

Νεογνολογικά προβλήματα σε κυήσεις με νοσήματα του κολλαγόνου

Σακλαμάκη-Κοντού Μελπομένη

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών
Γενική, Μαιευτική-Γυναικολογική & Παιδιατρική Κλινική “ΜΗΤΕΡΑ”

Αλληλογραφία: Δρ.Μελπομένη Σακλαμάκη-Κοντού, Διευθύντρια ΜΕΝΝ
Γενική, Μαιευτική-Γυναικολογική & Παιδιατρική Κλινική “ΜΗΤΕΡΑ”
Ερυθρού Σταυρού 6, 15123 Μαρούσι Αττικής
Τηλ.: 210 6869140, Fax: 210 6869141, e-mail: msaklamaki@mitera.gr

Περίληψη

Ο Νεογνικός Ερυθματώδης Λύκος (NEΛ) προκαλείται από την ύπαρξη μητρικών αντισωμάτων αντι-SSA/Ro και αντι-SSB/La τα οποία διέρχονται μέσω του πλακούντα από τη μητρική στην εμβρυική κυκλοφορία και μπορούν να προκαλέσουν ιστικές βλάβες στο έμβρυο και τις κλινικές εκδηλώσεις του NEΛ. Η πιο σημαντική και σοβαρή κλινική εκδήλωση του NEΛ είναι ο συγγενής πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός (ΣΚΚΑ), ο οποίος είναι μη αναστρέψιμος, συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα και χρειάζεται την τοποθέτηση βηματοδότη, στις περισσότερες περιπτώσεις κατά την νεογνική περίοδο. Άλλες καρδιαγγειακές εκδηλώσεις είναι οι κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες, οι δομικές βλάβες των βαλβίδων και σοβαρές καταστάσεις όπως οξεία μυοκαρδίτιδα, μυοκαρδιοπάθεια και ενδοκαρδιακή ινοελάστωση, που μπορούν να απειλήσουν την ζωή, με υψηλή θνησιμότητα αν αφεθούν άνευ θεραπείας. Ο NEΛ παρουσιάζει επίσης δερματικές, αιματολογικές και ηπατικές διαταραχές, οι οποίες είναι παροδικές και υποχωρούν έως το τέλος του πρώτου έτους ζωής. Οι επιστημονικές προσπάθειες στοχεύουν στην πρόωμη ενδομήτρια διάγνωση του ατελούς, αναστρέψιμου κολποκοιλιακού αποκλεισμού, με την χρήση του παλμικού Doppler και του m-mode. Παράταση του PR διαστήματος άνω των 150 msec, αντιστοιχεί σε 1ου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Επίσης είναι κριτική η υπερηχογραφική εκτίμηση της μυοκαρδιακής λειτουργίας. Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει τα κορτικοειδή (δεξαμεθαζόνη) και την ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη για την αντιμετώπιση της οξείας μυοκαρδίτιδας και της μυοκαρδιοπάθειας, ενώ δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά στη χρήση των ίδιων φαρμάκων για την αντιμετώπιση του συγγενούς κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Είναι πολύ σημαντικό έγκυες υψηλού κινδύνου να παρακολουθούνται στενά με επαναλαμβανόμενα εμβρυικά υπερηχοκαρδιογραφήματα, ώστε να είναι εφικτή η έγκαιρη παρέμβαση.

Λέξεις κλειδιά: νοσήματα του κολλαγόνου, αντι-SSA/Ro, αντι-SSB/La αντισώματα, νεογνικός λύκος, κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Εισαγωγή

Στα νοσήματα του κολλαγόνου περιλαμβάνονται ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, το σύνδρομο Sjögren, η προοδευτική συστηματική σκλήρυνση (σκληροδερμία), η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η πολυμυοσίτιδα/δερματομυοσίτιδα, διάφορες αγγειϊτίδες και η μη διαφοροποιημένη νόσος του κολλαγόνου. Από αυτά κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης μας ενδιαφέρουν ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, το σύνδρομο Sjögren και η μη διαφοροποιημένη νόσος του κολλαγόνου, διότι χαρακτηρίζονται από την παρουσία ειδικών αντιπυρηνικών αντισωμάτων (αντι-SSA/Ro και αντι-SSB/La), τα οποία μέσω του πλακούντα διέρχονται από την μητρική στην εμβρυική κυκλοφορία και δημιουργούν μια χαρακτηριστική κλινική εικόνα στο νεογνό γνωστή σαν “Νεογνικός Ερυθηματώδης Λύκος”¹.

Το σύνδρομο Sjögren² είναι μία χρόνια αυτοάνοση διαταραχή, πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής. Χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση των δακρυικών και σιελογόνων αδένων με επακόλουθη ξηροφθalmία και ξηροστομία. Παρουσιάζει επίσης εκδηλώσεις από το δέρμα, τις αρθρώσεις, τους πνεύμονες, τους νεφρούς και το ΚΝΣ.

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος, άγνωστης αιτιολογίας, με υφέσεις και εξάρσεις. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία ειδικών αντισωμάτων έναντι αντιγόνων του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος (αντι-SSA/Ro και αντι-SSB/La), με εναπόθεση συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος-συμπληρώματος στα όργανα - στόχους. Προσβάλλονται το δέρμα, οι αρθρώσεις, οι ορογόνοι υμένες, οι νεφροί, οι πνεύμονες, η καρδιά και το ΚΝΣ. Οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από τους άνδρες σε αναλογία 9/1. Υπολογίζεται ότι 1/1000 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πάσχουν από ΣΕΛ²⁻³.

Οι γυναίκες με ΣΕΛ σε ποσοστό 21% παρουσιάζουν μέτρια ή σοβαρή νόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης². Παρατηρείται τάση επιδείνωσης της νόσου κατά την κύηση και την λοχεία, με εξάρσεις (flares) κυρίως από το δέρμα, τις αρθρώσεις και τους νεφρούς⁴. Μελέτες έδειξαν ότι το 58% των εγκύων με ενεργό νόσο πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης παρουσίασαν περαιτέρω επιδείνωση, με κίνδυνο 42%

απώλειας του εμβρύου². Αντίθετα μόνο το 8% των εγκύων με ύφεση της νόσου πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης, εκδήλωσαν ενεργό ΣΕΛ κατά την εγκυμοσύνη, με κίνδυνο απώλειας του εμβρύου μόνο 11%. Επίσης οι έγκυοι με ΣΕΛ μπορεί να παρουσιάσουν επιδείνωση της νεφρικής τους λειτουργίας³.

Κύριες επιπλοκές του ΣΕΛ κατά την κύηση είναι η υπέρταση με αρτηριακή πίεση υψηλότερη από 140/90, η προεκλαμψία (22,5% έναντι 7,6% σε φυσιολογικές κήσεις), οι θρομβώσεις, οι αυτόματες αποβολές και ο ενδομήτριος θάνατος (έως 21%), η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (5.6% έναντι 1,5%) ο πρόωρος τοκετός (20,8% έναντι 8,1%) και το Σύνδρομο του Νεογνικού Λύκου (2%)⁵. Η παρουσία αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου⁶ (30-50% στο ΣΕΛ) αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο επιπλοκών κατά την κύηση^{2,5,7-9}.

