

Toczeń noworodków: walka z nieznanym wrogiem?

Neonatal lupus: fighting an unknown enemy?



Marzena Olesińska¹, Justyna Teliga-Czajkowska²

¹Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

²II Katedra i Klinika Płodnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Słowa kluczowe: toczeń noworodków, wrodzony blok serca, leczenie.

Key words: neonatal lupus, congenital heart block, treatment.

Streszczenie

Toczeń noworodków (TN) występuje u 2% dzieci matek z obecnymi przeciwciałami anti-SSA/Ro i/lub anti-SSB/La. Najwcześniejszym objawem choroby, wykrywanym między 18. a 24. tygodniem ciąży, jest blok przedsionkowo-komorowy serca. Jego przebieg, a szczególnie współistniejąca uogólniona choroba serca, decydują o rokowaniu w tej chorobie. Poczynione w ostatnich latach obserwacje oraz wyniki badań klinicznych z randomizacją znacząco poszerzyły stan wiedzy na temat patogenezы i przebiegu TN, a także możliwości terapeutycznych.

Toczeń noworodków (TN) występuje u 1–2% kobiet z obecnością przeciwciał anti-SSA/Ro i/lub anti-SSB/La i jest efektem patogenego oddziaływania autooprzeciwciał matki z antygenami rybonukleoproteinowymi płodu. Antygeny te są szeroko rozpowszechnione w organizmie, udowodniono także ich obecność w komórkach krwi, skóry i serca [1–3]. Matki dzieci z TN mogą mieć zdiagnozowany toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE), zespół Sjögrena, inne choroby tkanki łącznej bądź nie rozpoznaje się u nich żadnej choroby układowej [4–7]. Wykazano, że u potomstwa matek z SLE rzadziej rozwijają się bloki serca niż u dzieci matek z zespołem Sjögrena czy z niezróżnicowaną chorobą tkanki łącznej [8]. U płodu rozwija się indukowana immunologicznie reakcja zapalna, której wynikiem są objawy kliniczne TN. Mają one charakter przemijający (np. uszkodzenie układu krwiotwórczego, wątroby, skóry), gdy procesy regeneracyjne po porodzie

Summary

Neonatal lupus (NL) affects 2% of children of mothers with detectable levels of anti-SSA/Ro and/or anti-SSB/La. Atrio-ventricular heart block, which constitutes the earliest symptom of the disease, is diagnosed between 18 and 24 weeks of gestation and, together with the developing generalized heart disease, is largely responsible for the prognosis. Recent research studies as well as results of randomized clinical trials significantly increased our knowledge about pathogenesis and clinical course of NL as well as possible therapeutic options.

Neonatal lupus (NL) affects approximately 1–2% of children of women positive for anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB antibodies, and is caused by the pathogenic interaction between these antibodies and foetal ribonucleoprotein antigens Ro/SSA and La/SSB. Ro and La antigens are distributed ubiquitously throughout the body, and are present in blood cells, skin cells and cardiomyocytes [1–3]. Mothers of infants with NL have a history of systemic lupus erythematosus (SLE), Sjögren's syndrome, various other systemic connective tissue disorders, or remain asymptomatic [4–7]. It was shown that offspring of mothers with SLE develop cardiac blocks relatively less often than children of mothers with Sjögren's syndrome or undifferentiated connective tissue disease [8]. Immunologically induced inflammatory reaction is responsible for clinical manifestations of NL in the foetus. Such manifestations can be transient in nature when the regenerative processes

Adres do korespondencji:

dr med. Marzena Olesińska, Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: marzena.olesinska@vp.pl

Praca wpłynęła: 19.05.2011 r.

przeważają nad stabilnym wpływem przeciwciał matczyńskich, bądź utrwalony – w przypadkach całkowitego bloku serca [8]. Wykazano, że przeciwciała anti-SSA/Ro i anti-SSB/La wiążą się z powierzchnią kardiomiocytów płodu podczas fizjologicznie przebiegającej apoptozy i, przy udziale nieznanych dotąd czynników, inicjują proces zapalny prowadzący do włóknienia układu przewodzącego oraz innych struktur serca. W genezie choroby uwzględnia się także predyspozycje genetyczne dziecka i matki oraz indywidualne cechy płodu i warunki środowiska, w jakim się rozwija [9, 10].

