

Malattie autoimmunitarie e gravidanza



F. De Luca

*U.O. Cardiologia Pediatrica
Osp. Santo Bambino, Catania*



Discussant:

***G. Zarbo, M. Vitaliti, G. Pecorella,
G. Romeo, S. Nicosia***



La verità è raramente chiara, mai semplice!

Oscar Wilde

Premessa

- Il blocco atrioventricolare (BAV) congenito è una patologia rara (1/20000 nati). Esso è solitamente causato dal passaggio transplacentare degli anticorpi anti-Ro/SSA e/o anti-La/SSB.
- Possibilità di BAV in presenza di anticorpi materni: 2-5%
- Rischio di ricorrenza di BAV in gravidanze successive: 15-20%
- Nonostante la dimostrazione del ruolo diretto degli anticorpi materni nell'indurre BAV, i meccanismi coinvolti rimangono poco chiari.
- Sinora nessuna terapia è risultata definitivamente efficace nel trattamento del BAV congenito sia di secondo che di terzo grado.
- La rarità della malattia non consente ampi studi clinici controllati.

- Presenza di depositi di immuocomplessi, infiammazione, calcificazione e fibrosi del nodo atrioventricolare (NAV), **in un cuore peraltro strutturalmente normale.**
- I segni clinici si sviluppano solitamente tra la 18a e la 24a settimana di gestazione.
- La maggioranza dei feti colpiti viene identificata per la presenza di una spiccata bradicardia, Bav completo, con una frequenza ventricolare tra i 50 e i 70 bpm.
- Rappresenta una condizione potenzialmente fatale e la maggioranza dei feti colpiti necessita, alla nascita, di impianto di PM permanente.

The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block

Nature Reviews Rheumatology (2015)

Fattori materni e fetali associati con lo sviluppo di BAV congenito

Maternal factors

Metabolic diseases*

- Type 2 diabetes mellitus
- Phenylketonuria

Drugs*

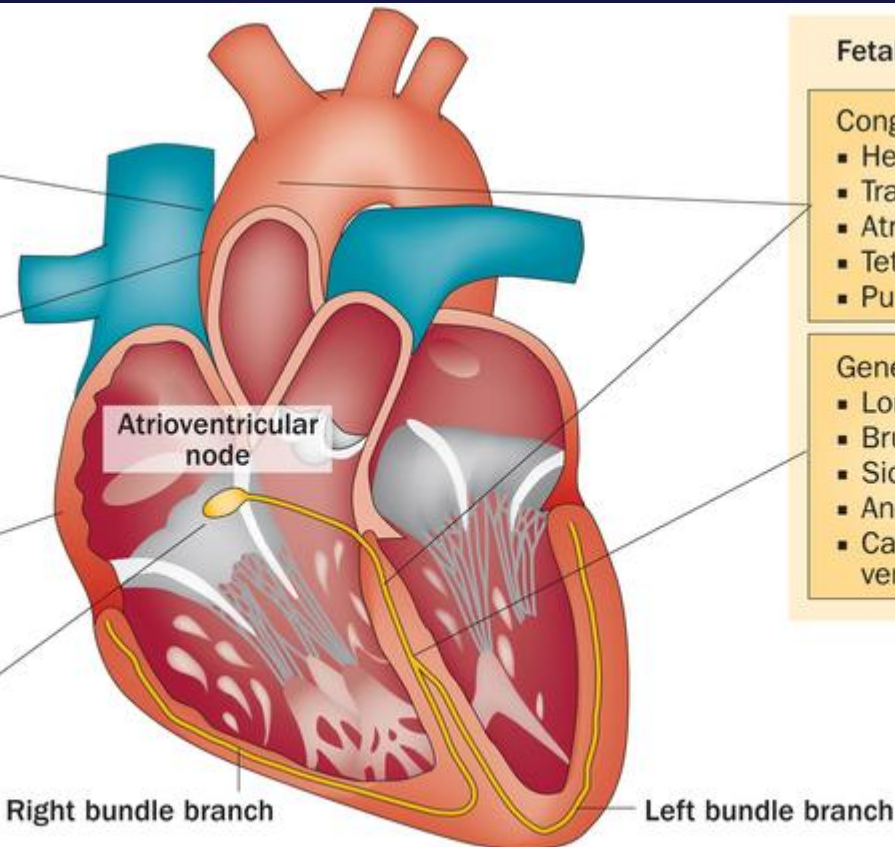
- Anticonvulsants
- Lithium
- ACE inhibitors
- Retinoic acid
- SSRI
- NSAIDs

Viral infections†

- Coxsackie virus
- Adenovirus
- Cytomegalovirus

Autoantibody transfer

- Anti-Ro/SSA
- Anti-La/SSB
- Anti-RNP?



