

Síndrome do Lúpus Neonatal^(*)

Neonatal Lupus Syndrome

Jozélio Freire de Carvalho⁽¹⁾, Vilma dos Santos Trindade Viana⁽²⁾, Rosana de Britto Pereira Cruz⁽³⁾, Eloísa Bonfã⁽⁴⁾

RESUMO

A síndrome do lúpus neonatal (SLN) é uma doença auto-imune associada à presença de auto-anticorpos na circulação materno-fetal contra complexos ribonucleicos, SSA/Ro e SSB/La, e se caracteriza principalmente por bloqueio cardíaco congênito isolado (BCCI) e/ou manifestações cutâneas e hematológicas. A despeito da sua raridade, a SLN é a principal causa de BCCI, sendo responsável pela importante mortalidade (20% a 30%) e morbidade desses pacientes. A denominação de lúpus neonatal se baseia na semelhança das lesões cutâneas associadas à SLN nos neonatos com aquelas observadas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (SLE). Por outro lado, o termo "isolado", para designar o BCC na SLN, é utilizado para especificar a ausência de malformações cardíacas congênitas e a ausência de infecções que causam alterações na condução átrio-ventricular (BAV). A SLN constitui-se num clássico modelo de autoimunidade adquirida, no qual os anticorpos IgG maternos atravessam a barreira placentária e na circulação fetal podem exercer um papel importante na patogênese da síndrome. A presença quase universal dos anticorpos anti-Ro/SSA e anti-SSB/La no soro materno e fetal os inclui como marcadores para a SLN. Ao contrário da lesão cardíaca que compromete irreversivelmente a condução átrio-ventricular, os acometimentos cutâneos e/ou hematológicos são transitórios e podem regredir após o desaparecimento dos anticorpos maternos da circulação do lactente. Clinicamente, a SLN representa um desafio para profissionais reumatologistas, obstetras, neonatologistas, dermatologistas e cardiologistas pediátricos que têm como meta identificar o risco gestacional de desenvolvimento da doença fetal, diagnosticar a síndrome precocemente e definir uma estratégia terapêutica adequada quando "in utero" ou pós-natal.

Palavras-chave: lúpus neonatal, bloqueio cardíaco, anticorpos anti-Ro/SSA.

ABSTRACT

Neonatal Lupus Syndrome (NLS) is an autoimmune disease associated to the presence of autoantibodies against ribonucleoproteins SSA/Ro and/or SSB/La in the maternal-fetal circulation and is characterized by isolated congenital heart block (ICHB) and/or cutaneous and hematological manifestations. Despite the rarity, NLS is the main cause of ICHB, which is responsible for the significant mortality (20%-30%) and morbidity of these patients. The neonatal lupus designation comes from the observation of cutaneous lesions similarities between NLS and systemic lupus erythematosus. The isolated term to define the CHB in NLS is employed to exclude cardiac abnormalities secondary to congenital structural malformations or infections. NLS is considered a model of passively acquired autoimmunity in which maternal autoantibodies cross the placenta and, once in fetal circulation, may play a role in the pathogenesis of the syndrome. The almost universal presence of anti-SSA/Ro and/or anti-SSB/La antibodies in the maternal and fetal circulation validates them as serological markers of NLS. Contrasting with the fetal cardiac tissue lesion, which is an irreversible process, cutaneous and hematological involvements are transitory manifestations and disappear after the clearance of maternal autoantibodies from the infant's circulation. It is important to notice that NLS represents a multidisciplinary challenge involving rheumatologists, obstetricians, neonatologists, dermatologists and pediatric cardiologists to identify the pregnancy at risk for NLS development and to introduce appropriate in utero or postnatal therapeutic strategies.

Keywords: neonatal lupus, congenital heart block, anti-Ro/SSA antibodies.

* Trabalho realizado na Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil. Recebido em 20/01/2005. Aprovado, após revisão, em 30/03/2005.

1. Médico assistente, Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da USP.
2. Biomédica, doutora em Imunologia, Laboratório de Imunologia Humoral da Disciplina de Reumatologia da USP.
3. Professora assistente, Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil.
4. Professora titular da Disciplina de Reumatologia da – USP

Endereço para correspondência: Jozélio Freire de Carvalho. Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Av. Dr. Arnaldo, 455, s. 3.133, CEP 01246-903. São Paulo, SP, Brasil. E-mail: jotafc@lim17.fm.usp.br

INTRODUÇÃO

A síndrome do lúpus neonatal (SLN) é uma doença rara do lactente, caracterizando-se por um processo auto-imune transitório associado à presença de auto-anticorpos maternos na circulação fetal contra as proteínas SSA/Ro e SSB/La. Clinicamente, manifesta-se principalmente pela presença de bloqueio cardíaco congênito isolado (BCCI) e/ou manifestações cutâneas, bem como com alterações hematológicas⁽¹⁻³⁾. A primeira manifestação descrita na SLN foi a cutânea, que apresenta semelhanças com aquelas observadas no lúpus eritematoso sistêmico (LES), definindo assim a sua designação⁽⁴⁾. A manifestação cardíaca congênita do lactente é um quadro “isolado” e não o resultado de malformações cardíacas congênitas e/ou infecções que causam alterações na condução átrio-ventricular (BAV)⁽⁵⁾. A associação de BCCI com anticorpos maternos mostra-se independente de a mãe ser assintomática ou apresentar uma doença reumatológica definida, tais como LES e síndrome de Sjögren.

