

Liina-Maija Miettinen

SYNNYNNÄISEN ETEIS-KAMMIOKATKOKSEN PATOGENEESI JA  
HOITO

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2019

Liina-Maija Miettinen

SYNNYNNÄISEN ETEIS-KAMMIOKATKOKSEN PATOGENEESI JA  
HOITO

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2019

Vastuhenkilö: Risto Kaaja

*Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin  
OriginalityCheck -järjestelmällä.*

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

MIETTINEN, LIINA-MAIJA: Synnyynnäisen eteis-kammiokatkoksen patogeneesi ja hoito

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 18 s.

Sisätautioppi

Joulukuu 2019

---

Synnyynnäinen eteis-kammiokatkos kehittyy sikiöaikana, kun sikiön sydämen johtorata vaurioituu. Suurimassa osassa tapauksissa sairaiden lasten äideillä on todettu tiettyjä vasta-aineita, SSA- ja SSB-vasta-aineita. Nämä vasta-aineet ovat yhteydessä sidekudossairauksiin, kuten Sjögrenin syndroomaan ja systeemiseen lupus erythematosukseen. Toisen raskauskolmanneksen aikana vasta-aineet pääsevät äidin verenkierrosta istukan kautta kulkeutumaan sikiön verenkiertoon ja aiheuttavat sikiön sydämessä vaurion.

Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on esitellä tarkemmin synnyynnäisen eteis-kammiokatkoksen patogeneesi ja hoito. Katsaus perustuu PubMed -tietokannasta kerättyihin aiheeseen liittyviin artikkeleihin. Artikkelit on valittu katsaukseen niiden julkaisuvuoden mukaan, niin että mukana on lähinnä viimeisen viiden vuoden aikana julkaistut 24 artikkelia.

Sydänkudoksen vaurio kehittyy, kun SSA- ja SSB-vasta-aineet aiheuttavat sikiön sydämessä, erityisesti eteis-kammiosolmukkeessa, fibrotisoitumista ja kalkkeutumista. Vaurion ilmaantuminen voidaan kliinisesti havaita esimerkiksi sattumalta neuvolakäynnillä sikiön hidasyöntisyytenä, jolloin sikiön syke on romahtanut 130:stä 70:een kertaan minuutissa. Sikiölle kehittyy useimmiten myös sydämen vajaatoiminnan merkit, kuten turvotus.

Tällä hetkellä synnyynnäistä eteis-kammiokatkosta sairastavan lapsen ainoa pelastava hoito on elinikäinen sydämen tahdistinhoito. Joitakin riskiraskauksissa käytettäviä raskauden aikaisia hoitoja on käytetty, mutta selvää tutkimusnäyttöä niiden tehosta synnyynnäisen eteis-kammiokatkoksen ennaltaehkäisyssä ja hoidossa ei ole. Kortikosteroideja, hydroksiklorokiinia, sympatomimeetteja, plasmafereesia ja ivIG-hoitoa on kokeiltu riskiraskauksissa. Katsauksessa käydään läpi eri hoitovaihtoehtojen etuja ja haittoja.

Vasta-ainehypoteesi on vallitseva, kun puhutaan synnyynnäisen eteis-kammiokatkoksen kehittymisestä. On kuitenkin olemassa muitakin tekijöitä, jotka vaikuttavat sairauden kehittymiseen. Sikiöt, jotka ovat altistuneet raskauden aikana äidin vasta-aineille, eivät kaikki sairastu tautiin. Toisaalta tiedetään myös, että kaikkien sairastuneiden lasten äideillä ei ole veressään kyseisiä vasta-aineita. Katsauksessa esitellään SSA- ja SSB-vasta-aineiden lisäksi joitakin muita tekijöitä, jotka vaikuttavat synnyynnäisen eteis-kammiokatkoksen kehittymiseen.

Asiasanat: synnyynnäinen eteis-kammiokatkos, hoito, patogeneesi

## SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	2
2 PATOGENEESI.....	3
2.1 Yleistä .....	3
2.2 Vasta-aineet.....	3
2.3 Fibrotisoituminen ja kalkkeutuminen .....	4
2.4 HLA-molekyylit .....	5
2.5 Muut tekijät.....	7
3 HOITO .....	8
3.1 Yleistä .....	8
3.2 Kortikosteroidit .....	9
3.3 Hydroksiklorokiini (HCQ).....	10
3.3 Sympatomimeetit .....	11
3.4 Plasmafereesi ja laskimonsisäinen immunoglobuliini (ivIG).....	12
3.6 Sydämen tahdistinhoito.....	12
4 POHDINTA.....	15

# 1 JOHDANTO

Synnynnäinen sydämen johtumishäiriö, 3. asteen eteis-kammiokatkos (AV-totaaliblokki), on harvinainen, mutta vakava sairaus, joka on todettavissa yleensä kohdussa raskausviikoilla 18 – 24 sikiön rakenneultraäänitutkimuksen avulla. Ensimmäinen löydös sairaudesta voi olla sikiön sydämen hidasllyöntisyys eli bradykardia (sikiön syke on romahtanut 130:stä 70:een), joka todetaan yllättäen neuvolakäynnillä. Sikiölle kehittyvät useimmiten sydämen vajaatoiminnan merkit (turvotus eli hydropsia) raskauden loppua kohden ja ainoa pelastava hoito voi olla ennenaikainen synnytys ja tahdistimen laitto (ks. hoito). Synnynnäiseen AV-totaaliblokkiin ei välttämättä liity sydämen rakenteellista poikkeavuutta lainkaan.

Tutkimusten mukaan 85 – 90 %:lla sydämen johtumisvikaa sairastavien sikiöiden äideillä on SSA/Ro- tai SSB/La-vasta-aineita veressään. Nämä vasta-aineet liittyvät äidin joko kehittymässä olevaan tai jo kehittyneeseen Sjögrenin syndroomaan (SS) tai systemiseen lupus erythematosukseen (SLE). Synnynnäinen AV-totaaliblokki on osa neonataali lupus -syndroomaa (NLS), johon voi liittyä totaaliblokin lisäksi iho- ja sisäelinvaurioita mm. maskassa, keuhkoissa, hermostossa ja ruuansulatuselimistössä. (Reed ym. 2017, Li ym. 2018) Vaikka kaikilla NLS:aa sairastavilla lapsilla ei ole johtumishäiriötä (KTB), seuraavassa raskaudessa KTB:n riski nousee 18 %:iin.

