












## Toczeń rumieniowaty noworodków. Stanowisko Zespołu Ekspertów w sprawie diagnostyki, monitorowania oraz leczenia matki i noworodka

Neonatal lupus erythematosus. Statement of experts in diagnostic, monitoring and treatment mother and infant

Bożena Kociszewska-Najman<sup>1</sup>, Magdalena Jaskólska<sup>1</sup>, Joanna Schreiber-Zamora<sup>1</sup>, Natalia Mazanowska<sup>2</sup>, Bronisława Pietrzak<sup>2</sup>, Bożena Werner<sup>3</sup>, Radosław Pietrzak<sup>3</sup>, Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska<sup>4</sup>, Anna Woźniacka<sup>5</sup>, Mirosław Wielgoś<sup>2</sup>, Lidia Rudnicka<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Klinika Neonatologii Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Dziecięcy Szpital Kliniczny

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>3</sup>Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>6</sup>Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### Streszczenie

Poniższy artykuł przedstawia stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące postępowania w przypadku tocznia rumieniowatego noworodków (NLE, *Neonatal Lupus Erythematosus*). Jest to niezwykle rzadko występujące schorzenie i jednocześnie niezwykle rzadko opisywane w literaturze. Praca ma na celu uporządkowanie danych i rekomendację postępowania z noworodkiem. Mamy nadzieję, że znajdzie to odzwierciedlenie w codziennej praktyce zarówno położników i neonatologów, jak również pediatrów. NLE występuje z częstością 1 na 20 000 ciąż. Najczęściej spowodowany jest biernym przejściem przez łożysko autoprzeciwciał przeciwko Ro/SSA lub La/SSB. NLE może wystąpić u noworodków matek chorujących na toczeń układowy lub w przypadku występowania innych chorób związanych z obecnością przeciwciał wywołujących NLE, w tym toczeń podostry skóry (SCLE, *Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus*), ogniskowy toczeń rumieniowaty (DLE, *Discoid Lupus Erythematosus*), zespół Sjögrena, mieszaną chorobę tkanki łącznej lub reumatoidalne zapalenie stawów. Objawami NLE mogą być: wrodzony blok serca (CHB, *Congenital Heart Block*), skórna postać NLE, zaburzenia hematologiczne czy zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Najgroźniejszą postacią NLE jest całkowity blok przedsionkowo-komorowy występujący z częstością 1:15000 do 1:22000 żywych urodzeń. Najczęstszym objawem jest bradykardia płodu, która może być wykryta przypadkowo przy rutynowym osłuchiwaniu czynności serca płodu lub w trakcie badania ultrasonograficznego. Postać sercowa tocznia jest odpowiedzialna za 85–95% przypadków wrodzonego całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego u noworodków z prawidłowym strukturalnie sercem. U kobiet z grupy ryzyka wystąpienia tocznia rumieniowatego noworodkowego konieczne jest wykonanie badań przesiewowych w kierunku obecności przeciwciał anty-Ro/SSA i anty-La/SSB, najlepiej jeszcze w okresie przedkoncepcyjnym. Zaleca się zwiększony nadzór położniczy w ośrodku dysponującym możliwością wykonania oceny echokardiograficznej (ECHO) płodu.

Każdy noworodek matki, u której wykryto przeciwciała anti-Ro/SSA i/lub anti-La/SSB, powinien być objęty ścisłym nadzorem po porodzie niezależnie od objawów klinicznych. Wczesne wykrycie wrodzonego bloku serca płodu daje większe możliwości terapeutyczne i tym samym większą szansę na urodzenia zdrowego noworodka.

**Słowa kluczowe:** toczeń rumieniowaty noworodków; anti-Ro/SSA; anti-La/SSB; wrodzony blok serca; postać skórna toczenia noworodkowego

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 1: 33–43

## Wstęp

Toczeń rumieniowaty noworodków (NLE, *Neonatal Lupus Erythematosus*) jest rzadkim zespołem chorobowym spowodowanym najczęściej biernym przejściem przez łożysko autoprzeciwciał przeciwko Ro/SSA (Ro52 i Ro60) lub La/SSB. W części przypadków dotyczy współwystępowania obydwu typów przeciwciał. Opisano rzadkie przypadki występowania NLE u noworodków matek z krążącymi przeciwciałami anti-U1-RNP lub anti-SM. Według piśmiennictwa do wystąpienia NLE mogą predysponować również takie czynniki jak: miano przeciwciał matczynych, predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe. Przykładem predyspozycji środowiskowych może być występowanie NLE tylko u jednego z bliźniąt. Toczeń rumieniowaty noworodkowy rozpoznawany jest wtedy, gdy u matki są obecne przeciwciała, a u płodu lub noworodka stwierdza się blok przedsionkowo-komorowy serca lub pojawiają się typowe zmiany skórne, objawy wątrobowe czy hematologiczne [1].

## Epidemiologia

Toczeń rumieniowaty noworodkowy (NLE, *Neonatal Lupus Erythematosus*) jest bardzo rzadką chorobą występującą z częstością 1 na 20 000 ciąż [2, 3]. Częstość występowania wrodzonego bloku serca (CHB, *Congenital Heart Block*) u noworodków kobiet z dodatnim wynikiem testu Ro/SSA z rozpoznaną chorobą tkanki łącznej wynosi 1–2%. Ryzyko wystąpienia tego bloku u kolejnego dziecka wynosi około 19% [1, 4, 5]. Według danych z piśmiennictwa, całkowity wrodzony blok serca (CCHB, *Complete Congenital Heart Block*) występuje w 1,6% przypadków, skórna postać NLE w 16%, nieprawidłowe wyniki badań hematologicznych stwierdza się u 27% niemowląt, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych u 26% chorych, zaś u 8% wodogłowiu [6]. W 81% przypadków ciąża ze stwierdzonym autoimmunologicznym CHB u płodu prowadzi do żywych urodzeń. Wskaźnik wcześniactwa wynosi 38% (średnio 34–37 tygodni), a wskaźnik cięć cesarskich 75% [7]. Ciąża u kobiet z tocznieniem rumieniowatym układowym (SLE, *Systemic Lupus Erythematosus*) wiąże się z większym odsetkiem powikłań w porównaniu do zdrowych ciężarnych. Obserwuje się większe ryzyko powikłań takich jak

stan przedrzucawkowy, rzucawka, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu (IUGR, *Intrauterine Growth Restriction*), które mogą prowadzić do jatrogennego porodu przedwczesnego [8, 9]. W grupie ciężarnych chorujących na SLE poród przedwczesny obserwuje się z częstością od 15% do nawet 50%, przy czym wyniki położnicze są gorsze wśród pacjentek z aktywnym tocznieniem, tocznieniem z zajęciem nerek w wywiadzie, nadciśnieniem przewlekłym i małopłytkowością, a także z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych [10, 11]. Ciężarna z SLE ma większe ryzyko poronienia oraz wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Hipotrofia płodu (SGA, *Small for Gestation Age*) lub IUGR jest rozpoznawana u 10–30% kobiet z tocznieniem rumieniowatym układowym w porównaniu do 10% w populacji ogólnej. Nie obserwuje się natomiast zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u noworodków matek z SLE [12].