Η παρουσία ΣΕΛ κατά την εγκυμοσύνη γενικά αυξάνει 2 έως 4 φορές τον κίνδυνο επιπλοκών^{5,7}. Όμως η πρόοδος της ιατρικής επιστήμης και η καλύτερη παρακολούθηση των εγκύων με ΣΕΛ μείωσε τον κίνδυνο απωλειών των εμβρύων στην εγκυμοσύνη από 43% το 1960 στο 17% το 2000, ενώ το 75-85% των κήσεων φθάνουν σε τελειόμηνη ηλικία^{3,7,10}.

Νεογνικός Ερυθηματώδης Λύκος

Ο Νεογνικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΝΕΛ) είναι μία σπάνια διαταραχή που παρατηρείται σε 1/12.500 γεννήσεις. Αφορά κυρίως νεογνά μητέρων με ΣΕΛ αλλά και με σύνδρομο Sjögren ή με μη διαφοροποιημένη νόσο του κολλαγόνου. Τα νεογνά δεν πάσχουν τα ίδια από ερυθηματώδη λύκο και η κλινική τους εικόνα οφείλεται στην παρουσία των ειδικών αντισωμάτων αντι-SSA/Ro και αντι-SSB/La, τα οποία όπως προαναφέρθηκε, διέρχονται από την μητρική στην εμβρυική κυκλοφορία μέσω του πλακούντα και δρουν σε όργανα στόχους του εμβρύου και του νεογνού¹¹⁻¹³. Τα αντι-SSA/Ro είναι κυτταροπλασματικά ριβονουκλεοπρωτεϊνικά και τα αντι-SSB/La είναι πυρηνικά ριβονουκλεοπρωτεϊνικά αντισώματα (IgG). Σπάνια ανευρίσκονται και τα αντι-ουριδύλο-1-ριβονουκλεοπρωτεϊνικά (U1RNP) αντισώματα. Οι μητέρες των νεογνών με ΝΕΛ κατά 50% πάσχουν από ΣΕΛ στη διάρκεια της εγκυμοσύνης ενώ κατά 50% είναι ασυμπτωματικές. Στον ΝΕΛ προσβάλλονται η καρ-

διά (50%), το δέρμα (50%), το αιμοποιητικό σύστημα (27%) και το ήπαρ (26%)¹². Τα νεογνά με ΝΕΛ δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο για μελλοντικά νοσήματα του κολλαγόνου^{12,14}.

Επειδή ο Νεογνικός Ερυθματώδης Λύκος είναι μία σπάνια διαταραχή, το 1994 δημιουργήθηκε στις ΗΠΑ ένα Ερευνητικό Κέντρο καταγραφής των νεογνών με ΝΕΛ (Research Registry Neonatal Lupus - RRNL) στο Νοσοκομείο NYU της Νέας Υόρκης υπο την αιγίδα του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NIH), για την καλύτερη παρακολούθηση αυτών των νεογνών⁴. Κατά το χρονικό διάστημα από το 1994 έως το 2009 καταγράφηκαν 417 οικογένειες με μητέρες που έπασχαν από ΣΕΛ από τις οποίες γεννήθηκαν 454 νεογνά με ΝΕΛ. Από τα νεογνά αυτά 263 παρουσίασαν πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό (ΚΚΑ), 141 δερματικό εξάνθημα, 36 ΚΚΑ και εξάνθημα, 6 μυοκαρδιοπάθεια και 8 ηπατικές ή αιματολογικές διαταραχές⁴.

Καρδιακές εκδηλώσεις Νεογνικού Ερυθματώδους Λύκου

Οι καρδιακές εκδηλώσεις του ΝΕΛ διακρίνονται σε ηλεκτροφυσιολογικές, δομικές και λειτουργικές διαταραχές^{4, 15-16}.

Οι ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές περιλαμβάνουν τον κολποκοιλιακό αποκλεισμό 1ου, 2ου και 3ου βαθμού καθώς και άλλες αρρυθμίες όπως κολπικές και κοιλιακές έκτακτες συστολές, κολπικό πτερυγισμό, δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου και έκτοπη κομβική ταχυκαρδία¹⁵.

Οι δομικές διαταραχές εκδηλώνονται με δυσπλασία, στένωση, ανεπάρκεια των κολποκοιλιακών βαλβίδων καθώς και δυσπλασία, στένωση, ανεπάρκεια της αορτικής και πνευμονικής βαλβίδας. Οι βλάβες είναι συνήθως δευτεροπαθείς λόγω ενδοκαρδιακής ινοελάστωσης¹⁵.

Οι μυοκαρδιακές/λειτουργικές διαταραχές περιλαμβάνουν την οξεία μυοκαρδίτιδα, την διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και την ενδοκαρδιακή ινοελάστωση. Αφορούν το 15-20% των καρδιακών εκδηλώσεων του ΝΕΛ και είναι από τις σοβαρότερες, με υψηλή θνησιμότητα ή ανάγκη για μεταμόσχευση καρδιάς έως 80% αν αφεθούν χωρίς θεραπεία¹⁵.

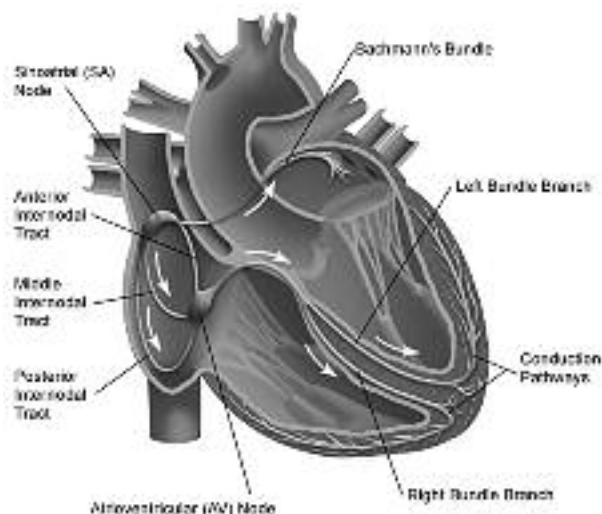
Η οξεία μυοκαρδίτιδα είναι οξεία φλεγμονώδης αν-

τίδραση του μυοκαρδίου. Χαρακτηρίζεται από διήθηση του μυοκαρδίου από λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα και διάχυτη εναπόθεση IgG αντισωμάτων και συμπληρώματος. Εκδηλώνεται σαν εμβρυϊκή πρώιμη μυοκαρδιοπάθεια, ενδομήτρια καρδιακή ανεπάρκεια, με περικαρδιακή και πλευριτική συλλογή, ασκίτη και μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκό ύδρωπα και θάνατο^{15, 17}.

