

KAZUISTIKA

KONGENITÁLNA SRDCOVÁ BLOKÁDA DIEŤAŤA MATKY S PRIMÁRNYM SJÖGRENOVÝM SYNDRÓMOM

D. MIČEKOVÁ, J. ROVENSKÝ, I. RYBÁR, V. BOŠÁK, L. CEBECAUER

CONGENITAL HEART BLOCK IN A CHILD WHOSE MOTHER SUFFERS FROM PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Súhrn

Kongenitálna srdcová blokáda (CHB) je závažné poškodenie srdca, s ktorým sa stretávajú u detí matiek so systémovými chorobami spojiva, hlavne systémovým lupus erythematosus a Sjögrenovým syndrómom. Pri oboch ochoreniach sú prítomné protilátky typu SS-A/Ro a/alebo SS-B/La. V našom súbore vyše 250 pacientok so Sjögrenovým syndrómom sme zachytili dosiaľ dve deti s kongenitálnou srdcovou blokádou. V oboch prípadoch sa diagnóza matky určila až na základe ochorenia dieťaťa a ochorenie matky prebiehalo viac rokov subklinicky. U 17-ročného dievčaťa s kongenitálnou srdcovou blokádou matky s primárnym Sjögrenovým syndrómom prezentovanom v tejto kazuistike sa navyše nachádzajú protilátky typu SS-A/Ro i SS-B/La, zatiaľ bez dokázateľného zápalového reumatického ochorenia. V súlade s nálezmi z literatúry možno predpokladať zvýšené riziko rozvoja systémového ochorenia spojiva. Včasná diagnostika primárneho Sjögrenovho syndrómu u mladých pacientok nás vedie k potrebe monitorovania týchto žien hlavne z hľadiska možných tehotností s rizikom rozvoja CHB u ich detí.

Kľúčové slová: kongenitálna srdcová blokáda, Sjögrenov syndróm, protilátky SS-A/Ro, protilátky SS-B/La.

Summary

Congenital heart block (CHB) is a serious damage of the heart encountered in children whose mothers suffer from systemic connective tissue diseases, particularly systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. In both diseases, type SS-A/Ro and/or SS-B/La antibodies are present. In our series of more than 250 female patients with Sjögren's syndrome, congenital heart block was established in two children so far. In both cases the disease of the mother had a sub-clinical course and was diagnosed only on the basis of the child's disease. In a 17-year-old girl with congenital heart block and primary Sjögren's syndrome in the mother, whose case is presented in this report, both type SS-A/Ro and SS-B/La antibodies were determined, yet so far inflammatory rheumatic disease has not been established. In keeping with the literature, an increased risk of systemic connective tissue disease can be presumed. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome in young female patients calls for continuous monitoring, especially with regard to potential pregnancies and the risk CHB in their children.

Key words: congenital heart block, Sjögren's syndrome, SS-A/Ro antibodies, SS-B/La antibodies.

ÚVOD

Kongenitálna srdcová blokáda bez kardiálnej malformácie tvorí súčasť neonatálneho lupus erythematosus (NLE), ktorý zahŕňa kožné a príležitostne pečeneové a krvné abnormality (12). Na rozdiel od iných manifestácií NLE-syndrómu, ktoré sú väčšinou mierne a ustúpia do šiestich me-

INTRODUCTION

Congenital heart block without cardiac malformation is one of the features of neonatal lupus erythematosus (NLE), involving skin and sometimes liver and blood abnormalities (12). In contradistinction to other manifestation of the NLE syndrome, which are mostly mild and disappear within

siacov po pôrode, kongenitálna srdcová blokáda (congenital heart block — CHB) je trvalou a závažnou komplikáciou. Podľa všeobecne akceptovanej teórie spôsobujú CHB maternálne protilátky typu SS-A/Ro a/alebo SS-B/La, ktoré prechádzajú placentou počas druhého trimestra gravidity, viažu sa na fetálny srdcový prevodový systém a vyvolávajú jeho zápalové tkanivové poškodenie (4). Oba typy protilátok sa vyskytujú pri systémových chorobách spojiva. Protilátky SS-A/Ro sa vyskytujú pri systémovej lupus erythematosus v 30–50 %, primárnom Sjögrenovom syndróme v 50–80 %, subakútnom kožnom lupus erythematosus (SCLE) v 60 %, pri reumatoidnej artritíde v 3–5 %. Ide o najčastejšie protilátky proti ribonukleoproteínu pri systémových chorobách spojiva.

