

# REUMATOLOGIJA U PEDIJATRIJSKOJ KARDIOLOGIJI OD FETALNOG RAZDOBLJA DO ODRASLE DOBI – ULOGA FETALNE EHOKARDIOGRAFIJE

## RHEUMATOLOGY IN PEDIATRIC CARDIOLOGY FROM FETAL STAGE TO ADULTHOOD. THE ROLE OF FETAL ECHOCARDIOGRAPHY

Ivan Malčić

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju KBC-a Rebro,  
Referentni centar za pedijatrijsku kardiologiju Republike Hrvatske, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.

Klinika za pedijatriju Rebro

Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

e-mail: ivan.malcic1@gmail.com

Primljeno: 8. rujna 2016.

Prihvaćeno: 18 rujna 2016.

**KLJUČNE RIJEČI:** Sistemski eritemski lupus – komplikacije, imunologija; Ehokardiografija; Srčani blok – etiologija, imunologija, liječenje, prirodan, ultrasonografija; Fetusno srce – imunologija, ultrasonografija; Prenatalna ultrasonografija; Antinuklearna protutijela – imunologija; Komplikacije u trudnoći – imunologija; Deksametazon – terapijska primjena

**SAŽETAK.** Iako su se pedijatrijska kardiologija i reumatologija unatrag deset godina i u našim uvjetima formalno razdvojile, među njima su ostale snažne poveznice. One se više ne očituju samo u reumatskoj vrućici već i u drugim reumatološkim entitetima: sistemskom eritemskom lupusu, antifosfolipidnom sindromu, sistemskoj sklerodermiji, Kawasakijskoj bolesti, nodoznom poliarteritisu, nekim oblicima granulomatoznog vaskulitisa. Posebno se osvrćemo na pojavu potpunoga kongenitalnog atrioventrikularnog bloka (CCAVB) u trudnica koje zbog sistemskih bolesti vezivnog tkiva imaju osobita ANA-protutijela (anti-SSA/Ro i/ili anti-SSB/La), ali i vjerojatnost da istovjetno upalno zbivanje u srcu bude razlogom razvoja restriktivne kardiomiopatije pridružene CCAVC-u. Iako je time reumatologija već odavno ušla u ranu fetalnu dob, postoje i neki problemi koji se odnose na embrionalno razdoblje (utjecaj odnosa metotreksata i folne kiseline na embrionalni razvoj srca) i na kasno fetalno razdoblje (zbog odnosa antiprostaglandinskih antiflogistika na prematurno zatvaranje Botallova duktusa). U radu se posebno osvrćemo na najtežu komplikaciju u fetalnom razdoblju koja se zove neonatalni lupusni sindrom. Time se ostvaruje višestruka veza između kardiologije i reumatologije svih dobnih skupina, od embrionalne i fetalne do odrasle dobi. Upravo i jest cilj ovoga rada prikazati neke važne poveznice i na taj način aktualizirati novu suradnju pedijatrijske kardiologije s reumatologijom od fetalne do odrasle dobi.

**KEYWORDS:** Lupus erythematosus, systemic – complications, immunology; Echocardiography; Heart block – congenital, etiology, immunology, therapy, ultrasonography; Fetal heart – immunology, ultrasonography; Ultrasonography, prenatal; Antibodies, antinuclear – immunology; Pregnancy complications – immunology; Dexamethasone – therapeutic use

**ABSTRACT.** Even though in the last ten years pediatric cardiology and rheumatology have formally separated in Croatia as well, strong links still remain between them. They are no longer manifested through rheumatic fever, but through other rheumatic entities: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, systemic scleroderma, Kawasaki disease, polyarteritis nodosa, and some forms of granulomatous vasculitis. We take special note of the occurrence of complete congenital atrioventricular block (CCAVB) in pregnant women who, due to systemic connective tissue diseases, develop distinctive ANA antibodies (anti-SSA/Ro and/or anti-SSB/La), but who are also likely to have the same inflammation within the heart, leading to the development of restricted cardiomyopathy associated with CCAVC. Although rheumatology has thus been involved with early fetal age for some time now, there are also some issues relating to the embryonal stage (the association between methotrexate/folic acid and heart development in embryos), as well as to the late fetal stage (antiprostaglandin anti-inflammatory agent impact on premature ductus arteriosus closure). We gave special attention to the neonatal lupus syndrome, the most serious complication in the fetal period. Thus the multiple association between cardiology and rheumatology in all age groups, from the embryonal and fetal stage to adulthood, is being realized. The aim of this paper is to present some important links and thus further emphasize the new cooperation between pediatric cardiology and rheumatology from fetal stage to adulthood.