Rzadkie występowanie choroby było przeszkodą w zebraniu wiarygodnych danych klinicznych oraz opracowaniu skutecznego leczenia. Dopiero stworzenie w ostatnich latach rejestrów narodowych chorych na TN umożliwiło przeprowadzenie wielośrodkowych badań z randomizacją i zweryfikowało stan wiedzy. Dokonano istotnych spostrzeżeń co do obrazu klinicznego i przebiegu powikłań TN, oceniono użyteczność metod diagnostycznych oraz skuteczność i bezpieczeństwo stosowanych terapii. Wyniki tych badań zestawiono w dalszej części prezentowanej publikacji.

Choroba serca w przebiegu tocznia noworodków

Choroba serca w TN determinuje los rozwijającego się dziecka. Przebiega ona w postaci zaburzeń elektrofizjologicznych (m.in. blok przedsionkowo-komorowy I, II i III stopnia, ektopowa lub zatokowa tachykardia, dysfunkcja węzła zatokowego, zespół przedłużonego QT) lub funkcjonalnych (zapalenie mięśnia sercowego, osierdzia, kardiomiopatii zastoinowej, fibroelastozy wsierdzia) [11]. Najwcześniej stwierdzanym objawem TN jest blok przedsionkowo-komorowy (*congenital heart block* – CHB). Zazwyczaj wykrywa się go między 18. a 24. tygodniem ciąży. Przebieg kliniczny tego powikłania jest różnorodny i często nieprzewidywalny.

Wprowadzona w ostatnich latach echokardiograficzna ocena odstępu PR umożliwiła wykrycie u płodu mniej zaawansowanych zaburzeń przewodzenia, takich jak blok I stopnia [12]. Wiązano z tym przekonanie, że jest to wczesny etap uszkodzenia układu bodźcoprzewodzącego poprzedzający wystąpienie bloku II czy III stopnia i rozpoczęcie leczenia na tym etapie mogłoby zapobiec powyższym powikłaniom. Wydłużenie odstępu PR może jednak stanowić odmianę stanu prawidłowego, może być przemijające, zależne od napięcia układu przywspółczulnego bądź stosowanych leków i tylko dalsza obserwacja wykaże, czy ma ono znaczenie kliniczne.

Odpowiedzią na te wątpliwości są wyniki uzyskane przez badaczy kanadyjskich [13] oraz amerykańskich [14] wskazujące, że blok I stopnia nie ma tendencji do pro-

are able to overcome the weakening influence of maternal antibodies after the delivery (e.g. damage to the hemopoietic system, liver or skin) or permanent, as in the case of complete heart block [8]. Anti-SSA/Ro and SSB/La antibodies were shown to bind to the surface of cardiomyocytes during physiological apoptosis. Such binding, in the presence of immunological factors yet to be identified, initiates the inflammatory process leading to the fibrosis of the cardiac conduction system as well as other cardiac structures. Maternal and foetal genetic background as well as individual foetal features and environmental factors are all important contributors to the development of NL [9, 10].

NL is a rare disease, which renders collecting reliable clinical data and establishing effective treatment modalities especially challenging. Recently, however, creation of national registries of NL patients facilitated setting up multicenter randomized trials as well as allowed for the assessment of the current knowledge on the subject. Important observations have been made regarding the clinical picture and possible complications of the disease. Diagnostic methods were analyzed with respect to their efficiency and safety of various therapeutic regimens was established. Here, we review the results of the aforementioned studies.

NL-related heart disease

NL-related heart disease is a factor that truly determines the fate of the developing child. It can manifest itself as a spectrum of electrophysiological disturbances: first-, second- and third-degree atrio-ventricular block, ectopic or sinus tachycardia, sinus node dysfunction, prolonged QT interval, as well as functional disorders: myocarditis, pericarditis, dilated cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis [11]. Congenital heart block (CHB) is the earliest detected symptom of NL. It is usually diagnosed between 18 and 24 gestational weeks. The clinical course of CHB can be as diverse as it can be unpredictable.

