

## Lúpus materno evidenciado por bloqueio cardíaco congênito

*Maternal lupus evidenced by congenital heart block*

Vitorino Modesto Santos <sup>1</sup>, Monique Chiovatto Montes Araújo <sup>2</sup>, Daniela Gomes Gebrim <sup>3</sup>,  
Uliana Medeiros Santos <sup>2</sup>, Leticia Rita Fachinelli <sup>2</sup>, Marcella Chiovatto Montes Araujo <sup>4</sup>

### Resumo

Lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune crônica com produção de anticorpos contra antígenos nucleares e celulares e é mais prevalente no sexo feminino por estar relacionada com atividade hormonal. Por esse motivo, se descreve a associação da doença com complicações no período gestacional e o acometimento do concepto. O objetivo é descrever um caso de lúpus neonatal que precedeu o diagnóstico de lúpus sistêmico materno e foi evidenciado pela constatação de bloqueio cardíaco total no recém-nascido.

**Palavras chave:** bloqueio cardíaco congênito, lúpus eritematoso sistêmico, lúpus neonatal

### Abstract

Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease with production of antibodies against nuclear and cellular antigens, and is more prevalent in females because is related to hormonal activity. Therefore, the association of the disease with complications during pregnancy, and the involvement of the fetus are described. The aim is to describe a case of neonatal lupus that preceded the diagnosis of maternal systemic lupus, and was evidenced by finding of total heart block in the newborn.

**Key words:** congenital heart block, systemic lupus erythematosus, neonatal lupus

### Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica caracterizada por produção de autoanticorpos contra antígenos nucleares e contra outros antígenos incluindo membrana celular de linfócitos, eritrócitos, plaquetas e granulócitos.<sup>1</sup>

Apresenta maior incidência em mulheres jovens na fase reprodutiva, em uma proporção de até dez mulheres para cada homem.<sup>1</sup> Na literatura internacional, a incidência de LES varia entre 1,1 e 9,3 casos/ 100.000 habitantes/ano, enquanto no Sul do Brasil foi

1. Professor da Universidade Católica de Brasília e preceptor do Departamento de Medicina Interna do Hospital das Forças Armadas (HFA) - Brasília - DF, Brazil.

2. Médica residente de Clínica Médica do HFA

3. Médica Endocrinologista do Departamento de Clínica Médica do HFA

4. Acadêmica do Curso de Medicina - Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos

E-mail do primeiro autor: vitorinomodesto@gmail.com

Recebido em 27/02/2015

Aceito, após revisão, em 30/03/2015

descrita variação entre 5,0 e 10,6 casos/100.000 habitantes/ano.<sup>2,3</sup>

O diagnóstico de LES é estabelecido com base em dados clínicos e laboratoriais, a exemplo dos critérios do SLICC-12 (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics* de 2012).<sup>4</sup> São necessários quatro ou mais critérios dentre os 17 estabelecidos, exigindo-se pelo menos um critério clínico e um critério imunológico, para ser caracterizado o diagnóstico de LES.<sup>4</sup>

A associação de LES com gestação é comum, em virtude da importante influência hormonal na fisiopatologia dessa enfermidade. Essa relação pode explicar a grande diferença na prevalência de lúpus entre as mulheres na população de indivíduos jovens, enquanto há menor diferença quando se comparam grupos populacionais de crianças ou de indivíduos idosos.<sup>1-3,5,6</sup>

Durante a gestação de paciente com LES, alguns fatores associados como atividade da doença, nefropatia prévia, hipertensão arterial e a presença de anticorpos antifosfolípidos podem desencadear complicações fetais.<sup>7</sup> Um exemplo é a síndrome do lúpus neonatal (SLN), caracterizada por bloqueio cardíaco congênito e lesões cutâneas, que podem se associar com alterações hematológicas e hepáticas.<sup>7-10</sup> O objetivo dos autores é descrever um caso de SLN que levantou a suspeita para se estabelecer o diagnóstico de LES materno,

após detectar alterações cardíacas no conceito.

### **Relato do caso**

Paciente previamente hígida, com 42 anos etários, procurou a Emergência do hospital com queixa de dor em pontada no hipocôndrio direito, lancinante e ventilatório dependente, com melhora após o uso de analgésicos comuns. Além disso, referiu poliartralgia com discreto edema articular desde a véspera do atendimento médico. Negava febre, tosse ou dispneia. Relatou que nos últimos dois meses já apresentava poliartralgia associada com rigidez matinal nas mãos, por aproximadamente uma hora. No exame de admissão ao hospital apresentou taquipneia com 28 irpm, mantendo SpO<sub>2</sub> 97% em ar ambiente, e o murmúrio vesicular estava diminuído na base direita.

Radiografia de tórax mostrou obliteração do seio costofrênico direito e hipotransparência em cissura vista na incidência em perfil. Ecocardiograma materno e ecografia abdominal sem anormalidades.