## Rozpoznanie kliniczne u matek dzieci z NLE

NLE może wystąpić u noworodków matek chorujących na toczeń układowy lub w przypadku występowania innych chorób związanych z obecnością przeciwciał wywołujących NLE, w tym toczeń podostry skórny (SCLE, *Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus*), ogniskowy toczeń rumieniowaty (DLE, *Discoid Lupus Erythematosus*), zespół Sjögrena, mieszaną chorobę tkanki łącznej lub reumatoidalne zapalenie stawów. U około 40–60% matek chorych dzieci nie stwierdza się objawów klinicznych, a wystąpienie NLE u ich dziecka jest wskazaniem do wykonania u nich diagnostyki w kierunku chorób tkanki łącznej [2, 13]. W przypadku dzieci z kardiologicznymi objawami NLE aż 85% matek nie ma żadnych objawów układowej choroby tkanki łącznej [1].

## Przeciwciała przeciwdziałowe związane z występowaniem NLE

Rodzaj przeciwciał oraz ich stężenie w surowicy wpływają na kliniczną manifestację NLE. Większość badań wskazuje, że przyczyną NLE częściej są przeciwciała anti-Ro52 w porównaniu do przeciwciał anti-Ro60. Sugerowano nawet, że przeciwciała anti-Ro52-p200 przeciwko specyficznemu fragmentowi peptydu Ro52 (aminokwasy od 200 do 239, p200–2390) odgrywają

fundamentalną rolę w rozwoju kardiologicznych objawów NLE. Przeciwciała te obserwowano również u matek zdrowych niemowląt. Jednak kobiety, które urodziły dzieci z taką manifestacją kliniczną NLE, miały znacznie wyższy poziom przeciwciał anti-Ro52-p200 [14]. Uważa się, że przeciwciała anti-SSB/La występują tylko u matek chorych, a nigdy zdrowych dzieci. U matek, u których stwierdza się zarówno przeciwciała anti-SSA/Ro, jak i anti-SSB/La, ryzyko wystąpienia objawów skórnych NLE jest wyższe w porównaniu z jedynie anti-SSA/Ro. Przeciwciała anti-U1-RNP są zazwyczaj związane z objawami dermatologicznymi, ale nie kardiologicznymi NLE. Dotychczas opisano jeden przypadek NLE z objawami kardiologicznymi związany z przeciwciałami anti-U1-RNP. Część ekspertów przyjmuje stanowisko, że kobiety z wszystkimi trzema rodzajami przeciwciał powinny być regularnie monitorowane pod kątem objawów bradykardii płodu jako metoda profilaktyki wtórnej NLE. Inni autorzy wskazują na konieczność regularnych kontrolnych badań echokardiograficznych u płodów matek z wysokim stężeniem przeciwciał anti-Ro [1]. Przeciwciała te mogą indukować zapalenie mięśnia sercowego lub oddziaływać bezpośrednio z białkami kanału wapniowego i zaburzać przekazywanie sygnału przez błonę na poziomie tkanki przewodzącej lub zakłócać apoptozę [5].

## Objawy NLE

- Kardiologiczne

Najczęstszym objawem postaci sercowej toczenia noworodkowego jest całkowity blok przedsionkowo-komorowy występujący z częstością 1:15000 do 1:22000 żywych urodzeń [15]. Postać sercowa toczenia jest odpowiedzialna za 85–95 % przypadków wrodzonego całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego u noworodków z prawidłowym strukturalnie sercem. Z drugiej strony objawy kardiologiczne występujące w toczeniu rumieniowatym noworodków dotyczą jedynie 2% dzieci matek z obecnymi przeciwciałami. Pojawienie się bloku całkowitego nie zależy od objawów klinicznych u matki. Ryzyko zachorowania noworodka jest związane z wysokością miana przeciwciał, jednakże choroba może pojawić się u noworodków matek, u których miano przeciwciał jest zarówno wysokie, jak i niskie. Mimo że blok AV jest głównym objawem autoimmunologicznego CHB, mogą występować inne rzadkie nieprawidłowości elektrofizjologiczne, w tym przemijająca dysfunkcja węzła zatokowego, wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy i węzłowy oraz trzepotanie przedsionków [5, 7, 16]. Należy dodać, że u 10% dzieci narażonych w okresie życia płodowego na obecność przeciwciał anti-SSA/Ro52, ze stwierdzonym po urodzeniu lub w pierwszym miesiącu prawidłowym zapisem EKG, może wystąpić blok AV1° dopiero w wieku przedszkolnym [13, 17]. U 7% dzieci dotkniętych CHB rozpoznaje się sprężyste zwłóknienie

wsierdza (EFE, *fibroelastoza wsierdza*, *Endocardial Fibroelastosis*), u 1,6% chorobę zastawkową (dotyczącą głównie zastawki trójdzielnej i mitralnej), która może rozwinąć się w okresie prenatalnym lub poporodowym (począwszy od 34. tygodnia ciąży, aż do 26. tygodnia po urodzeniu) i może prowadzić do ciężkiej niewydolności zastawki, która wymaga pilnej operacji. Może wystąpić również kardiomiopatia rozstrzeniowa oraz zapalenie mięśnia sercowego [4, 7].

Pierwsze objawy kliniczne pojawiają się najczęściej około 18–24. tygodnia ciąży, rzadziej między 26.–30. tygodniem ciąży, sporadycznie po 30. tygodniu ciąży i obejmują:

- bradykardię;
- objawy zagrożenia dobrostanu płodu:
  - nieprawidłowy wzrost płodu do wieku ciążowego,
  - obecność płynu w worku osierdziowym,
  - obrzęk uogólniony płodu.

Badaniem echokardiograficznym płodu stwierdza się:

- prawidłowe strukturalnie serce,
- blok przedsionkowo-komorowy I stopnia,
- blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia,
- rytm komór 50–80/min. w przypadku bloku całkowitego,
- bradykardię zatokową poniżej 100/min. w przypadku uszkodzenia węzła zatokowego [2, 18].

W literaturze opisano także zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego u płodów ze strukturalną wadą serca w połączeniu z obecnością przeciwciał Ro i La u matki [19–24].

## Objawy w okresie noworodkowym

U większości noworodków stwierdza się bradykardię z rytmem zastępczym powyżej 55/min. i wówczas nie prezentują one objawów niewydolności serca. W przypadkach istotnej bradykardii poniżej 55/min. lub współistnienia fibroelastozy wsierdza i kardiomiopatii rozstrzeniowej mogą wystąpić objawy niewydolności serca pod postacią zespołu zespołu małego rzutu i wstrząsu kardiogenego. Podstawowe objawy kliniczne niewydolności serca u noworodka to: trudności w karmieniu, napady niepokoju dziecka, męczliwość, tachypnoe, zaciąganie międzyżebry, poruszanie skrzydełkami nosa, trzeszczenia, świsty nad polami płucnymi, niskie ciśnienie tętnicze krwi, wzmożona potliwość, bledność, skóra marmurkowata, zimne dystalne części kończyn, wydłużony powrót włośniczkowy, wzmożona akcentacja I tonu, szmery wyrzutowe, rytm cwałowy czy powiększenie wątroby [1].