Η μυοκαρδιοπάθεια και η ενδοκαρδιακή ινοελάστωση εκδηλώνονται προγεννητικά ή μετά τον τοκετό¹⁶. Χαρακτηρίζονται από εναπόθεση κολλαγόνου και ελαστίνης, εναπόθεση IgG και συμπληρώματος, με επακόλουθη υπερτροφία και διάχυτη πάχυνση του ενδοκαρδίου, κοιλιακή διάταση και υπερτροφία και προοδευτική ενδοκαρδιακή ινοελάστωση με χαρακτηριστική ίνωση και εναπόθεση ασβεστίου¹⁸. Υπερηχογραφικά στην ενδοκαρδιακή ινοελάστωση διαπιστώνεται αυξημένη ηχογένεια του μυοκαρδίου, διάχυτη ή εστιακή λόγω ίνωσης και εναπόθεσης ασβεστίου¹⁵. Η εντόπιση αφορά κυρίως το ενδοκάρδιο των κοιλιών αλλά και τους θηλοειδείς μυς και τις τενόντιες χορδές των κολποκοιλιακών βαλβίδων και λιγότερο συχνά τους κόλπους¹⁸ (εικόνα 1). Οι βλάβες μπορεί να είναι ήπιες, μέτριες ή σοβαρές. Η έκβαση της μυοκαρδιοπάθειας και της ενδοκαρδιακής ινοελάστωσης παλαιότερα ήταν πολύ πτωχή και σε ποσο-



Εικόνα 1: Εμβρυϊκό υπερηχοκαρδιογράφημα στις 34 εβδομάδες κύησης το οποίο αναδεικνύει ενδοκαρδιακή ινοελάστωση στη δεξιά κοιλία και στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα (Lynne E. Nield et al, Circulation 2002).

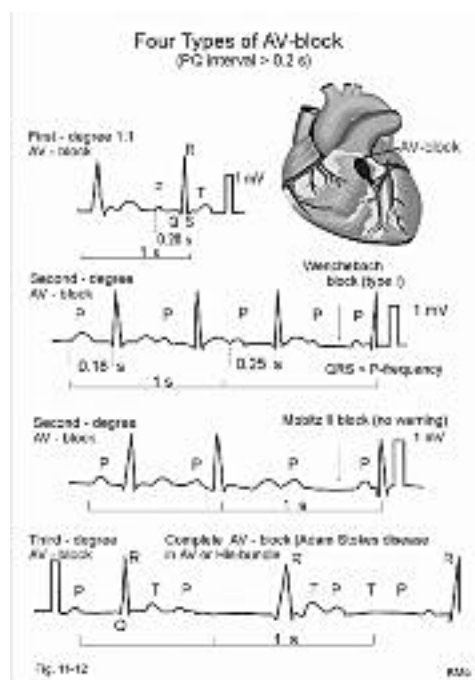


Εικόνα 2: Ηλεκτρικό σύστημα της καρδιάς

στό 80% οδηγούσε σε θάνατο κατά την ενδομήτρια ζωή ή αργότερα κατά την νεογνική ή βρεφική ηλικία ή απαιτούσε μεταμόσχευση καρδιάς^{1,18}. Πρόσφατα η συνδυασμένη θεραπεία προγεννητικά στις έγκυες και μετά την γέννηση στα νεογνά με ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης και κορτικοειδών αύξησε θεαματικά την επιβίωση έως 78%, χωρίς την ανάγκη για μεταμόσχευση καρδιάς, όπως έδειξε η μελέτη των S.Trusco και συνεργατών¹⁹.

Ηλεκτροφυσιολογικές Διαταραχές Νεογνικού Ερυθρηματώδους Λύκου – Κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Όπως γνωρίζουμε το ηλεκτρικό ερεθίσμα στην καρδιά ξεκινά από τον φλεβόκομβο, μεταδίδεται στους δύο κόλπους και το μεσοκολπικό διάφραγμα, φθάνει στον κολποκοιλιακό κόμβο και μέσω του δεματίου του Hiss μεταδίδεται στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα και στις κοιλίες (εικόνα 2). Στο φυσιολογικό ΗΚΓ ο χρόνος από την έναρξη της διέγερσης των κόλπων μέχρι την έναρξη της διέγερσης των κοιλιών (PR διάστημα) είναι μικρότερος των 0.20sec. Στη περίπτωση του κολποκοιλιακού αποκλεισμού έχουμε είτε επιβράδυνση της αγωγής του ερεθίσματος από τους κόλπους στις κοιλίες (PR > 0.20sec, 1ου βαθμού ΚΚΑ) είτε διαταραχή της αγωγής του ερεθίσματος από τους κόλπους προς τις κοιλίες (επάρματα P στο ΗΚΓ που δεν ακολουθούνται από QRS συμπλέγματα, 2ος βαθμός ΚΚΑ) ενώ στον πλήρη, 3ου βαθμού

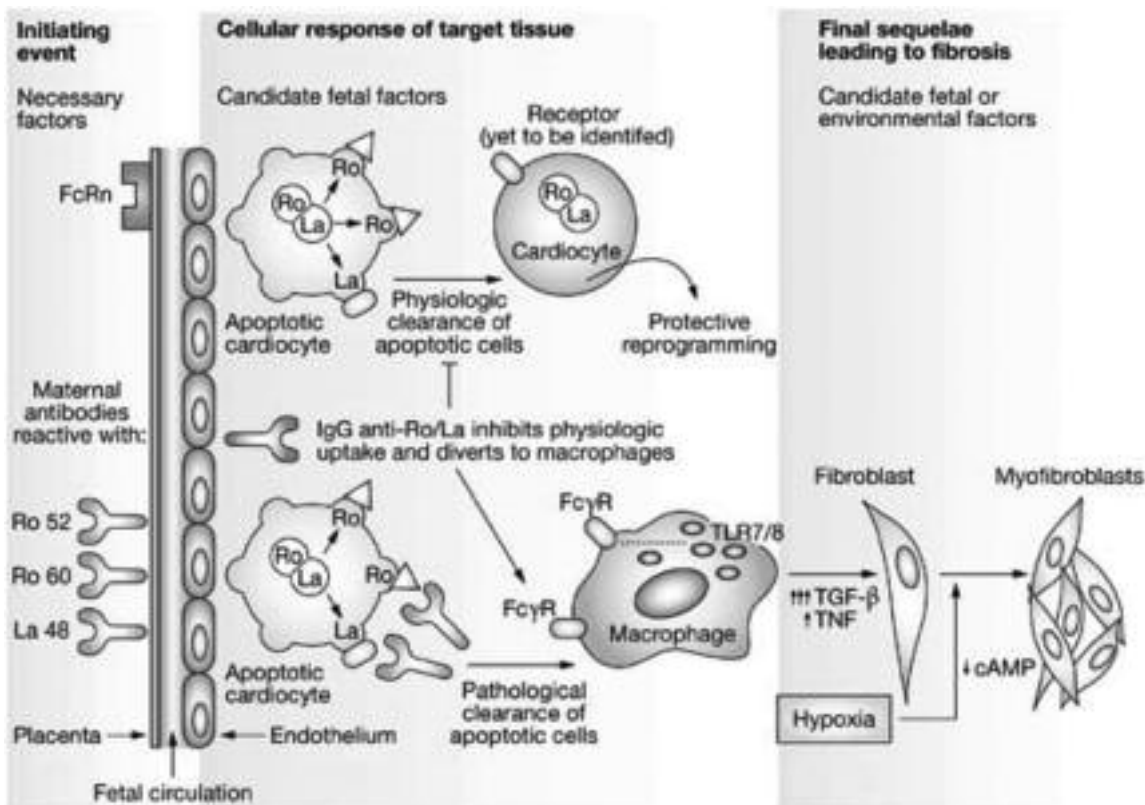


Εικόνα 3: Βαθμοί κολποκοιλιακού αποκλεισμού

ΚΚΑ, κόλποι και κοιλίες διεγείρονται από ανεξάρτητα κέντρα (εικόνα 3).

