

Lupus eritematoso neonatal: reporte de cuatro casos^{*}

Neonatal lupus erythematosus: a report of four cases

María Fernanda Perez¹
 María Marta Buján²
 Andrea Bettina Cervini⁴

María Eugenia de Torres¹
 Agustina Lanoël³
 Adrián Martín Pierini⁵

Resumen: El lupus eritematoso neonatal es una enfermedad poco frecuente, caracterizada clínicamente por alteraciones cutáneas semejantes al lupus subagudo o discoide y/o bloqueo cardíaco congénito. Generalmente, cuando los pacientes presentan manifestaciones cutáneas, no tienen anomalías cardiológicas y viceversa, aunque en un 10% de los casos ambas manifestaciones pueden coexistir. Puede acompañarse también de alteraciones hematológicas, hepáticas y neurológicas. Es causado por el pasaje trasplacentario de anticuerpos maternos anti Ro (95%), anti La y menos frecuentemente anti U1RNP. Presentamos cuatro pacientes con hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunológicos compatibles con lupus eritematoso neonatal, su tratamiento y evolución.

Palabras clave: Cardiopatías; Lupus eritematoso cutáneo; Pediatría

Abstract: Neonatal lupus erythematosus is a very rare disease, clinically characterized by skin lesions that resemble those of subacute or discoid lupus erythematosus and/or congenital heart block. Generally, when patients have skin manifestations, they have no cardiac defects and vice-versa; however, in 10% of cases these manifestations may coexist. Other findings may include hematologic, hepatic and neurological abnormalities. This condition is caused by the transplacental passage of maternal autoantibodies against Ro (95%), La and, less frequently, U1-ribonucleoprotein (U1-RNP). The present case report describes four patients with clinical, histopathological and immunological findings compatible with neonatal lupus erythematosus, their treatment and progress.

Keywords: Cutaneous; Heart diseases; Lupus erythematosus, pediatrics

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Neonatal (LEN) es un desorden autoinmune caracterizado por la presencia de lesiones cutáneas y/o alteraciones de la conducción cardíaca en recién nacidos de madres con anticuerpos (acs.) anti Ro, anti La y/o excepcionalmente anti U1RNP. Las manifestaciones cutáneas y cardíacas coexisten sólo en el 10% de los pacientes.¹⁻⁴ Puede haber también compromiso hepático, hematológico y más raramente pulmonar, neurológico y gastrointestinal.

CASOS CLÍNICOS

PACIENTE N° 1

Niño de 3 meses con lesiones eritematosas, redondeadas, de bordes definidos, con centro más pálido en el rostro, los miembros superiores, de aspecto reticulado en miembros inferiores y dorso de 1 mes de evolución. Hepatoesplenomegalia (Figura 1).

Madre y abuela materna con diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico (LES)

Exámenes complementarios: Hb 10g/dl, Hto 30%, GPT 78 UI/L, C3 53 mg/dl y C4 3mg/dl, FAN+ 1/100, acs. anti Ro, anti La, anti Sm y anti U1RNP negativos.

Recebido em 02.03.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 15.03.10.

* El trabajo realizado en Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan – Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de Intereses: Ninguno / *Conflict of interest: None*

Apoyo Financiero: Ninguno / *Financial funding: None*

¹ Médica Pediatra - Médica del Curso superior de Dermatología Pediátrica da Universidad de Buenos Aires (UBA), Servicio de Dermatología Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" – Buenos Aires, Argentina.

² Médica pediatra, médica dermatóloga - Jefa de Residentes del Servicio de Dermatología Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" – Buenos Aires, Argentina.

³ Médica Dermatóloga, médica pediatra - Médica asistente del Servicio de Dermatología Hospital de pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" – Buenos Aires, Argentina.

⁴ Médica dermatóloga - Médica asistente del Servicio de Dermatología Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" – Buenos Aires, Argentina.

⁵ Médico dermatólogo - Jefe del Servicio de Dermatología Htal. de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" – Buenos Aires, Argentina.



FIGURA 1: Caso 1. Lesiones eritematosas redondeadas, de bordes definidos y centro pálido en región frontal y periocular

Estudio histopatológico: hiperqueratosis, atrofia epidérmica, vacuolización de queratinocitos basales e infiltrado difuso mononuclear en dermis superficial. Inmunofluorescencia directa (IFD): banda segmentaria dermoepidérmica de disposición granular fina IgG+ y C3+.

Valoración cardiológica normal.

Tratamiento: hidrocortisona 1% crema.

Resolución de las lesiones cutáneas, negativización del FAN y normalización del hepatograma a los 6 meses de vida.

