

<u>Abstract</u>	<u>3</u>
<u>Resumo</u>	<u>4</u>
<u>Introdução</u>	<u>5</u>
<u>Epidemiologia</u>	<u>6</u>
<u>Apresentações clínicas do LEN</u>	<u>7</u>
<u>Fisiopatologia do LEN</u>	<u>16</u>
<u>Diagnóstico e <i>Follow-up</i> na gravidez</u>	<u>25</u>
<u>Factores preditivos de lesão cardíaca no LEN</u>	<u>28</u>
<u>Tratamento das lesões cardíacas</u>	<u>31</u>
<u>Recomendações terapêuticas nas lesões extra-cardíacas</u>	<u>35</u>
<u>Prognóstico do recém-nascido</u>	<u>36</u>
<u>Prognóstico materno</u>	<u>38</u>
<u>Conclusão</u>	<u>40</u>
<u>Referências bibliográficas</u>	<u>42</u>
<u>Agradecimentos</u>	<u>51</u>

Neonatal lupus erythematosus is a rare disease that can affect different organs, mainly the skin and heart. In asymptomatic pregnant women or with autoimmune pathology who carry antibodies directed to Ro, La and RNP, the transplacental passage of these autoantibodies after the 16th week of gestation may cause transient lesions in the skin or other organs. The majority regress as the maternal antibodies are cleared from the circulation, except for heart lesions where fibrosis can induce definitive lesions. Although the importance of these antibodies in the pathophysiology of neonatal lupus is well recognized, their presence is not sufficient for the development of the disease and other factors, such as fetal and environmental factors, must be recognized. Clinically, the disease represents a challenge, because the manifestations considered related with the disease are diverse (skin, heart, hepatobiliary, hematologic and neurologic involvement) and in some a causal association is not apparent. Most are benign and limited and many times are unrecognized. Atrioventricular block is an exception because it carries a significant mortality and morbidity, emphasizing the value of an early diagnosis. The presence of the disease can bear a higher risk of autoimmune disease in the child and its mother when asymptomatic. Currently, the main focus of the investigation of neonatal lupus erythematosus lies on the search for reliable markers that predict the specific involvement of fetal organs and the search for a safe and effective treatment to prevent definitive lesions.

Key words: Neonatal lupus erythematosus, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, skin, congenital heart block

O lúpus eritematoso neonatal é uma doença rara que pode afectar vários órgãos, mas sobretudo a pele e o coração. Em mulheres grávidas assintomáticas ou com patologia auto-imune que cursem com anticorpos dirigidos aos antígenos Ro, La e RNP, a passagem transplacentar destes auto-anticorpos após a 16ª semana de gestação pode causar lesões transitórias na pele ou noutros órgãos. A maioria das lesões regridem à medida que estes anticorpos são eliminados da circulação, excepto no coração onde a fibrose pode induzir lesões definitivas. Apesar da importância desses anticorpos na fisiopatologia do lúpus neonatal ser reconhecida, a sua presença por si só não é suficiente para o desenvolvimento da doença, havendo necessidade de identificação de outros factores, nomeadamente factores fetais e ambientais. Clinicamente, o lúpus eritematoso neonatal representa um desafio, pois as manifestações clínicas que se julgam estar associadas à doença são variadas (envolvimento cutâneo, cardíaco, hepático, hematológico e neurológico) e a associação causal nalgumas delas não é clara. A maioria das lesões são benignas e limitadas, levando a que muitas vezes passem despercebidas. O bloqueio aurículo-ventricular é uma excepção, pois determina mortalidade e morbidade significativas, realçando a importância de um diagnóstico precoce. A presença de doença pode condicionar um aumento do risco futuro de patologia auto-imune quer na criança, quer nas mães assintomáticas. Actualmente, o foco da investigação do lúpus eritematoso neonatal reside na busca de marcadores fidedignos que permitam prever o envolvimento específico de órgãos fetais e na busca de um tratamento profilático eficaz e seguro para prevenir as lesões irreversíveis.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso neonatal, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, pele, bloqueio cardíaco congénito

O Lúpus eritematoso neonatal (LEN) é uma doença rara e a sua identificação é relativamente recente. Foi descrito pela primeira vez, em 1954, pelos dermatologistas McCuiston e Schoch, após a identificação de uma criança com lesões cutâneas semelhantes ao lúpus eritematoso discóide. Na sequência do desenvolvimento posterior de lúpus eritematoso sistémico (LES) na mãe da criança, foi conjecturada a possibilidade de existência de um agente etiológico transmitido da mãe para o feto. Em 1981, os anticorpos anti-Ro/SSA foram identificados por Provost e colaboradores como sendo os agentes etiológicos prováveis (Lee, 2009), pois estes anticorpos estão presentes em 95% dos casos de LEN (Perez et al. 2011). Posteriormente, os anticorpos anti-La/SSB foram também implicados na patogénese da doença (Buyon et al, 1987).

O nome da doença advém das semelhanças clínicas e histopatológicas das lesões cutâneas com o lúpus eritematoso sub-agudo (LESA). Apesar da designação atribuída, o LEN é caracterizado por um envolvimento multi-sistémico podendo ser causa de bloqueio aurículo-ventricular congénito (BAVC) e de alterações hepáticas, no sistema nervoso central (SNC) ou no sistema hematológico.

O LEN é uma doença aloimune, pois tem como etapa fisiopatológica essencial a passagem transplacentar de anticorpos maternos para a circulação fetal. As mães podem ter doença auto-imune reconhecida ou serem assintomáticas. A raridade e a variabilidade na expressão clínica da doença constituem um desafio à compreensão da sua fisiopatologia e limitam a realização de estudos que permitam elaborar um plano diagnóstico e um plano terapêutico eficazes, ou pelo menos consensuais.

O LEN é uma doença rara e a sua prevalência não é conhecida. Isto deve-se em parte às diferentes formas de apresentação da doença e às múltiplas especialidades que lidam com a doença, como a dermatologia, cardiologia, pediatria, obstetrícia, entre outras.

O LEN poderá ter uma predominância étnica: 76% das crianças afectadas num estudo eram de raça caucasiana apesar de, curiosamente, o LES ser mais prevalente nas minorias étnicas (Buyon et al, 1998). De salientar que o predomínio caucasiano observado não pode ser explicado pela localização geográfica ou acesso a cuidados médicos, conferindo maior credibilidade aos resultados encontrados. Além disso, deve-se ter também em consideração que a presença de LEN num recém-nascido não é sinónimo de lúpus eritematoso materno. De facto, alguns estudos mostram que a maioria das mães é assintomática no momento do parto e que apenas cerca de 33% têm doença do tecido conectivo ou doença auto-imune indiferenciada (Press et al, 1996).

Mesmo as formas predominantes de apresentação do LEN parecem ter variações geográficas. Em países asiáticos, como a Tailândia, Japão, China e Coreia do Sul, a incidência de BAVC em crianças com LEN é inferior à incidência nas crianças caucasianas que se estima entre 28 a 50% (Kobayashi et al, 2009; Yang et al, 2010; Wei Sun et al, 2010; Lee et al, 2011; Venkatesan et al, 2011).

Uma revisão da *US National Neonatal Lupus Registry* encontrou prevalências da doença cutânea semelhantes em ambos os sexos, sendo 59% das crianças do sexo feminino e as restantes do sexo masculino (Buyon and Clancy, 2003). O BAVC não apresenta predomínio masculino ou feminino, estimando-se uma distribuição no sexo feminino de 50-52%.(Buyon et al, 1998; Buyon and Clancy, 2003).

Como referido, o LEN pode envolver o tegumento cutâneo, o coração, o fígado, o sistema hematológico e o sistema nervoso central. No LEN é comum a afecção de apenas um órgão, mas qualquer combinação de órgãos pode ocorrer.

As manifestações cutâneas do LEN são as que lhe dão o nome, uma vez que são clinicamente consistentes com o lúpus eritematoso cutâneo e, mais caracteristicamente, o LESA (Peñate et al, 2009).

Lesões cutâneas

Provavelmente, a prevalência de LEN cutâneo é frequentemente subestimada, dada a subtileza dos sinais apresentados ou dada a sua confusão com outras lesões cutâneas neonatais. Há registo de uma prevalência de manifestações cutâneas em crianças com LEN rondando os 16 a 37% (Cimaz et al. 2003; Venkatesan et al. 2011). Contudo, em países asiáticos é possível encontrar valores incrivelmente maiores (Kobayashi et al, 2009; Yang et al, 2010; Wei Sun et al, 2010; Lee et al, 2011). Na China, por exemplo, um estudo revelou que 95% das crianças apresentavam manifestações cutâneas e apenas 13% apresentavam alterações cardíacas.

Em 23% dos doentes, as lesões cutâneas do LEN estão presentes ao nascimento, mas mais frequentemente surgem poucas semanas após. Tendem a desaparecer concomitantemente com a depuração dos anticorpos maternos da circulação da criança, resolvendo em média em 17 semanas (Neiman et al, 2000).

Os achados cutâneos do LEN são variáveis mas, caracteristicamente, as lesões cutâneas consistem em máculas (57% dos casos) ou em pápulas/placas eritematosas (42% dos casos), frequentemente anulares, podendo acompanhar-se de descamação fina. A exposição às radiações solares exacerba ou é um factor iniciador das lesões cutâneas em 67% das crianças.

Apesar de qualquer parte do corpo poder ser afectada, há uma distribuição preferencial pela face, sobretudo pela região periorbitária, perinasal e couro cabeludo (fig.1 e 2). O envolvimento periocular faz lembrar a presença de óculos ou máscara ou confere o aspecto característico em olhos de mocho ou guaxinim. Esta distribuição deve sempre levar à suspeita do diagnóstico de LEN (Neiman et al, 2000). Lesões atróficas (fig.1 e 2), erosões e alopecia estão descritos na literatura, mas são achados raros (Monari et al, 2008; Crowley and Frieden 1998), assim como as localizações palmo-plantares ou generalizadas (Laurinaviciene et al, 2011). Apesar do carácter transitório da maioria das lesões, algumas podem persistir deixando como lesões residuais telangiectasias, hipopigmentação e lesões atróficas e cicatriciais (Monari et al, 2008; Perez et al, 2011). Estas são, no entanto, pouco frequentes. As telangiectasias, resultantes da dilatação anormal dos vasos superficiais da derme, apesar de serem mais frequentes em áreas previamente afectadas pelas lesões inflamatórias do LEN, podem ocorrer em áreas não afectadas (Spalding et al, 2007). Telangiectasias foram também encontradas no cólon sigmóide em crianças com LEN, apresentando-se sob a forma de hemorragias gastrointestinais, com provas de coagulação normais (Laurinaviciene et al, 2011).

