

N. Nieto del Rincón, J.T. Ramos Amador,
I. Romero Blanco, J. Gómez-Reino
Carnota, F. Vanaclocha*, A. Martínez
Gutiérrez**

An Esp Pediatr 1997;47:311-314.

Lupus eritematoso neonatal

Introducción

El lupus eritematoso (LE) neonatal, fue descrito por primera vez por McCuiston y Schoch en 1954, en forma de alteración cutánea en un neonato cuya madre, años después, desarrolló LE sistémico.⁽¹⁾ Desde esta descripción inicial, se han comunicado varios casos, algunos en nuestro país,⁽²⁾ que han ido configurando el perfil actual de la enfermedad, que continúa siendo una entidad poco común. La incidencia estimada de la enfermedad, es, de 1 por cada 20.000 recién nacidos vivos.⁽³⁾ Las manifestaciones clínicas son variadas, destacando la afectación cutánea, la cardíaca y otras, menos constantes sistémicas, si bien la gravedad del cuadro viene determinada por la posibilidad de complicarse con bloqueo cardíaco congénito.

El cuadro clínico se cree que es producido por el paso transplacentario de anticuerpos de la madre al feto, siendo los anticuerpos anti-Ro los habitualmente implicados.⁽⁴⁾ Los anticuerpos anti-Ro son anticuerpos inespecíficos del tipo Ig G, que fijan el complejo proteico Ro/SSA, correspondiente a una ribonucleoproteína.⁽⁵⁾ Debido, a las posibles secuelas, en los niños diagnosticados y a las probables conectivopatías que las madres pueden desarrollar, se considera de gran importancia el diagnóstico correcto y el seguimiento de estos pacientes y sus madres. Presentamos el caso de un niño con diagnóstico de LE neonatal, con afectación cutánea y hematológica.

Caso clínico

Un varón de 6 semanas es remitido a nuestro Centro para estudio por presentar trombocitopenia desde el nacimiento y dermatopatía más hepatoesplenomegalia desde la 3ª semana de vida. El niño fue el primer hijo de unos padres sanos, no consanguíneos. La madre de 28 años tenía antecedentes de fotosensibilidad en cara y sintomatología compatible con vasculitis periférica, sin otras manifestaciones asociadas. El curso del embarazo fue no complicado, destacando en la historia un proceso febril (al parecer un catarro de vías altas) cercano al parto. Tras una gestación de 35 semanas y parto por cesárea, el niño tuvo

un peso de 1.920 g, precisando ingreso por enfermedad de membrana hialina que evolucionó favorablemente, requiriendo ventilación mecánica durante 48 horas. A las 36 horas de vida requirió exanguinotransfusión por ictericia (bilirrubina 15,7 mg/dl). Antes de la exanguinotransfusión, el niño tuvo un hematocrito de 47 y plaquetas de 62.000. En la analítica realizada tras la misma, se objetivó hemoglobina de 11,5 g/l y plaquetas de 26.000. Por este motivo se trató con una transfusión de plaquetas y posteriormente dos transfusiones de concentrado de hematíes por aumento de la anemia. Aunque el niño continuó con trombopenia, (50.000 y 100.000 plaquetas a los 10 y 45 días de vida respectivamente) no se evidenciaron signos de sangrado, por lo que no precisó tratamiento posterior. Desde la 3ª semana de vida se objetivó una moderada hepatoesplenomegalia coincidente con la aparición de un exantema facial. Este exantema consistió en lesiones maculopapulosas, no pruriginosas de aspecto anular, que se extendieron a región dorsal, cuello y miembros, incluyendo palmas y plantas, con escaso componente descamativo. La serología a infección connatal realizada al nacimiento mostró anticuerpos Ig G frente a rubéola, herpes simplex y citomegalovirus con Ig Ms negativas y serologías a lúes, hepatitis B y C negativas. La biopsia cutánea realizada a la 3ª semana de vida fue inespecífica, mostrando un infiltrado difuso en dermis papilar y reticular de células de aspecto macrofágico/histiocítico. En la pruebas complementarias realizadas a las 5 semanas de vida, presentó bilirrubina total 0,7 mg/dl; GGT: 875 UI/L; GOT 42 UI/L; GPT 34 UI/L, y fosfatasa alcalina 1.020 UI/L, con ecografía abdominal informada como normal. En la batería de anticuerpos realizadas a la madre y niño se objetivó ANA positivo, con patrón moteado (título 1/640 en la madre y 1/320 en el niño), con anti-DNA nativo, anti-RNP/Sm, Anti SC70 y Anti SSA/SSB negativos en ambos (realizado con técnica de Outcherlony). Debido a la negatividad de estos anticuerpos es remitido a nuestro centro para continuar estudio.