Fetal factors

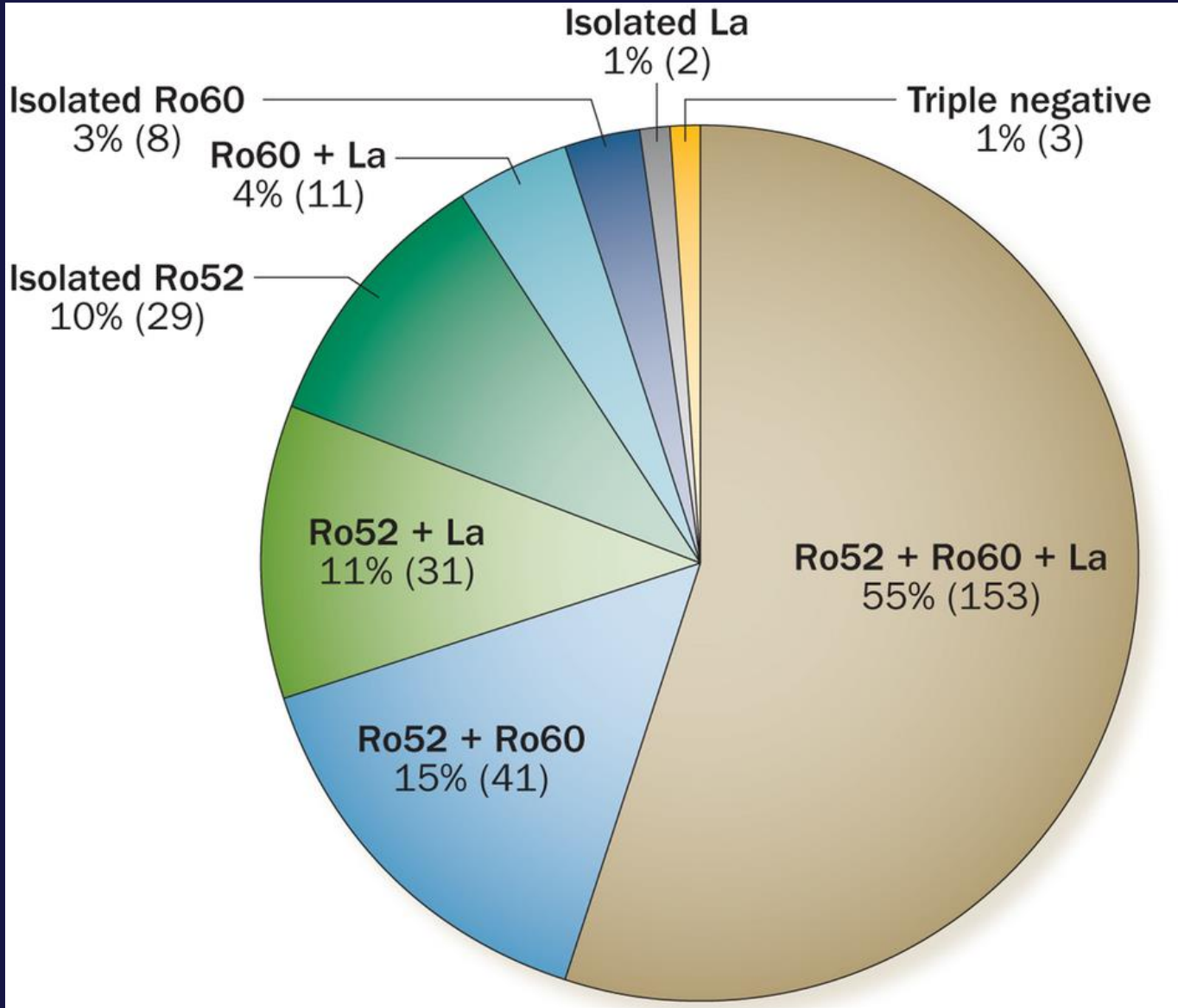
Congenital structural abnormalities

- Heterotaxy syndromes
- Transposition of the great arteries
- Atrial and ventricular septal defects
- Tetralogy of Fallot
- Pulmonary stenosis

Genetic channelopathies

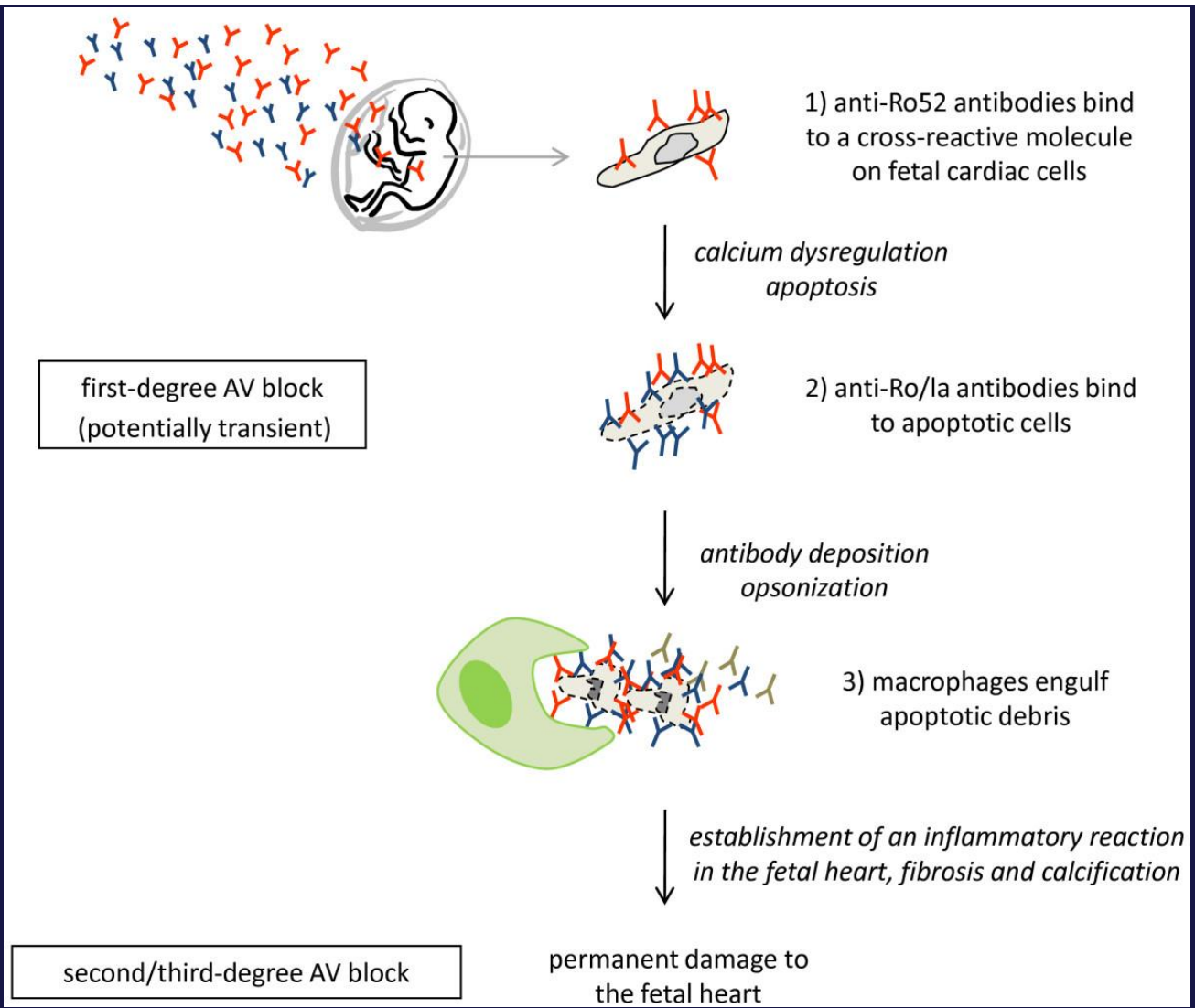
- Long QT syndromes
- Brugada syndrome
- Sick sinus syndromes
- Andersen-Tanil syndrome
- Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

