliares em pacientes com LEN é de 9%, e em aproximadamente 80% desses casos, o comprometimento hepático está associado às alterações cardíacas e/ou cutâneas. Quando achado isolado, os recém nascidos podem apresentar elevação das enzimas hepáticas como único achado laboratorial algumas semanas após o nascimento^{19,20}. O exame clínico pode revelar hepatomegalia em 20% a 40% dos pacientes com LEN, sendo a sua ocorrência secundária à congestão passiva crônica causada pela cardiopatia, ou ainda, hematopoiese extramedular e hemocromatose.

No LEN, o acometimento hepatobiliar ocorre como três variantes clínicas: insuficiência hepática grave durante a gestação ou no período neonatal e frequentemente associada à hemocromatose neonatal; hiperbilirrubinemia direta, com alterações mínimas ou ausentes das aminotransferases ocorrendo nas primeiras semanas pós-nascimento; e elevações leves das aminotransferases, no período de 2 a 3 meses de vida. Ressalta-se o bom prognóstico das duas últimas manifestações em relação à primeira³.

2. TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO NEONATAL

O atendimento conjunto do reumatologista, cardiologista e obstetra é imperativo no diagnóstico e acompanha-

mento de gestantes cujo feto corra o risco de desenvolver bloqueio cardíaco. Tratamento intra-útero do bloqueio cardíaco já instalado nas situações em que haja bloqueio cardíaco, é importante discriminar se o processo é irreversível e isolado ou representa uma atividade inflamatória recente e sistêmica^{3,20}. As atitudes terapêuticas podem ser iniciadas in utero ou apenas após o nascimento. Alguns autores defendem que a medicação in útero com glicocorticóides, imunossupressores e plasmaférese pode prevenir o desenvolvimento de BAV congênito. No entanto, estas medidas não são consensuais. Após o nascimento, pode ser necessária terapêutica com glicosídeos para melhorar a função cardíaca e/ou simpaticomiméticos para aumentar a frequência cardíaca. A morbidade e mortalidade do LEN dependem essencialmente do grau de envolvimento cardíaco. Quando existe bloqueio cardíaco, a mortalidade pode atingir 20%, pelo que, geralmente, existe indicação para colocação de marca-passo. Após esta medida terapêutica, o prognóstico é excelente e parece associar-se a uma esperança de vida normal²¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Lúpus eritematoso neonatal (LEN) é uma patologia pouco prevalente em nosso meio, contudo leva a anormalidades cutâneas, cardíacas e sistêmicas, sendo observado em lactentes cujas mães tem auto-anticorpos anti Ro/SSA e La/SSB. A maior preocupação dos lactentes afetados pelo LEN são as sequelas ocasionadas por ele, para tal os indivíduos acometidos por LEN devem ser encaminhados para cuidados terciários e tratamento multidisciplinar, envolvendo áreas como psicologia, assistência social, obstetras, neonatologistas, cardiologistas pediátricos, reumatologista, dentre outros, devido ao impacto ocasionado por essa doença na qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. McCuistion CH, Schoch EP. Possible discoid lupus erythematosus in newborn infant; report of a case with subsequent development of acute systemic lupus erythematosus in mother. *AMA Arch Derm Syphilol.* 1954;70(6):782-5. doi: 10.1001/archderm.1954.01540240088009. PMID: 13206423.
2. Buyon JP, Clancy RM. "Neonatal lupus syndromes", *Current Opinion in Rheumatology.* 2003;15(5):535-541. doi: 10.1097/00002281-200309000-00003. PMID: 12960477.
3. Carvalho JF, Viana VST, Cruz RBP, Bonfá E. Síndrome do Lúpus Neonatal. *Rev Bras Reumatol.* 2005; 45(3):153-60. https://doi.org/10.1590/S0482-50042005000300011
4. Coelho R, Ferreira M, Ferreira M, Garcia P, Nunes MAS, Magalhães P. Lúpus Neonatal. *Acta Med Port.* 2007; 20: 229-232.
5. Franco HL, Weston WL, Peebles C, et al. Autoantibodies directed against sicca syndrome antigens in the neonatal lupus syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4(1):67-72. doi: 10.1016/s0190-9622(81)70011-2. PMID: 7193689.
6. Hon KL, Leung AKC. Neonatal Lupus Erythematosus. *Autoimmune Diseases.* 2012;1:1-6. https://doi.org/10.1155/2012/301274
7. Hornberger LK, Rajaa NA. Spectrum of Cardiac Involvement in Neonatal Lupus. *Scand J Immunol.* 2010; 72: 189-197. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02437.x. PMID: 20696015.
8. Izmirly PM, Llanos C, Lee LA, Askanase A, Kim MY, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk of subsequent congenital heart block. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(4): 1153-1157. doi: 10.1002/art.27333. PMID: 20131261; PMCID: PMC2919829.
9. Lee LA. Neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 1993; 100(1):9S-13S. doi: 10.1111/1523-1747.ep12355173. PMID: 8423406.
10. Vanoni F, Lava SAG, Fossali EF et al. Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review, *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017; 53(3): 469-476
11. Lockshin MD, Bonfá E, Elkon K, Druzin ML. Neonatal Lupus Risk To Newborns Of Mothers With Systemic Lupus Erythematosus, *Arthritis Rheum.* 1988;31(6):697-701. doi: 10.1002/art.1780310601. Erratum in: *Arthritis Rheum* 1988 Sep;31(9):1203. PMID: 3382445.
12. McCune AB, Weston WL, Lee LA. Maternal and Fetal Outcome in Neonatal Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med.* 1987;106(4):518-523. doi: 10.7326/0003-4819-106-4-518. PMID: 3493723.
13. Neiman AR, Lee LA, Weston WL, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: Characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr.* 2000;137(5):674-680. doi: 10.1067/mpd.2000.109108. PMID: 11060534.
14. Peiró PA, Villa AV, González-Enseñat AM. Lúpus eritematoso neonatal. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2011;12(1):15-20.
15. Stevens AM, Hermes HM, Rutledge JC et al.. Myocardial tissues specific phenotype of maternal microchimerism in neonatal lupus congenital heart block. *Lancet.* 2003; 362(9396): 1617-23. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14795-2. PMID: 14630442.
16. Teixeira V, Gonçalves M. Lúpus Eritematoso Neonatal: revisão da fisiopatologia e implicações clínicas. *ACTA REUMATOL PORT.* 2012;37:314-323
17. Trevisan F, Pinto CAL, Cunha PR; Cattete FG. Lúpus cutâneo neonatal com lesões semelhantes à cutis marmorata telangiectatica congênita; *An Bras Dermatol.* 2013; 88(3):434-7.
18. Watson R, Kang JE, May M et al. Thrombocytopenia in the Neonatal Lupus Syndrome. *Arch Dermatol.* 1988;124(4):560-563.
19. Wisuthsarewong W, Soongswang J, Chantorn R. Neonatal Lupus Erythematosus: Clinical Character, Investigation, and Outcome, *Pediatr Dermatol.* 2011;28(2):115-121. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01300.x. Epub 2011 Mar 1. PMID: 21362029.
20. Sakamoto AP, Silva CA, Silva MFC. Vasculite digital inicial em uma grande coorte multicêntrica de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de início na infância. *Rev. Bras. Reumatol.* 2017; 57(6) 583-589.
21. Freire KCN, Guimarães HC, Mendes CA, Pelegri HAF, Dutra PTA, Nogueira PSE, et al. Lupus neonatal: relato de caso com achados exuberantes. *Resid Pediatr.* 2018;8(3):147-150.