Ο συγγενής κολποκοιλιακός αποκλεισμός απαντάται με συχνότητα 1/20.000 ζώντα νεογνά και στο 80% των περιπτώσεων οφείλεται σε ΝΕΛ. Διακρίνεται σε 1ου, 2ου και 3ου βαθμού²⁰. Ο 1ος και 2ος βαθμός είναι συνήθως αναστρέψιμοι ενώ ο 3ου βαθμού, ο οποίος είναι ο συχνότερος και σοβαρότερος, είναι μη αναστρέψιμος και απαιτεί τοποθέτηση βηματοδότη, σε ποσοστό 60% κατά την νεογνική περίοδο. Η θνησιμότητα είναι υψηλή, κυμαίνεται από 12-41% και ο θάνατος μπορεί να επέλθει ενδομήτρια ή κατά τον πρώτο χρόνο ζωής από διατακτική μυοκαρδιοπάθεια^{15,21}.

Ο συγγενής πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός είναι η σοβαρότερη εκδήλωση του Νεογνικού Λύκου^{15,22,23}. Απαντάται σε ποσοστό 2% σε πρωτοτόκους με ΣΕΛ και θετικά αντι-SSA/Ro αντισώματα και σε πολυτόκους με φυσιολογικά προηγούμενα παιδιά. Το ποσοστό αυξάνει στο 3-5% αν συνυπάρχουν και αντι-SSB/La αντισώματα. Ο κίνδυνος για συγγενή πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό αυξάνει σημαντικά, δεκαπλασιάζεται και φθάνει το 18-20% αν έχει προηγηθεί νεογνό με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό.



Εικόνα 4: Παθογένεια κολποκοιλιακού αποκλεισμού (J. Buyon, et al, Nature Clinical Practice Rheumatology 2009)

Τέλος το ποσοστό εκτοξεύεται στο 50% μετά τη γέννηση δύο παιδιών με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ραγδαία ενδομήτρια επιδείνωση του κολποκοιλιακού αποκλεισμού και της μυοκαρδιοπάθειας εντός μίας εβδομάδας, γεγονός που δεν επιτρέπει καμία έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση. Αντίθετα φυσιολογικό ΗΚΓ κατά την γέννηση αποκλείει περαιτέρω καρδιολογικά προβλήματα στο νεογνό^{15,22,23}.

Παθογένεια συγγενούς κολποκοιλιακού αποκλεισμού

Απαραίτητη προϋπόθεση για την πρόκληση του συγγενούς κολποκοιλιακού αποκλεισμού είναι η διόδος των μητρικών αντι-SSA/Ro 52 kDa & 60 kDa και αντι-SSB/La 48 kDa αντισωμάτων (IgG) από τον πλακούντα στην εμβρυική κυκλοφορία, μετά την 13η εβδομάδα κύησης^{11,16,23} (εικόνα 4). Η διόδος των αντισωμάτων αυτών διευκολύνεται από την δράση των FcRn νεογνικών υποδοχέων που υπάρχουν στα κύτταρα της τροφοβλάστης του πλακούντα²⁴. Μετά την είσοδο των μητρικών αντισωμάτων στην εμβρυική

κυκλοφορία, ακολουθεί η κυτταρική απάντηση του ιστού-στόχου^{1,23,25}. Καθοριστικό ρόλο διαδραματίζει η απόπτωση των καρδιακών κυττάρων. Φυσιολογικά τα αποπτωτικά καρδιακά κύτταρα, στη φάση της διάπλασης του μυοκαρδίου, απομακρύνονται από άλλα υγιή γειτονικά κύτταρα. Στη περίπτωση του συγγενούς κολποκοιλιακού αποκλεισμού έχουμε αρχικά προσκόλληση των αντι-SSA/Ro και αντι-SSB/La αντισωμάτων στην επιφάνεια των αποπτωτικών καρδιακών κυττάρων και δέσμευση τους από τα αντίστοιχα Ro και La αντιγόνα τα οποία μετακινούνται από το κέντρο στην περιφέρεια των αποπτωτικών καρδιακών κυττάρων (οψωνινοποίηση)^{1,23}. Ακολουθεί εκτροπή της φυσιολογικής κάθαρσης των αποπτωτικών κυττάρων προς τα «επαγγελματικά» μακροφάγα της περιοχής, τα οποία ενεργοποιούνται από τη δράση των αντι-SSA/Ro και αντι-SSB/La αντισωμάτων. Η ενεργοποίηση των μακροφάγων επιτυγχάνεται μέσω των FcγR υποδοχέων που βρίσκονται στην επιφάνεια τους και οι οποίοι ενεργοποιούνται μέσω των TLR υποδοχέων 7/8 (εικόνα 4). Στη

συνέχεια τα ενεργοποιημένα μακροφάγα^{1, 23, 25}, εκτός από την παθολογική κάθαρση των αποπτωτικών καρδιακών κυττάρων, προκαλούν αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, των TGF-β1 και TNF-α με επακόλουθη αυξημένη φλεγμονώδη αντίδραση, μετατροπή των καρδιακών ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες²⁶, ίνωση και σχηματισμό ουλής κυρίως στη περιοχή του κολποκοιλιακού κόμβου. Ακολουθεί εναπόθεση ασβεστίου και μόνιμη βλάβη του κολποκοιλιακού κόμβου, η οποία οδηγεί σε κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Η υποξία επιτείνει την ίνωση και την περαιτέρω βλάβη του κολποκοιλιακού κόμβου^{15, 23}.

Η παρουσία των μητρικών αντι-SSA/Ro (100%) και αντι-SSB/La (75%) αντισωμάτων διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη πρόκληση του συγγενούς κολποκοιλιακού αποκλεισμού²³. Έχει αποδειχθεί ότι σημαντικότερη είναι η παρουσία αντισωμάτων έναντι της αλύσου αμινοξέων 200-239 της SSA/Ro 52 kDa πρωτεΐνης (p200)^{23, 27}. Φαίνεται όμως ότι πλην των αντισωμάτων αυτών υπεισέρχονται και γενετικοί παράγοντες^{1, 23}, όπως η αυξημένη συχνότητα πολυμορφισμού στα γονίδια FCGR3A (κωδικοποιούν τον FcγRIIIa υποδοχέα) και TGFB1 (κωδικοποιούν τον TGF-β1), με επακόλουθη αυξημένη ενεργοποίηση των μακροφάγων που οδηγεί σε αυξημένη φλεγμονώδη αντίδραση και ίνωση. Επιπλέον, εξωγενείς περιβαλλοντικοί παράγοντες²³, όπως ενδομήτρια ιογενής λοίμωξη και έκθεση σε ακτινοβολία, ενοχοποιούνται στην πρόκληση συγγενούς κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Τέλος υποστηρίζεται και πιθανή άμεση δράση των αντι-SSA/Ro 52 kDa αντισωμάτων στους διαύλους ασβεστίου, με επακόλουθη αναστολή της εισόδου ιόντων Ca⁺⁺ μέσω των L-type διαύλων²⁸.

