

SFOG-råd

Ultra-ARG, Uppdaterade 2019

MEDFÖTT KOMPLETT HJÄRTBLOCK; Förslag till handläggning av graviditeter med ökad risk

Gunnar Bergman

Överläkare, med.dr.*

Foster- och barnkardiolog

E-post: gunnar.bergman@ki.se

Sven-Erik Sonesson

Överläkare, professor*

Foster- och barnkardiolog

*Barnkardiologen Stockholm-Uppsala
Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Q1:03

Sammanfattat

- Gravida kvinnor med anti-SSA- och anti-SSB autoantikroppar, ofta kopplade till Sjögrens syndrom och SLE, har en ökad risk att föda barn med komplett hjärtblock, där blocket vanligen debuterar under graviditetsvecka 18-24.
- Vid seropositivitet och tidigare foster/barn med hjärtblock eller kutan lupus neonatalt, rekommenderas remiss till fosterkardiologisk, veckovis uppföljning med ultraljud och Doppler under graviditetsveckorna 17-24, för försök till tidig diagnostik och behandling av ett hjärtblock under utveckling.
- I de fall där den seropositiva kvinnan *inte* har anamnes på tidigare foster/barn med hjärtblock, rekommenderas veckovis uppföljning inom mödravården med avlyssning av hjärtats rytm under graviditets vecka 18-24. Vid tillstötande arytm/bradykardi rekommenderas remiss till fosterkardiologisk/-medicinsk enhet för bedömning.
- Fortsatt klinisk utveckling runt denna patientgrupp genomförs i Stockholm-Uppsala, där kända seropositiva kvinnor erbjuds att delta i övervakning av graviditeten med ultraljud och Doppler under vecka 17-24.

Medfött komplett hjärtblock – ovanligt och potentiellt allvarligt

Medfött komplett hjärtblock (atrioventrikulärt block av tredje graden, AV-block III), utan annat hjärtfel, är ett ovanligt men allvarligt tillstånd med en incidens bland levande födda på 1/15.000-1/20.000. Tillståndet karaktäriseras i de flesta fall av en immunmedierad, fibrös omvandling av AV-noden och upptäcks vanligen vid en mödravårdskontroll, då fostret har en ihållande bradykardi, ofta 50–80 slag/minut, som tecken på avsaknad av nervimpulsens överledning mellan förmak och kammare¹⁻³. Av de drabbade dör 15-20% under fostertiden eller i tidig ålder. Överlevande behöver i de flesta fall livslång behandling med pacemaker och har en relativt god prognos, även om det finns en liten risk för senare tillstötande allvarlig hjärtmuskelsjukdom⁴⁻⁷.

Drabbar kvinnor med SSA/SSB-antikroppar under graviditetsveckorna 18-24

Hos kvinnor som är bärare av s.k. anti-Ro/SSA och anti-La/SSB autoantikroppar finns en ökad risk att fostret under graviditetsveckorna 18-24 utvecklar komplett hjärtblock. Incidensen i denna riskgrupp är 2-3 %. Risken anses öka om anti-Ro/SSA antikropparna är riktade mot 52 kDa-proteinet (anti-Ro52) snarare än 60 kDa-proteinet (anti-Ro60) i det aktuella antigenet^{8,9}. Denna form av immunmedierat komplett hjärtblock är den allvarligaste manifestationen av fetalt och neonatalt lupussyndrom (NL), där transplacentär passage av autoantikropparna har visats¹⁰. Anti-Ro/SSA och anti-La/SSB är i sin tur ofta associerade till maternell, reumatisk sjukdom som t.ex. Sjögrens syndrom och systemisk lupus erythematosus (SLE). Det är dock välkänt att medfött hjärtblock kan vara det första tecknet på maternell förekomst av dessa antikroppar, hos en för övrigt frisk och asymptomatisk kvinna³.