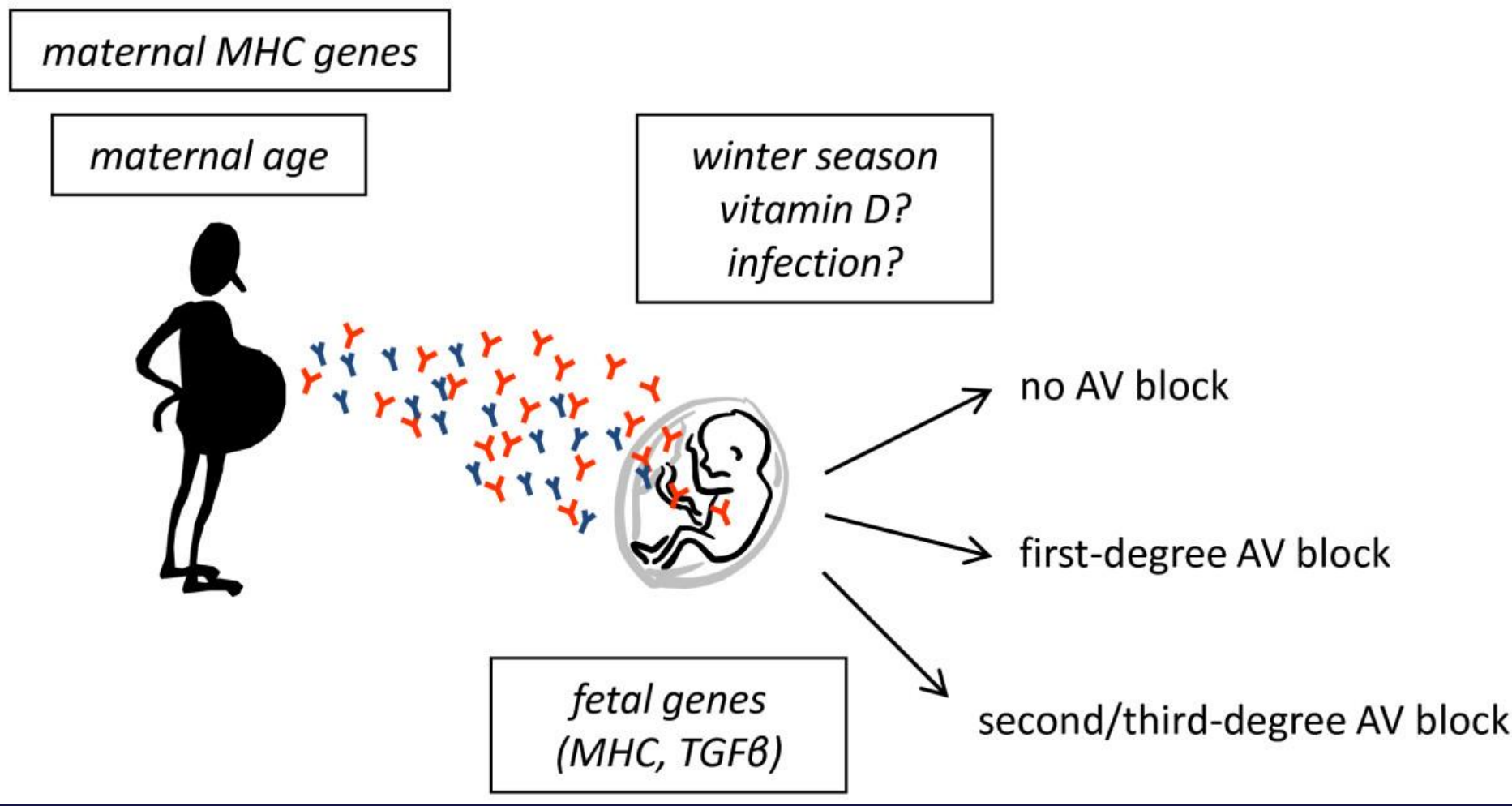
Proportions of isolated and multiple autoantibody positivity