Estudos clínicos e experimentais têm sugerido um papel patogênico dos anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La maternos no desenvolvimento das manifestações da síndrome no feto. Desta forma, a SLN constitui-se em um clássico modelo de auto-imunidade adquirida^(6,7).

EPIDEMIOLOGIA

A incidência real da síndrome ainda não está definida, entretanto estima-se que a SLN seja responsável por aproximadamente 80% de todos os casos de BCC, cuja incidência é de 1:20.000 dos nascidos vivos ou 0,005%⁽⁹⁾. Desta forma, pode-se estimar que a incidência de SLN seja de 1:12.500 nascidos vivos na população com anticorpos anti-SSA/Ro⁽⁸⁾ e essa frequência se eleva para 1 a cada 86 (1,2%) na população de mães com LES⁽⁹⁾. A dermatite lúpica transitória ocorre em aproximadamente 34% dos neonatos com SLN, sendo que em 1,4% está associada a alterações hematológicas (citopenias), hepáticas, pulmonares e do sistema nervoso^(10,11) e, em 9% dos casos, coexiste com bloqueio cardíaco⁽¹²⁾.

Em relação aos dados demográficos existe uma prevalência maior do sexo feminino nas manifestações cutâneas da doença e, de forma interessante⁽¹³⁾, a observação de que orientais parecem apresentar uma menor chance de envolvimento cardíaco⁽¹⁴⁾ implica a etnia como fator relevante para o desenvolvimento das manifestações clínicas da SLN.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com a SLN podem ser classificados em dois principais grupos, de acordo com a presença ou ausência de envolvimento cardíaco. Dessa forma, um grupo inclui os neonatos com comprometimento cardíaco isolado ou associado a outras manifestações clínicas e, um segundo grupo, com quadro cutâneo exclusivo ou associado a outras manifestações não cardiológicas⁽¹⁾.

As manifestações cardíacas da SLN podem se iniciar a partir da 20ª semana de gestação ou até a 6ª semana pós-parto⁽¹⁾, enquanto as cutâneas se manifestam no período pós-parto envolvendo particularmente as regiões da pele expostas à luz.

É importante ressaltar que duas observações clínicas ainda merecem ser esclarecidas: uma é pelo acometimento irreversível restrito ao coração e outra é a ausência de anormalidades na função cardíaca das mães a despeito da presença na sua circulação de anticorpos com o mesmo repertório antigênico.

ALTERAÇÕES CUTÂNEAS

São lesões em placas eritemato-descamativas anulares ou policíclicas, fotossensíveis, que lembram as lesões do lúpus subagudo e ocorrem em aproximadamente metade dos casos de SLN. 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. Em casos isolados pode comprometer todo o tegumento⁽¹⁾. Outras lesões observadas nessas crianças são telangiectasias e atrofia, ou ainda, lesões que lembram a *cutis marmorata telangiectásica* congênita⁽¹⁷⁾. Comumente, as lesões cutâneas aparecem poucos dias ou semanas após o nascimento, embora o seu desenvolvimento mais tardio (até cinco meses) possa ocorrer em alguns casos. Em muitas das crianças com SLN, as lesões são iniciadas ou exacerbadas pela exposição à luz solar. Sua prevalência na SLN pode estar subestimada em relação ao bloqueio cardíaco congênito, já que é uma manifestação transitória com duração de aproximadamente seis meses, coincidindo com o desaparecimento da imunoglobulina IgG materna, presente na circulação do lactente⁽¹⁵⁾. A cicatrização geralmente não deixa lesão residual, mas em algumas ocasiões pode haver hipopigmentação e, mais raramente, cicatriz.

A histopatologia é idêntica à do lúpus subagudo, podendo apresentar degeneração dos queratinócitos e infiltração de linfócitos na região perivascular (vasculite cutânea). Além

disso, o lupus band test pode ser positivo na junção dermoepidérmica para IgG⁽²⁾, sugerindo o envolvimento dos anticorpos na lesão.

ALTERAÇÕES CARDÍACAS

O primeiro relato de BCC foi feito por Morquio em 1901⁽²²⁾ em crianças que apresentavam uma baixa frequência cardíaca, ataques de síncope frequentes e morte súbita. Posteriormente, Ailward (1928), Plant e Stevesen (1945) e Hogg (1954) estenderam essas observações descrevendo a associação com doença reumatológica nas mães⁽²³⁻²⁵⁾. Os critérios de diagnóstico de BCC inicialmente descritos por Yater (1929)⁽²⁶⁾ e mais recentemente definidos por Michaelson *et al.* caracterizam o BCC isolado como a dissociação completa na condução átrio-ventricular, frequência ventricular menor que a atrial, ritmo de escape inapropriado e ausência de malformações do tecido cardíaco e infecções como difteria, febre reumática, sífilis e outras que possam causar alterações cardíacas⁽²⁷⁾.