Uppreppningsrisken för medfött hjärtblock är ökad till ca 12-17 % hos seropositiva kvinnor som tidigare fött ett barn med komplett hjärtblock liksom hos kvinnor som tidigare fött barn med uttryck för neonatal lupus, som typiska hudutslag^{11,12}. Med en begränsad uppreppningsrisk är det uppenbart att etiologin och patogenesen är multifaktoriell, där ett stort intresse riktas mot genetiska och omgivande faktorer.

Inkompleta atrioventrikulära block, endomyokardit, kardiomyopati

Fetal/neonatal lupus är även associerat med andra kardiella tillstånd. Vid en tredjedel av alla seropositiva graviditeter har tecken till en godartad förlängning av överledningstiden i AV-noden (AV-block I) kunnat påvisas hos fostret¹³, vilken spontant normaliserats under eller kort efter graviditeten¹⁴. I ett antal fall har även AV-block II (vanligen blockeras överledningen av var annat eller var tredje slag, resulterande i ihållande bradykardi) dokumenterats. Det finns ett visst stöd för hypotesen att ett komplett hjärtblock utvecklas genom progress från AV-block I till AV-block III^{14,15}.

Endokardiell fibroelastos och sent debuterande dilaterad kardiomyopati är ovanliga, men mycket allvarliga manifestationer av NL, associerade med hög pre- och postnatal mortalitet^{16,17}. Det finns evidens för att alla dessa tillstånd utgör olika uttryck för ett spektrum av generell immunmedierad endomyokardit av olika svårighetsgrad^{18,19}.

Prevention och tidig behandling

Det är rimligt att man stämmer av kunskapsläget med enhet som har erfarenhet av behandling innan sådan påbörjas i de enstaka fall som kan komma ifråga, då det är vanskligt att ge generella riktlinjer runt behandling.

Ett komplett hjärtblock är som regel irreversibelt, med eller utan behandling^{13,20,21}.

Det saknas även stöd för att preventiv behandling med intravenöst immunglobulin (IVIG) reducerar risken för medfött komplett hjärtblock^{22,23}. Detta förhållande har riktat

ansträngningarna mot tidig upptäckt och tidigt insatt anti-inflammatorisk behandling mot inkompleta hjärtblock.

Vid vår enhet har dokumenterats fall av AV-block II, som har reverserats till normal hjärtrytm efter transplacentär behandling med fluorinerade steroider (beta- och dexametason)¹⁴. Det finns dock även fall av AV-block II som progredierat till kompletta block trots behandling²⁴. En liten, okontrollerad studie av transplacentär steroidbehandling vid prenatalt AV-block I, som tolkades ge normalisering av AV-överledningen med åtföljande rekommendationer om tidig behandling har redovisats^{25, 26}. Det är dock sannolikt att detta till stor del speglar det godartade naturalförloppet vid AV-block I. Våra egna data talar för att så många som 1/3 av alla foster till seropositiva mödrar uppvisar tecken till AV-block I i graviditetsvecka 18-24, vilka i de allra flesta fall visar spontan normalisering¹⁴. Mot bakgrund av potentiella biverkningar^{20, 27} kan därför behandling med steroider endast försvaras vid mycket långa överledningstider i AV-noden. Till detta kommer fall med samtidiga tecken till endomyokardit, generaliserad inflammation med förekomst av ascites, perikard- eller pleuravätska²⁴ och/eller vid AV-block II.

Vid komplett block kan möjligen finnas en vinst vid tidigt insatt behandling i syfte att begränsa inflammationen, men retrospektiva studier är motsägande^{7, 28}.

Prenatal diagnostik av hjärtblock med ultraljud och Doppler

En enkel metod för undersökning av fostrets hjärtrytm med EKG saknas ännu. Därför har fosterekokardiografi med Doppler utvecklats, validerats och utvärderats för veckovis övervakning av kända seropositiva mödrar under graviditetsveckorna 18-24¹⁴.