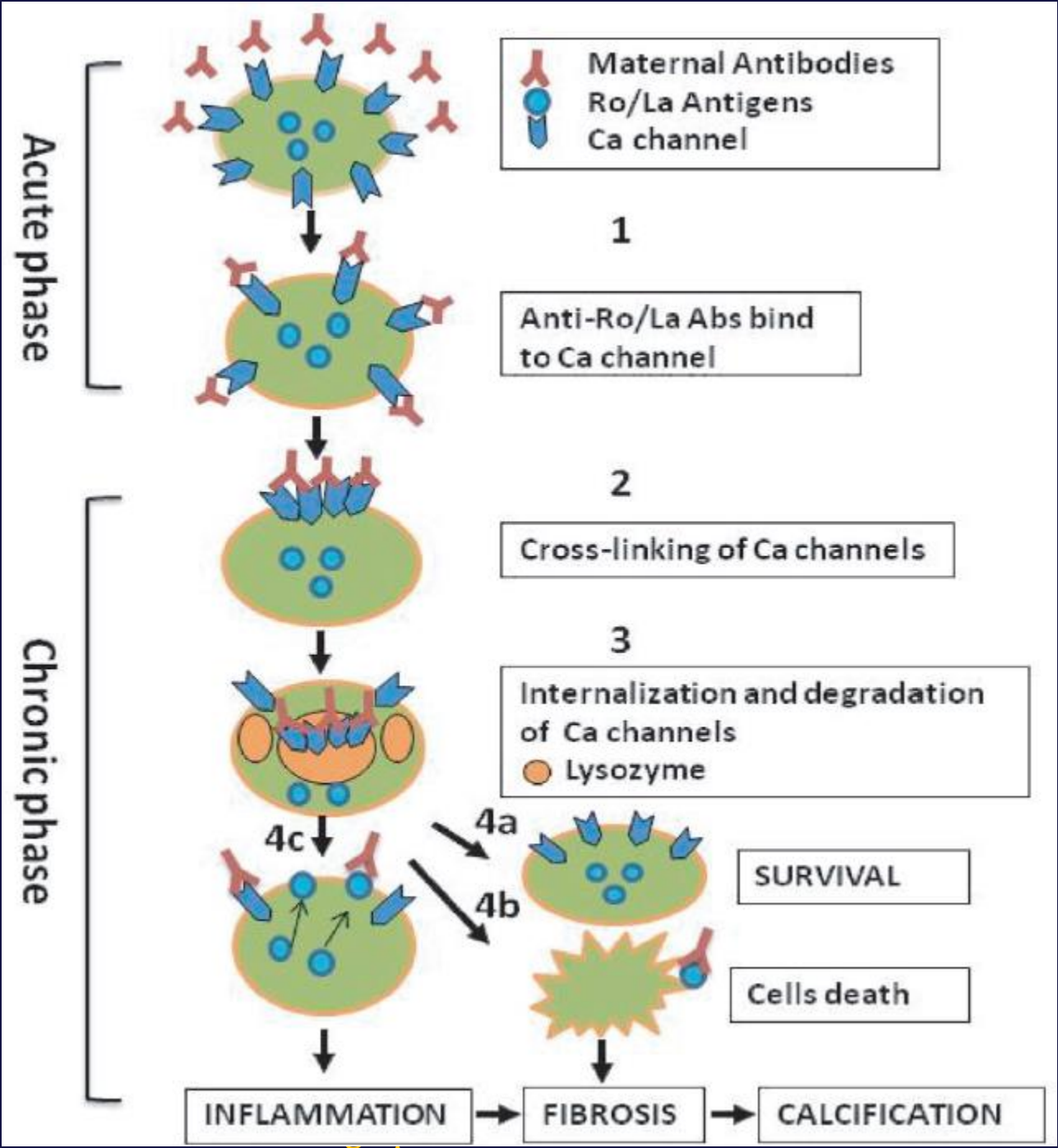


**Ma perché soltanto una piccola percentuale
dei feti manifesta una malattia del NAV ???**

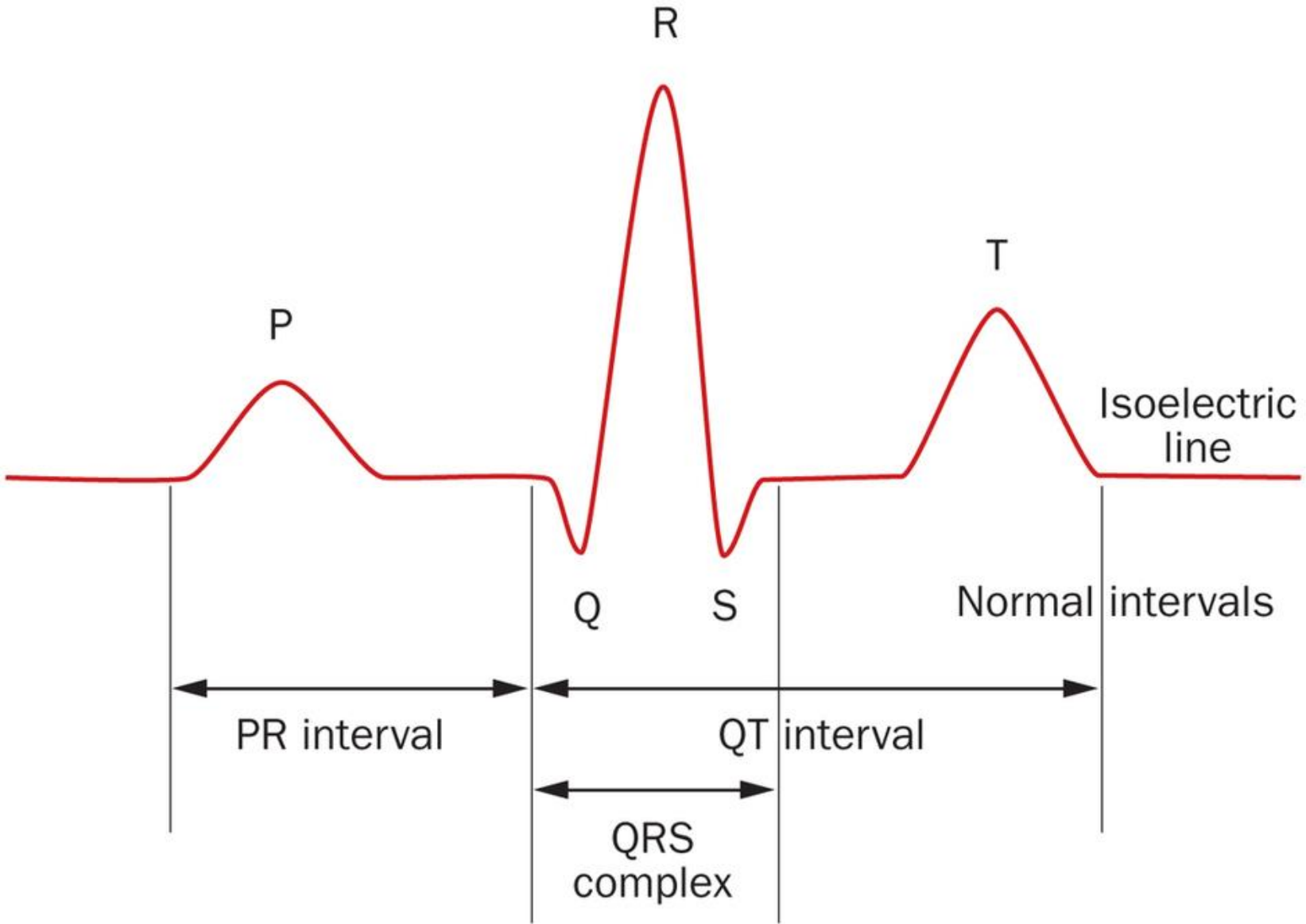
Congenital heart block: evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies *Arthritis Research & Therapy* 2012



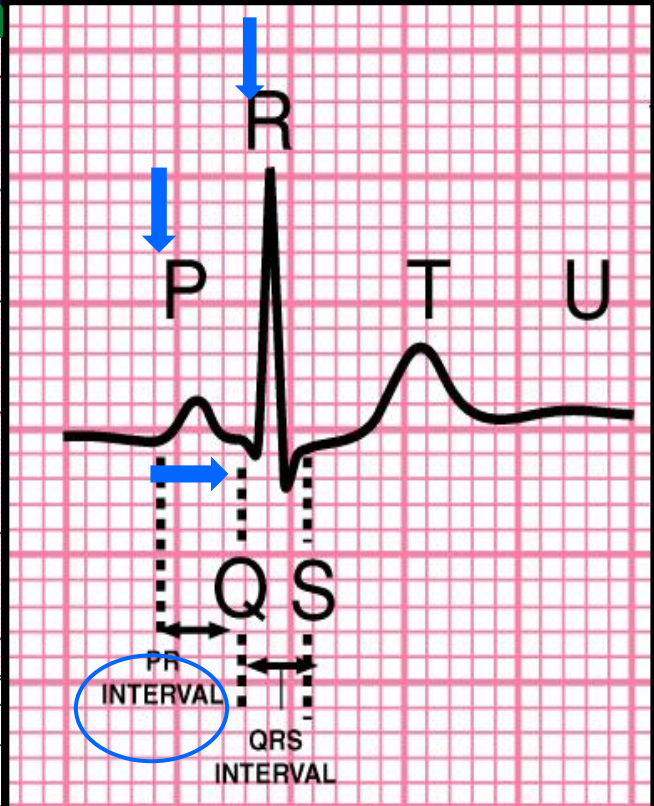
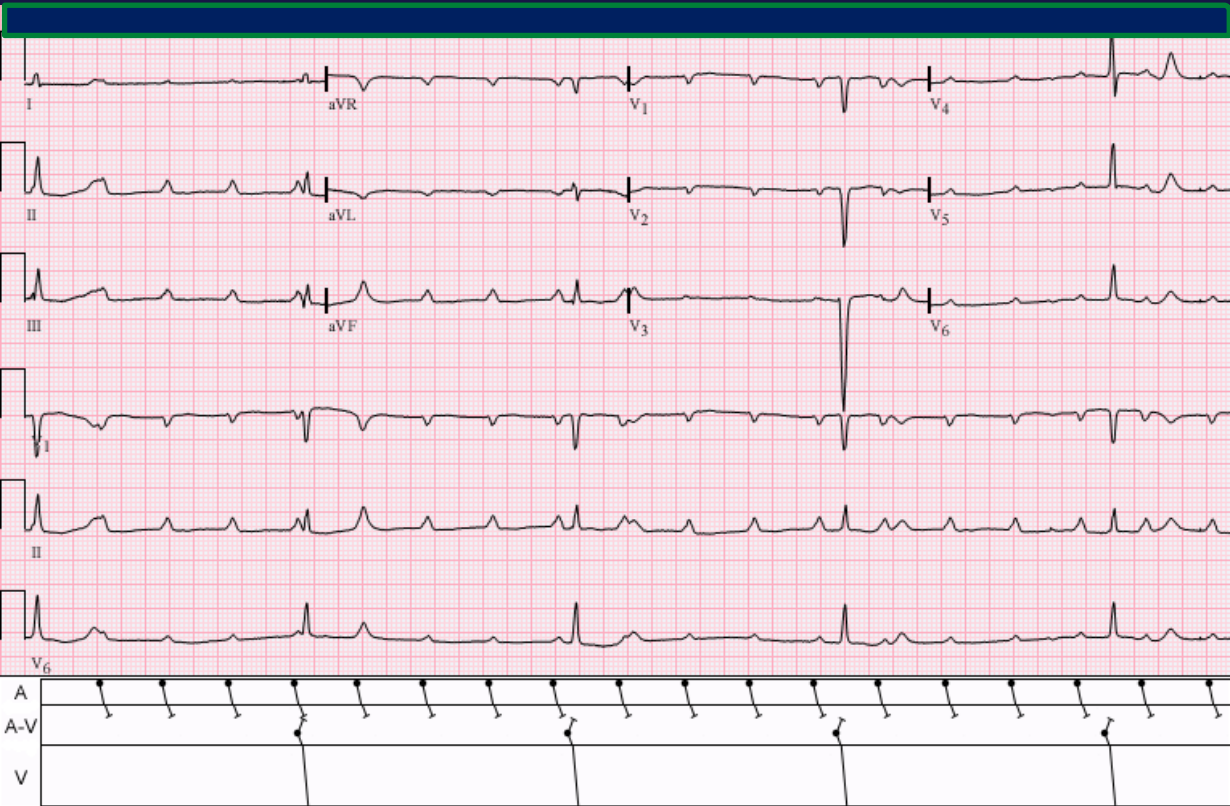




