



# Toczeń rumieniowaty noworodków

Kam Lun Hon<sup>1</sup>, Alexander K.C. Leung<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, 6/F, Clinical Sciences Building, Shatin, Hong Kong

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Alberta Children's Hospital, The University of Calgary, Calgary, AB, Kanada T2N 1N4

Autor korespondujący:  
Kam Lun Hon, e-mail:  
ehon@cuhk.edu.hk

Autoimmune Diseases  
Volume 2012, Article ID  
301274

Dermatologia po  
Dyplomie 2013;4(1):32-40

## STRESZCZENIE

Mianem tocznia rumieniowatego noworodków (neonatal lupus erythematosus, NLE) określa się zespół zmian klinicznych obejmujących skórę, serce oraz inne narządy, który obserwuje się u noworodków i niemowląt urodzonych przez matki z autoprzeciwciałami przeciwko rybonukleoproteinom Ro/SSA i La/SSB. Choroba ta jest rzadka, zwykle ma łagodny przebieg i tendencję do samoustępowania ale czasami może powodować poważne następstwa. W artykule dokonano przeglądu mechanizmów patofizjologicznych, objawów klinicznych oraz terapii niemowląt z tym zespołem. Noworodki z NLE powinny być leczone w specjalistycznych ośrodkach o trzecim stopniu referencyjności. Wskazane może być również, aby w terapii uczestniczyli u specjaliści różnych dziedzin medycyny. U matek z przeciwciałami przeciwko Ro/SSA lub przeciwko La/SSB, które urodziły dziecko z wrodzonym blokiem przedsionkowo-komorowym, ryzyko wystąpienia choroby u kolejnego dziecka wynosi 17-25%. Podczas kolejnej ciąży niezbędne jest więc uważne monitorowanie obejmujące seryjne badania ultrasonograficzne i echokardiograficzne.

## Wprowadzenie

Mianem tocznia rumieniowatego noworodków (neonatal lupus erythematosus, NLE) określa się zespół zmian klinicznych ze strony skóry, serca oraz innych narządów, który obserwuje się u noworodków i niemowląt urodzonych przez matki, u których występują autoprzeciwciała skierowane przeciwko rybonukleoproteinom Ro/SSA, La/SSB, a rzadziej rybonukleoproteinie U1 (U1-RNP).<sup>1-3</sup> Zespół ten opisali po raz pierwszy w 1954 roku McCuiston i Schoch, którzy donieśli o przypadku przemijającej toczniowej zmiany skórnej u niemowlęcia urodzonego przez matkę z przeciwciałami przeciwjądrowymi.<sup>4</sup> Najczęstszym początkowym klinicznym objawem choroby są rumieniowe zmiany skórne przypominające podostrą postać skórną tocznia rumieniowatego, które nie wykazują tendencji do bliznowacenia i zaniku. Bezpośrednio po porodzie zmiany skórne mogą jeszcze nie występować, ale pojawiają się w ciągu pierwszych tygodni życia dziecka. Niekiedy może również dochodzić do zajęcia serca, układu krwiotwórczego, wątroby i dróg żółciowych, ośrodkowego układu nerwowego oraz układu oddechowego. NLE wiąże się z przechodzeniem przez łożysko autoprzeciwciał matki, takich jak przeciwciała przeciwko rybonukleoproteinom Ro/SSA i La/SSB.<sup>5,6</sup> Choroba jest zwykle niegroźna i cechuje się samoograniczającym przebiegiem, ale czasami może mieć poważne następstwa.

## Patofizjologia

Wiele badań wskazuje na to, że przyczyną NLE jest przechodzenie autoprzeciwciał matki przez łożysko.<sup>5,7</sup> Mogą one uszkadzać rozwijające się tkanki i prowadzić do rozwoju NLE

u dziecka. Przełożyskowy pasaż matczynych autooprzeciwiaków przeciwko Ro/SSA, La/SSB oraz rzadziej przeciwko U1-RNP stwierdza się u około 98% dzieci dotkniętych chorobą, natomiast tylko 1-2% matek z tymi autooprzeciwiakami rodzi dzieci, u których występuje NLE, niezależnie od tego, czy u matki występują objawy kliniczne, czy też nie.<sup>8</sup>

Rybonukleina Ro/SSA o masie cząsteczkowej 52 kDa (Ro52) jest celem antygenowym powiązaniem ściśle z odpowiedzią autoimmunologiczną u matek, których dzieci z NLE mają wrodzony całkowity blok przedsionkowo-komorowy oraz inne zaburzenia przewodnictwa.<sup>9</sup> Autooprzeciwiaka skierowane przeciwko rybonukleinie Ro/SSA są antagonistami wywołanej przez serotoninę aktywacji kanałów wapniowych typu L w ludzkich płodowych komórkach przedsionków serca i wywołują odpowiedź zapalną, która ostatecznie prowadzi do włóknienia i bliznowacenia węzła przedsionkowo-komorowego, węzła zatokowego i pęczka Hisa.<sup>9,10</sup> Może to tłumaczyć nieprawidłowości elektrofizjologiczne występujące w przebiegu NLE oraz patogenezę zaburzeń rytmu, które mogą prowadzić do zmniejszenia pojemności minutowej i rozwoju zastoinowej niewydolności serca.<sup>9</sup> Na modelu szczurzym Boutjdir i wsp.<sup>11</sup> wykazali, że immunoglobuliny G (IgG) zawierające przeciwiaka przeciwko Ro/SSA i przeciwko La/SSB wywołują całkowity blok przedsionkowo-komorowy w bijących sercach oraz preparatach wielokomórkowych, co wskazuje na preferencyjną interakcję tych autooprzeciwiaków z kanałami wapniowymi lub związanymi z nimi białkami regulatorowymi. Dane te są zgodne z obserwowanym hamowaniem kanałów wapniowych, które może być głównym czynnikiem przyczyniającym się do patogenezy całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego. Te zaburzenia przewodnictwa są wywoływane przez przeciwiaka przeciwko rybonukleinom Ro/SSA i La/SSB, a także inne autooprzeciwiaka przeciwko sercowym receptorom adrenergicznym oraz cholinergicznym receptorom muskarynowym.<sup>12</sup>

Uważa się, że za rozwój bloku przedsionkowo-komorowego i zmian skórnych są odpowiedzialne odmienne przeciwiaka. Przeciwiaka skierowane przeciwko rybonukleinom Ro/SSA o masie cząsteczkowej 52/60 kDa oraz La/SSB o masie cząsteczkowej 48 kDa odpowiedzialne są za rozwój bloku przedsionkowo-komorowego, natomiast przeciwiaka przeciwko rybonukleinie La/SSB o masie cząsteczkowej 50 kDa wiążą się z zajęciem skóry.<sup>12,13</sup>