## Kardiološke promjene kod reumatskih entiteta koji nisu reumatska vrućica niti juvenilni idiopatski artritis

Sistemska eritemski lupus može pogoditi srce na više razina i načina (direktno i indirektno), premda se tek u posljednje vrijeme posvećuje veća pozornost kardiološkom pregledu kod SLE-a. Iako je bolest prvi put opisana još 1872. godine (Kaposi), povezanost SLE-a s verukoznim vegetacijama u srcu spominje se tek 1940. godine (Gross)<sup>1</sup> iako su one opisane kao takve već 1924. godine (Libman i Sacks).<sup>2</sup> Upalne promjene na srcu kod pacijenata sa SLE-om mogu pogoditi sve srčane slojeve (perikarditis, miokarditis i nebakterijski verukozni endokarditis), ali se opisuju i aritmije s poremećajima provođenja, koronaropatije (koronarni arteritis ili prerana koronarna ateroskleroza), sistemska arterijska hipertenzija, a u težim ili terminalnim oblicima zastojna srčana slabost. Klinički simptomi uglavnom ovise o intenzitetu tih promjena. Ozbiljnije studije potječu iz 1985. godine. Prema njima, 30–50% bolesnika sa SLE-om ima kliničke simptome perikarditisa, a u čak 70% bolesnika ehokardiografski se nalazi perikardijalni izljev. U 50–75% bolesnika postoji miokardijalna inflamacija s limfocitima, mononuklearima i plazma-stanicama, na osnovi čega se kasnije razvija intersticijska fibroza kao osnova za buduće aritmije. Zbog toga se smatra nužnim učiniti biopsiju miokarda s adekvatnom analizom biopata (Dallaski kriteriji).<sup>3–5</sup> Mi smo u svojoj praksi opisali dvoje djece s perikardijalnom tamponadom u inicijalnoj fazi bolesti, a biopsiju miokarda radimo samo sporadično prema eventualnom zahtjevu reumatologa premda je to u našoj ustanovi rutinska metoda.<sup>4,5</sup> Za razliku od infektivnog endokarditisa koji se ehokardiografski očituje vegetacijama na samim distalnim rubovima mitralne valvule (kooptacija), verukozni endokarditis nalazi se izvan linije zatvaranja pogođenog kuspisa, i to naatrijskoj površini stražnjega mitralnog kuspisa. Svaka insuficijencija ili stenoza mitralne valvule kod SLE-a sugerira verukozni endokarditis.<sup>3</sup> Hipertenzija sekundarno opterećuje srce u smislu hipertenzivno konfiguriranog srca i u prvom redu kod djece s lupusnim nefritisom. Srčana se insuficijencija javlja zbog teške valvularne disfunkcije kod Libman-Sacksova endokarditisa, dugotrajne neliječene hipertenzije, koronarne arteriopatije ili miokardijalne fibroze i tada ima ominoznu prognozu. Od novijih istraživanja vrijedno je navesti prospektivnu studiju Carvere i suradnika iz 1992. godine.<sup>6</sup> Od 70 bolesnika sa SLE-om uz kontrolnu skupinu od 40 bolesnika čak su u 57% njih nađene ehokardiografske abnormalnosti, i to u 44% valvularne, najčešće mitralne valvule (23/70 – 33%) iako je ECHO-nalaz sugerirao verukozni endokarditis samo u 4% pacijenata. Ipak, ni jedan bolesnik nije imao hemodinamskih teš-

kih promjena na zalisticima. Perikardijalni izljev nađen je u 27% bolesnika, a miokardijalne abnormalnosti u 20% bolesnika. Kod bolesnika s antifosfolipidnim protutijelima nađena je povećana prevalencija endokardijalnih lezija uz valvularnu regurgitaciju. Iz toga se zaključuje da postojanje antifosfolipidnih protutijela ima učestalije valvularne bolesti, a ehokardiografija se smatra nezaobilaznom metodom u ispravnom praćenju ovih bolesnika.

U skladu s dokazima da autoprotutijela oštećuju srčane strukture kao što su valvule, perikard, provodni sustav i koronarne krvne žile u bolesnika sa SLE-om, antifosfolipidnim sindromom (ASP), Sjögrenovim sindromom i drugim autoimunskim bolestima dužni smo u reumatologiji sve više respektirati suradnju s kardiologom. Dapače, kardiovaskularne bolesti smatraju se glavnim uzrokom morbiditeta i mortaliteta kod SLE-a, kao i APS-a, a mnogi čimbenici govore i o ubrzanom razvoju ateroskleroze.<sup>7</sup>

**Antifosfolipidni sindrom** očituje se u velikog broja bolesnika valvularnim lezijama (vegetacije, zadebljanje zalistaka s disfunkcijom) koje se pripisuju pozitivnom antilipoproteinu (aPL), neovisno o tome je li posrijedi izoliran APS ili u okviru SLE-a ako je titar aPL-a viši od 40 GPL. Dodatne studije TEE-om (transezofagealna ehokardiografija) nalaze da ti bolesnici imaju pojačan rizik od tromboembolijskih komplikacija kao posljedice primarnih promjena na zalisticima pa su time i u većoj opasnosti od tromboembolijskih cerebralnih inzulta. Na osnovi ovih istraživanja u praćenje bolesnika sa SLE-om, osobito ako imaju aPL ili imaju izolirani APS, potrebno je uključiti TEE, razmotriti potrebu profilakse infektivnog endokarditisa, poglavito kod dentalnih operacija.<sup>8,9</sup>