Ma come si manifesta un BAV completo?

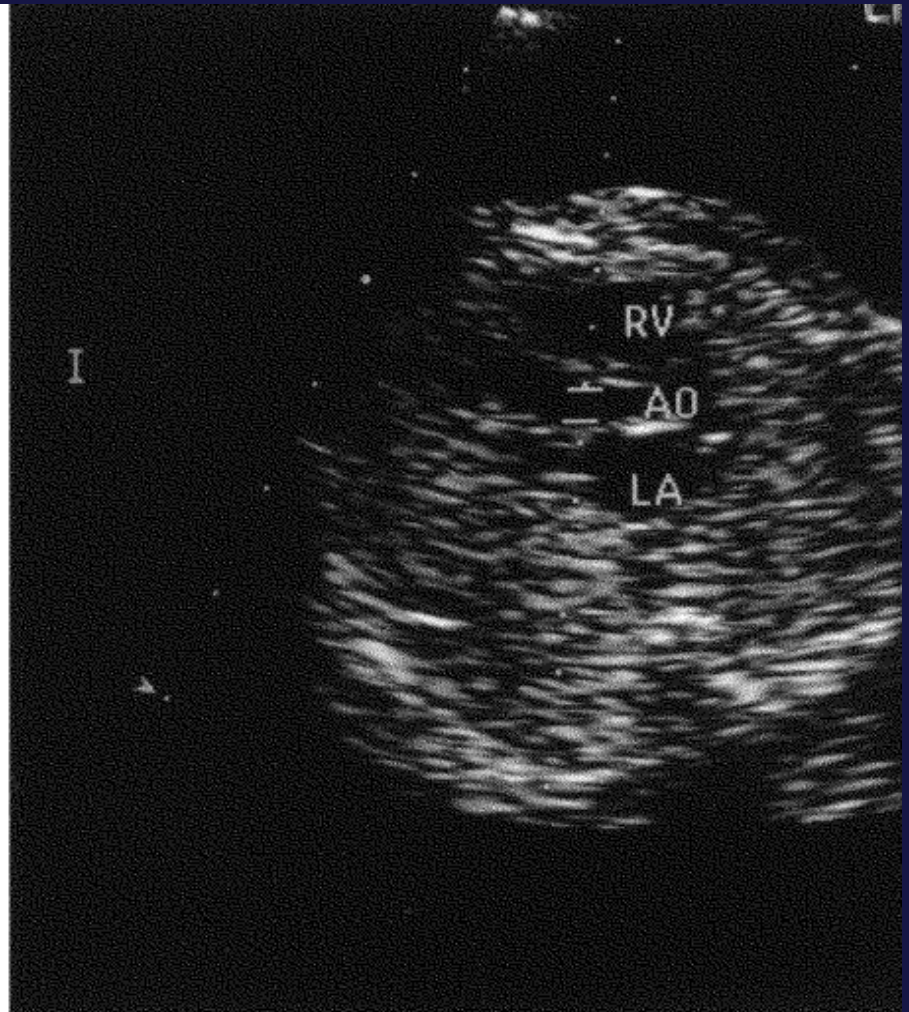
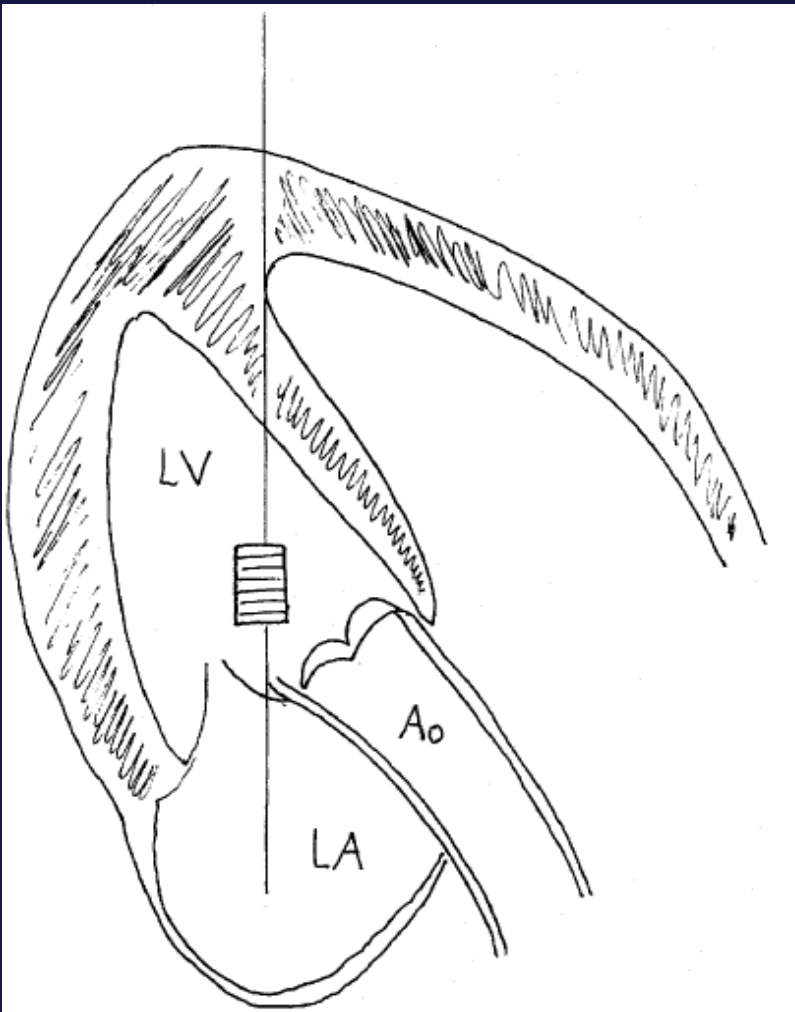


