

Toczeń rumieniowaty noworodków

Neonatal lupus erythematosus

Maria Błaszczuk

Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. med. Wiesław Gliński

Przeł Dermatol 2009, 96, 90–96

SŁOWA KLUCZOWE:

toczeń rumieniowaty noworodków,
przeciwciała Ro/La, wrodzony blok
przedsionkowo-komorowy,
całkowity blok
przedsionkowo-komorowy.

KEY WORDS:

neonatal lupus erythematosus,
Ro/La antibodies, congenital heart
block.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Klinika Dermatologiczna
Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego
ul. Koszykowa 82a,
02-008 Warszawa

STRESZCZENIE

Toczeń rumieniowaty noworodków (*neonatal lupus erythematosus* – NLE) jest rzadką odmianą tocznia, która występuje u 1–2% dzieci urodzonych z matek z przeciwciałami Ro/La. U matek stwierdza się toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena lub niezdefiniowaną chorobę tkanki łącznej, a część z nich może być całkowicie bezobjawowa. Głównymi objawami NLE są zmiany skórne i całkowity blok przedsionkowo-komorowy. Mogą wystąpić ponadto zmiany hematologiczne i objawy cholestazy. W surowicy noworodków stwierdza się przeciwciała Ro/La biernie przeniesione od matki. Zmiany skórne odpowiadają zmianom obserwowanym u dorosłych z podostрым skórnym toczniem rumieniowatym i często są prowokowane przez promieniowanie ultrafioletowe. Blok przedsionkowo-komorowy powstaje około 22.–30. tygodnia ciąży i jest nieodwracalny, natomiast pozostałe objawy ustępują najczęściej samoistnie, równoległe do negatywizacji serologicznej. W pracy omówiono patogenezę zmian skórnych i zmian w sercu oraz postępowanie u ciężarnych obarczonych ryzykiem urodzenia dziecka z objawami NLE.

ABSTRACT

Neonatal lupus erythematosus (NLE) is a rare variety of lupus, which occurs in 1–2% of children born to mothers with SLE, Sjögren's syndrome, undifferentiated connective tissue disease or asymptomatic, positive for Ro/La antibodies. The most common manifestation of NLE is skin involvement and third-degree congenital heart block. Hepatobiliary disease and/or haematological abnormalities can also be seen. In the sera of neonates maternal Ro/La antibodies are present. Skin changes are similar to subacute cutaneous lupus erythematosus in adults and frequently are provoked by UV exposure. Third-degree heart block usually begins during the second trimester of gestation and is irreversible. The other symptoms tend to resolve completely at the time of serological negativization. In the article pathogenesis of cutaneous and cardiac changes as well as management during high-risk pregnancy is discussed.

WPROWADZENIE

Ciąża u kobiety z toczniem rumieniowatym układowym (*systemic lupus erythematosus* – SLE) niesie ze sobą zagrożenia zarówno dla matki, jak i płodu. U matki może nastąpić zaostrzenie choroby, szczególnie zmian nerkowych, natomiast zagrożenia dla płodu to m.in.: jego obumarcie, poronienie czy poród przedwczesny [1–3]. Obecność w krążeniu ciężarnej przeciwciał Ro (SSA) i La (SSB) stanowi czynnik ryzyka urodzenia dziecka z toczniem rumieniowatym noworodków (ang. *neonatal lupus erythematosus* – NLE).

Główne zmiany w NLE dotyczą skóry (ang. *cutaneous NLE* – cNLE) i serca, w którym stwierdza się całkowity blok przedsionkowo-komorowy (ang. *congenital heart block* – CHB) [4]. Pierwszy przypadek cNLE opisali McCuiston i Schoch w 1954 r. [5] u 6-tygodniowej dziewczynki, córki chorej na SLE. W badaniu histopatologicznym wycinka ze zmian skórnych stwierdzono cechy odpowiadające SLE. Pierwsze opisy CHB pochodzą z 1901 r. [6], natomiast na jego powiązanie z SLE zwrócono uwagę ponad 50 lat później [7]. Związek objawów NLE z przeciwciałami Ro/La u matki wykazano w 1981 r. [7–9], a 2 lata później stwierdzono, że CHB w większości przypadków wiąże się także z przeciwciałami Ro/La przeniesionymi biernie od matki do płodu [10].

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania CHB ocenia się w ogólnej populacji na 1/11–22 tys. żywych urodzeń [11]. Jeśli matka ma chorobę tkanki łącznej (ang. *connective tissue disease* – CTD) z przeciwciałami Ro/La, częstość ta wzrasta do 1–2% żywych noworodków [11, 12]. Ryzyko urodzenia dziecka z CHB w kolejnej ciąży wynosi od 10 do 16% [13], natomiast ryzyko wystąpienia tzw. zespołu NLE (NLES) obejmującego różne objawy (w tym CHB) zwiększa się do około 22% [14]. Nie została do końca ustalona częstość występowania CHB w zależności od płci. W materiale Buyon i wsp. [14] 50% noworodków z CHB było płci żeńskiej, podczas gdy dziewczynki z cNLE stanowiły 65%.

