



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

BAV CONGENITO

Dott.ssa S. Pescarini

CASO CLINICO

- ▣ Paziente di 25 aa
- ▣ Anamesi: riferita familiarità per ipotiroidismo
- ▣ PARA 2002: 2 PS , riferiti fisiologici, bambini sani
- ▣ 11.04.11:Trasferita dall'Ospedale di Thiene per riscontro di bradiaritmia fetale (75-80 bpm) in gravida a 27 s.g
- ▣ Consulenza cardiologica :“ Si consiglia screening reumatologico e screening virologico per virus cardiotropi”

CASO CLINICO

- ▣ 11 -12.04.11: induzione della maturità polmonare fetale con Bentelan 12 mg i.m/ die
- ▣ Ecocardiografia fetale del 12.04.11: BAV di II grado
- ▣ Ac anti- Coxsackie virus, anti- Echovirus e Adenovirus: negativi
- ▣ Ac anti ENA > 36 con positività per Ac anti- SSA(60 Kda, Ro52) e anti-SSB
- ▣ Consulenza reumatologica del 13.04.11
“ Presenza di acrocianosi alle estremità, lesione livedoide al terzo inferiore della gamba. Da circa 2 mesi xerostomia”

CASO CLINICO

La paziente viene pertanto trasferita in data 14.04.11 c/o la Reumatologia dove venivano eseguiti i seguenti accertamenti:

- ✓ ECG ed ecoDoppler venoso AAll: nella norma
 - ✓ Capillaroscopia: “quadro videocapillaroscopico compatibile di “Sclerodermia pattern disorders”
- Veniva posta diagnosi di

Connettivite Indifferenziata

CASO CLINICO

- ▣ Iniziata terapia con Besametasone 4 mg/die
- ▣ Due sedute di plasmaferesi
- ▣ Infusione di IVIG: 60 mg
- ▣ Dimessa dall'U.O di reumatologia il 19.04.11
- ▣ Plasmaferesi settimanali e IVIG bisettimanalmente
- ▣ Controlli ecografici bisettimanalmente

CASO CLINICO

- ▣ TC il 1.06.11 a 34 s.g per distacco di placenta:
nascita di ♀ 1763 gr, 43 cm
- ▣ ECG alla nascita : BAV di tipo III con dissociazione
A / V
- ▣ Neonata dimessa dalla neonatologia in data 1.07.11.
Durante la degenza:
- ▣ No altri segni di Lupus. Esegue IVIG
ogni 2 settimane fino a negativizzazione auto-Ac
- ▣ Programmato monitoraggio c/o la cardiologia
pediatrica

CONNETTIVITI

▶ MALATTE REUMATICHE AUTOIMMUNI SISTEMICHE

1. COINVOLGIMENTO MUSCOLO-SCHELETRICO
AUTOIMMUNE

2. COINVOLGIMENTO TISSUTALE
SISTEMICHE

EZIOPATOGENESI

- ▣ MULTIFATTORIALE
- ▣ ASSETTO GENETICO: geni HLA
- ▣ ASSETTO ORMONALE: prevalenza nel sesso femminile in età fertile (ruolo immunostimolante degli estrogeni)
- ▣ STIMOLI AMBIENTALI
- ▣ MECCANISMI IMMUNOMEDIATI : produzione di autoanticorpi non organo e non specie specifici, attivazione policlonale linfociti B, formazione di elevati livelli di immunocomplessi circolanti

CONNETTIVITI

- ▶ Lupus eritematoso sistemico
- ▶ Polimiosite –dermatomiosite
- ▶ Sindrome di Sjogren primitiva
- ▶ Sclerodermia
- ▶ Artrite reumatoide
- ▶ Connettivite indifferenziata
- ▶ Connettiviti da sovrapposizione

CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA (UCTD)

- ▣ Segni e sintomi comuni alle connettiviti sistemiche
- ▣ Manifestazioni cliniche aspecifiche:
non soddisfa i criteri classificativi delle connettiviti definite

CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA (UCTD)

- ▣ 90% positività agli ANA
- ▣ 8-30% anti-Ro-SSA
- ▣ 10-30% anti-U1RNP
- ▣ 5-68%: evoluzione verso forme "definite"
- ▣ Evoluzione nei primi 5 anni
- ▣ Evoluzione prevalente verso il LES

Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a new frontier for rheumatology.
Mosca M, Tani C, Bombardieri S. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007 Dec;21(6):1011-23.
Review.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

- ▣ Artralgie (37-80%)
- ▣ Artrite (14-70%)
- ▣ Fenomeno di Raynaud (45-60%)
- ▣ Leucopenia (11-42%)
- ▣ Xerostomia (7-40%)
- ▣ Xeroftalmia (8-36%)
- ▣ Assenza di impegno viscerale
(renale, neurologico)

Mosca M, Neri R, Bencivelli W, et al. Undifferentiated connective disease analysis of 83 patients with minimum follow-up of 5 years. J Rheumatol 2002; 29: 2435-9

UCTD E GRAVIDANZA

- ▣ 24% Riaccutizzazione della malattia durante la gravidanza e nel post-partum
- ▣ 4% evoluzione in connettivite definita
- ▣ Aumentato rischio di SGA, preeclampsia, parto pretermine, MEU

Mosca M, Neri R, Strigini F, Carmignani A, Totti D, Tavoni A, Bombardieri S. Pregnancy outcome in patients with undifferentiated connective tissue disease; a preliminary study on 25 pregnancies. *Lupus* 2002; 11:304-307

Spinillo A, Beneventi F, Epis OM, Montanari L, Mammoliti D, Ramoni V, Di Silverio E, Alpini C, Caporali R, Montecucco C. The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. Volume 199, Issue 6, Pages 632.e1-632.e6, December 2008

LUPUS NEONATALE

1-2% nati da madri con Ac anti- Ro/SSA e anti-La/SSB:

- ▶ BAV
- ▶ Allungamento del QT e bradicardia sinusale
- ▶ Anemia e trombocitemia transitorie
- ▶ Danno epatico: rialzo transaminasi, colestasi transitori
- ▶ Rush cutaneo eritematoso localizzato nelle aree fotoesposte (area periorbitaria), transitorio

Brucato A, Cimaz R, Caporali R, et al. Pregnancy outcomes in patients with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies. Clin Rev Allergy Immunol 2011; 40:27.

Buyon JP. Updates on lupus and pregnancy. Bull NYU Hosp Jt Dis 2009; 67:271

BLOCCO ATRIO-VENTRICOLARE

- ▣ Incidenza: 1/15.000- 1/22.000
- ▣ 60-90% dei casi: autoanticorpi materni
- ▣ Presentazione in utero o nel periodo neonatale: la maggior parte
- ▣ Bradicardia tra 18 e 28 s.g
- ▣ 5% forme tardive

BLOCCO ATRIO-VENTRICOLARE

- ▣ Feti con madre portatrice di anticorpi anti- Ro/La: 2%
- ▣ Anticorpi antiRo 52 (p200)
- ▣ Maggiore frequenza nelle madri affette da UCTD e Sindrome di Sjogren rispetto a quelle con LES
- ▣ Ricorrenza nelle gravidanze successive: 15-20%

Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1832.

Eziopatogenesi

- ▣ Anticorpi anti-SSA/Ro e anti-SSB/La
- ▣ Suscettibilità fetale: influenza di specifici alleli HLA
- ▣ Polimorfismi del gene TGF β
- ▣ Fattori che contribuiscono alla differenziazione genetica in utero: discordanza in gravidanze gemellari monoculari
- ▣ Microchimerismo materno – fetale

Buyon JP, Kim MY, Copel JA, Friedman DM. Anti-Ro/SSA antibodies and congenital heart block: necessary but not sufficient. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1723

Clancy RM, Marion MC, Kaufman KM, et al. Identification of candidate loci at 6p21 and 21q22 in a genome-wide association study of cardiac manifestations of neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 2010; 62:3415.

Clancy RM, Backer CB, Yin X, et al. Genetic association of cutaneous neonatal lupus with HLA class II and tumor necrosis factor alpha: implications for pathogenesis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2598.

Eziopatogenesi

INFIAMMAZIONE

Legame anticorpi e antigeni SSA e SSB sulla superficie del miocardiocita apoptotico



Attivazione del complemento



Flogosi tissutale di pericardio, miocardio ed endocardio



Rilascio di $\text{TNF}\alpha$ e $\text{TGF}\beta$ da parte dei macrofagi



Fibrosi del sistema di conduzione

Miranda-Carús ME, Askanase AD, Clancy RM, et al. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies bind the surface of apoptotic fetal cardiocytes and promote secretion of TNF-alpha by macrophages. J Immunol 2000; 165:5345.