KTB:n ennaltaehkäisystä ja hoidosta ei tällä hetkellä ole yleisiä lääkehoidon suosituksia. Sairauden hoidossa klinikot käyttävät kuitenkin raskauden aikana äidille annettavia fluorosteroideja, plasmafereesia, laskimon sisäisiä immunoglobuliineja (ivIG) ja hydroksiklorokiinia (HCQ). Myös beeta-adrenergisiä agonisteja ja b-soluja inhiboivia lääkityksiä on kokeiltu. (Brucato ym. 2017) Tavoitteena sikiön lääkehoidossa on ehkäistä AV-blokin eteneminen ja vähentää sikiön sairastuvuutta sekä kuolevuutta.

## 2 PATOGENEESI

### 2.1 Yleistä

Synnyynnäinen AV-blokki johtuu yleisimmin passiivisesti istukan kautta äidin verenkierrosta sikiön verenkiertoon päässeiden SSA/Ro- ja SSB/La-vasta-aineiden aiheuttamasta autoimmunisaatiosta, jossa vasta-aineet vaurioittavat sikiön sydämen johtoratakudosta. Sairauden patogeneesiä ei tarkkaan vielä tunneta, mutta monet tutkimukset ovat osoittaneet, että johtumishäiriö kehittyy, kun äidin SSA/Ro-autovasta-aineita kulkeutuu istukan kautta sikiön verenkiertoon sikiön Fc-reseptorin välityksellä. (Ainsworth ym. 2017) Vasta-aineiden kulku istukan läpi sikiöön kiihtyy raskauden toisen kolmanneksen aikana (Julkunen ym. 1993).

Autoimmuunivälitteistä KTB:a on löydetty vaihtelevasti eri autoimmuunitautia sairastavien naisten lapsilta. SS:n ja SLE:n lisäksi reumatoidi artriitti, antifosfolipidisyndrooma sekä sekamuotoiset sidekudostaudit ovat sairauksia, joita sairastavien naisten lapsilla on todettu synnyynnäinen eteiskammiokatkos. (Zhou ja Hua 2017a) Monet SSA/Ro- ja SSB/La-vasta-ainepositiviset naiset ovat kuitenkin kliinisesti oireettomia, kun heidän lapsellaan todetaan johtumishäiriö.

Jos äiti on molempien vasta-aineiden (SSA/Ro- ja SSB/La) suhteen positiivinen, eteiskammiokatkoksen ilmaantuvuus on hieman suurempi, noin 3 %, kuin ainoastaan SSA/Ro-vasta-ainepositivisten naisten lapsilla. Lisäksi äidin riski saada toinen sairas lapsi nousee ensimmäisen jälkeen. Tiedetään, kun ensimmäinen lapsi on sairas, riski seuraavassa raskaudessa saada sairas lapsi on 6 – 10-kertainen (18%). (Li ym. 2018)

Eteiskammiokatkos on useimmiten vaikeusasteeltaan kolmannen asteen AV-blokki (KTB), mutta myös ensimmäisen tai toisen asteen AV-blokkeja tavataan. Eteiskammiokatkos voi olla palautuva, mutta kolmannen asteen katkos on palautumaton ja siten vakavin muoto. (Li ym. 2018)

### 2.2 Vasta-aineet

Tutkimusten mukaan 85 - 90 % sydämen johtumisvikaa sairastavien sikiöiden äideillä on SSA/Ro tai SSB/La vasta-aineita veressään. Maailmanlaajuisesti SSA/Ro-vasta-aineita esiintyy 0,5 – 1 %:lla naisista ja 1 – 2 % vasta-ainepositivisista naisista saavat raskaana ollessaan KTB:a sairastavan lapsen. (Cuneo ja Buyon 2019)

SSA/Ro-vasta-aineiden tiedetään olevan peräisin ihmisen immuunijärjestelmän B-soluista (Reed ym. 2017). SSA/Ro- ja SSB/La-vasta-aineet tunnistavat spesifisesti kolme erilaista proteiinia (Ro 52, Ro 60 ja La) sekä Y RNA-partikkeleita (Zhou ja Hua 2017). Ro52- ja Ro60 ovat solunsisäisiä proteiineja, joiden tiedetään toimivan immunologisesti eri tavoin (Julkunen ym. 1993). Näiden proteiinien sekä La-proteiinin ja RNA-partikkeleiden toimintaa on pyritty tarkemmin selvittämään. On selvinnyt, että SSA/Ro-proteiinit, erityisesti Ro60-proteiinit muun muassa tarkistavat väärin laskostuneita RNA-ketjuja. Kun SSA/Ro-proteiinit merkitsevät RNA-ketjuja, ketjujen rakenne heikkenee. (Zhou ja Hua 2017)

SSA/Ro52-proteiinien on havaittu toimivan useissa eri biologisissa tehtävissä. SSB/La-proteiinien on todettu pystyvän tunnistamaan YRNA/Ro60-molekyylejä ja huolehtimaan tietynlaisten RNA-ketjujen oikeanlaisesta laskostumisesta. (Zhou ja Hua 2017) Lisäksi tiedetään, että Ro60-proteiini auttaa solua selviytymään muun muassa UV-säteilyn aiheuttamista vaurioista. On arveltu, että Ro60-proteiini saattaa esimerkiksi auttaa solua korjaamaan UV-säteilyn aikana RNA-ketjussa tapahtuneet vauriot. (Fayyaz ym. 2016)

SSA/Ro ja SSB/La-vasta-aineet eivät ole ainoat tekijät, jotka vaikuttavat KTB:n syntyyn. Eräässä tutkimuksessa oli mukana identtiset kaksoset, joista toisella oli synnynnäinen eteiskammiokatkos ja toinen kaksosista oli terve. Molemmilla kaksosilla ja heidän äideillään havaittiin tutkimuksessa 12 kertaa korkeammat Ro-vasta-ainepitoisuudet verrattuna terveeseen kontrolliryhmään. Kun verrattiin tervettä ja sairasta kaksosta keskenään, eroa Ro-vasta-ainepitoisuudessa ei ollut. (Kaaja ym. 1993)

### 2.3 Fibrotisoituminen ja kalkkeutuminen

Histologisesti synnynnäistä AV-blokkia sairastavien sikiöiden ja vastasyntyneiden eteiskammiosolmukkeessa (AV-solmuke) on havaittavissa lisääntyntä fibroottisuutta ja kalkkeutumista. Patologisia löydöksiä ovat lisäksi olleet endokardiaalinen fibroelastoosi ja papillaarilihaksen fibroosi. Transforming growth factor (TGF) -beeta – proteiinilla on osoitettu olevan jonkinlainen rooli fibrotisoitumisessa. Keskeinen rooli on ilmeisesti TGF-beeta -proteiinin ALK5-reseptorilla. Proteiinin ekspressiota on havaittu esiintyvän septumin alueella, ekstrasellulaarisesti kudostatriksissa ja intrasellulaarisesti makrofagi-infiltraateissa. (Clancy ym. 2017)