**Sistemska sklerodermija** sistemska je bolest kod koje je srce najčešće uključeno u patologiju bolesti, i to na direktan način (miozitis, srčana insuficijencija, srčana fibroza, bolest koronarnih krvnih žila, poremećaji provođenja i bolest perikarda) i indirektno zbog razvoja plućne hipertenzije i nefropatije. Iako je teško utvrditi incidenciju kardijalnih simptoma zbog sličnosti sa simptomima koji dolaze od drugih organa (jednjak, muskuloskeletni sustav), smatra se da čak 20–25% bolesnika sa SS-om ima simptome sa strane kardiovaskularnog sustava.<sup>10,11</sup> Uvođenjem novih metoda u laboratorijsko praćenje bolesnika sa SS-om, kao što su scintigrafija srca talijem, jedno fotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (SPECT) i MRI, broj bolesnika kod kojih se registriraju kardiovaskularne promjene raste. U jednoj ehokardiografskoj studiji koja je obuhvaćala 54 bolesnika sa SS-om, čak 69% ih je imalo ehokardiografske abnormalnosti koje su se očitovale povišenim sistoličkim tlakom desne klijetke, perikardijalnim izljevima, povećanim dimenzijama desne klijetke i proširenjem lijeve pretklijetke. Tu su

ubrojani bolesnici s jasnim kliničkim simptomima i bez njih. U dijagnostici srčanih promjena služimo se i biopsijom miokarda.<sup>5,12</sup> Ehokardiografskim pregledom bez sumnje možemo ocijeniti funkcionalno stanje miokarda u bolesnika sa SS-om, a prema tomu i odrediti adekvatnu medikamentnu terapiju (ACE-inhibitori, beta-blokatori, antagonisti aldosterona). Smatra se da čak 46% bolesnika ima ograničenu sistoličku funkciju pri opterećenju, a 15% u mirovanju. Kod fibroze miokarda u prvom redu strada dijastolička funkcija lijeve klijetke zbog njezine slabije rastegljivosti, što iskusni kardiolozi mogu razlučiti na osnovi jednodimenzijske i doplerske analize.<sup>13</sup> Iskusnomu kardiologu nije teško procijeniti stanje tlaka u plućnoj arteriji, ali interpretacija funkcije desne klijetke danas nailazi na brojne teškoće pa je stoga to predmet posebnog studiranja kardiologa. Zbog drugih mogućih promjena na srcu u praćenje bolesnika sa sklerodermijom nedvosmisleno valja uključiti kardiologa kao ravnopravnog ordinarijusa.

**Kawasakijeva bolest** očituje se miokarditisom u polovice bolesnika. Sam miokarditis može ostaviti trajnu dilatacijsku kardiomiopatiju, ali je bez dodatnih pretraga teško razlučiti je li dilatacija posljedica preboljele miokarditisa ili koronaropatije, koja je inače najteža posljedica KB-a. Koronarne aneurizme pogađaju 20% ukupno oboljelih, ali aneurizmatiska proširenja veća od 8 mm ima samo 10% oboljelih. Naime, takva proširenja mjerena na ušću lijeve koronarne arterije maligni su znak bolesti, a proširenja manja od 6 mm mogu krenuti prema zalječenju. Divovske aneurizme mogu rupturirati, a, s druge strane, koronaropatija s trombocitozom može rezultirati infarktom miokarda i konsekvativnim aritmijama. Pojava aneurizama vezana je i uz dob pa se one češće javljaju u dojenčadi. Ipak, i nakon akutne faze mogu se nastaviti promjene na koronarnim krvnim žilama zbog ožiljkastog pretvaranja pa se može razviti ishemijska kardiomiopatija bez registriranog infarkta miokarda. Bez stalne konzultacije s pedijatrijskim kardiologom, reumatolog, pa ni infektolog, ne mogu optimalno postupiti glede terapije primjenom IVG-a, aspirinom i kortikosteroidima. Naime, pri svakoj sumnji na tešku koronaropatiju liječenje valja započeti IVG-om, a promijenilo se i prestrogo stajalište prema primjeni kortikosteroida. Naime, ako pacijenti ne reagiraju na IVG, valja im dati pulsne doze metilprednizolona. Neki autori preporučuju uz IVG davanje prednizolona 2 mg/kg/dan i infliksimab. Iako je ovo u proturječju s dosadašnjim stavovima, istraživanja su pokazala da takav pristup ne povećava rizik od trajnih koronaropatija. Kronične, pak, promjene na koronarnim krvnim žilama i kod dilatacijske kardiomiopatije, u cijelosti su u kompetenciji pedijatrijskog kardiologa.<sup>13,14</sup>

