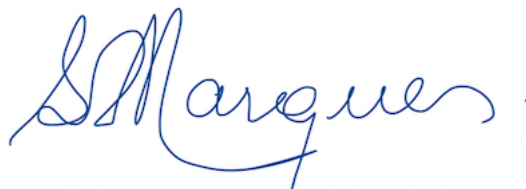


UNIVERSIDADE SANTO AMARO
CURSO DE MEDICINA

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de
Curso**

Declaro que o trabalho intitulado “Lúpus Eritematoso Neonatal: Revisão da Literatura” realizado pelo(s) aluno(s) Luana Laurito Batista, Natalie Isabella Zucoloto Quiroz e Silvia Len está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

A handwritten signature in blue ink, reading "S Marques". The signature is written in a cursive style with a large initial 'S' and a period at the end.

Orientadora - Profa. Dra. Silvia Regina Marques

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Luana Laurito Batista

Natalie Isabella Zucoloto Quiroz

Silvia Len

LÚPUS ERITEMATOSO NEONATAL: REVISÃO DA LITERATURA

São Paulo

2023

Luana Laurito Batista
Natalie Isabella Zucoloto Quiroz
Silvia Len

LÚPUS ERITEMATOSO NEONATAL: REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina
da Universidade Santo Amaro –
UNISA, como requisito parcial para
obtenção do título Bacharel em
Medicina.
Orientador: Profa. Dra. Silvia Regina
Marques

São Paulo
2023

Ficha Catalográfica

B336l Batista, Luana Laurito.

Lúpus Eritematoso Neonatal: Revisão da Literatura / Luana Laurito Batista, Natalie Isabella Zucoloto Quiroz, Silvia Len. — São Paulo, 2023.

19 p.: il., P&B.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina)—Universidade Santo Amaro, 2023.

Orientador: Prof. Silvia Regina Marques.

1. Lúpus eritematoso neonatal. 2. Bloqueio atrioventricular congênito. 3. Pele. I. Quiroz, Natalie Isabella Zucoloto. II. Len, Silvia. III. Marques, Silvia Regina, orient. IV. Universidade Santo Amaro. V. Título.

Milena Braz Martins - CRB8/9974

Luana Laurito Batista
Natalie Isabella Zucoloto Quiroz
Silvia Len

LÚPUS ERITEMATOSO NEONATAL: REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Silvia Regina Marques

São Paulo, 24 de novembro de 2023

Banca Examinadora

Profa. Dra. Silvia Regina Marques
Orientador

Prof. Dr. Emilio Lopes Neto
Avaliador

Prof. Dra. Arianne Baquião
Avaliador

Conceito Final

Luana Laurito Batista, Natalie Isabella Zucoloto Quiroz, Silvia, Len, Sílvia Regina Marques. *Lúpus Eritematoso Neonatal: Uma Revisão da Literatura*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2023.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O lúpus eritematoso neonatal (LEN) é uma doença autoimune rara e subdiagnosticada, adquirida na vida fetal através da passagem de anticorpos maternos por via transplacentária. Os anticorpos mais frequentemente envolvidos nesta doença são o anti-SSA/Ro; anti-SSB/La e anti-U1-RNP. As apresentações clínicas mais prevalentes no LEN incluem as manifestações cardíacas, com destaque para o bloqueio atrioventricular congênito, e lesões cutâneas típicas, as quais, na maioria das vezes, são reversíveis e auto resolutivas, à medida que os níveis de anticorpos maternos decaem no organismo da criança em um intervalo de 6 a 8 meses. O bloqueio atrioventricular congênito, no entanto, é uma condição irreversível e potencialmente fatal para o recém-nascido, devendo ser diagnosticada e tratada de forma precoce, evitando possíveis complicações futuras. **OBJETIVO:** Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar a fisiopatologia da LEN, bem como realçar a importância do diagnóstico precoce e explorar tratamentos inovadores. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma seleção de artigos sobre o tema, sendo os critérios de inclusão publicações anteriores a 10 anos, textos de revisão e relatos de caso, publicados em português e inglês, submetidos a leitura e sistematização dos resultados. Foram encontrados 20 artigos, dos quais apenas 12 foram utilizados para esta revisão. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Além dos tratamentos de suporte já conhecidos para o LEN, novos estudos apresentaram possibilidades mais inovadoras, como a aplicação de drogas antimaláricas, as quais mostraram-se eficientes em reduzir as chances de desenvolver manifestações cardíacas. **CONCLUSÃO:** Esta revisão explora os avanços no diagnóstico e tratamento do lúpus eritematoso neonatal e frisa a importância do rastreamento cardíaco em neonatos com manifestações clínicas da doença.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso neonatal. Bloqueio atrioventricular congênito. Pele.