Aihetta käsittelevissä tutkimuksissa on tullut esiin kaksi teoriaa KTB:n synnyssä. Molemmissa teorioissa SSA/Ro- ja SSB/La-vasta-aineet ovat sikiön sydämen kudostuhossa päävälittäjänä. Erään teorian mukaan synnyntäisessä johtumishäiriössä SSA/Ro-vasta-aineet kulkeutuvat sikiön sydämen myosyyttien pinnalle, minkä jälkeen solut apoptoituvat normaalin fysiologisen muovautumisen vuoksi. Häiriössä on tunnistettu sydämen fibrotisotumista ja makrofagien infiltraatiota. Tulehdusprosessissa SSA/Ro-vasta-aineet sitoutuvat sikiön sydämen myosyytteihin. Myosyytin ja SSA/Ro-vasta-aineen muodostama kompleksi endosytoidaan sikiön sydämessä makrofageihin, jotka sytokiiniin välityksellä lisäävät proinflammatiota ja profibroosia. (Cuneo ja Buyon 2019) Tämä johtaa sikiön sydämen AV-solmukkeen vaurioitumiseen (Fayyaz ym. 2016).

Toisen teorian mukaan sydämen johtumisvika aiheutuisi kudoksen kalkkitasapainon muutoksista. Autovasta-aineet nimittäin ristireagoivat myosyyttien pinnalla oleviin L-tyypin kalkkikanaviin eli proteiineihin, jotka vaikuttavat kalkkitasapainoon. (Reed ym. 2017) Zhoun ja Huan julkaiseman artikkelin (2017) mukaan eläinkokeissa on osoitettu SSA/Ro52-vasta-aineella olevan suora patogeeninen vaikutus sydämen johtoratajärjestelmään ja SSA/Ro52 vaikutuksen perustuvan myös kalsiumtasapainon muutokseen. SSA/Ro-vasta-aineen sitoutumista myosyytin pinnan tyypin E-kalkkikanaviin, on tutkittu johtumisvian taustalla. SSA/Ro-vasta-aineen sitoutuminen kyseiseen kalkkikanavaan on arveltu myös vaikuttavan kalkkitasapainon muutoksiin. Vasta-aineen sitoutuminen E-tyypin kalkkikanavaan voi johtaa kumuloituviiin kalkkitasoihin ja solun sisäisen kalkkitason liialliseen nousuun. (Fayyaz ym. 2016)

## 2.4 HLA-molekyylit

Human leukocyte antigen (HLA) -molekyyliden tehtävänä on muun muassa esitellä peptidejä ja antigeenejä T-soluille, jotka tunnistavat esitetyt molekyylit ja edelleen vaikuttavat immunologiseen vasteeseen. HLA-molekyylit kuuluvat luokkaan 1 tai luokkaan 2.

Naisilla, jotka sairastavat SS:aa, on tyypillisesti autoimmuuni HLA-molekyylin muoto, joka saattaa vaikuttaa yksilölliseen vastustuskykyyn bakteeri- ja virusinfektioita kohtaa. HLA-molekyylin muoto voi vaikuttaa myös autoantigeenien aiheuttamaan vasteeseen. Erään tutkimuksen mukaan SS:aa sairastavilla naisilla HLA-tyypissä oli



lisääntynyt tietyt HLA-B8 ja -DR3 frekvenssit verrattuna normaaliin väestöön. (Siren ym. 1999a)

Vuonna 1999 Sirenin tutkimusryhmä osoitti, että SSA/Ro-vasta-ainepositiivisen naisen HLA-molekyylin muodossa on yhtäläisyyksiä tunnettuihin autoimmuunitautiin altistaviin HLA-alleeleihin. Tutkimuksen mukaan naiset, joilla on synnynnäistä eteiskammiokatkosta sairastava lapsi, eroavat joiltakin HLA luokan 1 alleeleilta ja erityisesti HLA-haplotyypeiltään terveisiin naisiin verrattuna. Tutkijat totesivat myös, että naiset, joilla on tietyt HLA-muodot, HLA-A1, -Cw7, ja -B8, mutta ei HLA-B15, ja jotka ovat positiivisia SSA-vasta-aineiden suhteen, ovat erityisen korkeassa riskissä saada sydämen johtumishäiriötä sairastava lapsi. Lisäksi Sirenin tutkimusryhmän mukaan sairaiden lasten äidit eroavat HLA luokan 2 alleelien suhteen verrattuna vasta-ainepositiivisiin naisiin, joilla on terve lapsi. (Siren ym. 1999a)

Tutkimuksessa havaittiin myös, että HLA luokkaan 2 kuuluvan HLA-DQ ja DQ-ketjujen spesifiset aminohappojäännökset ovat myös jollakin tavalla osallisena naisen SSA/Ro -vasta-aineisiin liittyvässä immuunivasteessa. Vasta-aineiden spesifiteetti sekä T-solujen antigeenitunnistus ovat erilaiset synnynnäistä johtumishäiriötä sairastavien lasten äideillä. (Siren ym. 1999b)

Sirenin työryhmän tutkimuksen (1999b) mukaan vasta-ainepositiivisen naisen raskaudessa, jossa sikiö on terve, HLA luokan 1-molekyylin ekspressiosta suurin osa on rajoitettu istukan ekstravilloottisissa trofoblastisoluissa. Heidän mukaan trofoblastien ekspressiossa vallitseva HLA luokan 1 molekyylin muoto on HLA tyyppi G. HLA-G-molekyylin tehtävänä on esittää sekä omia että ulkopuolisia soluja NK-solulle solujen tuhoamiseksi.

Myös Ainsworth ym. (2017) tutkivat synnynnäisen sydämen johtumishäiriön patogeneesiä HLA-tyypityksien suhteen. Tutkimuksessa havaittiin, että HLA-C:n koodittama tietty epitooppi, epitooppi-C2, esiintyy runsaammin KTB:a sairastavilla lapsilla verrattuna terveisiin lapsiin. Epitooppi-C2 toimii ligandina tappajasolun (natural killer, NK) tiettyyn reseptoriin, KIR2DL1-reseptoriin. Samassa tutkimuksessa havaittiin, että verrattuna normaalin väestön naisiin KTB:a sairastavien lasten äideillä on lisääntynyt HLA-C1 alleeli, mutta vähentynyt määrä HLA-C2 alleelia. Sen sijaan sairastavien lasten isillä huomattiin olevan lisääntynyt HLA-C2-alleelin määrä.