Exames laboratoriais (valor normal: VN) revelaram: hemoglobina 14,2g/dl (VN: 11,2 a 14,4), hematócrito 43% (VN: 42 a 52), leucócitos 11.900/mm<sup>3</sup> (VN: 4.000 a 11.000) com neutrófilos 74,3% e linfócitos 15,5%, plaquetas 314.000/mm<sup>3</sup> (VN:  $\geq$  150.000); VHS 26 mm/ hora (VN:  $\leq$  10), reticulócitos 1,4 (VN: 0,5 a 1,5), teste de Coombs direto (++) ; proteína C-reativa 3,3 mg/dl (VN:  $\leq$

0,8); ALT 13,3 UI/l (VN:  $\leq$  42), AST 15,5 UI/l (VN:  $\leq$  39), DHL 371 U/L (VN: 240 a 480), gama GT 16 U/L (VN: 5 a 36), fosfatase alcalina 70,2 U/L (VN: 35 a 105), glicose 86mg/dl (VN: 70 a 99), uréia 48 mg/dl (VN: 10 a 50), creatinina 0,4 mg/dl (VN: 0,7 a 1,2), atividade protrombínica 100% (VN: 70 a 100), RNI 0,99, TTPA 21 segundos, fibrinogênio 438 mg/dL (VN: 150 a 550 mg/dL); C3 77,9 mg/dL (VN: 90-180) e C4 15,5 mg/dL (VN: 20-40), níveis de eletrólitos dentro dos limites da normalidade; proteinúria 227 mg nas 24horas (VN:  $\leq$  150); urinálise: nitrito (-), células epiteliais 7,4/ $\mu$ l (VN: 0 a 30), leucócitos 18,1/ $\mu$ l (VN: 0 a 13), hemácias 7,3/ $\mu$ l (VN: 0 a 16), hemoglobina (+), bactérias 24,4/ $\mu$ l (VN:  $\leq$  100).

Digno de nota foi o relato de antecedentes tromboembólicos e obstétricos. Ocorreu episódio de tromboembolismo pulmonar quatro anos antes desta hospitalização. Gesta 3, com um aborto

provocado e dois partos cirúrgicos. Realizou a última cesariana aproximadamente dois meses antes da internação atual, interrompendo a gestação na 29<sup>a</sup> semana, em virtude de sofrimento fetal com acentuada bradicardia. Logo após o parto, foi constatado o bloqueio átrio ventricular de terceiro grau (figura 1). A paciente usou enoxaparina profilática do início da gestação até um mês de puerpério e, com a interrupção do anticoagulante, apresentou trombose nas veias cefálica e basílica à esquerda e a dosagem de D-dímeros mostrou níveis muito elevados 6.925,5 ng/dL (valor normal:  $\leq$  500 ng/dL).

A avaliação de trombofilia incluiu antitrombina III 86% (VN: 70% a 130%), proteína C funcional 142% (VN: 70-140%), proteína S livre 85,3% (VN: 60,1% a 113,6%), fator de Leiden heterozigoto, gene da protrombina negativo, e gene de metileno tetraidrofolato homozigoto.



**Figura 1.** ECG do recém-nascido revelando ritmo de bloqueio AV completo, com frequência atrial: 66 bpm, DQRS: 48 bpm, QT: 417 ms, QTc: 437 ms; eixo de QRS: 95° e eixo de T: 91°.

Em conjunto, as intercorrências do ciclo gravídico-puerperal e o bloqueio cardíaco total congênito levantaram a suspeita de LES. Os testes laboratoriais realizados permitiram confirmar esse diagnóstico - o fator anti-nuclear (FAN) foi reagente (título: 1/320) com padrão nuclear pontilhado fino, o anti-SSA/Ro foi positivo (título: 94,2) e o anti-SSB/La foi negativo (título: 18,7).

A paciente teve acompanhamento da Reumatologia, após a confirmação de LES. Neste caso, foram preenchidos os seguintes critérios diagnósticos: artrite, serosite (pleurite), anti-DNA reagente (título:1/40) e FAN reagente padrão nuclear pontilhado fino (título: 1/320). Já a hipótese de síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAAFLL) foi descartada. A paciente apresentou resultados negativos para anti-cardiolipina IgM e IgG, para beta-2 glicoproteína 1 anti IgM e IgG, e para o anticoagulante lúpico. As pesquisas de anti-SM e anti-RNP tiveram resultados negativos.

Após a alta, a paciente e o filho continuam em controle ambulatorial na Reumatologia.

## Discussão

Modificações fisiológicas da gravidez e intercorrências obstétricas de outras etiologias se confundem com manifestações de atividade lúpica, dificultando a caracterização precoce de LES na gestação.

No caso aqui relatado, o diagnóstico de lúpus foi estabelecido no filho antes de se comprovar a doença reumatológica materna, como tem sido descrito em 40 a 60% dos relatos.<sup>8,9</sup>

Para exemplificar condições que aumentam as dificuldades diagnósticas no LES, são citadas as pacientes portadoras de anticorpos antifosfolípeos. Essas, apresentam risco ainda mais elevado de eventos tromboembólicos durante a gestação por causa de aumento fisiológico de fibrinogênio, de fator VIII, e de outros fatores da coagulação dependentes de vitamina K.<sup>8,9</sup> Nossa paciente usou anticoagulante (enoxaparina) durante toda a gestação por ter apresentado tromboembolismo pulmonar prévio à gravidez. Até então, não havia critérios suficientes para diagnosticar-se o LES. Santos et al., enfatizaram a evolução de uma paciente de 40 anos etários com LES não caracterizado por mais de 25 anos e que foi diagnosticado durante o curso de uma mielite transversa aguda.<sup>11</sup> Naquela ocasião, os achados clínicos e laboratoriais permitiram preencher cinco dos critérios de LES.