La exploración física al ingreso en nuestro hospital, a las 6 semanas de vida, revelaba un peso de 3.000 g (p3-p10), talla de 48 cm (p10), y perímetro cefálico de 32 cm (p3), temperatura de 37,2 °C (ax), y frecuencia cardíaca 144 lpm, con buen aspecto general, y lesiones eritematosas, que se aclaraban en la zona central y se localizaban en región facial, y tronco, incluyendo palmas y plantas (Fig. 1), acompañado de hepatomegalia de 3 cm y esplenomegalia de 3 cm, con resto de la exploración física normal, salvo pie zambo derecho. Las pruebas complementarias re-

Unidad de Niños Pequeños e Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. * Servicio de Dermatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. ** Servicio de Pediatría. Hospital General de Albacete.

Correspondencia: José Tomás Ramos Amador. Unidad de Niños Pequeños e Inmunodeficiencias. Planta 6ª A. Departamento de Pediatría. Hospital 12 de Octubre. Carretera de Andalucía. Km 5,400. Madrid 28041

Recibido: Noviembre 1996

Aceptado: Abril 1997



Figura 1. Lupus eritematoso subagudo. Lesiones anulares.

alizadas, figuran a continuación: estudio inmunológico normal, inmunoglobulinas normales, anticuerpos antiplaquetarios positivos (Ig M), ECG y ecocardiograma normales; complemento: C3, C4 y CH100 normales; ANA positivo a título de 1/80, patrón moteado, ENA positivo, Anti-RNP y Sm negativos, anti-DNA negativo, anti-Ro positivo (realizado por contraelectroforesis). Batería de autoanticuerpos realizados a la madre: ANA patrón positivo moteado a título de 1/2.560, ENA La/SSB positivo, anti-RNP negativo, anti-Sm negativo, anti-DNA negativo. El hemograma materno reveló una anemia macrocítica moderada (hemoglobina 10 g/dl, VCM 91) y plaquetas de 163.000/mm³, con VSG de 56. El estudio de HLA materno mostró A1, B8, B62, Bw 6, CW7; DR3, DR7, DR52/DR53 y DQ2. Por los hallazgos clínicos y analíticos citados, se llegó al diagnóstico de LE neonatal, con afectación cutánea y sistémica, pero sin clínica cardíaca (EEG y ecocardiograma normales).

El niño se ha mantenido asintomático durante el seguimiento con desaparición gradual de las lesiones cutáneas y remisión completa a los dos meses y medio de edad. La cifra de plaquetas se normalizó a los 4 meses y medio. A los 7 meses de edad los ANA y anticuerpos antiplaquetarios fueron negativos. A los

12 meses de edad el niño está asintomático con exploración física normal, y los anticuerpos anti-Ro son negativos. La madre se encuentra en la actualidad asintomática, en seguimiento en consulta de Reumatología.

Discusión

La incidencia estimada de esta enfermedad neonatal, es de 1 por cada 20.000 recién nacidos vivos.⁽³⁾ Sin embargo, son muchos más los casos de niños asintomáticos nacidos de madres con positividad para los anticuerpos anti-Ro. La prevalencia estimada de anticuerpos anti-Ro en mujeres donantes de sangre, entre 20 y 45 años, se cifra en torno al 0,5%.^(6,7)

Los hijos de madre con LE subagudo o LE sistémico tienen manifestaciones clínicas a menudo transitorias. Alrededor de la mitad de los niños afectados tienen manifestaciones cutáneas, siendo más frecuente en niñas. Otro 50% presentan afectación cardíaca, ésta sin preferencia entre sexos, y un 10% tienen ambas lesiones (cutánea y cardíaca). Respecto a las manifestaciones sistémicas, aparecen en un 15% de los casos, y pueden ser muy variadas, incluyendo anemia hemolítica, leucopenia, trombopenia,⁽³⁾ o hepatitis neonatal.⁽⁸⁾ Las lesiones cutáneas aparecen al nacimiento en un 60-70% de los casos, o bien en las primeras semanas de vida, y desaparecen habitualmente entre el 6º y 12º mes. En general, evolucionan a la curación sin cicatrización, pero pueden dejar como secuelas hipopigmentación, telangiectasias o atrofia.⁽³⁾ El bloqueo cardíaco suele ser completo y detectado al nacimiento o intraútero, si bien se han descrito casos de bloqueo incompleto de manifestación postnatal.⁽⁹⁾ Otras manifestaciones como la hepatoesplenomegalia o la trombopenia suelen aparecer a las pocas semanas de vida y son de curso transitorio. Nuestro paciente presentó una hepatoesplenomegalia con transaminasas normales, y discreto aumento de GGT y fosfatasa alcalina, con ecografía abdominal normal a las 6 semanas de vida. Si bien no puede establecerse una asociación definitiva entre estos hallazgos con el LE neonatal, es probable que la hepatoesplenomegalia transitoria haya sido debida al mismo, como se describe en la literatura.⁽³⁾ Aunque ha sido descrita la afectación respiratoria, en forma de neumonitis, no se ha podido demostrar definitivamente una asociación con el LE neonatal.⁽³⁾ Del mismo modo tampoco existe una relación clara del LE neonatal con la prematuridad.⁽³⁾ Por tanto, pensamos que la existencia de prematuridad y enfermedad de membrana hialina en nuestro paciente no guarda relación con el LE neonatal.