Ochorenie matky, hlavne Sjögrenov syndróm, môže prebiehať subklinicky a až narodenie dieťaťa s uvedeným poškodením môže upozorniť na potrebu dôkladného vyšetrenia matky (8).

Aj v našom súbore pacientok s diagnózou primárneho Sjögrenovho syndrómu sme zachytili dieťa s kongenitálnou srdcovou blokádou, kde sa diagnóza matky určila až na upozornenie kardiológa. Rybár (19) referoval roku 1993 o podobnom prípade matky s príznakmi sicca syndrómu v anamnéze, ktorá 2 roky pred vzplanutím a diagnostikovaním autoimunitnej choroby — systémového lupus erythematosus so sekundárnym Sjögrenovým syndrómom porodila dieťa s kongenitálnou AV-blokádou III. stupňa.

VLASTNÉ POZOROVANIE

Do reumatologickej ambulancie VÚRCH prišla 44-ročná pacientka (FM 51) matka 17-ročného dieťaťa s kongenitálnou srdcovou blokádou.

Z anamnézy matky: RA: 21-ročný syn zdravý, 17-ročná dcéra liečená pre kongenitálnu srdcovú blokádu III. stupňa. OA: tonzilektómia 1960, cholecystektómia 1978. GA: prvý pôrod 1975, druhý pôrod 1979. TO: 1976 prvýkrát opuch veľkých slinných žliaz. Pacientka nemala výraznejší subjektívny pocit nedostatku slín a slz až do roku 1995. Vtedy sa opakovane objavili opuchy slinných žliaz, pocit suchosti v ústach, potreba zapíjať jedlo, pocit nedostatku slín. Súčasne mala pocit nedostatku slz, rezanie a pálenie v očiach, pocit cudzieho telesa v oku, nahromadenie vláknitej sekrécie pri vnútornom očnom kútiku. Boli vyznačené príznaky Raynaudovho fenoménu. Príznaky kožnej vaskulitídy neboli. Vyskytli sa dysfagické ťažkosti. Opuchy kĺbov neprítomné. Vlasy nepadajú. Intolerancia slnka, s provokáciou solárneho erytému. Z laboratórnych vyšetrení: FW: 78/h, KO: Hb 135 g/dl, Ery 4,1·10¹²/l, HTK 39 %, Le 4,6·10⁹/l, Tr 322·10¹²/l, moč+sediment: negatívny, urea: 3,79 mmol/l, kreatinín 53,9 µmol/l, AST 0,34 µkat/l, ALT 0,31 µkat/l, GMT 0,29 µkat/l, ALP 0,94 µkat/l, LDH 3,65 µkat/l, CK

six months after birth, congenital heart block (CHB) is a severe and persisting complication. According to the generally accepted theory, CHB is caused by maternal antibodies of the SS-A/Ro and/or SS-B/La type, which pass the placental barrier in the second trimester of gestation, bind to the fetal conductive system of the heart and induce inflammatory tissue damage (4). Both antibody types occur in systemic connective tissue diseases. SS-A/Ro antibodies are present in 30–50% of patients with systemic lupus erythematosus, in 50–80% with primary Sjögren's syndrome, in 60% of patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE), and in 3–5 % with rheumatoid arthritis. It is the most frequently occurring antibody to ribonucleoprotein in systemic connective tissue disorders.

The disease of the mother, particularly if she is suffering from Sjögren's syndrome, can take a subclinical course and it may be only the birth of a child with the given defect that reveals the need of a thorough examination of the mother (8).