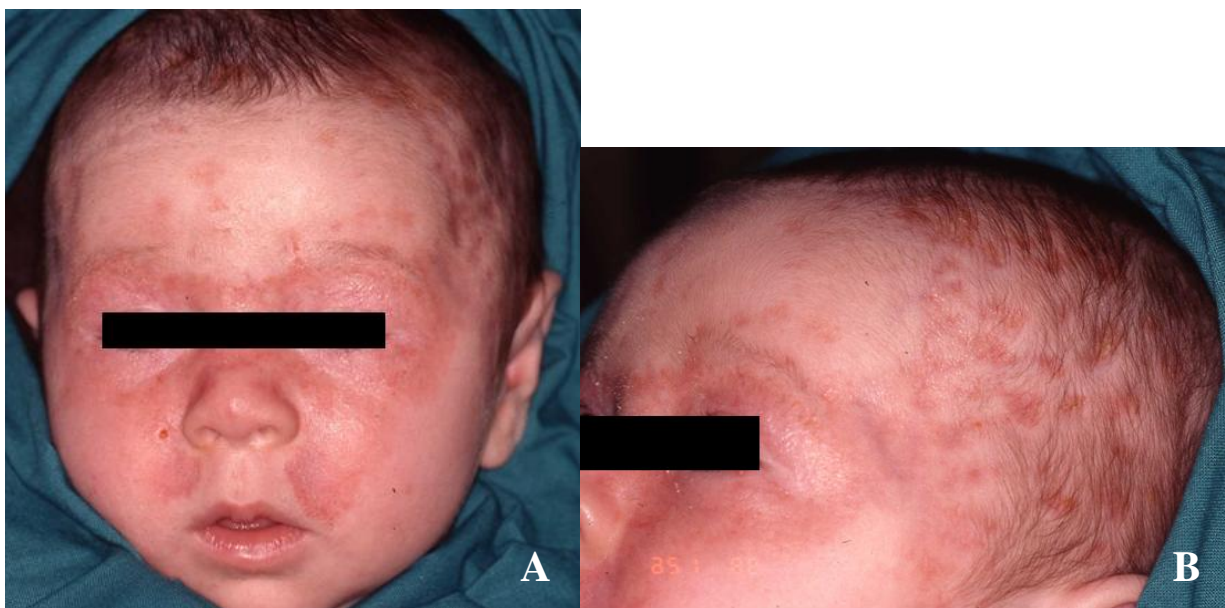


Fig. 1 – Recém-nascido do sexo feminino, com 11 semanas, diagnosticado com LEN. **A, B)** Lesões cutâneas perioculares e perinasais, irregulares, conferindo o aspecto característico em olhos de mocho. Apresenta, também, lesões atróficas nas regiões temporais. (arquivo do Serviço de Dermatologia HUC)



Fig. 2 – O mesmo recém-nascido da fig.1 com 15 semanas. **A, B)** É visível uma discreta melhoria das lesões cutâneas e persistência das lesões atróficas na região temporal. (arquivo do Serviço de Dermatologia HUC)

O envolvimento de outros sistemas, também pode ter tradução dermatológica; deste modo púrpura sugere trombocitopenia e icterícia pode ser secundária a envolvimento hepático.

A histopatologia do LEN cutâneo caracteriza-se por degenerescência hidrópica dos queratinócitos da camada basal, atrofia epidérmica e infiltrado linfocítico dérmico perivascular (Peñate et al, 2009) (fig.3) e a imunofluorescência directa, tal como no LESA pode evidenciar depósitos de imunoglobulinas e de complemento na junção dermo-epidérmica (Laurinaviciene et al, 2011) (fig. 4).

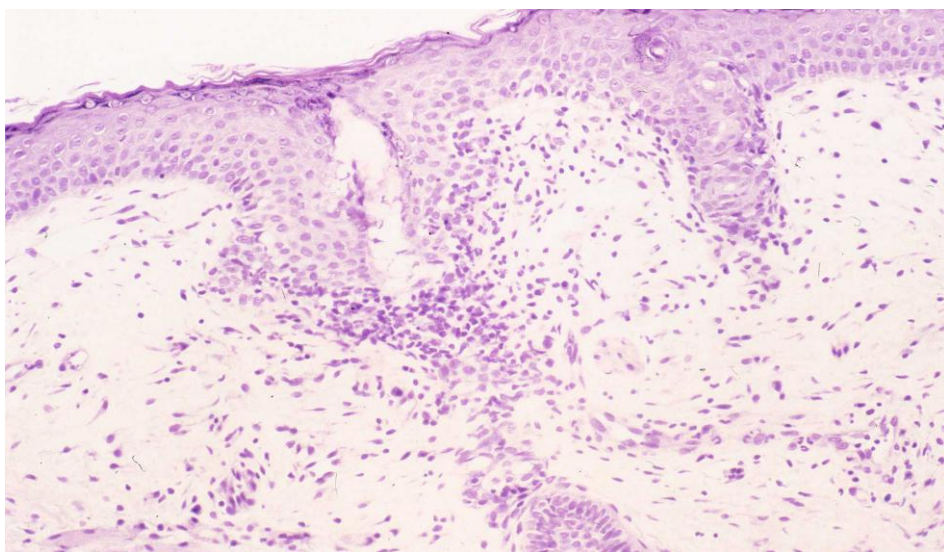


Fig. 3 – Biópsia das lesões cutâneas evidenciado um infiltrado linfocitário dermo-epidérmico com predomínio perifolicular e degenerescência vacuolar das células basais da epiderme. (arquivo do Serviço de Dermatologia HUC)

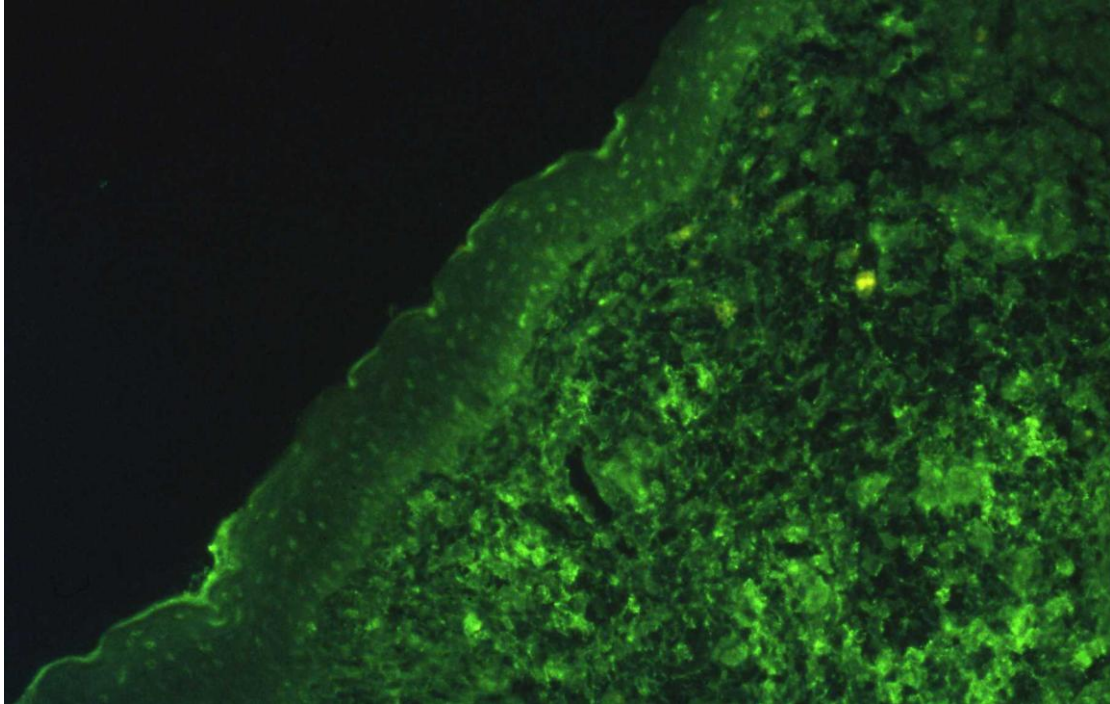


Fig. 4 - Imunofluorescência directa com depósitos de IgG nos núcleos dos queratinócitos. (arquivo Serviço de Dermatologia HUC).

Anomalias cardíacas e alterações da condução cardíaca

Muita importância tem sido atribuída à investigação das alterações cardíacas do LEN, não só porque em muitos estudos as manifestações cardíacas são as mais frequentes, mas também pela sua gravidade e carácter irreversível. Além do sistema de condução, com evolução para bloqueio AV, outras estruturas cardíacas (endocárdio, miocárdio ou sistema valvular) podem ser afectadas por efeito directo dos anticorpos ou secundariamente às lesões do sistema de condução ou seu tratamento. O BAVC, a mais conhecida e estudada manifestação do LEN, é potencialmente fatal. A incidência de BAVC em grávidas com anticorpos anti-Ro/SSA e com diagnóstico já conhecido de LES ou outra doença do tecido conectivo é estimada entre 2 a 5% (Brucato et al, 2001; Brucato et al, 2002; Cimaz et al, 2003; Jaeggi et al, 2010).

Os bloqueios cardíacos incompletos podem progredir para bloqueios mais avançados, mesmo quando já não há anticorpos maternos circulantes (Askanase et al, 2002). Podem

também manter-se estáveis ou resolver espontaneamente ou após tratamento (Askanase et al, 2002; Friedman et al, 2008; Jaeggi et al, 2011).

Algumas crianças com BAVC desenvolvem também miocardiopatias difusas em cerca de 5 a 10% dos casos, por vezes, mesmo após a introdução precoce de pacemakers. Não se sabe se o desenvolvimento destas miocardiopatias estarão na origem de sequelas da doença *in utero* e/ou se estarão associadas a taquicardia induzida pelos próprios pacemakers (Moak et al, 2001).

O BAVC também pode estar associado a fibroelastose endocárdica, uma doença rara e, geralmente, fatal, que tal como as miocardiopatias, pode surgir mesmo após a introdução de pacemakers (Nield et al, 2002a). A sua incidência no LEN não é conhecida. Sabe-se que mesmo em crianças com anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB estas lesões endocárdicas podem surgir na ausência de BAVC, estando nestes casos, provavelmente associadas a miocardite fetal ou neonatal lúpica por deposição de anticorpos no miocárdio (Nield et al, 2002).

Num estudo, a análise electrocardiográfica de 21 recém-nascidos com títulos positivos de anti-Ro/SSA, detectou um intervalo QT longo (>440 mseg) em 43% dos recém-nascidos (Cimaz et al, 2000). Estas alterações podem estar presentes mesmo na ausência de BAVC e, geralmente, são reversíveis. O prolongamento do intervalo QT corrigido é independente do perfil serológico, da doença materna e do tratamento instituído durante a gravidez (Gerosa et al, 2007).

A bradicardia sinusal com resolução espontânea em poucas semanas também está descrita na literatura (Brucato et al, 2001).

Cardiopatias estruturais foram encontradas em crianças com BAVC auto-imune e incluem: persistência do canal arterial, defeitos septais auriculares e ventriculares, displasia e estenose da válvula pulmonar, hipoplasia do ventrículo direito, displasia polivalvular com nódulos nas válvulas tricúspide e pulmonar e fusão das cordas tendinosas da válvula tricúspide

com o endocárdio do ventrículo direito (Buyon et al, 1998). Estas cardiopatias não são causa conhecida de BAVC.

Alterações Hematológicas

As anormalidades hematológicas presentes no LEN consistem em anemia hemolítica, neutropenia e trombocitopenia e estão presentes em cerca de 27% dos pacientes, não estando a doença associada a alterações da contagem do número de linfócitos. Estas alterações são mais frequentes no primeiro e segundo meses de vida. Tais como as lesões hepáticas, as alterações hematológicas são frequentemente transitórias e benignas (Cimaz et al, 2003). Apesar da trombocitopenia ser frequentemente assintomática, há casos de hemorragia gastrointestinal devida a trombocitopenia severa (Neiman et al, 2000).

Especula-se que o mecanismo patogénico da neutropenia envolva uma ligação directa dos anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB à membrana celular dos neutrófilos e plaquetas, com conseqüente toxicidade (Kanagasegar et al, 2002).

Alterações Hepáticas

As manifestações hepáticas, tal como as cutâneas, são provavelmente subestimadas. A taxa de ocorrência varia de 10 a 29% (Lee et al, 2002; Cimaz et al, 2003; Venkatesan et al, 2011). A elevação das enzimas hepáticas é transitória e, vulgarmente, ocorre por volta dos 2-3 meses de vida, mas pode ocorrer logo na primeira semana de vida (Cimaz et al, 2003; Shahian et al, 2010).

