

Kongenit hjerteblok og autoantistoffer

Afdelingschef Niels H.H. Heegaard, læge Henning Locht & overlæge Allan Wiik

Statens Serum Institut, Autoimmunafdelingen

Den første rapport om kongenit hjerteblok (KHB) blev publiceret for godt 100 år siden [1]. Efterfølgende blev det klart, at KHB uden makroskopiske hjerteforandringer var typisk ved, at mødrene i mange tilfælde havde symptomer på en bindevævssimmunsygdom, først og fremmest Sjögrens syndrom (SS) (første gang rapporteret som Mikulicz' sygdom hos en mor med to afficerede børn) og systemisk lupus erythematosus (SLE). Siden blev det påvist, at en stor andel af de mødre, som fik børn med KHB, men var uden symptomer på bindevævssimmunsygdom, havde cirkulerende antinukleære antistoffer (ANA) med specificitet for ribonukleoproteinene Ro og La [2]. Op mod 90% af mødrene til KHB-børn har cirkulerende anti-Ro/La-antistoffer [3], uanset om de har SS eller SLE eller fremtræder som klinisk raske. Med en incidens af KHB som isoleret defekt hos levendefødte på 1:15.000-20.000 og en frekvens af anti-Ro-antistoffer hos asymptomatiske gravide på 0,5% er det kun 2-8% af de gravide med disse antistoffer, der risikerer at føde et barn med KHB [4].

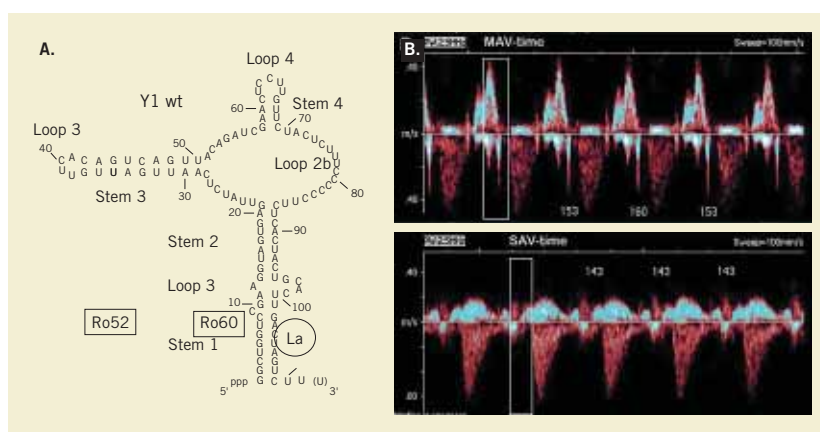
KHB er en passivt overført immunmedieret sygdom, hvor transplacentalt overførte maternelle antistoffer har patogenetisk betydning. Den lave frekvens af KHB hos børn af antistofpositive mødre, den manglende konkordans hos monozygote tvillinger [5] og den kun lidt forhøjede risiko (12-25%) hos søskende til KHB-tilfælde [6] og det faktum, at de fleste mødre trods tilstedeværelse af høje antistofniveauer ikke får KHB, taler dog klart for, at faktorer hos fostret in utero, herunder formentligt en vulnerabel periode tidligt i hjertets udvikling, må være af betydning. Antistofferne i sig selv er således ikke tilstrækkelige til, at tilstanden kan opstå.

Antigennomenklaturen er lidt uklar, idet de oprindelige Ro- og La-antigener, som senere benævntes SSA og SSB (Sjögrens syndrom A- og B-antigener) kan differentieres i hele tre komponenter nemlig Ro60, Ro52 og La. Ro60 og La indgår i små ribonukleoproteinkomplekser med cytoplasmatiske Y RNA sammen med en række andre proteiner (**Figur 1A**), mens Ro52's præcise funktion og relation til ribonukleoproteinkomplekser er omdiskuteret. SSA kan betragtes som synonymt med Ro60 og SSB som synonymt med La, mens Ro52 er et selvstændigt antigen, og formentlig som nævnt ikke er en del af ribonukleoproteinkomplekser.

