

Lupus eritematoso neonatal, caso clínico

Neonatal lupus erythematosus, a clinical case

Catalina Montané^a, Lía Hojman^b, Trinidad Hasbún^{b,c}

^aServicio de Salud Coquimbo. Coquimbo. Chile.

^bServicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

^cServicio de Dermatología, Hospital de niños Exequiel González Cortés. Santiago. Chile.

Recibido: 8 de abril de 2022; Aceptado: 6 de enero de 2023

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El Lupus Eritematoso Neonatal es una enfermedad autoinmune, poco frecuente, que puede causar complicaciones graves como bloqueo completo de la conducción cardiaca. En muchos casos las manifestaciones clínicas cutáneas permiten el diagnóstico y tratamiento temprano del recién nacido y la detección de patología en madres previamente asintomáticas.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En este artículo se describe un caso clínico característico de lupus eritematoso neonatal, de un paciente hijo de madre sin antecedentes de enfermedades del tejido conectivo. La sospecha precoz, a partir de las manifestaciones cutáneas permitieron realizar el seguimiento adecuado del lactante para descartar complicaciones y el diagnóstico materno de Lupus Eritematoso Sistémico.

Resumen

El lupus eritematoso neonatal (LEN) es una patología autoinmune muy infrecuente, que ocurre en neonatos de madres que presentan auto-anticuerpos para antígenos citoplasmáticos del Síndrome de Sjögren. En la mayoría de los casos, la evolución es benigna hacia la resolución espontánea, pero existe un grupo de pacientes que desarrollan compromiso severo del tejido de conducción miocárdico, por lo que su detección oportuna es fundamental. **Objetivo:** Describir un caso clínico característico de lupus eritematoso neonatal y destacar la importancia del diagnóstico oportuno en madre y neonato. **Caso Clínico:** Mujer de 33 años, con antecedente de hipertensión arterial, consulta en dermatología por su neonato de 15 días de vida de sexo masculino, quien presenta aparición reciente de placas redondeadas, eritematosas, de bordes solevantados, no descamativas, compatibles con LEN. Se descartó compromiso de conducción miocárdica. En los exámenes del neonato destacaba neutropenia moderada, elevación leve de transaminasas y anticuerpos antiRo y antiLa positivos. En interrogación dirigida, la madre refiere historia personal de síntomas compatibles con enfermedades del tejido conectivo, tales como fatiga, alopecia y xerofthalmia. Se solicitan anticuerpos antinucleares a la madre, quien presenta título de 1/1280 con patrón moteado, anticuerpos anti Ro y La y anticuerpos anti-DNA doble hebra positivos, y Test de Schirmer compatible con ojo seco, por lo que se diagnostica Lupus Eritematoso Sistémico con Síndrome de Sjögren asociado. Se realiza seguimiento al lactante por 5 meses con re-

Palabras clave:

Lupus Eritematoso Neonatal;
Neonato;
Síndrome de Sjögren;
Enfermedades del Tejido Conectivo

misión de los signos cutáneos y normalización de los exámenes de laboratorio. **Conclusiones:** Si bien, las manifestaciones cutáneas de LEN son transitorias y benignas en el neonato, estas pueden ir acompañadas de complicaciones de riesgo vital que requieren una búsqueda activa y un manejo oportuno por el equipo médico. Un 25% de las madres de hijos con LEN son asintomáticas, o desconocen su diagnóstico de LES previo al parto, por lo que el diagnóstico oportuno de LEN en un neonato permite diagnosticar a las madres asintomáticas, optimizando su seguimiento y manejo.