## Diagnostyka różnicowa

Należy pamiętać, że do całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego mogą predysponować również niektóre wady serca. Przede wszystkim: skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych, zespół heterotaksji,

pojedyncza komora, ubytek przegrody przedsionkowo-komorowej i inne wady poduszczyk wsierdziowych, zespół Holta-Orama, idiopatyczny czy rodzinny wrodzony blok serca. Wówczas zaburzenia przewodzenia u płodu/noworodka mają inną, niezapalną etiologię. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić także bigeminię nadkomorowych przedwczesnych zablokowanych pobudzeń, która może powodować bradykardię zatokową 60–80/min. Stwierdzenie nagłych zwyzek częstości rytmu serca z bradykardii (podczas bigemini nadkomorowej) do 120–160/min. (podczas powrotu do rytmu zatokowego) pozwala rozpoznać, że przyczyną bradykardii są przedwczesne nadkomorowe zablokowane pobudzenia [25–30].

- Dermatologiczne

W przebiegu NLE zmiany skórne nie są obecne tuż po porodzie, pojawiają się najczęściej w pierwszym miesiącu życia, zwykle po jednym lub dwóch dniach od pierwszej ekspozycji na promieniowanie słoneczne lub ultrafioletowe. Klinicznie wykazują znaczne podobieństwo do zmian obserwowanych w przebiegu obrączkowego podtypu podostrej skórnej postaci tocznia rumieniowatego (SCLÉ, *Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus*). Mimo że charakter wykwitu jest podobny, odmienna jest tendencja do umiejscowienia. W przebiegu SCLÉ twarz zajęta jest rzadko, natomiast w przypadku NLE twarz, szyja i skóra owłosiona głowy to miejsca predystrybucyjne. Zmiany mają charakter wykwitów rumieniowych wykazujących cechy niezbyt nasilonego stanu zapalnego, zwłaszcza na obwodzie. Tworzą zmiany obrączkowe lub eliptyczne o średnicy około 1 cm, które często łączą się, tworząc większe ogniska o policyklicznych kształtach. Znacznie rzadziej obserwowane są zmiany o charakterze tarczki lub grudek. Wyjątkowo rzadko występują nadżerki na podniebieniu twardym. W badaniu immunopatologicznym obecne są zwykle ziarniste złogi immunoglobuliny G zlokalizowane na granicy skórno-naskórkowej, natomiast w badaniu histopatologicznym zwyrodnienie wodniczkowe komórek warstwy podstawnej oraz nacieki z limfocytów pod wykwity lokalizują się najczęściej na twarzy, szyi i w obrębie skóry owłosionej głowy (95% przypadków), rzadziej na tułowiu i kończynach (25%). Niekiedy, jedynie u 10% dzieci, mają charakter rozsiany i dotyczą całej skóry. Lokalizacja wokół oczu sprawia, że twarz dziecka przyrównywana jest do wyglądu szopa (*raccoon-like*), a układ zmian podobny jest do opaski na oczu (*eye mask*) [31, 32].

Zaobserwowano, że w przypadku obecności wyłączonego przeciwciała U1-RNP występują izolowane zmiany skórne [33]. Mimo że obraz kliniczny wykwitów jest dość charakterystyczny, zdarza się, że choroba nie jest rozpoznawana, zwłaszcza u noworodków zdrowych matek. Zmiany skórne w przebiegu NLE ustępują samoistnie po 4–6 miesiącach, najpóźniej do roku. Zwykle następuje to

z równoczesną negatywizacją serologiczną. Najczęściej nie pozostawiają śladu. Rzadko są przyczyną niewielkiego zaniku skóry, przebarwień czy teleangiektazji.

### Diagnostyka różnicowa

Należy pamiętać, że nieprawidłowa diagnoza łączy się często z błędnym rozpoznawaniem grzybicy skóry gładkiej, zmian wypryskowych w przebiegu atopowego zapalenia skóry, łojotokowego zapalenia skóry czy okołoporodowego urazu skóry. Diagnostyka różnicowa powinna obejmować zmiany skórne bez towarzyszącego wrodzonego bloku serca lub obecności autooprzeciwciał u matek typu A (Ro/SSA), B (La/SSB) lub U1-RNP. Na uwagę zasługują takie choroby jak rumień obrączkowy, *cutis marmorata telangiectasia congenita*, histiocytoza komórek Langerhansa i niektóre zespoły autozapalne (zespół CANDLE, zespół APLAID, zespół SAVI i niedobór C1q) [30].

- Inne

Oprócz zajęcia skóry i serca, u niektórych dzieci może dochodzić do zajęcia wątroby, dróg żółciowych, śledziony, układu krwiotwórczego i, sporadycznie, układu nerwowego [34].

Choroba wątroby i dróg żółciowych może być jedynym objawem NLE. Obserwuje się trzy warianty kliniczne:

1. Ciężką niewydolność wątroby występującą podczas ciąży (*during gestation*) lub w okresie noworodkowym, często z fenotypem noworodkowej choroby spichrzania żelaza (*neonatal iron storage disease*);
2. Hiperbilirubinemię sprzężoną z niewielkim wzrostem aktywności aminotransferaz lub ich prawidłowym stężeniem (występującą w pierwszych kilku tygodniach życia);
3. Niewielkie zwiększenie aktywności aminotransferaz występujące około 2–3. miesiąca życia [3, 35].

Łagodne i przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz występujące między 3. a 6. miesiącem życia stwierdza się odpowiednio u 56% i 40% pacjentów [36]. W 15% do 25% przypadków występuje bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz, cholestaza lub hepatomegalia/splenomegalia [30]. Zajęcie wątroby jest zwykle przemijające i samoistnie ustępuje w ciągu 4–9 miesięcy (36). Zaburzenia hematologiczne są zwykle łagodne, pojawiają się w ciągu 2 pierwszych tygodni życia pod postacią niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii, a w 20% przypadków stwierdzono niedokrwistość aplastyczną. Powyższe zaburzenia mogą wystąpić również w okresie niemowlęcym. W większości przypadków nie stwierdza się objawów klinicznych, a całkowita normalizacja parametrów hematologicznych zwykle występuje po 9 miesiącach [3, 30, 36]. Opisano występowanie neutropenii z częstością 6,5% u niemowląt matek, u których występowały przeciwciała Ro/SSA lub

La/SSB [37]. Nie stwierdzano zwiększonej częstości ciężkich zakażeń u niemowląt z NLE i neutropenią.

Dane dotyczące zaburzeń neurologicznych są niejednoznaczne. U dzieci z toczniem rumieniowatym noworodków stwierdzano niespecyficzne anomalie mózgowo-wodogłowiowe w badaniu ultrasonograficznym przy braku klinicznych objawów neurologicznych, które znormalizowały się. Problemy neurologiczne to: makrocefalia z towarzyszącym wodogłowieciem lub bez niego, tendencje do częstszego występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych niż w populacji ogólnej, niepełnosprawność ruchowa. Bywają pojedyncze doniesienia o jałowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych [30, 36, 37]. Skog i współautorzy oceniali masę ciała i wzrost dzieci z CHB urodzonych przez matki z dodatnim wynikiem anty-Ro/SSA. Stwierdzili, że dzieci te mają niedobór masy ciała i wzrostu (niedobór był obserwowany do wieku 9–11 lat) w porównaniu ze zdrowym rodzeństwem, a obecność CHB ma większy wpływ na wystąpienie niedoboru wzrostu i masy ciała niż obecność choroby reumatycznej u matki i ekspozycja na przeciwciała anty-Ro/SSA w życiu płodowym. Wykazali również, że wszczepienie stymulatora nie miało wpływu na przyspieszenie rozwoju [38]. Skog i współnicy określali również czynniki wpływające na rozwój neurologiczny u dzieci z i bez pełnego wrodzonego bloku serca (CHB), urodzonych przez matki z autoprzeciwciałami Ro/SSA. Zaburzenia neurorozwojowe odnotowali u 16% dzieci w czasie obserwacji 13,0 (8,2–17,5) lat. Stwierdzili, że oprócz czynników, takich jak płeć męska i wcześniactwo, zarówno SLE matki, jak i CHB mogą wpływać na rozwój neurologiczny. Dzieci z CHB powinny mieć regularnie oceniany rozwój neurologiczny, zwłaszcza jeśli u matki zdiagnozowano SLE [39]. Dzieci, które przybyły toczniem noworodkowy są także w grupie ryzyka rozwoju chorób autoimmunologicznych [36, 40]. Obserwowano rozwój młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów, cukrzycy typu 1, łuszczycy, chorób tarczycy, zapalenia tęczówki i zespołu nerczycowego [3, 13, 30].