Intervallo PR

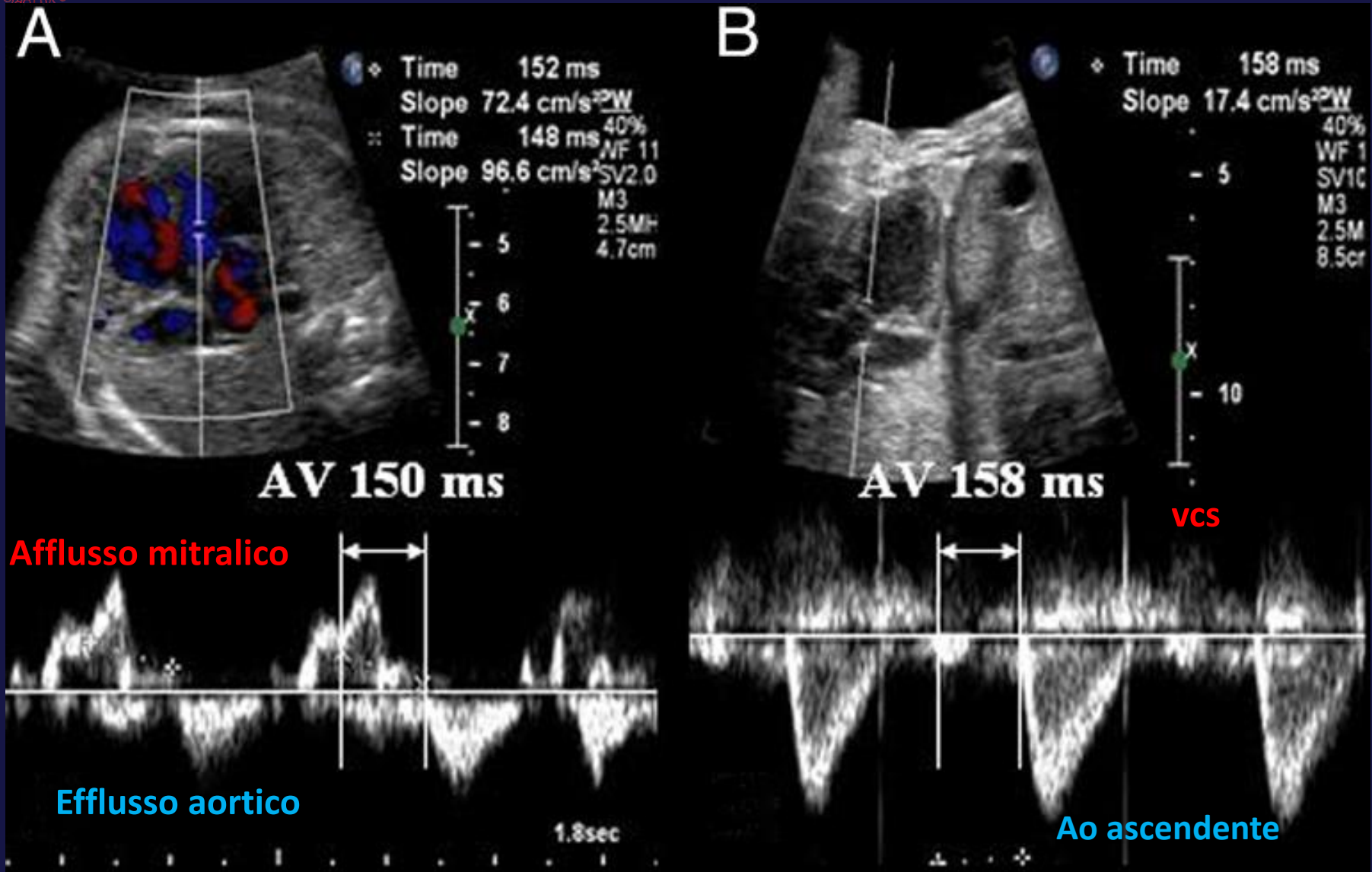


Calcolo dell'intervallo PR al doppler pulsato

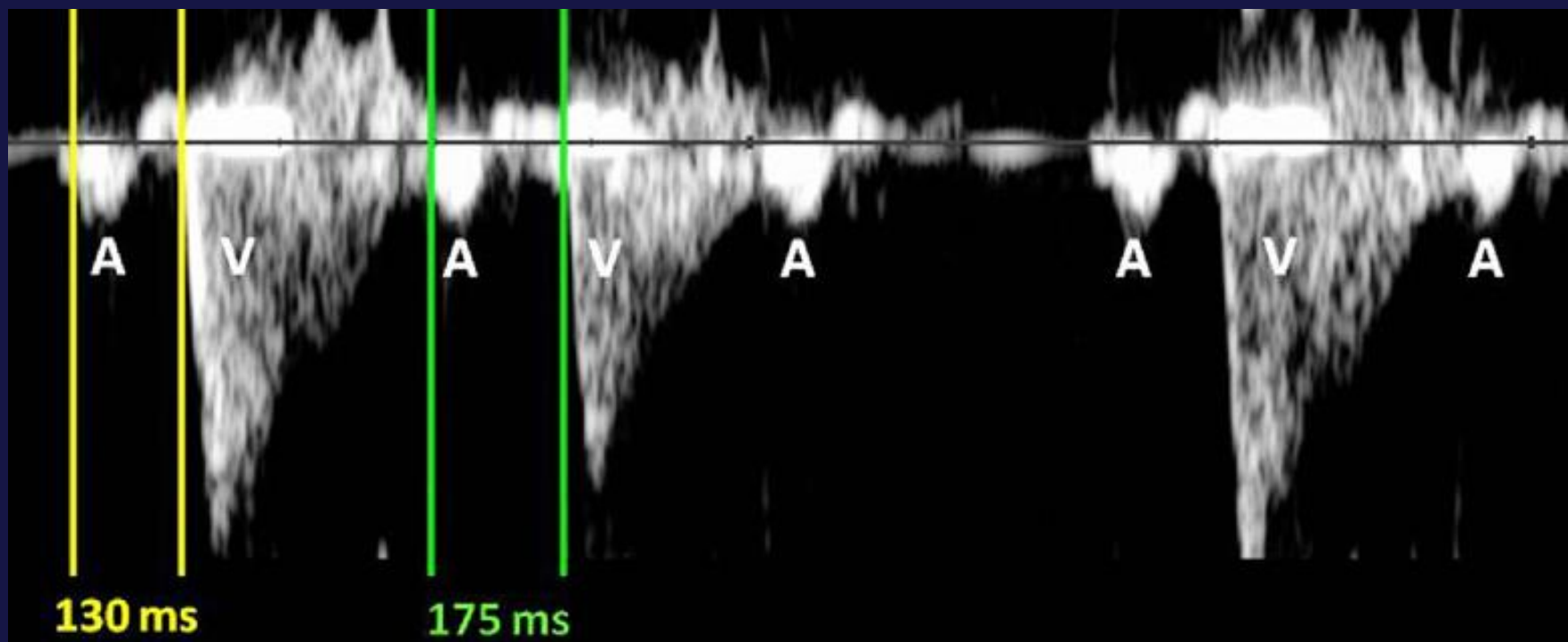
Il volume campione si posiziona in ventricolo sinistro, alla giunzione tra il lembo anteriore della mitrale ed il tratto di efflusso sinistro