Διάγνωση συγγενούς κολποκοιλιακού αποκλεισμού

Ο συγγενής κολποκοιλιακός αποκλεισμός (ΣΚΚΑ) προκαλείται σε έμβρυα μητέρων που πάσχουν κυρίως από Συστηματικό Ερυθριματώδη Λύκο, μεταξύ 16ης και 26ης εβδομάδας κύησης με πιο ευαίσθητη περίοδο την 22η εβδομάδα κύησης. Η περιγραφή των πρώτων 20 περιστατικών ΣΚΚΑ που συσχετίστηκαν με τον ΣΕΛ των εγκύων έγινε από την McCue και τον M. Μάντακα το 1977²⁹. Η προγεννητική διάγνωση του ΣΚΚΑ επιχειρείται μεταξύ της 18ης και 24ης εβδομάδας κύησης με την καταγραφή της

παράτασης του PR διαστήματος σε επαναλαμβανόμενα Doppler υπερηχογραφήματα σε έγκυες υψηλού κινδύνου^{15, 22, 23}. Παθολογικό θεωρείται το PR διάστημα όταν είναι μεγαλύτερο των 150 msec και αντιστοιχεί σε 1ου βαθμού ΚΚΑ. Η διάγνωση του παθολογικού PR διαστήματος γίνεται με ταυτόχρονο παλμικό Doppler μιτροειδούς και αορτής και με το m-mode¹⁵. Στις εγκύους υψηλού κινδύνου με θετικά αντι-SSA/Ro και αντι-SSB/La αντισώματα, συνιστάται στενή παρακολούθηση με Doppler υπερηχογραφήματα ανά εβδομάδα από την 18η έως την 24η εβδομάδα κύησης και ανά δύο εβδομάδες έως την 34η εβδομάδα κύησης, προκειμένου να υπάρξει δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης.

Όμως στην πράξη η έγκαιρη καταγραφή της παράτασης του PR διαστήματος δεν είναι συνήθως εφικτή και στην πλειονότητα των περιπτώσεων όταν διαγιγνώσκεται ΣΚΚΑ στο έμβρυο είναι ήδη 3ου βαθμού και μη αναστρέψιμος (PRIDE study)²².

Θεραπευτική αντιμετώπιση του συγγενούς κολποκοιλιακού αποκλεισμού

Μέχρι στιγμής έχουν δοκιμασθεί η πλασμαφαίρεση, τα κορτικοειδή και ιδιαίτερα η δεξαμεθαζόνη, η ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης και τελευταία η υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil).

Στη πλασμαφαίρεση με ειδική τεχνική αφαιρείται ορισμένη ποσότητα πλάσματος από την έγκυο με ερυθριματώδη λύκο και αντικαθίσταται με λευκωματίνη 5%, ανά τακτά διαστήματα, σε μια προσπάθεια μείωσης του τίτλου των μητρικών αντισωμάτων (Ro/La)³⁰⁻³¹. Η μέθοδος δεν έτυχε ευρείας εφαρμογής, διότι συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες όπως πρόκληση πρόωρου τοκετού, λόγω αλλαγής του όγκου του πλάσματος και του επιπέδου των μητρικών ορμονών, μείωση του τίτλου των προστατευτικών αντισωμάτων στην μητρική κυκλοφορία και μείωση των θρεπτικών συστατικών για το έμβρυο³⁰.

Τα κορτικοειδή και συγκεκριμένα η δεξαμεθαζόνη χρησιμοποιούνται για τον περιορισμό της φλεγμονώδους αντίδρασης που λαμβάνει χώρα στον καρδιακό μυ του εμβρύου και καταλήγει σε μόνιμη βλάβη του κολποκοιλιακού κόμβου και σε κολποκοιλιακό αποκλεισμό²³. Η πρώτη προσπάθεια χορήγησης έγινε από τον Jaeggi και συνεργάτες³² με την χορήγηση 4-

8mg ημερησίως p.o. για δύο εβδομάδες και στη συνέχεια 4mg ημερησίως p.o. για τουλάχιστον 3 ακόμη εβδομάδες σε εγκύους των οποίων τα έμβρυα παρουσίαζαν ήδη ΚΚΑ. Η αγωγή περιελάμβανε και συμπαθητικομιμητικά φάρμακα, εάν διαπιστωνόταν και εμβρυϊκή βραδυκαρδία (εμβρυϊκός καρδιακός ρυθμός <55/min). Η μελέτη έδειξε μεγαλύτερη επιβίωση στη γέννηση (95% έναντι 77% στα έμβρυα που δεν χορηγήθηκε η ανωτέρω αγωγή) καθώς και αύξηση της επιβίωσης κατά τον πρώτο χρόνο ζωής (90% έναντι 46%). Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την προγεννητική χορήγηση κορτικοειδών για την πρόληψη ή μείωση της βαρύτητας του ΚΚΑ. Η ανασκόπηση από τους Breur και συν.³³ της βιβλιογραφίας, με 19 άρθρα και 93 περιπτώσεις ΣΚΚΑ έδειξε ότι ο πλήρης ΚΚΑ είναι μη αναστρέψιμος και μόνο 3/13 έμβρυα με ατελή ΚΚΑ βελτιώθηκαν με την προγεννητική χορήγηση κορτικοειδών (δεξαμεθαζόνης/βηταμεθαζόνης). Δεδομένων και των πολλών παρενεργειών των κορτικοειδών για το έμβryo και την μητέρα, η χορήγηση δεξαμεθαζόνης για την πρόληψη ή θεραπεία του ΚΚΑ αμφισβητείται και δεν συνιστάται κλινικά απ' όλους.

Ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης

Η γ-σφαιρίνη χορηγήθηκε προγεννητικά διότι αυξάνει τον καταβολισμό των μητρικών αντι-SSA/Ro αντισωμάτων, προκαλεί αναστολή των FcRn υποδοχέων στον πλακούντα και επομένως μειώνει την διόδο μητρικών αντισωμάτων στην εμβρυϊκή κυκλοφορία^{4,23}. Επίσης αναστέλει τους FcγR υποδοχείς των μακροφάγων, ενώ διεγείρει τους ανασταλτικούς υποδοχείς FcγRIIB με επακόλουθη μείωση της ενεργοποίησης των μακροφάγων, μείωση της παραγωγής TGF-β1 και TNF-α και μείωση της φλεγμονώδους αντίδρασης, της ίνωσης και της βλάβης του κοιλιακού κόμβου^{4,23}.

Στη μελέτη των Kaaja και συν.³⁴ η προφυλακτική χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης σε 8 εγκύους υψηλού κινδύνου με θετικά αντι-SSA/Ro αντισώματα και προηγούμενο παιδί με πλήρη ΣΚΚΑ σε δόση 1gr/kg γ-σφαιρίνης την 14η και 18η εβδομάδα κύησης, έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα διότι 7/8 νεογνά δεν παρουσίασαν ΚΚΑ. Δύο άλλες μελέτες όμως, από ΗΠΑ (PITCH study)³⁵ και Ευρώπη³⁶, με προληπτική

προγεννητική χορήγηση μικρότερης δόσης γ-σφαιρίνης 400 mg/kg IV (προκειμένου να μειωθεί το κόστος και ο κίνδυνος υπεργλοιοποίησης στις εγκύους), δεν έδειξαν μείωση της συχνότητας εκδήλωσης ΣΚΚΑ και διεκόπησαν πρόωρα.