Embriologicamente, o coração humano adquire todas as características do coração adulto por volta da 16ª e 18ª semanas de gestação. A lesão do sistema de condução na SLN parece ocorrer no coração originalmente normal, entre a 18ª e a 24ª semanas⁽⁸⁾. Coincidentemente, é justamente neste período que ocorre uma elevação abrupta da passagem transplacentária da IgG materna para o feto, o que reforça o mecanismo fisiopatogênico dos anticorpos anti-SSA/RO e anti-SSB/La nessa síndrome⁽²⁹⁾.

Na grande maioria dos casos de SLN há um bloqueio cardíaco grave, ou seja, bloqueio átrio-ventricular total ou de 3º grau, embora bloqueios de primeiro e segundo graus tenham sido também relatados, principalmente como quadros iniciais da disfunção cardíaca^(15,29). Deve-se ressaltar que a bradicardia clinicamente manifestada só aparecerá na presença dos bloqueios de 2º e 3º graus. Uma vez estabelecido o bloqueio cardíaco completo, o quadro em geral é permanente.

O estudo anátomo-patológico do coração dos fetos ou neonatos com SLN demonstra fibrose e calcificação do nó átrio-ventricular e em alguns casos também do nó sinoatrial. 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 podem também compor o quadro de comprometimento do órgão na SLN⁽²⁹⁾. Embora, por definição, o coração fetal na SLN deva ser anatomicamente normal, é possível evidenciar em cerca de 25% dos casos um ducto arterioso patente⁽³⁰⁻³²⁾.

Apesar de as principais características clínicas do quadro cardíaco da SLN incluírem o bloqueio cardíaco e a cardiomiopatia, outras anormalidades como prolongamento transitório do intervalo QT e bradicardia sinusal também podem ser observadas.

Quanto ao prognóstico das crianças com BCCI, verifica-se que algumas delas são capazes de compensar a baixa frequência cardíaca, mas, na maioria dos casos, o implante de marcapasso é imperativo.

MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS

A presença de hemocitopenias no recém-nascido, principalmente envolvendo as plaquetas, pode ser observada após algumas semanas pós-parto. Plaquetopenia é um fenômeno transitório e ocorre em 10% a 20% dos casos de SLN, podendo se apresentar clinicamente como petéquias, púrpuras e mais raramente como hemorragia digestiva⁽³³⁾. Em relação às outras linhagens hematológicas, a anemia hemolítica e a leucopenia (neutropenia) são as manifestações também encontradas na SLN⁽³⁴⁾.

MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS

O exame clínico pode revelar hepatomegalia em 20% a 40% dos pacientes com SLN, sendo a sua ocorrência secundária à congestão passiva crônica causada pela cardiopatia, ou ainda, hematopoiese extramedular e hemocromatose. Comumente, algumas semanas após o nascimento, os recém-nascidos apresentam elevação de enzimas hepáticas como único achado laboratorial⁽⁴¹⁾. A frequência de manifestações hepatobiliares em pacientes com SLN é de 9%, e, em aproximadamente 80% desses casos, o comprometimento hepático está associado às alterações cardíacas e/ou cutâneas⁽³⁵⁾. Na SLN, 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 primeira^(35,36).

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

Dentre outras manifestações da SLN destacam-se pneumonite, meningite asséptica⁽³⁷⁾, *miastenia gravis*⁽³⁸⁾ e vasculite do sistema nervoso central⁽³⁹⁾, porém, ainda não está definido se tais manifestações fazem parte do repertório clínico da SLN ou se há uma associação casual.

MARCADORES SOROLÓGICOS

Aproximadamente, 82% a 100% das mães com filhos com SLN apresentam anticorpos anti-SSA/Ro⁽¹⁻³⁾, que reconhecem duas proteínas imunologicamente distintas e de diferentes pesos moleculares, SSA/Ro de 52 kDa e de 60 kDa^(40,41).

Por outro lado, os anticorpos contra a proteína SSB/La de 48 kDa, são detectados em 47% dos casos de SLN e sempre associados à presença de anticorpos anti-SSA/Ro⁽⁴²⁾.

Existe ainda descrição de raríssimos casos de SLN com quadro cutâneo exclusivo associado à presença de anticorpos anti-U1-RNP e ausência de anti-SSA/Ro e anti-SSB/La^(43,44).

FISIOPATOLOGIA

A evidência da baixa frequência de SLN, mesmo em mães com anticorpos circulantes anti-SSA/Ro ou anti-SSB/La, enseja o questionamento sobre a possível ação predisponente do complexo HLA. Nesse aspecto, há estudos que demonstram uma frequência aumentada dos alelos HLA B8, DR3 e DQ2⁽⁴⁵⁾, bem como mutações dos genes que codificam o componente C4 do complemento⁽⁸⁾ nas mães com filhos que tiveram SLN. Por outro lado, não se sabe ainda a relevância do HLA fetal no desenvolvimento da síndrome, já que estudos em gêmeos monozigóticos mostram alta taxa de discordância (>70%) para a SLN^(46,47). Além disso, a contribuição do complexo HLA classe II na expressão da manifestação cutânea da SLN foi confirmada pelos achados de Clancy *et al.*, que mostraram a importância da associação entre o polimorfismo genético do TNF e os alelos HLA-DQB1*02 e DRB1*03, comuns em indivíduos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La positivos⁽⁴⁸⁾. Nesse aspecto, há evidências de que a luz UV seja capaz de induzir células (queratinócitos) em cultura a entrarem em apoptose num processo dependente de TNF⁽⁴⁹⁾.