Med ultraljudets Doppler kan blodkropparnas hastighet registreras. Starten av blodflöden orsakade av att förmaket respektive kammaren drar ihop sig efter att de har aktiverats kan identifieras. *Tidsintervallet mellan förmakets och kammarens aktivering* (AV-tiden) kan därför mätas. Detta tidsintervall motsvarar nervimpulsens överledningstid från förmak till kammare i AV-noden. Dopplermethoderna kan användas för att, med hög känslighet, identifiera en förlängd överledningstid i AV-noden (tecken till AV-block I) i jämförelse mot etablerade normalvärden^{14, 29-31}.

Praktiskt görs registreringar av in- och utflöde till/från vänster kammare (exemplifierad i Figur 1) respektive simultana registreringar av flödet i vena cava superior och aorta ascendens. Dessa metoder kräver träning och god vana, varför det rekommenderas att dessa patienter remitteras till enheter där det finns fosterkardiologisk erfarenhet.

För en grundligare genomgång av de använda metoderna hänvisas till annan litteratur. (Utförlig beskrivning av metoderna finns i avhandlingen ”Fetal Echo Doppler for Early Detection of Congenital Heart Block”: sidorna 13-20, Gunnar Bergman, Karolinska Institutet 2010: <http://publications.ki.se/jspui/handle/10616/37962>).

Uppföljning av riskgraviditeter; Resurs, Åtgärd och Nytt

Utifrån dagens kunskapsläge går det inte att rekommendera en generell, veckovis uppföljning av riskgraviditeter med ultraljud och Doppler.

- Veckovis övervakning av riskgraviditeter under graviditetsvecka 18-24 är resurskrävande och kräver i princip remiss till regionklinikerna med, i många fall, långa resvägar.

- Med 2 % risk i gruppen av seropositiva mödrar utan tidigare anamnes på foster/barn med hjärtblock krävs en stor mängd undersökningar för att identifiera de enstaka individerna som potentiellt skulle kunna ha nytta av en tidig upptäckt.
- Dopplermeter kan användas för att identifiera en förlängd överledningstid i AV-noden i en riskgrupp av foster exponerade för moderns specifika anti-Ro antikroppar. Detta tillstånd är dock betydligt vanligare i denna riskgrupp än vad som tidigare var känt. Dessutom har det en mycket god prognos med spontan normalisering under graviditeten eller kort efter förlossningen. Således motiverar inte en isolerad lindrig förlängning av AV-tiden den potentiella risken förenad med prenatal behandling med steroider.
- Stödet för hypotesen att ett komplett hjärtblock utvecklas genom ett inkomplett block är ännu begränsat. Svårigheterna att prediktera ett komplett block, stöds av såväl egna som andras observationer¹⁵. Detta utesluter inte att blocket föregås av en förlängning av AV-tiden, men tidsperspektivet skulle innebära en orimligt tät övervakning och resursåtgång.
- I hälften av alla fall av medfött komplett hjärtblock, är blocket det första tecknet på maternell seropositivitet, hos en för övrigt frisk och asymptomatisk kvinna. Ett generellt övervakningsprogram för kända riskgraviditeter förmår således inte att identifiera denna betydande grupp.
- I fall där det finns ett tidigare foster/barn med komplett hjärtblock, med åtföljande riskökning, finns naturligtvis en ökad motivation till noggrann uppföljning av kommande graviditet och försök till tidig diagnostik och behandling av hjärtblock under utveckling. I denna begränsade grupp kan man även individualisera uppföljningen vid behov.