KIR-reseptori on osallisena NK-solun toiminnassa. Aktivoivien ja inhiboivien KIR-reseptorien ja niiden ligandien signaalit päättävät NK-solun toiminnasta. Ainsworthin

työryhmä tutki eri KIR-reseptoreiden toimintaa. Inhibitorinen KIR2DL1-reseptori sitoutui tiettyyn C2-molekyyliin korkeammalla affiniteetilla kuin KIR2DL2/3 sitoutui C1-molekyyliin tai KIR2DL2 sitoutuu C2-molekyyliin. Tutkimusryhmä pohti, että poikkeuksellisen spesifinen interaktio KIR2DL1-reseptorin ja C2-molekyylin välillä saattaa johtaa voimakkaampaan NK-solujen inhibitioon, mikä voi rajoittaa makrofagien aktivaatiota. (Ainsworth ym. 2017)

## 2.5 Muut tekijät

Äidin sidekudossairauden sekä sikiön eteiskammiokatkoksen välinen yhteys kuvattiin jo 1970-luvulla. 1980-luvulla havaittiin, että SSA/Ro- ja SSB/La-ribonukleini-proteiinikompleksien vaikutukset sydänsairauden takana. Useat tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että synnynnäisen eteiskammiokatkoksen syntyyn ei aina liity SSA/Ro- tai SSB/La-vasta-aineita. Noin 10-15 %:lla tapauksista sairauden syynä on jotkin muut toistaiseksi tuntemattomat tekijät. On yritetty selvittää, voisiko esimerkiksi tietyillä U1RNP-vasta-aineilla olla itsenäisesti jotakin merkitystä sairauden kehityksessä. (Izmirly ym. 2017)

Eräässä tutkimuksessa kaikilla naisilla, joiden lapsilla oli synnynnäinen eteiskammiokatkos, olivat korkeammat plasman interferoni-alfatasot verrattuna normaaliväestön naisiin. Tutkimuksen yhteydessä tutkijat epäilivät myös, että tyypin 1 interferoneilla voisi olla suora rooli synnynnäisen eteiskammiokatkoksen kehityksessä. (Lisney ym. 2017)

## 3 HOITO

### 3.1 Yleistä

Synnyynnäisen AV-blokin ennaltaehkäisevää hoitoa ei vielä tarkasti tunneta, mutta joistakin raskaudenaikaisista äidille annettavista hoitovaihtoehdoista on tehty tutkimuksia. Kliinikot käyttävät raskauden aikana äidille annettavia fluorosteroideja, plasmafereesia, laskimon sisäisiä immunoglobuliineja (ivIG) ja hydroksiklorokiinia (HCQ), myös beeta-adrenergisia agonisteja ja b-soluja inhiboivia lääkityksiä on kokeiltu. (Brucato ym. 2017) Tavoitteena sikiön hoidossa olisi ehkäistä AV-blokin progressio ja vähentää sikiön sairastuvuutta ja kuolevuutta (Pruetz ym. 2019). Taudin progressio voi ilmetä sikiön bradykardiana, turvotuksena, perikardiaalieuusiona ja kardiomegaliana. Nämä tekijät vaikuttavat sikiön ennusteeseen ja hoitolinjauksiin. (Michael ym. 2019)

AV-blokki voidaan diagnosoida usein jo noin 20. raskausviikolla sikiön sydämen ultraäänitutkimuksella (fUKG). Sikiön hidasleyöntisyys on usein ainoa ensimmäinen oire. Tiedetään, että ensimmäisen asteen AV-blokki voi nopeasti kehittyä KTB:ksi. Sikiön normaalin sinusrytmin on havaittu muuttuvan joissakin tapausselostuksissa totaaliblokkiksi jopa vain muutamassa päivässä (Clowse ym 2019). Aikaisella sikiön arvioinnilla sekä AV-blokin diagnosoinnilla ja hoidolla voidaan yrittää ehkäistä progression edistymistä ja palautumattoman sydämen vaurion syntymistä. Varhaisen sikiödiagnostiikan on todettu vähentävän KTB:n sairastavuutta ja kuolevuutta. (Pruetz ym. 2019) Ultraäänitutkimuksessa sikiön sydämen toiminnan arvioimiseen käytetään kardiovaskulaarisen profiilin scorea (CVPS), johon kuuluu viisi parametria: turvotus, kardiomegalia, sydämen toiminta, napavaltimon Doppler-tutkimuksen ja napalaskimon Doppler-tutkimuksen (Zhou ja Hua 2017).

Suurin riski kudostuhoa aiheuttavien vasta-aineiden kulkeutumiselle äidin verenkierosta sikiön verenkiertoon on 16-28 raskausviikolla. Vasta-ainepositiivisille äideille suositellaankin säännöllisesti 18-20 raskausviikolta lähtien tekemään fUKG, jotta voidaan mahdollisimman varhain havaita ensimmäisen asteen katkos tai varhaiset KTB:n kehittymiseen viittaavat löydökset. (Clowse ym. 2018) Äideille, joilla on aikaisempi KTB:a sairastava lapsi, tehdään ultraäänitutkimus yleensä viikottain, koska riski saada uudestaan KTB:a sairastava lapsi on kymmenkertainen verrattuna vasta-ainepositiivisiin naisiin yleensä. Äitejä, jotka ovat vasta-ainepositiivisia ja heillä ei aiempaa KTB:a sairastavaa lasta ole, voidaan seurata joka toinen viikko. (Manolis

ym. 2019) Riskiraskauksissa seuranta voitaisiin toteuttaa myös vain auskultoimalla sikiön sydämen syke (Fischer-Betz ja Specker 2017). Polikliinisen seurannan lisäksi riskiraskauksissa sikiön sydämen pulssia voidaan monitoroida jatkuvasti, mikä lisää todennäköisyyttä tunnistaa CHB varhaisessa vaiheessa (Pruetz ym. 2019).

Magnetokardiografiaa voidaan myös käyttää apuna sikiön vointia arvioitaessa sekä AV-blokin diagnostiikassa (Zhou ja Hua 2017). Lisäksi synnytyksen aikana käytetyt arvionti- ja hoitomenetelmät vähentävät jonkin verran sairastavuutta ja kuolevuusastetta. (Pruetz ym. 2019) Syntymän jälkeen diagnostiikka tehdään elektrokardiografialla (EKG) (Manolis ym. 2019).