**Nodozni poliarteritis** rijetko se opisuje sa slikom srčane bolesti, premda se spominju promjene na srcu

koje se očituju kao smanjena sistolička funkcija lijeve klijetke, blaga mitralna ili trikuspidalna insuficijencija te moguće zadebljanje perikarda ili tahikardija. Ne spominje se infarkt miokarda iako se i u domaćoj literaturi prvi put opisuje nodozni poliarteritis s vrlo opsežnim sistemskim promjenama. Prvi ANCA-pozitivan PAN opisan je u domaćoj literaturi 1996. godine i objavljen u međunarodnom tisku s dokazom ANCA-pozitivnih protutijela,<sup>15</sup> ali bolesnik u dobi od 26 godina doživljava težak infarkt zbog opsežnih promjena na koronarnim krvnim žilama.<sup>16</sup> Slučaj nedvosmisleno govori o potrebi da se pacijenti s preboljelim ANCA-pozitivnim PAN-om kontroliraju i dalje prema odrasloj dobi zbog teških kroničnih promjena na koronarnim krvnim žilama. To je u skladu i s nekim drugim izvješćima iz literature o kasnim koronarnim promjenama.

**Granulomatozni vaskulitisi** skupina su bolesti (Wegenerova granulomatoza, Churg-Straussin sindrom i Takayashuov arteritis), a među njima najveće značenje za suradnju reumatologa i kardiologa ima Takayashuov arteritis čiji su simptomi usmjereni upravo na razinu središnjega kardiovaskularnog sustava. Riječ je o arteritisu sa segmentalnom inflamacijom velikih arterija zbog čega se razvija njihova stenoza i/ili aneurizmatiska dilatacija. U klasifikacijama EULAR-a/PRESS-a postoje kriteriji za angiografske abnormalnosti aorte i njezinih ogranaka, a postoje i angiografske klasifikacije Takayashuova arteritisa iz 1994. godine.<sup>17,18</sup>

U našoj su literaturi opisane 12-godišnja djevojčica s tipom III Takayashuova arteritisa i 11-godišnja djevojčica s promjenama koje prema klasifikaciji odgovaraju Takayashuovu arteritisu tipa IIB; opsežna kardiološka obrada i ozbiljna kardiokirurška terapija uz suradnju s reumatolozima i antiinflamacijskom terapijom širokog spektra (pulsna terapija metilprednizolonom, kronično davanje steroida – dekortin, bazična terapija metotreksatom i biološkim lijekovima), bez daljnje govore u prilog tomu da je razdvajanje pedijatrijske reumatologije i kardiologije nemoguće, dapače, da se njihova nova veza učvršćuje prepoznavanjem novih entiteta i suvremenim pristupom dosada nelječivim komplikacijama reumatoloških bolesti na srcu.<sup>19</sup>

### **Neonatalni lupusni sindrom – kompletni atrioventrikularni blok i restrikcijiska kardiomiopatija**

**Definicija.** Neonatalni lupus eritematosus (NLE) jest bolest fetusa uzrokovana specifičnim maternalnim autoantitijelima. Kod NLE-a ova su protutijela usmjerena protiv skupine malih citoplazmatskih i jezgrinih ribonukleoproteina i njima pridružene ribonukleinske kiseline, a koji se u literaturi navode kao RoRNP ili samo Ro partikule. Čini se da pasivan prijenos autoantitijela s majke na fetus nije dostatan za razvoj simpto-

ma pa se razmatraju genetski i okolišni čimbenici. Iako su klinički simptomi kardijalni, kožni i hepatalni, trajne promjene ostaju samo na srcu kao kompletni kongenitalni atrioventrikularni blok s kardiomiopatijom ili bez. Majke ne moraju imati kliničkih simptoma bolesti.<sup>20</sup>

**Autoantigeni, mogući okolišni i genetski čimbenici.** Reichlin i suradnici opisali su 1985. dva autoantigena u serumu oboljelih od sistemskog lupusa. Antigeni su nazvani prema inicijalima imena prvih pacijenata u kojih su nađeni, Roberta i Lanne – Ro i La. No, još godine 1975. Alsbaugh i Tan objavili su da su u oboljelih od Sjögrenova sindroma otkrili autoprotutijela koristeći se ekstraktom Wil2-stanica u imunodifuziji. Oni su ih nazvali antigenima Sjögrenova sindroma A i B (SS-A i SS-B). Razmjenom seruma upotrijebljenih u ovim istraživanjima i njihovom usporedbom došlo se do spoznaje da su Ro i SS-A te La i SS-B identični autoantigeni. Pretpostavlja se, iako to nije dokazano usporedbom seruma, da su SjD i Ro/SS-A i SjT i La/SS-B također identični antigeni. Ro/SS-A-antigen čine dva različita proteina molekularnih masa 52 kDa i 60 kDa. La/SS-B je fosfoprotein s molekularnom masom od 48 kDa. Sva tri proteina tvore kompleks s četiri male RNK bogate uridinom (nazvane hY1, hY3, hY4 i hY5). Prema modelu koji je iznio Slobbe sa suradnicima, različite hYRNK vežu se na dio od 60 kDa Ro/SS-A-RNP1 (između 276. i 318. aminokiseline) te na La/SS-B preko 3'-oligo-U-sekvencije. 52 kDa Ro/SS-A-antigen sposoban je vezati se preko interakcije protein-protein s pomoću leucin-zipper-regije koja se nalazi između 276. i 318. aminokiseline Ro60-antigena. Dok funkcija 60 i 52 kDa Ro još nije poznata, za La-protein se zna da služi kao transkripcijski terminacijski čimbenik za RNA-polimerazu III.<sup>21,22</sup>