Abstract

Neonatal lupus erythematosus (NLE) is a very rare autoimmune disease, occurring in neonates born to mothers who present auto-antibodies to cytoplasmic antigens of Sjögren's syndrome. In most cases, the clinical course is benign toward spontaneous resolution, but there is a group of patients who develop severe involvement of the cardiac conduction system, therefore, early detection is critical. **Objective:** To describe a clinical case of neonatal lupus erythematosus emphasizing the importance of timely diagnosis in the patient and the mother. **Clinical Case:** A 33-year-old woman, with a history of hypertension, came to the dermatology department for her 15-day-old male neonate who presented a recent onset of round, erythematous, raised-edged, and non-scaling plaques consistent with NLE. Cardiac conduction involvement was ruled out. Newborn's laboratory tests showed moderate neutropenia, mild increase of transaminases, and positive anti-Ro and anti-La antibodies. On directed anamnesis, the mother reported a personal history of symptoms consistent with connective tissue disease, such as fatigue, alopecia, and xerophthalmia. Antinuclear antibodies from the mother showed titers of 1/1280 in a speckled pattern, positive anti-double-stranded DNA antibodies, and anti-Ro and Anti-La antibodies. Schirmer Test was consistent with dry eye, therefore, Systemic Lupus Erythematosus associated with Sjögren's Syndrome was diagnosed. The infant was followed up for 5 months with remission of cutaneous manifestations and normalization of laboratory tests. **Conclusion:** Although cutaneous manifestations of NLE are benign and transient in the newborn, these can be associated with other life-threatening manifestations that require an active search and prompt management by the medical team. A 25% of mothers of newborns with NLE are asymptomatic or unaware of their SLE diagnosis before delivery, so timely diagnosis of NLE leads to the diagnosis of asymptomatic mothers, improving their follow-up and treatment.

Keywords:

Neonatal Lupus Erythematosus; Newborn; Sjögren's syndrome; Connective Tissue Disease

Introducción

El lupus eritematoso neonatal (LEN) es una enfermedad autoinmune adquirida que se asocia a presencia de autoanticuerpos maternos que atraviesan la placenta, especialmente antiRo/SSA y antiLa/SSB¹. La incidencia varía entre 1 en 12.500 y 1 en 20.000 nacidos vivos². Recibe el nombre de lupus neonatal, porque sus manifestaciones cutáneas son homologables a las del lupus eritematoso sistémico (LES) en los adultos³. Las principales manifestaciones clínicas son cutáneas y cardíacas. La complicación más grave es el bloqueo de conducción cardíaca completo⁴.

El LEN ocurre en hijos de madres que presentan auto-anticuerpos para los antígenos citoplasmáticos A y/o B del Síndrome de Sjögren. Se estima que aproximadamente un 2% de las madres con estos auto-anticuerpos tendrán hijos afectados por la enfermedad, con una recurrencia del 20% en embarazos sucesivos³. Dado que se trata de una enfermedad infrecuente, es necesario conocer las manifestaciones clínicas cutáneas con el fin de promover un diagnóstico temprano.

Las manifestaciones más reportadas en la literatura son cutáneas y cardíacas, pero también se puede observar compromiso hematológico y hepatobiliar^{5,6}.

Si bien, en la mayoría de los casos, la evolución de LEN es benigna, existe riesgo de compromiso grave de la conducción miocárdica, por lo que su detección oportuna es fundamental.

El objetivo del manuscrito es describir un caso clínico característico de lupus eritematoso neonatal, resaltando las manifestaciones clínicas y el estudio complementario necesario para confirmar el diagnóstico y evaluar posibles complicaciones. Además, destacar la oportunidad del diagnóstico de la patología materna a partir del diagnóstico de la enfermedad en el recién nacido.

Caso Clínico

Mujer de 33 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial esencial, quien asiste a evaluación de dermatología por su hijo, neonato de sexo masculi-

no de 15 días de vida, por aparición reciente de placas redondeadas, eritematosas, de bordes solevantados, no descamativas que se inician en región retroauricular (figura 1) a los 5 días de nacer y que luego comprometen abdomen (figura 2), tronco posterior y ambos pliegues inguinales del recién nacido (figura 3). El neonato, nacido en invierno, no recibió fototerapia en ningún momento.