### 3.2 Kortikosteroidit

Äidille annettuja kortikosteroideja käytetään KTB:n päähoitona sikiöaikana. Kaikki kortikosteroidit eivät läpäise istukkaa. Beetametasoni ja deksametasoni ovat fluorattuja glukokortikoideja, jotka läpäisevät muuttumattomana istukan ja toimivat anti-inflammatorisena lääkkeenä sikiön verenkierrossa. (Pruetz ym 2019) Istukan 11-beetahydroksisteroididehydrogenaasi -entsyymi yleensä inaktivoi äidille annetun aktiivisen kortikoidin, prednisolonin, mutta entsyymillä on vähäisempi vaikutus fluorattuihin steroideihin, deksametasoniin ja beetametasoniin, jotka siten pysyvät aktiivisena istukan läpäistessään. Inaktivoituvaa kortikosteroidia ei voida hoidossa käyttää, koska sikiön maksa ei kehittymättömyytensä vuoksi kykene aktivoimaan steroideja. Fluorattuja steroideja KTB:n hoidossa on tutkittu paljon, koska niitä on helposti saatavilla ja niitä on helppo annostella äidin verenkierron kautta. Lisäksi fluoratut steroidit ovat edullisia. (Michael ym. 2019) Hiljattain Yhdysvalloissa ja Ranskassa tehdyissä tutkimuksissa ei todettu steroidien käytöllä olevan vaikutusta kuitenkaan totaaliblokin ehkäisyssä tai KTB:a sairastavien sikiöiden tai vastasyntyneiden kuolevuuteen. (Manolis ym 2019) Steroidihoidosta on erityisesti silloin hyötyä, jos sikiöllä on samanaikaisesti todettu myokardiitti.

Äidin kortikosteroidihoito aloitetaan usein 20. raskausviikolla, kun sikiöllä todetaan ensimmäisen tai toisen asteen AV-blokki. (Zhou ja Hua 2017, Clowse ym. 2018). Kortikosteroidihoito aloitetaan myös, jos sikiöllä todetaan askitesta, turvotusta tai myokardiitti (Brucato ym. 2017). Kortikosteroidi yksin ja erityisesti yhdistettynä hydroksiklorokiinin kanssa vaikuttaa ilmeisesti suoraan vasta-aineiden aiheuttamaan tulehdusprosessiin sikiön sydämessä, ja hoito voi ehkäistä AV-solmukkeen sekä myokardiumin tulehdusta ja fibrotisoitumista. (Zhou ja Hua 2017, Michael ym. 2019)

Hoidon tavoitteena on siis paitsi parantaa sikiön vointia myös estää AV-blokin eteneminen totaaliblokiksi ja keventää sydänlihaksen tulehdusta. Kortikosteroidien vaikutuksesta progression estoon tai totaaliblokin parantavaan hoitoon ei ole erään tutkimuksen mukaan selvää näyttöä. Tutkimusten mukaan steroidihoidot eivät palauta totaaliblokkia kokonaan, mutta ne saattavat vähentää myökardiittia ja parantaa sydämen funktiota, (Pruetz ym 2019) joten KTB:a sairastava sikiö kannattaa hoitaa esimerkiksi deksametasonilla. Vaikka hoito parantaa sikiön vointia, niin kortikosteroidihoidolla ei vähennetä tahdistinhoitojen tai kuolevuuden määrää totaaliblokkia sairastavilla potilailla. (Zhou ja Hua 2017)

Kortikosteroidihoidolla raskauden aikana on joitakin haittoja. Hoito vaikuttaa äitiin esimerkiksi lisäämällä riskiä sairastua diabetekseen tai verenpainetautiin. Lisäksi raskauden aikana kortikosteroideille altistuminen, voi heikentää sikiön neurologista kehitystä. (Michael ym. 2019, Pruetz ym 2019) Erityisesti pitkäaikainen kortikosteroidihoito on yhteydessä kohdunsisäisen kasvun hidastumiseen ja lapsiveden vähyyteen. Tiedetään myös, että raskauden aikainen ainakin tietty kortikosteroidi, deksametasoni, saattaa jopa pysäyttää sikiön kasvun ja kehityksen kokonaan. (Zhou ja Hua 2017, Michael ym. 2019)

### 3.3 Hydroksiklorokiini (HCQ)

Hydroksiklorokiinin (HCQ) vaikutusmekanismia KTB:n hoidossa ei tarkalleen tunneta, mutta HCQ:n tiedetään vaikuttavan muun muassa entsyymeihin, jotka reumasairauksien tulehdusprosessissa ovat keskeisiä. HCQ myös heikentää kudoksessa makrofagien TLR-signalointia. Erityisesti se heikentää TLR-7-signalointia. Tutkimusten mukaan KTB:ssa esiintyvä vasta-aineantigeeni -kompleksi aktivoi makrofagien TLR:n signalointia, tarkemmin juuri TLR-7:n. TLR:n signalointi johtaa sytokiinien eritykseen kudoksessa, minkä vaikutuksesta kudoksen inflammaatio eli tulehdusreaktio ja fibrotisoituminen lisääntyy. HCQ vähentää siis KTB:ssa esiintyvää sydänkudoksen fibrotisoitumista. (Friedman ym 2017, Barsalou ym. 2017)

Tutkimuksia on tehty hydroksiklorokiinin vaikutuksista KTB:n ennaltaehkäisyssä, mutta sen tehosta ja turvallisuudesta ei vielä ole paljon tutkimusnäyttöä. (Pruetz ym. 2019) Monissa viimeaikaisissa tutkimuksissa riskiraskauksissa on annettu HCQ:ta raskauden aikana, ja useat klinikot käyttävätkin HCQ:ta KTB:n ehkäisyssä. (Clowse ym. 2018) Riskiraskauksissa äidin hoito HCQ:lla pienentää sikiön riskiä sairastua

toisen tai kolmannen asteen AV-blokkiin. (Clowse ym. 2018, Friedman ym. 2017) Joissakin tapauksissa HCQ:n on ajateltu jopa ehkäisevän KTB:n kehittyminen kokonaan. (Clowse ym. 2018) HCQ:n on huomattu vähentävän myös KTB:n uusitumisriskiä seuraavissa raskauksissa. (Friedman ym 2017)

HCQ pienentää KTB:n esiintyvyyttä riskiraskauksissa, mikä tekee siitä hyvän vaihtoehdon sairauden hoidossa. HCQ:n käyttö hoidossa on vielä rajoitettua, koska aiheesta ei ole tarpeeksi tutkimusnäyttöä. Hoito raskauden aikana on arvioitu yleisesti turvalliseksi, mutta HCQ voi erään tutkimuksen mukaan vahingoittaa kuuloa ja näköä. (Michael ym. 2019) Joskus harvoin pitkäaikainen HCQ-hoito voi olla myös fataali hoidon aiheuttamien sydänkomplikaatioiden vuoksi. Sydämen komplikaatiot voivat esiintyä kardiomyopatiaa (hypertrofisena tai restriktiivisenä) tai sydämen johtumisvikana, kuten totaaliblokkina. (Friedman ym. 2017) Histologisesti HCQ:n aiheuttamassa kardiomyopatiassa sydänkudoksessa on havaittu valomikroskopiolla vacuolaarista eli rakkulaista myopatiaa ja myosyyttien degeneraatiota eli rappeutumista. (Friedman ym. 2017)