In our series of patients with primary Sjögren's syndrome, the diagnosis of a mother was set up only after the cardiologist had diagnosed CHB in the child. In 1993 Rybár (19) reported the case of a mother with a history of sicca syndrome manifestation who had given birth to a child with congenital third degree AV block two years before the outbreak of her immune disease was diagnosed as systemic lupus erythematosus with secondary Sjögren's syndrome.

PATIENTS AND METHODS

A 44-year-old patient (FM 51), mother of a 17-year-old girl with congenital heart block, was referred to the outpatient department of the Research Institute of Rheumatology.

Data from the history of the mother: FH: 21-year-old son healthy, 17-year-old daughter treated for congenital third degree heart block. SH: tonsillectomy in 1960, cholecystectomy in 1978. GH: first delivery in 1975, second delivery in 1979. PC: edema of the large salivary glands was first observed in 1976. Till 1995 the patient did not experience a marked deficiency of saliva and tears. In this year edema of the salivary glands reappeared and the patient suffered from xerostomia. Simultaneously, she complained of deficient lacrimation, stinging and burning eyes, feeling of a foreign body in the eye, accumulation of fibrous secretion in the inner corner of the eye. Manifestation of Raynaud's phenomenon were observed. Signs of cutaneous vasculitis were not present. The patient suffers from dysphagia. Edema of joints not present. No hair loss. Intolerance of sun, solar erythema. Some laboratory findings: FW 78/h. Hematologic findings: Hb 135 g/dl, Er 4.1x10¹²/l, Hct 39 %, Le 4.6x10⁹/l, PLT 322x10¹²/l. Urinalysis normal. Urea: 3.79

1,53 μ kat/l, ceruloplazmín 0,200 g/l, ELFO: celkové bielkoviny 83,0, albumíny 47,0, alfa₁-globulíny 2,7, alfa₂-globulíny 6,2, betaglobulíny, gamaglobulíny 16,5 g/l. LFT/RF 1:2560, HT/RF 1:7, ANA/IFT negatívne, LE-test negatívny, antiDNP negatívne, antiDNA negatívne, antiENA: SS-A/Ro+SS-B/La, HLA A 24, B 51, 18, Cw 5, w1, DR 15, 17, DQ2, DQ6, očné vyšetrenie: Schirmerov test: 0,3 cm/5 min o.dx, 0,5 cm/5 min o.sin, farbenie fluoresceínom pozitívne, "break-up time" pozitívny. Záver očného vyšetrenia: typický obraz suchej keratokonjunktivitídy, sialografia: typický sialografický nález mnohopočetných sialektázií, gamagrafia slinných žliaz: nález potvrdzuje diagnózu Sjögrenovho syndrómu, biopsia dolnej pery: obraz lymfocytárnej infiltrácie s fókusovým skóre viac ako 2, funkčné pľúcne vyšetrenie v norme, termografia: porucha akralnej cirkulácie.

Ide o pacientku s primárnym Sjögrenovým syndrómom s typickým očným a ústnym nálezom. Očné vyšetrenie potvrdilo nález suchej keratokonjunktivitídy. Výsledky vyšetrenia slinných žliaz, včítane sialografie, gamagrafie a biopsie dolnej pery sú typické pre Sjögrenov syndróm. V laboratórnom náleze je popri vyššej humorálnej aktivite prítomná typická protilátková aktivita v zmysle positivity reumatoidných faktorov, ako aj positivity protilátok proti extrahovateľným nukleárnym antigénom typu SS-A/Ro i SS-B/La. Pacientka spĺňa kritériá primárneho Sjögrenovho syndrómu (Vitali, 1996).

Predpokladaný začiatok ochorenia možno datovať do obdobia prvého opuchu slinných žliaz roku 1976 pred druhým pôrodom.