Protutijela na navedene antigene počinju transplantarni prelazak u fetalnu cirkulaciju u 16. tjednu trudnoće, dopijevaju u fetalno tkivo i ondje su tri puta zastupljenija u fetalnom srcu nego u ostalim tkivima. U fetalnom srcu ona mogu imati najmanje tri učinka: 1) induciraju miokarditis; 2) imaju aritmogeni učinak; 3) interferiraju s apoptozom. Na upalnu komponentu u razvoju kongenitalnog AV-bloka upućuju patohistološki nalazi miokarda fetusa umrlog *in utero* u 18. tjednu gestacije i djeteta koje je rođeno s 30 tjedana gestacije i umrlo u ranom postnatalnom periodu. Prvobitna lezija najvjerojatnije je pankarditis s upalom perikarda, miokarda i endokarda i s posljedičnom fibrozom provodnog sustava koja se klinički očituje kompletnim AV-blokom. U prilog aritmogenom učinku anti-Ro/SSA i anti-La/SSB-protutijela govore i rezultati ispitivanja na životinjskim modelima. Čini se da anti-Ro/SSA-protutijela iz seruma majki s kongenitalnim AV-blokom induciraju kompletni AV-blok u ljudskome fetalnom srcu i imaju inhibirajući učinak na L-tip kal-

cijskih kanala. Uz ova još su brojna druga istraživanja na ljudskim fetalnim miocitima uzgojenim u kulturi, kao i na životinjskim modelima pokazala aritmogeni učinak anti-Ro/SSA i anti-La/SSB-protutijela. Budući da su autoantigeni smješteni u stanici, postavlja se pitanje kako oni dopijevaju na površinu stanice i tako postaju dostupni cirkulirajućim majčinim protutijelima. Jedno od mogućih objašnjenja ponudili su Eugenia Miranda i suradnici koji su ispitivali kretanje ovih antigena u apoptotskoj stanici miokarda uzgojenoj u kulturi. Primjenjivost apoptoze kao mogućeg modela podupire spoznaja o selektivnom procesu fiziološkog uklanjanja stanica tijekom embriogeneze i oblikovanja tkiva. Ona ima važnu ulogu u morfološkom i funkcionalnom dozrijevanju organa. Pogađa pojedinačno stanice raštrkane u tkivu, rijetko je istodobno zahvaćena veća skupina stanica na jednome mjestu u kontinuitetu. Protutijela koja se vežu na apoptotske stanice mogu potaknuti upalni odgovor koji može oštetiti okolno tkivo. Usprkos brojnim istraživanjima ostaju mnoge nejasnoće.<sup>23-25</sup> Genetička pozadina zasada je samo od teoretskog značenja i nema egzaktnog zaključka. Zna se ipak da su specifični HLA-DR i DQ-gen važni za stvaranje anti-Ro i anti-La-protutijela. Visok titar anti-Ro-protutijela pridružen je u DQw1/DQw2-heterozigota. Kod majki djece s NLE-om HLA-profil mnogo je bliži onomu kod pacijenata s primarnim SS-om nego onomu kod pacijenata sa SLE-om. U literaturi se također navodi da je haplotip A1/B8/DR3 tipičan za majke djece s kongenitalnim AV-blokom, a navodi se i velika učestalost haplotipa B44/DR5.

**Patogeneza kompletnog atrioventrikularnog bloka.** Postoji samo radna hipoteza. Molekularno razjašnjenje veze između anti-SSA/Ro ili anti-SSB/La-protutijela i oštećenja srca izazovni je zadatak kada se spomenuti antigeni nađu intracelularno. Čini se da je apoptoza kritični dio tog procesa. Maternalna anti-SSA/Ro i anti-SSB/La-protutijela u fetalnoj cirkulaciji mogu neočekivano preusmjeriti normalno čišćenje apoptotskih kardiocita sa zdravim kardiocitima prema čišćenju s makrofagima (putem FcR-a), a koji otpuštaju upalne i/ili fibrozirajuće citokine. Elementi ovih smjernica uključuju makrofage (predstavnik upalne komponente) i fibroplaste (predstavnik ožiljkavanja).<sup>26</sup>

**Epidemiologija i patologija.** Kompletni kongenitalni atrioventrikularni blok javlja se s incidencijom od 1 : 14.000 do 1 : 20.000 živorođene djece i smatra se da u 90% slučajeva nastaje zbog transplantarnog prijenosa opisanih maternalnih protutijela. Može se naći u lijevom atrijskom izomerizmu, korigiranoj transpoziciji velikih krvnih žila i zajedničkom AV-kanalu zbog abnormalne morfogeneze provodne srčane osi. U djece sa strukturno zdravim srcem pojava kongenitalnog atrioventrikularnog bloka gotovo uvijek je povezana s prisutnosti anti-Ro/SSA i anti-La/SSB-protutijela u se-