U matek dzieci z NLES stwierdza się zarówno różne CTD, jak i mogą one nie mieć żadnych objawów, a urodzenie dziecka z NLE może być pierwszym sygnałem choroby [15]. Wydaje się, że matki noworodków z CHB są częściej bezobjawowe albo mają zmiany zbliżone lub identyczne z zespołem Sjögrena, niezidentyfikowaną CTD lub SLE o łagodnym przebiegu, podczas gdy cNLE występuje u dzieci matek z objawami klinicznymi choroby, częściej z cięższym SLE [16, 17]. Ryzyko urodzenia dziecka z objawami NLE zwiększa się wraz z aktywnością choroby [18].

OBRAZ KLINICZNY

Zmiany skórne

Nazwa toczeń noworodków (*neonatal lupus*) wiąże się z charakterystycznymi zmianami skórnymi, najbardziej zbliżonymi do podostrego skórno tocznia rumieniowatego (*subacute cutaneous lupus erythematosus* – SCLE). Zwykle pojawiają się one u noworodka w kilka, kilkanaście dni po porodzie, bardzo często po ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe, w rzadkich przypadkach są one obecne już przy urodzeniu [4]. Najczęściej stwierdza się okrągłe, obrączkowate wykwity rumieniowe z przejśnieniem (bez zaniku) w części centralnej zlokalizowane na twarzy, szczególnie w okolicy oczodołów (oczy sowy) oraz na skórze owłosionej głowy. Zmiany mogą być obecne również na tułowiu (także w okolicy piersi) i kończynach. W niektórych przypadkach na powierzchni ognisk obserwuje się drobnopłatowe złuszczenia lub strupy [4, 18–20]. W badaniu histopatologicznym nie stwierdza się hiperkeratozy mieszkowej i bliznowacenia [4]. Niektórzy autorzy uważają NLE za odpowiednik SCLE u dorosłych [4]. Zmiany skórne ustępują samoistnie, zwykle w ciągu 6–8 miesięcy bez pozostawienia śladu, rzadziej obserwuje się utrzymujące się przez wiele miesięcy przebarwienia lub odbarwienia, a niekiedy trwałe teleangiektazje [4, 19, 20]. Opisywano także dłuższe utrzymywanie się objawów cNLE nawet do 15 miesięcy [21]. W rzadkich przypadkach obserwowano nietypowe dla NLE zmiany skórne, np. grudki na stopach, zmiany zbliżone do przewlekłego tocznia rumieniowatego (*discoid lupus erythematosus* – DLE), *lupus profundus* lub ogniska zanikowe [22], a także zmiany przypominające *cutis marmorata telangiectatica congenita* [23], ogniska grzybicy [19] lub wyprysk łojotokowy [24].

Zmiany w sercu

Charakterystyczną dla NLE zmianą w sercu jest całkowity blok przedsionkowo-komorowy, który powstaje *in utero* w II lub III trymestrze (22.–30. tydzień) ciąży i jest nieodwracalny [4, 25, 26]. W pojedynczych przypadkach obserwowano początkowo blok II, a nawet I stopnia [27], które w późniejszym okresie ciąży przekształcały się w CHB. Pierwszym objawem bloku stwierdzanym podczas ciąży u płodu jest bradykardia [12]. W badaniach autoptycznych wykazano włóknienie i odkładanie się złogów wapnia w lokalizacji odpowiadającej węzłowi przedsionkowo-komorowemu, co tłumaczy trwałość, w przeciwieństwie do zmian skórnych, utrzymywanie się CHB [4]. W niektórych przypadkach zaburzeniom rytmu towarzyszyła kardiomiopatia lub endokardialna fibroelastoza [11]. Objawy kardiomiopatii mogą być obecne przy urodzeniu albo mogą ujawniać się w pierwszych miesiącach życia dziecka [28].

Inne objawy

U 10% noworodków z NLE, zarówno z cNLE, jak i z CHB, obserwowano różne patologie dotyczące wątroby rozwijające się podczas życia płodowego (*in utero*) lub wkrótce po urodzeniu. Objawy kliniczne polegały albo na spichrzaniu żelaza (hemochromatoza noworodków), albo na przejściowej hiperbilirubinemii występującej w pierwszych dniach życia lub przejściowym zwiększeniu aktywności aminotransferaz obserwowanym u 2.–3.-miesięcznych noworodków [4]. Tylko wyjątkowo zmiany w wątrobie były jedynym objawem NLE [29].

U części noworodków (około 10%) stwierdzano ponadto zmiany hematologiczne polegające na przejściowej, klinicznie łagodnej trombocytopenii [30], neutropenii [17] oraz anemii, która w pojedynczych przypadkach miała cechy anemii hemolitycznej [4]. Limfopenia, którą często stwierdza się u dorosłych pacjentów z SLE z przeciwciałami Ro/La, nie występowała u dzieci z NLE [4].