La madre, quien cursó con un embarazo fisiológico controlado, sin antecedentes perinatales de relevancia, no presentaba antecedentes personales ni familiares de enfermedades del tejido conectivo.

Debido a la alta sospecha de lupus neonatal, se efectuó estudio tanto a la madre como al recién nacido. La madre presentó anticuerpos antinucleares positivos título 1/1280, patrón moteado, anticuerpos anti-DNA doble hebra positivos título 1/20 y anticuerpos anti-RO y anti-LA positivos con valores mayores a 200 U/ml. Fue evaluada en reumatología y en interrogatorio dirigido refiere historia de fatiga, alopecia, xerofalmia, acrocianosis y úlceras no dolorosas recurrentes a nivel de mucosa labial. Al examen físico se evidenció eritema malar y lívido reticular esbozado en ambas extremidades superiores. Se planteó el diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico con Síndrome de Sjogren asociado, apoyado por un Test de Schirmer compatible



Figura 1. Se observa lesiones anulares, eritematosas y otras placas eritematosas en región retroauricular y occipital.



Figura 2. Se observa lesiones anulares eritematosas, de bordes solevantados en tronco y abdomen.



Figura 3. Se observa lesiones policíclicas, de borde pardo en ambos pliegues inguinales.

En los exámenes de sangre destacaba neutropenia moderada (RAN = 620), alteración de las pruebas hepáticas con elevación leve de transaminasas (GOT 95 UI/L y GPT 130 UI/L) y presencia de anticuerpos anti Ro y anti La positivos. Se indicó fotoprotección y se realizó seguimiento con exámenes a los 2 y 5 meses de vida que mostraron recuperación de la neutropenia, normalización de las pruebas hepáticas y disminución de los títulos de anticuerpos antes mencionados. En los controles dermatológicos se constató regresión completa de las lesiones cutáneas a los 2 meses de seguimiento.

Discusión

Si bien el pronóstico de LEN es favorable cuando existe compromiso exclusivamente cutáneo, la presencia de compromiso de la conducción miocárdica, empeora este pronóstico⁷. En relación a los órganos afectados en esta enfermedad, las manifestaciones más comunes son las lesiones cutáneas, en aproximadamente 40% de los casos y el compromiso de conducción miocárdica en un 25% de los casos³, por lo que era esperable en nuestro caso, que la sospecha diagnóstica haya surgido a partir de las manifestaciones cutáneas. Otros sistemas que pueden verse involucrados son el hematológico, hepatobiliar, nervioso central y pulmonar^{3,5,8}. El LEN es la causa más frecuente de bloqueo cardíaco completo congénito, que con mayor frecuencia se desarrolla entre las 18 y 26 semanas de gestación y muy rara vez inicia posterior a las 26 a 30 semanas³.

Si bien, esta condición puede generar una frecuencia cardíaca más baja de lo esperado, aproximadamente la mitad de los lactantes con bloqueo cardíaco debido a LEN no requieren tratamiento. La otra mitad requerirá implantación de un marcapasos⁶. En ello radica la importancia de un diagnóstico oportuno, dado que se permite ir en búsqueda de manifestaciones relacionadas con la enfermedad que pueden implicar un aumento en la morbimortalidad del paciente. En nuestro caso, el paciente no presentó signos de bloqueo cardíaco de manera antenatal ni postnatal, descartándose esta complicación mediante electrocardiograma, Holter de ritmo y ecocardiograma.

Dentro de las manifestaciones hematológicas es posible detectar anemia, neutropenia, trombocitopenia y muy infrecuentemente anemia aplásica. Estas manifestaciones son generalmente transitorias y se presentan en el 20% de los casos. Rara vez se presentan de forma aislada³. En relación a las manifestaciones hepáticas, en el 15%-25 % de los pacientes se puede observar elevación asintomática de las aminotransferasas, colestasia o hepatomegalia³. Algunos pacientes pueden presentar macrocefalia con o sin hidrocefalia, pero estos hallazgos son extremadamente infrecuentes⁹.