Quando há envolvimento hepático, 3 variantes clínicas principais foram observadas. A maioria dos pacientes são assintomáticos e apenas apresentam elevação das provas hepáticas (geralmente, aminotransferases). Outros poderão apresentar, durante as primeiras semanas de vida, colestase com elevação da bilirrubina conjugada e ligeira ou nenhuma elevação das

aminotransferases. A variante clínica mais grave consiste na insuficiência hepática severa que pode ocorrer mesmo *in utero* ou no período neonatal, apresentando, com frequência, um fenótipo de armazenamento de ferro, a hemocromatose neonatal (Lee et al, 2002)

Estes fenótipos são os mais frequentemente observados, no entanto, outros podem ocorrer como, por exemplo, hepatite colestática severa (Wei Sun et al, 2010). Pode ainda ocorrer esplenomegália, mas esta é infrequente (Scheker et al, 2003; Perez et al. 2011).

Alterações neuro-psiquiátricas

Anormalidades do SNC em exames imagiológicos foram identificadas em crianças com LEN. A investigação destas anormalidades em 10 crianças com LEN encontrou alterações na tomografia computadorizada (TC) cerebral em 9 e alterações na ultrassonografia cerebral (US) em 6 (Prendiville et al, 2003). As alterações à TC incluíram alterações da substância branca, calcificações dos gânglios da base e aumento das dimensões dos ventrículos e espaços subaracnoideus. A presença de quistos subependimais foi o achado mais frequente na US.

Vasculopatia dos vasos gânglio-talâmicos também está descrita (Cabañas et al, 1996), mas em nenhum dos casos observados foi observada progressão da doença, embora não se possam excluir complicações tardias.

Um outro estudo alertou para o facto de que crianças cujas mães apresentam positividade para anticorpos anti-Ro/SSA podem desenvolver macrocefalia (Boros et al, 2007). Nesse estudo, a incidência mais elevada de macrocefalia ocorreu entre os 12 e os 24 meses de idade, sendo que cerca de metade dos casos foram transitórios e sem sequelas. As crianças que apresentaram aumento da circunferência craniana foram sujeitas a TC e US e 8% foram diagnosticadas com hidrocefalia. Um dos casos de hidrocefalia necessitou de intervenção neurocirúrgica.

Apesar destes achados, não se sabe qual a repercussão das anormalidades neurológicas na clínica ou na performance neurológica futura dos doentes com LEN. Contudo, foi encontrada uma prevalência maior de alterações neuropsiquiátricas em crianças com LEN incluídas no *National Research Registry for Neonatal Lupus* (Askanase et al, 2010). A prevalência foi, sobretudo, superior nas crianças que apresentavam títulos mais elevados de anticorpos anti-Ro/SSA. É de referir algumas limitações inerentes ao estudo, a mais importante das quais relacionada com o facto da obtenção dos dados ter sido efectuada através de entrevistas telefónicas ou registos médicos anteriores.

Outras manifestações

Além das manifestações previamente apontadas, outras têm sido descritas, no entanto, persistem algumas dúvidas da sua associação com o LEN. Na literatura chinesa estão descritos em crianças com LEN dois casos de proteinúria, um dos quais com aumento dos níveis séricos de creatinina, e um caso de hipoglicémia (Wei Sun et al, 2010). A presença de hemangiomas mucocutâneos e viscerais generalizados (Spalding et al, 2007) e, mais recentemente, a atrofia major unilateral do músculo peitoral (Mondal et al, 2011) também foram identificados em crianças com LEN.

A condrodisplasia punctata, uma doença rara caracterizada por calcificações punctiformes das epífises, foi encontrada em recém-nascidos de mães com LES ou outras doenças do tecido conectivo (Austin-Ward et al, 1998; Tim-aroon et al, 2011). Desde o primeiro relato da doença em crianças com LEN até hoje, já estão registados 19 casos de condrodisplasia punctata, a maioria em crianças de mães com LES e com predomínio no sexo masculino (*ratio* sexo masculino/sexo feminino: 2,17) (Tim-aroon et al, 2011). Foi sugerido que o mecanismo fisiopatológico da doença pudesse estar relacionado com a interferência numa proteína ligadora de cálcio durante o período de desenvolvimento ósseo, de modo

semelhante ao que acontece quando a doença é provocada por agentes teratogénicos como os anticoagulantes orais (Tim-aroon et al, 2011). Curiosamente, experiências *in vivo* concluíram que a ligação de anticorpos anti-La/SSB é específica das células apoptóticas de tecidos fetais como o coração, a pele e o fígado, mas também do osso em formação (Tran et al, 2002).

Dado o facto destas manifestações raras serem inconclusivas quanto à sua associação com o LEN, que já de si é uma doença rara, o médico não deve ser precipitado a afirmar o LEN como a causa da doença, sem antes excluir outras causas.

O conhecimento actual da fisiopatologia do LEN está repleto de interrogações, mas apesar disso é consensual que a presença e a passagem transplacentar dos anticorpos da classe IgG anti-Ro/SSA, anti-La/SSB 48-kD e, menos frequentemente, anticorpos anti-RNP, é essencial ao processo fisiopatológico. Quer os antígenos Ro/SSA, quer os antígenos La/SSB são ribonucleoproteínas, pelo que em condições normais estão localizados no espaço intracelular. Dependendo do peso molecular, existem dois tipos de antígenos Ro/SSA: Ro/SSA 60-kD e Ro/SSA 52-kD. Os antígenos Ro/SSA podem ser encontrados em vários órgãos, como na pele, coração, fígado, células sanguíneas, cérebro, pulmões e intestino (Perez, 2011), muitos dos quais estão afectados no LEN.

Anticorpos dirigidos a estes antígenos são encontrados em inúmeras patologias, sobretudo no LES, síndrome de Sjögren, doença mista do tecido conectivo e doença auto-imune indiferenciada, mas também podem ser encontrados em doentes como a artrite reumatóide, síndrome anti-fosfolípido e mesmo em indivíduos assintomáticos.

Em casos excepcionais do LEN, nenhum dos 3 anticorpos referidos foram detectados, sugerindo a existência de outros anticorpos patogénicos. Porém, não se pode excluir a existência de falsos negativos em consequência da utilização de técnicas pouco sensíveis na detecção destes anticorpos (Crowley and Frieden, 1998).

Fisiopatologia das lesões cardíacas

Vários mecanismos foram propostos e estudados para explicar as lesões cardíacas no LEN e, em quase todos eles, os anticorpos transplacentares têm um papel importante. A presença de anticorpos anti-La/SSB é menos frequente em crianças diagnosticadas com BAVC

in utero. Pelo contrário, a presença de elevados títulos de anticorpos anti-Ro/SSA 52-kD na mãe apresenta uma forte associação com o BAVC diagnosticado *in utero* (Eronen et al, 2004).

Apesar da presença de anticorpos ser um factor necessário para o desenvolvimento das lesões cardíacas, não é um factor suficiente. De facto, num estudo prospectivo de 59 gravidezes, apenas 5% das crianças expostas a elevados títulos de anticorpos anti-Ro/SSA apresentaram BAVC (Jaeggi et al, 2010).

Em adultos com patologia auto-imune e anticorpos anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB (LES e Síndrome de Sjögren) há relatos ocasionais de BAV. Contudo, o nódulo AV do adulto é relativamente resistente a esses anticorpos pelo que, nesta faixa etária, estes anticorpos não estão consistentemente associados a BAV (Sun et al, 2011). Deste modo, julga-se existirem factores de susceptibilidade no feto ainda pouco conhecidos e que não estão presentes ou estão menos activos no adulto.

Translocação dos antigénios Ro e La para a superfície dos miócitos

Não há evidência científica que, em situações fisiológicas, haja passagem dos anticorpos maternos através do sarcolema dos miócitos cardíacos. Por isso, alguns autores têm procurado identificar factores capazes de induzir uma expressão anormal de antigénios Ro/SSA e La/SSB na superfície dos miócitos fetais. Já foi demonstrado que durante a apoptose, quer os antigénios Ro/SSA, quer os antigénios La/SSB surgem à superfície dos miócitos fetais humanos, tornando-se assim disponíveis para se ligarem aos anticorpos maternos (Neufing et al, 2005). Os mecanismos moleculares responsáveis pela translocação dos antigénios ainda não foram, contudo, identificados.

As células cardíacas apoptóticas podem ser reconhecidas e fagocitadas por outras células cardíacas fetais. Os receptores presentes na superfície dessas células cardíacas autólogas que são responsáveis pelo reconhecimento e/ou fagocitose ainda não foram identificados, mas o

receptor da fosfatidilserina é um possível candidato. Este mecanismo de depuração de células apoptóticas é um mecanismo fisiológico e é designado de eferocitose. A inibição deste processo fisiológico poderá, contudo, aumentar o número de células apoptóticas e conduzir a um desvio da depuração destas células para os macrófagos especializados, capazes de induzir inflamação e fibrose (Clancy et al, 2006). Este aumento do número de células apoptóticas também é apoiado por estudos imunohistológicos, que registaram níveis mais elevados de apoptose nas regiões septais cardíacas, que contêm o tecido de condução (Clancy et al, 2004).

Estudos sugerem que os anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB são capazes de inibir o processo de eferocitose. De modo semelhante, estudos laboratoriais mostraram que o bloqueio do receptor da fosfatidilserina (RFS) com anticorpos anti-RFS pode inibir o mesmo processo. Esse receptor é expresso na superfície das células cardíacas fetais com capacidade fagocítica, sugerindo-se que seja o receptor responsável pelo reconhecimento ou depuração das células apoptóticas (Clancy et al, 2006).

A co-cultura de macrófagos com células cardíacas apoptóticas incubadas com anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB aumenta a expressão de duas citocinas pro-inflamatórias, o TGF β e o TNF- α . É, portanto, proposto que a opsonização das células cardíacas apoptóticas pelos anticorpos maternos e a sua fagocitose por macrófagos é o factor iniciador de um processo inflamatório, provavelmente responsável pelas lesões cardíacas. Esta reacção inflamatória não acontece se as células cardíacas apoptóticas não forem opsonizadas (Clancy and Buyon, 2003).

A fibrose é provavelmente o próximo passo na indução de BAVC. Das duas citocinas pro-inflamatórias mencionadas, apenas o TGF β 1 e não o TNF- α demonstrou aumentar a expressão do marcador dos miofibroblastos, a actina do músculo liso (SMA). Estes resultados indicam que a activação dos fibroblastos pelos macrófagos é um processo fundamental no

desencadear da inflamação e consequente fibrose do nódulo AV. Este processo pode-se estender a outras regiões do coração e do sistema de condução cardíaco (Clancy et al, 2002).

Reactividade cruzada

Dada a localização intracelular dos antígenos Ro/SSA e La/SSB, parece lógico pensar na possibilidade de existência de reactividade cruzada dos anticorpos maternos com outros alvos antigénicos presentes na superfície dos miócitos e estruturalmente semelhantes aos antígenos Ro/SSA e La/SSB. Os alvos desta possível reactividade cruzada têm sido investigados.

A literatura não tem sido consensual no que toca ao papel dos receptores serotoninérgicos 5-hidroxitriptamina do tipo 4 (5-HT4). Esses receptores foram identificados nas aurículas fetais, mas até hoje não foi possível mostrar uma associação do desenvolvimento de BAVC com a ligação de anticorpos aos receptores 5-HT4 (Buyon et al, 2002). Apesar disso, um artigo recente mostrou que o receptor 5HT4 é mais prevalente em mães de crianças afectadas com BAVC (Kamel et al, 2005). Contudo, apenas 16% das 128 mães estudadas apresentaram anticorpos contra o receptor 5HT4, em contraste com as cerca de 99% de mães que apresentavam anticorpos anti-Ro/SSA, sugerindo que a presença de anticorpos contra estes receptores possa desempenhar apenas um risco adicional na patogenia do BAVC.