Z kolei przeciwiaka skierowane przeciwko U1-RNP, które występują rzadko, są zwykle związane z niety-

powymi zmianami skórnymi i nie towarzyszą zaburzeniom kardiologicznym i narządowym, natomiast mogą one odgrywać pewną rolę w patogenezie małopłytkowości.<sup>10</sup> Wykazano, że przeciwiaka przeciwko U1-RNP uzyskane od pacjentów z chorobą tkanki łącznej mogą bezpośrednio rozpoznawać różne antygeny na powierzchni śródbłonna tętnicy płucnej, w tym elementy składowe U1-RNP lub inne nieznanne polipeptydy. Te wyniki pozwalają sądzić, że wiązanie się tych autooprzeciwiaków z ludzkimi komórkami śródbłonna tętnicy płucnej może być jednym z czynników inicjujących zapalenie komórek śródbłonna w różnych chorobach tkanki łącznej.<sup>14</sup> Rodzaj zmian skórnych u niemowląt z przeciwiakami skierowanymi przeciwko U1-RNP jest podobny jak u niemowląt z NLE z przeciwiakami przeciwko rybonukleinie Ro/SSA. U dzieci z przeciwiakami przeciwko U1-RNP nie występował całkowity blok przedsionkowo-komorowy. Badania, w których genotypowano układ antygenów zgodności tkankowej HLA (human leukocyte antigens), wykazały bardziej zróżnicowaną charakterystykę immunogenetyczną matek niemowląt z NLE, u których występowały przeciwiaka przeciwko U1-RNP, w porównaniu z matkami z przeciwiakami przeciwko rybonukleinie Ro/SSA.

Wykazano, że z uszkodzeniem tkanek płodu wiąże się liczba przeciwiaków matczynek, a nie sama ich obecność.<sup>13</sup> Powikłania występują jednak tylko u niektórych noworodków narażonych na działanie tych przeciwiaków. Znaczenie mogą więc również mieć inne czynniki, takie jak miano przeciwiaków u matki, predyspozycja genetyczna oraz czynniki środowiskowe, takie jak zakażenia wirusowe. Wykazano ponadto, że indukcja apoptozy w hodowli kardiomiocytów wywołuje ekspresję antygenów Ro/La na powierzchni komórek, rozpoznawanych następnie przez krążące przeciwiaka matczyne.<sup>15</sup> Spekuluje się, że *in vivo* takie opsonizowane kardiocyty, które uległy apoptozie, sprzyjają odpowiedzi zapalnej rezydentnych makrofagów tkankowych, co prowadzi do uszkodzenia otaczającej tkanki łącznej.

Antygen Ro występuje nie tylko w skórze i sercu, ale również w wątrobie, jelitach, płucach, mózgu oraz komórkach krwi — a więc w tkankach, do których zajęcia w przebiegu NLE dochodzi najczęściej.<sup>3</sup> Promieniowanie ultrafioletowe oraz estrogeny zwiększają ekspresję antygeny Ro na powierzchni keratynocytów.<sup>3</sup> Chociaż promieniowanie ultrafioletowe może wywoływać lub nasilać zmiany skórne, nie jest konieczne do ich wystąpienia.<sup>10</sup> Ponieważ noworodki i niemowlęta rzadko są ekspozowane na promieniowanie słoneczne, nadwrażliwość na światło jest częściej



obserwowana w następstwie fototerapii stosowanej w leczeniu hiperbilirubinemii noworodków.<sup>10</sup>

## Epidemiologia

Toczeń rumieniowaty noworodków jest rzadką nabytą chorobą autoimmunologiczną, która w Stanach Zjednoczonych występuje z częstością 1 na 20 000 żywych urodzeń.<sup>5</sup> Dane epidemiologiczne z innych państw pochodzą zwykle z małych serii przypadków.<sup>7,16</sup> Obecność w organizmie matki niektórych antygenów głównego układu zgodności tkankowej, takich jak HLA-B8 oraz HLA-DR3, wiąże się z predyspozycją do występowania NLE i wrodzonego bloku przedsionkowo-komorowego u niemowląt.<sup>17,18</sup> Mimo że nie ma wyraźnych różnic zapadalności w zależności od przynależności etnicznej, obserwowano różnice w wynikach leczenia między chorymi należącymi do mniejszości a pacjentami rasy kaukaskiej.<sup>5,10,16,18-20</sup> Z danych amerykańskiego Research Registry for Neonatal Lupus wynika, że podobnie jak w przypadku wielu innych chorób autoimmunologicznych stosunek częstości występowania skórnej postaci NLE u dzieci płci żeńskiej i męskiej wynosi w przybliżeniu 2:1, natomiast do zajęcia serca dochodzi podobnie często u obu płci.<sup>21,22</sup> Ryzyko wystąpienia NLE lub wrodzonego bloku przedsionkowo-komorowego u dziecka urodzonego przez kobietę z przeciwciałami przeciwko Ro/SSA, która nigdy wcześniej nie urodziła dziecka z NLE lub wrodzonym blokiem przedsionkowo-komorowym, wynosi mniej niż 1%. Wiele matek z przeciwciałami przeciwko Ro/SSA i La/SSB rodzi dzieci, u których nie stwierdza się żadnych podmiotowych ani przedmiotowych objawów NLE. Natomiast u kobiet, które urodziły już dziecko z NLE, ryzyko zajęcia serca lub skóry podczas kolejnej ciąży jest duże. Częstość występowania wrodzonego bloku przewodnictwa przedsionkowo-komorowego wśród niemowląt z NLE wynosi 15-30%.<sup>19</sup> Blok przedsionkowo-komorowy rozwija się zwykle podczas rozwoju płodowego, między 18 a 24 tygodniem ciąży. U niemowląt urodzonych przez matki z niedoczynnością tarczycy spowodowaną autoprzeciwciałami przeciwko tkankom tarczycy, u których stwierdza się również przeciwciała przeciwko antygenowi Ro/SSA, ryzyko wystąpienia wrodzonego bloku przedsionkowo-komorowego jest dziewięć razy większe niż u niemowląt urodzonych przez matki, u których występują tylko przeciwciała przeciwko Ro/SSA.<sup>23</sup>

W momencie rozpoznania NLE u dziecka w przybliżeniu u 40-60% matek objawy nie występują.<sup>8</sup> U pozostających może występować toceń rumieniowaty układowy (systemic lupus erythematosus, SLE), zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów lub niezróżnicowana choroba autoimmunologiczna. U matek z pierwotnym zespołem Sjögrena lub niezróżnicowaną chorobą autoimmunologiczną ryzyko urodzenia dziecka z wrodzonym całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym jest większe niż u matek z SLE.<sup>12,24</sup> Nie stwierdza się związku z występowaniem chorób autoimmunologicznych u ojca.

stałych może występować toceń rumieniowaty układowy (systemic lupus erythematosus, SLE), zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów lub niezróżnicowana choroba autoimmunologiczna. U matek z pierwotnym zespołem Sjögrena lub niezróżnicowaną chorobą autoimmunologiczną ryzyko urodzenia dziecka z wrodzonym całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym jest większe niż u matek z SLE.<sup>12,24</sup> Nie stwierdza się związku z występowaniem chorób autoimmunologicznych u ojca.