EZIOPATOGENESI

Danno elettrofisiologico diretto:

Interazione diretta tra anticorpi e canali del calcio a livello del tessuto di conduzione

Coinvolgimento del nodo seno-atriale:

Bradycardia

Xiao GQ, Hu K, Boutjdir M. Direct inhibition of expressed cardiac I- and t-type calcium channels by igg from mothers whose children have congenital heart block. Circulation 2001; 103:1599

COMPLICANZE

- ▣ Idrope fetale
- ▣ Fibroelastosi endocardica
- ▣ Coinvolgimento pericardico
- ▣ Morte endouterina

Danno progressivo da forme incomplete al BAV
Completo

Mortalità e morbilità

- ▣ Mortalità perinatale: 30%
- ▣ Maggiore se associata a fibroelastosi e cardiomiopatia e se diagnosticata in utero o nel periodo neonatale
- ▣ > 2/3 sopravvissuti necessitano di impianto di pacemaker permanente
- ▣ Possibile sviluppo di cardiomiopatia: 10%
- ▣ Buyon JP, Clncy R.M. Friedman D.M. Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of maternal/foetal dyad at risk. Journal of Internal Medicine 2009 1365-2796

MANAGEMENT

- ▣ Ecocardiografia fetale:
settimanalmente dalla 18 alla 28[^] s.g
- ▣ Ogni due settimane: fino all 32[^] s.g
- ▣ ECG alla nascita: insorgenza o progressione del BAV
- ▣ Controlli clinici e sieroimmunologici materni mensili e a 6 mesi dopo il parto

Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5:139.

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 Jan 29; 117(4):485-93. Epub 2008 Jan 14.

TERAPIA

Steroidi fluorinati

(Desametasone: 4mg/die e Betametasone: 3 mg/die)

- ▣ Non sono inattivati dagli enzimi placentari e passano la placenta
- ▣ Azione a livello del miocardio interessato dal processo infiammatorio, riducono idrope fetale

INDICAZIONI:

- ▣ BAV II grado, controverso l'uso per il BAV di I e di III grado
- ▣ L'uso preventivo non è raccomandato

Raboisson MJ, Fouron JC, Sonesson SE, et al. Fetal Dopplerechocardiographic diagnosis and successful steroid therapy of Luciani–Wenckebach phenomenon and endocardial fibroelastosis related to maternal anti-Ro and anti-La antibodies. J Am Soc Echocardiogr 2005,18:375-380.

COMPLICANZE DELLA TERAPIA STEROIDEA

Materne

- ▣ Infezioni
- ▣ Ipertensione
- ▣ Necrosi avascolare
- ▣ Resistenza insulinica
- ▣ Diabete gestazionale

Fetali:

- ▣ Oligoidramnios
- ▣ IUGR
- ▣ Possibili effetti sullo sviluppo neurocogniti

Breur JM, Visser GH, Kruize AA, et al. Treatment of fetal heart block with maternal steroid therapy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 467

TERAPIA

Plasmaferesi

- ▣ Rimozione degli anticorpi patogeni
- ▣ Contrasta la progressione della lesione cardiaca: evoluzione del BAV e danno ai tessuti cardiaci

Hickstein H, Kulz T, Claus R, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: treatment of the mother with immunoadsorption. *Ther Apher Dial.* 2005;9:148-53.

El Haieg DO, Zanati MF, El Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99:236-41.

TERAPIA

IVIG (Intravenous immune globuline)

- ▣ Aumentano il catabolismo degli anticorpi materni
- ▣ Diminuiscono il trasporto transplacentare degli autoanticorpi materni
- ▣ Aumentano espressione di recettore inibitorio sulla superficie dei macrofagi diminuendo secrezione TGF β e TNF α

INDICAZIONI:

- ▣ Non raccomandate nella prevenzione del BAV

Nimmerjahn f, ravetch Jv. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. Annu Rev Immunol 2008; 26. 513-33

ALLATTAMENTO

- ▣ Non vi sono studi a riguardo
- ▣ Sconsigliato per l'elevata presenza di autoanticorpi nel latte materno