Det er anti-Ro52-antistoffer, der er bedst korreleret med forekomst af KHB. En reaktion mellem maternelt overførte antistoffer og Ro52-proteiner, der kan eksponeres på overfladen af kardiomyocytter antages at kunne aktivere en proinflammatorisk form af apoptose af kardiomyocytter med ledningsbundtskade til følge [3]. De typiske histologiske læsioner er fibrose i ledningsbunderne, og disse ar er formentlig følger efter denne inflammation. De Ro52-antistoffer, der er relateret til KHB har en nogenlunde veldefineret epitopspecificitet i en *leucine zipper*-region af Ro52. Antistofferne kan binde til kardiomyocytoverflader og sandsynligvis krydsreagere med Ca²⁺-kanal-proteiner. Epitopspecificiteten af maternelle anti-Ro52-antistoffer hos mødre med raske børn er lokaliseret til den anden region af Ro52 [9].

Udviklingen af ledningsabnormiteter synes at ske som en flertrinsproces, og det antages, at førstegrads AV-blok i de fleste tilfælde er spontant reversible, andengrads AV-blok er potentielt reversible ved medikamentel behandling, mens tredjegrads AV-blok synes at være irreversible [8]. Børn født med tredjegrads AV-blok har en betydelig mortalitet (op mod 30%) og behøver i de fleste (>60%) tilfælde livsvarig pacemakerbehandling. KHB diagnosticeres oftest i 18.-24. gestationsuge, og nyere studier er af interesse af fire årsager: 1) Det er eftervist, at maternelle immunglobulin G (IgG)-antistoffer

Figur 1. A. Schematisk struktur af Ro-ribonukleoproteinkomplekset. Ro52 er formentlig ikke relateret til dette kompleks. Modificeret efter [7]. B. Føtal Doppler-ekkokardiografi af et foster hos en anti-Ro52-positiv moder [9]. Fosteret fulgtes to gange ugentlig med ekkokardiografi indtil 25. uge og havde ved fødslen normal AV-overledningstid (120 ms) modsat de viste forhold i 19. uge, hvor der er forlænget overledning svarende til førstegrad AV-blok. Mitral-atrioventrikulær-tiden (MAV) (øverste panel) er 153-160 ms mod normalt <135 ms. Nederste panel (SAV) viser tiden mellem hjøre forkammers kontraktion og kontraktionen af venstre hjertekammer (med signalet (nedad) fra flowet ud i aorta ascendens), og denne tid er også forlænget.



VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

mod Ro52 i assays, hvor der benyttes rekombinante antigener eller syntetiske peptider repræsenterende en bestemt Ro52-epitop, er bedst korreleret til forekomst af KHB [5, 9], 2) føtal hjerteblok påviseligt som forlænget atrioventrikulær overledning målt med Doppler-ekkokardiografi-metoder forekommer hos helt op til en tredjedel af fostrene hos anti-Ro52-positive mødre (Figur 1B). Størstedelen af således afficerede fostre reverterer spontant til normal AV-overledning, og fostre med normal AV-overledningstid efter 24. uge synes ikke senere at være i fare [8], 3) intervention med kortikosteroidpræparater i et par uger kan normalisere tilstanden hos fostre med andengrads AV-blok [8], mens tredjegrads AV-blok ser ud til at være en irreversibel tilstand [8], og 4) der er indikationer for, at fostre, hvis mødre har SSA/SSB-antistoffer og hypothyroidisme, har en ti gange større risiko for KHB end fostre af eutyroide mødre med SSA/SSB-antistoffer, uanset om mødre har kliniske tegn på kronisk bindevævssygdom eller ej [10]. Det er derfor muligt, at alle gravide med kendt thyroideasygdom burde screenes for anti-Ro52 og anti-tyroglobulinantistoffer. Ved dette ville man kunne udpege en gruppe af gravide med øget risiko for at få et barn med KHB. Alternativ kunne man overveje, om en maternel anti-Ro52-test i 16. uge simpelthen skulle indgå i de prænatale screeningsprogrammer [10].