### Rokowania w NLE

Im wcześniej wystąpi blok przedsionkowo-komorowy u płodu, tym gorsze rokowanie. Śmiertelność wśród płodów jest wysoka i wynosi około 6% [41]. Rozpoznanie bloku przedsionkowo-komorowego w okresie noworodkowym rokuję dobrze, jeśli chodzi o przeżycie, ale opisywano przypadki zgonów w pierwszym lub drugim roku życia. Dzieci, u których w okresie niemowlęctwa lub dzieciństwa nie stwierdza się objawów klinicznych (pomimo występowania zaburzeń przewodzenia), najczęściej są bezobjawowe przez wiele lat. Jednak w przypadku całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego i w tym okresie rokowanie co do przeżycia jest niepewne. Czynniki ryzyka nagłego zgonu są: czynność serca < 50/min, niestabilny rytm zastępczy, omdlenia. Około 5–11%

dzieci z wrodzonym blokiem przedsionkowo-komorowym rozwija kardiomiopatię rozstrzeniową niezależnie od zastosowania stymulatora serca. Wynika to z włókienia miokardium w przebiegu bradykardii oraz dyssynchronii skurczu mięśnia sercowego [41–46].

### Postępowanie przed planowaną ciążą

U kobiet z grupy ryzyka wystąpienia tocznia rumieniowatego noworodkowego konieczne jest wykonanie badań przesiewowych w kierunku obecności przeciwciał anty-Ro/SSA i anty-La/SSB. Do grupy ryzyka należą pacjentki chorujące na toczniem trzewny układowy, zespół Sjogrena, reumatoidalne zapalenie stawów, mieszaną chorobę tkanki łącznej, niezróżnicowaną chorobę tkanki łącznej oraz matki, u których rozpoznano toczniem noworodków z objawami skórnymi lub kardiologicznymi w poprzedniej ciąży. Badania należy zalecić przed planowaną ciążą lub, przy braku diagnostyki przedkoncepcyjnej, jak najwcześniej na początku ciąży. W praktyce obserwuje się, że wiele z tych pacjentek miało wykonaną uprzednio pełną diagnostykę i wykluczono u nich obecność przeciwciał anty-Ro/La. Mimo że status przeciwciał z reguły nie ulega zmianie z czasem, dla uzyskania maksymalnej pewności zalecane jest powtórzenie badania na obecność przeciwciał w pierwszym trymestrze ciąży [47].

W przeszłości w piśmiennictwie podawano, że pacjentki z SLE mają większe ryzyko straty ciąży. W wielu aktualnych badaniach (zarówno poronienia wczesnej ciąży, jak i obumarcia płodu powyżej 20. tygodnia ciąży) są grupowane jako „strata ciąży”, z czego wynikają trudności w interpretacji danych i odróżnienia ryzyka wczesnego poronienia od obumarcia płodu w II bądź III trymestrze. Strata ciąży na etapie rozwoju zarodkowego (poniżej 10. tygodnia) wydają się w świetle aktualnych danych występować nieco częściej wśród kobiet z SLE. Zwiększone ryzyko obumarcia płodu po 10. tygodniu ciąży mają niewątpliwie kobiety z aktywnym toczniem układowym, z toczniem układowym przebiegającym z zajęciem nerek oraz z towarzyszącym zespołem antyfosfolipidowym. W populacji wszystkich pacjentek z SLE w ciągu ostatnich lat spada liczba strat ciąży, jednocześnie wzrasta odsetek żywych urodzeń [47].

### Diagnostyka prenatalna

W diagnostyce prenatalnej największe znaczenie ma zidentyfikowanie ciężarnych z grupy ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych, w tym najgroźniejszego: całkowitego wrodzonego bloku serca. Dostępne dane sugerują, że większe ryzyko wrodzonego całkowitego bloku serca występuje u kobiet z obecnością przeciwciał anty-Ro52 w odróżnieniu od tych z obecnymi przeciwciałami anty-Ro60 czy anty-La. Należy jednak pamiętać, że różnicowanie rodzaju przeciwciał nie jest rutynowo wykonywane

i dlatego opieka położnicza pozostaje taka sama bez względu na rodzaj stwierdzonych przeciwciał [48].

### Monitorowanie płodu – obrazowa diagnostyka prenatalna

Zaleca się zwiększony nadzór położniczy w ośrodku dysponującym możliwością wykonania oceny echokardiograficznej płodu. Wykonanie tego badania umożliwia rozpoznanie bloku przewodzenia, a także fibroelastozy wsierdza i uszkodzenia zastawek. Blok serca całkowity oraz zazwyczaj blok drugiego stopnia skutkują bradykardią płodu, która może być wykryta także przypadkowo przy rutynowym osłuchiowaniu czynności serca płodu. Co prawda kobiety z niskimi mianami przeciwciał mają mniejsze ryzyko kardiologicznej manifestacji toczenia rumieniowatego noworodków u potomstwa, ale w praktyce zalecenie monitorowania dotyczy wszystkich kobiet [49].

Pomiędzy 18. a 24. tygodniem ciąży progresja z prawidłowego rytmu zatokowego do całkowitego bloku serca może nastąpić nawet w ciągu 7 dni. Wystąpienie bloku staje się mniej prawdopodobne między 26. a 30. tygodniem ciąży i bardzo rzadko może wystąpić po 30. tygodniu ciąży. Z tego względu zaleca się monitorowanie echokardiograficzne płodu raz w tygodniu przy użyciu dopplera pulsacyjnego. Pomiar odcinka PR wykonuje się dzięki wiedzy o odzwierciedleniu zjawisk elektrofizjologicznych przez zjawiska mechaniczne zachodzące podczas cyklu pracy serca. Należy dokonać pomiaru czasu, który upływa od rozpoczęcia skurczu przedsionka (fala A na zastawce mitralnej) do skurczu komory (wyływ z aorty). W zaleceniach American Heart Association z 2014 roku określono okres monitorowania echokardiograficznego płodu od 16. do 28. tygodnia ciąży w tygodniowych odstępach [50].