Zmiany płucne obserwowane u części noworodków miały cechy *pneumonitis* [29]. W pojedynczych przypadkach NLE stwierdzano zmiany w układzie nerwowym [31]. Prendiville i wsp. [32] u 9 z 10 badanych noworodków z NLE obserwowali nieprawidłowe obrazy w tomografii komputerowej mózgu, które znormalizowały się wraz z negatywizacją przeciwciał Ro/La (około 6.–8. miesiąca życia).

Zwykle zmiany dotyczące wątroby oraz zaburzenia hematologiczne występowały u dzieci z cNLE i/lub CHB, natomiast Fonseca i wsp. [33] przedstawili przypadek NLE, w którym zmiany wielonarządowe – anemia, trombocytopenia, plamica i krwawa biegunka, a także zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, splenomegalia i *pneumonitis* – wystąpiły w 2. dniu życia noworodka, natomiast zmiany skórne, które miały kluczowe znaczenie dla ustalenia prawidłowego rozpoznania, rozwinęły się w 10. dniu po urodzeniu. Matka dziecka miała niezdiagnozowany wcześniej toczek rumieniowaty z przeciwciałami Ro.

ETIOPATOGENEZA

Wielu autorów uznaje NLE za model biernie nabytej choroby autoimmunologicznej, w której przeciwciała matki przechodzą przez łożysko i powodują zmiany patologiczne u dziecka [22, 26, 34].

Rola przeciwciał Ro/La

Uznany marker immunologiczny zespołu NLE są przeciwciała Ro/SSA. Przeciwciała te należą do klasy immunoglobulin G (IgA i IgM nie przechodzą przez łożysko) [4, 26]. Początkowo zidentyfikowano przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi Ro 60 kD, natomiast

w dalszych badaniach stwierdzono również przeciwciała reagujące z antygenem Ro 52 kD oraz z antygenem La/SSB. Obecność przeciwciał skierowanych przeciw różnym antygenom Ro/La może mieć znaczenie rokownicze. Buyon i wsp. [35] wykazali, że przeciwciała anti-Ro 52 kD z towarzyszącymi przeciwciałami La stanowią czynnik dużego ryzyka wystąpienia u noworodka CHB. Rolę przeciwciał La w powstawaniu tej choroby potwierdzają również dane Silvermana i wsp. [36], którzy w badaniach prospektywnych obserwowali dwie kolejne ciąży u kobiety z przeciwciałami Ro/La. U noworodka, u którego w krążeniu stwierdzono przeciwciała Ro i La, wystąpiły zarówno cNLE, jak i CHB, natomiast drugi noworodek, u którego były obecne tylko przeciwciała Ro, pozostawał zdrowy. Obserwacje te wskazują, że określanie profilu przeciwciał w surowicy matek (Ro 60 kD, Ro 52 kD, La 48 kD) może mieć znaczenie w przewidywaniu wystąpienia u płodu najpoważniejszego objawu NLE, jakim jest CHB.

Problemem nadal niewyjaśnionym pozostaje fakt, że tylko część matek z przeciwciałami Ro/La (1–2%) rodzi dzieci z NLE, a także przypadki identycznych genetycznie bliźniąt jednojajowych, z których jedno miało objawy NLE, a drugie było całkowicie zdrowe [37, 38]. Obserwacje te, a także nieregularne występowanie objawów NLE w kolejnych ciążach u kobiet z przeciwciałami Ro/La wskazują, że same przeciwciała nie są w stanie wywołać zmian. Konieczny jest jakiś dodatkowy czynnik płodowy, który wspólnie z przeciwciałami ma działanie patogenne. Za istnieniem takich dodatkowych czynników przemawia również różnorodność kliniczna NLE. Tylko u 10% noworodków stwierdza się jednocześnie występowanie cNLE i bloku przedsionkowo-komorowego.

W surowicach noworodków z NLE stwierdzono także przeciwciała o innej niż Ro/La swoistości – skierowane przeciw kalretikulinie [39], fosfoproteinie o ciężarze 75 kD [40], α -fodrynie [41], receptorowi serotoninowemu (5-HT₄) [26] oraz przeciwko muskarynowemu receptorowi acetylocholinowy obecny w sercu noworodków [42]. Rola tych przeciwciał w patogenezie NLE pozostaje całkowicie niewyjaśniona. Opiszano również pojedyncze przypadki dzieci z NLE, u których stwierdzono wyłącznie przeciwciała U1RNP [43]. Należy podkreślić, że u tych noworodków obserwowano zmiany skórne, natomiast nie stwierdzono CHB [26].

Niewyjaśnione pozostaje również dlaczego zmiany patologiczne rozwijają się tylko w niektórych narządach (np. skóra, serce), podczas gdy obecność przeciwciał Ro stwierdza się także w narządach, w których nie ma zmian w przebiegu NLE [44], a także brak objawów CTD u części matek z przeciwciałami Ro/La, które urodziły dzieci z objawami NLE.