A recently introduced method of echocardiographic assessment of the PR interval allows for the detection of less advanced foetal heart abnormalities such as e.g. first-degree heart block [12]. This particular condition was previously considered to constitute an early stage of cardiac conduction system damage, inevitably leading to the second- or third-degree block. Therefore, initiation of the treatment at such an early stage was strongly warranted in order to prevent these complications from developing. Nevertheless, it is possible that prolongation of PR interval could either be a physiological variation, be transient in nature, or depend on the parasympathetic stimulation or medication, and further studies

gresji. Obserwowano możliwość jego spontanicznego wycofania się lub stabilizacji, nawet wiele miesięcy po porodzie.

W przypadkach CHB II stopnia obserwowano regresję, stabilizację bądź ustąpienie bloku samoistne lub w wyniku leczenia. U części chorych następowała progresja bloku do III stopnia. Ewolucja zmian przebiegała zarówno w czasie ciąży, jak i w kilka tygodni po porodzie.

Nowe spojrzenie na przebieg i leczenie bloku III stopnia wniósł ostatnie publikacje [12]. Zaawansowany blok i kardiomiopatia mogą rozwinąć się bardzo szybko, nawet w ciągu jednego tygodnia. Nie poprzedzały ich mniej nasilone zaburzenia przewodzenia. Wczesnym sygnałem uszkodzenia serca było pojawienie się umiarkowanej lub ciężkiej niedomykalności zastawki trójdzielnej i/lub zwiększonej echogeniczności przedsionków. Leczenie deksametazonem (DEX) nie przyniosło regresji bloku. W ciągu tygodnia wystąpiła konieczność rozwiązania ciąży z powodu ostrego uogólnionego obrzęku płodu. W innym przypadku zastosowano po urodzeniu dziecka stymulator serca.

U 15–20% chorych występuje uogólniona choroba serca, która jest uważana za odrębny objaw zespołu TN, niezależny od zaburzeń przewodzenia [15]. Rozpoczyna się prawdopodobnie zapaleniem miokardium, którego skutkiem jest rozwój kardiomiopatii rozstrzeniowej lub fibroelastozy wsierdza (sprężystego włóknienia wsierdza) [16]. Powikłaniem tym towarzyszy wysoka śmiertelność lub konieczność transplantacji serca [17, 18].

Wrodzony blok serca: czynniki prognostyczne

Ocena prawdopodobieństwa powikłań kardiologicznych ma istotne znaczenie dla prognozowania przebiegu TN. Ryzyko wystąpienia CHB u dzieci pierwiastek z obecnymi przeciwciałami anti-SSA/Ro i anti-SSB/La wynosi 1–2% [19, 20]. Ryzyko to wzrasta dziesięciokrotnie wówczas, gdy u dziecka z poprzedniej ciąży wystąpił CHB [21] lub toczeń skórny [22]. Na korzystny wpływ hydroksychlorochiny w zapobieganiu powikłaniom kardiologicznym TN wskazują wstępne wyniki badań dotyczących toczenia rumieniowatego układowego [23]. Kontrowersyjnym czynnikiem predykcyjnym, niepotwierdzonym przez część badaczy, jest miano i rodzaj przeciwciał matczynych [7, 21, 24]. Wysokie miano przeciwciał anti-SSB/La wiązało się z większym ryzykiem objawów pozasercowych, rzadszymi powikłaniami o typie *myocarditis* oraz łagodniejszym przebiegiem choroby. Wrodzony blok serca występował częściej w przypadkach, gdy miano przeciwciał anti-SSA/Ro było średnie lub wysokie [24, 25]. Szczególną rolę w patogenezie CHB odgrywa podtyp przeciwciał anti-SSA/Ro przeciw

are needed to establish the clinical significance of this symptom.

Interestingly, reports from Canada [13] and the United States [14] indicate that the first-degree block does not tend to progress. Moreover, spontaneous regression and stabilization were observed even several months after the delivery.

In some cases of second-degree CHB regression, stabilization or spontaneous or treatment-induced cessation were observed, while some patients progressed to the third-degree block. Such scenario was usually unveiled during pregnancy as well as first weeks after the delivery.

As for the third-degree block, recently published reports shed some new light on the subject [12]. Advanced cardiac block and cardiomyopathy can develop extremely fast, even within one week, and without any prodromal signs (such as conduction disorders of a lower degree). Moderate or severe tricuspid valve insufficiency and/or increased atrial echogenicity were considered an early indication of heart damage. Dexamethasone treatment did not reverse the block, and acute generalized foetal oedema developed within a week required an emergency termination of pregnancy. Another case involved implantation of a pacemaker right after the delivery.