Rekommendation

- Gravida som har störst risk att föda ett barn med medfött komplett hjärtblock - dvs kvinnor som är bärare av anti-Ro/SSA och anti-La/SSB autoantikroppar och där det finns ett tidigare foster/barn med komplett hjärtblock eller som tidigare fött barn med uttryck för neonatal lupus, som typiska hudutslag - rekommenderas uppföljning med veckovis ultraljud och Doppler under graviditetsveckorna 17-24 vid enhet med fosterkardiologisk vana. Den tidiga starten görs för att ge möjlighet att fånga de foster som utvecklar de tidigaste blocken.
- Gravida kvinnor som är bärare av anti-Ro/SSA och anti-La/SSB autoantikroppar och där det inte finns tidigare foster/barn med komplett block eller uttryck för neonatal lupus rekommenderas veckovis uppföljning inom mödravården under graviditetsvecka 18-24 med avlyssning av hjärtats rytm. Vid tillstötande bradykardi eller annan arytm remitteras till fosterkardiologisk bedömning.
- Kvinnor med känd reumatisk sjukdom (ex Sjögren syndrom och SLE) som saknar anti-Ro/SSA och anti-La/SSB autoantikroppar har ingen ökad risk för att få barn med komplett hjärtblock. Det krävs ingen särskild hjärtuppföljning av dessa.
- Transplacentär steroidbehandling reserveras för fall med mycket förlängda AV-tidsintervall (>4SD) och/eller vid samtidiga tecken till endomyokardit, generaliserad inflammation med förekomst av ascites, perikard- eller pleuravätska samt vid AV-block II. Mycket tidigt insatt behandling efter debut av komplett AV-block kan övervägas. Samråd med enhet som har vana av behandling innan behandlingsstart.
- Det är önskvärt att mer utbyggda uppföljningsprogram genomförs inom ramen för klinisk utveckling och forskning för framtida ställningstaganden till förändring av den kliniska rutinen.

Referenser

1. Brucato A, Jonzon A, Friedman D, Allan LD, Vignati G, Gasparini M, Stein JI, Montella S, Michaelsson M, Buyon J. Proposal for a new definition of congenital complete atrioventricular block. *Lupus* 2003; **12**: 427-435.
2. Michaelsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 1972; **4**: 85-101.
3. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, Lee LA, Provost TT, Reichlin M, Rider L, Rupel A, Saleeb S, Weston WL, Skovron ML. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 1658-1666.
4. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. 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**: 130-137.
5. Villain E, Coatedoat-Chalumeau N, Marijon E, Boudjemline Y, Piette JC, Bonnet D. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 1682-1687.
6. Moak JP, Barron KS, Hougren TJ, Wiles HB, Balaji S, Sreeram N, Cohen MH, Nordenberg A, Van Hare GF, Friedman RA, Perez M, Cecchin F, Schneider DS, Nehgme RA, Buyon JP. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 238-242.
7. Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson JM, Carvalho JS, Jicinska H, Tomek V, Dangel J, Zielinsky P, Respondek-Liberska M, Freund MW, Mellander M, Bartrons J, Gardiner HM. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 2011; **124**: 1919-1926.
8. Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, Arnett F, Copel J, Friedman D, Lockshin MD. Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies. *Arthritis Rheum* 1993; **36**: 1263-1273.
9. Salomonsson S, Dorner T, Theander E, Bremme K, Larsson P, Wahren-Herlenius M. A serologic marker for fetal risk of congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 1233-1241.
10. Leach JL, Sedmak DD, Osborne JM, Rahill B, Lairmore MD, Anderson CL. Isolation from human placenta of the IgG transporter, FcRn, and localization to the syncytiotrophoblast: implications for maternal-fetal antibody transport. *J Immunol* 1996; **157**: 3317-3322.
11. Llanos C, Izmirlly PM, Katholi M, Clancy RM, Friedman DM, Kim MY, Buyon JP. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum* 2009; **60**: 3091-3097.
12. Ambrosi A, Salomonsson S, Eliasson H, Zeffler E, Skog A, Dzikaite V, Bergman G, Fernlund E, Tingstrom J, Theander E, Rydberg A, Skogh T, Ohman A, Lundstrom U, Mellander M, Winqvist O, Fored M, Ekbom A, Alfredsson L, Kallberg H, Olsson T, Gadler F, Jonzon A, Kockum I, Sonesson SE, Wahren-Herlenius M. Development of heart block in children of SSA/SSB-autoantibody-positive women is associated with