A reactividade com a alfa-enolase, uma molécula de superfície de várias células, também foi estudada. As evidências apontam para ausência de reactividade cruzada com anticorpos anti-Ro/SSA de 52-kD e uma baixa frequência de anticorpos anti-alfa-enolase no sangue de mães de filhos com BAVC (Llanos et al, 2009).

A teoria da reactividade cruzada não explica a vulnerabilidade única do coração fetal, dado que o coração materno não é, em regra, afectado pela doença, apesar da presença dos mesmos anticorpos na circulação.

Alterações da homeostase do cálcio

Estudos recentes mostraram que a inflamação pode não ser um acontecimento primário no desenvolvimento das lesões cardíacas. Experiências em oócitos animais demonstraram que os anticorpos IgG anti-Ro/SSA e anti-La/SSB podem inibir os canais de cálcio do tipo L e T, mas não os canais de sódio ou potássio. Devido ao facto dos canais de cálcio do tipo T e L serem importantes na actividade pacemaker cardíaca e na condução no nódulo aurículo-ventricular, respectivamente, a sua inibição pode explicar a existência de bradicardia sinusal e a existência de BAVC em crianças com LEN (Xiao et al, 2001). Contudo, ainda não é possível afirmar se a inibição destes canais ocorre por ligação directa dos anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB ou por um outro mecanismo molecular que envolva estes anticorpos.

Um outro estudo sugeriu que os anticorpos anti-Ro/SSA (em particular, os específicos para a sequência de aminoácidos p200), ao ligarem-se a cardiomiócitos cultivados levam ao aumento dos níveis de cálcio intracelular com redução subsequente da contractilidade cardíaca e apoptose dos miócitos (Salomonsson et al, 2005).

Microquimerismo materno

Células femininas, com provável origem materna, foram encontradas em tecidos de fetos e crianças do sexo masculino e feminino com LEN, incluindo o nódulo aurículo-ventricular e o fígado, mas também em órgãos aparentemente não envolvidos no LEN como o pâncreas, baço e timo. Essas células foram identificadas como sendo miócitos cardíacos pela expressão elevada de actina α do sarcómero. Muito se desconhece acerca da relevância biológica deste fenómeno, designado de microquimerismo materno. Não foi possível explicar até que ponto este fenómeno não seria apenas consequência de alterações cromossómicas nas células fetais. De qualquer modo, foi proposto que estas células maternas alogénicas poderiam ser alvo de uma resposta imunitária que se estenderia aos tecidos envolventes. Não tendo sido possível associar este fenómeno à presença de anticorpos maternos anti-Ro/SSA ou anti-

-La/SSB, foi proposto, em alternativa, que este mecanismo poderia ter um papel reparador das lesões cardíacas do LEN com recrutamento de células cardíacas maternas, ao invés de um papel prejudicial (Stevens et al, 2005).

Fisiopatologia das lesões cutâneas

A fisiopatologia do LEN cutâneo tem sido menos extensivamente estudada. Embora mal conhecida, a semelhança clínica e histopatológica da doença cutânea com o LESA sugere que os mecanismos fisiopatológicos possam ter características comuns. Além disso, é já conhecida a forte associação dos anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB ao LESA.

Há evidências laboratoriais que os queratinócitos expostos a radiações ultra-violeta (UV) são mais susceptíveis à citotoxicidade celular dependente de anticorpos (Furukawa et al, 1999). Um dos mecanismos de lesão sugeridos defende que, além de necrose, as radiações UV podem induzir a apoptose de queratinócitos directamente pela activação do Fas, ou indirectamente pela promoção da libertação de citocinas como a IL-1 e o TNF- α . Estas citocinas aumentam a libertação de outros mediadores inflamatórios, incluindo selectinas, moléculas de adesão, quimiocinas e prostanóides que recrutam e activam células T e células dendríticas e, ainda, podem induzir a translocação de antigénios intracelulares como o Ro/SSA e o La/SSB para a superfície dos queratinócitos (Lin et al, 2007). Estes auto-antigénios translocados ficam assim, disponíveis para se ligarem aos respectivos anticorpos que têm capacidade para activar a cascata do complemento ou a citotoxicidade celular dependente de anticorpos o que, por sua vez, leva à lise dos queratinócitos (Furukawa et al, 1999).

A exposição a radiações UV não é, contudo, obrigatória para o surgimento das lesões e algumas crianças desenvolvem lesões cutâneas ainda *in utero* (Cimaz et al, 2002; Won et al, 2009). Sabe-se que os linfócitos T citotóxicos e as células *natural killer* (NK) também podem induzir a apoptose de modo independente e por vários mecanismos, nomeadamente a libertação

de perforina e granzima B, de citocinas (IFN- γ , TNF- α , IL1) e pela activação do Fas pelo FasL (Lin et al, 2007). Diversos factores que promovam estas funções, além das radiações UV, poderão estar também implicados na expressão das lesões cutâneas.

Qualquer que seja o mecanismo fisiopatológico final, é provável que estas lesões cutâneas estejam sobretudo dependentes da presença de antigénios anti-La/SSB na epiderme, mais do que outros antigénios, em oposição àquilo que acontece no BAVC. De facto, enquanto que os anticorpos anti-Ro/SSB em títulos elevados parecem estar sobretudo associados ao BAVC, a presença no sangue materno de anticorpos anti-La/SSB foi apontada como um factor de risco significativamente elevado para o desenvolvimento de LEN cutâneo. Os títulos destes anticorpos anti-La/SSB tendem a ser maiores nas mães de crianças com lesões cutâneas do que nas mães de crianças afectadas com BAVC (Wang and Chan, 1996; Yukiko, 2000).

Foi demonstrado que o estradiol pode aumentar os níveis de mRNA dos antigénios Ro/SSA 52kD e 60 kD em queratinócitos cultivados e que previamente apresentavam uma baixa expressão desses antigénios (Wang and Chan, 1996). Não foi possível, contudo, clarificar esse mecanismo ou demonstrar se o aumento da expressão dos antigénios estaria relacionado com um estado de apoptose induzido pelos estrogénios. Postulou-se ainda que os estrogénios pudessem estar implicados na indução de alterações de vasos sanguíneos cutâneos, estando envolvidos no desenvolvimento de telangiectasias nalguns doentes. Contudo, o verdadeiro mecanismo de formação de telangiectasias ainda não é conhecido e outros foram propostos: secreção de factores angiogénicos pelas células inflamatórias ou da epiderme, tal como acontece na esclerodermia e na telangiectasia hemorrágica hereditária; deposição de anticorpos IgG anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB e complemento na epiderme ou nos vasos (Thornton et al, 1995).

As influências genéticas na expressão do LEN

Presumivelmente, existirão polimorfismos de citocinas ou receptores envolvidos na cascata inflamatória e que poderão condicionar a susceptibilidade ou a gravidade das lesões cardíacas.

O polimorfismo genético TGF- β Leu¹⁰ está associado a aumento da matriz extra-celular e da fibrose. A sua presença foi analisada em 88 crianças com LEN, das quais 40 apresentavam BAVC. A presença deste polimorfismo foi significativamente maior nas crianças com BAVC, sendo, provavelmente, um factor de susceptibilidade para lesões cardíacas. Já o polimorfismo TGF- β Arg²⁵ não mostrou aumento significativo nestas crianças (Clancy et al, 2003).

Num estudo comparativo mais recente, envolvendo 116 pacientes com LEN cardíaco e um grupo controlo de mais de 3000 indivíduos, os mesmos autores identificaram polimorfismos na região do complexo major de histocompatibilidade (MHC), sobretudo no locus 6p21, que são provavelmente a mais forte associação do genoma humano com o LEN cardíaco, mas também a única associação significativa comum a outras doenças auto-imunes. Não se sabe porém, se estes polimorfismos são biologicamente importantes para a expressão do LEN ou se representam apenas a transmissão materna de genes relacionados com a sua auto-imunidade (Clancy et al, 2010).

O LEN cardíaco também foi associado a polimorfismos em regiões distintas do HLA, incluindo o locus 21q22. Um conjunto de SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) neste locus encontram-se na proximidade do ERG, um factor de transcrição responsável pela supressão da apoptose, particularmente em fibroblastos e pela supressão de mediadores inflamatórios como a IL-8 produzida pelos macrófagos e fibroblastos. Deste modo, é de esperar que polimorfismos responsáveis pela redução da expressão desse factor de transcrição ou pela diminuição da sua função tornem o coração fetal mais susceptível à inflamação desencadeada pela exposição a anticorpos maternos (Clancy et al, 2010).

Já o polimorfismo -308A do TNF (associado a maior produção de TNF- α) em associação com o HLA-DQB1*02 e o DRB1*03 parece influenciar a expressão da doença cutânea. Esta associação foi superior em crianças com lesões cutâneas comparativamente a crianças também expostas aos anticorpos maternos anti-Ro/SSA e que não desenvolveram lesões cutâneas. Similarmente, essa prevalência também foi maior nas mães de crianças com LEN (Clancy et al, 2004). Estes polimorfismos do TNF- α na posição -308 estão também associados a múltiplas doenças auto-imunes, inclusive síndrome de Sjögren, LES, lúpus eritematoso subagudo, artrite reumatóide e colite ulcerosa, mas nas crianças com envolvimento cardíaco, a sua prevalência não é superior em relação às crianças saudáveis (Clancy et al, 2010).

Factores ambientais no LEN

Apesar da importância dos factores genéticos, há vários casos de discordância entre gémeos monozigóticos, o que realça a existência de outros factores, actualmente pouco conhecidos (Solomon and Buyon, 2003; Fesslova et al, 2003). O papel das radiações UV já foi anteriormente referido na fisiopatologia das lesões cutâneas.

A hipoxia fetal foi apontada como um possível factor amplificador das lesões, apesar de não ser um requisito na patogénese do BAVC. O aumento intracelular do HIF-1 (factor indutível por hipoxia) nos fibroblastos é induzido pela hipoxia fetal. Este factor aumenta a expressão da actina do músculo liso (SMA) que, por sua vez, promove o crescimento da matriz e a fibrose. Por outro lado, a hipoxia aumenta também os níveis de AMPc, capaz de limitar a expansão da matriz. Estes achados sugerem que a hipoxia pode amplificar os efeitos deletérios dos anticorpos anti-Ro/SSA e que, em contrapartida, o aumento do AMPc pode ter uma acção protectora contra a fibrose. Variações destes factores podem ter grande influência na regulação da fibrose (Clancy et al, 2007).

A observação de que em cerca de 66-85% dos casos de LEN cardíaco, as mães são saudáveis no momento do parto, salienta a importância de não se excluir o diagnóstico de LEN com base na ausência de patologia materna (Press et al, 1996; Jaeggi et al, 2010).

O diagnóstico do LEN é baseado nos achados clínicos e na identificação de auto-anticorpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB ou anti-U1-RNP na mãe e no recém-nascido. Todas as crianças com suspeita ou diagnóstico de LEN devem realizar um hemograma completo, provas de coagulação e provas hepáticas (Laurinaviciene et al. 2011). A monitorização de macrocefalia e hidrocefalia poderá fazer parte do exame físico de rotina (Boros et al, 2007).

Quando só estão presentes lesões cutâneas, o diagnóstico diferencial deve incluir outras causas de lesões anulares no recém-nascido, como sejam dermatite seborreica no recém-nascido, toxicodermias, urticária, tinha e penfigóide bolhoso. Por vezes, a ausência de sintomas e sinais maternos, o desconhecimento do perfil serológico materno e a variabilidade da apresentação cutânea no recém-nascido podem levar à realização de estudos histopatológicos que, embora não sejam diagnósticos, podem ser úteis. As características histológicas das lesões cutâneas do LEN assemelham-se às do lúpus eritematoso subagudo. Numa avaliação histopatológica de 60 casos de LEN, o principal achado histológico observado em 65% das lesões com carácter eritemato-descamativo e atrofia epidérmica foi a presença de alterações vacuolares na interface dermo-epidérmica e nos anexos cutâneos, enquanto que nas lesões urticariformes descritas em 29% dos casos a alteração mais marcante foi o infiltrado inflamatório com predomínio linfocítico, denso na derme superficial e profunda, particularmente perivascular e peri-anexial (Peñate et al, 2009).