15–20% of patients with NL develop generalized heart disease considered to be a separate entity independent of the dysfunction of the cardiac conduction disease [15]. Early stage myocarditis gradually progresses to dilated cardiomyopathy or endocardial fibroelastosis [16]. These complications are characterized by a high mortality rate, and may require heart transplantation [17, 18].

Congenital heart block: prognostic factors

Assessment of probability of cardiac complications is a crucial prognostic factor in NL. The risk of CHB in children of *primigravidae* positive for anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies is 1–2% [19, 20]. Such risk is ten-fold higher in the case of CHB [21] or cutaneous lupus [22] diagnosed in previous pregnancies. Preliminary findings suggesting a beneficial role of hydroxychloroquine in preventing cardiac complications in NL derive from studies of SLE patients [23]. Levels and specificity of maternal antibodies can play a role as a predictive factor; however, researchers remain divided on the subject [7, 21, 24]. For example, high anti-SSB/La antibody titres correlated with a higher risk of non-cardiac complications, but also with a lower frequency of myocarditis-like symptoms and generally, a less severe course of the disease. On the other hand, congenital heart block was observed more often in patients with moderate or high

sekwencji białkowej p200 antygeny SSA/Ro 52 kDa [26]. Ciekawa jest teoria Jernego: przeciwciała mogą działać jak antygeny i prowokować powstawanie przeciwciał antyidiotypowych. U matek anti-SSB/La pozytywnych, bez wywiadu TN, rodzących zdrowe dziecko stwierdzono wyższy poziom przeciwciał antyidiotypowych w porównaniu z poziomem przeciwciał anti-SSB/La [27]. Wydaje się, że obecność tych przeciwciał wiąże się z małym prawdopodobieństwem rozwoju TN. Wśród czynników ryzyka powikłań kardiologicznych TN, a szczególnie całkowitego bloku serca, wymienia się także wystąpienie u matki niedoczynności tarczycy [28, 29]. Obserwacje wielu ośrodków wskazują, że całkowity CHB wiąże się z 14–34-procentową śmiertelnością płodu i noworodka [4, 13]. U chorych tych czynnikami ryzyka zgonu w okresie okołoporodowym był uogólniony obrzęk płodu, fibroelastoza wsierdzia oraz bradycardia z czynnością komór < 55/min [13].

Neuropatia w toczniu noworodków: mit czy prawda?

Coraz większe znaczenie przypisuje się objawom neurologicznym w TN, które obok zajęcia serca mają istotny wpływ na jakość życia rozwijającego się dziecka. W analizie przyczyn neuropatii powinno się uwzględnić patogenne oddziaływanie matczynych przeciwciał przechodzących przez nie do końca wykształconą u płodu barierę krew–mózg. Drugim ważnym czynnikiem jest wpływ fluorowanych glikokortykosteroidów (GKS) na tkankę mózgową. Trzecim, niezbadanym dotąd zagadnieniem, jest wpływ bradycardii u chorych z CHB na rozwój i funkcje mózgu. Zwraca się uwagę na możliwość rozwinięcia w przebiegu TN jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, wodogłowia, mózgowych powikłań krwotocznych u płodu w przebiegu małopłytkowości. Wśród innych objawów wykrytych badaniami obrazowymi wymienia się niespecyficzne zmiany istoty białej mózgu, kalkyfikację jąder podstawy oraz szeroko rozumiane waskulopatie [30]. Powikłania te mogą być odpowiedzialne za trudności w uczeniu się, skupieniu uwagi, nauce czytania, nadreaktywność emocjonalną, a także leworęczność, częściej obserwowane u dzieci z TN w wywiadzie [29].

Glikokortykosteroidy: kiedy są użyteczne?