Patogeneza zmian skórnych

Wiadomo, że objawy cNLE rozwijają się w większości noworodków w pierwszych dniach po urodzeniu, a w ich krążeniu obecne są przeciwciała o tej swoistości. Zmiany skórne mają charakter przejściowy i ustępują równolegle do negatywizacji serologicznej, co wskazuje, że w ich patogenezie mogą odgrywać rolę przeciwciała o tej swoistości. Wyniki badań Lee i wsp. [45], prowadzonych na modelu myszy bezwłosych, którym przeszczepiono ludzką skórę, a następnie podano parenteralnie ludzką surowicę z przeciwciałami Ro, wykazały obecność ludzkich immunoglobulin G w przeszczepie. Wyniki dalszych badań tej samej grupy [46], prowadzone z użyciem oczyszczonych przeciwciał Ro, pochodzących od chorej z SCLE, która urodziła dziecko z objawami NLE, oraz surowic adsorbowanych antygenem Ro, potwierdziły, że związane w przeszczepie immunoglobuliny były rzeczywiście przeciwciałami Ro. Porównanie obrazów immunofluorescencyjnych wycinków ze zmian skórnych od pacjentki-dawcy przeciwciał z wycinkami pobranymi ze skóry przeszczepionej wykazało, że są one identyczne, co pośrednio wskazuje na możliwość udziału przeciwciał Ro w powstawaniu zmian skórnych, zarówno w SCLE, jak i w NLE [47].

Ujawnienie się zmian skórnych w NLE jest często poprzedzone ekspozycją na promieniowanie słoneczne lub promieniowanie UVB, o którym wiadomo, że powoduje ekspresję antygeny Ro na powierzchni keratynocytów w warunkach hodowli *in vitro* [48]. Również w badaniach grupy Lee [46] na modelu myszy bezwłosych stwierdzono, że ekspozycja przeszczepionej skóry ludzkiej na promieniowanie ultrafioletowe wzmacnia wiązanie się przeciwciał Ro z komórkami przeszczepu. Ujawnianie się antygenów obecnych śródkomórkowo na powierzchni komórki może być związane z procesem apoptozy indukowanej na drodze różnych mechanizmów m.in. promieniowaniem ultrafioletowym i czynnikiem martwicy nowotworów α (ang. *tumour necrosis factor α* – TNF- α) [26]. Casciola-Rosen i wsp. [49] wykazali obecność antygenów Ro i La w tzw. *apoptotic blebs* powstających w procesie apoptozy keratynocytów. Ekspresję antygenów śródkomórkowych na powierzchni apoptotycznych keratynocytów obserwowano również w naskórku ludzkim u pacjentów z SLE [50].

Wprawdzie obserwacje kliniczne i wyniki badań doświadczalnych dostarczyły pewnych danych pozwalających na częściowe zrozumienie patogenyzy zmian skórnych w NLE, jednak nadal nie znany jest cały łańcuch wydarzeń. Nie wiadomo również, w jakim mechanizmie powstają zmiany skórne w tych przypadkach NLE, w których są one obecne przy urodzeniu, i czy ekspozycja na światło jest rzeczywiście niezbędna do zapoczątkowania procesów patologicznych w skórze.

Patogeneza zmian w sercu

Charakterystyczną dla tocznia rumieniowatego zmianą w sercu jest CHB, który powstaje *in utero* najczęściej w 20.–24. tygodniu ciąży. Powstanie bloku w normalnym zdrowym sercu płodu, które już w 6.–8. tygodniu ciąży ma główne cechy serca osoby dojrzałej [26] zbiega się z czasem największego przechodzenia przez łożysko przeciwciał Ro i La [34]. Reakcje między matczynymi przeciwciałami i antygenami serca płodu uważa się za główny mechanizm prowadzący do wystąpienia CHB [26]. W badaniach doświadczalnych wykazano, że przeciwciała Ro i La mają potencjalne właściwości arytmiiogenne i wpływają m.in. na repolaryzację mięśnia sercowego oraz zaburzają funkcję kanałów wapniowych i przepływ jonów wapnia do kardiocytów [51, 52]. Butjdir i wsp. [53] obserwowali u mysich noworodków, których matkom podano w czasie ciąży ludzkie immunoglobuliny G zawierające przeciwciała Ro/La, wydłużenie odcinka PR w badaniu echokardiograficznym i bradykardię, jednak bez CHB. Garcia i wsp. [54] w badaniach przeprowadzonych na izolowanym sercu szczura wykazali, że frakcja IgG pochodząca od kobiety z przeciwciałami Ro powoduje zaburzenia przewodnictwa, zwalniając przepływ jonów wapnia w kanałach wapniowych, od których w znacznym stopniu zależy prawidłowe funkcjonowanie płodowego węzła przedsionkowo-komorowego, natomiast Miranda-Carús i wsp. [55] obserwowali zaburzenia przewodnictwa u myszy BALBc immunizowanych antygenem Ro 52 kD. Inni autorzy [56] stwierdzili również zaburzenia przewodnictwa u 10% mysich noworodków urodzonych z matek immunizowanych antygenem Ro 60 i 52 kD lub antygenem La. U niektórych noworodków urodzonych z matek immunizowanych antygenem Ro 52 kD stwierdzono blok przedsionkowo-komorowy.