O diagnóstico de BAV pode ser feito durante o período pré-natal ou no período pós-natal. O BAVC não ocorre aleatoriamente durante o período de gestação, de modo que o

diagnóstico de BAVC não pode ser feito, em regra, antes das 17 semanas de gestação. Se consideramos como tempo de diagnóstico a idade gestacional durante a qual foi detectada bradicardia pela primeira vez, 82% dos BAVC são diagnosticados antes das 30 semanas, com uma média de diagnóstico às 23 semanas (Buyon et al, 1998).

No período pré-natal a auscultação fetal ou a ecografia fetal de rotina podem levar à suspeita de BAV pela detecção de bradicardia fetal. Apenas o BAV de 3º grau e, por vezes, os bloqueios de 2º grau resultam em bradicardia, pelo que graus menores de bloqueio são detectados *in utero* pelo ecodoppler, através da medição do intervalo PR mecânico. De qualquer das formas, em todos os casos em que haja suspeita de BAV deve ser realizado um ecocardiograma fetal 2D e um ecodoppler para documentar a presença de alterações da condução cardíaca ou alterações cardíacas estruturais. Após a confirmação de um BAV deve ser feita a pesquisa de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB no soro materno, usando a técnica de ELISA ou *Immunoblot*, permitindo confirmar ou excluir o carácter auto-imune das lesões (Friedman et al, 2002).

Alguns autores propõem que todas as mulheres com história prévia de positividade para os anticorpos anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB sejam novamente testadas a cada nova gravidez, com base nos achados de que o *status* dos anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB podem-se alterar com o tempo (Gladman et al, 2002). A pesquisa destes anticorpos pode ser controversa, dada a baixa prevalência da doença e a ausência de evidências sólidas de um tratamento profilático eficaz e seguro. No entanto, quando realizados e positivos, alguns autores recomendam a realização rotineira de ecocardiogramas fetais para tentar identificar eventuais alterações cardíacas. Actualmente, ainda não há *guidelines* concernentes à frequência da realização de ecocardiogramas fetais, embora alguns autores recomendem a sua realização semanalmente das 16 às 26 semanas e depois bissemanalmente até às 34 semanas (Friedman et al, 2007).

No período pós-natal o BAV pode ser confirmado pela realização de um ECG do recém-nascido que também permite detectar BAV de primeiro grau.

Em consequência do aumento do risco de desenvolvimento de doenças auto-imunes em crianças nascidas com LEN é recomendável o *follow-up* contínuo, particularmente no período pré-adolescência e, sobretudo, se a mãe for ela própria portadora de doença auto-imune (Martin et al, 2002).

A mãe da criança com LEN também deve ser sujeita a exames para aferição da presença de patologias até então desconhecidas. Recomenda-se, além da pesquisa dos anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, a pesquisa de ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-U1-RNP e os doseamentos séricos de TSH, para avaliar funções tireoideias na sequência de tireoidites autoimunes (Laurinaviciene et al. 2011).

Factores predictivos de lesão cardíaca no LEN

Um dos maiores desafios no estudo do LEN tem sido a identificação de um marcador precoce de lesão cardíaca, portanto reversível sob terapêutica e a identificação dos anticorpos que causam maior ou menor grau de lesão. Num estudo multicêntrico, o PRIDE, 95 mulheres grávidas portadoras de anticorpos anti-Ro/SSA foram sujeitas a ecocardiogramas fetais das 16 às 26 semanas de gestação (Friedman et al, 2008). Um dos objectivos do estudo foi determinar se o BAVC completo seria frequentemente precedido de BAV de 1º grau. Definiu-se o bloqueio de 1º grau com base na existência de prolongamento do intervalo PR superior a 150 ms no exame ecodoppler. Os resultados obtidos permitiram inferir que o prolongamento do intervalo PR mecânico, medido por ecodoppler pulsátil fetal, não apresenta boa correlação com bloqueios cardíacos mais avançados e que um BAV de 3º grau pode ocorrer em menos de uma semana. Além disso, o achado isolado de um prolongamento do intervalo PR pode ser apenas transitório e devido a influências do tónus simpático e parassimpático. Já o prolongamento do intervalo PR eléctrico, medido por ECG fetal, poderá ser mais útil. Contudo, o ECG fetal é um exame menos acessível do que o ecodoppler. A presença de ecodensidades auriculares, que poderão representar miocardite ou fibroelastose endocárdica, e a presença de regurgitação da tricúspide precederam alguns casos de BAVC e hidròpsia fetal, pelo que deverão ser tomados em conta como possíveis marcadores precoces de lesão cardíaca.

A procura de um marcador serológico de lesão cardíaca motivou ainda a pesquisa de perfis específicos de anticorpos maternos. Um estudo retrospectivo mostrou que os anticorpos anti-Ro/SSA 52-kD são os mais frequentes em mães de filhos com BAV e que, nestes casos tende a haver uma resposta dominante a uma sequência de aminoácidos 200-239 (p200) no antigénio Ro/SSA 52-kD. Pelo contrário, nas mães de crianças saudáveis, os anticorpos anti-Ro/SSA 52-kD reagiram primariamente com a sequência de aminoácidos 176-196

(Salomonsson et al, 2002). Os resultados obtidos neste estudo sugerem uma forte associação entre o desenvolvimento de anticorpos dirigidos primariamente ao peptídeo p200 com o BAVC. No entanto, tratou-se de um estudo limitado pela baixa amostragem: apenas foram avaliadas 9 mães de crianças com BAVC e 26 mães com crianças saudáveis e positivas para anti-Ro/SSA. Além disso, mães de crianças saudáveis apresentavam também anticorpos anti-p200, pelo que a presença destes anticorpos não poderia explicar por si só as lesões de condução cardíaca. Estes resultados são, inclusive contrariados por um outro estudo que mostrou que o nível médio de reactividade dos anticorpos anti-Ro/SSA 52-kD ao p200 e a sua frequência não são significativamente diferentes em mães cujas crianças são ou não afectadas com BAVC (Clancy et al, 2005).

A probabilidade de nascimento de uma criança com BAV também é independente da doença de base materna (Waltuck and Buyon, 1994). Uma possível excepção é a presença de hipotiroidismo em mulheres com anticorpos anti-Ro/SSA, que parece estar associado a um maior risco destas lesões cardíacas (Spence et al, 2006).

Um artigo recente alertou para a importância do reconhecimento de lesões cutâneas que surgem em mulheres com síndrome de Sjögren durante a gravidez. Apesar de algumas limitações inerentes ao estudo, nomeadamente, o seu carácter retrospectivo, a reduzida população estudada e a restrição dos casos à população japonesa com LEN (a qual apresenta elevada prevalência de lesões cutâneas), foram obtidos resultados singulares. A frequência de LEN em crianças cujas mães desenvolveram eritema anular num contexto de síndrome de Sjögren durante a gravidez (todas elas nos primeiros 3 meses da gestação) foi de 100%, embora as lesões cutâneas maternas não tenham apresentado valor preditivo para o BAV (Koyano et al, 2010).

Elevados títulos maternos de anticorpos anti-Ro/SSA acarretam um risco maior de BAVC, assim como de fibroelastose endocárdica. A presença de patologia materna, no entanto,

não parece ser influenciada pelos títulos dos anticorpos, dado que a maioria é assintomática no momento do parto de uma criança com LEN (Jaeggi et al, 2010).

Dada a actual inexistência de um marcador fidedigno de susceptibilidade da doença, torna-se difícil estabelecer quem deve beneficiar de aconselhamento ou tratamento profilático. Por essas razões, o tratamento do BAVC tem sido alvo de controvérsia e, apesar de algumas propostas úteis de orientação e tratamento do BAV *in utero*, ainda não há *guidelines* estabelecidas.

As modalidades terapêuticas que têm sido utilizadas no tratamento do BAVC baseiam-se na redução da inflamação associada à lesão do sistema de condução cardíaco, na redução dos títulos de anticorpos maternos, na implantação de pacemakers e no controlo sintomático.

Tratamento curativo

O tratamento curativo consiste na utilização de corticosteróides fluorados e no controlo sintomático para acelerar o ritmo cardíaco através do uso de simpaticomiméticos. Face aos tratamentos existentes actualmente, ainda não foi possível reverter o BAV de 3º grau. Numa revisão literária de 59 casos de BAV completo, todos os casos se mostraram refractários à dexametasona ou betametasona, com resultados idênticos noutros estudos (Saleeb et al, 1999; Jaeggi et al, 2004). Ainda assim, a corticoterapia combinada com β -simpaticomiméticos parece ter algum benefício no prolongamento da sobrevida em crianças com BAV completo (Jaeggi et al, 2004).

Maior vantagem na regressão do grau do BAV fetal pode ser obtida se a administração de corticosteróides for feita no momento em que o BAV é incompleto (Saleeb et al, 1999). Apesar disso, nem sempre nestes casos os corticóides se têm mostrado uma opção eficaz e não isenta de riscos. Estão, pois, relatados alguns casos de progressão de BAV incompletos para BAV de 3º grau apesar do tratamento com dexametasona oral e, nalguns desses casos, houve

desenvolvimento de reacções adversas graves (Jaeggi et al, 2004). Em 30% dos fetos ocorreu atraso do crescimento intra-uterino, em 36% foi identificado oligohidrâmnios e 83% nasceram com peso abaixo do percentil 50. Um dos pacientes precisou de terapia de substituição com hidrocortisona durante 17 meses, tendo vindo a apresentar dificuldades de aprendizagem e concentração e défices motores.

O aumento da mortalidade associada ao uso de corticosteróides fluorados, bem como de terbutalina, provavelmente, está relacionada com a prescrição mais frequente destes fármacos em casos severos e não com uma causalidade directa (Izmirly et al, 2011).

Os corticosteróides fluorados como a dexametasona e a betametasona que sofrem menor metabolização a nível placentar, são mais activos na circulação fetal e parecem ter utilidade no tratamento de algumas complicações potencialmente fatais como sejam a ascite e a hidrósia fetal. Melhorias na evolução da hidrósia fetal podem ocorrer em 2 a 3 semanas após início da terapêutica na maioria dos fetos (Saleeb et al, 1999; Fesslova et al, 2009)

À luz dos conhecimentos actuais, alguns autores recomendam nas lesões cardíacas, a dexametasona na dose de 4mg/dia, 1 i.d., via oral. A dexametasona deve ser iniciada assim que o diagnóstico de BAV fetal esteja estabelecido. Na presença de compromisso fetal, por exemplo hidrósia fetal, alguns aconselham o uso de dexametasona associada à plasmaférese para remoção de anticorpos maternos, embora outros apoiem uma abordagem mais agressiva com indução precoce do parto e implantação de pacemaker (Friedman et al, 2002; Jaeggi et al, 2002).

O uso de corticosteróides deve ser evitado nos casos de bloqueio completo com mais de 3 semanas de evolução. Se o tempo de evolução for inferior, a dexametasona pode ser tentada e, no caso do bloqueio cardíaco não reverter após algumas semanas, é sensato proceder à suspensão gradual do fármaco (Friedman et al, 2002).

No período pós-natal, a implantação de pacemakers cardíacos pode estar indicada nas seguintes situações: bradicardia diurna < 50 bpm, presença de QRS largos e prolongamento do intervalo QT (Buyon et al, 1998).

As crianças com LEN e envolvimento cardíaco deverão ser seguidas com regularidade devido ao risco de desenvolvimento de cardiomiopatias. A frequência cardíaca, ritmo e função ventricular deverão ser vigiadas nos primeiros anos de vida (Moak et al, 2001).