Por outro lado, reproduziu-se a lesão cutânea da SLN por meio de injeção de anti-SSA/Ro purificado em animais com enxerto de fragmento de pele humana. As lesões cutâneas nesses animais apresentavam ainda fotossensibilidade⁽²¹⁾ como aquelas observadas em humanos.

Em relação aos estudos cardíacos, o bloqueio átrio-ventricular congênito parece ser causado por processo inflamatório e não por uma lesão cardíaca que ocorreu num período crítico da embriogênese⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. De fato, os anticorpos IgG que ultrapassam a barreira placentária comumente no terceiro trimestre podem interagir com o sistema de condução, que nesse período já se encontra formado e maduro. As crianças assim acometidas usualmente apresentam

eletrocardiograma normal precedendo um período de alterações cardíacas transitórias, compatível com a existência de um processo inflamatório em atividade.

A primeira evidência de que anticorpos anti-SSA/Ro possam induzir alterações eletrofisiológicas vieram de um modelo experimental de perfusão de músculo papilar ventricular de coelhos recém-nascidos, resultando em redução da fase de platô da repolarização da célula cardíaca⁽⁵³⁾. Posteriormente, Garcia *et al.* induziram o bloqueio completo do coração de coelhos pela perfusão de IgG anti-SSA/Ro purificada do soro de pacientes com LES, sendo essa alteração decorrente da redução da corrente dos canais tipo L de cálcio nos cardiomiócitos⁽⁵⁴⁾. A propriedade desses anticorpos de induzir bloqueio AV em coelhos mostrou-se específica da subpopulação para a molécula SSA/Ro 52 kDa⁽⁵⁵⁾.

A demonstração *in vivo* da possível participação dos anticorpos anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La na lesão cardíaca da SLN foi feita pela eluição desses anticorpos do coração de crianças que morreram de bloqueio cardíaco congênito⁽⁵⁶⁾. A possibilidade de que o processo de apoptose contribua para a expressão na superfície das células de antígenos internos é objeto de estudo atual de alguns centros de pesquisa no mundo. Sugere-se ainda que haja um processo de mimetismo molecular envolvendo as proteínas SSA/Ro e SSB/La e receptor serotoninérgico 5-hidroxitriptamina (5-HT₄), calreticulina e proteínas do canal de cálcio tipo L⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾.

Ressalta-se que os estudos de necropsia revelam que o processo não é restrito ao sistema de condução, sendo mais generalizado, acometendo a musculatura estriada e podendo causar cardiomiopatia difusa⁽⁶⁰⁾, entendimento reforçado pelo achado de IgG, complemento e fibrina distribuído por todo o tecido cardíaco⁽⁶¹⁾.

MONITORIZAÇÃO CARDÍACA FETAL NA SLN

A monitorização cardíaca fetal deve ser realizada nas gestantes de alto risco para o desenvolvimento de SLN. Nesse grupo incluem-se aquelas gestantes com anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La. Nesses casos, a monitorização fetal deve ser iniciada a partir da 16ª semana de gestação e repetida semanalmente até a 24ª semana. A partir de então o exame deve ser realizado quinzenalmente até o nascimento da criança.

O ecocardiograma fetal deverá ser realizado com os modos M e bidimensional para documentar alterações estruturais do coração, tais como defeitos do septo átrio-ventricular, isomerismo do átrio esquerdo e anomalias dos

grandes vasos. A miocardite também poderá ser diagnosticada por meio de sinais indiretos como aumento do tamanho das câmaras cardíacas, derrame pericárdico, insuficiência tricúspide, ou mais objetivamente, quando visualizada uma redução da contratilidade miocárdica.

TRATAMENTO

O atendimento conjunto do reumatologista, cardiologista e obstetra é imperativo no diagnóstico e acompanhamento 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 (Tabela 1). O uso de corticosteróides fluorados – dexametasona ou betametasona –, que têm a capacidade de ultrapassar a barreira placentária (preferencialmente a betametasona, após o consenso de Stresa – *in press*) e não ser por ela inativados, segundo alguns relatos, apresenta eficácia preventiva ou atenuante nos casos de bloqueios

incompletos (1º e 2º graus ou 2º/3º alternantes) ou ainda nos casos em que o feto encontra-se hidrópico. A corticoterapia, entretanto, não é eficaz nos casos de fetos com bloqueio de terceiro grau instalado^(62,63).

Deve-se ressaltar que o uso da corticoterapia na gestação não é isento de riscos e nesse aspecto, casos de abortamentos, oligodrâmnio, crescimento intra-uterino retardado e insuficiência adrenal dos recém-nascidos têm sido descritos⁽⁶⁴⁾. Atualmente, existe em andamento um estudo clínico multicêntrico e prospectivo denominado PRIDE (*PR Interval and Dexamethasone Evaluation*), que visa a avaliar a eficácia da corticoterapia nos bloqueios de 2º e 3º graus quando diagnosticados durante a ecocardiografia seriada.