TABLICA 1. Preporučeni terapijski pristup potpunom AV-bloku srca u fetusu (prema referenciji br. 31)  
 TABLE 1. Recommended therapeutic approach to a complete fetal heart AV-block (according to Reference 31)

Kliničko stanje	Liječenje
Stupanj AV-bloka <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3. stupanj (&gt; 3 tjedna od dijagnoze)</li> <li>• 3. stupanj (&lt; 3 tjedna od dijagnoze)</li> <li>• Alterniranje bloka 2. i 3. stupnja</li> <li>• Blok 2. stupnja ili produljenje mehaničkog PR-intervala</li> <li>• AV-blok s početnim znakovima miokarditisa, zatajenja srca i/ili hidropsa fetusa</li> <li>• Teški hidrops fetusa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECHO 1x na tjedan, liječenje nije nužno</li> <li>• Deksametazon 4 mg/dan <i>per os</i> tijekom 6 tjedana. Ako nema poboljšanja, postupno ukinuti, a ako postoji poboljšanje, nastaviti do porođaja</li> <li>• Deksametazon 4 mg/dan tijekom 6 tjedana. Ako blok prijeđe u 3. stupanj, postupno ukinuti, a ako ostane blok 2. stupnja nastaviti do porođaja</li> <li>• Deksametazon 4 mg/dan do porođaja, potom postupno ukinuti. Ako blok napreduje do 3. stupnja, postupno ukinuti ako blok traje dulje od 6 tjedana</li> <li>• Deksametazon 4 mg/dan do poboljšanja, potom postupno ukinuti.</li> <li>• Deksametazon 4 mg/dan s plazmaferezom majci radi uklanjanja majčinih protutijela. Razmotriti primjenu digoksina i diuretika. Porođaj kada se procijeni da su fetalna pluća dostatno zrela.</li> </ul>

rumu majke. Navedena protutijela mogu se dokazati u serumu 98% majki koje su rodile djecu s kongenitalnim AV-blokom. Vrijeme kada se kongenitalni AV-blok obično razvije jest razdoblje između 16. i 24. tjedna trudnoće, što koincidira s povećanjem transplacentarnog prelaska majčinih protutijela u fetalnu cirkulaciju. Kako se s pojavom fetalne ehokardiografije spoznalo da više od 30% djece s kompletnim atrioventrikularnim blokom tijekom trudnoće umire, moguće je da dio te djece pripada NLE-sindromu pa je učestalost navedenog stanja veća nego što se dosad znalo.

**Patologija.** Usprkos malom broju patohistoloških nalaza kod svih obduciranih fetusa ili neonatusa nađeni su nedostatak i degeneracija tkiva atrioventrikularnog čvora i njegova zamjena fibrozom, kalcifikacijom i masnim tkivom, dok je distalni dio provodnog sustava normalan. Mora se reći da kod nekih bolesnika taj proces bude proširen na druge dijelove endomiokarda s morfološkom i hemodinamskom slikom miokardijalne fibroelastoze zbog stanične upalne infiltracije. Neki autori tu činjenicu tumače tako da je pojava KAVB-a usputna kod opširnijega fetalnog miokarditisa induciranog majčinim autoprotutijelima. Usprkos svim proturječnostima može se zaključiti ovo: 1. maternalna autoprotutijela središnji su čimbenik patoloških zbivanja u miokardu fetusa, 2. alternativni antigen koji reagira s majčinim autoprotutijelima može primarno biti lokaliziran u središtu srčane stanice, ali se tijekom razvoja srca prenosi na njegovu površinu, 3. reakcija antigen-protutijelo nije dostatna za razvoj patoloških zbivanja, već se pretpostavlja utjecaj okolišnih i genskih čimbenika, 4. ne treba zanemariti opisani utjecaj anti-Ro/La na poremećaj transporta kalcija kroz kalcijeve kanale u ventrikulocitima, što ukriženom reakcijom autoprotutijela s proteinskim receptorima kalcijevih kanala dovodi do posljedične fibroze. Ako se napomene da postoje i brojna druga istraživanja koja pokušavaju razjasniti gore opisane fenomene, jasno je da predstoji još dugi put do potpunog razjašnjenja zbivanja kod NLE-sindroma i razvoja KAVB-a.<sup>27</sup>