Χορήγηση υδροξυχλωροκίνης (Plaquenil)

Η υδροξυχλωροκίνη είναι αντιφλεγμονώδες και αντιθρομβωτικό φάρμακο και χορηγείται στις γυναίκες που πάσχουν από συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Αναδρομική μελέτη από τους Izmirly και συν.³⁷ έδειξε ότι στις γυναίκες στις οποίες συνεχίστηκε η χορήγηση υδροξυχλωροκίνης κατά την εγκυμοσύνη, διαπιστώθηκε μειωμένη συχνότητα ΚΚΑ στα νεογνά. Μελέτες επίσης έδειξαν ασφάλεια του φαρμάκου κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, χωρίς κίνδυνο πρόκλησης συγγενών ανωμαλιών. Έτσι την τελευταία τριετία δοκιμάζεται από την ομάδα της κατηγορίας J.Buyon (NYU Hospital - ΗΠΑ) η συστηματική χορήγηση υδροξυχλωροκίνης στις έγκυες υψηλού κινδύνου με θετικά αντι-SSA/Ro και αντι-SSB/La αντισώματα, ιδιαίτερα αν έχουν παιδί με πλήρη ΚΚΑ. Το φάρμακο χορηγείται αμέσως μετά την διάγνωση της εγκυμοσύνης σε δόση 200-400 mg ημερησίως και σε όλη την διάρκειά της, με το σκεπτικό ότι η υδροξυχλωροκίνη ως αναστολέας των Toll Like Receptors (TLR) μπορεί να μειώσει την ενεργοποίηση των μακροφάγων και τις καρδιακές εκδηλώσεις του νεογνικού λύκου. Η έρευνα συνεχίζεται και τα αποτελέσματα μέχρι στιγμής είναι ενθαρρυντικά, όσον αφορά την μείωση της συχνότητας του ΣΚΚΑ.

Λοιπές εκδηλώσεις του Νεογνικού Ερυθηματώδους Λύκου

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στις δερματικές, αιματολογικές και ηπατικές εκδηλώσεις του νεογνικού λύκου. Οι εκδηλώσεις αυτές είναι όλες αναστρέψιμες και υποχωρούν μέχρι το τέλος του πρώτου έτους ζωής με την απομάκρυνση των αντι-SSA/Ro και αντι-SSB/La αντισωμάτων από την βρεφική κυκλοφορία^{38,39}.

Δερματικές εκδηλώσεις

Απαντούν στο 50% των νεογνών με ΝΕΛ και στο 7-



Εικόνα 5: Τεσσάρων μηνών βρέφος με υποχρωματική δερματική βλάβη στα ζυγωματικά (Tulane University Health Sciences Center, Dermatology Department. Boh E.E., MD, PhD., Elsevier, 2004).

16% των νεογνών μητέρων με αντι-SSA/Ro ή και αντι-SSB/La αντισώματα ενώ υπάρχουν και ελάχιστες περιπτώσεις με μόνο αντι-U1RNP αντισώματα³⁸. Οι δερματικές βλάβες εμφανίζονται 4-6 εβδομάδες μετά την γέννηση και υποχωρούν μετά τον 6ο μήνα ζωής¹⁶. Έχει διαπιστωθεί ότι στις περιπτώσεις δερματικού NEΛ υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επανεμφάνισης NEΛ σε επόμενες εγκυμοσύνες σε ποσοστά: 49% για οποιαδήποτε μορφή NEΛ, 18,2% για καρδιακό NEΛ, 29,9% για δερματικό NEΛ, 1,3% για αιματολογικές ή ηπατικές εκδηλώσεις ενώ ο κίνδυνος νεογνικού θανάτου ανέρχεται στο 1,3%⁴⁰.

Ο δερματικός NEΛ εκδηλώνεται κλινικά με ερυθρηματώδεις, δακτυλοειδείς ή ελλειπτικές απολεπιστικές πλάκες στο πρόσωπο, στις παρειές, στο τριχωτό της κεφαλής, στο λαιμό και στα άκρα. Η έκθεση στον ήλιο συμβάλλει στην εκδήλωση ή επιτείνει τις βλάβες, ενώ μετά την υποχώρηση διαπιστώνονται υποχρωματισμός, ατροφία της επιδερμίδας και τελαγγειεκτασίες^{1,38}.

Στα ιστοπαθολογικά ευρήματα περιλαμβάνονται κenoτοπιώδης εκφύλιση στη δερμο-επιδερμική συμβολή και περιαγγειακή διήθηση από λεμφοκύτταρα. Στον άμεσο ανοσοφθορισμό ανευρίσκονται ανοσοσυμπλέγματα πέριξ των βασικών κερατινοκυττάρων και κατά μήκος της βασικής μεμβράνης. Η θεραπεία περιλαμβάνει την αποφυγή έκθεσης στον ήλιο και την προσεκτική χρήση τοπικών κορτικοειδών, ενώ η πρόγνωση είναι άριστη με πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων (εικόνες 5&6).



Εικόνα 6: Ένα δίδυμο με δερματικές βλάβες δισκοειδούς λύκου, το άλλο με φυσιολογικά ευρήματα από το δέρμα (Tulane University Health Sciences Center, Dermatology Department. Boh E.E., MD, PhD., Elsevier, 2004).

Αιματολογικές διαταραχές

Απαντώνται σε ποσοστό 27% σε νεογνά με NEΛ και εκδηλώνονται με αναιμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία (10-20% με ουδετερόφιλα <1000/mm³, χωρίς σηψαιμία). Εμφανίζονται σε ποσοστό 50% μεταξύ 1ου και 2ου μηνός και μόνο στο 13% κατά τη γέννηση, με σταδιακή υποχώρηση στους 9-12 μήνες ζωής. Οφείλονται στην παρουσία της SSA/Ro πρωτεΐνης στην επιφάνεια των ουδετεροφίλων και ερυθρών αιμοσφαιρίων, με διασταυρούμενη αντίδραση στα αντι-SSA/Ro μητρικά αντισώματα με επακόλουθη ουδετεροπενία και αναιμία^{1,12,16}.

Ηπατικές διαταραχές

Απαντώνται στο 26% των νεογνών με NEΛ. Χαρακτηρίζονται από αύξηση των τρανσαμινασών και της γ-GT (λόγω χολόστασης, 11%). Εμφανίζονται κατά την περιγεννητική περίοδο (84%) και εκδηλώνονται με ηπατομεγαλία (20-40%) λόγω παθητικής συμφορησης ή λόγω εξωμυελικής αιμοποίησης. Ιστολογικά διαπιστώνεται εικόνα χολόστασης, ηπατίτιδας και ίνωσης. Τα συμπτώματα υποχωρούν σταδιακά κατά τον πρώτο χρόνο ζωής^{1,12,16}.