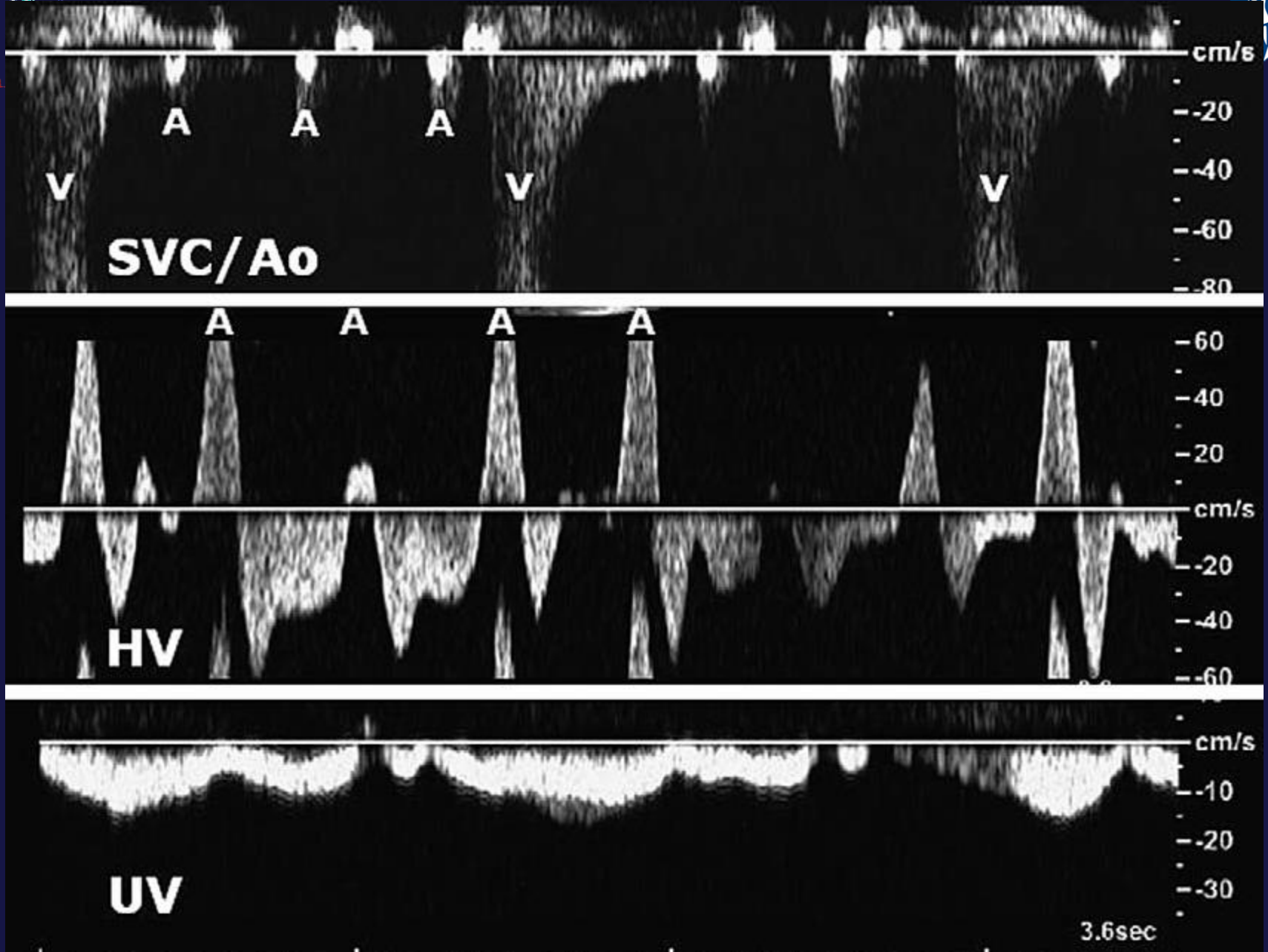


Calcolo dell'intervallo PR al doppler pulsato



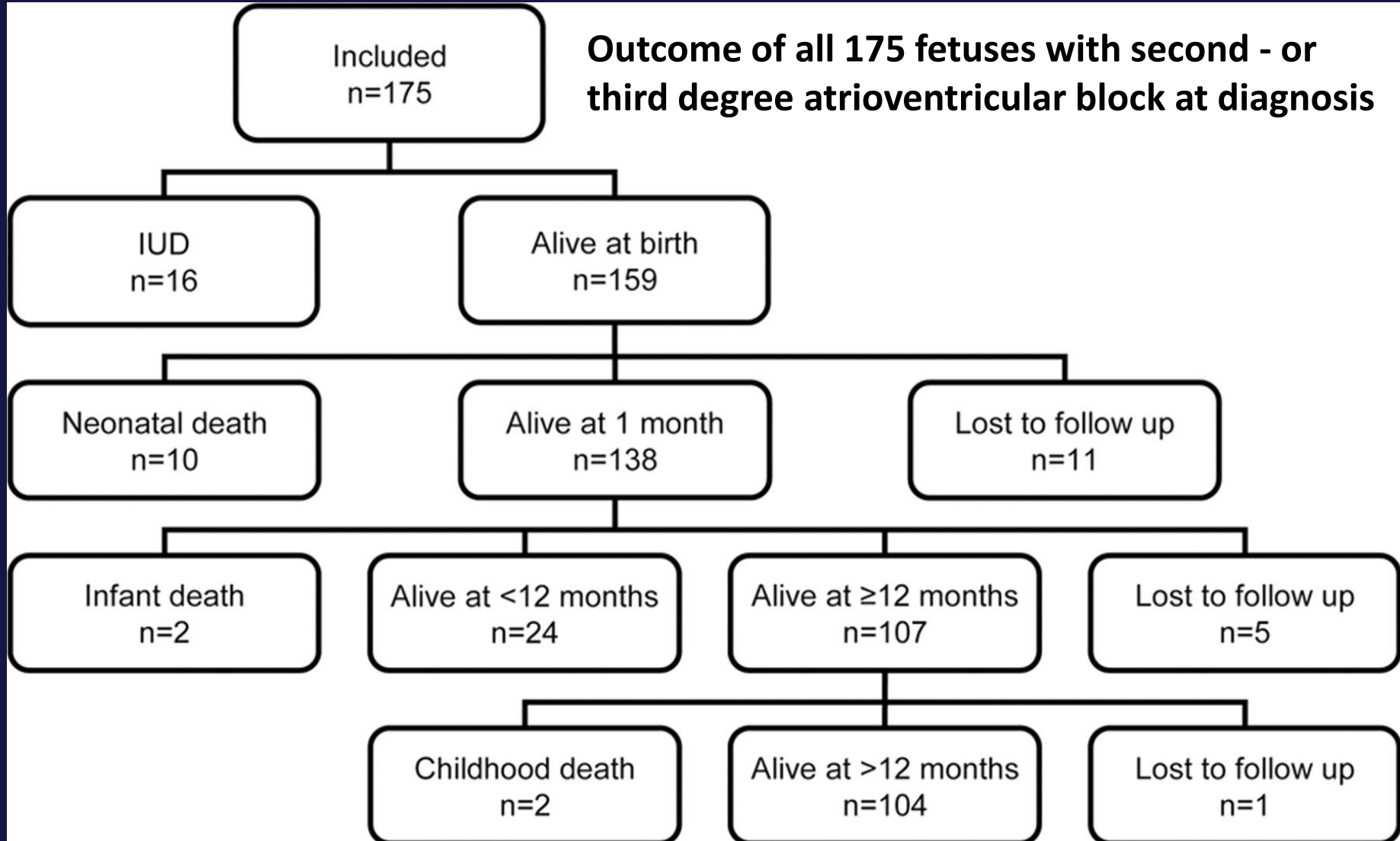
BAV di 2° grado tipo mobitz 1





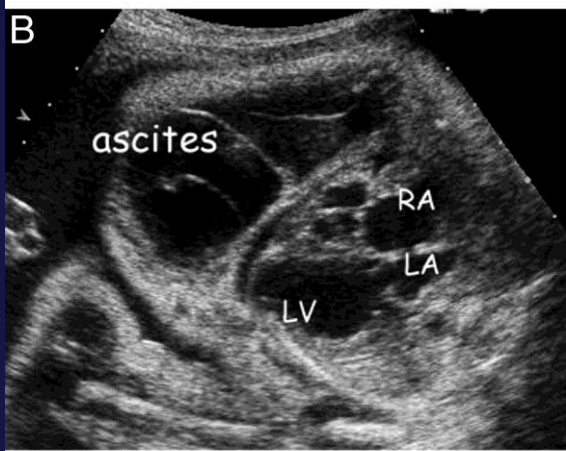
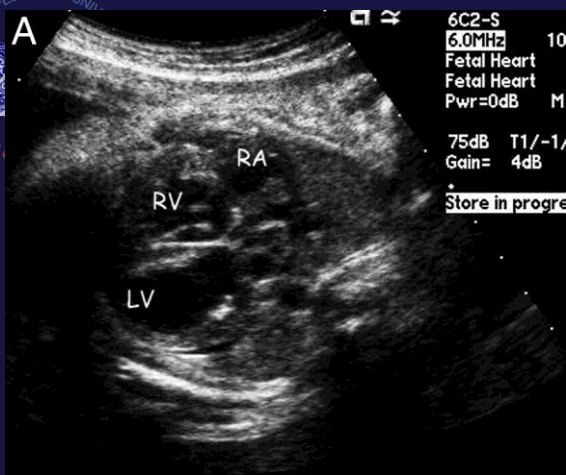
Isolated Atrioventricular Block in the Fetus

A Retrospective, Multinational, Multicenter Study of 175 Patients



Conclusions

- ***Risk factors associated with a poor outcome were gestation 20 weeks, ventricular rate 50 bpm, hydrops, and impaired left ventricular function.***
- **No significant effect of treatment with fluorinated corticosteroids was seen.**



Use of Intravenous Gamma Globulin and Corticosteroids in the Treatment of Maternal Autoantibody-Mediated Cardiomyopathy

(J Am Coll Cardiol 2011;57:715-23)

Methods

We reviewed the clinical records and echocardiograms of 20 affected patients encountered in our institutions and treated with IVIG and corticosteroids from 1998 to 2009.

Conclusions

- Treatment of maternal autoantibody-mediated fetal cardiomyopathy/endocardial fibroelastosis with IVIG and corticosteroids potentially improves the outcome of affected fetuses.
- Further studies are needed to determine the optimal dose and timing of IVIG administration.

Score cardiovascolare

	Normal, 2 Points	-1 Point	-2 Points
Hydrops	None	Ascites or pleural effusion or pericardial effusion	Skin edema
Venous Doppler (Umbilical vein and ductus venosus)	 UV DV	 UV DV	 UV pulsations DV
Heart size (heart area/ chest area)	>0.20 and ≤ 0.35	$0.35-0.50$	>0.50 or <0.20
Cardiac function	Normal TV and MV RV/LV FS >0.28 Biphasic diastolic filling	Holosystolic TR or RV/LV FS <0.28	Holosystolic MR or TR $dP/dt < 400$ or monophasic filling
Arterial Doppler (umbilical artery)	 UA	 UA (AEDV)	 UA (REDV)

AHA Scientific Statement