Além do BAVC, outras lesões cardíacas exigem tratamento. O tratamento combinado de imunoglobulina endovenosa (Ig e.v.) com corticosteróides na miocardiopatia e fibroelastose endocárdica em fetos e crianças com LEN assinalou aumentos na sobrevida global de 80% (Trucco et al, 2011). O uso de beta-bloqueantes no tratamento de arritmias com intervalos QT longo também pode ser eficaz (Gerosa et al, 2007).

Profilaxia do BAV

No que toca às indicações do tratamento profilático, as práticas e as opiniões divergem. Se por um lado, uns defendem que o seu uso só se justifica nas mulheres de alto-risco, isto é, naquelas com elevado risco de recorrência devido a história prévia de filhos diagnosticados com LEN (Waltuck and Buyon, 1994; Gladman et al, 2002), outros sugerem que o tratamento se deve limitar aos casos em que há evidência de BAV em progressão ou patologia cardíaca auto-imune concomitante como fibroelastose endocárdica ou derrames pericárdicos (Jaeggi et al, 2011).

Dada a baixa incidência do BAVC, torna-se difícil avaliar a eficácia das terapias profiláticas. Talvez por isso, o uso de corticosteróides na prevenção do BAV fetal tenha apresentado resultados favoráveis nalguns estudos (Shinohara et al, 1999) e menos favoráveis noutros (Jaeggi et al, 2004).

A provável existência de uma taxa limite de transporte da IgG1 materna a nível placentar sugere que o tratamento profilático com Ig e.v. possa ser eficaz. Isto deve-se à capacidade de ligação do fármaco aos receptores Fc placentares que, deste modo, compete com os anticorpos maternos (Strandberg et al, 2006). A resultante diminuição dos níveis de anticorpos maternos na circulação fetal diminui a quantidade de anticorpos disponíveis para causar lesão cardíaca. No entanto, foi demonstrada a ineficácia da Ig e.v. na profilaxia da recorrência de BAV em dois estudos com regimes terapêuticos semelhantes, ambos tendo como base a utilização de infusões de Ig e.v. em doses de 400mg/kg (Pisoni et al, 2010; Friedman et al, 2010). Diferentemente, o uso concomitante de Ig e.v. em altas doses (1g/Kg) com corticosteróides parece estar associada a uma diminuição da recorrência de BAV, sugerindo que doses maiores de Ig e.v. poderão ser necessárias para atingir um nível de saturação dos receptores Fc eficaz (Kaaja and Julkunen, 2003).

O tratamento com Ig e.v. também comporta riscos, expondo a mãe e o feto a reacções adversas inerentes a este tratamento. Estratégias na redução da exposição materna ao fármaco incluem a administração do fármaco via intra-umbilical, consideravelmente mais invasiva, ou o adiamento da administração até ao período pós-natal, cuja principal desvantagem é a perda de oportunidade na redução da exposição fetal aos anticorpos maternos (Trucco et al, 2011).

Recomendações terapêuticas nas lesões extra-cardíacas

Apesar dos corticóides tópicos poderem acelerar a resolução das lesões cutâneas do LEN, não é mandatório o seu uso dado que as lesões são geralmente transitórias e regredem sem tratamento. O tratamento do LEN cutâneo é sobretudo conservador e consiste na evicção das radiações solares e no uso de protectores solares. Não há diferença significativa no que toca à presença de sequelas residuais (telangiectasias, áreas de hipopigmentação, lesões cicatriciais ou atrofia) entre crianças tratadas com corticosteróides tópicos e crianças não tratadas (Neiman et al, 2000). O tratamento materno com corticosteróides é pouco eficaz na prevenção das lesões cutâneas (Shinohara et al, 1999).

As pancitopenias do LEN são, geralmente, leves a moderadas e transitórias, não requerendo qualquer tratamento. Quer a colestase, quer as pancitopenias podem responder à administração de corticosteróides (Lin et al, 2004). Há, contudo, casos descritos de neutropenia severa com necessidade de administração endovenosa do factor de crescimento de colónias de granulócitos (rh-G-CSF) (Zuppa et al, 2004).

Quando existem dificuldades na abordagem terapêutica, os casos devem ser referenciados para o especialista da área. A informação acerca do risco de recorrência da doença em futuras gravidezes deve fazer parte do aconselhamento familiar (Laurinaviciene et al, 2011).

Prognóstico a curto prazo

A mortalidade e morbidade associada ao LEN estão largamente associadas à presença de envolvimento cardíaco. O BAV de 3º grau é irreversível e pode conduzir a insuficiência cardíaca, resultando numa mortalidade global de cerca de 20 a 30%, mas superior nas crianças que nascem precocemente; as crianças que sobrevivem além do período neonatal apresentam uma probabilidade cumulativa de sobrevivência aos 3 anos de 79%. Contudo, 63 a 70% dos sobreviventes virão a precisar de pacemaker, seja no 1º ano de vida ou depois. A mortalidade pode ser reduzida nalguns casos pela implantação de pacemaker que, embora possa estar associado a morbidades (p.e. disfunção do pacemaker com necessidade de reintervenção, cardiomiopatia induzida pelo pacemaker), são incomuns (Jaeggi et al, 2002; Izmirly et al, 2011). É rara a necessidade de transplante cardíaco por cardiomiopatia severa (Buyon et al, 1998).

Os factores de prognóstico mais importantes no BAVC são o grau de bradicardia, a presença de hidrúpsia fetal e a severidade da insuficiência cardíaca (Breur et al, 2008; Fesslova et al, 2009). Outros factores de mau prognóstico incluem a presença de fibroelastose endocárdica, uma fracção de ejeção pós-natal inferior ou igual a 40% e ocorrência do parto às 32 semanas de gestação ou antes (Jaeggi et al, 2002). A presença de fibroelastose endocárdica comporta uma mortalidade de 80% (Nield et al, 2002). Os títulos de anticorpos maternos não parecem ter valor prognóstico (Eronen et al, 2004).

Alterações na enzimologia hepática podem traduzir congestão hepática secundária a insuficiência cardíaca. Por isso, a coexistência de alterações hepáticas pode também estar associada a um aumento da morbidade (Izmirly et al, 2011).

Embora não seja conclusivo, afigura-se uma mortalidade superior em crianças não-caucasianas, provavelmente, devido à maior frequência de fibroelastose endocárdica e hidrósia fetal (Izmirly et al, 2011).

Excluindo os casos de BAVC, a presença de anticorpos anti-Ro/SSA em mulheres com LES não afecta negativamente o curso da gravidez. Nestes casos não há diferenças estatisticamente significativas de abortos, partos prematuros, restrição de crescimento intra-uterino ou idade gestacional precoce, comparativamente com as mulheres com LES não portadoras desses anticorpos (Brucato et al, 2002).

Prognóstico a longo prazo

Para determinar o risco de desenvolvimento de doenças do foro auto-imune nas crianças nascidas com LEN, foi feito um seguimento de 49 crianças com a doença e dos 45 irmãos saudáveis. Os resultados sugerem um aumento do risco futuro de patologia auto-imune. Das crianças com LEN, seis vieram a desenvolver no curso da sua vida doença auto-imune definida (2 casos de artrite reumatóide juvenil, 1 caso de tiroidite de Hashimoto, 1 caso de psoríase e irite, 1 caso de diabetes mellitus e psoríase e um caso de hipotiroidismo congénito e síndrome nefrótico). Não foi encontrado um aumento do risco para LES, apesar da conhecida susceptibilidade genética para o desenvolvimento dessa doença em familiares com LES. O risco de desenvolvimento de doenças auto-ímmunes aparenta diminuir na adolescência e no início da idade adulta (Martin et al, 2002).

O maior estudo de seguimento de mães de crianças com LEN até à actualidade, permitiu tirar várias conclusões quanto ao prognóstico materno (Rivera et al, 2009). Talvez a mais importante tenha sido o achado de que cerca de 50% das mães que são assintomáticas aquando do nascimento de uma criança com LEN progridem para uma doença auto-imune, em média em 3,15 anos. Destas, o síndrome auto-imune indiferenciado é o mais frequente. O risco de desenvolvimento aos 10 anos de Síndrome de Sjögren é superior ao risco de desenvolvimento de LES, com percentagens de 27,9% e 18,6%, respectivamente. Das mulheres que já têm o diagnóstico de síndrome auto-imune indiferenciado no momento do nascimento da criança com LEN, mais de 40% progridem.

A identificação dos factores que permitem prever a progressão da doença auto-imune na mãe foi outra descoberta importante do estudo. Enquanto que as manifestações do LEN não permitiram prever a progressão da doença, a presença do polimorfismo do TGF β T/T, associado a fibrose, foi significativamente maior em mães que desenvolveram LES do que em mães que permaneceram assintomáticas ou que desenvolveram outra patologia auto-imune.

Também a presença concomitante de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB em mães assintomáticas aumenta a probabilidade de progressão para doença auto-imune em quase o dobro, comparativamente, com a presença de anti-Ro/SSA isoladamente.

Risco de recorrência do LEN em futuras gravidezes

A prevalência de BAVC completo em mães com positividade para anticorpos anti-Ro/SSA é de 2-5% (Brucato et al, 2001; Brucato et al, 2002; Cimaz et al, 2003; Jaeggi et al, 2010). Após o nascimento de uma criança com BAV, o risco de recorrência de LEN numa gravidez subsequente para qualquer apresentação clínica é de 22% e o risco de recorrência de

BAVC é de 16% (Buyon et al, 1998). O risco de envolvimento cardíaco é independente do sexo da criança nascida subsequentemente, bem como da severidade da doença do 1º filho afectado e da saúde materna (Llanos et al, 2009). Os títulos de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB não permitem prever o risco de recorrência de BAVC (Eronen et al, 2004).

Apesar do envolvimento cutâneo não estar associado a mortalidade *per se*, prediz um risco de 13 a 18,2% de LEN com envolvimento cardíaco em gerações subsequentes (Izmirly et al, 2010). Assim, o envolvimento cutâneo tem um valor preditivo de recorrência de envolvimento cardíaco semelhante ao BAV.

Em resumo, o LEN constitui um desafio científico a vários níveis. A sua prevalência real não é conhecida, em parte dada a diversidade de manifestações, algumas das quais ainda não estão firmemente associadas como por exemplo, algumas alterações do foro neuropsiquiátrico ou do foro músculo-esquelético. Por essa razão, qualquer criança diagnosticada com LEN deve ser alvo de um estudo sistémico e multi-disciplinar.

O achado quase universal de anticorpos específicos no soro materno de crianças diagnosticadas com BAVC é extraordinário. Enquanto que os anticorpos anti-La/SSB apresentam uma associação mais forte com as manifestações cutâneas do LEN, os anticorpos anti-Ro/SSA estão mais associados às lesões cardíacas. Porém, apesar da forte associação destes anticorpos com a doença, ainda não foi completamente demonstrado o seu mecanismo patogénico. Dos vários mecanismos fisiopatológicos propostos, as evidências emergentes têm vindo a apoiar favoravelmente o papel da apoptose como mecanismo de translocação dos antígenos na superfície celular onde estes se podem ligar com os respectivos anticorpos. Esta etapa fisiopatológica pode ser comum às lesões cardíacas e cutâneas, embora os factores iniciadores possam ser diferentes entre elas.

A baixa penetrância da doença em crianças de mães portadoras destes anticorpos sugere a presença de factores genéticos e ambientais. O polimorfismo TGF- β Leu¹⁰ é, provavelmente, um factor genético importante de lesão cardíaca. Por sua vez, o polimorfismo -308A do TNF em associação com o HLA-DQB1*02 e o DRB1*03 parece influenciar a expressão da doença cutânea. A radiação UV e a hipoxia fetal são factores ambientais que podem influenciar a expressão das manifestações cutâneas e cardíacas, respectivamente, porém outros factores ambientais estão, certamente, por identificar.