Wyniki badań Denga i wsp. [57] oraz Buyon i wsp. [35] wykazały, że przeciwciała Ro reagują z sercem płodu, w tym również z układem przewodzącym. Wiadomo ponadto, że serce 23-tygodniowego ludzkiego płodu zawiera znacznie większą ilość antygeny Ro niż serca młodszych płodów, a także niż serce człowieka dorosłego. Reichlin i wsp. [44] wykazali obecność przeciwciał Ro 60 i 52 kD w eluatach z serca płodu z CHB obumarłego w 34. tygodniu ciąży, podczas gdy w eluatach z mózgu, nerek i skóry nie odnotowano obecności tych przeciwciał.

Autorzy prowadzący badania nad patomechanizmem CHB zadawali sobie pytanie, w jaki sposób krążące przeciwciała uzyskują dostęp do antygenów Ro/La znajdujących się w warunkach fizjologicznych we wnętrzu komórki [26]. Jednym z mechanizmów, który powoduje *odkrywanie się* antygenów śródkomórkowych i ich przemieszczanie do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, jest proces apoptozy [49]. W hodowli płodowych kardiocytów, w których za pomocą różnych mechanizmów indukowano apoptozę, wykazano na ich powierzchni obecność antygenów Ro i La. Badania *in vivo* potwierdziły

te obserwacje. U płodów myszy BALBc, którym w czasie ciąży wstrzykiwano przeciwciała Ro i La, stwierdzono obecność ludzkich immunoglobulin na powierzchni komórek apoptotycznych w sercu, wątrobie i skórze (głównie w naskórku), natomiast zjawiska tego nie obserwowano w grasicy, płucach i jelicie. U myszy kontrolnych, którym wstrzykiwano przeciwciała dsDNA lub surowicę zdrową, nie wykazano obecności ludzkich immunoglobulin [26].

Wyniki przeprowadzonych badań przemawiają za hipotezą, że matczyne przeciwciała skierowane przeciw kompleksowi antygenów Ro/La są nie tylko markerem zmian w sercu, ale odgrywają znaczącą rolę w patogenezie CHB. Efektem końcowym procesów immunologicznych zachodzących w sercu jest włóknienie. W mieszanej hodowli kardiocytów i makrofagów wykazano, że wiązanie się przeciwciał Ro/La na powierzchni apoptotycznych kardiocytów powoduje zwiększone uwalnianie TNF- α z makrofagów, który powoduje zmianę fenotypu sercowych fibroblastów, przekształcanie się ich w miofibroblasty i indukcję procesów włóknienia [58].

ROLA CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH

W badaniach immunogenetycznych wykazano u matek dzieci z objawami NLE częstsze występowanie HLA-DR3 i HLA-B8 oraz brak antygeny HLA-DR2, natomiast u dzieci z NLE nie stwierdzono częstszego występowania określonych antygenów zgodności tkankowej [34]. W patogenezie zarówno zmian skórnych, jak i zmian w sercu nie można wykluczyć jednak udziału czynników genetycznych. Ostatnio zwrócono uwagę na możliwy związek zmian skórnych z polimorfizmem genu TNF- α , a zmian w sercu z polimorfizmem genu TGF- β [26]. Być może dalsze badania i obserwacje dostarczą nowych danych dotyczących roli tych polimorfizmów w patogenezie NLE.

LECZENIE

Zmiany skórne, zaburzenia hematologiczne i objawy cholestazy ustępują na ogół samoistnie bez leczenia. Niekiedy konieczne okazuje się podanie ogólne kortykosteroidów lub zastosowanie miejscowo na skórę maści lub kremów ze słabymi kortykosteroidami [24]. Zaleca się unikanie ekspozycji dziecka na promieniowanie ultrafioletowe.

Najważniejszym problemem jest zapobieganie nieodwracalnym zmianom w sercu, tj. blokowi przedsionkowo-komorowemu. W pojedynczych przypadkach podejmowano próby profilaktycznego podawania kortykosteroidów ciężarnym z przeciwciałami Ro/La już we wczesnych miesiącach ciąży [59], jednak brak badań kontrolowanych nie pozwala na obiektywną ocenę skuteczności takiego postępowania [60]. Ponieważ nie po-

trafimy z całą pewnością przewidzieć, które ciężarne są zagrożone urodzeniem dziecka z CHB, a podawanie kortykosteroidów wszystkim ciężarnym z przeciwciałami Ro/La nie jest możliwe, zalecanym postępowaniem jest dokładna kontrola echokardiograficzna, szczególnie między 16. a 29. tygodniem ciąży. Stwierdzenie wydłużenia odcinka PR w echokardiogramie stanowi wskazanie do leczenia ogólnego kortykosteroidami samymi lub w skojarzeniu z plazmaferezami [26]. Stosuje się kortykosteroidy fluorowane (deksametazon, betametazon), ponieważ prednizon i prednizolon są unieczynniane przez enzymy łożyskowe. Należy pamiętać, że kortykosteroidoterapia u ciężarnych może być niebezpieczna zarówno dla matki, jak i płodu. Obecnie u ciężarnych obarczonych dużym ryzykiem wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego u płodu prowadzone są badania nad skutecznością dożylnych wlewów immunoglobulin G (IVIG) w zapobieganiu CHB (Buyon, dane niepublikowane).