Monitorowanie to powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach echokardiografii płodowej mających doświadczenie w terapii płodów, u których doszło do rozwoju bloku przewodzenia i mają opracowane wewnętrzne standardy postępowania w takich sytuacjach. W chwili obecnej nie ma niestety interwencji o udowodnionej skuteczności, która pozwoliłaby na zatrzymanie progresji bloku we wszystkich przypadkach. W związku z tym brak jest także jednoznacznych uniwersalnie akceptowanych zaleceń odnośnie prowadzenia pacjentek. W różnych ośrodkach stosowane są różne schematy postępowania, a w piśmiennictwie nierzadko dane są sprzeczne.

### Leczenie płodu

W większości ośrodków preferuje się włączenie terapii glikokortykosteroidami w przypadku stwierdzenia bloku pierwszego stopnia. Przy stwierdzeniu przedłużenia odcinka PR > 150 ms rozpoczyna się terapią doustną przechodzącymi przez łożysko fluorowanymi pochodnymi

glikokortykosteroidów (dexametazon lub betametazon) i kontynuuje cotygodniowe monitorowanie echokardiograficzne płodu. W przypadku progresji do całkowitego bloku serca w zasadzie zalecane jest odstawienie steroidów, o ile nie ma innych cech uszkodzenia serca płodu tj. fibroelastozy czy kardiomiopatii. Wykazano w kilku badaniach klinicznych, że stosowanie steroidów w przypadku już rozpoznanego CCHB nie ma wpływu na poprawę przewodzenia przedsionkowo-komorowego, pojawienie się schorzeń towarzyszących ani na ograniczenie ryzyka śmiertelności. Podobnie należy rozważyć odstawienie leczenia po 26. tygodniu ciąży, jeśli obserwuje się powrót rytmu zatokowego, ponieważ uważa się, że ryzyko uszkodzenia zapalnego znacząco zmniejsza się w tym okresie ciąży [43, 51]. Blok drugiego stopnia może być odwracalny, ale może także ulec progresji do bloku całkowitego, pomimo prowadzenia terapii. W części przypadków dochodzi do samoistnego powrotu rytmu zatokowego, ale brakuje spójnych danych dotyczących faktycznego ryzyka progresji do bloku trzeciego stopnia [52–54]. W przypadku stwierdzenia bloku trzeciego stopnia (całkowitego bloku serca), zgodnie z danymi piśmiennictwa, obserwuje się duży odsetek zgonów wewnątrzmacicznych sięgający w zależności od źródła około 5–10% [41, 42, 55], (tab. 1). Czynnikiem ryzyka niepomyślnego zakończenia ciąży są m.in. wczesne wystąpienie bloku, FHR < 50/min, upośledzenie funkcji lewej komory serca i obrzęk płodu. Całkowity wrodzony blok serca jest nieodwracalny pomimo prób stosowania rozmaitych terapii (podawania hydroksychlorochiny, dożylniej immunoglobuliny czy plazmaferezy) [56, 57]. W takiej sytuacji przy bradykardii poniżej 55-ciu uderzeń na minutę do rozważenia jest rozpoczęcie terapii poprzez podawanie matce beta-mimetyków w celu przyspieszenia czynności serca oraz zwiększenia objętości wyrzutowej, przy czym nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność takiej terapii [58]. Niezależnie od stopnia zaburzeń przewodzenia zaleca się stosowanie steroidów (dexamethason 4 mg doustnie na dobę) oraz preparaty ludzkiej immunoglobuliny (70 g dożylnie jednorazowo) matkom w przypadku pojawienia się fibroelastozy wsierdza i kardiomiopatii rozstrzeniowej u płodu, jakkolwiek istnieje niewiele dowodów na skuteczność takiego postępowania w literaturze. Natomiast, nie zaleca się profilaktycznego stosowania steroidów i immunoglobulin u matek z dodatnimi przeciwciałami i tych, które uprzednio urodziły dziecko z postacią sercową toczenia noworodkowego, jeśli nie występują zaburzenia przewodzenia u płodu [59–62]. Hydroksychlorochina jest lekiem stosowanym powszechnie w toczeniu układowym. Istnieją dowody, że lek ten zmniejsza ryzyko pojawienia się postaci sercowej NLE u płodów matek, które wcześniej urodziły dzieci chore na postać sercową toczenia noworodkowego. Z tego powodu zaleca się włączenie hydroksychlorochiny

Tabela 1. Proponowane leczenie płodu z wrodzonym blokiem serca (64)

Sytuacja kliniczna	Leczenie
Blok przedsionkowo-komorowy 3. stopnia (trwający > 2 tyg)	Obserwacja, badanie echokardiograficzne 1 × tyg.
Blok przedsionkowo-komorowy 3. stopnia (trwający < 2 tyg)	4 mg/d dexometazon p.o. przez 6 tyg. Jeśli nastąpi poprawa co najmniej do 2. stopnia – kontynuować do porodu
Blok przedsionkowo-komorowy 2/3 (zmienny) oraz 2. i 1. stopnia	4 mg/d dexometazon p.o. do porodu. Jeśli ulegnie progresji do 3. stopnia – przez 6 tyg.
Blok przedsionkowo-komorowy z towarzyszącym zapaleniem mięśnia sercowego i/lub zastoinową niewydolnością serca	4 mg/d dexometazon p.o. do czasu poprawy
Uogólniony obrzęk płodu	4 mg/d dexometazon p.o. oraz plazmafereza

w dawce 400 mg na dobę doustnie u matek z dodatnimi przeciwciałami, u których u poprzedniego dziecka wystąpiła postać sercowa toczenia, jeśli nie są leczone hydroxychlorochiną. Leczenie rozpoczyna się w 6.–10. tygodniu ciąży i prowadzi do jej końca [1, 61–63].

### Prowadzenie porodu

Blok serca *per se* nie jest wskazaniem do wcześniejszego zakończenia ciąży przy braku innych wskazań, takich jak np. wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, niewydolność łożyska czy obrzęk uogólniony płodu. Problematiczne jest natomiast monitorowanie dobrostanu płodu z blokiem serca podczas porodu drogami natury. Z uwagi na brak możliwości interpretacji zapisu KTG, a co za tym idzie brak pewności położnika odnośnie zachowania dobrostanu płodu, często jedynym rozwiązaniem jest wykonanie cesarskiego cięcia.

### Postępowanie z noworodkiem po urodzeniu

Każdy noworodek matki, u której wykryto przeciwciała anty-Ro/SSA i/lub anty-La/SSB, powinien mieć wykonane EKG po porodzie niezależnie od objawów klinicznych. Wymaga także konsultacji kardiologa dziecięcego z oceną EKG, holtera EKG i oceną echokardiograficzną. W przypadku bloku całkowitego podstawową decyzją terapeutyczną, jaką należy podjąć po porodzie, jest konieczność stosowania stałej stymulacji serca [22, 65].

### Diagnostyka i leczenie noworodka

Postać sercowa.

W zapisie EKG należy przeanalizować:

- obecność rytmu zatokowego,
  - odstęp PR,
  - stopień bloku przedsionkowo-komorowego w przypadku jego stwierdzenia,
  - obecność rytmu zastępczego,
  - szerokość zespołów QRS podczas rytmu zastępczego.
- Analiza echokardiograficzna obejmuje ocenę:
- morfologii serca,

- wielkości i kurczliwości jam serca, przede wszystkim funkcji lewej komory; frakcji wyrzutowej (norma > 56%) i frakcji skracania (norma > 29%),
- obecności cech fibroelastozy (ognisk hiperechogenych we wsierdziu).