Sammenfattende kan det anbefales, at risikomødre identificeres ved *assay* for anti-Ro52-antistoffer, og at de antistof-positive mødres fostre følges relativt tæt (ugentlig) i 18.-24. svangerskabsuge med Doppler-ekkokardiografi, der muliggør en vurdering af AV-overledningstiden. Ved forlænget AV-overledning kan der overvejes medikamentel intervention, hvis progression af førstegrad AV-blok ses under den ekkokardiografiske monitorering. Identifikation af risikofældene er vigtig, fordi medikamentel intervention kan være helbredende, og det stadig er et problem, at mange KHB-børn fødes af klinisk raske mødre.

En række spørgsmål er dog fortsat ubesvarede, herunder specielt den præcise indikation for og doseringen af kortikosteroidbehandling, terapeutiske anbefalinger ved tredjegrads AV-blok før fødslen, det diagnostiske udbytte af epitopbestemmelse af de maternelle anti-Ro52-antistoffer, det senere livsforløb hos fostre, som har haft reverterede AV-blok, fosterfaktorer og risiko for udvikling af KHB, og hvad den bedste rådgivning ved planlægning af kommende graviditeter er. Den eventuelle rolle for tredjegrads AV-blok ved tidlig vuggedød er uafklaret, og de grundlæggende immunpatogenetiske mekanismer og funktionen af Ro52 er også fortsat uafklarede.

Korrespondance: Niels H.H. Heegaard, Autoimmunafdelingen, 81/536, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: nhe@ssi.dk

Antaget: 10. januar 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Billeder og information er venligst stillet til rådighed af Sven-Erik Sonesson, Børnekardiologisk Afdeling, Karolinska Institutet, Astrid Lindgrens Børnehospital, Sverige.

Litteratur

1. Morquio L. Sur une maladie infantile et familiale caractérisée par des modifications permanentes du pouls, des attaques syncopales et épileptiformes et al mort subite. *Arch Med Inf* 1901;4:467-75.
2. Buyon JP, Swersky S, Fox H et al. Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus: experience in a mother with a predominance of SSB/La antibodies. *Arthritis Rheum* 1987;30:44-9.
3. Clancy RM, Buyon JP. Autoimmune-associated congenital heart block: dissecting the cascade from immunologic insult to relentless fibrosis. *Anat Rec* 2004;280A:1027.
4. Lee LA, Frank MB, McCubbin VR et al. Autoantibodies of neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1994;102:963-6.
5. Buyon JP, Rupel A, Clancy RM. Congenital heart block: do fetal factors fuel the fire from inflammation to fibrosis? *Lupus* 2003;12:731-4.
6. Solomon DG, Rupel A, Buyon JP. Birth order, gender and recurrence rate in autoantibody-associated congenital heart block: implications for pathogenesis and family counseling. *Lupus* 2003;12:646-7.
7. Salomonsson S, Ottosson L, Safsten P et al. Cloning and characterization of two human Ro52-specific monoclonal autoantibodies directed towards a domain associated with congenital heart block. *J Autoimmun* 2004;22:167-77.
8. Spence DL, Hornberger L, Hamilton R et al. The increased risk of congenital heart block (CHB) in infants born to women with hypothyroidism and anti-Ro &/or anti-La antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;48:S509.
9. Sonesson SE, Salomonsson S, Jacobsson LA et al. Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum* 2004;50:1253-61.
10. Fabini G, Raijmakers R, Hayer S et al. The heterogeneous nuclear ribonucleoproteins I and K interact with a subset of the ro ribonucleoprotein-associated Y RNAs in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2001;276:20711-8.