## Objawy kliniczne

Według malejącej częstości występowania klinicznymi objawami NLE są objawy wynikające z zajęcia skóry, serca oraz wątroby.<sup>1,5,10,16,26</sup> U niektórych niemowląt mogą również występować zaburzenia dotyczące układu krwiotwórczego, układu nerwowego lub śledziony.<sup>5,7,10,16</sup> Możliwe jest zajęcie jednego lub kilku narządów. Wisuthsarewong i wsp. przeprowadzili retrospektywne badanie, w którym przeanalizowali objawy kliniczne występujące u 17 chorych (10 dziewczynek i 7 chłopców) na NLE, którzy trafili na oddział pediatryczny szpitala im. Księcia Siriraja (Siriraj Hospital) w Bangkoku w latach 1993-2008.<sup>10</sup> Zajęcie skóry, serca, wątroby i dróg żółciowych oraz układu krwiotwórczego stwierdzono odpowiednio u 70,6, 64,7, 52,9 i 35,3% niemowląt.

Zmiany skórne mogą być obecne już w momencie narodzin, ale często pojawiają się w ciągu pierwszych kilku tygodni życia.<sup>26,27</sup> NLE charakteryzuje się występowaniem zmian rumieniowych o kształcie obrączkowatym lub policyklicznym, o powierzchni gładkiej lub z delikatnym złuszczeniem na powierzchni, które pojawiają się głównie w obrębie skóry owłosionej głowy, szyi oraz twarzy (typowo wokół oczodołów), rzadziej na tułowiu lub kończynach.<sup>10,26</sup> Zmiany te przypominają bardziej wykwity w przebiegu podostrej postaci skórnej tocznia niż rumień typu motyla, który jest charakterystyczny dla SLE.<sup>25</sup> Bardzo częsty jest rumień zlokalizowany wokół oczodołu, określane jako oko szopa lub sowy.<sup>3,10</sup> Niekiedy zmiany mogą przybierać postać wykwitów podobnych do pokrzywki, mogą złuszczać się lub ulegać wrzodzeniu i tworzyć strupy.<sup>28,29</sup> Mogą występować zmiany pęcherzowe, które charakteryzuje szczególne częste występowanie na podszewkach stóp.<sup>25</sup>

W jednym z badań wykwity skórne opisywano jako plamy rumieniowate (91,7%), zmiany typowe dla podostrej postaci skórnej tocznia rumieniowatego (50%),

wybroczyny (41,7%), utrzymującą się skórę marmurkową (16,7%) oraz zmiany tarczkowe (8,3%).<sup>10</sup> Wydaje się, że u niektórych niemowląt czynnikiem wywołującym erupcję zmian skórnych jest ekspozycja na promieniowanie słoneczne.<sup>30</sup> Zmiany te utrzymują się typowo przez tydzień lub miesiąc, a następnie samoistnie ustępują wraz ze zniknięciem przeciwciał matczynych z krwiobiegu dziecka.<sup>26</sup> Utrzymywanie się aktywnych zmian rumieniowatych po ukończeniu pierwszego roku życia należy traktować jako podejrzane. Zaburzenia pigmentacji występują często, ale zwykle ustępują samoistnie. Mogą pojawić się zmiany zanikowe, a w rzadkich przypadkach atroficzne blizny.<sup>10,27</sup> Często wyraźne są teleangiektazje, u niektórych pacjentów mogące być jedynymi objawami skórnymi.<sup>10,27</sup> Aτροφiczne zmiany o charakterze teleangiektazji są najlepiej widoczne w pobliżu skroni oraz w obrębie skóry owłosionej głowy i niekoniecznie muszą występować w tych samych miejscach co zmiany rumieniowate.<sup>26</sup> Ich występowanie na skórze owłosionej głowy może niekiedy wiązać się z trwałym wyłysieniem. Teleangiektazje, bliznowacenie i zmiany zanikowe mogą mieć charakter trwałe.

Do objawów ze strony serca należą zaburzenia przewodnictwa (blok przedsionkowo-komorowy pierwszego, drugiego lub trzeciego stopnia) oraz kardiomiopatia.<sup>1,2,5,24,31</sup> Jeżeli wystąpi blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia, to jest on zwykle nieodwracalny.<sup>26</sup> Wrodzony blok przedsionkowo-komorowy może objawiać się bradykardią stwierdzaną *in utero* lub podczas poporodowego badania fizykalnego.<sup>24</sup> Zaburzenia przewodnictwa mogą również objawiać się niemierną czynnością serca oraz wydłużeniem odstępu QT.<sup>24</sup> Wrodzony blok przedsionkowo-komorowy może wiązać się z fibroelastozą wsierdza i kardiomiopatią.<sup>32</sup> W niektórych przypadkach może wystąpić zapalenie mięśnia sercowego i osierdza, co może prowadzić do bradykardii. Dobrze znanym powikłaniem w okresie noworodkowym jest niewydolność serca.

Obraz kliniczny zajęcia wątroby i dróg żółciowych może przybierać postać wzrostu aktywności enzymów wątrobowych (takich jak aminotransferaza asparaginanowa i alaninowa) lub wzrostu stężenia bilirubiny sprzężonej, który występuje po kilku tygodniach lub miesiącach od narodzin, a następnie ustępuje. U niektórych niemowląt stwierdza się niewielkie powiększenie wątroby lub rzadziej powiększenie śledziony.<sup>25</sup> Hepatomegalia i splenomegalia są zwykle przemijające. Mogą również wystąpić cholestatyczne zapalenie wątroby oraz niewydolność wątroby.

