

# LÚPUS NEONATAL

RAQUEL COELHO, MANUELA FERREIRA, MANUEL FERREIRA, PAULA GARCIA, MARIA ANA S. NUNES,  
M. PEDRO MAGALHÃES

Departamento de Pediatria. Hospital Fernando Fonseca. Amadora. Departamento da Circulação. Hospital da Cruz Vermelha Portuguesa. Lisboa. Serviço de Pediatria. Hospital do SAMS (Serviços de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas). Lisboa

## RESUMO

O lúpus eritematoso neonatal (LEN), uma doença imunológica rara, pode manifestar-se por bloqueio cardíaco congénito, erupção cutânea e alterações laboratoriais. Apresenta-se o caso de uma criança com diagnóstico pré-natal de bradidisritmia, sem cardiopatia estrutural. No primeiro dia de vida, apresentava bradicardia e no electrocardiograma bloqueio aurículo-ventricular (BAV) de segundo grau tipo Mobitz II e bloqueio completo de ramo esquerdo. Permaneceu assintomática e o BAV reverteu espontaneamente, tendo tido alta no sétimo dia de vida. No terceiro mês de vida apareceu com erupção cutânea, cansaço e sudorese durante as mamadas. Foi diagnosticado BAV completo, pelo que colocou *pacemaker* obtendo melhoria clínica. Os anticorpos anti-Ro foram positivos na mãe e no recém-nascido e a biópsia cutânea foi sugestiva de LEN. Fez corticoterapia tópica com regressão das lesões cutâneas. Apesar do BAV congénito ser considerado permanente pode existir regressão para ritmo sinusal e, posteriormente, recorrência. É essencial uma vigilância a longo prazo.

## SUMMARY

### NEONATAL LUPUS ERYTHEMATOSUS

Neonatal lupus erythematosus (NLE) is a rare immune disease. Clinical findings include congenital heart block (CHB), cutaneous manifestations, and hepatic and haematological abnormalities.

The authors present a case of a baby with prenatal diagnosis of bradycardia. On the first day of life, she was bradycardic and a CHB (Mobitz type II) with left branch complete block was diagnosed. She had no structural cardiac abnormalities on the scan. Spontaneous resolution of the CHB occurred and she was discharged on the seventh day of life. On the third month of life cutaneous lesions and alimental difficulties were noted. She was diagnosed a complete heart block and a definitive pacemaker was instituted with clinical improvement. Anti-Ro antibodies were positive in the mother and in the child, with the skin biopsy consistent with NLE.

Heart block is usually permanent but it can spontaneously revert temporarily to sinus rhythm. A long term follow-up is essential.

## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso neonatal (LEN) é uma doença imunológica rara, resultante da passagem para o feto de auto-anticorpos maternos anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B) e/ou anti-U<sub>1</sub>RNP<sup>1</sup>. O LEN pode manifestar-se clinicamente por alterações cardíacas, cutâneas, hepáticas ou hematológicas. A manifestação clínica mais frequente e mais grave é o bloqueio aurículo-ventricular (BAV) completo congénito, que, geralmente, é considerado permanente. As manifestações não cardíacas são transitórias e desaparecem até aos seis ou oito meses de vida, simultaneamente com o desaparecimento dos anticorpos da circulação<sup>1</sup>.

Apresenta-se um caso de LEN com uma evolução clínica pouco habitual e salienta-se a importância de um seguimento a longo prazo.

## CASO CLÍNICO

Criança filha de mãe com 34 anos, Gesta II Para II, com história de episódios recorrentes de fenómeno de Raynaud desde os 17 anos. Sem outros antecedentes familiares relevantes. A gravidez foi vigiada e decorreu sem intercorrências até às 20 semanas de gestação, altura em que se detectou bradicardia fetal (frequência cardíaca 100 bpm). O crescimento fetal encontrava-se no percentil 10-25. O ecocardiograma mostrou um coração estruturalmente sem alterações e, durante o exame, não se detectaram alterações do ritmo cardíaco. Repetiu este exame às 35 semanas de idade gestacional que evidenciou alterações do ritmo cardíaco – frequência cardíaca 80 bpm. Não se detectaram alterações cardíacas estruturais, a função ventricular e a fluxometria eram normais e não existiam sinais de insuficiência cardíaca. Simultaneamente, detectou-se uma diminuição significativa do líquido amniótico, pelo que se optou por cesariana electiva. O recém-nascido, do sexo feminino, teve um índice de Apgar 9/9 e apresentava somatometria adequada à idade gestacional. No primeiro dia de vida, encontrava-se assintomático, com frequência cardíaca 50 bpm. Não apresentava lesões cutâneas. Realizou ecocardiograma que confirmou a inexistência de cardiopatia estrutural e electrocardiograma (Holter), que mostrou BAV segundo grau do tipo Mobitz II e bloqueio completo do ramo esquerdo. O hemograma, a contagem de plaquetas e a função hepática não apresentavam alterações. No quinto dia de vida, o electrocardiograma mostrou ritmo sinusal, frequência cardíaca de 130 bpm e padrão de bloqueio completo do ramo esquerdo. Manteve-se assintomático, tendo tido alta hospitalar no sétimo dia

de vida, sendo referenciado à consulta de Cardiologia Pediátrica.