PACIENTE N°2

Niña de 4 meses con lesiones eritematoescamosas de 1 mes de evolución, algunas ligeramente atróficas, de bordes policíclicos, en cuero cabelludo, cara, pabellones auriculares, región preesternal, miembros superiores e inferiores y dorso de manos



FIGURA 2: Caso 2. Lesiones eritematoescamosas, ligeramente atróficas, de bordes policíclicos en cara

(Figura 2). Palmas y plantas con lesiones purpúricas de aspecto vasculítico y erosiones en mucosa oral y reborde gingival.

Madre con LES de 10 años de evolución.

Exámenes complementarios: Hb 8,2 g/dl, Hto 25%, LDH 1092 UI/L, Coombs + en la madre y la niña, TGO 396 UI/L, TGP 239 UI/L, ESD 113 mm/h, Hipocomplementemia en madre e hija, FAN + 1/1000 patrón homogéneo en la niña y moteado en la madre, anti Ro y anti La positivos en ambas.

Estudio histopatológico: atrofia de la epidermis, vacuolización del estrato basal, infiltración linfocitaria dérmica y vasculitis de pequeños vasos. IFD negativa.

Valoración cardiológica normal.

Tratamiento: hidrocortisona 1% crema, resolviendo las lesiones cutáneas a los 10 días.

A los 6 meses de vida, lesiones residuales hipopigmentadas y levemente atróficas con resolución completa del compromiso hepático y hematológico.

PACIENTE N°3

Niño de 1 mes y medio con lesiones anulares de bordes eritematosos, sobreelevados, con centro claro, en cara, región preauricular, cuello, hombro y abdomen, esta última con centro atrófico de 15 días de evolución (Figura 3).

Madre con diagnóstico de LES.

Exámenes complementarios: Gb 13300/mm³, Hb 10g/dl, Hto29%, TGO 149 UI/L, TGP 96 UI/L, FAL 1141 UI/L, FAN + 1/1000 patrón moteado grueso en la madre y el niño, acs. anti Ro, anti DNA nativo y anti U1RNP positivos en la madre, anti Ro y anti La negativos en el paciente (el hospital no contaba con reactivos para anti U1RNP y anti DNA nativo).

Estudio histopatológico: epidermis aplanada,



FIGURA 3: Caso 3. Lesiones anulares, de bordes eritematosos sobreelevados, con centro pálido en región preauricular

vacuolización de los queratinocitos basales, membrana basal engrosada PAS+, infiltrado mononuclear perianexial. IFD negativa.

Valoración cardiológica normal.

Desaparición de las lesiones cutáneas al quinto mes de vida y del compromiso hepático al séptimo mes sin requerir tratamiento.

PACIENTE N°4

Niña de 3 meses con lesión eritematosa en anti-faz, pequeñas placas redondeadas, ligeramente atróficas en región temporooccipital bilateral y cuello y finas telangiectasias en su superficie (Figuras 4 y 5). En región genital, lesión eritematosa, atrófica, de bordes definidos de 2 meses de evolución.

Madre con alopecia cicatrizal, ojo seco, boca seca y anemia, sin diagnóstico de su enfermedad al momento de la consulta.

Exámenes complementarios: Hb 11,2g/dl, Hto 33%, TGO 265 UI/L, TGP 212 UI/L, FAL 927 UI/L, C3 54 mg/dl, C4 2 mg/dl, FAN + 1/1000 patrón moteado grueso y anti La positivo (paciente), FAN + 1/2000 patrón homogéneo y anti La y anti Ro positivos (madre)

Estudio histopatológico: capa córnea engrosada, epidermis adelgazada, intensa vacuolización de queratinocitos basales, en dermis infiltrado mononuclear difuso. Membrana basal engrosada (Figura 6). IFD negativa.

Valoración cardiológica normal.

Tratamiento: Hidrocortisona 1% tópico, Pimecrolimus 1%. Desaparición de las lesiones eritematosas a los 15 días y persistencia de lesiones atróficas con puntillado petequial en cuero cabelludo, normalizando las enzimas hepáticas a los 10 meses de vida.



FIGURA 4: Caso 4. Placas redondeadas, eritematosas, ligeramente atróficas, con telangiectasias en su superficie en región temporooccipital y cuello



FIGURA 5: Caso 4. Placas redondeadas, eritematosas, ligeramente atróficas, con telangiectasias en su superficie en región temporooccipital y cuello

Luego, a la madre de la paciente se le realizó diagnóstico de Síndrome (Sme.) de Sjögren.