La patogenia del LE neonatal se relaciona con los, ya citados, anticuerpos anti-Ro, aunque se han descrito casos con anti-Ro negativos y positividad de otros anticuerpos, como anti-U₁RNP.⁽¹⁰⁾ Hoy se conocen varios tipos de anticuerpos, con implicación en la patogénesis del LE neonatal. El más constante en su presentación es el anti Ro/SSA, seguido del anti La/SSB en el 30% de los casos con positividad para anti-Ro, y en tercer lugar, los anti U₁RNP, presentes en el 15% de sueros anti-Ro. Los anticuerpos anti-Ro han sido encontrados en biopsias de tejidos fetales afectados,⁽³⁾ y aunque esto va a favor de su implicación patogénica, no explica por qué la mayoría de hijos

de madres anti-Ro (+), son asintomáticos, ni tampoco los diferentes patrones clínicos entre los niños afectados, ni la inexistencia de enfermedad en la mitad de las madres al diagnóstico de la enfermedad en el niño. Los estudios genéticos muestran que el haplotipo HLA-DR3, es más frecuente entre las madres con anticuerpos anti-Ro cuyos hijos están afectados.⁽¹¹⁾ Esta particular configuración de HLA, podría, en hipótesis, facilitar el reconocimiento de la proteína Ro/SSA, por los linfocitos, con la subsiguiente síntesis de anticuerpos y posterior depósito tisular.⁽³⁾ Los esteroides sexuales, podrían explicar la diferencia en la incidencia de dermatopatía entre niñas y niños, y al estar presentes en igual cantidad en el período de vida intrauterino, durante el cual se forma el tejido de conducción cardíaco, justificaría la ausencia de diferencias entre sexos para el bloqueo cardíaco.⁽³⁾ Por otro lado, se investigan en la actualidad diferencias en los patrones de anticuerpos, en cuanto a cantidad y afinidad que expliquen las distintas presentaciones clínicas.⁽⁴⁾

Para la detección de anticuerpos anti-Ro, se consideran idóneas aquellas técnicas que emplean el antígeno como proteína en conformación nativa u original, realizándose habitualmente ELISA o técnicas de inmunodifusión, como en nuestro paciente. Estas técnicas son más sensibles que otras tradicionalmente utilizadas como la doble difusión de Ouchterlony.⁽¹²⁾ Esta circunstancia podría explicar por qué los anticuerpos anti-Ro resultaron negativos en el hospital donde nació el niño, siendo posteriormente positivos con técnica de inmunoelectroforesis en nuestro hospital.

Los hallazgos histológicos, que muestran habitualmente daño de las células basales epidérmicas con infiltrado mononuclear en dermis superficial, son inespecíficos, y no deberían constituir el pilar fundamental del diagnóstico, sirviendo sólo de apoyo o confirmación a una clínica compatible y serología positiva.

El pronóstico para los pacientes con LE neonatal es bueno si no presentan afectación cardíaca. La mayoría de la manifestaciones clínicas se resuelven al tiempo que desaparecen los anticuerpos maternos, y rara vez requieren tratamiento.⁽³⁾ En caso de padecer bloqueo cardíaco, el 50% de ellos son asintomáticos, y la otra mitad es tratada con marcapasos.⁽³⁾ Un 10% de este segundo grupo evoluciona mal, posiblemente por miocardiopatía coexistente.⁽³⁾ Los niños afectados, parecen tener un riesgo mayor de desarrollar conectivopatías en el futuro, si bien este aspecto no ha sido aún claramente definido.^(13,14) También existe esta posibilidad para las madres que se encuentran asintomáticas en el parto, y en general, si esto ocurre, suelen ser formas leves de conectivopatía.⁽¹⁵⁾ Algunos autores sugieren que la primera manifestación clínica de conectivopatía en la madre sería precisamente el tener un hijo afecto de LE neonatal.⁽⁶⁾ Por lo tanto, estas madres requieren un seguimiento para detectar posibles nuevas manifestaciones de conectivopatías. Una posible pista diagnóstica en estas madres podría ser la fotosensibilidad tras la exposición a luz solar o luz ultravioleta, como la madre de nuestro paciente. Un 50% de las madres tiene signos o síntomas de conectivopatía en el momento del parto. Algunas madres se encuentran asintomáticas, y la detección de anticuerpos