Diagnosis and Treatment of Fetal Cardiac Disease A Scientific Statement From the American Heart Association

Circulation May 27, 2014

In utero management of AV block

AV block	Immune mediated (SSA/SSB antibody)	Observation	I/A	Structurally normal heart May have concomitant EFE or myocardial or valvar dysfunction
		Dexamethasone For second-degree block or first-degree block with findings of cardiac inflammation	IIb/B	Note: for idiopathic AV block or AV block resulting from damage to a normal AV node (ie, SSA/SSB antibody negative block), observation only, dexamethasone not recommended
		For CHB as prevention for death or cardiomyopathy	IIb/B	
		IVIg (note: IVIg as prophylaxis is not recommended)	IIb/C	
		Sympathomimetics for rate <55 bpm or higher rates with associated cardiac dysfunction or hydrops	IIa/C	

Conclusioni

L'esposizione fetale ad anticorpi materni anti-SSA/Ro o anti-SSB/La (o entrambi) produce un rischio di sviluppare BAV completo nel 2-5% dei casi con rischio di morte intrauterina sino al 30 %

- Età alla diagnosi: 18-24 settimane
- Sopravvivenza: 75 %
- Fattori prognostici sfavorevoli: Fc <55 bpm, fibroelastosi endocardica, disfunzione miocardica, idrope fetale
- La valutazione del feto con BAV deve includere controlli seriatì della Fc (settimanali), della funzione cardiaca, del benessere fetale.

Conclusioni 2

- **L'uso di steroidi e, recentemente, di immunoglobuline è controverso**
- **Possibile beneficio degli steroidi in BAV di I e II grado e in caso di idrope**
- **L'uso di simpaticomimetici come la terbutalina aumenta la Fc del 10-15%, ma senza significativo impatto sulla sopravvivenza**
- **La pianificazione del parto deve essere basata sul grado di benessere fetale e di disfunzione cardiaca**
- **In caso di idrope fetale > 34 settimane vi è indicazione al cesareo ed all'impianto di PM**



Grazie per l'attenzione!!!