O uso de imunoglobulina intravenosa em gestantes de alto risco para a síndrome foi sugerido como uma opção alternativa para a terapêutica da SLN, já que o seu uso combinado com corticóide apresentou um resultado promissor⁽⁶⁵⁾. No entanto, são necessários outros estudos prospectivos para se estabelecer a sua real eficácia. Da mesma forma, a plasmáfereze representa uma outra possibilidade terapêutica nos casos com hidrópsia⁽⁶⁶⁾.

Além disso, existe um único relato de uso de ritodrina intravenosa na gestante com evidência de desenvolvimento fetal de BCCI com elevação da frequência cardíaca fetal⁽⁶⁷⁾.

TABELA 1
ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO BLOQUEIO CARDÍACO CONGÊNITO DIAGNOSTICADO INTRA-ÚTERO

SITUAÇÃO	TRATAMENTO
Graus de BAV na apresentação:	
3.º grau e > 3 sem. de detecção	Eco e USG fetal seriados, sem tratamento
3.º grau e < 3 sem. de detecção	DEXA ou BETA 4mg/d VO por 6 sem. • Se redução do bloqueio: manter até o parto • Se sem efeito: desmame CE
–	
2.º/3.º graus alternantes	DEXA ou BETA 4mg/d VO por 6 sem. • Se reversão do BAV para 2.º ou 1.º grau: manter até o parto • Se sem efeito: desmame CE
2.º grau ou intervalo PR mecânico aumentado (BAV 1.º grau)	DEXA ou BETA 4mg/d VO até o parto • Se progredir para 3.º grau, manter por 6 semanas • Se persistir: desmame CE
BAV e sinais de miocardite, insuficiência cardíaca ou hidrópsia	DEXA ou BETA 4mg/d VO até melhorar, a seguir desmame CE
Hidrópsia fetal grave	DEXA ou BETA 4mg/d VO, aférese ou cesárea se pulmões fetal maduro

Adaptado de Buyon, 2003 (63); BAV: bloqueio átrio-ventricular; DEXA: Dexametasona; BETA: Betametasona VO: via oral; CE: corticosteróides; USG: ultra-sonografia; Eco: ecocardiograma; sem.: semanal

LESÕES CUTÂNEAS

As lesões cutâneas da SLN devem apenas ser mantidas sob observação e, por apresentarem fotossensibilidade, devem ser protegidas da exposição à luz ultravioleta. O uso de fotoprotetores tópicos é indicado para essas crianças. Além disso, os recém-nascidos assintomáticos de mães com anticorpos anti-SSA/Ro também devem ser protegidos da exposição à luz. Quando a lesão é um pouco mais grave, pode-se aplicar hidrocortisona a 1% o. O uso de antimetabólicos não está indicado, pois o quadro cutâneo na SLN é transitório.

PROGNÓSTICO

Mães com anticorpos anti-SSA/Ro apresentam um risco estimado de 1% a 2% de gerar um filho com BCCI⁽⁶⁸⁾. No entanto, quando a mãe apresenta história de filho com SLN, esse risco se eleva significativamente para 25% aproximadamente nas gestações subsequentes^(13,69).

A análise da presença de doenças auto-imunes nas mães que tiveram filhos com SLN e apresentam auto-anticorpos circulantes, revelou que 33% a 50% são assintomáticas no momento do diagnóstico de SLN. Parte dessas mães, porém, pode apresentar doenças reumatológicas auto-imunes. De fato, alguns estudos longitudinais (7,5 anos) mostraram que essas mães podem apresentar síndrome de Sjögren (20%), lúpus eritematoso sistêmico (18%), superposição LES/Sjögren em 7% dos casos, conectivopatia não definida (CND) em 18% e artrite reumatóide associada à síndrome de Sjögren secundária em menos de 1% dos casos⁽⁷⁰⁻⁷²⁾. Além disso, grande parte das mulheres inicialmente assintomáticas (40%) pode desenvolver alguma manifestação, particularmente,

síndrome de Sjögren (18%), LES (18%) e em menor grau CND (6%).

A criança que nasce com suspeita de SLN deve ser submetida após o parto a eletrocardiograma, ecocardiograma, hemograma completo, enzimas hepáticas e pesquisa de anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La^(6,73), os quais também devem ser detectados nas mães.

O acompanhamento clínico dos neonatos com BCC deve ser feito, pois a mortalidade nesse grupo (incluindo natimortos) é de 15% a 31% até o terceiro mês de vida. Esse alto índice de mortalidade parece resultar da insuficiência cardíaca congestiva e miocardite nessas crianças^(70,71). Além disso, cerca de um terço delas vão requerer o implante de marcapasso definitivo até o terceiro mês de vida⁽⁷⁰⁻⁷⁴⁾. Por outro lado, um trabalho recente analisando pacientes com marcapasso revelou que aqueles com BCCI associado à SLN têm um pior prognóstico cardíaco: apresentam um quadro de insuficiência cardíaca mais precoce e mais grave, requerendo implante de marcapasso já nos primeiros dois anos de vida quando comparados aos portadores de BCCI sem SLN⁽⁷⁵⁾.