**Klinički pristup potpunom atrioventrikularnom bloku kod NLE-sindroma.** Zahvaljujući fetalnoj ehokardiografiji, danas se većinom KAVB dijagnosticira *in utero* ako se uoči pojava rane fetalne bradikardije. Ona nije uvijek izraz kompletno razvijenog AV-bloka, već se on najčešće razvija postupno, produženjem PR-intervalu, a potom AV-blok II do KAVB-a. Točan razvoj, nažalost, ne može se pratiti jer nema intrauterinog elektrokardiograma, ali se pri dijagnostici služimo jednodimenzalnim M-prikazom i doplerskom procjenom stanja. U svakom slučaju, kad se posumnja na patološku bradikardiju koja vodi prema KAVB-u, najprije valja isključiti spomenute morfološke kardijalne anomalije u sklopu prirođenih srčanih grješaka, a potom anamnezu usmjeriti na moguću sistemsku bolest majke. Doplerska studija trajanja PR-intervalu na većem broju bradikardija u fetusa majki sa sistemskom bolesti u razdoblju od 16. do 24. gestacijskog tjedna pokazuje da se čak u trećine fetusa razvija prolazno produženje PR-intervalu, moguća tranzitorna pojava AV-bloka II, ali da se KAVB razvija samo u manjeg broja djece u 6 dana od početka procesa. Zahvaljujući napretku u procjeni funkcije fetalnog miokarda prema odnosu E i A-vala u doplerskoj analizi te ocjeni funkcije desne ili lijeve klijetke na osnovi takozvanog Tei-indeksa, može se pratiti i miokardijalna disfunkcija u slučaju razvoja upalne kardiomiopatije (fibroelastoza) uzrokovane maternalnim autoantitijelima. Prema dostupnim studijama, čini se da se KAVB razvije tek u 10% djece s opisanom predispozicijom, a vidi se također da se razvoj KAVB-a može vjerojatno zaustaviti pravodobnim davanjem deksametazona. Može se zaključiti da kod djeteta rođenog s KAVB-om kao posljedicom anti-SSA/Ro-protutijela ne dolazi do normalizacije AV-provođenja, već ono ostaje trajno. Fetalnim se kardiolozima preporučuje da fetus majki s sistemskom bolesti (lupus, sklerodermija, MCTD ili nediferencirana sistem-ska bolest) koje imaju anti-Ro/La-protutijela pregledaju prije navršenoga 15. tjedna trudnoće i kontroliraju između 16. i 24. gestacijskog tjedna jedanput na tjedan. Pri tome doplerskim mjerenjem PR-interval ne bi smio

prelaziti 150 ms, a prati se i eventualni razvoj trikuspidalne regurgitacije i/ili atrijski ehodenzitet. Neki su autori u predestiniranih fetusa u kojih se ipak razvio KAVB, registrirali i druge aritmije, kao što su premturane supraventrikularne i ventrikularne kontrakcije te supraventrikularne tahikardije.<sup>27,28</sup>

**Liječenje kongenitalnoga srčanog bloka.** Iako postoje različita iskustva, na osnovi izvješća iz literature na većim skupinama oboljelih, može se zaključiti da liječenje pravodobno dijagnosticiranog KAVB-a fluoriranim glukokortikoidima (deksametazon i betametazon) daje pozitivne rezultate glede postotaka preživjelih. Ako se pojavi bradikardija ispod 55/min, s konsekvativnim hidropsom i perikardijalnim izljevom, valja uključiti i  $\beta$ -adrenergičke stimulatore. Jednogaodišnje preživljavanje tako liječenih je 95% u odnosu prema potpuno neliječenima, gdje je preživljavanje oko 50%. Kod europskih istraživača prevladava mišljenje da je primjena deksametazona upitna s obzirom na moguće neželjene utjecaje na razvoj ploda (oligohidramnion, intrauterini zaostatak u rastu, adrenalna supresija, negativan utjecaj na razvoj mozga, moguće poticanje razvoja dijabetesa). Čini se, ipak, da je najrazboritije dati spomenutu terapiju ako se pojave smetnje AV-provođenja koje pobuđuju sumnju na mogući razvoj KAVB-a u vrijeme 16. i 17. gestacijskog tjedna, a beta-adrenergički stimulator pri pojavi bradikardije ispod 55/min. Liječenje intravenskim imunoglobulinima daje također proturječne zaključke. Ako se zbog bradikardije razvije hidrops, može se obaviti porođaj carskim rezom, drenirati izljevi i poticati rad srca izoproterenolom i elektrostimulacijom. Iako neka djeca i s kompletnim AV-blokom mogu doseći razdoblje adolescencije (kada se kod sve djece s KAVB-om preporučuje ugradnja elektrostimulatora), u djece koja moraju odmah postpartalno primiti elektrostimulaciju, desetogodišnje preživljenje veće je od 80%.<sup>29-31</sup>

Uz ovdje opisane poveznice kardiologije i reumatologije osobito su važni i drugi aspekti koji se odnose na embrionalnu dob, odnosno fetalno razdoblje, a pri tome se u prvom redu misli na odnos metotreksata i folne kiseline u perikonceptijskom razdoblju (dva mjeseca prije i dva mjeseca nakon začeća) te na odnos Botallove duktusa i antiproglandinskih lijekova u kasnoj trudnoći. Postoje i drugi važni aspekti reumatologije u trudnoći, ne samo glede utjecaja reumatskih bolesti i lijekova na embrio i fetus već i utjecaj tih čimbenika na trudnicu. Nadamo se da ćemo u budućnosti o ovim problemima zajednički više razmišljati.