Podstawę teoretyczną zastosowania glikokortykosteroidów stanowi założenie, że podłożem zaburzeń rytmu serca u płodu jest immunologicznie indukowany proces zapalny. Postać fluorowana GKS jest w niewielkim stopniu metabolizowana przez organizm matki i łożysko, głównie oddziałując przeciwzapalnie na tkanki płodu. Krótka terapia betametazonem, w postaci iniekcji domięśniowych,

titres of anti-Ro/SSA antibodies [24, 25]. It seems that a specific subtype of antibodies, recognizing a 52-kDa SSA/Ro p200 peptide may play a unique role in the pathogenesis of CHB [26]. Some autoantibodies are even attributed a protective role in NL, a phenomenon that can be explained by Jerne's idiotypic network theory: like all proteins, antibodies are, in fact, antigenic, and can induce production of antibodies against themselves, known as anti-idiotypic antibodies. Indeed, it was reported that levels of such antibodies directed against anti-SSB/Ro antibodies were especially high in anti-SSB/La positive mothers without the history of NL and delivering a healthy child [27]. On another note, maternal hypothyroidism has been reported among cardiac risk factors for NL, particularly with respect to the complete heart block [28, 29]. Reports from many clinical centres indicate that occurrence of complete CHB translates into 14–34% foetal and neonatal mortality rate [4, 13], with generalized foetal oedema, endocardial fibroelastosis and bradycardia with a ventricular rate of less than 55 per minute as especially significant mortality risk factors [13].

NL-related neuropathy: myth or reality?

Various neurological manifestations of NL gain more and more attention because of an impact on the quality of life of the developing child. Several key factors should be considered while analyzing the pathogenesis of NL-related neuropathy: pathogenicity of maternal antibodies crossing the underdeveloped foetal blood–brain barrier, influence of fluorinated corticosteroids on the brain tissue, and finally, in patients with CHB, influence of bradycardia on the brain development and function. Complications such as aseptic meningitis, hydrocephalus, and thrombocytopenia-related intracranial haemorrhages can further exacerbate the course of NL. Additionally, imaging studies revealed non-specific changes within the white brain matter, calcification of the basal ganglia and broad spectrum of vasculopathies [30]. Such complications can certainly be responsible for learning disabilities, attention deficits, emotional hyperactivity as well as left-handedness observed at an increased rate among children with history of LN [29].

Corticosteroids: when to be used?

The rationale behind employing corticosteroids (CS) in NL derives from the assumption that immunologically induced inflammatory process lies at the origin of foetal arrhythmia. Anti-inflammatory action of fluorinated CS is directed mainly against foetal tissues and organs, while being metabolized by the mother and placenta to a much lesser extent. Short-term betamethasone intramuscular

jest stosowana w profilaktyce zespołu niewydolności oddechowej u dzieci z zagrażającym przedwczesnym porodem. Deksametazon podawany w formie doustnej jest preferowany w długotrwałym leczeniu powikłań prenatalnych. Nowe spojrzenie na skuteczność glikokortykoterapii w CHB wniosło badanie PRIDE [14]. Blok III stopnia jest nieodwracalny, niezależnie od terapii DEX. Glikokortykosteroidy nie zapobiegły także progresji bloku II stopnia w blok całkowity. Regresja bloku I lub II stopnia była obserwowana zarówno w grupie leczonej (4/8), jak i nielezionej (1/1) DEX. Zwraca się uwagę na użyteczność GKS w zaburzeniach typu funkcjonalnego (zapalenie mięśnia serca, osierdzia, kardiomiopatii, fibroelastozy wsierdzia). Deksametazon stosuje się zazwyczaj w małych dawkach, 4 mg/dobę, maksymalnie 8 mg/dobę. Steroidoterapia, szczególnie długotrwała bądź powtarzana, wiąże się z ryzykiem zahamowania wewnątrzmacicznego wzrastania, małowodzia, supresji kory nadnerczy, zaburzeń neurologicznych u płodu, a także nadciśnienia tętniczego i zagrożenia cukrzycą [31, 32].

Dożylne immunoglobuliny: czy skuteczne w profilaktyce powikłań?