Z anamnézy dieťaťa (FE 79): RA: matke diagnostikovaný 1996 primárny Sjögrenov syndróm. OA: dieťa z druhej gravidity, pôrod načas, spontánne, 2850 g, 48 cm. Pred pôrodom intermitentne arytmia plodu. Týždeň po pôrode diagnostikovaná AV-blokáda III. stupňa. Odvtedy dieťa v starostlivosti kardiológa. Záver posledného kardiologického vyšetrenia vo veku 17 rokov: pomalá frekvencia akcie srdca, občasné komorové extrasystoly, slabá ovplyvniteľnosť vágotonickými podnetmi. Vágolýza atropínom, ako aj ergometria ukázali dobrú schopnosť AV uzla akcelerovať adekvátnu odpoveď. Holterovým monitorovaním sa nezistili známky dysfunkcie AV uzla v podobe asystolických páуз. TO: z reumatologického hľadiska bez ťažkostí. Pociť nedostatku slín a slz nemá. Bez pocitu cudzieho telesa v oku. Dysfágické ťažkosti nemá. Opuchy slinných žliaz nikdy neboli. Opuchy kĺbov nikdy nepozorovala. Kožné eflorescencie neprítomné. Tráviace ťažkosti nemá. Tolerancia slnka dobrá. Známky Raynaudovho fenoménu neprítomné. Vlasý nepadajú. Z vyšetrení: FW 12/h. KO: Hb: 139 g/dl, Ery: $4,42 \cdot 10^{12}/l$, Ht 40 %, Le $10,1 \cdot 10^9/l$, Tr $413 \cdot 10^{12}/l$, ELFO bielkovín: celkové bielkoviny: 76,3, albumíny 43,1, alfa₁-globulíny 2,8, alfa₂-globulíny 6,7, betaglobulíny 9,0, gamaglobulíny 14,7 g/l, LFT/RF neg., HT/RF neg., ANA neg., antiDNP neg., antiDNA neg., anti-

mmol/l, creatinine 53.9 μ mol/l, AST 0.34 μ kat/l, ALT 0.31 μ kat/l, GMT 0.29 μ kat/l, LDH 3.65 μ kat/l, CK 1.53 μ kat/l ceruloplasmin 0.200 g/l. Total proteins 83.0, albumins 47.0, alpha 1 globulins 2.7, alpha 2 globulins 6.2, beta globulins, gamma globulins 16.5 g/l. LFT/RF 1:2560, HT/RF 1:7, ANA/IFT negat., LE test neat., antiDNP negat., antiDNA negat., antiENA: SS-A/Ro + SS-B/La, HLA A 24, B 51 18, Cw 5, w1, DR 15, 17, DQ2, DQ6. Ophthalmologic examination: Schirmer's test: 0.3 cm/5 min o.dx., 0.5 cm/5 min o.sin., fluorescein staining positive, break-up time positive. Conclusion: typical picture of keratoconjunctivitis sicca. Sialography: typical sialographic finding of numerous sialectasias. Gammagraphy of salivary glands: confirmation of the diagnosis of Sjögren's syndrome. Lower lip biopsy: lymphocytic infiltration with a focus score above 2. Functional examination of the lung: NAD. Thermography: deranged acrocirculation.

The patient suffers from primary Sjögren's syndrome with typical ophthalmologic and oral findings. Ophthalmologic examination confirmed the finding of keratoconjunctivitis sicca. Examination of the salivary glands, including sialography, gammagraphy and lower lip biopsy yielded findings typical of Sjögren's syndrome. Besides increased humoral activity, laboratory findings showed typical antibody activity concerning positivity of rheumatoid factors as well as positivity of antibodies to type SS-A/Ro and SS-B/La extractable nuclear antigens. The patient was found to meet the criteria of primary Sjögren's syndrome (24).

The suggested onset of disease may be dated back to the period of the first appearance of salivary gland edema, i.e. before the second delivery.