DISCUSIÓN

El LEN se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas, defectos de la conducción cardíaca o ambos, en recién nacidos de madres con anti Ro, anti La y/o excepcionalmente anti U1RNP. Es una enfermedad poco frecuente, que afecta aproximadamente a 1:20000 recién nacidos vivos con predominio femenino (65%),⁵ aunque en nuestros pacientes no se vio esta tendencia. Se presenta en hijos de mujeres con diagnóstico de LES, Sme. de Sjögren u otras colagenopatías. Aproximadamente la mitad de las madres son asintomáticas al momento del diagnóstico, y sólo pre-

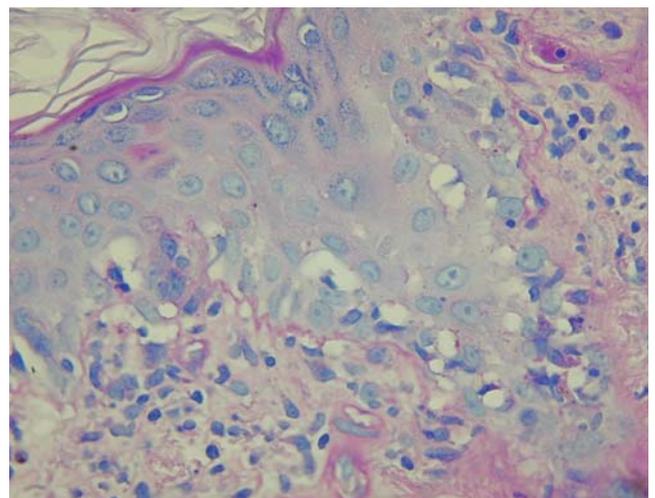


FIGURA 6: Técnica de PAS: Vacuolización de queratinocitos basales, membrana basal engrosada PAS+

sentan anti Ro positivos.^{2,3,6} En nuestros pacientes, tres de las madres tenían LES y a una de ellas se le diagnosticó Sme. de Sjögren.

La patogenía es aún desconocida, pero el pasaje transplacentario de autoanticuerpos, principalmente anti Ro (presentes en el 95% de los casos de niños con LEN y sus madres) es fundamental. La naturaleza transitoria de las manifestaciones coincidente con la desaparición de anticuerpos circulantes en el suero del niño tiende a confirmar esta hipótesis, así como las investigaciones realizadas en animales que han podido reproducir lesiones de LEN.^{3,7} El antígeno Ro se encuentra en piel, corazón, hígado, intestino, pulmones, cerebro y células hemáticas, tejidos mayormente afectados en el LEN. Los rayos ultravioletas y los estrógenos aumentan la expresión del antígeno Ro en la superficie del queratinocito.

Sin embargo, la presencia de autoanticuerpos es necesaria pero no suficiente para producir LEN. Incluso hay discordancia entre gemelos, por lo que se supone que existen factores desconocidos que hacen a algunos niños susceptibles ante la presencia de autoanticuerpos maternos.

Las lesiones cutáneas del LEN pueden ser congénitas (20%) o aparecer dentro de los primeros 3 meses de vida. Son placas eritemato-escamosas, con bordes sobreelevados y centro más claro, de disposición anular o policíclica que resuelven antes del año de vida. En la mayoría de los pacientes las lesiones se ubican en áreas fotoexpuestas (cara y cuero cabelludo), aunque cualquier parte del tegumento puede estar afectada. Es muy habitual y característico el eritema periocular, denominado en "ojos de mapache". Menos frecuentemente se observan lesiones purpúricas, atróficas, telangiectásicas y símil eritema multiforme.^{2,3,5,7-10} El tratamiento de las lesiones cutáneas consiste en fotoprotección, corticoides tópicos de baja potencia y eventualmente la utilización de láser en las telangiectasias residuales.

La alteración cardiológica característica del LEN es el bloqueo cardíaco de 3° grado, el cual se desarrolla en el segundo trimestre del embarazo y es de carácter permanente.¹¹ La bradicardia fetal es un signo de sospecha durante el embarazo, confirmándose a través de ecocardiografía fetal.^{3,7,12} La tasa de mortalidad de los lactantes con bloqueo cardíaco congénito (BCC) es de alrededor del 20% aún con la implantación de marcapasos, tratamiento requerido entre el 50

y el 100% de los casos.^{4,6,11,12,13}

El riesgo de compromiso cardíaco en el primer hijo de madre anti Ro positiva es del 1-2%, y el de recurrencia del mismo en un segundo hijo del 18%.¹⁴ Actualmente se estudia la eficacia de la inmunoglobulina endovenosa como profilaxis del BCC en embarazos de riesgo (madres que ya tienen hijos con LEN) y se sugiere el monitoreo con ecocardiografía fetal desde la semana 16 de gestación en toda madre con anti Ro positivo.^{11,14}

El compromiso hepático en el LEN (10% de los casos) se manifiesta más comúnmente como insuficiencia hepática, colestasis o aumento de transaminasas.¹¹ La totalidad de nuestros pacientes tuvo compromiso hepático con resolución espontánea.