ABSTRACT

BACKGROUND: Neonatal Lupus Erythematosus (NLE) is a rare and underdiagnosed autoimmune disease acquired during fetal life through the passage of maternal antibodies via the transplacental route. The most frequently involved antibodies in this disease are anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, and anti-U1-RNP. The most prevalent clinical presentations in NLE include cardiac manifestations, particularly congenital atrioventricular block, and typical cutaneous lesions, which are mostly reversible and self-resolving as maternal antibody levels decline in the child's body within a range of 6 to 8 months. Congenital atrioventricular block, however, is an irreversible and potentially fatal condition for the newborn and should be diagnosed and treated as early as possible to avoid future complications. **METHODOLOGY:** A selection of articles on the topic was carried out, with the inclusion criteria being publications from the last 10 years, review articles and case reports, published in Portuguese and English, subjected to reading and systematization of the results. Twenty articles were found, of which only 12 were used for this review. **OBJECTIVES:** Therefore, the aim of this study was to evaluate the physiopathology of NLE, as well as to emphasize the relevance of early diagnosis and explore innovative treatments. **RESULTS AND DISCUSSION:** In addition to the known supportive treatments for NLE, new studies have presented more innovative possibilities, such as the use of antimalarial drugs, which have proven effective in reducing the chances of developing cardiac manifestations. **CONCLUSION:** This review explores advances in the diagnosis and treatment of neonatal lupus erythematosus and emphasizes the relevance of cardiac screening in neonates with clinical manifestations of the disease.

Keywords: Neonatal Lupus Erythematosus. Congenital atrioventricular heartblock. Skin.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA	10
2.1 Desenho do estudo	10
2.2 Metodologia de seleção de artigos	10
2.3 Análise dos dados	11
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
3.1 Epidemiologia	11
3.2 Etiopatogenia	12
3.3 Quadro Clínico	14
3.4 Diagnóstico	15
3.5 Tratamento	17
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
REFERÊNCIAS	19

LÚPUS ERITEMATOSO NEONATAL: REVISÃO DA LITERATURA

NEONATAL LUPUS ERYTHEMATOSUS: LITERATURE REVIEW

BATISTA, Luana Laurito¹

QUIROZ, Natalie Isabella Zucoloto²

LEN, Silvia³

MARQUES, Silvia Regina⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: O lúpus eritematoso neonatal (LEN) é uma doença autoimune rara e subdiagnosticada, adquirida na vida fetal através da passagem de anticorpos maternos por via transplacentária. Os anticorpos mais frequentemente envolvidos nesta doença são o anti-SSA/Ro; anti-SSB/La e anti-U1-RNP. As apresentações clínicas mais prevalentes no LEN incluem as manifestações cardíacas, com destaque para o bloqueio atrioventricular congênito, e lesões cutâneas típicas, as quais, na maioria das vezes, são reversíveis e auto resolutivas, à medida que os níveis de anticorpos maternos decaem no organismo da criança em um intervalo de 6 a 8 meses. O bloqueio atrioventricular congênito, no entanto, é uma condição irreversível e potencialmente fatal para o recém-nascido, devendo ser diagnosticada e tratada de forma precoce, evitando possíveis complicações futuras. **OBJETIVO:** Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar a fisiopatologia do LEN, bem como realçar a importância do diagnóstico precoce e explorar tratamentos inovadores. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma seleção de artigos sobre o tema, sendo os critérios de inclusão publicações anteriores a 10 anos, artigos de revisão e relatos de caso, publicados em português e inglês, submetidos a leitura e sistematização dos resultados. Foram encontrados 20 artigos, dos quais apenas 12 foram utilizados para esta revisão. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Além dos tratamentos de suporte já conhecidos para o LEN, novos estudos apresentaram possibilidades mais inovadoras, como a aplicação de drogas antimaláricas, as quais mostraram-se eficientes em reduzir as chances de desenvolver manifestações cardíacas. **CONCLUSÃO:** Esta revisão explora os avanços no diagnóstico e tratamento do lúpus eritematoso neonatal e frisa a importância do rastreio cardíaco em neonatos com manifestações clínicas da doença.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso neonatal. Bloqueio atrioventricular congênito. Pele.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. wluana2x@estudante.unisa.br