Data from the history of the child (FE 79): FA: primary Sjögren's syndrome diagnosed in the mother in 1966. SH: child born of second pregnancy, full term, spontaneous delivery; b.w. 2850 g, b.l 48 cm. Before birth intermittent arrhythmia, one week after birth third degree AV block diagnosed. The child has been under the care of cardiologist ever since. Conclusion of the last cardiological examination, patient aged 17 y.: slow heart rate, sporadic ventricular extra systole, poor responsiveness to vagotonic stimuli. Atropine-induced vagolysis as well as ergometry showed the AV node well able to accelerate an adequate response. Holter monitoring did not show signs of AV node dysfunction as to asystolic pauses. PC: no rheumatologic complaints. No salivary or lacrimal deficiency. No sensation of foreign body in the eye. No dysphagia. No edema of salivary glands. No edema of joints. No skin lesions. Does not suffer from indigestion. Sun well tolerated. Signs of Raynaud's phenomenon absent. No hair loss. Some laboratory findings: FW 12/h. Hematology: Hb: 139 g/dl, Er: $4.42 \times 10^{12}/l$, Hct 39 %, Le $10.1 \times 10^9/l$, PLT $413 \times 10^3/l$. Total proteins 76.3, albumins 43.1, alpha 1 globulins 2.8, alpha 2 globulins 6.7, beta globulins 9.0, gamma globulins 14.7 g/l. LFT/RF neg., HT/RF neg.,

ENA SS-A/Ro+SS-B/La, IgG 18,23 mg/ml, IgA 3,36 mg/ml, IgM 3,4 mg/ml, CIK/PEG/IKEM 37 j, HLA: A 24, A 9, B 51, B 44, Cw 1, Cw 4, DR 15, DR 4, DQ 6, DQ 9, Schirmerov test: negatívny, farbenie fluoresceínom negatívne, očný nález nepotvrdzuje obraz suchej keratokonjunktivitídy, sialometria: negatívna.

U dieťaťa matky s primárnym Sjögrenovým syndrómom sa vyskytuje kongenitálna srdcova blokáda (CHB) III. stupňa. V laboratórnom náleze sú protilátky proti extrahovateľným nukleárnym antigénom typu SS-A/Ro i SS-B/La, podobne ako u matky. Aj keď možno predpokladať, že uvedený typ protilátok je v priamej súvislosti s rozvojom ochorenia, ich prítomnosť býva však len tesne po pôrode. Pozitivita týchto protilátok u dospievajúceho dieťaťa poukazuje na potrebu sledovania z pohľadu možného rozvoja systémového ochorenia spojiva, ktorého kritériá pacientka zatiaľ nesplňa.

DISKUSIA

Takmer pred 100 rokmi Morquio (15) ako prvý opísal zriedkavý defekt — izolovanú srdcovú blokádu (CHB). Roku 1928 Aylward (1) referoval o prítomnosti CHB u dvoch detí, ktorých matky mali "Mikuliczovu chorobu". Tieto zaujímavé klinické pozorovania boli v 70. rokoch doplnené o pozorovania výskytu tohto ochorenia u detí matiek so systémovými ochoreniami spojiva (14, 6, 26) a nálezom, že materské séra obsahovali protilátky typu SS-A/Ro a SS-B/La (21, 11). V súčasnosti sa CHB hodnotí ako model pasívne akvizovaného autoimunitného ochorenia, pri ktorom imunitné abnormality matky vedú k produkcii protilátok, ktoré prechádzajú placentou a poškodzujú vyvíjajúci sa plod. Súčasne boli opísané aj iné neonatálne abnormality postihujúce kožu, pečeň, ktoré sú vo vzťahu s produkciou SS-A/Ro a SS-B/La protilátok u matky a ktoré sa sumárne označujú ako neonatálny lupus. Názov NLE sa zvolil, pretože kožné zmeny u novorodenca pripomínajú nález pri systémovom lupus erythematosus (9, 16). Na rozdiel od extrakardiálnych manifestácií, ktoré sú prechodné a väčšinou miznú do 6 mesiacov spolu so zmiznutím materských protilátok, CHB je ireverzibilný.

Údaje o špecificite protilátok, ktoré sú vo vzťahu s rozvojom CHB, sú rôzne. Prvé správy hovorili hlavne o protilátkach typu SS-A/Ro (21, 23). Novšie štúdie poukázali i na možnú účasť protilátok typu SS-B/La v patogenéze CHB (3, 20, 18, 22). Ľudský SS-A/Ro komplex obsahuje 2 zložky, 52-kd a 60-kd proteín, ktoré sú imunologicky rozdielne. SS-B/La antigén je 48-kd nukleárový proteín. Ako rizikové pre rozvoj CHB sa označili 48-kd SS-B/La a 52-kd SS-A/Ro (18, 4).