### 3.3 Sympatomimeetit

Zhoun ja Huan tutkimuksessa (2017) todettiin, että sikiön sydämen syke on tärkeä parametri CHB:n seurannassa. Joissakin tapauksissa on havaittu, että antamalla kohdun sisäisesti beetasympatomimeettia voidaan lisätä sikiön sydämen sykettä (Michael ym. 2019). Kun sikiön syke on alle 55/min tai on havaittavissa sydämen toiminnan häiriö ja turvotuksia, sympatomimeettihoito tulisi aloittaa. Annostus ja hoitoaika toteutetaan äidin ja sikiön dynamiikan mukaan. Kun syke on yli 75 /min, sikiön kasvu ja kehitys ovat usein tyydyttäviä. Sikiöaikaista kardiomyopatiaa ja sydämen vajaatoimintaa ei yleensä myöskään yli 75/min sykkeellä esiinny. Tällöin kuitenkin lääkehoito on joidenkin tutkimusten mukaan suositeltavaa. Sikiön sykkeen ollessa 55-75/min suljettu sydämen monitorointi on suositeltavaa, ja kun sikiön syke on alle 55 /min sikiön turvotus ja kardiomegalia ovat väistämättömiä. (Zhou ja Hua 2017)

Sympatomimeeteista, terbutaliinilla ja salbutamolilla, on kyky kulkeutua istukan läpi raskauden aikana. Terbutaliinilla ja salbutamolilla on beetasympatomimeettiset vaikutukset eli ne voivat nostaa sikiön sykettä ja niillä on positiivinen inotrooppinen vaikutus sikiön sydänlihakseen. (Zhou ja Hua 2017) Beetasympatomimeetit aktivoivat eteis- ja kammiotaajuutta kuitenkin vaihtelevalla vasteella, koska sairauden vuoksi

AV-solmuke ja muu johtoratajärjestelmä ovat sikiöllä vaurioituneet eikä aktivaatiota aina tapahdu. Kuitenkaan beetasympatomimeetit eivät tutkimusten mukaan paranna potilaiden selviytymistä. Sikiön arytmiasta takykardiaa eli rytmihäiriötä nopealyöntisyyttä ja äidin takykardiaa on raportoitu raskauksissa, joissa beetasympatomimeettejä käytetään. (Michael ym. 2019)

### 3.4 Plasmafereesi ja laskimonsisäinen immunoglobuliini (ivIG)

KTB:n kehittymisen hoitoon on kokeiltu plasmafereesia eli veriplasman luovutusta ja laskimonsisäistä immunoglobuliinia (ivIG). Hoitojen tarkoituksena on vähentää äidin verenkierrossa olevia sikiön sydäntä vaurioittavia vasta-aineita ja samalla vähentää istukan läpäisevyyttä. (Pruetz ym. 2019, Zhou ja Hua 2017) Viimeaikaisen tutkimuksen mukaan plasmafereesillä tai ivIG:lla ei ole kuitenkaan ollut selvää vaikutusta KTB:n hoidossa (Michael ym. 2019). Eräessä tutkimuksessa todettiin lisäksi, että matala-annoksinen ivIG ei ehkäissyt AV-blokin vaikeutumista tai uusimista korkean riskin raskauksissa (Zhou ja Hua 2017). On esitetty, että negatiiviset tulokset iv-gammaglobuliinitutkimuksissa ovat johtuneet liian pienestä annoksesta iv-gammaglobuliinia (0,4 g/kg) ja että suuriannoksinen (1g/kg) voisi tehokkaammin estää KTB:n uusiutumisen. (Kaaja ja Julkunen 2003)

Plasmafereesin ja immunosuppressiivisen lääkityksen kombinaatiota on myös tutkittu, mutta tutkimukset perustuvat yksittäisiin tapauselostuksiin. (Michael ym. 2019) Kombinaatiohoito sisältää deksametasonin (koko raskauden ajan), plasmafereesin (viikottain) ja ivIG:n (joka toinen viikko). Kombinaatiohoidosta saattaa olla hyötyä erityisesti sikiöille, joilla on toisen tai kolmannen asteen AV-blokki. Steroidiin kombinoitu hoito voi tehokkaammin vähentää äidin verenkierrossa vasta-aineita ja pitää vasta-ainetasot matalalla. Tällöin autoimmuunivälitteinen aktivaatio vähenee, ja istukan Fc-reseptorin toiminta estyy, jolloin vasta-aineet eivät pääse kulkeutumaan istukan läpi sikiöön. Erään tutkimuksen mukaan ainakaan plasmafereesin kombinaatio steroidihoidon kanssa ei palauta kuitenkaan kolmannen asteen AV-blokkia. (Zhou ja Hua 2017)

### 3.6 Sydämen tahdistinhoito

Sydämen tahdistinhoito voi olla lopulta KTB:a sairastavan potilaan ainoa pelastava hoito. Pysyvän sydämen tahdistimen saa 65 – 90 % eteiskammiokatkosta sairastavista vastasyntyneistä. Tahdistin asennetaan yleensä kymmeneen ikävuoteen mennessä, yleisimmin ensimmäisen elinvuoden aikana. (Brucato ym. 2017, Michael ym. 2019, Manolis ym. 2019) Vastasyntyneelle KTB:a sairastavalle

lapselle suositellaan yleensä tahdistinta mahdollisimman varhain oireiden kehittyessä tai heti, kun pyörtymisen eli synkopeen riskitekijät on todettu. Synkopeen riskitekijöitä tässä tapauksessa ovat muun muassa matala syke ja pitkät tauot rytmissä. (Manolis ym. 2019)

Kaikki synnynnäistä AV-blokkia sairastavat potilaat eivät ole oireisia. Lapset ja aikuiset, jotka eivät huomaa AV-blokin oireita, ja joilla todetaan KTB, ovat epävarmoja hoidon suhteen, ja eivätkä he välttämättä halua pysyvää tahdistinta lainkaan. Oireettomia potilaita tulisi kuitenkin kliinisesti seurata monitoroinnilla syntyvien oireiden vuoksi. Seuranta tulisi toteuttaa myös lisääntyneen komorbiditeetin vuoksi, koska heillä on normaaliväestöön verrattuna yleisempää vasemman kammion suurentuminen (LVH), vasemman kammion systolinen häiriö ja mitraaliläpän vajaatoiminta. Sydämen ultraäänitutkimus (UKG), EKG- ja Holtertutkimus sekä rasiustesti ovat hyviä seurantatutkimuksia. Lapsuusiässä oireettomilla synnynnäistä AV-blokkia sairastavilla potilailla on oireettomuuden vuoksi lisääntynyt äkkikuoleman riski, ja he saavatkin usein myöhemmällä iällä tahdistimen. (Manolis ym. 2019)