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. nisabella2x@estudante.unisa.br

³ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. silvialen@estudante.unisa.br

⁴ Professora Orientadora. Doutora, Universidade Santo Amaro -SP – srmarques@prof.unisa.br

ABSTRACT

BACKGROUND: Neonatal Lupus Erythematosus (NLE) is a rare and underdiagnosed autoimmune disease acquired during fetal life through the passage of maternal antibodies via the transplacental route. The most frequently involved antibodies in this disease are anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, and anti-U1-RNP. The most prevalent clinical presentations in NLE include cardiac manifestations, particularly congenital atrioventricular block, and typical cutaneous lesions, which are mostly reversible and self-resolving as maternal antibody levels decline in the child's body within a range of 6 to 8 months. Congenital atrioventricular block, however, is an irreversible and potentially fatal condition for the newborn and should be diagnosed and treated as early as possible to avoid future complications. **METHODOLOGY:** A selection of articles on the topic was carried out, with the inclusion criteria being publications from the last 10 years, review articles and case reports, published in Portuguese and English, subjected to reading and systematization of the results. Twenty articles were found, of which only 12 were used for this review. **OBJECTIVES:** Therefore, the aim of this study was to evaluate the physiopathology of NLE, as well as to emphasize the relevance of early diagnosis and explore innovative treatments. **RESULTS AND DISCUSSION:** In addition to the known supportive treatments for NLE, new studies have presented more innovative possibilities, such as the use of antimalarial drugs, which have proven effective in reducing the chances of developing cardiac manifestations. **CONCLUSION:** This review explores advances in the diagnosis and treatment of neonatal lupus erythematosus and emphasizes the relevance of cardiac screening in neonates with clinical manifestations of the disease.

Keywords: Neonatal Lupus Erythematosus. Congenital atrioventricular heartblock. Skin.

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso neonatal (LEN) é uma doença autoimune rara e subdiagnosticada, adquirida na vida fetal através da passagem de anticorpos maternos por via transplacentária¹. Os anticorpos envolvidos nesta doença são o anti-SSA/Ro; anti-SSB/La e, menos frequentemente, o anticorpo anti-U1-RNP^{1,2}.

As apresentações clínicas mais prevalentes no LEN são as manifestações cardíacas, com destaque ao bloqueio atrioventricular total congênito (BAVT), e lesões cutâneas¹. Em 10% a 25% dos pacientes diagnosticados são observadas alterações hepatobiliares, como a elevação de aminotransferases, hepatomegalia e elevação de gama GT. Manifestações hematológicas, como anemia e trombocitopenia, estão presentes em 10% a 20% dos pacientes. Em menor frequência, destacam-se as manifestações neurológicas, como hidrocefalia e macrocefalia; e as manifestações pulmonares, como pleurite e pneumonite inflamatória^{1,3}.

A maioria das apresentações clínicas são reversíveis, uma vez que as manifestações, no geral, são auto resolutivas à medida em que os níveis de anticorpos maternos decaem no organismo da criança em um intervalo de 6 a 8 meses após o nascimento⁴. A única manifestação irreversível é o BAVT, sendo detectável no pré-natal através do exame de ecocardiograma fetal, que acusa bradicardia fetal. O tratamento mais eficaz para esta condição é a implementação do marcapasso cardíaco de forma mais precoce possível¹.

As manifestações cutâneas no lúpus eritematoso neonatal estão presentes em 40% dos casos, sendo que, destas, 80% não se manifestam logo ao nascer, o que indica que a exposição UV, apesar de não se mostrar essencial no desenvolvimento das lesões, intensifica a reação com os anticorpos, exacerbando-as¹. As lesões apresentam-se na forma de máculas, pápulas ou placas eritematosas, podendo ou não apresentar descamação e são mais comuns na face, couro cabeludo, pescoço e tronco, já que são áreas mais comumente expostas ao sol⁴. Muitas vezes, as lesões podem ser erroneamente

diagnosticadas como infecções fúngicas ou eczemas, pela semelhança morfológica entre elas.