Απώτερες νευροαναπτυξιακές διαταραχές

Έχει διαπιστωθεί ότι παιδιά μητέρων με Ερυθρηματώδη Λύκο που εκτέθηκαν προγεννητικά στα αντι-SSA/Ro και αντι-SSB/La αντισώματα, ανεξάρτητα αν εμφάνισαν τα ίδια NEΛ ή όχι παρουσιάζουν περισσότερα νευροαναπτυξιακά προβλήματα^{16,41-43}. Πιο

συγκεκριμένα εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για μαθησιακές δυσκολίες (37% έναντι 10% του φυσιολογικού πληθυσμού) κυρίως δυσλεξία, προβλήματα συμπεριφοράς, υπερκινητικότητα και διαταραχές της προσοχής (40% έναντι 27% στο γενικό πληθυσμό). Επιβάλλεται λοιπόν η μακροχρόνια παρακολούθηση των παιδιών μητέρων με Ερυθρηματώδη Λύκο για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση μαθησιακών δυσκολιών και λοιπών προβλημάτων συμπεριφοράς.

Συμπεράσματα

Ο ΝΕΛ προκαλείται από την δίοδο των μητρικών αντι-SSA/Ro και αντι-SSB/La αντισωμάτων από την μητρική στην εμβρυική κυκλοφορία μέσω του πλακούντα. Οι σοβαρότερες εκδηλώσεις είναι ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός και η μυοκαρδιοπάθεια. Ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός είναι μη αναστρέψιμος και απαιτεί την τοποθέτηση βηματοδότη σε ποσοστό 60% κατά την νεογνική περίοδο. Είναι σημαντική η έγκαιρη ενδομήτρια διάγνωση των καρδιακών εκδηλώσεων του ΝΕΛ. Επιβάλλεται η συστηματική παρακολούθηση των εγκύων υψηλού κινδύνου με θετικά αντι-SSA/Ro & αντι-SSB/La αντισώματα. Η αντιμετώπιση της μυοκαρδιοπάθειας περιλαμβάνει την προληπτική και θεραπευτική χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης και δεξαμεθαζόνης στην έγκυο και στο νεογέννητο. Όσον αφορά τον κολποκοιλιακό αποκλεισμό δοκιμάζεται η χορήγηση κορτικοειδών, ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης και τελευταία -σε πειραματικό στάδιο- η χορήγηση υδροξυχλωροκίνης. Συνιστάται ο έλεγχος για ΝΕΛ σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς αναιμίας, θρομβοπενίας, ουδετεροπενίας και ηπατικής δυσλειτουργίας σε βρέφη μικρότερα του έτους¹². Επίσης συνιστάται ο έλεγχος νεογνών μητέρων με θετικά αντι-SSA/Ro και αντι-SSB/La αντισώματα, εκτός από τον κολποκοιλιακό αποκλεισμό και για άλλες εκδηλώσεις ΝΕΛ^{12, 23}.

Όσον αφορά στην παρακολούθηση εγκύων^{2, 4-5, 23} που πάσχουν από ΣΕΛ, συνιστώνται η εκτενής ενημέρωση πριν την εγκυμοσύνη και ο προγραμματισμός κύησης τουλάχιστον μετά έξι μήνες ύφεσης της νόσου, ώστε να μειώνεται ο κίνδυνος επιπλοκών κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιβάλλεται εργαστηριακός έλεγχος νεφρικής λειτουργίας, έλεγχος

για αντι-φωσφολιπιδικό σύνδρομο και έλεγχος αντι-πυρηνικών αντισωμάτων, ιδιαίτερα αντι-SSA/Ro και αντι-SSB/La. Τέλος, συνιστάται η παρακολούθηση με εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα των εγκύων υψηλού κινδύνου ανά εβδομάδα από την 18η έως την 24η εβδομάδα κύησης και ανά δύο εβδομάδες έως την 34η εβδομάδα κύησης, και ανάλογη θεραπευτική παρέμβαση αν διαπιστωθεί μυοκαρδιοπάθεια ή κολποκοιλιακός αποκλεισμός.

Neonatal problems in pregnancies with connective tissue diseases

Saklamaki-Kontou M.

Neonatal Intensive Care Unit, "MITERA" General, Maternity and Pediatric Clinic

Correspondence: Dr. M.Saklamaki-Kontou, NICU Director
"MITERA" General, Maternity and Pediatric Clinic
6 Erythrou Stavrou St., 15123 Maroussi, Attiki
Tel.: 210 6869140, Fax: 210 6869141,
e-mail: msaklamaki@mitera.gr

Summary

Neonatal Lupus Erythematosus (NLE) is caused by maternal anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies which cross the placenta from the maternal to the fetal circulation and can lead to fetal tissue damage and the clinical manifestations of NLE. The most important and severe clinical manifestation of NLE is congenital complete heart block (CCHB), which is irreversible, carries significant morbidity and mortality and requires pacemaker placement in most cases during the neonatal period. Other cardiovascular manifestations include atrial and ventricular arrhythmias, structural valvular lesions and serious manifestations such as acute myocarditis, cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis associated with high mortality, if left untreated. NLE also presents with cutaneous, hematologic and hepatic abnormalities, which are transient, resolving by the first year of life. The scientific efforts are aiming towards the early intra-uterine detection of the incomplete, reversible heart block, by using pulsed Doppler and m-mode tracing. Prolongation of the PR interval more than 150 msec is consistent with first-degree heart block. The echocardiographic evaluation of myocardial dysfunction is also critical. The therapeutic approach includes corticosteroids (dexamethasone) and intravenous immunoglobulin for the treatment of acute myocarditis and cardiomyopathy, whereas there is no universal agreement concerning the use of the same medications for congenital heart block. It is very important for high risk pregnant women

to be followed up closely with serial fetal echocardiography so that timely intervention can be scheduled.

Key words: connective tissue diseases, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La antibodies, neonatal lupus, heart block