Zaburzenia hematologiczne (np. niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość i neutropenia) mogą wystąpić w ciągu pierwszych dwóch tygodni życia. U niemowląt z zajęciem układu krwiotwórczego zwykle nie występują żadne związane z tym objawy kliniczne.<sup>25</sup> Autoprzeciwciała, skierowane głównie przeciwko antygenowi Ro, wiążą się bezpośrednio z granulocytami obojętnochłonnymi i wywołują neutropenię. Małopłytkowość może objawiać się wybroczynami. Objawy hematologiczne pojawiają się zwykle mniej więcej w drugim tygodniu życia i ustępują przed końcem drugiego miesiąca. Limfopenia jest stosunkowo częstą nieprawidłowością u dorosłych chorych na SLE, ale nie należy do charakterystycznych nieprawidłowości hematologicznych obserwowanych w przebiegu NLE.<sup>26</sup>

Mogą występować również inne zaburzenia, takie jak wodo- i wielkogłowie.<sup>33</sup> W rzadkich przypadkach opisywano jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i uszkodzenie rdzenia kręgowego.<sup>10</sup> Zapalenie płuc może objawiać się przyspieszeniem częstości oddechów lub czynności serca.

## Rozpoznanie i diagnostyka różnicowa

Rozpoznanie ustala się zwykle na podstawie obrazu klinicznego oraz wykazania obecności przeciwciał związanych z NLE w surowicy matki lub chorego dziecka.<sup>5,10,16</sup> NLE może naśladować wiele różnych stanów.<sup>5,10,16</sup> Rozpoznanie różnicowe NLE obejmuje łojotokowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, trądzik noworodków, grzybicę skóry, łuszczycę, ziarniniaka obrączkowego, rumień wielopostaciowy, histocytozę z komórek Langerhansa, różyczkę wrodzoną, kiłę wrodzoną, zespół Blooma oraz zespół Rothmunda-Thomsona.<sup>3</sup>

## Diagnostyka laboratoryjna

Toczeń rumieniowaty noworodków wiąże się z obecnością przeciwciał przeciwko rybonukleinie Ro/SSA u ponad 90% chorych.<sup>9</sup> Niekiedy stwierdza się tylko przeciwciała przeciwko rybonukleinie La/SSB lub U1-RNP. Zdecydowanie zaleca się, aby u niemowląt z NLE przesiewowo wykrywać obecność tych przeciwciał.<sup>2</sup> U wielu bezobjawowych matek podczas ciąży występują przeciwciała mogące być przyczyną NLE.<sup>10</sup> W związku z tym u matek dzieci z podejrzeniem NLE należy przesiewowo wykrywać przeciwciała przeciwdziałające, przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA, przeciwciała przeciwko Ro/SSA, przeciwciała prze-



ciwko La/SSB oraz przeciwciała przeciwko U1-RNP, niezależnie od objawów lub stanu klinicznego tych kobiet.<sup>9</sup> Ponieważ przeciwciała przeciwko rybonukleinie Ro/SSA można wykryć u jednej na 200 ciężarnych, ryzyko urodzenia dziecka z NLE przez kobietę, u której występują przeciwciała przeciwko Ro/SSA, jest stosunkowo małe.<sup>26</sup> Z drugiej strony, duże miano przeciwciał przeciwko rybonukleinie Ro/SSA koreluje z ryzykiem powikłań sercowych. Należy w związku z tym wykonywać seryjne prenatalne badania ultrasonograficzne/echokardiograficzne i elektrokardiograficzne u ciężarnych z wysokim mianem przeciwciał przeciwko Ro ( $\geq 50$  j/ml).<sup>13</sup> Prenatalne badanie ultrasonograficzne może ułatwić wykrycie NLE z zajęciem serca. Echokardiografia może wykazać różne rodzaje nieprawidłowości strukturalnych w sercu, natomiast elektrokardiografia, w tym 24-godzinne monitorowanie holterowskie, może ujawnić różne zaburzenia przewodnictwa, w tym różnego rodzaju i stopnia bloki serca.

Badania laboratoryjne mogą wykazać pancytopenię, małopłytkowość, leukopenię lub zwiększoną aktywność transaminaz.<sup>34</sup>

Biopsja skóry jest przydatna, jeżeli rozpoznanie NLE jest wątpliwe. Badanie histologiczne wykazuje zapalenie skóry z zatarciem granicy między naskórkiem a skórą właściwą (interface dermatitis), uszkodzenie keratynocytów, umiarkowaną hiperkeratozę, wzmożone rogowacenie ujęć mieszków włosowych oraz zwyrodnienie wodniczkowe komórek warstwy podstawnej naskórka. Widoczny może być zanik naskórka.<sup>26</sup> Naciek zapalny może być nasilony, z wytworzeniem się pęcherzy widocznych w badaniu histologicznym. Badanie immunofluorescencyjne wykazuje obecność ziarnistych złogów immunoglobulin klasy IgG na granicy naskórka i skóry właściwej. Widoczne mogą być również złogi IgM oraz składnika dopełniacza C3.

Obraz stwierdzany w biopsji skóry nie jest patognomiczny. Różne choroby zapalne i zakaźne mogą charakteryzować się podobnymi cechami histologicznymi. W typowych przypadkach NLE z potwierdzoną obecnością autoprzeciwciał biopsja skóry nie jest konieczna do potwierdzenia rozpoznania.

## Leczenie i dalsza obserwacja

Noworodki z NLE powinny być leczone w specjalistycznych ośrodkach trzeciego stopnia referencyjności. Wskazane może być również, aby w leczenie zaangażowany został zespół specjalistów różnych dziedzin medycyny. Chorzy na NLE z zajęciem serca wymagają

systematycznego monitorowania w celu oceny czynności serca, a także potrzeby wszczęcia stymulatora. Stymulator jest często konieczny u tych chorych, którzy nie są w stanie skompensować wolnej czynności serca. Należy również zaplanować seryjne badania elektrokardiograficzne w celu monitorowania wydłużenia odstępu PQ. Jeżeli zajęcie serca jest znaczne, konieczne może być ograniczenie aktywności małego dziecka.