Os fatores de risco mais relacionados ao desenvolvimento do LEN são a susceptibilidade genética do feto, a presença de altos títulos de anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La e a presença de hipertireoidismo materno⁵.

As mães de filhos com LEN podem apresentar diversas doenças reumáticas, como síndrome de Sjogren ou artrite reumatoide, porém em 25 a 60% dos casos, elas são assintomáticas e/ou desconhecem a doença que possuem, o que pode levar a um atraso diagnóstico da doença no recém nascido. A incidência do LEN é de 1 para 20.000 crianças nascidas vivas, com prevalência de 3:1 em meninas¹. A taxa de recorrência da doença em gestações subsequentes é de 25%, sendo essencial um bom acompanhamento pré-natal, a fim de se identificarem precocemente os títulos de anticorpos relacionados à doença e manifestações cardíacas, através do ecocardiograma fetal, o qual deve ser realizado semanalmente entre 16 e 24 semanas de gestação².

2 METODOLOGIA

2.1 Desenho do estudo

Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa, utilizando método qualitativo.

2.2 Metodologia de seleção de artigos

A identificação dos artigos de interesse realizou-se no período de 2012 a 2022, utilizando-se as bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed (National Library of Medicine) e COCHRANE LIBRARY.

Foram utilizados os seguintes descritores e operadores booleanos: "Lúpus Eritematoso" "AND" "Neonatal" "NOT" "Lúpus Eritematoso Sistêmico".

Os critérios de inclusão foram publicações dos últimos 10 anos, em português e inglês, estudos de revisão narrativa e sistemática e relatos de caso. Os critérios de exclusão foram publicações anteriores a 10 anos, artigos pagos, disponíveis apenas em formato de resumo e que não se enquadravam no tema pesquisado.

2.3 Análise dos dados

Os artigos incluídos foram submetidos à leitura e à sistematização dos resultados e, em seguida, agrupados em sete categorias: autoria, ano, título, tipos de estudos, objetivos, resultados e conclusão, analisando a apresentação clínica, diagnóstico e tratamentos do lúpus eritematoso em neonatos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Epidemiologia

A prevalência de doenças autoimunes na população, de uma forma geral, é pequena, girando em torno de 3 a 5%, sendo mais comuns em mulheres do que em homens. Por exemplo, a síndrome de Sjogren, doença comumente encontrada em mães que dão à luz a filhos com LEN, afeta 9 vezes mais mulheres do que homens. Já a artrite reumatoide, doença que também pode ser encontrada nessas mães, acomete 2 vezes mais mulheres do que homens¹.

A incidência de lúpus eritematoso neonatal nos Estados Unidos é de 1 para cada 20000 nascidos vivos, sendo que globalmente, é de 0.6 para cada 100.000 nascimentos. É mais prevalente em meninas do que meninos, ocorrendo em uma proporção de 3:1⁶, no entanto, estudos recentes evidenciaram que o desenvolvimento de manifestações cardíacas e cutâneas ocorre em proporções iguais em ambos os sexos¹. Os anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La, mais comumente encontrados em mães acometidas pela síndrome de Sjogren ou lúpus eritematoso sistêmico, são os responsáveis pelo desenvolvimento de lúpus eritematoso neonatal. Em alguns casos, as mães têm conhecimento da sua doença e convivem com os sintomas diariamente, porém de 25% a 60% das mães que possuem filhos acometidos pelo LEN são

assintomáticas¹. O LEN é uma doença rara, visto que apenas 1 a 2% das mulheres que apresentam os anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La terão filho acometido. No entanto, o risco pode aumentar em até 20% se qualquer um dos sintomas ocorreu em gestações anteriores¹.

Apesar de cerca de metade das mulheres com autoanticorpos circulantes que têm filhos com LEN serem assintomáticas, foi observado que algumas delas desenvolvem algum tipo de doença reumatológica, sendo a mais comum a síndrome de Sjögren, seguida do lúpus eritematoso sistêmico e, menos frequentemente, doença mista do tecido conjuntivo⁷.