- maternal age and displays a season-of-birth pattern. *Ann Rheum Dis*. DOI annrheumdis-2011-200207 [pii]
13. Sonesson SE, Salomonsson S, Jacobsson LA, Bremme K, Wahren-Herlenius M. 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**: 1253-1261.
 14. Bergman G, Wahren-Herlenius M, Sonesson SE. Diagnostic precision of Doppler flow echocardiography in fetuses at risk for atrioventricular block. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 561-566
 15. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CK, Glickstein JS, Buyon JP. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008; **117**: 485-493.
 16. Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, Taylor GP, Mullen JB, Benson LN, Hornberger LK. Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 796-802.
 17. Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, Smallhorn JF, Mullen JB, Silverman NH, Finley JP, Law YM, Human DG, Seaward PG, Hamilton RM, Hornberger LK. Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. *Circulation* 2002; **105**: 843-848.
 18. Salomonsson S, Sonesson SE, Ottosson L, Muhallab S, Olsson T, Sunnerhagen M, Kuchroo VK, Thoren P, Herlenius E, Wahren-Herlenius M. Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med* 2005; **201**: 11-17.
 19. Bergman G, Eliasson H, Bremme K, Wahren-Herlenius M, Sonesson SE. Anti-Ro52/SSA antibody-exposed fetuses with prolonged atrioventricular time intervals show signs of decreased cardiac performance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 543-549.
 20. Breur JM, Visser GH, Kruize AA, Stoutenbeek P, Meijboom EJ. Treatment of fetal heart block with maternal steroid therapy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **24**: 467-472.
 21. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Llanos C, Davis C, Buyon JP. 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**: 1102-1106.
 22. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J, Copel J, Cumiskey K, Dooley MA, Foley J, Graves C, Hendershott C, Kates R, Komissarova EV, Miller M, Pare E, Phoon CK, Prosen T, Reisner D, Ruderman E, Samuels P, Yu JK, Kim MY, Buyon JP. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum*; **62**: 1138-1146.
 23. Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R, Belmonte-Serrano M, Sanchez-Roman J, Garcia-Hernandez FG, Tincani A, Bertero MT, Doria A, Hughes GR, Khamashta MA. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum*; **62**: 1147-1152.
 24. Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 2335-2345.

25. 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**: 478-482.
26. Rein AJ, Mevorach D, Perles Z, Gavri S, Nadjari M, Nir A, Elchalal U. Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation* 2009; **119**: 1867-1872.
27. Cavalieri RL, Cohen WR. Antenatal steroid therapy: have we undervalued the risks? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; **19**: 265-269.
28. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004; **110**: 1542-1548.
29. Andelfinger G, Fouron JC, Sonesson SE, Proulx F. Reference values for time intervals between atrial and ventricular contractions of the fetal heart measured by two Doppler techniques. *Am J Cardiol* 2001; **88**: 1433-1436, A1438.
30. Glickstein J, Buyon J, Kim M, Friedman D. The fetal Doppler mechanical PR interval: a validation study. *Fetal Diagn Ther* 2004; **19**: 31-34.
31. Nii M, Hamilton RM, Fenwick L, Kingdom JC, Roman KS, Jaeggi ET. Assessment of fetal atrioventricular time intervals by tissue Doppler and pulse Doppler echocardiography: normal values and correlation with fetal electrocardiography. *Heart* 2006; **92**: 1831-1837.

LEGENDS

Figur 1. Till vänster ses en schematisk bild av vänster kammars in- och utflöde. Dopplerns "sample volume" placeras i det inringade området med en tillräckligt stor "gate" för att registrera samtidigt in- och utflöde och med en insonationsvinkel mindre än 30° . Exempel på en sådan registrering visas till höger. Det bifasiska inflödet ses ovan baslinjen, där E representerar det tidiga passiva inflödet och A det aktiva inflödet efter förmakskontraktionen. Kammarrens utflöde till aorta, V, ses under baslinjen. AV-tiden markeras med det inramade tidsintervallet.

Figur 1