Permaneceu clinicamente bem até aos três meses de idade, altura em que houve aparecimento de exantema anular generalizado (Figura 1) associado a cansaço e sudorese durante as mamadas.



Fig. 1- Exantema do lúpus eritematoso neonatal (17º dia após aparecimento)

Estas queixas surgiram 15 dias após as primeiras doses da vacina oral viva atenuada contra a poliomielite (VAP), da vacina contra a difteria, o tétano e a tosse convulsa (DTP), da vacina contra as doenças causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e a segunda dose da vacina contra a hepatite B (VHB). Nesta ocasião, foi detectada a existência de BAV completo, com frequência ventricular de 45 bpm. O ecocardiograma não mostrou alterações e o hemograma e a função hepática eram normais. Os anticorpos anti-Ro foram positivos na mãe e no filho e a biopsia das lesões cutâneas mostrou alterações inflamatórias compatíveis com LEN. Foi colocado um *pacemaker* definitivo com sondas epicárdicas em modo DDDR, com resolução da bradicardia e melhoria da sintomatologia. Foi ainda medicado com corticoterapia tópica, com resolução progressiva das lesões cutâneas.

Aos sete meses de idade encontrava-se clinicamente bem, sem alterações do exame objectivo e com desenvolvimento psicomotor e estatura-ponderal adequados à idade. Manteve a revisão do *pacemaker* sem intercorrências.

Relativamente à mãe, o diagnóstico de LES foi estabelecido cinco meses após o nascimento do nosso doente na sequência de um quadro de poliartrite.

## DISCUSSÃO

O LEN é uma doença rara, em que existe passagem de auto-anticorpos maternos, anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B) e/ou anti-U<sub>1</sub>RNP por via transplacentar para o feto<sup>1</sup>. Apesar da circulação de auto-anticorpos, a maioria das mães são assintomáticas. Em 40 a 60% dos casos, quando é

estabelecido o diagnóstico ao filho, não existe diagnóstico anterior de doença reumatológica materna. As restantes mães apresentam lúpus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjogren ou uma conectivopatia não diferenciada<sup>1</sup>. Apenas 1 a 2 % das mães com LES têm filhos com LEN. No entanto, a coexistência de anticorpos anti-Ro e anti-La aumenta consideravelmente este risco<sup>1</sup>.

Clinicamente, o LEN pode manifestar-se por alterações cardíacas, cutâneas, hepáticas e/ou hematológicas. As manifestações clínicas extra-cardíacas correlacionam-se com os níveis de anticorpos em circulação, regredindo espontaneamente até aos seis ou oito meses<sup>1</sup>. As alterações cutâneas podem estar presentes desde o nascimento ou surgirem pouco tempo depois, frequentemente após a exposição a radiações ultravioleta<sup>1</sup>. Tipicamente, o exantema é eritematoso, anular, descamativo, fotossensível e atinge sobretudo a face e o couro cabeludo<sup>2</sup>. A biopsia das lesões cutâneas pode ser determinante para o diagnóstico, mas nem sempre é necessária. O LEN pode também cursar com alterações da função hepática, habitualmente com colestase, e com alterações hematológicas, como sejam a anemia, a trombocitopenia e a neutropenia<sup>3</sup>.

O BAV congénito é a manifestação clínica mais frequente e mais grave, pois associa-se a significativa morbidade e mortalidade, particularmente durante os primeiros três meses de vida<sup>2</sup>. Habitualmente, são bloqueios de segundo ou de terceiro grau e surgem de forma isolada. Coexistem com outras manifestações clínicas em apenas sete a 10% dos casos<sup>2</sup>. Os anticorpos anti-Ro e anti-La estão presentes em mais de 85% das mães cujos filhos têm BAV congénito com coração estruturalmente normal, no entanto, apenas 2% destas mães têm filhos com BAV congénito. Por isso, apesar dos mecanismos etiopatogénicos ainda não estarem bem estabelecidos, torna-se evidente que para além dos anticorpos, outros factores estão envolvidos<sup>4</sup>. Os casos de BAV completo congénito não mediados por auto-anticorpos ocorrem, habitualmente, no contexto de malformações cardíacas *major* ou mesoteliomas do nódulo aurículo-ventricular<sup>2</sup>. Os BAV congénitos associados ao LEN são habitualmente detectados entre as 18 e as 28 semanas de idade gestacional<sup>5</sup> e podem causar insuficiência cardíaca intrauterina, com perda fetal ou neonatal<sup>6</sup>. Para além do BAV congénito, outras manifestações cardíacas foram recentemente associadas à existência de anticorpos anti-Ro maternos, tais como prolongamento do intervalo QT, bradicardia sinusal, cardiomiopatia tardia, fibroelastose endocárdica e malformações cardíacas<sup>7</sup>. Por norma, os BAV congénitos completos são considerados irreversíveis<sup>1</sup>, mas alguns autores defendem que, quando são detectados após um período