3.2 Etiopatogenia

O lúpus eritematoso neonatal é uma doença autoimune na qual autoanticorpos patogênicos específicos são adquiridos de forma transplacentária pelo feto⁸. Os 2 principais anticorpos que estão envolvidos na fisiopatologia do lúpus eritematoso neonatal são o anti-SSA/Ro, o qual tem como alvo o antígeno Ro, proteína nuclear e citoplasmática ligada ao DNA; e o anti-SSB/La, que ataca uma proteína específica ligada ao RNA da célula¹. No segundo trimestre de gestação, os anticorpos maternos começam a atravessar a placenta, formando complexos com os antígenos do feto em diversos órgãos. Os complexos formados são fagocitados, ativando o processo inflamatório e causando lesão tecidual¹. Os auto anticorpos Anti-SSA/Ro são IgG específicos para ribonucleoproteínas intracelulares, encontrados em 100% dos neonatos com lúpus eritematoso neonatal em estudo feito por *Zuppa et al*⁸.

Os estudos evidenciaram que há uma maior associação especialmente do anticorpo anti-SSB/La com o Lúpus Eritematoso Neonatal, visto que esse foi encontrado apenas em mães que tiveram filhos afetados pela doença, mas nunca em mães que deram à luz a filhos saudáveis. Foi visto também que a presença isolada do anticorpo anti-U1-RNP está mais relacionada com o aparecimento de manifestações dermatológicas em detrimento das cardíacas¹. De acordo com o estudo de *Zuppa et al.*, a presença de manifestações clínicas mais graves foi evidenciada em neonatos que apresentaram positividade combinada para ambos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La⁸, sendo que dos 21

indivíduos que apresentaram a dupla positividade, 6 foram diagnosticados com manifestações cardíacas e outros 2, com bloqueio atrioventricular total congênito, condição grave e potencialmente fatal.

Ainda não há uma explicação clara sobre os mecanismos causadores do lúpus eritematoso neonatal, mas existem 2 teorias que explicam o bloqueio atrioventricular encontrado em alguns pacientes. A primeira defende a formação de complexos a partir da associação entre os antígenos fetais SSA/Ro e SSB/La com os anticorpos maternos na superfície dos cardiomiócitos, levando à apoptose celular. Isso ocorre na medida em que os cardiomiócitos que possuem os complexos antígeno-anticorpo em sua superfície vão sendo opsonizados e fagocitados por macrófagos. Estes, por sua vez, liberam citocinas pró-inflamatórias, as quais tem o poder de causar lesões nessas células e conseqüentemente, no tecido adjacente, levando a um dano importante no nó atrioventricular e comprometendo a condução do estímulo cardíaco¹. Já a segunda teoria se baseia no mimetismo molecular para tentar explicar a ocorrência da doença, defendendo que os autoanticorpos realizam uma reação cruzada com os canais de cálcio dos cardiomiócitos do feto. Isso levaria a uma inibição da função destes canais, impedindo a propagação do estímulo e, conseqüentemente, levando a arritmias¹.

O bloqueio atrioventricular total congênito geralmente se desenvolve entre a 18^o e 24^o semana de gestação e se apresenta como uma frequência ventricular baixa, variando entre 40 e 60 bpm. De acordo com *Zuppa et al.*, mais de 2/3 de crianças com essa condição necessitam da implantação de um marcapasso cardíaco, o qual deve ser implantado precocemente, a fim de evitar complicações mais graves, como arritmias e morte súbita⁸.

As manifestações hematológicas, como neutropenia, trombocitopenia e anemia são mais comumente observadas após os 2 meses de idade, o que sugere que estes achados podem não estar estritamente relacionados com os autoanticorpos maternos e sim com outros mecanismos ainda não totalmente esclarecidos. No entanto, um mecanismo patogênico provável que explica a neutropenia propõe a existência de uma reatividade cruzada de uma proteína de membrana, semelhante ao antígeno Ro, com os anticorpos anti-SSA/Ro,

levando a uma ativação do sistema complemento e causando apoptose dos neutrófilos⁸.