24-godzinne monitorowanie EKG metodą holterowską obejmuje analizę:

- częstości rytmu serca,
- charakteru rytmu,
- czas trwania pauz RR i ich mechanizmu.

Należy także oznaczyć dodatkowe badania laboratoryjne, które mogą mieć wpływ na stan kliniczny lub pomagają w ocenie stanu klinicznego dziecka:

- morfologię krwi obwodowej (niedokrwistość),
- jonogram,
- parametry funkcji nerek,
- NTpro-BNP,
- troponina.

Większość noworodków z zachowanym rytmem zastępczym, które nie prezentują objawów małego rzutu, nie wymaga leczenia, natomiast wymaga ścisłej obserwacji.

Wszczepienie stymulatora może okazać się konieczne u tych dzieci, u których oprócz bloku całkowitego stwierdza się dodatkowo:

- objawy kliniczne pod postacią niewydolności serca/małego rzutu,
- rytm zastępczy z szerokimi zespołami QRS,
- złożone komorowe zaburzenia rytmu serca,
- dysfunkcję komór serca,
- czynność serca < 55/min u noworodków bez wady serca lub < 70/min u noworodków z wadą serca.

Metoda elektroterapii i monitorowanie noworodków po wszczępieniu stymulatora przekraczają zakres niniejszego opracowania. Istnieją doniesienia o skuteczności stosowania immunoglobuliny G (1g/kg m.c. jednorazowo po urodzeniu) u noworodków z fibroelastozą wsierdzia i kardiomiopatią rozstrzeniową, dotyczą one jednak małych grup badanych z badań jednośrodkowych [1, 45, 47, 66].

Postać skórna.

Wykwity nie wymagają leczenia. We wszystkich przypadkach należy stosować fotoprotekcję (miejscowe preparaty zmniejszające wrażliwość na promieniowanie słoneczne, przewiewną odzież). Obecnie nie zaleca się miejscowych preparatów kortykosteroidowych ani ogólnych leków przeciwmalarycznych. W przypadku przetrwałych teleangiektazji można w przyszłości rozważyć terapię laserową [30].

Inne postaci.

Jeżeli niedokrwistość i małopłytkowość są objawowe, wykonuje się transfuzję koncentratu krwinek czerwonych i płytek krwi, a w niektórych przypadkach podaje się glikokortykosteroidy lub immunoglobuliny dożylnie [30].

### Monitorowanie rozwoju dziecka po przebytym NLE

Każdy noworodek, u którego stwierdzono jakiegokolwiek zaburzenia przewodzenia w okresie płodowym, powinien

zostać objęty opieką kardiologa dziecięcego co najmniej do 3. miesiąca życia z oceną EKG, holtera EKG i oceną echokardiograficzną. Dalsze postępowanie ustala się indywidualnie zależnie od stwierdzonej etiologii i objawów klinicznych oraz rodzaju zaburzeń przewodzenia. Każdy noworodek matki z obecnością przeciwciał Ro/SSA i La/SSB, u którego stwierdzono zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego po porodzie, powinien zostać objęty okresowymi kontrolami kardiologa dziecięcego do 18. roku życia z powodu możliwości wystąpienia kardiomiopatii rozstrzeniowej o późnym początku [4, 36]. Dwie trzecie dzieci z autoimmunologiczną CHB wymaga wszczęcia stymulatorów serca, prawie wszystkie w pierwszym roku życia i aż u blisko 70% z nich w ciągu pierwszych 10 dni po urodzeniu [7]. CHB wiąże się ze znaczną zachorowalnością i śmiertelnością 17,5% [41]. Po 3. miesiącu życia należy wykonać badania kontrolne oceniające funkcję wątroby oraz morfologię krwi obwodowej z rozmazem. Należy wykonywać systematyczną ocenę rozwoju somatycznego i neurologicznego oraz okresowo oceniać funkcję tarczycy [13, 38, 39, 67].

#### Abstract

The following article presents the statement of the experts for neonatal lupus erythematosus (NLE). It is an uncommon syndrome, which is rarely reported in literature. Our work aimed at arrangement facts and recommendations proceeding with infant. We hope so, that it helps obstetricians, neonatologists and pediatrics in a daily works. NLE occurs with frequently 1:20000 pregnancies. It caused by passive transplacenta passage antibodies anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB. NLE can appear in infants, whose mothers have systemic lupus erythematosus or different diseases connected with antibody, which occur in NLE, including SCLER subacute cutaneous lupus erythematosus, DLE (discoid lupus erythematosus), Sjögren's syndrome, MCTD (mixed connective tissue disease) or rheumatoid arthritis. NLE symptoms could be congenital heart block (CHB), neonatal cutaneous lupus erythematosus, hematological disorders or increase liver's enzymes. The most severe presentation of NLE is total AV block, with frequency 1:15000- 1:220000 live births. The most common symptom is fetal bradycardia, which could be detected accidentally during listening to the fetal heart rate or fetal ultrasound. Cardiac manifestations of NLE is responsible for 85-95% cases of congenital total AV block in infants with structurally correct hearts. In women with risk group of occurrence neonatal lupus erythematosus it is necessary to do screening anti-Ro/SSA and anti-La/SSB tests preferably in the pre-contraceptive period. Increased obstetric supervision is recommended in an experienced Clinics, where is possible to do fetal echocardiography. Every infant with mother, who has antibody anti-Ro/SSA or/and anti-La/SSB should be closely supervised after delivery independently of symptoms. Early detection of fetal congenital heart block could give more therapeutic options, therefore more chances on delivery healthy infant.

**Key words:** neonatal lupus erythematosus; anti-SS-A antibody; anti-SS-B antibody; congenital heart block; neonatal cutaneous lupus erythematosus

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 1: 33–43

#### Piśmiennictwo:

1. Vanoni F, Lava SAG, Fossali EF, et al. Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2017; 53(3): 469–476, doi: [10.1007/s12016-017-8653-0](https://doi.org/10.1007/s12016-017-8653-0), indexed in Pubmed: [29116459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29116459/).
2. Teixeira AR, Rodrigues M, Guimarães H, et al. Neonatal lupus - case series of a tertiary hospital. Acta Reumatol Port. 2017; 42(4): 318–323, indexed in Pubmed: [29190635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29190635/).
3. Inzinger M, Salmhofer W, Binder B. Neonatal lupus erythematosus and its clinical variability. JDDG: Journal der Deutschen