W leczeniu skórnej postaci tocznia rumieniowatego przydatne mogą być preparaty z filtrem przeciwsłonecznym, ale u noworodków nadmierna ekspozycja na promieniowanie słoneczne jest mniej prawdopodobna. Mimo to w miarę możliwości należy unikać bezpośredniego działania promieni słonecznych. Rodzicom należy doradzać, aby przed ekspozycją na promieniowanie słoneczne z odpowiednim wyprzedzeniem stosowali wodoodporne środki charakteryzujące się dużym współczynnikiem ochrony przeciwsłonecznej i szerokim zakresem ochrony (tj. chroniące przed promieniowaniem w zakresie UV-A). Należy zachęcać do modyfikacji zachowań, w tym unikania bezpośredniej ekspozycji na promieniowanie słoneczne. Bardzo pożądane jest zakładanie dziecku ochronnych ubrań. Priorytetem powinno być zapobieganie zmianom chorobowym zanim w ich przebiegu dojdzie do nieodwracalnego bliznowacenia. Zmiany skórne w przebiegu NLE można leczyć słabymi glikokortykosteroidami stosowanymi miejscowo. Leki przeciwmalaryczne mogą wywierać działania toksyczne, a początek ich działania jest powolny, a więc ich stosowanie w terapii tej przemijającej choroby prawdopodobnie nie jest wskazane.<sup>26</sup> W przypadku teleangiektazji pozostałych po ostrym okresie choroby można rozważać laseroterapię. Glikokortykosteroidy podawane układowo oraz leki immunosupresyjne zasadniczo nie są wskazane w leczeniu NLE.<sup>26</sup> Dzieci z NLE wymagają dalszej obserwacji, zwłaszcza przed okresem dorastania oraz jeżeli u matki występuje choroba autoimmunologiczna.<sup>35</sup> Mimo że u dziecka ryzyko wystąpienia SLE może nie być zwiększone, obawy budzi możliwość wystąpienia jakiejś postaci choroby autoimmunologicznej we wczesnym dzieciństwie.

Niemowlęta z ciężkim zajęciem wątroby i układu krwiotwórczego mogą wymagać układowego leczenia glikokortykosteroidami, dożylnego podawania immunoglobulin lub stosowania leków immunosupresyjnych.<sup>10</sup>

## Rokowanie

Chorobowość i umieralność w związku z NLE w dzieciństwie zależy od tego, które układy narządów zostały

zajęte w przebiegu choroby.<sup>5,7</sup> U dzieci z NLE długo-terminowe rokowanie jest doskonałe, jeżeli występują tylko zmiany skórne.<sup>36</sup> Zwykle ustępują one przed upływem 6 miesięcy życia, co zbiega się w czasie ze zniknięciem przeciwciał matczynych z krwiobiegu dziecka.<sup>5,24,31</sup> Zajęcie skóry może w rzadkich przypadkach prowadzić do wytworzenia się blizn. Mimo iż dzieci ze skórną postacią choroby mogą być bardziej podane na wystąpienie SLE lub innej choroby autoimmunologicznej w późniejszym okresie życia, wynika to głównie z występującej u nich predyspozycji genetycznej, a nie przebiegu NLE. U niechorującego rodzeństwa również istnieje ryzyko wystąpienia SLE lub innej choroby autoimmunologicznej. Mimo iż zmiany skórne w przebiegu NLE same są niegroźne, postać skórna NLE wiąże się z 6- do 10-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia NLE z zajęciem serca u kolejnego dziecka.<sup>5,24,31</sup>

Toczeń rumieniowaty noworodków z zajęciem serca wiąże się z 20-30% śmiertelnością w okresie noworodkowym.<sup>5,24,31</sup> Śmiertelność jest szczególnie duża w przypadkach wrodzonego bloku serca ze współistniejącą kardiomiopatią.<sup>19,26</sup> Zgon następuje najczęściej w następstwie zastoinowej niewydolności serca spowodowanej wrodzonym blokiem przedsionkowo-komorowym. W przybliżeniu 57-66% chorych z wrodzonym blokiem przedsionkowo-komorowym wymaga ostatecznie wszczepienia stymulatora.<sup>5,24,31,36</sup> U pacjentów ze stymulatorem istnieje ryzyko późniejszego wystąpienia kardiomiopatii rozstrzeniowej.<sup>37</sup> Zgon może również nastąpić w późniejszym okresie życia z powodu awarii stymulatora. U wielu dzieci z wrodzonym blokiem serca objawy nie występują aż do okresu dojrzewania, kiedy to zaczynają wykonywać większe wysiłki fizyczne. W tym czasie mogą pojawić się omdlenia i konieczne może stać się wszczepienie stymulatora.

Częstość nawrotów wrodzonego bloku przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (tj. jego wystąpienia u kolejnego dziecka) jest mała, ponieważ wynosi mniej więcej 15%, ale to ryzyko jest prawie trzy razy większe niż u pierworódki, u której występują autoprzeciwciała mogące wiązać się z tą chorobą.<sup>12</sup> Zanim będzie można sformułować definitywne zalecenia dotyczące prenatalnego stosowania fluorowanych glikokortykosteroidów u kobiet z przeciwciałami przeciwko Ro/SSA lub La/SSB, a także płodów z blokiem serca wykrytym *in utero*, konieczne jest przeprowadzenie prospektywnych badań klinicznych. Pewna liczba doniesień kazuistycznych przemawia za celowością stosowania deksametazonu w leczeniu obrzęku uogólnionego płodu oraz być może niecałkowitego bloku przedsionkowo-komorowego.<sup>12</sup>

U większości chorych na NLE z zajęciem wątroby lub układu krwiotwórczego choroba jest przemijająca i ustępuje samoistnie w ciągu 4-6 miesięcy. W niektórych przypadkach mogą wystąpić cholestatyczne zapalenie wątroby i niewydolność wątroby, które wiążą się ze złym rokowaniem. Niedokrwiistość, małopłytkowość i neutropenia mają samoograniczający się przebieg. Jeżeli jednak wystąpi ciężka małopłytkowość, to krwawienie wewnętrzne może być przyczyną złego rokowania.

### Przyszłe ciążę

Chociaż chorobę występującą u płodu nazywa się toczniem rumieniowatym noworodków, termin ten jest niewłaściwy, ponieważ tylko mniej więcej 25% matek spełnia w rzeczywistości kryteria rozpoznania SLE.<sup>12</sup> Co więcej, u bezobjawowych matek nie zawsze rozwija się choroba.<sup>12</sup> U matek niemowląt z NLE, zwłaszcza w przypadku wystąpienia wrodzonego bloku serca, ryzyko wystąpienia choroby u dziecka podczas kolejnej ciąży jest dwu- do trzykrotnie zwiększone, natomiast ryzyko w nieselekcjonowanej populacji kobiet z przeciwciałami przeciwko rybonukleinie Ro/SSA oszacowano na 1-2%.<sup>26</sup> W prospektywnym badaniu kontrolowanym, w którym oceniano wyniki ciąży u 100 kobiet z chorobą autoimmunologiczną i przeciwciałami przeciwko Ro/SSA, wykazano, że częstość występowania wrodzonego bloku serca u noworodków urodzonych przez te prospektywnie obserwowane kobiety z przeciwciałami przeciwko rybonukleinie Ro/SSA i rozpoznaną chorobą tkanki łącznej wyniosła 2%.<sup>24,38</sup>