3.3 Quadro Clínico

As manifestações mais frequentes no LEN são as lesões cutâneas e os achados cardiológicos causados pelo bloqueio atrioventricular total congênito (BAVT), complicação cardíaca mais comum dessa doença^{8,9}. Os sinais do sistema nervoso central ou anormalidades hepatobiliares e hematológicas aparecem de forma menos frequente em crianças afetadas pela doença¹. Todas as manifestações, exceto BAVT, são potencialmente reversíveis, uma vez que os títulos de anticorpos maternos no recém-nascido tendem a decair com o passar dos meses após o nascimento⁶, o que leva a uma redução ou até mesmo desaparecimento dos sinais encontrados.

A doença pode causar impacto no miocárdio e no endocárdio, mas a característica mais comum é a lesão no tecido de condução cardíaca, levando ao bloqueio atrioventricular total congênito⁴. As pesquisas evidenciaram uma forte associação entre a presença do anticorpo anti-SSA/Ro e o surgimento do BAVT, o qual foi observado em aproximadamente 90% dos pacientes que possuíam esse anticorpo. As manifestações cardiológicas são sinais de alerta e devem ser detectadas o quanto antes, visto que, quando são acompanhadas de outros fatores de risco, como defeitos estruturais, a mortalidade pode chegar até 80%. Em pacientes com manifestações cardíacas do LEN, a incidência de BAVT é de 50% a 60%, podendo estar associado a outras cardiopatias congênitas em até 30% dos casos⁶.

As manifestações cutâneas estão presentes em 40% dos casos, entretanto, 80% das crianças com LEN nascem sem sintomas dermatológicos^{1,7}. A erupção cutânea é altamente característica, mas aparece com mais frequência no segundo e terceiro mês de vida, especialmente com a exposição à luz solar⁸. A luz ultravioleta (UV) aumenta a expressão de antígenos na membrana plasmática dos queratinócitos, intensificando, portanto, a interação com os anticorpos maternos, o que acaba desencadeando ou exacerbando as lesões cutâneas^{1,7}. Os locais mais afetados são as áreas fotoexpostas como face, couro

cabeludo, pescoço, tronco e extremidades. As lesões apresentam-se como lesões maculares elípticas ou eritematosas anulares avermelhadas ou placas com descamação fina⁹. Máculas anulares com clareamento central podem estar presentes, bem como lesões discóides^{1,3,4}. Normalmente a erupção é auto-resolutiva com duração média de 15 a 17 semanas, mas, em alguns indivíduos, pode evoluir para cicatrizes ou telangiectasias. Na maioria dos casos, há uma recuperação completa, mas em 20% deles a telangiectasia, atrofia ou hiperpigmentação podem persistir⁴. No compilado de artigos estudados foi visto que o uso de esteroides não previne essas complicações⁶.

A elevação assintomática de aminotransferases e gama-glutamil transferase, assim como a hepatomegalia são as manifestações hepatobiliares mais comuns, afetando 10 a 25% dos lactentes com lúpus eritematoso neonatal e geralmente acompanham anormalidades cardíacas ou cutâneas, que podem se apresentar isoladamente ou em concomitância⁶. Dentre as manifestações hepatobiliares, a hepatomegalia é a mais comumente encontrada no exame clínico, presente em 20% a 40% dos pacientes¹⁰.

Entre os sintomas hematológicos típicos estão a anemia, trombocitopenia, neutropenia e anemia aplástica¹. A maior incidência de características hematológicas e alterações nos testes hepáticos é observada aos 3 meses de vida, porém ainda não há teorias que expliquem a razão deste achado⁸.

Manifestações neurológicas aparecem com menor frequência e podem incluir vasculopatias, alterações na substância branca ou cinzenta e hidrocefalia^{1,6}. Embora o envolvimento do SNC não seja uma manifestação bem conhecida da doença, alguns estudos relataram envolvimento cerebral com achados de neuroimagem caracterizados por lesões não específicas que poderiam indicar um resultado favorável, embora sequelas a longo prazo não possam ser excluídas⁸.

3.4 Diagnóstico

O lúpus eritematoso neonatal é uma doença de difícil diagnóstico, visto que a maioria das mães são assintomáticas ou nunca receberam o diagnóstico

de alguma doença autoimune⁶. Dos critérios descritos na literatura, os mais comumente aceitos para diagnóstico de LEN cutâneo são: a presença de lesões típicas no primeiro ano de vida, evidência histológica de degeneração vacuolar basocelular, infiltrado de células mononucleares e presença de anticorpos anti-Ro/SSA ou La/SSB. Esses autoanticorpos transferidos pela mãe medeiam a doença autoimune fetal através da formação de complexos de anticorpos com antígenos apoptóticos na pele, fígado ou coração do lactente³.