em que houve evidência de ritmo normal, existe a hipótese de serem reversíveis<sup>2</sup>. Estão descritos casos isolados raros, em que houve recuperação espontânea para ritmo sinusal<sup>5</sup>. No caso descrito, houve regressão espontânea do BAV para ritmo sinusal durante os primeiros dias de vida, tendo existido recorrência após os três meses de idade. Neste caso, o reaparecimento de BAV e a erupção cutânea, que teve um início mais tardio do que é habitual, surgiram 15 dias após imunização com várias vacinas pertencentes ao Plano Nacional de Vacinação. Este factor pode, ou não, ter contribuído para o quadro clínico.

A avaliação cardiovascular é essencial em todos os casos de LNE, desempenhando o ecocardiograma e o electrocardiograma um papel primordial. Alguns autores recomendam a realização de ecocardiogramas seriados entre as 16 e 29 semanas de gestação a todas as grávidas com auto-anticorpos, porque esta é a fase em que existe maior probabilidade de detecção de bradiarritmia fetal<sup>2</sup>. Esta recomendação baseia-se no facto dos bloqueios instáveis ou incompletos e os casos de miocardite poderem beneficiar de dexametasona<sup>2</sup>. Alguns dos doentes com BAV congénito podem desenvolver tardiamente miocardiopatia. Como tal, particularmente durante os primeiros anos de vida, estes doentes necessitam de uma vigilância regular não só do ritmo e da frequência cardíaca, mas também da função ventricular<sup>5</sup>. O tratamento do LEN ainda não está bem estabelecido<sup>2</sup>. As atitudes terapêuticas podem ser iniciadas *in utero* ou apenas após o nascimento. Alguns autores defendem que a medicação *in útero* com glucocorticóides, imunossupressores e plasmáfereze pode prevenir o desenvolvimento de BAV congénito<sup>8</sup>. 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 *pacemaker*. Após esta medida terapêutica, o prognóstico é excelente<sup>5</sup> e parece associar-se a uma esperança de vida normal<sup>2</sup>.

## CONCLUSÃO

Particularmente nos casos em que não existe diagnóstico prévio de lúpus na mãe, o diagnóstico de LEN exige elevado grau de suspeição. O LEN requer uma abordagem multidisciplinar, sendo essencial existir coordenação entre obstetras, neonatologistas e cardiologistas pediátricos,

de modo a detectar e intervir precocemente nas situações de risco. A avaliação cardiovascular seriada durante a gravidez e depois do parto é importante no sentido de otimizar a prestação de cuidados a estes doentes. Apesar do BAV congénito ser geralmente considerado permanente, pode existir recuperação espontânea para ritmo sinusal e, posteriormente, recorrência. Como tal, salienta-se a importância de um seguimento a longo prazo.

## BIBLIOGRAFIA

1. KIM J, SMITH KJ, SKELTON: Neonatal lupus erythematosus: factors which may lead to clinical disease in the foetus even in the absence of disease in the mother. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:423-426
2. DÖRNER T, FEIST E, PRUSS A, CHAOUI R, GÖLDNER B, HIEPE F: Significance of autoantibodies in neonatal lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:58-66
3. 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;142:678-683
4. BUYON JP, CLANCY RM: Neonatal lupus: basic research and clinical perspectives. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31(2):299-313
5. MOAK JP, BARRON KS, HOUGEN TJ et al: Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):238-42
6. ERONEN M, MARJA-KAISA S, EKBLAD H, TIJANOJA T, JULKUNEN H, PAAVILAINEN T: Short and long term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn. *Pediatr* 2000;106(1):86-91
7. COSTEDOAT-CHALUMEAU N, AMOURA Z, VILLAIN E, COHEN L, PIETTE JC: Anti-SSA/Ro antibodies and the heart: more than complete congenital heart block? A review of electrocardiographic and myocardial abnormalities and of treatment options. *Arthritis Res Ther* 2005;7(2):69-73
8. YANG CH, CHEN JY, LEE SC, LUO SF: Successful preventive treatment of congenital heart block during pregnancy in a woman with systemic lupus erythematosus and anti-Sjogren's syndrome A/Ro antibody. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38(5):365-9