- Dermatologischen Gesellschaft. 2012; 10(6): 407–410, doi: [10.1111/j.1610-0387.2012.07940.x](https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2012.07940.x).
4. Morel N, Georgin-Lavialle S, Levesque K, et al. [Neonatal lupus syndrome: Literature review]. *Rev Med Interne*. 2015; 36(3): 159–166, doi: [10.1016/j.revmed.2014.07.013](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.07.013), indexed in Pubmed: [25240481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240481/).
  5. Brucato A, Cimaz R, Stramba-Badiale M. Neonatal lupus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002; 23(3): 279–299, doi: [10.1385/CRI-AI:23:3:279](https://doi.org/10.1385/CRI-AI:23:3:279), indexed in Pubmed: [12402413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12402413/).
  6. Boros CA, Spence D, Blaser S, et al. Hydrocephalus and macrocephaly: new manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007; 57(2): 261–266, doi: [10.1002/art.22543](https://doi.org/10.1002/art.22543), indexed in Pubmed: [17330304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17330304/).
  7. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, et al. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11(5): 301–312, doi: [10.1038/nrrheum.2015.29](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.29), indexed in Pubmed: [25800217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25800217/).
  8. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, et al. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199(2): 1–6, doi: [10.1016/j.ajog.2008.03.012](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.03.012), indexed in Pubmed: [18456233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456233/).
  9. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, et al. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med*. 2001; 10(2): 91–96, doi: [10.1080/714904302](https://doi.org/10.1080/714904302), indexed in Pubmed: [11392599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11392599/).
  10. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015; 163(3): 153–163, doi: [10.7326/M14-2235](https://doi.org/10.7326/M14-2235), indexed in Pubmed: [26098843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26098843/).
  11. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, et al. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(2): 514–521, doi: [10.1002/art.20864](https://doi.org/10.1002/art.20864), indexed in Pubmed: [15692988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15692988/).
  12. Nalli C, Iodice A, Andreoli L, et al. Children born to SLE and APS mothers. *Lupus*. 2014; 23(12): 1246–1248, doi: [10.1177/0961203314538109](https://doi.org/10.1177/0961203314538109), indexed in Pubmed: [25228716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25228716/).
  13. Neiman AR, Lee LA, Weston WL, et al. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr*. 2000; 137(5): 674–680, doi: [10.1067/mpd.2000.109108](https://doi.org/10.1067/mpd.2000.109108), indexed in Pubmed: [11060534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11060534/).
  14. Reed JH, Clancy RM, Lee KH, et al. Umbilical cord blood levels of maternal antibodies reactive with p200 and full-length Ro 52 in the assessment of risk for cardiac manifestations of neonatal lupus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(9): 1373–1381, doi: [10.1002/acr.21704](https://doi.org/10.1002/acr.21704), indexed in Pubmed: [22511615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22511615/).
  15. Buyon JP, Kim MY, Copel JA, et al. Anti-Ro/SSA antibodies and congenital heart block: necessary but not sufficient. *Arthritis Rheum*. 2001; 44(8): 1723–1727, doi: [10.1002/1529-0131\(200108\)44:8<1723::AID-ART305>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200108)44:8<1723::AID-ART305>3.0.CO;2-O), indexed in Pubmed: [11508420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11508420/).
  16. Cimaz R, Duquesne A. [Neonatal lupus syndromes]. *Arch Pediatr*. 2006; 13(5): 473–478, doi: [10.1016/j.arcped.2005.12.012](https://doi.org/10.1016/j.arcped.2005.12.012), indexed in Pubmed: [16442273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16442273/).
  17. Bergman G, Eliasson H, Mohlkert LA, et al. Progression to first-degree heart block in preschool children exposed in utero to maternal anti-SSA/Ro52 autoantibodies. *Acta Paediatrica*. 2012; 101(5): 488–493, doi: [10.1111/j.1651-2227.2011.02563.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02563.x).
  18. Pruetz JD, Miller JC, Loeb GE, et al. Prenatal diagnosis and management of congenital complete heart block. *Birth Defects Res*. 2019; 111(8): 380–388, doi: [10.1002/bdr2.1459](https://doi.org/10.1002/bdr2.1459), indexed in Pubmed: [30821931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30821931/).
  19. Llanos C, Friedman DM, Saxena A, et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(10): 3091–3097, doi: [10.1002/art.24768](https://doi.org/10.1002/art.24768), indexed in Pubmed: [19790064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19790064/).
  20. Cuneo BF, Strasburger JF, Niksch A, et al. An expanded phenotype of maternal SSA/SSB antibody-associated fetal cardiac disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22(3): 233–238, doi: [10.1080/14767050802488220](https://doi.org/10.1080/14767050802488220), indexed in Pubmed: [19330707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19330707/).
  21. Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, et al. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(1): 238–242, doi: [10.1016/s0735-1097\(00\)01048-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01048-2), indexed in Pubmed: [11153745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11153745/).
  22. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31(7): 1658–1666, doi: [10.1016/s0735-1097\(98\)00161-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00161-2), indexed in Pubmed: [9626848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9626848/).
  23. Falcini F, De Simone L, Donzelli G, et al. Congenital conduction defects in children born to asymptomatic mothers with anti-SSA/SSB antibodies: report of two cases. *Ann Ital Med Int*. 1998; 13(3): 169–172, indexed in Pubmed: [9859574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9859574/).
  24. Houssiau FA, Lebacqz EG. Neonatal lupus erythematosus with congenital heart block associated with maternal systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 1986; 5(4): 505–508, indexed in Pubmed: [3816098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3816098/).
  25. Mori AD, Bruneau BG. TBX5 mutations and congenital heart disease: Holt-Oram syndrome revealed. *Curr Opin Cardiol*. 2004; 19(3): 211–215, doi: [10.1097/00001573-200405000-00004](https://doi.org/10.1097/00001573-200405000-00004), indexed in Pubmed: [15096952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15096952/).
  26. Baruteau AE, Fouchard S, Behaghel A, et al. Characteristics and long-term outcome of non-immune isolated atrioventricular block diagnosed in utero or early childhood: a multicentre study. *Eur Heart J*. 2012; 33(5): 622–629, doi: [10.1093/eurheartj/ehr347](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr347), indexed in Pubmed: [21920962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21920962/).
  27. Baruteau AE, Behaghel A, Fouchard S, et al. Parental electrocardiographic screening identifies a high degree of inheritance for congenital and childhood nonimmune isolated atrioventricular block. *Circulation*. 2012; 126(12): 1469–1477, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069161](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069161), indexed in Pubmed: [22899775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22899775/).
  28. Seki A, Ishikawa T, Daumy X, et al. Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(3): 358–370, doi: [10.1016/j.jacc.2017.05.039](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.039), indexed in Pubmed: [28705318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705318/).