Tendo em vista os cuidados no pré-natal, é de suma importância que toda gestante, mesmo assintomática, realize o teste para anticorpos antinucleares, e quando positivo, prosseguir com a ecocardiografia fetal, um exame seguro e não invasivo que permite avaliar a estrutura e o ritmo do coração do bebê, devendo ser iniciada na 16^o semana de gestação. Embora os sintomas cardíacos raramente sejam identificados após o nascimento, o recém-nascido deve ser observado durante os primeiros 28 dias de sua vida, visto que 2% dos casos de BAVT podem surgir após o parto¹. A passagem transplacentária de anticorpos maternos também causa inflamação na adventícia aórtica, podendo levar à dilatação da aorta ascendente e conseqüente formação de aneurisma da aorta. A frequência cardíaca lenta leva ao aumento do volume sistólico e promove, por conseguinte, a progressão da dilatação aórtica. Esta condição, juntamente com o BAVT, é prejudicial e potencialmente fatal ao feto. Se diagnosticadas precocemente, geralmente, a inserção do marcapasso é suficiente para corrigir esses defeitos¹. Apesar de as principais características clínicas do quadro cardíaco incluírem o BAVT e o aneurisma de aorta ascendente, outras anormalidades como prolongamento transitório do intervalo QT e bradicardia sinusal também podem ser encontradas¹⁰.

O diagnóstico de LEN pode ser confirmado através da história clínica, exame físico e pela dosagem de anticorpos específicos na circulação fetal e materna, sendo o anti-Ro/SSA, anti-La/SSB e Anti-U1RNP os mais relacionados com a doença¹¹. Destaca-se também a importância do acompanhamento pré-natal da gestante, com a realização do ecocardiograma fetal a partir da 16^o semana, a fim de afastar o BAVT. A biópsia de pele não é essencial para estabelecer o diagnóstico, mas pode ser útil na exclusão de diagnósticos

diferenciais, como as infecções perinatais por citomegalovírus, Estreptococos beta- hemolítico do grupo B e sífilis, e outras dermatites neonatais não infecciosas, como erupções medicamentosas, tinea corporis e eritema multiforme. Doenças genéticas e atrofia ou aplasia cutânea também devem ser consideradas. Esses pacientes têm um risco ligeiramente maior de desenvolver algum tipo de doença autoimune no futuro, mas a frequência desse risco ainda é desconhecida⁷.

3.5 Tratamento

Por ser uma doença autolimitada e transitória, o tratamento do LEN é apenas de suporte à criança e aos familiares em todo o processo de saúde-doença, não sendo necessárias, na maioria dos casos, grandes intervenções ao longo do tempo. Para casos com maior prevalência de manifestações cutâneas, os corticosteróides tópicos foram testados, mas sua eficácia ainda não foi totalmente estabelecida. Sendo assim, recomenda-se apenas evitar a exposição ao sol ou à luz ultravioleta para prevenir ou minimizar a erupção cutânea e anormalidades residuais da pele, assim como uso de fotoproteção e creme hidratante^{3,4}.

Nos últimos anos, vem sendo colocada em pauta a possível aplicação de medicamentos antimaláricos, principalmente a hidroxiquina, para prevenção e tratamento das manifestações cardíacas. As drogas antimaláricas pertencem a gama de medicamentos padrão no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, mas geralmente eram interrompidas antes de uma gravidez planejada, na tentativa de evitar um risco teórico de toxicidade retiniana fetal. Todavia, os estudos mais recentes sugerem que a exposição à hidroxiquina intraútero apresenta benefícios, podendo diminuir os riscos do feto de desenvolver manifestações cardíacas. No entanto, esse tratamento parece não interferir no risco do aparecimento de manifestações extracardíacas do lúpus neonatal. A hidroxiquina previne, portanto, a estimulação dos receptores Toll-like 7 (TLR-7), inibindo uma reação em cadeia que leva à secreção de agentes pró-inflamatórios e subsequente fibrose cardíaca. Sugere-se que o tratamento com hidroxiquina seja iniciado entre a 6^o e a 10^a semana de gestação na dose de 400 mg por via oral uma vez ao dia¹.