ROKOWANIE U MATEK I DZIECI Z TOCZNIEM RUMIENIOWATYM NOWORODKÓW

U matek po porodzie może dojść do zaostrzenia CTD, a u kobiet bezobjawowych mogą wystąpić różnie nasilone objawy tych chorób, szczególnie zespołu Sjögrena, SLE lub niezidentyfikowanej CTD. Śmiertelność noworodków z CHB wynosi od 14 do 22% [34] i jest większa w pierwszych 3 miesiącach życia [26]. Większość noworodków z CHB wymaga wszczepienia rozrusznika w różnym czasie po urodzeniu [20].

Powstaje pytanie: czy dzieci, które przebyły NLE rozwiną w przyszłości CTD? Martin i wsp. [61], obserwując ponad 12 lat grupę 49 dzieci z NLE, u 7 z nich stwierdzili rozwój różnych chorób autoimmunologicznych (reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca, łuszczyca). Obserwacja ta wskazuje, że u dzieci, które przebyły NLE, występuje większe ryzyko rozwoju chorób z autoagresji w dzieciństwie lub nawet w wieku dojrzałym [20].

PODSUMOWANIE

Toczeń rumieniowaty noworodków jest rzadką, nabytą biernie chorobą autoimmunologiczną, której markerem są przeciwciała Ro/La, obarczoną ryzykiem wystąpienia groźnego dla życia płodu i noworodka całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego. Cięża u kobiety z tymi przeciwciałami powinna być prowadzona przez doświadczonego, znającego problem ginekologa-położnika, natomiast noworodki powinny pozostawać przez pierwsze miesiące życia pod opieką dermatologiczną i kardiologiczną.