Las manifestaciones hematológicas (10% de los casos) más frecuentemente descriptas son trombocitopenia, anemia, neutropenia o pancitopenia.¹¹

Todas estas alteraciones son casi siempre transitorias y leves.

Es excepcional el compromiso de otros órganos como pulmón y tubo digestivo.

Se ha investigado la posibilidad de que exista compromiso neurológico relacionado con LEN. Se publicaron trabajos en los que, a pacientes con LEN o hijos de madres con anti Ro positivo, se los estudió con neuroimágenes y con medición del perímetro cefálico; observándose mayor frecuencia de alteraciones que en la población sana.^{15,16}

Los diagnósticos diferenciales de las lesiones cutáneas son dermatitis seborreica, tinea corporis, psoriasis, dermatitis atópica, granuloma anular, acné neonatal, eritema multiforme, histiocitosis de células de Langerhans e infecciones congénitas.³

El diagnóstico de LEN se establece con hallazgos clínicos característicos y la identificación de los acs. ya citados en la madre y el niño. El estudio histopatológico de la piel es compatible con lupus cutáneo subagudo,¹¹ aunque en general no es necesario para confirmar el diagnóstico.¹³

El pronóstico de la enfermedad lo marca el compromiso cardíaco, ya que el restante de las manifestaciones son en su mayoría transitorias y auto resolutivas. Es indispensable el seguimiento a largo plazo de los pacientes, ya que tienen riesgo aumentado de desarrollar enfermedades autoinmunes en la infancia tardía o en la adultez.¹¹ □

REFERENCIAS

1. Lanoël A, Cervini B, Kobrin A, García Díaz R, Laterza A, Pierini AM, et al. Lupus eritematoso neonatal, a propósito de un caso. *Med Infant*. 2006;13:73-6.
2. Lee LA. Neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 1993;100:9S-13S.
3. Aparicio Español G, García Patos Briones V, Castells Rodellas A. Lupus eritematoso neonatal. *Piel*. 2002;17:353-9.
4. Palermo RH. Enfermedades que se transmiten a través de la placenta en Pueyo de Casabé ST, Valverde RA: *Dermatología Neonatal*. 1 ed. Buenos Aires; 2005. p.607-8.
5. Lee LA. Neonatal lupus erythematosus: clinical findings and pathogenesis. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9:52-6.
6. Silverman ED. Neonatal Lupus Erythematosus en Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2001. p.450-8.
7. McCauliffe DP. Neonatal lupus erythematosus: a transplacentally acquired autoimmune disorder. *Semin Dermatol*. 1995;14:47-53.
8. Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:107-10.
9. Cabrera HN, Kaminsky A, Braschiera VV. Lupus eritematoso neonatal. *Dermatol Argent*. 1997;3:141-4.
10. Berbert ALCV, Mantese SAO. Lúpus eritematoso cutáneo - Aspectos clínicos e laboratoriais. *An Bras Dermatol*. 2005;80:119-31.
11. García Díaz R, González MT, Craviotto R, Goldberg J, Pierini AM. Lupus eritematoso neonatal: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Arch Argent Dermatol*. 2000;50:141-7.
12. 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;137:674-80.
13. McCuiston CH, Schoch EP Jr. 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;70:782-5.
14. Friedman DM, Rupel A, Buyon JP. Epidemiology, etiology, detection, and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9:101-8.
15. Prendiville JS, Cabral DA, Poskitt KJ, Au S, Sargent MA. Central nervous system involvement in neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol*. 2003;20:60-7.
16. Boros CA, Spence D, Blaser S, Silverman ED. Hydrocephalus and macrocephaly: new manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57:261-6.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA / MAILING ADDRESS:

Maria Fernanda Perez

Godoy Cruz 3150 3 C. Ciudad autónoma de Buenos Aires. Argentina. 1425

E-mail: mfperez@fibertel.com.ar

Cómo mencionar este artículo/How to cite this article: Perez MF, de Torres ME, Buján MM, Lanoël A, Cervini AB, Pierini AM. Lupus eritematoso neonatal: reporte de cuatro casos. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):347-51.