Durante a gravidez, podem ocorrer alterações musculoesqueléticas secundárias à ação hormonal em tecidos conectivos. Essas, podem se associar com dores articulares, principalmente na segunda metade da gestação. Porém, em caso de exacerbação de LES, duas ou mais articulações são

acometidas, e ocorre edema, hiperemia e calor.<sup>12</sup> Nessa gestação, a paciente apresentou artralgias e nos antecedentes teve poliartralgia, com rigidez matinal bilateral em falanges das mãos por 1 hora.

A SLN é uma doença rara do lactente, caracterizando-se por um processo auto-imune transitório associado com a presença de auto-anticorpos. Relaciona-se com a passagem transplacentária de autoanticorpos maternos, em especial anti-SSA/ Ro e anti-SSB/ La, sendo considerada modelo de autoimunidade adquirida passivamente.<sup>7-10</sup> Clinicamente, a SLN pode manifestar-se por alterações cardíacas, cutâneas, hepáticas e ou hematológicas. As cardíacas são as principais manifestações de SLN, geralmente bloqueio cardíaco completo, embora bloqueios de 1º e 2º graus também ocorram.<sup>8-10</sup> No presente caso, o neonato apresentava o bloqueio total. A lesão do sistema cardíaco de condução desenvolve entre a 18ª e a 24ª semanas de gestação, quando há maior passagem transplacentária de IgG materna e anticorpos anti-SSA/ Ro e anti-SSB/ La.<sup>8</sup> Os anticorpos causam miosite difusa, além de inflamação e fibrose do nodo AV.<sup>12</sup> Nossa paciente teve níveis elevados de Anti-Ro, que podem estar relacionados com a alteração cardíaca apresentada pelo neonato. A SLN é a principal causa de bloqueio cardíaco congênito isolado e essa condição rara tem sido associada com alta letalidade.<sup>10</sup> Deve-se enfatizar que apenas 1 a 2% das pacientes

com LES terão filhos com essa síndrome.<sup>8,9</sup> Neste estudo de caso, com base nos marcadores reumáticos avaliados, foi descartada a SAAFL. De fato, a paciente apresentou resultados negativos para anti-cardiolipina IgM e IgG, beta 2 glicoproteína 1 anti IgM e IgG não reagente, e anticoagulante-lúpico ausente. O anti-RNP foi negativo, descartando a doença mista do conjuntivo.

### Conclusão

No presente relato, foram observadas manifestações clínicas do LES em gestante de alto risco, mas a conclusão diagnóstica dessa doença somente tornou-se possível após a evidência de bloqueio cardíaco congênito no filho, achado que é consistente com a síndrome do lúpus neonatal.

Quando o diagnóstico de LES precede ou ocorre no início da gravidez, a gestante e o concepto devem se submeter a avaliações cardiológicas de controle durante todo o ciclo gravídico-puerperal em unidade de maior complexidade.

### Referências

1. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JCT, Santiago MB, et al. Consenso Brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Rev Bras Reumatol. 2002;42(6):362-70.
2. Nakashima CAK, Galhardo AP, Silva JFM, Fiorezano GR, Santos ABS, Leite MFS, et al.

Incidence and clinical-laboratory aspects of systemic lupus erythematosus in a Southern Brazilian city. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(3):231-9.

3. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: The Michigan lupus epidemiology and surveillance program. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):369-78.

4. Ighe A, Dahistrom O, Skogh Thomas, Sjowall C. Application of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria to patients in a regional Swedish systemic lupus erythematosus register. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:3.

5. Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRA, Duarte G. Lúpus eritematoso sistêmico e gestação. *Femina.* 2005;33(6):451-63.

6. Tedeschi SK, Bermas B, Costenbader KH. Sexual disparities in the incidence and course of SLE and RA. *Clin Immunol.* 2013;149(2):211-8.

7. Meyer O. Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine* 2004;71(3):178-82.

8. Carvalho JF, Viana VST, Cruz RBP, Bonfá E. Síndrome do lúpus neonatal. *Rev Bras Reumatol* 2005;45(3):153-60.

9. Coelho R, Ferreira M, Ferreira M, Garcia P, Nunes MA, Magalhães MP. Neonatal lupus erythematosus. *Acta Med Port.* 2007;20(3):229-32.

10. Tseng CE, Buyon JP. Neonatal lupus syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23(1):31-54.

11. dos Santos VM, Garcia EC, Rabelo FL, Lobo GEMH, Damasceno MAS. Transverse myelitis and chronic urticaria in systemic lupus erythematosus. Case report. *Rev Med Chil.* 2005;133(2):209-13.

12. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruiz-Irastorza G, et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus.* 1999;8(8):677-84.