Zgodnie z patogenezą TN, zapobieganie CHB powinno ograniczać wpływ przeciwciał anty-SSA/SSB na komórki układu bodźcoprzewodzącego serca oraz hamować rozwój procesu zapalnego, zanim dojdzie do powstania zmian włóknistych. Wydaje się, że mechanizm działania dożylnych immunoglobulin (IVIG) uzasadnia ich użycie w tym przypadku. Wysycenie płodowego receptora FcγRn przez IVIG ogranicza wpływ matczynych przeciwciał, nasila ich katabolizm i zmniejsza transport przez łożysko. Dożylne immunoglobuliny indukują ekspresję supresyjnego FcγRIIB na makrofagach płodu, zmniejszając ich pobudzenie oraz sekrecję cytokin prozapalnych i nasilających włóknienie [33–36]. Chociaż wyniki badań przedklinicznych i klinicznych matczyń grup chorych wypadły obiecująco, zaprzeczają temu ostatnie publikacje badaczy europejskich [37] i amerykańskich [33]. Dożylne immunoglobuliny w dawce 400 mg/kg m.c. stosowano 5 razy co 3 tygodnie, począwszy od 12. tygodnia ciąży. Wszystkie pacjentki należały do grupy ryzyka rozwinięcia u płodu CHB. Niestety, IVIG nie miały wpływu na miano przeciwciał matczyń ani nie zapobiegły powstaniu CHB. Wykazano natomiast bezpieczeństwo ich stosowania w ciąży. Proponuje się, by w następnych badaniach stosować większe dawki, uruchamiając mechanizm przeciwwzajemny leku.

Aspekty psychologiczne

Przeciwciała anty-SSA/anty-SSB stwierdza się dość często, u 2,8% kobiet ciężarnych (zdrowych i chorych na

injection therapy is currently being used as a prophylaxis of the neonatal respiratory distress syndrome in children with threatening preterm labour. Oral dexamethasone (DEX) is a preferred choice in long-term treatment of prenatal complications. PRIDE (PR Interval and Dexamethasone Evaluation) study revealed a new insight into the effectiveness of corticosteroids in the management of CHB [14]. Third-degree block is considered to be irreversible, regardless of the DEX therapy, and CS were unable to prevent the progression of the second-degree block into the complete block. However, the regression of the first- or second-degree blocks was observed both in patients treated (4/8) and not treated with DEX (1/1). Importantly, CS are a valuable resource in the management of functional disorders such as myocarditis, pericarditis, cardiomyopathy or endocardial fibroelastosis. DEX is usually administered in low daily dosages of 4 mg to maximally 8 mg. Corticosteroid therapy, especially long-term or repetitive, is burdened by a spectrum of serious side-effects such as intrauterine growth restriction, low amniotic fluid (oligohydramnios), suppression of adrenal cortex, foetal neurological disturbances as well as hypertension and the increased risk of developing diabetes [31, 32].

IVIG: effective in preventing complications?

According to the pathogenesis of NL, strategies aiming at prevention of CHB should diminish the influence of anti-SSA/SSB antibodies on the cells of the conduction system and hamper the development of inflammatory processes before fibrogenesis can take place. The mode of action of IVIG seems to fulfil these criteria and justifies its use in NL. IVIG-dependent saturation of foetal receptor FcγRn limits the influence of maternal antibodies, enhances their catabolism and reduces their transport through the placenta. Moreover, IVIG induces expression of a suppressor-type FcγRIIB receptor on foetal macrophages, down-regulating their activation and production of pro-inflammatory and pro-fibrinogenic cytokines [33–36]. In spite of promising results obtained in a number of preliminary pre-clinical and clinical studies, recent reports from Europe [37] and the United States [33] contradict these findings. A woman with an increased risk of developing foetal CHB received IVIG in a dose of 400 mg/kg body weight 5 times every three weeks starting from week 12 of gestation. IVIG did not reduce the maternal antibody titres and did not prevent CHB, however, safety and feasibility of IVIG treatment during pregnancy was established. The authors suggest that increasing the dosage of IVIG in the future studies might optimize the anti-inflammatory effect of IVIG.

choroby tkanki łącznej) [15]. Chociaż prawdopodobieństwo rozwoju TN jest niewielkie, każda pacjentka powinna zostać uświadomiona co do możliwości jego wystąpienia oraz konieczności, choćby profilaktycznego, monitorowania stanu zdrowia dziecka. Należy zadbać o wsparcie psychiczne rodziców oczekujących dziecka z CHB, szczególnie w aspekcie wątpliwości co do skuteczności dostępnego leczenia. Trudna jest także decyzja o kolejnej ciąży w przypadku wystąpienia CHB u poprzedniego dziecka. W badaniach Jaeggi i wsp. [13] ryzyko wystąpienia bloku III stopnia u kolejnego dziecka określono na 6–25%.