U matek z przeciwciałami przeciwko rybonukleinie Ro/SSA lub La/SSB, które urodziły dziecko z wrodzonym blokiem przedsionkowo-komorowym, ryzyko ponownego wystąpienia choroby u kolejnego dziecka wynosi 17-25%.<sup>2,39</sup> Niezbędne jest więc monitorowanie następnych ciąży z wykorzystaniem seryjnej oceny ultrasonograficznej i echokardiograficznej, zwłaszcza od 18 do 24 tygodnia ciąży. Dożylnie podawanie immunoglobulin zasługuje na ocenę jako potencjalna metoda zapobiegawcza u matek, które uprzednio urodziły dziecko dotknięte chorobą.<sup>40</sup> W dwóch badaniach nie udało się jednak wykazać poprawy wyników leczenia po dożylnym podaniu immunoglobulin.<sup>41,42</sup> Natomiast stosowanie hydroksychlorochiny u pacjentek z SLE wiąże się z mniejszą częstością występowania NLE podczas ciąży.<sup>43</sup>

Shinohara i wsp. zbadali możliwość zapobiegania sercowym lub skórnym objawom NLE bądź leczenia

plodów z wrodzonym blokiem przedsionkowo-komorowym za pomocą glikokortykosteroidów podawanych matkom.<sup>44</sup> Oceniono 87 dzieci urodzonych przez 40 matek z przeciwciałami przeciwko Ro/SSA, które objęto obserwacją w latach 1979-96. Wrodzony blok przedsionkowo-komorowy nie wystąpił u żadnego z 26 noworodków, których matki otrzymywały podtrzymujące leczenie glikokortykosteroidem rozpoczęte przed 16 tygodniami ciąży, natomiast stwierdzono go u 15 spośród 61 noworodków, których matki nie otrzymywały glikokortykosteroidów podczas ciąży lub takie leczenie rozpoczęto u nich po upływie 16 tygodni ciąży. Jeżeli doszło już do wystąpienia wrodzonego całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego, to nie reagował on na leczenie glikokortykosteroidami *in utero*. U czworga niemowląt, których matki otrzymały glikokortykosteroidy przed 16 tygodniem ciąży, wystąpiły zmiany skórne typowe dla NLE. Autorzy doszli do wniosku, że jeżeli dojdzie do wystąpienia wrodzonego całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego, to stan ten jest nieodwracalny, a leczenie glikokortykosteroidami u matek nie było skutecznym środkiem zapobiegającym skórnej postaci toczenia rumieniowatego. Prenatalne podtrzymujące leczenie prednizolonem lub betametazonem, które rozpoczyna się u matki we wczesnym okresie ciąży (przed 16 tygodniem), może jednak zmniejszać ryzyko wystąpienia u potomstwa wrodzonego bloku serca zależnego od obecności autoprzeciwciał.<sup>44</sup>

Matki z SLE powinny otrzymywać leki, które są skuteczne i bezpieczne dla płodu.<sup>45</sup> Taka strategia może zmniejszać częstość występowania całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego związanego z NLE. Tincani i wsp. donieśli ostatnio o zwiększonej częstości występowania problemów w nauce u dzieci urodzonych przez matki z SLE.<sup>45</sup> W celu kontroli choroby u matki podczas ciąży można stosować glikokortykosteroidy i niektóre leki immunosupresyjne. Pewne dane wskazują na to, że długotrwała ekspozycja na deksametazon może upośledzać rozwój mózgu.<sup>46</sup> Tincani i wsp. obserwowali jednak 6 dzieci (zakres wieku 14-65 miesięcy) urodzonych przez pacjentki leczone deksametazonem z powodu wrodzonego bloku serca.<sup>45</sup> U tych dzieci stwierdzono prawidłowy iloraz inteligencji.<sup>45</sup> Autorzy zauważyli jednak, że wciąż nie ma danych na temat długoterminowych wyników leczenia u dzieci narażonych na działanie leków immunosupresyjnych w trakcie rozwoju płodowego i w tej dziedzinie potrzebne są dalsze wysiłki badawcze.

## Podsumowanie

Mianem toczenia rumieniowatego noworodków określa się zespół o zróżnicowanym obrazie klinicznym, obejmujący nieprawidłowości obejmujące skórę, serce oraz inne narządy, który obserwuje się u noworodków i niemowląt urodzonych przez matki z autoprzeciwciałami przeciwko rybonukleoproteinom Ro/SSA i La/SSB. Następstwa NLE mogą być poważne. Chore noworodki powinny być leczone w specjalistycznych ośrodkach trzeciego stopnia referencyjności. Wskazane może być również, aby w leczenie zaangażowany został zespół specjalistów różnych dziedzin medycyny.

Copyright © 2012 K. Lun Hon and A.K.C. Leung. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Piśmiennictwo

1. S. Garcia and A. C. Campos-de-Carvalho, "Neonatal lupus syndrome: the heart as a target of the immune system," *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, vol. 72, no. 1, pp. 83-89, 2000.
2. L. K. Hornberger and N. Al Rajaa, "Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus," *Scandinavian Journal of Immunology*, vol. 72, no. 3, pp. 189-197, 2010.
3. M. F. Perez, M. E. de Torres, M. M. Buj' an, A. Lano'el, A. B. Cervini, and A. M. Pierini, "Neonatal lupus erythematosus: a report of four cases," *Anais Brasileiros de Dermatologia*, vol. 86, no. 2, pp. 347-351, 2011.
4. C. H. McCuiston and E. P. Schoch Jr., "Possible discoid lupus erythematosus in newborn infant: report of a case with subsequent development of acute systemic lupus erythematosus in mother," *AMA Archives of Dermatology and Syphilology*, vol. 70, no. 6, pp. 782-785, 1954.
5. J. P. Buyon and R. M. Clancy, "Neonatal lupus syndromes," *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 15, no. 5, pp. 535-541, 2003.
6. K. Ayed, Y. Gorgi, I. Sfar, and M. Khrouf, "Congenital heart block associated with maternal anti SSA/SSB antibodies: a report of four cases," *Pathologie Biologie*, vol. 52, no. 3, pp. 138-147, 2004.
7. L. Li, G. F. Dong, F. Z. Han, Y. Cui, Y. Z. Shi, and X. Zhang, "Neonatal lupus erythematosus: a report of 7 cases and review of 87 cases of China," *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, vol. 49, pp. 146-150, 2011.
8. M. Shahian, A. Khosravi, and M. H. Anbardar, "Early cholestasis in neonatal lupus erythematosus," *Annals of Saudi Medicine*, vol. 31, no. 1, pp. 80-82, 2011.
9. P. Eftekhari, L. Salle, F. Lezoualc'h et al., "Anti-SSA/Ro52 autoantibodies blocking the cardiac 5-HT4 serotonergic receptor could explain neonatal lupus congenital heart block," *European Journal of Immunology*, vol. 30, pp. 2782-2790, 2000.
10. W. Wisuthsarewong, J. Soongswang, and R. Chantorn, "Neonatal lupus erythematosus: clinical character, investigation, and outcome," *Pediatric Dermatology*, vol. 28, no. 2, pp. 115-121, 2011.
11. M. Boutjdir, L. Chen, Z. H. Zhang, C. E. Tseng, N. El-Sherif, and J. P. Buyon, "Serum and immunoglobulin G from the mother of a child with congenital heart block induce conduction abnormalities and inhibit L-type calcium channels in a rat heart model," *Pediatric Research*, vol. 44, no. 1, pp. 11-19, 1998.
12. J. P. Buyon, "Neonatal lupus: bedside to bench and back," *Scandinavian Journal of Rheumatology*, vol. 25, no. 5, pp. 271-276, 1996.