Piśmiennictwo

1. Molad Y., Borkowski T., Monselise A., Ben-Haroush A., Sulkes J., Hod M. i inni: Maternal and fetal

- outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus* 2005, 14, 145-151.
2. **Kim S.Y., Lee J.H.:** Prognosis of neonates in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J* 2008, 49, 515-520.
 3. **Huong D.L., Wechsler B., Piette J.C.:** Grossesse et lupus systemique. *Rev Med Int* 2008, 29, 725-730.
 4. **Lee L.A.:** Neonatal lupus erythematosus: clinical findings and pathogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004, 9, 52-56.
 5. **McCouston C.H., Schoch E.P.:** Possible discoid lupus erythematosus in a newborn infant. Report of a case with subsequent development of acute systemic lupus erythematosus in a mother. *Arch Dermatol* 1954, 70, 782-785.
 6. **Moroquio L.:** Sur une maladie infantile et familiale caracterisee par des modifications des pouls, des attaques syncopales et epileptiformes et la mort subite. *Arch Med Enfants* 1901, 4, 467-475.
 7. **Kephart D.C., Hood A.F., Provost T.T.:** Neonatal lupus erythematosus: new serological findings. *J Invest Dermatol* 1981, 77, 331-333.
 8. **Miyagawa S., Kitamura W., Yoshioka J., Sakamoto K.:** Placental transfer of anticytoplasmic antibodies in annular erythema of newborns. *Arch Dermatol* 1981, 117, 569-572.
 9. **Franco H.L., Weston W.L., Peebles C., Forstot S.L., Phanuphak P.:** Autoantibodies directed against Sjca syndrome antigens in the neonatal lupus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1981, 4, 67-72.
 10. **Reed B.R., Lee L.A., Harmon C., Wolfe R., Wiggins I., Peebles C. i inni:** Autoantibodies to SS-A/Ro in infants with congenital heart block. *J Pediatr* 1983, 103, 889-891.
 11. **Costedoat-Chalumeau N., Georgin-Lavialle S., Amoura Z., Piette J.C.:** Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. *Lupus* 2005, 14, 660-664.
 12. **Brucato A., Frassi M., Franceschini F., Cimaz R., Faden D., Pisoni M.P. i inni:** 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 Rheum* 2001, 44, 1832-1835.
 13. **Julkunen H., Eronen M.:** The rate of recurrence of isolated congenital heart block: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001, 44, 487-488.
 14. **Buyon J.P., Hiebert R., Copel J., Craft J., Friedman D., Katholi M. i inni:** Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rate obtained from a national lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31, 1658-1666.
 15. **Waltuck J., Buyon J.P.:** Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 1994, 120, 544-551.
 16. **Brucato A., Franceschini F., Gasparini M., De Juli E., Ferrano G., Quinzanini M. i inni:** Isolated congenital complete heart block: longterm outcome of mothers, maternal antibody specificity and immunogenetic background. *J Rheumatol* 1995, 22, 533-540.
 17. **Neiman A.R., Lee L.A., Weston W.L., Buyon J.P.:** Cutaneous manifestations of neonatal lupus erythematosus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr* 2000, 137, 674-680.
 18. **Kuhn A., Sticherling M., Bonsmann G.:** Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007, 5, 1124-1137.
 19. **Weston W.L., Morelli J.G., Lee L.A.:** The clinical spectrum of anti-Ro positive cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40, 675-681.
 20. **Lee L.A.:** The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res* 2008, 301, 107-110.
 21. **Watson R.M., Lane A.T., Barnett N.K., Bias W.B., Arnett F.C., Provost T.T.:** Neonatal lupus erythematosus: a clinical, serological and immunogenetic study with review of literature. *Medicine* 1984, 63, 362-378.
 22. **Gaspardo-Almeida R., Knupp Feitosa-Oliveira S.:** Neonatal lupus erythematosus: an acquired autoimmune disorder and its cutaneous manifestations. *Isr Med Assoc J* 2008, 10, 473-474.
 23. **Carrascosa J.M., Ribera M., Bielsa I., Coroleu W., Ferrandiz C.:** Cutis marmorata telangiectasia congenita or neonatal lupus? *Pediatr Dermatol* 1996, 13, 230-232.
 24. **Błaszczak M., Rosińska-Borkowska D., Jarząbek-Chorzelska M., Nieżurawska G., Konca I., Jabłońska S.:** Toczeń rumieniowaty noworodków. *Przegl Dermatol* 2000, 87, 207-216.
 25. **Buyon J.P.:** Neonatal lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1994, 6, 523-529.
 26. **Buyon J.P., Clancy R.M.:** Neonatal lupus. [w:] *Dubois lupus erythematosus*. D.J. Wallace, B.H Hahn (red.). Wyd. 7, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2007, 1058-1080.
 27. **Sonesson S.E., Salomonsson S., Jacobsson L.A., Bremme K., Wahren-Helenius M.:** Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52kD antibodies. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 1253-1261.
 28. **Taylor-Albert E., Reichlin M., Toews W.H., Overholt E.D., Lee L.A.:** Delayed dilated cardiomyopathy as a manifestation of neonatal lupus: case reports, autoantibody analysis and management. *Pediatrics* 1997, 99, 733-735.
 29. **Selender B., Cedergren S., Domanski H.:** A case of severe neonatal lupus erythematosus without cardiac or cutaneous involvement. *Acta Pediatr* 1998, 87, 105-107.
 30. **Watson R., Kang J.E., May M., Hudak M., KICKLER T., Provost T.T.:** Thrombocytopenia in the neonatal lupus syndrome. *Arch Dermatol* 1988, 124, 560-563.
 31. **Nakayama-Furukawa F., Iwatsuki K., Sato M., Sato H.:** Hydrocephalus in two female siblings with neonatal lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1994, 130, 1210-1212.
 32. **Prendiville J.S., Cabral D.A., Poskitt K.J., Au S., Sargent M.A.:** Central nervous system involvement in neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 2003, 20, 60-67.
 33. **Fonseca E., Contreras F., Garcia-Frias E., Carrascosa M.C.:** Neonatal lupus erythematosus with multi-system organ involvement preceding cutaneous lesions. *Lupus* 1991, 1, 49-50.
 34. **Dörner T., Feist E., Pruss A., Chaoui R., Göldner B., Hiepe F.:** Significance of autoantibodies in neonatal lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 2000, 123, 58-66.
 35. **Buyon J.P., Ben-Chetrit E., Karp S., Roubey R.A., Pompeo L., Reeves W.H. i inni:** Acquired congenital heart block. Pattern of maternal antibody response to biochemically defined antigens of the SSA/Ro-SSB/La system in neonatal lupus. *J Clin Invest* 1989, 84, 627-634.
 36. **Silverman E., Mamula M., Hardin J.A., Laxer R.:** Importance of the immune response to the Ro/La particle in the development of congenital heart block and neonatal lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991, 18, 120-124.