Podsumowanie

Ostatnia dekada przyniosła zrozumienie i wiedzę na temat wielu ważnych zagadnień dotyczących TN: niektórych mechanizmów patogenetycznych, różnorodności w obrazie klinicznym, epidemiologii. Dotychczas stosowane metody lecznicze poddano krytycznej ocenie co do ich skuteczności w zapobieganiu i leczeniu objawów TN. Dzięki postępowi w diagnostyce możliwe jest dokładne monitorowanie stanu rozwijającego się dziecka i wykrycie wstępnego etapu powikłań. Wydaje się, że obecnie stosowane leczenie nie może zapobiec CHB ani odwrócić całkowitego bloku serca, ale może przeciwdziałać towarzyszącym im zaburzeniom funkcjonalnym serca, istotnie zwiększających śmiertelność choroby. Obok β -sympatykomimetyków znalazły tu zastosowanie GKS, które wg aktualnej wiedzy nadal wykorzystuje się w leczeniu TN, choć znacznie rzadziej. Podyktowane jest to bilansem niepewnej ich skuteczności w zapobieganiu CHB i ryzykiem działań niepożądanych u płodu.

Opieka nad chorym na TN, pomimo nabywanej wiedzy i coraz większego doświadczenia, nadal przysparza wiele trudności i pozostawia niepewność co do efektu końcowego. Przypomina „walkę z nieznanym wrogiem” [38], gdy nie ma dość informacji o jego bronii ani stosowanej taktyce.

Piśmiennictwo

References

1. Salomonsson S, Sonesson SE, Ottosson L, et al. Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med* 2005; 201: 11-17.
2. Deng JS, Bair LW Jr, Shen-Schwarz S, et al. Localization of Ro (SS-A) antigen in the cardiac conduction system. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1232-1238.

Psychological aspects

Anti-SSA/anti-SSB antibodies are detected in 2.8% of pregnant women, both healthy and diagnosed with various connective tissue disorders [15]. Although the probability of developing NL is quite low, each and every woman from this population should be made aware of such risk, and familiarized with the prophylactic foetal monitoring options. Parents of a child with CHB should receive extensive psychological support that would clarify their doubts about effectiveness of currently available treatments, and help with a difficult decision about future pregnancies, since according to Jaeggi *et al.* [13], a third-degree block was observed in 6–25% of subsequent pregnancies.

Concluding remarks

The last decade brought insights into the pathogenesis, diversity of clinical manifestations and epidemiology of neonatal lupus. Traditional therapeutic approaches are being critically evaluated for their efficiency in preventing and treating this disease. Thorough monitoring of the child *in utero* as well as detection of complications at the early stage is facilitated by the development of new diagnostic tools. Although even state-of-the-art treatment options available today are not able to either prevent CHB or reverse the complete heart block, they are quite efficient in preventing accompanying functional heart disorders, contributing to the overall mortality rates in this disease. Beta sympathomimetics as well as corticosteroids are being employed as different treatment options in NL, although the latter seem to be utilized less frequently due to the uncertain efficiency and a substantial risk of side effects threatening the development of foetus.

In spite of ongoing research and growing body of clinical experience, management of patients with NL still remains extremely difficult and its results remain largely unpredictable. It is certainly reminiscent of “fighting an unknown enemy” [38] when lack of knowledge about our adversary’s weapons and tactics may cost us the victory.

3. Deng JS, Sontheimer RD, Gilliam JN. Expression of Ro/SS-A antigen in human skin and heart. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 412-416.
4. Aranegiu B, Batalla A, Florez A, et al. A case of NLE with cutaneous and cardiac involvement. *J Am Acad Dermatol* 2011; 2: 137.
5. Clowse M. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Pract Res Clin Rheum* 2010; 24: 373-85.
6. Smith P, Gordon C. SLE: clinical presentations. *Autoimmunity Reviews* 2010; 10: 43-45.