Apesar de já terem sido identificados alguns marcadores que permitam suspeitar com alguma eficácia o desenvolvimento de lesões cardíacas, carecem de sensibilidade, pelo que o reconhecimento de novos marcadores mais sensíveis e precoces com elevado valor preditivo são necessários. A maioria das lesões extra-cardíacas são benignas e transitórias, não impondo morbidade e mortalidade significativas. No que toca ao valor da intervenção terapêutica do BAVC na gravidez ainda não há consenso, e as elevadas morbidade e mortalidade do BAVC alertam para a necessidade de encontrar um tratamento profilático simultaneamente eficaz e seguro.

A longo prazo, deve ser tido em mente o risco aumentado de desenvolvimento de patologia auto-imune na criança e mesmo na mãe, porque apesar da maioria das mães ser assintomática no momento do parto, uma significativa percentagem progride para uma doença auto-imune. A presença materna do polimorfismo $TGF\beta$ T/T ou a presença concomitante de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB aumentam a probabilidade de progressão. O risco de recorrência da doença em gerações futuras deve também ser tido em conta. Quer o envolvimento cardíaco, quer o envolvimento cutâneo em crianças com LEN acarretam um valor preditivo significativo de recorrência em gestações subsequentes.

Referências bibliográficas

- Askanase AD, Friedman DM, Copel J, Dische MR, Dubin A, Starc TJ, Katholi MC, Buyon JP (2002) Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. *Lupus* 11: 145-51.
- Askanase AD, Izmirly PM, Katholi M, Mumtaz J, Buyon JP (2010) Frequency of neuropsychiatric dysfunction in anti-SSA/SSB exposed children with and without neonatal lupus. *Lupus* 19: 300-6.
- Austin-Ward E, Castillo S, Cuchacovich M, Espinoza A, Cofré-Beca J, González S, Solivelles X, Bloomfield J (1998) Neonatal lupus syndrome: a case with chondrodysplasia punctata and other unusual manifestations. *Journal of Medical Genetics* 35: 695-7.
- Boros CA, Spence D, Blaser S, Silverman ED (2007) Hydrocephalus and macrocephaly: new manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 57: 261-6.
- Breur JM, Visser GHA, Kruize AA, Steutenbeek O, Meijboom (2004) Treatment of fetal heart block with maternal steroid therapy: case report and review of the literature. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 24: 467-472.
- Breur JMPJ, Kapusta L, Stoutenbeek P, Visser GHA, Berg PVD, Meijboom E (2008) Isolated congenital atrioventricular block diagnosed in utero: natural history and outcome. *The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine* 21: 469-76.
- Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, Muscara M, Vignati G, Stramba-Badiale M, Catelli L, Lojaco A, Cavazzana I, Ghirardello A, Vescovi F, Gambari PF, Doria A, Meroni PL, Tincani A (2001) Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis and Rheumatism* 44: 1832-5.
- Brucato A, Doria A, Frassi M, Castellino G, Franceschini F, Faden D, Pisoni MP, Solerte L, Muscara M, Lojaco A, Motta M, Cavazzana I, Ghirardello A, Vescovi F, Tombini V, Cimaz R, Gambari PF, Meroni PL, Canesi B, Tincani A (2002) Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus* 11: 716-21.
- Buyon JP, Swersky S, Fox H, Bierman F, Winchester RJ (1987) Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus: experience in a mother with a predominance of SSB/La antibodies. *Arthritis and Rheumatism* 30:44-49
- Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, Lee LA, Provost IT, Reichlin M, Rider L, Rupel JA, Saleeb S, Weston WL, Skovron ML (1998) Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *Journal of the American College of Cardiology* 31: 1658-66.

- Buyon JP, Clancy R, Di Donato F, Miranda-Carus FE, Askanase AD, Garcia J, Qu Y, Hu K, Yue Y, Chan EKL, Boutjdir M (2002) Cardiac 5-HT₄ Serotonergic Receptors, 52kD SSA/Ro and Autoimmune-Associated Congenital Heart Block. *Journal of Autoimmunity* 19: 79-86.
- Buyon JP, Clancy RM (2003) Neonatal Lupus: Review of proposed pathogenesis and clinical data from the U.S.-based *Research Registry for Neonatal Lupus*. *Autoimmunity* 36: 41-50.
- Cabanas F, Pellicer A, Valverde E., Morales C, Quero J (1996) Central nervous system vasculopathy in neonatal lupus erythematosus. *Pediatric Neurology* 15: 124-6.
- Cimaz R, Stramba-Badiale M, Brucato A, Catelli L, Panzeri P, Meroni PL (2000). QT interval prolongation in asymptomatic anti-SSA/Ro-positive infants without congenital heart block. *Arthritis and Rheumatism* 43: 1049-53.
- Cimaz R, Biggioggero M, Catelli L, Muratori S, Cambiaghi S (2002) Ultraviolet light exposure is not a requirement for the development of cutaneous neonatal lupus. *Lupus* 11: 257-60.
- Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED (2003) Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *The Journal of Pediatrics* 142: 678-83.
- Clancy RM, Askanase AD, Kapur RP, Chiopelas E, Azar N, Miranda-Carus ME, Buyon JP (2002) Transdifferentiation of cardiac fibroblasts, a fetal factor in anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. *Journal of Immunology* 169: 2156-63.
- Clancy RM and Buyon JP (2003) Clearance of apoptotic cells: TGF- β in the balance between inflammation and fibrosis. *Journal of Leukocyte Biology* 74: 959-960.
- Clancy RM, Backer CB, Yin X, Kapur RP, Molad Y, Buyon JP (2003) Cytokine polymorphisms and histologic expression in autopsy studies: contribution of TNF-alpha and TGF-beta 1 to the pathogenesis of autoimmune-associated congenital heart block. *Journal of Immunology* 171: 3253-61.
- Clancy RM, Backer CB, Yin X, Chang MW, Cohen SR, Lee LA, Buyon JP (2004) Genetic association of cutaneous neonatal lupus with HLA class II and tumor necrosis factor alpha: implications for pathogenesis. *Arthritis and Rheumatism* 50: 2598-603.
- Clancy RM, Kapur RP, Molad Y, Askanase AD, Buyon JP (2004) Immunohistologic evidence supports apoptosis, IgG deposition, and novel macrophage/fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block. *Arthritis and Rheumatism* 50: 173-82.
- Clancy RM, Buyon JP, Ikeda K, Nozawa K, Argyle DA, Friedman DM, Chan EKL (2005) Maternal antibody responses to the 52-kd SSA/RO p200 peptide and the development of fetal conduction defects. *Arthritis and Rheumatism* 52: 3079-86.

- Clancy RM, Neufing PJ, Zheng P, O'Mahony M, Nimmerjahn F, Gordon TP, Buyon JP (2006) Impaired clearance of apoptotic cardiocytes is linked to anti-SSA / Ro and -SSB / La antibodies in the pathogenesis of congenital heart block. *Genetics* 116: 2413-22.
- Clancy RM, Zheng P, O'Mahony M, Izmirly P, Zavadil J, Buyon JP (2007) Role of hypoxia and cAMP in the transdifferentiation of human fetal cardiac fibroblasts: implications for progression to scarring in autoimmune-associated congenital heart block. *Arthritis and Rheumatism* 56: 4120-31.
- Clancy RM, Marion MC, Kaufman KM, Ramos PS (2010) Identification of Candidate Loci at 6p21 and 21q22 in a Genome-wide Association Study of Cardiac Manifestations of Neonatal Lupus. *Arthritis and Rheumatism* 62: 3415-24
- Crowley E, Frieden IJ (1998) Neonatal lupus erythematosus: an unusual congenital presentation with cutaneous atrophy, erosions, alopecia and pancytopenia. *Pediatric Dermatology* 15: 38-42
- Guang-Qian Xiao, Keli Hu, Mohamed Boutjdir (2001) Direct Inhibition of Expressed Cardiac L- and T-Type Calcium Channels by IgG From Mothers Whose Children Have Congenital Heart Block. *Circulation* 103:1599-1604.
- Eronen M, Miettinen M, Walle TK, Chan EKL, Julkunen H (2004) Relationship of maternal autoimmune response to clinical manifestations in children with congenital complete heart block. *Acta Pædiatrica* 93: 803-809.
- Fesslova V, Mannarino S, Salice P, Boschetto C, Trespidi L, Acaia B, Mosca F, Cimaz R, Meroni PL (2003) Neonatal lupus: fetal myocarditis progressing to atrioventricular block in triplets. *Lupus* 12: 775-8.
- Fesslova V, Vignati G, Brucato A, De Sanctis M, Butera G, Pisoni MP, Chiappa E, Acaia B, Meroni PL (2009) The impact of treatment of the fetus by maternal therapy on the fetal and postnatal outcomes for fetuses diagnosed with isolated complete atrioventricular block. *Cardiology in the Young* 19: 282-90.
- Friedman DM, Rupel A, Glickstein J, Buyon JP (2002) Congenital heart block in neonatal lupus: the pediatric cardiologist's perspective. *Indian Journal of Pediatrics* 69: 517-22.
- Friedman DM, Rupel A, Buyon JP (2007) Epidemiology, etiology, detection and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus. *Current Rheumatology Reports* 9:101-108.
- Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CKL, Glickstein JS, Buyon JP (2008) Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 117: 485-93.
- Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J, Copel J, Cumiskey K, Dooley MA, Foley J, Graves C, Hendershott C, Kates R, Komissarova EV, Miller M, Paré E, Phoon CKL, Prosen T, Reisner D, Ruderman E, Samuels P, Yu JK, Kim MY, Buyon JP (2010) Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for

- congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis and Rheumatism* 62: 1138-46.
- Furukawa F, Itoh T, Wakita H, Yagi H, Tokura Y, Norris DA, Takigawa M (1999) Keratinocytes from patients with lupus erythematosus show enhanced cytotoxicity to ultraviolet radiation and to antibody-mediated cytotoxicity. *Clinical and Experimental Immunology* 118: 164-70.
- Gerosa M, Cimaz R, Stramba-Badiale M, Goulene K, Meregalli E, Trespidi L, Acaia B, Cattaneo R, Tincani A, Motta M, Doria A, Zulian F, Milanese O, Brucato A, Riboldi P, Meroni PL (2007) Electrocardiographic abnormalities in infants born from mothers with autoimmune diseases--a multicentre prospective study. *Rheumatology* 46: 1285-9.
- Gladman G, Silverman ED, Yuk-Law, Luy L, Boutin C, Laskin C, Smallhorn JF (2002) Fetal echocardiographic screening of pregnancies of mothers with anti-Ro and/or anti-La antibodies. *American Journal of Perinatology* 19: 73-80.
- Izmirly PM, Llanos C, Lee LA, Askanase A, Kim MY, Buyon JP (2010) Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk of subsequent congenital heart block. *Arthritis and Rheumatism* 62: 1153-7.
- Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C, Friedman D, Buyon JP (2011) Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation* 124: 1927-35.
- Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK (2002) Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *Journal of the American College of Cardiology* 39: 130-7.
- Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK (2004) Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 110: 1542-8.
- Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kingdom J, Silverman E (2010) The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *Journal of the American College of Cardiology* 55: 2778-84.
- Jaeggi, ET, Hamilton EM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK (2011) Prolongation of the atrioventricular conduction in fetuses exposed to maternal anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies did not predict progressive heart block. A prospective observational study on the effects of maternal antibodies on 165 fetuses. *Journal of the American College of Cardiology* 57: 1487-92.
- Kaaja R, Julkunen H (2003). Prevention of recurrence of congenital heart block with intravenous immunoglobulin and corticosteroid therapy: comment on the editorial by Buyon et al. *Arthritis and Rheumatism* 48: 280-1.