Las lesiones cutáneas características son placas eritematosas de forma redondeada o elíptica, frecuentemente escamosas, de bordes regulares y, en ocasiones, solevantados. También se pueden observar lesiones maculares. Las lesiones miden aproximadamente 1 cm de diámetro y pueden coalescer formando grandes áreas eritematosas policíclicas. Estas se presentan con mayor frecuencia en áreas fotoexpuestas, como cara y cuero cabelludo y, en ocasiones, se presentan en la región periorbitaria y malar tomando la forma clásica de "ojos de mapache". Habitualmente, la exposición solar exacerba las lesiones, lo que podría explicar que estas aparezcan más frecuentemente en zonas fotoexpuestas. Ocasionalmente, el compromiso es más extenso, incluso en zonas fotoprotectidas, lo que grafica que no es absolutamente necesaria la exposición solar para que se presenten lesiones cutáneas⁶.

Las lesiones suelen desaparecer en semanas a meses, siendo el plazo de 6 meses el más frecuentemente descrito, lo que coincide con la depuración de anticuerpos maternos de la circulación del lactante^{3,7}.

Una cohorte que incluyó 47 madres y sus 57 hijos diagnosticados con LEN mostró que 14 de los lactantes desarrollaron el compromiso cutáneo posterior a la exposición a la luz solar. La edad media de presentación fue a las 6 semanas de vida y el tiempo promedio de duración de la erupción fue de 17 semanas. Todos los pacientes presentaban compromiso de la región facial, seguido de compromiso del cuero cabelludo, tronco, extremidades, cuello y áreas intertriginosas. En la mayoría de los lactantes, la erupción se resolvió sin dejar secuelas, sin embargo, un cuarto de los pacientes presentó lesiones residuales tales como telangiectasias y despigmentación¹⁰.

De las manifestaciones cutáneas, nuestro paciente presenta una erupción cutánea de características similares a las descritas en la bibliografía, sin embargo, la distribución de este no es la más característica, ya que fuera de las lesiones retroauriculares no presenta otras lesiones en cara y cuero cabelludo, siendo en nuestro paciente predominantes en tronco y zona inguinal, estas últimas áreas protegidas de la exposición solar. Además, las lesiones se presentan en un mes invernal y sin otro factor gatillante como fototerapia. El diagnóstico de LEN se realiza cuando la madre presenta anticuerpos para los autoantígenos del Síndrome de Sjögren tipo A y B y el feto o recién nacido desarrolla alguna de las manifestaciones características. En nuestro caso, las manifestaciones cutáneas de aparición precoz permitieron estudiar y descartar manifestaciones más graves en el recién nacido, hacer el seguimiento adecuado y realizar el estudio pertinente a la madre³. El diagnóstico diferencial de lesiones anulares en el período neonatal incluye LEN, dermatitis atópica, traumatismo o infección micótica. En neonatos con sospecha

de LEN se recomienda realizar evaluación serológica, hemograma, función hepática y electrocardiograma buscando las diferentes alteraciones que se pueden expresar en esta patología³. Si bien, no es necesaria para el diagnóstico, ocasionalmente se realiza biopsia cutánea, la cual muestra alteraciones similares a las de LES, las cuales incluye dermatitis de interfase, degeneración vacuolar de la capa basal, edema dérmico, atrofia epidérmica, hiperqueratosis, taponamiento folicular, aumento de grosor de la membrana basal, depósito de mucina en dermis, infiltrado linfocítico variable con depósito granular de inmunoglobulina G en la unión dermo-epidérmica^{3,8}.