A prevenção secundária em gestantes com doenças auto-imunes ou assintomáticas e com auto-anticorpos circulantes e, principalmente, com história de filhos com SLN, deve ser feita por exames ecocardiográficos semanais do feto a partir da 16.^a semana e até a 24.^a semana gestacional⁽⁷⁶⁾. Havendo possibilidade, esse procedimento deve ser também seguido para as mães com anti-SSA/Ro sem história de filhos com SLN. Existe evidência de que quanto mais tempo o feto permaneça intra-útero, melhor será o prognóstico, já que 60% dos casos de crianças nascidas antes da 34.^a semana, evoluem para o óbito⁽⁷⁷⁾.

REFERÊNCIAS

1. Kephart DC, Hood AF: Provost T Neonatal lupus erythematosus: new serological findings. *J Invest Dermatol* 77: 331-3, 1981.
2. Weston WL, Harmon C, Peebles C, et al: A serological marker for neonatal lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 107: 377-82, 1982.
3. Franco HL, Weston WL, Peebles C, et al: Autoantibodies directed against sicca syndrome antigens in neonatal lupus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 4: 67-72, 1981.
4. McCuiston CH, Schoch EP: Possible discoid lupus erythematosus in a newborn infant. Report of a case with subsequent development of acute systemic lupus erythematosus in mother. *Arch Dermatol* 70: 782-5, 1954.
5. Michaëlson M, Engle MA: Congenital complete heart block: An international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 4: 85-101, 1972.
6. McCauliffe D: Neonatal Lupus Erythematosus: A Transplacental Acquired Autoimmune Disorder. *Semin Dermatol* 14: 47-53, 1995.
7. Buyon JP, Winchester R: Congenital Complete Heart Block: A Human Model of Passively Acquired Autoimmune Injury. *Arthritis Rheum* 33: 609-14, 1990.
8. Scott JS, Maddison PJ, Taylor PV, et al: Connective tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein, and congenital heart block. *N E J Med* 309: 209-12, 1983.
9. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, Karchmer S: Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 13: 732-9, 1986.
10. Watson RM, Kang JE, May M, Hudak M, Kickler T, Provost TT: Thrombocytopenia in the neonatal lupus syndrome. *Arch Dermatol* 124: 560-3, 1988.
11. Laxer RM, Roberts EA, Gross KR, et al: Liver disease in neonatal lupus erythematosus. *J Pediatr* 116: 238-42, 1990.
12. Petri M, Watson RM, Hochberg MC: Anti-Ro antibodies and neonatal lupus. *Rheum Dis Clin N Am* 15: 335-60, 1989.