37. **Watson R.M., Scheel J.N., Petri M., Kan J.S., Provost T.T., Rattie H. 3rd i inni:** Neonatal lupus erythematosus. Report of serological and immunogenetic studies in twins discordant for congenital heart block. *Br J Dermatol* 1994, 130, 342-348.
38. **Cooley H.M., Keech C.L., Melny B.J., Menahem S., Morahan G., Kay T.W.:** Monozygotic twins discordant for congenital complete heart block. *Arthritis Rheum* 1997, 40, 381-384.
39. **Lieu T.S., Newkirk M.M., Arnett F.C., Lee L.A., Deng J.S., Capra J.D. i inni:** A major autoepitope is present on the amino terminus of a human SSA/Ro polypeptide. *J Autoimmun* 1989, 2, 367-374.
40. **Wang D., Buyon J.P., Zhu W., Chan E.K.:** Defining a novel 75- kDa phosphoprotein associated with SSA/Ro and identification of distinct human autoantibodies. *J Clin Invest* 1999, 104, 1265-1275.
41. **Miyagawa S., Yanagi K., Yoshioka A., Kidoguchi K., Shirai T., Hayashi Y.:** Neonatal lupus erythematosus: maternal IgG antibodies bind to a recombinant NH₂-terminal fusion protein encoded by human alpha-fodrin cDNA. *J Invest Dermatol* 1998, 111, 1189-1192.
42. **Borda E., Sterin-Borda L.:** Autoantibodies against neonatal heart M1 muscarinic acetylcholine receptor in children with congenital heart block. *J Autoimmun* 2001, 16, 143-150.
43. **Provost T.T., Watson R., Gammon W.R., Radowsky M., Harley J.B., Reichlin M.:** The neonatal lupus syndrome associated with U1RNP (nRNP) antibodies. *N Engl J Med* 1987, 316, 1135-1138.
44. **Reichlin M., Brucato A., Frank M.B., Maddison P.J., McCubbin V.R., Wolfson-Reichlin M. i inni.** Concentration of autoantibodies to native 60 kd Ro/SSA and denatured 52 kd Ro/SSA in eluates from the heart of a child who died with congenital complete heart block. *Arthritis Rheum* 1994, 37, 1698-1703.
45. **Lee L.A., Weston W.L., Krueger G.G., Emam M., Reichlin M., Stevens J.O. i inni.:** An animal model of antibody binding in cutaneous lupus. *Arthritis Rheum* 1986, 29, 782-788.
46. **Lee L.A., Gaither K.K., Coulter S.N., Norris D.A., Harley J.B.:** Pattern of cutaneous immunoglobulin G deposition in subacute cutaneous lupus erythematosus is reproduced by infusing purified anti-Ro (SSA) autoantibodies into human skin-grafted mice. *J Clin Invest* 1989, 83, 1556-1562.
47. **LeFeber W.P., Norris D.A., Ryan S.R., Huff J.C., Lee L.A., Kubo M. i inni:** Ultraviolet light induces binding of antibodies to selected nuclear antigens on cultured keratinocytes. *J Clin Invest* 1984, 74, 1545-1551.
48. **Lee L.A., Farris A.D.:** Photosensitivity diseases: cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999, 4, 73-78.
49. **Casciola-Rosen L.A., Anhalt G., Rosen A.:** Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations on surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994, 179, 1317-1330.
50. **Werth V.P., Bashir M., Zhang W.:** Photosensitivity in rheumatic diseases. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004, 9, 57-63.
51. **Aleksander E.L., Buyon J.P., Lane J., Lafond Walker A., Provost T.T., Gurnieri T.:** Anti-SSA/Ro SSB/La antibodies bind to neonatal rabbit cardiac cells and preferentially inhibit in vitro cardiac repolarization. *J Autoimmun* 1989, 2, 463-469.
52. **Aleksander E.L., Buyon J.P., Provost T.T., Gurnieri T.:** Anti-Ro/SSA antibodies in the pathophysiology of congenital heart block in neonatal lupus syndrome, an experimental model. *Arthritis Rheum* 1992, 35, 176-189.
53. **Butjdir M., Chen L., Zhang Z.H., Tseng C.E., DiDonato F., Rashbaum W. i inni.:** Arrhythmogenicity of IgG and anti-52 kd SSA/Ro affinity-purified antibodies from mothers of children with congenital heart block. *Circ Res* 1997, 80, 354-362.
54. **Garcia S., Nascimento J.H., Bonfa E., Levy R., Oliveira S.F., Tavares A.V. i inni.:** Cellular mechanism of the conduction abnormalities induced by serum from anti-Ro/SSA-positive patients in rabbit hearts. *J Clin Invest* 1994, 93, 718-724.
55. **Miranda-Carús M.E., Butjdir M., Tseng C.E., DiDonato F., Chan E.K., Buyon J.P.:** Induction of antibodies reactive with SSA/Ro-SSB/La and development of congenital heart block in a murine model. *J Immunol* 1998, 161, 5886-5892.
56. **Mazel J.A., El-Sherif N., Buyon J.P.:** Acquired congenital heart block in a murine model injected with IgG from mothers of children with congenital heart block. *Circulation* 1989, 32, 924-925.
57. **Deng J.S., Bair L.W. Jr, Shen-Schwartz S., Ramsey-Goldman R., Medsger T. Jr.:** Localization of Ro/SSA antigen in cardiac conduction system. *Arthritis Rheum* 1987, 30, 1232-1238.
58. **Clancy R.M., Kapur R.P., Molad Y., Askanase A.D., Buyon J.P.:** Immunohistologic evidence supports apoptosis, IgG deposition, and novel macrophage/fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 173-182.
59. **Buyon J.P., Swersky S.H., Fox H.E., Bierman F.Z., Winchester R.J.:** 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 Rheum* 1987, 30, 44-49.
60. **Saleeb S., Copel J., Friedman D., Buyon J.P.:** 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 Rheum* 1999, 42, 2335-2345.
61. **Martin V., Lee L.A., Askanase A.D., Katholi M., Buyon J.P.:** Long-term followup of children with neonatal lupus and their unaffected siblings. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 2377-2383.

Otrzymano: 9 IV 2009 r.

Zaakceptowano: 14 IV 2009 r.