Aproximadamente un cuarto de las madres es asintomático al momento del nacimiento de su primer hijo con LEN³, aunque algunos estudios describen que este valor puede alcanzar hasta un 50%^{3,8}. Esto resalta la importancia de identificar el cuadro clínico del neonato para diagnosticar a la madre, quien con el tiempo puede llegar a desarrollar LES o SS^{3,11}. Un estudio demostró que la probabilidad de una madre asintomática de desarrollar LES a los 10 años posterior al parto fue de 18,6% y de desarrollar Síndrome de Sjögren fue de 27,9%¹². En nuestro caso, el diagnóstico materno se hizo a propósito del diagnóstico del hijo. Si bien, cuando fue interrogada en forma dirigida por un especialista presentaba síntomas de enfermedad, desconocía su diagnóstico. Dado lo anteriormente expuesto, se debe considerar el diagnóstico de LEN como un marcador de enfermedad autoinmune de la madre, por lo que ante la sospecha de LEN se debe buscar anticuerpos tanto en la sangre de la madre como la del hijo. En el 95% de los casos, se encuentra anticuerpos anti-Ro/SSA⁶.

En relación al tratamiento, como las manifestaciones no cardiológicas del LEN se resuelven de forma espontánea, en la mayoría de los casos se sugiere sólo observación y protección solar³. En casos de telangectasia residual puede resolverse con láser³. Los corticoides tópicos no han demostrado cambiar el curso de las lesiones cutáneas³. En nuestro caso se realizó seguimiento clínico y de laboratorio del paciente hasta que

las alteraciones cutáneas y de laboratorio remitieron espontáneamente. En casos de anemia sintomática y/o trombocitopenia puede llegar a ser necesaria la transfusión. En el caso de bloqueo auriculoventricular el manejo es realizado por cardiología pediátrica³.

Conclusión

Tal como se describe en este caso clínico, el diagnóstico oportuno y certero de LEN en el recién nacido permite descartar complicaciones vitales en el paciente y hacer el diagnóstico de enfermedad autoinmune a la madre.

Es de importancia dar a conocer esta enfermedad, ya que el diagnóstico de LEN favorece el tratamiento oportuno y pesquisa de complicaciones tanto en la madre como en el hijo.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres (tutores) de la paciente y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Zuppa AA, Riccardi R, Frezza S, et al. Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmun Rev*. [Internet]. 2017;16(4):427-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.02.010>
- Wisuthsarewong W, Soongswang J, Chantorn R. Neonatal lupus erythematosus: clinical character, investigation, and outcome: Neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol*. [Internet]. 2011;28(2):115-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01300.x>
- Vanoni F, Lava SAG, Fossali EF, et al. Neonatal systemic lupus erythematosus syndrome: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2017;53(3):469-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-017-8653-0>
- Kobayashi R, Mii S, Nakano T, et al. Neonatal lupus erythematosus in Japan: a review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2009;8(6):462-6. doi:10.1016/j.autrev.2008.12.013
- Li Y-Q, Wang Q, Luo Y, et al. Neonatal lupus erythematosus: a review of 123 cases in China. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2015;18(7):761-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12652>
- Lee LA. Neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 1993;100(1):9S-13S. doi:10.1111/1523-1747.ep12355173.
- McCune AB, Weston WL, Lee LA.

- Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. *Ann Intern Med* [Internet]. 1987;106(4):518-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-106-4-518>.
8. Maynard B, Leiferman KM, Peters MS. Neonatal lupus erythematosus syndrome. *J Cutan Pathol* [Internet]. 1991;18(5):333-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.1991.tb01545.x>
 9. Chen CC, Lin K-L, Chen C-L, et al. Central nervous system manifestations of neonatal lupus: a systematic review. *Lupus* [Internet]. 2013;22(14):1484-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203313509294>
 10. Neiman AR, Lee LA, Weston WL, et al. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr* [Internet]. 2000;137(5):674-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2000.109108>
 11. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, et al. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr* [Internet]. 2003;142(6):678-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2003.233>
 12. Rivera TL, Izmirly PM, Birnbaum BK, et al. Disease progression in mothers of children enrolled in the Research Registry for Neonatal Lupus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009;68(6):828-35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.088054>