13. McCune AB, Weston WL, Lee LA: Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. *Ann Inter Med* 106: 518-23, 1987.
14. Kaneko F, Tanji O, Hasegawa T, Ohto H, Yamazaki K: Neonatal lupus erythematosus in Japan. *J Am Acad Dermatol* 26: 397-403, 1992.
15. Watson RM, Lane AT, Barnet NK, Bias WB, Arnett FC, Provost TT: Neonatal Lupus Erythematosus: A Clinical, Serological and Immunogenetic Study with Review of the Literature. *Medicine* 63: 362-78, 1984.
16. Manthorpe R, Svensson Å, Wirestrand LE: Late neonatal lupus erythematosus onset in a child born of a mother with primary Sjögren's syndrome. Concise report. *Ann Rheum Dis* 63: 1496-7, 2004.
17. Lee LA: Neonatal Lupus Erythematosus. *J Invest Dermatol* 100: 9s-13s, 1993.
18. Weston WL, Morell JG, Lee LA: The clinical spectrum of anti-Ro-positive cutaneous neonatal lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 40: 675-81, 1999.
19. Carrascosa JM, Ribera M, Bielsa I, Coroleu W, Ferrandiz C: Cutis marmorata telangiectasica congenita or neonatal lupus? *Pediatr Dermatol* 13: 230-2, 1996.
20. Hood AF, Farmer ER: Histopathology of cutaneous lupus erythematosus. *Clinic Dermatol* 115: 85-90, 1986.
21. Lee LA, Gaither KK, Coulter SN, Norris DA, Harley JB: Pattern of cutaneous immunoglobulin G deposition in subacute cutaneous lupus erythematosus is reproduced by infusing purified anti-Ro (SSA) autoantibodies into human skin-grafted mice. *J Clin Invest* 83: 1556-62, 1989.
22. Morquio L: Su rone maladie infantile et familiale caractérisée par des modifications des pouls, des attaques syncopales et épileptiformes et la mort subite. *Arch Méd Enfants* 4: 467, 1901.
23. Ailward RD: Congenital heart block. *Br Med J* 1: 943, 1928.
24. Plant RK, Steven RA: Complete AV block in a fetus. Case report. *Am Heart J* 30: 615-8, 1955.
25. Hogg GR: Congenital, acute lupus erythematosus associated with subendocardial fibroelastosis. Report of a case. *Am J Clin Path* 28: 648, 1954.
26. Yater WM: Congenital heart block - Review of the literature, report of a case with complete heterotaxy; the electrocardiogram in dextrocardia. *Am J Dis Child* 38: 112-35, 1929.
27. Michaelson M, Jonzon A, Riesenfeld T: Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation* 92: 442-9, 1995.
28. Buyon JP, Waltick J, Kleimman C, Copel J: In utero identification and therapy of congenital heart block. *Lupus* 4: 116-21, 1995.
29. Chung-ET, Buyon JP: Neonatal Lupus Syndrome. *Rheum Dis Clin of N Am* 23: 31-54, 1997.
30. Chameides L, Truex RC, Vetter V, Rashkind WJ, Galio FM Jr, Noonan JA: Association of maternal systemic lupus erythematosus with congenital complete heart block. *N Engl J Med* 297: 1204-7, 1977.
31. Esscher E, Scott JS: Congenital heart block and maternal systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1: 1235, 1979.
32. McCue CM, Mantakas ME, Tinglestad JB, Ruddy S: Congenital heart block in newborns of mothers with connective tissue disease. *Circulation* 56: 82, 1977.
33. Watson R, Kang JE, May M, et al: Thrombocytopenia in the neonatal lupus syndrome. *Arch Dermatol* 124: 560-3, 1988.
34. Zuppa AA, De Luca D, De Turris P, Cota F, Tortorolo G: Usefulness of rh-G-CSF in Early-Onset Severe Neutropenia in Neonatal Lupus Syndrome. *J PedHematol/Oncol* 26: 609-11, 2004.
35. Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP: Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in case enrolled in a national registry. *Pediatrics* 109: 11-4, 2002.
36. Schoenlebe J, Buyon JP, Zitelli BJ, Friedman D, Greco MA, Knisely AS: Neonatal hemochromatosis associated with maternal autoantibodies against Ro/SS-A and SSB/La ribonucleoproteins. *Am J Dis Child* 147: 1072-5, 1993.
37. Wallace SA, Aron AM, Taff I: Neonatal lupus involving the central nervous system. *Ann Neurol* 16: 399-401, 1984.
38. Rider LG, Sherry DD, Glass ST: Neonatal lupus erythematosus simulating transient Myasthenia gravis at presentation. *J Pediatr* 118: 417-9, 1991.
39. Cabañas F, Pellicer A, Valverde E, et al: Central Nervous System Vasculopathy in Neonatal Lupus Erythematosus. *Pediatric Neurol* 15: 124-6, 1996.
40. Ben-Chetrit E, Chan EK, Sullivan KF, Tan EM: A 52-kD protein is a novel component of the SS-A/Ro antigenic particle. *J Exp Med* 167: 1560-71, 1988.
41. Chan EKL, Hamel JC, Buyon JP, Tan EM: Molecular definition and sequence motifs of the 52kD component of human SSA/Ro autoantigen. *J Clin Invest* 87: 68-76, 1991.
42. Gordon P, Rosenthal E, Simpson JM, et al: Anti-52 kDa Ro, anti-60 kDa Ro, and anti-La antibody profiles in neonatal lupus. *J Rheumatol* 31: 2480-7, 2004.
43. Provost TT, Watson RM, Gammon WR, et al: The neonatal lupus syndrome associated with U1RNP (n RNP) antibodies. *N Engl J Med* 312: 1135-8, 1987.
44. Sheth AP, Esterly NB, Ratoosh SL, Smith JP, Herbert AA, Silverman E: U1RNP positive neonatal lupus erythematosus: association with anti-La antibodies? *Br J Dermatol* 132: 520-6, 1995.
45. Provost TT, Watson RM: Anti-Ro (SS-A) HLA DR3-Positive Women: The interrelationship between some ANA negative, SS, SCLE, and NLE mothers and SS/LE overlap female patients. *J Invest Dermatol* 100: 14s-20s, 1993.
46. Watson RM, Scheel JN, Petri M, et al: Neonatal lupus erythematosus. Report of serological and immunogenetic studies in twins discordant for congenital heart block. *Br J Dermatol* 130: 342-8, 1994.
47. Batard ML, Saint-Marie D, Clity E, Belharbri S, Cotellon P, Pradinaud R: Cutaneous neonatal lupus erythematosus discordant expression in identical twins. *Ann Dermatol Venereol* 127: 814-7, 2000.
48. Clancy RM, Backer CB, Yin X, et al: Genetic association of cutaneous neonatal lupus with HLA class II and tumor necrosis factor a. *Arthritis Rheum* 50: 2598-2603, 2004.
49. Kock A, Schwarz T, Kinnbauer R, et al: Human keratinocytes are source for tumor necrosis factor a: evidence for synthesis and release upon stimulation with endotoxin or ultraviolet light. *J Exp Med* 172: 1609-14, 1990.
50. Bierman FZ, Baxi L, Jaffe I, Driscoll J: Fetal hydrops and congenital heart block: response to maternal therapy. *J Pediatr* 112: 646-8, 1988.
51. Buyon JP, Swersky SA, Fox HE, Biermann FZ, Winchester RJ: Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to SLE. *Arthritis Rheum* 30: 44-9, 1987.
52. Ferrazzini G, Fasnacht M, Arbenz U, et al: Neonatal lupus erythematosus with congenital heart block and severe heart failure