Pelastavan tahdistinhoidon etuna on lisäksi, että hoito vähentää aivoinfarktin riskiä. Tahdistinhoidon ongelmana on kuitenkin tahdistimeen liittyvä kardiomyopatia sekä vasemman kammion toiminnan häiriöt. (Mofors ym. 2019) Vauriot tulevat esiin erityisesti silloin, kun tahdistin on pysyvästi oikean kammion apikaaliosassa (Manolis ym. 2019). Osalle potilaista, joilla tahdistin on pysyvästi oikeassa kammiossa, kehittyy iatrogeeninen vasemman haarakkeen katkos (LBBB), joka voi johtaa vasemman kammion toiminnan häiriöön ja dilatoivaan kardiomyopatiaan (DCM). Lisäksi tahdistinpotilailla on korkea riski sairastua komplikaatioihin, jotka liittyvät sydämen sisäiseen materiaaliin (Zhou ja Hua 2017, Manolis ym. 2019), ja tahdistinhoidon on havaittu lisäävän esimerkiksi infektioiden riskiä (Mofors ym. 2019).

Potilaan ikä ja koko vaikuttavat tahdistimen asennuspaikkaan sekä siihen, onko tahdistin yksi- vai kaksikammiotahdistin. Tahdistin asennetaan joko epikardiaalisesti tai transvenoottisesti. (Manolis ym. 2019) Pienillä lapsilla (alle 5-10kg) on todettu selvästi suurentunut komplikaatioiden riski transvenoottisessa tahdistimen asennuksessa, minkä vuoksi epikardiaalinen tahdistin on ainoa tahdistinvaihtoehto pikkulapsille. Epikardiaalisen tahdistuksen yhteydessä on havaittu kuitenkin enemmän ongelmia tahdistimen johdoissa ja useammin exitblokkeja, joissa tahdistukselle ei synny sydämen supistumisvastetta. (Manolis ym. 2019)



Kaksikammiotahdistin on fysiologisempi kuin yksikammiotahdistin, koska kaksikammiotahdistin kykenee aistimaan ja seuraamaan eteisten spontaania aktiviteettia. Pienelle lapselle tai epikardiaalisesti asennettava kaksikammiotahdistin asennetaan yleensä avoleikkauksessa, jossa tehdään sternotomia tai vasemmanpuoleinen torakotomia, jotta eteisjohdot saadaan asennettua sydänlihakseen. Avoleikkaus lisää kuitenkin toimenpiteen komplikaatioiden riskiä. (Manolis ym. 2019)

Kohdunsisäinen sikiön sydämen tahdistimen asennus ei vielä nykyään ole menestyksekkästä. Toimenpiteeseen liittyy korkeampi komplikaatoriski ja riski sikiön kuolemiseen on suuri. (Zhou ja Hua 2017) Kohdunsisäisesti asennetuissa tahdistinjohdoissa on myös useammin ongelmia. Joidenkin tutkimusten valossa tulevaisuudessa sikiön tahdistinhoito on kuitenkin todennäköisesti hyödyllistä. Lisäksi alustavien tutkimusten mukaan sikiöt, joilla on KTB ja pysyvä epikardiaalinen kammiotahdistin, sietävät hyvin tahdistimen, ja tahdistin on turvallinen hoitomuoto. (Pruetz 2019)

## 4 POHDINTA

Tutkimusten mukaan synnynnäinen AV-totaaliblokki aiheutuu suurimmassa osassa tapauksista raskauden aikana sikiön altistuttua äidin SSA/Ro- ja SSB/La-vasta-aineille. Toisaalta tiedetään, että vasta-aineet eivät tällöinkään ole ainoa syy sikiön sydämen johtoratajärjestelmän vaurioitumiseen, koska suurin osa vasta-ainepositiivisista naisista ei raskaana ollessaan saa johtumishäiriöstä kärsivää lasta. On siis olemassa muitakin riskitekijöitä, jotka vaikuttavat KTB:n kehittymiseen ja AV-blokin vaikeusasteeseen. Muita tekijöitä, kuten HLA-molekyylien eri muotoja KTB:n kehittymiseen vaikuttavina tekijöinä, on tutkittu.

Tutkimuksissa on selvinnyt AV-solmukkeessa tapahtuvan vaurioitumista KTB:a sairastavan sikiön sydämessä. Sydämen johtoradassa tapahtuu kalkkeutumista ja fibrotisoitumista, jota ei kyetä nykyhoidoilla ehkäisemään tai hoitamaan. Fluorosteroidien käytön ideana on vähentää inflammaatiota sikiön sydänkudoksessa, erityisesti sydänlihaksessa, mutta hoidolla ei selvästi ole pystytty vähentämään tahdistinhoitojen tai kuolemien määrää. Steroideja käyttäessä tulee myös huomioida sen haittavaikutukset raskauden aikana. Hydroksiklorokiinin käyttö on viimeaikaisten tutkimusten mukaan lisääntynyt, mutta kuitenkin merkittävää tieteellistä näyttöä sen tehosta ei ole. Lisäksi HCQ:lla on havaittu raskauden aikana vakavia sydänkomplikaatioita KTB:a sairastavilla sikiöillä.

KTB:ssa sikiön syke on matala, mikä aiheuttaa sydämen vajaatoiminnan oireita, kuten turvotusta. Sympatomimeetteja käytetään lähinnä oirelääkkeenä nostamaan sikiön sykettä ja parantamaan sikiön vointia kasvun ja kehittymisen tukemiseksi. Vasta-aineiden kulkua istukan läpi ei ainakaan vielä ole pystytty ehkäisemään raskauden aikana. Tutkimusten mukaan plasmafereesi tai ivIG-hoito eivät merkittävästi vähennä KTB:iin sairastumista tai kuolemista. Tällä hetkellä ainoa hoito KTB:a sairastavalle sikiöille tai vastasyntyneelle on pysyvän tahdistimen asennus.