anti-Ro se realiza tras el diagnóstico en el niño. La evolución a largo plazo de estas madres se desconoce. Se han descrito casos que han evolucionado a diversas conectivopatías, que incluyen LE sistémico, síndrome de Sjögren, o vasculitis leucocitoclástica, mientras que otras mujeres pueden permanecer asintomáticas hasta 35 años después de la detección de los anticuerpos.⁽⁶⁾

El tratamiento de las lesiones cutáneas es generalmente conservador, pues evolucionan por sí mismas a la curación. Debe evitarse la exposición al sol y en algunos casos se utiliza corticoterapia tópica, no siendo necesarios los esteroides sistémicos. El manejo de la patología cardíaca, consiste en vigilancia para los casos asintomáticos, implantación de marcapasos en los que presenten clínica de bloqueo, y tratamiento parenteral con esteroides en los casos de peor evolución. Las manifestaciones hematológicas son habitualmente leves y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. En las madres conocidas de alto riesgo por positividad de anticuerpos anti-Ro o antecedentes de hijo previo afectado se debe monitorizar la función cardíaca fetal y los niveles de anticuerpos maternos. Existe escasa experiencia en tratar a la madre con esteroides o/y plasmaféresis, pero estas alternativas terapéuticas deben valorarse en casos seleccionados.⁽¹⁶⁾

Es importante para el consejo genético conocer que el riesgo estimado de volver a tener otro hijo afecto es de un 25 %, y en caso de producirse este evento, las manifestaciones clínicas suelen coincidir con las del primer hijo.⁽³⁾

Bibliografía

- 1 McCuiston CH, Schoch EP. Possible discoid lupus erythematosus in a newborn infant: report of a case with subsequent development of chronic systemic lupus erythematosus in mother. *Arch Dermatol* 1954; 782-785.
- 2 Fonseca E, Contreras F, García Frías E, Carrascosa MC. Neonatal lupus erythematosus with multisystemic organ involvement preceding cutaneous lesions. *Lupus* 1991; 1:49-50.
- 3 Lee LA. Neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1993; 100:9S-13S.
- 4 Lee LA, Frank MB, Mc Cubbin VR, Reichlin R. Autoantibodies of neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1994; 102:963-966.
- 5 Fritzler MJ, Pauls JD, Kinsella TD, Bowen TJ. Antinuclear, anticytoplasmic and anti-Sjögren's syndrome antigen A (SSA/Ro) antibodies in female blood donors. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 36:120-128.
- 6 Simmonds-O'Brien E, Chen S, Watson R, et al. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: A 10-year follow-up. *Medicine* (Baltimore) 1995; 74:109-130.
- 7 Lee LA. Neonatal lupus liver disease. *Lupus* 1993; 2:333-338.
- 8 McCarron DP, Hellman DB, Traill ThA, Watson R. Neonatal lupus erythematosus syndrome: Late detection of isolated heart block. *J Rheumatol* 1993; 20:1212-1214.
- 9 Franco HL, Watson WL, Tan ER, Peebles G, Forstot SL, Kohler PF. Association of antibodies to sicca syndrome antigens in newborns with lupus erythematosus and their mothers. *Clin Res* 1980; 28:134A.
- 10 Dugan EM, Tunnessen WW, Honig PJ, Watson RM. U1RNP antibody-positive neonatal lupus. A report of two cases with immunogenetic studies. *Arch Dermatol* 1992; 128:1490-1494.

- 11 Provost TT, Watson R. Anti-Ro (SS-A) HLA-DR3-positive women . The interrelation between some ANA negative, SS, SCLE, and NLE mothers and SS/LE overlap female patients. *J Invest Dermatol* 1993; **100**:14-20.
- 12 Klein J. Lymphocytes activation substances. In Immunology. The science of self and non-self discrimination. Wiley-Interscience publication (ed), Toronto 1982; 347-417.
- 13 Fox RJ, McCuiston CH, Schoch EP. Systemic lupus erythematosus. Association with previous neonatal lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1979; **115**:340.
- 14 Jackson R, Gulliver M. Neonatal lupus erythematosus progressing into systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1979:81-86.
- 15 Mc Cune AB, Weston WL, Lee LA. Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987;**106**:518-523.
- 16 Buyon JP, Swersky SH, Fox HE, Bierman FZ, Winchester RJ. Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; **30**:40-49.