Além do sucesso observado com o uso das drogas antimaláricas na prevenção dos riscos cardíacos no LEN, *Derdulska et al.* descreveu em seu artigo o resultado positivo na prevenção do BAVT em sete de oito gestações com a introdução de imunoglobulina intravenosa entre a 14^a e 18^a semanas de gestação na dose de 1 g/kg após um estudo realizado na China em 2016, representando um grande avanço nas opções de tratamento e prevenção do LEN¹.

A expressão clínica é variável, porém as manifestações cardíacas são comuns, irreversíveis e frequentemente associadas a uma alta mortalidade [8]. O implante precoce de marcapasso em pacientes com manifestações cardíacas sugestivas de BAVT pode ser uma intervenção salvadora e deve ser considerada sempre que possível⁶. Estudos recentes também analisaram o uso dos corticosteróides fluorados, como a betametasona e dexametasona, na prevenção de anormalidades cardíacas, principalmente na progressão do bloqueio de segundo grau para bloqueio de terceiro grau, e na prevenção de outras complicações como hidropisia fetal e derrames intraútero. Os resultados mostraram-se positivos, confirmando uma nova opção de medicamento para prevenção de manifestações cardíacas em crianças acometidas pelo LEN¹.

4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

O LEN é uma doença rara, de difícil diagnóstico, porém, geralmente, auto-resolutiva¹¹. Há 3 tipos de autoanticorpos maternos, que passam pela barreira placentária para o feto, envolvidos na doença, podendo cada um deles desencadear manifestações clínicas distintas no organismo da criança¹². Os órgãos mais comumente afetados nesta condição são o coração, a pele, o fígado e o sistema nervoso central¹ e é de extrema importância a realização do acompanhamento pré-natal adequado a fim de se detectarem precocemente possíveis manifestações cardíacas potencialmente fatais, como o BAVT, o qual deve ser imediatamente corrigido. Estudos recentes evidenciaram a descoberta de novas drogas como a imunoglobulina, a hidroxiclороquina e os corticosteróides fluorados na prevenção de manifestações cardíacas da doença, reduzindo os riscos da evolução para casos graves⁶.

REFERÊNCIAS

1. Derdulska JM, et al. Neonatal lupus erythematosus - practical guidelines. *J Perinat Med.* 2021 Jan 18;49:529-538.
2. Vanoni F, et al. Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017 Dec;53:469-476.
3. Zdraveska N, et al. Neonatal lupus erythematosus—a rare syndrome of transient autoimmunity. *Clin Case Rep.* 2022 Jun;10(6).
4. Neonatal lupus erythematosus in dizygotic twins with anti-RNP antibodies. Disponível em: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=17007>. Acesso em: 9 Maio 2023.
5. Anuwutnavin S, et al. Prenatal predisposing factors associated with neonatal lupus erythematosus. *Lupus.* 2022 Jan;31(1):77-88.
6. JPMA - Journal Of Pakistan Medical Association. Disponível em: https://jpma.org.pk/article-details/8247?article_id=8247. Acesso em: 9 Maio 2023.
7. Frey MN, et al. Congenital and neonatal lupus erythematosus: two case reports. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2012 Aug;87(4):625-628.
8. Zuppa AA, et al. Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti -SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmunity Reviews.* 2017 Apr;16(4):427-432.
9. Savino F, et al. Neonatal lupus erythematosus: a cutaneous cases based update. *Italian Journal of Pediatrics.* 2016 Jan 7;42(1).

10. Carvalho JF, et al. Síndrome do Lúpus Neonatal. Revista Brasileira de Reumatologia. 2005;45(Maio/Jun):153-160. Acesso em: 07 Fev 2023.

11. Cascais FC, et al. Neonatal lupus: a clinical challenge. BMJ Case Reports CP. 2021 Nov 1;14(11):e246590.

12. Wisuthsarewong W, et al. Neonatal Lupus Erythematosus: Clinical Character, Investigation, and Outcome. Pediatric Dermatology. 2011 Mar;28(2):115-121.