Tärkeää puutteellisesta ennaltaehkäisevästä hoidosta huolimatta on havaita ultraäänitutkimuksella mahdollisimman varhain raskauden aikana kehittyvään KTB:iin liittyvät sikiön sydämen toiminnan aiheuttamat varhaiset muutokset, jotta voidaan seurata sikiön vointia ja mahdollisesti ryhtyä ennenaikaiseen synnytykseen, jolloin tahdistin pystytään asentamaan mahdollisimman varhain. Havainnon matalasta sykkeestä voi tehdä myös esimerkiksi auskultoimalla tarkkaan sikiön sydämen. KTB

on harvinainen sairaus, ja vasta-ainepositiiviset äidit voivat olla kliinisesti oireettomia, mikä lisää haastavuutta kehittyvässä olevan KTB:n havaitsemiseksi.

## VIITTEET

- Ainsworth, H.C., Marion, M.C., Brucato, A., Costedoat-Chalumeau, N., Bertero, T., Cimaz, R., Fredi, M., Gaffney, P., Kelly, J., Levesque, K., Maltret, A., Morel, N., Ramoni, V., Ruffatti, A., Langefeld, C.D., Buyon, J.P., Clancy, R.M. 2017: Association of natural killer cell ligand polymorphism, HLA-C Asn80Lys, with the development of anti-SSA/Ro associated congenital heart block. *Arthritis Rheumatol.* 69(11): 2170–2174.
- Barsalou J., Jaeggi E., Laskin C.A., Brown P., Tian S.Y., Hamilton R.M., Silverman E.D. 2017: Prenatal exposure to antimalarials decreases the risk of cardiac but not non-cardiac neonatal lupus: a single-centre cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 56(9):1552-1559
- Brucato A., Tincani A., Fredi M., Breda S., Ramoni V., Morel N., Costedoat-Chalumeau N. 2017: Should we treat congenital heart block with fluorinated corticosteroids? *Autoimmun Rev.* 16(11):1115-1118
- Clancy, R.M., Markham, A.J., Jackson, T., Rasmussen S.E., Blumenberg, M. and Buyon J.P. 2017: Cardiac fibroblast transcriptome analyses support a role for interferogenic, profibrotic, and inflammatory genes in anti-SSA/Ro-associated congenital heart block. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 313(3): 631–640
- Clowse M.E.B., Eudy A.M., Kiernan E., Williams M.R., Bermas B., Chakravarty E., Sammaritano L.R., Chamber C.D., Buyon J. 2018: The prevention, screening and treatment of congenital heart block from neonatal lupus: a survey of provider practices. *Rheumatology (Oxford)* 1;57:9-17
- Collée J., Malaise O., Emonts P., Seghaye M.C., Van Linthout C. 2019: Congenital heart block revealing a maternal systemic disease : pathophysiology and therapeutic approaches. *Rev Med Liege* 74(2):95-99
- Cuneo BF, Buyon J.P. 2019: Keeping upbeat to prevent the heartbreak of anti-Ro/SSA pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 54(1):7-9
- Fayyaz A., Kurien B.T., Scofield R.H. 2016: Autoantibodies in sjögren`s syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 42(3):419-34
- Fischer-Betz R., Specker C. 2017: Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 31(3):397-414
- Friedman D., Lovig L., Halushka M., Clancy R.M., Izmirly P.M., Buyon J.P. 2017: No histologic evidence of foetal cardiotoxicity following exposure to maternal hydroxychloroquine. *Clin Exp Rheumatol* 35(5):857-859
- Izmirly P.M., Halushka M.K., Rosenberg A.Z., Whelton S., Rais-Bahrami K., Nath D.S., Parton H., Clancy R.M., Rasmussen S., Saxena A., Buyon J.P. 2017: Clinical and pathologic implications of extending the spectrum of maternal autoantibodies reactive with ribonucleoproteins associated with cutaneous and now cardiac neonatal lupus from SSA/Ro and SSB/La to U1RNP. *Autoimmun Rev.* 16(9):980-983
- Julkunen H., Kurki P., Kaaja R., Heikkilä R., Immonen I., Chan E.K., Wallgren E., Friman C. 1993: Isolated congenital heart block. Long-term outcome of mothers and characterization of the immune response to SS-A/Ro and to SS-B/La. *Arthritis Rheum* 36(11):1588-98
- Kaaja R., Julkunen H. 2003: Prevention of recurrence of congenital heart block with intravenous immunoglobulin and corticosteroid therapy: comment on the editorial by Buyon et al. *Arthritis Rheum* 48(1):280-1
- Kaaja R., Julkunen H., Ammälä P., Kurki P., Koskimies S. 1993: Congenital heart block in one of the HLA identical twins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 51(1):78-80
- Li X., Huang X., Lu H. 2018: Two case reports of neonatal autoantibody-associated congenital heart block. *Medicine (Baltimore)* 97(45)
- Lisney A.R., Szelinski F., Reiter K., Burmester G.R., Rose T., Dörner T. 2017: High maternal expression of SIGLEC1 on monocytes as a surrogate marker of a type 1 interferon signature is a risk factor for the development of autoimmune congenital heart block. *Ann Rheum Dis* 76(8):1476-1480
- Manolis A.A., Manolis T.A., Melita H., Manolis A.S. 2019: Congenital heart block: pace earlier (childhood) than later (adulthood). *Trends Cardiovasc Med Jun*, S1050-1738
- Michael A., Radwan A.A., Ali A.K., Abd-Elkariem A.Y., Shazly S.A. 2019: Use of antenatal fluorinated corticosteroids in management of congenital heart block: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* X 16;4:100072

Mofors J., Eliasson H., Ambrosi A., Salomonsson S., Skog A., Fored M., Ekbom A., Bergman G., Sonesson S.E., Wahren-Herlenius M. 2019: Comorbidity and long-term outcome in patients with congenital heart block and their siblings exposed to Ro/SSA autoantibodies in utero. *Ann Rheum Dis* 78(5) 686-703

Pruetz J.D., Miller J.C., Loeb G.E., Silka M.J., Bar-Cohen Y., Chmait R.H. 2019: Prenatal diagnosis and management of congenital complete heart block. *Birth Defect Res* 111(8):380-388

Reed J.H., Gorny M.K., Li L., Cardozo T., Buyon J.P., Clancy R.M. 2017: Ro52 autoantibodies arise from self-reactive progenitors in a mother of a child with neonatal lupus. *J Autoimmun* 79:99-104

Siren M.K., Julkunen H., Kaaja R., Kurki P., Koskimies S. 1999: Role of HLA in congenital heart block: susceptibility alleles in mothers. *Lupus* 8(1):52-9

Siren M.K., Julkunen H., Kaaja R., Kurki P., Koskimies S. 1999: Role of HLA in congenital heart block: susceptibility alleles in children. *Lupus* 8(1):60-7

Zhou K.Y., Hua Y.M. 2017: Autoimmune-associated congenital heart block: a new insight in fetal life. *Chin Med J (Engl)* 130(23):2863-2871