- due to myocarditis and endocarditis of mitral valve. *Intensive Care Med* 22: 464-6, 1996.
53. Alexander E, Buyon JP, Provost TT, Guarnieri T: Anti-Ro/SS-A antibodies in the pathophysiology of congenital heart block in neonatal lupus syndrome, an experimental model. *Arthritis Rheum* 35: 176-89, 1992.
 54. Garcia S, Nascimento JHM, Bonfá E, et al: Cellular mechanism of the conduction abnormalities induced by serum from anti-Ro/SSA-positive patients in rabbit hearts. *J Clin Invest* 93: 718-24, 1994.
 55. Viana VST, Garcia S, Nascimento JHM, et al: Induction of in vitro heart block is not restricted to affinity purified anti-52kDa Ro/SS-A antibody from mothers of children with neonatal lupus. *Lupus* 7: 141-7, 1998.
 56. Reichlin M, Brucato A, Frank MB, Maddison PJ: Concentrations of autoantibodies to native 60 kD Ro/SSA and 52 kD Ro/SSA in eluates from the heart of a child who died with congenital heart block. *Arthritis Rheum* 37: 1698-703, 1994.
 57. Boutjdir M, Long C, Zhan ZH, et al: Arrhythmogenicity of IgG and 52-kD SSA/Ro Affinity Purified Antibodies from Mothers of Children with Congenital Heart Block. *Circ Res* 80: 354-62, 1997.
 58. Boehm J, Orth T, Van Nguyen P, Söling HD: Systemic lupus erythematosus is associated with increased autoantibody titers against calreticulin and Grp94, but calreticulin is not the Ro/SS-A antigen. *Eur J Clin Invest* 24: 248-57, 1994.
 59. Eftekhari P, Salle L, Lezoualc'h F, et al: Anti-SSA/52 kDa autoantibodies blocking the cardiac 5-HT4 serotonergic receptor could explain neonatal lupus congenital heart block. *Eur J Immunol* 30: 2782-90, 2000.
 60. Bharati S, Swerdlow MA, Vitullo D, Chiemmongkoltip P, Lev M: Neonatal lupus with congenital atrioventricular block and myocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol* 10: 1058-70, 1987.
 61. Clancy RM, Buyon JP: Autoimmune-associated congenital heart block: dissecting the cascade from immunologic insult to relentless fibrosis. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 280: 1027-35, 2004.
 62. Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP: Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoides to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block, retrospective review of research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 42: 2335-45, 1999.
 63. Buyon JP: Neonatal lupus. In: Hochberg. *Rheumatology*. 3.a ed. Elsevier. Cap. 123, p. 1381-3, 2003.
 64. Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD, Leveno KJ: Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol* 97: 485-90, 2001.
 65. Kaaja R, Julkunen H: Prevention of recurrence of congenital heart block with intravenous immunoglobulin and corticosteroid therapy: comment on the editorial by Buyon et al. *Arthritis Rheum* 48: 280-1, 2003.
 66. Miyakata S, Takeuchi K, Yamaji K, Kanai Y, Tsuda H, Takasaki Y: Therapeutic plasmapheresis for the prevention of congenital complete heart block associated with anti-SS-A/Ro antibody and anti-SS-B/La antibody. *Ryumachi* 41: 726-35, 2001.
 67. Matsushita H, Higashino M, Sekizuka N, et al: Successful prenatal treatment of congenital heart block with ritodrine administered transplacentally. *Arch Gynecol Obstet* 267: 51-3, 2002.
 68. Tseng CE, Caldwell K, Feit S, Chan EKL, Buyon JP: Subclass Distribution of Maternal and Neonatal anti-Ro (SSA) and anti-La (SSB) Antibodies in Congenital Heart Block. *J Rheumatol* 23: 1058-70, 1996.
 69. Lee LA: Maternal autoantibodies and pregnancy. II: The neonatal lupus syndrome. *Ballières Clinical Rheumatol* 4: 69-84, 1999.
 70. Waltuck J, Buyon JP: Autoantibody-associated Congenital Heart Block: Outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 120: 544-51, 1994.
 71. Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, et al: Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. *Arthritis Rheum* 36: 1263-73, 1993.
 72. Julkunen H, Kurki P, Kaaja R, et al: Isolated Congenital Heart Block: Long-term outcome of mothers and characterization of the immune response to SS-A/Ro and to SS-B/La. *Arthritis Rheum* 36: 1588-98, 1993.
 73. Press J, Uziel Y, Laxer RM, Luy L, Hamilton RM, Silverman ED: Long-term outcome of mothers of children with complete congenital heart block. *Am J Med* 100: 328-32, 1996.
 74. Silverman ED: Congenital heart block and neonatal lupus erythematosus: prevention is the goal. *Children's CME* 20: 1101-4, 1993.
 75. Cruz RBP, Viana VST, Nishioka SAD, Martinelli M, Bonfá E: Is isolated congenital heart block associated in neonatal lupus requiring pacemaker a distinct cardiac syndrome? *PACE* 27: 615-20, 2004.
 76. Buyon JP: Neonatal Lupus. *Curr Op Rheum* 8: 485-90, 1996.
 77. Lima F, Buchanan NMM, Khamashta MA, Kerslake S, Hughes GRV: Obstetric Outcome in Systemic Lupus Erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 25: 184-92, 1995.