Dôležité je pripomenúť, že ochorenie matky nemusí byť v čase tehotnosti klinicky manifestné a až narodenie dieťa-

ANA neg., antiDNP neg., antiDNA neg., antiENA SS-A/Ro + SS-B/La, IgG 18,23 mg/ml, IgA 3,36 mg/ml, IgM 3,4 mg/ml, CIK/PEG/IKEM 37 J. HLA: A24, A9, B 51, B 44, Cw 1, Cw 4, DR 15, DR 4, DQ 4, DQ 6, DQ 9. Schirmer's test negative, fluorescein staining negative, ophthalmological finding does not confirm keratoconjunctivitis. Sialometry negative.

The child of the mother with primary Sjögren's syndrome has third degree congenital heart block (CHB). Laboratory findings show the presence of antibodies to type SS-A/Ro + SS-B/La extractable nuclear antigens, similarly as in the mother. Although the given antibody type can be presumed to be directly associated with the development of the disease, yet its presence is usually observed only closely after birth. Positivity of these antibodies in the adolescent girl calls for monitoring a potential development of systemic connective tissue disorder, whose criteria the patient does not meet so far.

DISCUSSION

Almost 100 years ago, Morquio (15) was the first to describe a rare defect — isolated heart block (CHB). In 1928 Aylward (1) reported on two children with CHB whose mothers suffered from Mikulicz's disease. In the 70s, these interesting clinical observations were supplemented by reports on the presence of the disease in children of mothers with systemic connective tissue disorders (14, 6, 26) and with the finding that the maternal sera had type SS-A/Ro and SS-B/La antibodies (21, 11). Currently CHB is considered a model of passively acquired autoimmune disease, in which immune abnormalities in the mother result in the production of antibodies that pass the placenta and damage the developing fetus. In relation to maternal production of SS-A/Ro and SS-B/La antibodies, also other neonatal abnormalities affecting the skin and liver have been described and referred to as neonatal lupus. The term neonatal lupus erythematosus (NLE) was coined in the light of cutaneous changes in the newborn resembling the finding of lupus erythematosus (9, 16). In contrast to the extracardiac manifestation, which are temporary and mostly disappear within six months along with the disappearance of maternal antibodies, CHB is irreversible.

The specificity of antibodies related to the development of CHB is a controversial issue. The first reports mentioned primarily antibodies of the SS-A/Ro type (21, 23). Recent studies implicated also type SS-B/La antibodies in CHB pathogenesis (3, 20, 18, 22). The human SS-B/La complex consist of two constituents, i.e. 52-kd and 60-kd protein, which are immunologically different. SS-B/La antigen is a 48-kd nuclear protein. The presence of 48-kd SS-B/La

ta s CHB môže viesť k pátraniu po možných príčinách uvedenej poruchy. Zaujímavá je práca Julkunena a spol. (8), ktorí sledovali osudy matiek 33 detí s CHB narodených v rokoch 1956–1991. Predominantným autoimunitným ochorením matiek detí s CHB bol subklinický primárny Sjögrenov syndróm. Podobne v práci Brucata a spol. (2), ktorí sledovali matky 16 detí s CHB, boli pred pôrodom sa známky systémového ochorenia spojiva vyskytli len u 1 pacientky a u nasledujúcich 15 sa až neskôr diagnostikovalo ochorenie typu Sjögrenovho syndrómu. Všetky matky boli SS-A/Ro pozitívne a u 9 bola i SS-B/La pozitívna.