29. Abnormal Positions and Relationships of the Heart in Anderson's Pediatric Cardiology, 4th Edition Editor-in-Chiefs: Gil Wernovsky. Elsevier. ; 2019.
30. Neonatal Lupus Erythematosus. Definitions. 2020, doi: [10.32388/vso0bb](https://doi.org/10.32388/vso0bb).
31. Weston WL, Morelli JG, Lee LA. The clinical spectrum of anti-Ro-positive cutaneous neonatal lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40(5 Pt 1): 675–681, doi: [10.1016/s0190-9622\(99\)70146-5](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(99)70146-5), indexed in Pubmed: [10321592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10321592/).
32. Neiman AR, Lee LA, Weston WL, et al. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr*. 2000; 137(5): 674–680, doi: [10.1067/mpd.2000.109108](https://doi.org/10.1067/mpd.2000.109108), indexed in Pubmed: [11060534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11060534/).
33. Heelan K, Watson R, Collins SM. Neonatal lupus syndrome associated with ribonucleoprotein antibodies. *Pediatr Dermatol*. 2013; 30(4): 416–423, doi: [10.1111/pde.12088](https://doi.org/10.1111/pde.12088), indexed in Pubmed: [23432184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432184/).
34. Silverman E, Jaeggi E. Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Scand J Immunol*. 2010; 72(3): 223–225, doi: [10.1111/j.1365-3083.2010.02443.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02443.x), indexed in Pubmed: [20696019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20696019/).
35. Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP. Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a national registry. *Pediatrics*. 2002; 109(1): E11, doi: [10.1542/peds.109.1.e11](https://doi.org/10.1542/peds.109.1.e11), indexed in Pubmed: [11773579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11773579/).
36. Zuppa AA, Riccardi R, Frezza S, et al. Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2017; 16(4): 427–432, doi: [10.1016/j.autrev.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.02.010), indexed in Pubmed: [28212920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212920/).
37. Askanase AD, Izmirly PM, Katholi M, et al. Frequency of neuro-psychiatric dysfunction in anti-SSA/SSB exposed children with and without neonatal lupus. *Lupus*. 2010; 19(3): 300–306, doi: [10.1177/0961203309354542](https://doi.org/10.1177/0961203309354542), indexed in Pubmed: [20008445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008445/).
38. Skog A, Eliasson H, Tingström J, et al. Long-term growth of children with autoantibody-mediated congenital heart block. *Acta Paediatrica*. 2013; 102(7): 718–726, doi: [10.1111/apa.12248](https://doi.org/10.1111/apa.12248).
39. Skog A, Tingström J, Salomonsson S, et al. Neurodevelopment in children with and without congenital heart block born to anti-Ro/SSA-positive mothers. *Acta Paediatrica*. 2013; 102(1): 40–46, doi: [10.1111/apa.12049](https://doi.org/10.1111/apa.12049), indexed in Pubmed: [23057469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23057469/).
40. Martin V, Lee LA, Askanase AD, et al. Long-term followup of children with neonatal lupus and their unaffected siblings. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(9): 2377, doi: [10.1002/art.10638](https://doi.org/10.1002/art.10638), indexed in Pubmed: [12355485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12355485/).
41. Eliasson H, Sonesson SE, Salomonsson S, et al. Swedish Congenital Heart Block Study Group. Outcome in young patients with isolated complete atrioventricular block and permanent pacemaker treatment: A nationwide study of 127 patients. *Heart Rhythm*. 2015; 12(11): 2278–2284, doi: [10.1016/j.hrthm.2015.06.028](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.06.028), indexed in Pubmed: [26096611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26096611/).
42. Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation*. 2011; 124(18): 1927–1935, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033894](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033894), indexed in Pubmed: [21969015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21969015/).
43. Levesque K, Morel N, Maltret A, et al. “Lupus néonatal” group, Group of collaborators. Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: Results of the French neonatal lupus syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(12): 1154–1160, doi: [10.1016/j.autrev.2015.08.005](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.005), indexed in Pubmed: [26284740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284740/).
44. McHenry MM. Factors influencing longevity in adults with congenital complete heart block. *Am J Cardiol*. 1972; 29(3): 416–421, doi: [10.1016/0002-9149\(72\)90541-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(72)90541-3), indexed in Pubmed: [5060815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5060815/).
45. Dewey RC, Capeless MA, Levy AM. Use of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify high-risk patients with congenital complete heart block. *N Engl J Med*. 1987; 316(14): 835–839, doi: [10.1056/NEJM198704023161403](https://doi.org/10.1056/NEJM198704023161403), indexed in Pubmed: [3821827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3821827/).
46. Michaëlsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation*. 1995; 92(3): 442, doi: [10.1161/01.cir.92.3.442](https://doi.org/10.1161/01.cir.92.3.442), indexed in Pubmed: [7634461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7634461/).
47. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(3): 476–485, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209770](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770), indexed in Pubmed: [27457513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457513/).
48. Ambrosi A, Wahren-Herlenius M. Congenital heart block: evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(2): 208, doi: [10.1186/ar3787](https://doi.org/10.1186/ar3787), indexed in Pubmed: [22546326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22546326/).
49. 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(24): 2778–2784, doi: [10.1016/j.jacc.2010.02.042](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.042), indexed in Pubmed: [20538173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20538173/).
50. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al. American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129(21): 2183–2242, doi: [10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d), indexed in Pubmed: [24763516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24763516/).
51. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol*. 2009; 103(8): 1102–1106, doi: [10.1016/j.amjcard.2008.12.027](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.12.027), indexed in Pubmed: [19361597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19361597/).
52. 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(13): 1487–1492, doi: [10.1016/j.jacc.2010.12.014](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.12.014), indexed in Pubmed: [21435519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21435519/).
53. Mevorach D, Elchalal U, Rein AJ. Prevention of complete heart block in children of mothers with anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies: detection and treatment of first-degree atrioventricular block. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21(5): 478–482, doi: [10.1097/BOR.0b013e32832ed817](https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32832ed817), indexed in Pubmed: [19584727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19584727/).
  54. Rein AJ, Mevorach D, Perles Z, et al. Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kineto-cardiogram-based study. *Circulation*. 2009; 119(14): 1867–1872, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773143](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773143), indexed in Pubmed: [19332471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19332471/).
  55. Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, et al. Fetal Working Group of the European Association of Pediatric Cardiology. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation*. 2011; 124(18): 1919–1926, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.041970](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.041970), indexed in Pubmed: [21986286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21986286/).
  56. 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(3): 139–148, doi: [10.1038/ncprheum1018](https://doi.org/10.1038/ncprheum1018), indexed in Pubmed: [19252519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19252519/).
  57. Izmirly PM, Saxena A, Sahl SK, et al. Assessment of fluorinated steroids to avert progression and mortality in anti-SSA/Ro-associated cardiac injury limited to the fetal conduction system. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(6): 1161–1165, doi: [10.1136/annrheumdis-2015-208311](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208311), indexed in Pubmed: [26835701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26835701/).
  58. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, et al. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation*. 2004; 110(12): 1542–1548, doi: [10.1161/01.CIR.0000142046.58632.3A](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000142046.58632.3A), indexed in Pubmed: [15353508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15353508/).
  59. 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(4): 1138–1146, doi: [10.1002/art.27308](https://doi.org/10.1002/art.27308), indexed in Pubmed: [20391423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20391423/).
  60. 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(4): 1147–1152, doi: [10.1002/art.27350](https://doi.org/10.1002/art.27350), indexed in Pubmed: [20131278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20131278/).
  61. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012; 126(1): 76–82, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089268](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089268), indexed in Pubmed: [22626746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626746/).
  62. Barsalou J, Jaeggi E, Laskin CA, et al. Prenatal exposure to antimalarials decreases the risk of cardiac but not non-cardiac neonatal lupus: a single-centre cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(9): 1552–1559, doi: [10.1093/rheumatology/kex191](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex191), indexed in Pubmed: [28595349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28595349/).
  63. 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; 69(10): 1827–1830, doi: [10.1136/ard.2009.119263](https://doi.org/10.1136/ard.2009.119263), indexed in Pubmed: [20447951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20447951/).
  64. Tsocos G, Gordon C, Smolen J. *A Companion of Rheumatology, „ Systemic Lupus Erythematosus”*.
  65. Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med*. 1994; 120(7): 544–551, doi: [10.7326/0003-4819-120-7-199404010-00003](https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-7-199404010-00003), indexed in Pubmed: [8116991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8116991/).
  66. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, et al. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(1): 130–137, doi: [10.1016/s0735-1097\(01\)01697-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01697-7), indexed in Pubmed: [11755298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11755298/).
  67. 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(6): 678, doi: [10.1067/mpd.2003.233](https://doi.org/10.1067/mpd.2003.233), indexed in Pubmed: [12838197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12838197/).