7. Gordon P, Khamashta MA, Rosenthal E, et al. Anti-52 kDa, anti-60 kDa Ro and anti-La antibody profiles in neonatal lupus. *J Rheumatol* 2004; 31: 2480-2487.
8. Borchers A, Naguwa S, Keen C, Gershwin ME. The implications of autoimmunity and pregnancy. *J Autoimmunity* 2010; 34: 287-299.
9. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus. In: Dubois' Lupus Erythematosus, Ed.7th, Wallace DJ, Hahn BH (eds.). Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia 2007; 1058-1080.
10. Clancy RM, Marion MC, Kaufman KM, et al. Identification of candidate loci at 6p21 and 21q22 in a genome-wide association study of cardiac manifestations of neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3415-3424.
11. Karnabi E, Boutjdir M. Role of Calcium channel In CHB. *Scan J Immunol* 2010; 72: 226-234.
12. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al. Utility of Cardiac Monitoring in Fetuses at Risk for Congenital Heart Block. The PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Prospective Study. *Circulation* 2008; 117: 485-493.
13. Jaeggi ET, Silverman ED, Laskin C, et al. Prolongation of the Atrioventricular Conduction in Fetuses Exposed to Maternal Anti-Ro/SSA and Anti-La/SSB Antibodies Did Not Predict Progressive Heart Block. A Prospective Observational Study on the Effects of Maternal Antibodies on 165 Fetuses. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1487-1492.
14. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune associated Congenital Heart Block followed in the the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1102-1106.
15. Hornberger LK, Rajaa NA. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. *Scand J Immunol* 2010; 72: 189-197.
16. Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, et al. Endocardial Fibroelastosis associated with Maternal Anti-Ro and Anti-La Antibodies in the absence of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 796-802.
17. Nield LE, Silverman ED, Taylor GP et al. Maternal Anti-Ro and Anti-La Antibody-Associated Endocardial Fibroelastosis. *Circulation* 2002; 105: 843-848.
18. Moak JP, Barron KS, Hougden TJ, et al. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequel. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 238-242.
19. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, 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 Rheum* 2001; 44: 1832-1835.
20. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, et al. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr* 2003; 142: 678-683.
21. Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3091-3097.
22. Izmirly PM, Llanos C, Lee LL, et al. Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk for subsequent congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1153-1157.
23. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, 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. *Ann Rheum Dis* 2010; 68: 1827-1830.
24. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, et al. 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. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2778-2784.
25. Defendenti C, Atzeni F, Spina MF, et al. Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies. *Autoimmunity Rev* 2011; 10: 150-154.
26. Strandberg L, Winqvist O, Sonesson SE, et al. Antibodies to amino acid 200-239 (p200) of Ro52 as serological markers for the risk of developing congenital heart block. *Clin Exp Immunol* 2008; 154: 30-37.
27. Tzioufas A, Routsias J. Idiotype, antiidiotype network of antibodies. Pathogenetic considerations and clinical applications. *Autoimmunity Rev* 2010; 9: 631-633.
28. Spence DL, Hornberger L, Hamilton R, et al. Increased risk of complete congenital heart block in infants born to woman with hypothyroidism and anti-Ro and/or anti-La antibodies. *J Rheumatol* 2006; 33: 167-170.
29. Askanaze AD, Izmirly PM, Katholi M, et al. Frequency of neuropsychiatric dysfunction in anti-SSA/SSB exposed children with and without neonatal lupus. *Lupus* 2010; 19: 300-306.
30. Silverman E, Jaeggi E. Non-cardiac manifestations of NLE. *Scan J Immunol* 2010; 72: 223-225.
31. Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nature Clin Pract* 2009; 3: 139-148.
32. Hutter D, Silverman ED, Jaeggi E. The benefits of transplacental treatment of isolated congenital CHB associated with maternal anti-Ro/SSA antibodies: a review. *Scan J Immunol* 2010; 72: 235-241.
33. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, 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 Rheum* 2010; 62: 1138-1146
34. Hansen RJ, Balthasar JP. Intravenous immunoglobulin mediates an increase in anti-platelet antibody clearance via the FcRn receptor. *Thromb Haemost* 2002; 88: 898-899.
35. Ni H, Chen P, Spring CM, et al. A novel murine model of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: response to intravenous IgG therapy. *Blood* 2006; 107: 2976-2983.
36. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291: 484-486.
37. Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1147-1152.
38. Ostensen M. Intravenous immunoglobulin does not prevent recurrence of CHB in children of SSA/Ro positive mothers. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 911-914.