**IZJAVA O SUKOBU INTERESA:** Autor izjavljuje da nije u sukobu interesa.

## LITERATURA

- Gross L. The cardiac lesions in Libman-Sacks disease with consideration of its relationship to acute diffuse lupus erythematosus. *Am J Pathol.* 1940;16:375-407.

- Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Int Med.* 1924;33:701-37.
- Ansari A, Larson PH. Heart disease in systemic lupus erythematosus: diagnosis and management. *Tex Heart Inst J.* 1985;12(1):9-21.
- Malčić I, Senečić Irena, Dasović A, Radonić M. Prijeteća perikardijalna tamponada kao prvi simptom sistemnog eritemskog lupusa u dvoje djece. *Reumatizam.* 1995;42:9-22.
- Malčić I, Jelašić D, Šarić D, Kniewald H, Jelušić M, Rojnić-Putarek N i sur. Dijagnostička vrijednost biopsije miokarda i suvremena analiza biopata u dijagramu dijagnostičkog toka primarnih i drugih kardiomiopatija u djece. *Liječ Vjesn.* 2004;126: 227-34.
- Cervera R, Font J, Pare C, Azqueta M, Perez-Villa F, Lopez-Soto A i sur. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis* 1992;51: 156-9.
- Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45(Suppl 4):iv8-13.
- Cervera R, Piette JC, Font J i sur. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019-27.
- Krause I, Lev S, Fraser A i sur. Close association between valvular disease and central nervous system manifestations in antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1490-3.
- Follansbee WP. The cardiovascular manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *Curr Probl Cardiol.* 1986;11:241-98.
- Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI i sur. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol.* 1990;17:656.
- Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:841-60.
- Tse SM, Silverman ED, McCrindle BW, Yeung RS. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2002;140: 450-5.
- Malčić I. Kawasakijeva bolest. U: Jalušić M, Malčić I (ur.). *Pedijatrijska reumatologija.* Zagreb: Medicinska Naklada; 2014. str. 257-262.
- Malčić I, Dasović Buljević A, Marasović D, Buljević B, Pleša Z, Aberle N, Malenica B. Various clinical presentation of polyarthritis nodosa (PN): *Revue du Rhumatisme. Suppl* 1997; 10:224S.
- Buljević VA, Delić-Brkljačić D, Trbušić M, Malčić I. Infarkt miokarda kao posljedica preboljelog nodoznog poliarteritisa. *Reumatizam (u tisku).*
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187-92.
- Jelušić M, Kostić L, Frković M, Davidović M, Malčić I. Vaskulitisi u dječjoj dobi: retrospektivna studija u razdoblju od 2002. do 2012. godine u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. *Reumatizam.* 2015;62:6-10.
- Malčić I, Detoni P, Kniewald H, Bartoniček D, Dilber D, Dietrich D i sur. Takayasu arteritis i moguće kardiološke reperkusije u dječjoj dobi. *Reumatizam.* 2015;62:22-26.
- Brucato A, Jonzon A, Friedman D, Allan LD, Vignati G, Gasparini M i sur. Proposal for a new definition of congenital complete block. *Lupus.* 2003;12:427-35.

21. Reichlin M, Brucato A, Frank MB, Maddison PJ, McCubbin VR, Wolfson-Herreman G i sur. Maternal connective tissue disease and congenital heart block (letter). *N Engl J Med.* 1985;312:1328–9.
22. Alspaugh MA, Maddison P. Resolution of the identity of certain antigen-antibody systems in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: an interlaboratory collaboration. *Arthritis Rheum.* 1979;22:796–8.
23. Dörner T, Chaoui R, Feist E, Goldner B, Yamamoto K, Hiepe F. Significantly increased maternal and fetal IgG autoantibody levels to 52 kD Ro (SS-A) and La (SS-B) in complete congenital heart block. *J Autoimmun.* 1995;8:675–84.
24. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:1360–6.
25. Miranda ME, Tseng CE, Rashbaum W, Ochs RL, Casiano CA, Di Donato F i sur. Accessibility of SSA/Ro and SSB/La antigens to maternal autoantibodies in apoptotic human fetal cardiac myocytes. *J Immunol.* 1998;161:5061–9.
26. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology* 2006;45:iv8–iv13.
27. Malčić I, Kniewald H, Benjak V, Dorner S. Kongenitalni atrioventrikularni blok – neonatalni lupusni sindrom. Congenital Heart AV-Block – Neonatal lupus syndrome. *Pediatr Croat.* 2004;48: 121–5.
28. Buyon JP, Kim MY, Copel JA, Friedman DM. Anti-Ro/SSA antibodies and congenital heart block: necessary but not sufficient. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1723–7.
29. Tseng CE, Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:31–54.
30. Brucato A, Franceschini F, Buyon JP. Neonatal lupus: long term outcomes of mothers and children and recurrence rate. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:467–73.
31. Malčić I, Škrablin-Kučić S. Fetalna i neonatalna kardiologija, Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Bradikardija, etiologija kompletnog atrioventrikularnog bloka, neonatalni lupusni sindrom; str. 194–206.