- Kamel R; Eftekhari P; Clancy R; Buyon JP; Hoebeke J (2005) Autoantibodies against the serotonergic 5-HT₄ receptor and congenital heart block: a reassessment. *Journal of Autoimmunity* 25: 72-6.
- Kanagasagar S, Cimaz R, Kurien BT, Brucato A, Scofield RH (2002) Neonatal lupus manifests as isolated neutropenia and mildly abnormal liver functions. *Journal of Rheumatology* 29: 187-91.
- Kobayashi R, Mii R, Nakano T, Harada H, Eto, H (2009) Neonatal lupus erythematosus in Japan: a review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 8: 462-6.
- Koyano S, Hamasaki Y, Ishikawa S, Yamazaki S, Arai S, Watanabe H, Inaba N, Hatamochi A (2010) Is annular erythema developing in a pregnant patient with Sjögren's syndrome a predictor of potential neonatal lupus erythematosus in the infant? *Journal of Dermatology* 37: 1000-3.
- Laurinaviciene R, Christesen, HT, Bygum A (2011). New aspects in the clinical spectrum of neonatal lupus. *European Journal of Pediatrics* Nov 22 [Epub ahead of print]
- Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP (2002) Hepatobiliary Disease in Neonatal Lupus: Prevalence and Clinical Characteristics in Cases Enrolled in a National Registry. *Pediatrics* 109: e11.
- Lee LA (2009) The Clinical Spectrum of Neonatal Lupus. *Archives of Dermatological Research* 301: 107-10
- Lee SY, Sim JH, Park YL, Whang KU (2011) Neonatal Lupus Erythematosus in South Korea: Clinical and Serologic Features. *Clinical and Experimental Dermatology* 2: 3.
- Lin JH, Dutz JP, Sontheimer RD, Werth VP (2007) Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 33: 85-106.
- Lin SC, Shyur SD, Huang LH, Wu JY, Chuo HT, Lee HC (2010) Neonatal lupus with cholestatic hepatitis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 37: 131-4.
- Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, Clancy RM, Friedman DM, Kim MY, Buyon JP (2009) Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis and Rheumatism* 60: 3091-7.
- Llanos C, Chan EK, Li S, Abadal GX, Izmirly P, Byrne C, Clancy RM, Buyon JP (2009) Antibody reactivity to {alpha}-enolase in mothers of children with congenital heart block. *The Journal of Rheumatology* 36:565-569.
- Martin V, Lee LA, Askanase AD, Katholi M, Buyon JP (2002) Long-term followup of children with neonatal lupus and their unaffected siblings. *Arthritis and Rheumatism* 46: 2377-83.
- Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, Wiles HB, Balaji S, Sreeram N, Cohen MH, Nordenberg A, Van Hare GF, Friedman RA, Perez M, Cecchin F, Schneider DS, Nehgme RA, Buyon JP (2001) Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *Journal of the American College of Cardiology* 37: 238-42.

- Monari P, Gualdi G, Fantini F, Giannetti A (2008) Cutaneous neonatal lupus erythematosus in four siblings. *The British Journal of Dermatology* 158: 626-8.
- Mondal R, Nandi M, Sarkar S, Mukherjee K (2011) Neonatal lupus erythematosus associated with unilateral pectoralis major atrophy. *Indian Journal of Pediatrics* 78: 1415-6.
- Neiman AR, Lee LA, Weston WL, Buyon JP (2000) Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *The Journal of Pediatrics* 137: 674-80.
- Neufing PJ, Clancy RM, Jackson MW, Tran HB, Buyon JP, Gordon TP (2005) Exposure and binding of selected immunodominant La/SSB epitopes on human apoptotic cells. *Arthritis and Rheumatism* 52: 3934-42.
- Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, Taylor GP, Mullen JPM, Benson LN, Hornberger LK (2002) Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *Journal of the American College of Cardiology* 40: 796-802.
- Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, Smallhorn JF, Mullen JB, Silverman NH, Finley JP, Law YM, Human DG, Seaward PG, Hamilton RM, Hornberger LK (2002a) Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. *Circulation* 105: 843-8.
- Peñate Y, Guillermo N, Rodríguez J, Hernández-Machín, Montenegro T, Afonso JL, Borrego L (2009) Histopathologic characteristics of neonatal cutaneous lupus erythematosus: description of five cases and literature review. *Journal of Cutaneous Pathology* 36: 660-7.
- Perez MF, Torres ME, Buján MM, Lanoël A, Cervini AB, Pierini AM (2011) Neonatal lupus erythematosus: a report of four cases. *Pediatric Rheumatology* 86: 347-51
- Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R, Belmonte-Serrano M, Sánchez-Román, García-Hernández FG, Tincani A, Bertero MT, Doria A, Hughes GRV, Khamashta MA (2010) Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis and Rheumatism* 62: 1147-52.
- Prendiville JS, Cabral DA, Poskitt KJ, Au S, Sargent MA (2003) Central nervous system involvement in neonatal lupus erythematosus. *Pediatric Dermatology* 20: 60-7.
- Press J, Uziel Y, Laxer RM, Luy L, Hamilton RM, Silverman ED (1996) Long-term outcome of mothers of children with complete congenital heart block. *The American Journal of Medicine* 100: 328-32.
- Rivera TL, Izmirly PM, Birnbaum BK, Byrne P, Brauth JB, Katholi M, Kim MY, Fischer J, Clancy RM, Buyon JP (2009) Disease progression in mothers of children enrolled in the Research Registry for Neonatal Lupus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 68: 828-35.
- Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP (1999) Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block:

- retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis and Rheumatism* 42: 2335-45.
- Salmonsson S, Döörner T, Theander E, Bremme K, Larsson P, Wahren-Herlenius M (2002) A serologic marker for fetal risk of congenital heart block. *Arthritis and Rheumatism* 46: 1233-41.
- Salomonsson S, Sonesson SE, Ottosson L, Muhallab S, Olsson T, Sunnerhagen M, Kuchroo VK, Thoren P, Herlenius E, Wahren-Herlenius M (2005) Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *The Journal of Experimental Medicine* 201: 11-7.
- Shahian M, Khosravi A, Anbardar MH (2010) Early cholestasis in neonatal lupus erythematosus. *Annals of Saudi Medicine* 31: 153-155.
- Scheker LE, Kasteler JS, Callen JP. (2003) Neonatal lupus erythematosus mimicking Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric Dermatology* 20: 164-6.
- Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, Aono T, Kidoguchi K (1999) Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. *Obstetrics and Gynecology* 93: 952-7.
- Solomon DG, Rupel A, Buyon JP (2003) Birth order, gender and recurrence rate in autoantibody-associated congenital heart block: implications for pathogenesis and family counseling. *Lupus* 12: 646-47.
- Spalding SJ, Hennon T, Dohar J, Arkachaisri T (2007) Neonatal lupus erythematosus complicated by mucocutaneous and visceral hemangiomas. *Lupus* 16: 904-7.
- Spence D, Hornberger L, Hamilton R, Silverman ED (2006) Increased risk of complete congenital heart block in infants born to women with hypothyroidism and anti-Ro and/or anti-La antibodies. *Journal of Rheumatology* 33:167-170.
- Stevens AM, Hermes HM, Rutledge JC, Buyon JP, Nelson JL (2005) Maternal and sibling microchimerism in twins and triplets discordant for neonatal lupus syndrome-congenital heart block. *Rheumatology* 44: 187-91.
- Strandberg, L., S. Salomonsson, K. Bremme, S. Sonesson, M. Wahren-Herlenius (2006) Ro52, Ro60 and La IgG autoantibody levels and Ro52 IgG subclass profiles longitudinally throughout pregnancy in congenital heart block risk pregnancies. *Lupus* 15: 346-53.
- Sun W, Yuan T, Chen L, Yu H (2010) Neonatal lupus erythematosus: three case reports and review of the Chinese literature. *Clinical Pediatrics* 49: 627-34.
- Sung MJ, Park S, Kim S, Lee Y, Park C, Choe J (2011) Complete Atrioventricular Block in Adult Sjögren's Syndrome with anti-Ro Autoantibody. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 26: 213-5

- Thornton CM, Eichenfield LF, Shinall EA, Siegfried E, Rabinowitz LG, Esterly NB, Lucky AW, Friedlander SF (1995) Cutaneous telangiectases in neonatal lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 33: 19-25.
- Tim-aroon T, Jaovisidha S, Wattanasirichaigoon D (2011) A new case of maternal lupus-associated chondrodysplasia punctata with extensive spinal anomalies. *American Journal of Medical Genetics* 155: 1487-91.
- Tran HB, Macardle PJ, Hiscock J, Cavill D, Bradley J, Buyon JP, Gordon TP (2002) Anti-La/SSB antibodies transported across the placenta bind apoptotic cells in fetal organs targeted in neonatal lupus. *Arthritis and Rheumatism* 46: 1572-9.
- Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, Moon-Grady AJ, Silverman E, Silverman N, Hornberger LK (2011) Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 57: 715-23.
- Venkatesan S, Lawrence NG, Carbone C, Jaeggi E, Silverman ED, Kamphuis S (2011) Clinical phenotype of neonatal lupus erythematosus relates to autoantibody level and gender. *Pediatric Rheumatology* 9 (Suppl 1):O14.
- Waltuck J, Buyon JP (1994) Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Annals of Internal Medicine* 120: 544–51.
- Wang D, Chan EKL (1996) 17 β -estradiol increases expression of 52 kDa and 60 kDa SSA/Ro autoantigens in human keratinocytes and breast cancer cell line MCF-7. *The Journal of Investigative Dermatology* 107:610-614.
- Wei Sun, Yuan TM, Chen LH, Yu HM (2010) Neonatal Lupus Erythematosus: three case reports and review of the Chinese literature. *Clinical Pediatrics (Phila)*, 49: 627-34
- Won S, Yin C, Hsu H, Huang K, Chiu K (2009) In utero development of neonatal cutaneous lupus. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 48: 79-81.
- Xiao GC, Hu K, Boutjdir M (2001) Direct inhibition of expressed cardiac L- and T-type calcium channels by IgG from mothers whose children have congenital heart block. *Circulation* 103:1599–1604.
- Yang C-Y, Shih I-H, Yang C-H (2010) Neonatal lupus erythematosus infants and their mothers: a 10-year retrospective study. *Dermatologica Sinica* 28: 107-112.
- Yuan TM, Chen LH, Yu HM (2010) Neonatal lupus erythematosus: three case reports and review of the Chinese literature. *Clinical Pediatrics* 49: 627.
- Yukiko N (2000) Immune responses to SS-A 52 kDa and 60 kDa protein and to SS-B 50 kDa in mothers of children with neonatal lupus erythematosus. *The British Journal of Dermatology* 142: 908-12.

Zuppa AA, De Luca D, De Turrís P, Cota F, Tortorolo G (2004) Usefulness of rb-g-csf in early-onset severe neutropenia in neonatal lupus syndrome. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 26: 609-611.

Agradecimentos

Quero deixar aqui o meu profundo agradecimento:

À excelentíssima Dr^a Margarida Gonçalo que, como mestre e orientadora da tese, se dedicou a ela com empenho e perfeccionismo, tendo contribuído para melhorar em muito a qualidade do trabalho final; e também, como professora da unidade curricular de Dermatologia, através da qual me incentivou a gostar desta área médica e influenciou a escolha do tema, graças à sua motivação, arte de ensino e simpatia.

Ao excelentíssimo Dr. Ricardo Vieira, meu co-orientador, pela sua pronta disponibilidade em tutorar o meu trabalho.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, pela formação e qualidade do ensino prestados.

A Coimbra, à minha segunda família, às pessoas que me marcaram e a seis anos inesquecíveis.

E à minha família por estarem orgulhosos de mim e por me terem apoiado em todas as etapas da vida.