Βιβλιογραφία

- Buyon, JP, Clancy RM. Neonatal Lupus: Basic Research and Clinical Perspectives. *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:299–313.
- Saar P, Hermann W, Muller-Ladner U. Connective tissue diseases and pregnancy *Rheumatology* 2006;45:iii30–iii32
- Ambrsio P, Lermann R, Cordeiro A, Borges A, Nogueira I, Serrano F. Lupus and Pregnancy—15 Years of Experience in a Tertiary Center *Clinic Rev Allerg Immunol* 2010; 38:77–81.
- Buyon J.P., Updates on Lupus and Pregnancy. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2009;67(3):271-5.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 672–678.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498–1509.
- Clowse M.E.B., Jamison M., Myers E., James A.H., A national study of the complications of lupus in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2008;199:127.e1-127.e6.
- Smyth A, Oliveira GHM, Lahr B, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A Systemic review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2060-2068.
- Carvaheiras G., Vita P., Marta S., Trov o R., Farinha F., Braga J., et al, Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus : Review of Clinical Features and Outcome of 51 Pregnancies at a single Institution. *Humana Press Inc.* 2009.
- Clark C, Spitzek K., Lascin C., Decrease in pregnancy loss rates in patients with SLE over a 40 year period. *J.Rheum.* 2005 32(9):1709-12.
- Jaeggi E., Laskin C., Hamiltotn R., Kingdom J., Silverman E., The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus. *Journal of the American College of Cardiology* 2010 Vol.55 No.24.
- Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythromatosus: A prospective study of infants born to mothers with anti-ro autoantibodies. *J Pediatr* 2003;142:678-83.
- Elish D, Silverberg NB. Neonatal Lupus Erythematosus. *Cutis* 2006;77:82-86.
- Motta M, Tincani A, Lojaco A, Faden D, Gorla R, Airo P, Neri F, Gasparoni A, Ciardelli L, de Silvestri A, Marconi M, Chirico G Neonatal outcome in patients with rheumatic disease. *Lupus* 2004;13:718–723.
- Hornberger L.K et Rajaa N.Al., Spectrum of Cardiac Involvement in Neonatal Lupus, *Scandinavian Journal of Immunology*, 2010, 72,189-197.
- Brucato A., Cimaz R., Caporai R., Ramoni V., Buyon J., Pregnancy Outcomes in patients with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2011) 40:27-41.
- Fesslova V, Mannarino S, Salice P, Boschetto C, Trespidi L, Acaia B, Mosca F, Cimaz R, Meroni PL. Neonatal lupus: fetal myocarditis progressing to atrioventricular block in triplets. *Lupus* 2003;12:775–778.
- Nield L.E., Silverman E.D., Taylor G.P., Smallhorn J.F., Brendan J., Mullen M., et al, Maternal Anti-Ro and Anti-La antibody-associated Endocardial Fibroelastosis, *Circulation* 2002, 105:843-848.
- Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, Moon-Grady AJ, Silverman E, Silverman N, Hornberger LK. Use of Intravenous Gamma Globulin and Corticosteroids in the Treatment of Maternal Autoantibody Mediated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:715–23.
- Zhao H, Cuneo BF, Strasburger JF, Huhta JC, Gotteiner NL, Wakai RT. Electrophysiological Characteristics of Fetal Atrioventricular Block. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:77–84.
- Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, Wiles HB, Balaji S, Sreeram N, Cohen MH, Nordenberg A, Van Hare GF, Friedman RA, Perez M, Cecchin F, Schneider DS, Nehgme RA, Buyon JP. Congenital Heart Block: Development of Late-Onset Cardiomyopathy, a Previously Underappreciated Sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:238–42.
- Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CKL, Glickstein JS, Buyon JP. 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.
- Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009;5:139-48.
- Leach J, Sedmak DD, Osborne JM, Rahill B, Lairmore MD, Anderson C. Isolation from Human Placenta of the IgG Transporter, FcRn, and Localization to the Syncytiotrophoblast: Implications for Maternal-Fetal Antibody Transport. *J Immunol* 1996;157: 331 7-3322.
- Buyon JP, Clancy RM From antibody insult to fibrosis in neonatal lupus – the heart of the matter. *Arthritis Res Ther* 2003;5:266-270.
- Clancy RM, Askanase AD, Kapur RP, Chiopelas E, AzarN, Miranda-Carus ME, Buyon JP. Transdifferentiation of Cardiac Fibroblasts, a Fetal Factor in Anti-

- SSA/Ro SSB/La Antibody-Mediated Congenital Heart Block1. *J Immunol* 2002;169:2156-2163.
27. Clancy R, Buyon JP, Ikeda K, Nozawa K, Argyle DA, Friedman DM, Chan EKL. Maternal Antibody Responses to the 52 kd SSA/Ro p200 Peptide and the Development of Fetal Conduction Defects. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3079-86.
 28. Salomonsson S, Sonesson SE, Ottosson L, Muhallab S, Olsson T, Sunnerhagen M, Kuchroo VK, Thorén P, Herlenius E, Wahren-Herlenius M. Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *JEM* 2005;201:11-17.
 29. McCue CM, Mantakas ME, Tingelstad JB, Ruddy S Congenital heart block in newborns of mothers with connective tissue disease. *Circulation* 1977;56:82-90.
 30. 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. *Arthritis and Rheumatism* 1987, Vol.30, No. 1.
 31. Makino S, Yonemoto H, Itoh S, Takeda S. Effect of steroid administration and plasmapheresis to prevent fetal congenital heart block in patients with systemic lupus erythematosus and/or Sjogren's syndrome. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2007;86:1145-1146.
 32. Jaeggi E.T., Fouron J.C., Silverman E.D., Ryan G., Smalhorn J., and Hornberger L.K., Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004, 110:1542-1548.
 33. Breur J.M.P.J., et al, Treatment of fetal heart block with maternal steroid therapy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obst. Gynecology* 2004;24:467-472.
 34. Kaaja R, Julkunen H., Prevention of recurrence of congenital heart block with intravenous immunoglobulin and corticosteroid therapy : comment on the editorial by Buyon et al (letter). *Arthritis Rheum.* 2003;48:280-1.
 35. Friedman DM, Llanos C., Izmirly PM, BrockB, ByronJ, Copel J, CummiskeyK, Dooley MA, FoleyJ, Graves C, Hendershott C, KatesR, Komissarova EV, Miller M, Pare E, Phoon CKL, Prosen T, Reisner D, Ruderman E, Samuels P, Yu JK, Kim MY, Buyon JP Evaluation of Fetuses in a Study of Intravenous Immunoglobulin as Preventive Therapy for Congenital Heart Block. *Arthritis Rheum* 2010;62:1138-1146.
 36. Pisoni CN,1 Brucato A.,2. Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R, Belmonte-Serrano M, Sanchez-Roman J, Garcva-Hernandez F. G, Tincani A, Bertero M. T, Doria A, HughesGRV, Khamashta MA. Failure of Intravenous Immunoglobulin to Prevent Congenital Heart Block Arthritis Rheum 2010;62:1147-1152.
 37. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, Salmon JE, Buyon1 JP 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;69:1827-1830.
 38. Boh E.E. , Neonatal Lupus Erythematosus, Elsevier Inc. 2004.
 39. Cheng CL, Galbraith S, Holland K. Congenital Lupus Erythematosus Presenting at Birth with Widespread Erosions, Pancytopenia, and Subsequent Hepatobiliary Disease. *Ped Derm* 2010;27:109-111.
 40. Izmirly PM, Llanos C, Lee LA, Askanase A, Kim MY, Buyon JP Cutaneous Manifestations of Neonatal Lupus and Risk of Subsequent Congenital Heart Block Arthritis Rheum 2010;62:1153-1157.
 41. Urowitz MB, Gladman DD, MacKinnon A, Iba ez D, Bruto V, Rovet J, Silverman E. Neurocognitive abnormalities in offspring of mothers with systemic lupus erythematosus *Lupus* 2008;17:555-560.
 42. Askanase AD, Izmirly PM, Katholi M, Mumtaz J, Buyon JP. Frequency of neuro-psychiatric dysfunction in anti-SSA/SSB exposed children with and without neonatal lupus. *Lupus* 2010;19:300-306.
 43. Ross G, Sammaritano L, Nass R, Lockshin M Effects of Mothers' Autoimmune Disease During Pregnancy on Learning Disabilities and Hand Preference in Their Children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:397-402.

Συντομογραφίες :

- FcRn : Fc neonatal Receptor
 TLR : Toll Like Receptors
 TGF-β1 : Transforming Growth Factor-β1
 TNF-α : Tumor Necrosis Factor-α
 PRIDE : PR Interval and Dexamethasone Evaluation
 PITCH : Preventive Immunoglobulin Therapy for Congenital Heart block
 NIH : National Institute of Health