13. E. Jaeggi, C. Laskin, R. Hamilton, J. Kingdom, and E. Silverman, "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*, vol. 55, no. 24, pp. 2778–2784, 2010.
14. M. Okawa-Takatsuji, S. Aotsuka, S. Uwatoko et al., "Endothelial cell-binding activity of anti-U1-ribonucleoprotein antibodies in patients with connective tissue diseases," *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 126, no. 2, pp. 345–354, 2001.
15. M. E. Miranda-Carus, A. D. Askanase, R. M. Clancy et al., "Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies bind the surface of apoptotic fetal cardiocytes and promote secretion of TNF- by macrophages," *Journal of Immunology*, vol. 165, no. 9, pp. 5345–5351, 2000.
16. J. Liu, Y. H. Yang, Y. T. Lin, and B. L. Chiang, "Clinical characteristics of neonatal lupus erythematosus," *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, vol. 34, no. 4, pp. 265–268, 2001.
17. P. H. Schur, I. Meyer, M. Garovoy, and C. B. Carpenter, "Associations between systemic lupus erythematosus and the major histocompatibility complex: clinical and immunological considerations," *Clinical Immunology and Immunopathology*, vol. 24, no. 2, pp. 263–275, 1982.
18. S. Miyagawa, K. Shinohara, T. Fujita et al., "Neonatal lupus erythematosus: analysis of HLA class II alleles in mothers and siblings from seven Japanese families," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 36, no. 2, part 1, pp. 186–190, 1997.
19. P. M. Izmirly, A. Saxena, M. Y. Kim et al., "Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus," *Circulation*, vol. 124, pp. 1927–1935, 2011.
20. S. Miyagawa, "Neonatal lupus erythematosus: a review of the racial differences and similarities in clinical, serological and immunogenetic features of Japanese versus Caucasian patients," *Journal of Dermatology*, vol. 32, no. 7, pp. 514–522, 2005.
21. J. P. Buyon, R. Hiebert, J. Copel et al., "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*, vol. 31, no. 7, pp. 1658–1666, 1998.
22. A. R. Neiman, L. A. Lee, W. L. Weston, and J. P. Buyon, "Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry," *Journal of Pediatrics*, vol. 137, no. 5, pp. 674–680, 2000.
23. D. Spence, L. Hornberger, R. Hamilton, and E. D. Silverman, "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*, vol. 33, no. 1, pp. 167–170, 2006.
24. A. Brucato, M. Frassi, F. Franceschini et al., "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 & Rheumatism*, vol. 44, pp. 1832–1835, 2001.
25. E. Silverman and E. Jaeggi, "Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus," *Scandinavian Journal of Immunology*, vol. 72, no. 3, pp. 223–225, 2010.
26. L. A. Lee, "Cutaneous lupus in infancy and childhood," *Lupus*, vol. 19, no. 9, pp. 1112–1117, 2010.
27. C. Lynn Cheng, S. Galbraith, and K. Holland, "Congenital lupus erythematosus presenting at birth with widespread erosions, pancytopenia, and subsequent hepatobiliary disease," *Pediatric Dermatology*, vol. 27, no. 1, pp. 109–111, 2010.
28. Y. Penate, D. Lujan, J. Rodriguez et al., "Neonatal lupus erythematosus: 4 cases and clinical review," *Actas Dermosifiliogr*, vol. 96, pp. 690–696, 2005.
29. D. Elish and N. B. Silverberg, "Neonatal lupus erythematosus," *Cutis*, vol. 77, no. 2, pp. 82–86, 2006.
30. R. Cimaz, M. Biggioggero, L. Catelli, S. Muratori, and S. Cambiaghi, "Ultraviolet light exposure is not a requirement for the development of cutaneous neonatal lupus," *Lupus*, vol. 11, no. 4, pp. 257–260, 2002.
31. P. M. Izmirly, C. Llanos, L. A. Lee, A. Askanase, M. Y. Kim, and J. P. Buyon, "Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk of subsequent congenital heart block," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 62, no. 4, pp. 1153–1157, 2010.
32. G. Guettrot-Imbert, L. Cohen, L. Fermont et al., "A new presentation of neonatal lupus: 5 Cases of isolated mild endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies," *Journal of Rheumatology*, vol. 38, no. 2, pp. 378–386, 2011.
33. C.A. Boros, D. Spence, S. Blaser, and E. D. Silverman, "Hydrocephalus and macrocephaly: new manifestations of neonatal lupus erythematosus," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 57, no. 2, pp. 261–266, 2007.
34. Q. Yang, X. M. Shao, Y. Cao et al., "Neonatal lupus erythematosus: analysis of 8 cases," *Zhonghua er Ke Za Zhi*, vol. 46, no. 1, pp. 18–21, 2008.
35. V. Martin, L. A. Lee, A. D. Askanase, M. Katholi, and J. P. Buyon, "Long-term followup of children with neonatal lupus and their unaffected siblings," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 46, no. 9, pp. 2377–2383, 2002.
36. W. Sun, T. M. Yuan, L. H. Chen, and H. M. Yu, "Neonatal lupus erythematosus: three case reports and review of the chinese literature," *Clinical Pediatrics*, vol. 49, no. 7, pp. 627–634, 2010.
37. M. A. Akin, A. Baykan, S. Sezer, and T. Gunes, "Review of literature for the striking clinic picture seen in two infants of mothers with systemic lupus erythematosus," *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 24, no. 8, pp. 1022–1026, 2011.
38. A. Brucato, A. Doria, M. Frassi et al., "Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study," *Lupus*, vol. 11, no. 11, pp. 716–721, 2002.
39. C. H. Yang, J. Y. Chen, S. C. Lee, and S. F. Luo, "Successful preventive treatment of congenital heart block during pregnancy in a woman with systemic lupus erythematosus and anti-Sjögren's syndrome A/Ro antibody," *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, vol. 38, no. 5, pp. 365–369, 2005.
40. J. P. Buyon, R. M. Clancy, and D. M. Friedman, "Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside," *Nature Clinical Practice Rheumatology*, vol. 5, no. 3, pp. 139–148, 2009.
41. D. M. Friedman, C. Llanos, P. M. Izmirly et al., "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*, vol. 62, no. 4, pp. 1138–1146, 2010.
42. C. N. Pisoni, A. Brucato, A. Ruffatti et al., "Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: findings of a multicenter, prospective, observational study," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 62, no. 4, pp. 1147–1152, 2010.
43. P. M. Izmirly, M. Y. Kim, C. Llanos et al., "Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 69, no. 10, pp. 1827–1830, 2010.
44. K. Shinohara, S. Miyagawa, T. Fujita, T. Aono, and K. I. Kldoguchi, "Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 93, no. 6, pp. 952–957, 1999.
45. A. Tincani, C. B. Rebaioli, M. Frassi et al., "Pregnancy and autoimmunity: maternal treatment and maternal disease influence on pregnancy outcome," *Autoimmunity Reviews*, vol. 4, no. 7, pp. 423–428, 2005.
46. O. Baud, L. Foix-L'Hélias, M. Kaminski et al., "Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants," *The New England Journal of Medicine*, vol. 341, no. 16, pp. 1190–1196, 1999.



## KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med.  
Anna Woźniacka**  
Katedra i Klinika  
Dermatologii i Wenerologii  
Uniwersytet Medyczny  
w Łodzi

Toczeń rumieniowaty noworodków (neonatal lupus erythematosus, NLE) jest rzadko występującym zespołem objawów klinicznych rozwijających się w następstwie biernej transmisji przez łożysko matczyne przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych klasy IgG. Najczęściej popełnianym błędem diagnostycznym jest utożsamianie tej jednostki chorobowej z toczeniem układowym (systemic lupus erythematosus, SLE), w którym przyczyną choroby są zaburzenia immunologiczne powodujące wytwarzanie przeciwciał przez organizm dziecka w sposób czynny. SLE u dzieci występuje bardzo rzadko i ma zwykle przebieg cięższy aniżeli u dorosłych. Z uwagi na częste zajęcie ważnych dla życia narządów, takich jak nerki, objawy hematologiczne i ze strony ośrodkowego układu nerwowego (drgawki), rokowanie jest zwykle bardzo poważne, a choroba wymaga wdrożenia agresywnego leczenia. Należy podkreślić, że zarówno obraz kliniczny, jak i postępowanie terapeutyczne w przypadkach NLE i SLE u dzieci jest diametralnie różne.

Artykuł napisany przez dwóch doświadczonych pediatrów z ośrodków uniwersyteckich w Chinach i Kanadzie jest ciekawy nie tylko ze względu na przedstawienie objawów rzadko występującej choroby, ale zawiera również ważne wskazówki terapeutyczne opracowane na podstawie własnych doświadczeń autorów i obszernego przeglądu danych z piśmiennictwa.

W obrazie klinicznym NLE najczęściej występują zmiany skórne, znacznie rzadziej towarzyszą im zmiany kardiologiczne czy hematologiczne. Wykwity skórne zwykle nie są obecne przy urodzeniu, najczęściej pojawiają się po kilku tygodniach, niekiedy po pierwszych ekspozycjach na promieniowanie słoneczne, i samoistnie zanikają po kilku miesiącach, dlatego nie wymagają leczenia. W takich przypadkach postępowanie ogranicza się jedynie do szczególnie staran-

nej pielęgnacji skóry i fotoprotekcji. Ochrona przed promieniowaniem słonecznym powinna być stosowana z uwagi na wyniki badań dokumentujących wpływ promieniowania ultrafioletowego na obwodową translokację antygenów komórkowych keratynocytów, przez co są one dostępne dla krążących przeciwciał. W wyniku reakcji cytotoksycznej dochodzi bowiem do uszkodzenia keratynocytów i rozwoju zmian o typie obrączkowatych ognisk rumieniowych, podobnych do tych, jakie obserwujemy w przebiegu podostrej skórnej postaci toczenia rumieniowatego. W znakomitej większości przypadków nie jest więc konieczne stosowanie agresywnej terapii z użyciem systemowo działających kortykosteroidów, mimo budzącego niepokój, klinicznego rozpoznania toczenia u noworodka.

Odrębną kwestią jest ryzyko wystąpienia zaburzeń pracy serca pod postacią bloku przedsionkowo-komorowego, który może doprowadzić do zgonu dziecka w pierwszych dniach życia. Niestety powstałych w życiu płodowym zmian nie można cofnąć. Dlatego poza leczeniem objawowym należałoby rozważyć możliwość terapii zapobiegającej powstaniu zmian kardiologicznych jeszcze w czasie ciąży. Z uwagi na małą liczbę przypadków NLE i brak możliwości przeprowadzenia szeroko zakrojonych badań, nawet wieloośrodkowych, wciąż nie opracowano szczególnych rekomendacji terapeutycznych. Dlatego tak ważne jest, aby matki obciążone ryzykiem urodzenia dziecka z NLE trafiły do ośrodków referencyjnych, w których możliwa jest opieka wielospecjalistyczna. W wielu przypadkach istnieje bowiem konieczność rozważenia systemowego podania preparatów kortykosteroidowych, najczęściej deksametazonu, jeszcze przed 16 tygodniem ciąży, a więc przed ukształtowaniem się łożyska i możliwą transmisją patogennych przeciwciał. Ogromnie ważna jest ocena ryzyka rozwoju NLE. Obecność przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych powinno się monitorować u ciężarnych, u których rozpoznano choroby tkanki łącznej. Ryzyko rozwoju wrodzonego bloku serca związane jest z obecnością przeciwciał przeciwko Ro (52/60 kDa) lub przeciwko La, zależy od ich miana, wzrasta, gdy towarzyszą im przeciwciała przeciwtarczycowe, i wyraźnie zwiększa się u kobiet, które w przeszłości urodziły dziecko z NLE.