Aj u našej pacientky sa ochorenie diagnostikovalo až po 17 rokoch po narodení dieťaťa. Podrobná anamnéza poukázala na to, že predpokladaný začiatok ochorenia môžeme datovať do obdobia medzi narodením zdravého dieťaťa a druhého dieťaťa s CHB. Opuch slinnej žľazy, ktorý bol prítomný v tom období, býva často prvým príznakom ochorenia. Treba uviesť, že v čase tehotnosti pacientky neboli k dispozícii testy na určenie SS-A/Ro a SS-B/La protilátok. Z hľadiska našej kazuistiky je však zaujímavá prítomnosť protilátok oboch skupín, teda SS-A/Ro i SS-B/La, u dieťaťa s CHB. Udávaný výskyt protilátok u detí s neonatálnym lupus erythematosus a rozvojom CHB sa udáva do pol roka od narodenia. Prítomnosť oboch typov protilátok skôr poukazuje na možný rozvoj systémového ochorenia spojiva u pacientky s CHB. Komplexným vyšetrením so špeciálnym zameraním na možný rozvoj Sjögrenovho syndrómu sme toto ochorenie nemohli dosiaľ potvrdiť a pacientku bude potrebné z tohto hľadiska ďalej sledovať. V literatúre možno nájsť niekoľko kazuistík (17, 14, 7, 25, 10, 2) poukazujúcich práve na možnosť zvýšeného rizika rozvoja systémového ochorenia spojiva v dospelosti u detí s CHB.

Včasná diagnostika i subklinických foriem primárneho Sjögrenovho syndrómu u mladších pacientok nám kladie nové otázky o možných tehotnostiach týchto žien. Pôvodne sa ochorenie opisovalo ako ochorenie žien hlavne po reprodukčnom období. Naše vlastné skúsenosti založené na súbore viac ako 250 žien s primárnym Sjögrenovým syndrómom poukazujú na to, že vekové rozloženie súboru nezodpovedá pôvodnej predstave o chorobe starších žien. Hlavne u mladých pacientok v reprodukčnom období sa často stretávame s vysokou klinickou a humorálnou aktivitou a vysokými titrami SS-A/Ro a SS-B/La protilátok.

Aj keď výskyt týchto protilátok je rizikovým faktorom rozvoja CHB, len u malého percenta detí takýchto matiek dôjde k rozvoju CHB (13). No aj toto malé percento rozvoja takého závažného ochorenia dieťaťa, akým je CHB, nás vedie k dôslednému sledovaniu týchto rizikových pacientok, prípadne k monitorovaniu prípravy na tehotnosť liečbou zameranou na potlačenie protilátkovej aktivity, príp. odstránenie protilátok plazmaferézou. V prípade reálnej tehotnosti je potrebná úzka spolupráca s gynekológom a detským kardiológom už v čase tehotnosti.

and 52-kd SS-A/Ro is considered as risk factor for the development of CHB (18, 4).

It is noteworthy that the mother's disease need not be clinically manifest during pregnancy, and it is the birth of a child with CHB that induces the search for potential causes of the disorder. An interesting paper was presented by Julkunen et al. (8) who followed up mothers of 33 children with CHB born over the years 1956–91. The predominant autoimmune disease of these mothers whose children suffered from CHB was subclinical primary Sjögren's syndrome. Similarly, Brucata et al. (2) reported that in a series of 16 children with CHB, signs of systemic connective tissue disorder were present only in one mother before delivery and in the other 15 mothers disease of the type of Sjögren's syndrome was diagnosed only later on. All the mothers were SS-A/Ro positive and 9 of them were also SS-B/La positive.

In the patient reported on in this paper, the disease was diagnosed as late as 17 years after she had given birth to the child with CHB. Detailed history indicates the presumed onset of the disease to date back to the period between the birth of a healthy child and the birth of her second child born with CHB. Edema of the salivary gland, which appeared in the given period, has frequently been observed as the first manifestation of the disease. It is to be noted, however, that at the time of the patient's pregnancy tests for the determination of SS-A/Ro and SS-B/La antibodies were not available. Another finding appears to be interesting in the light of our case report, namely the presence of both groups of antibodies, SS-A/Ro and SS-B/La, in the child with CHB. These antibodies were reported to be present up to half a year after birth in children with neonatal lupus erythematosus and development of CHB. In our patient with CHB, the presence of both antibody types at the age of 17 years may suggest the development of systemic connective tissue disorder. Complex examination specially targeted at a potential development of Sjögren's syndrome, has so far failed to confirm the disease and the patient will have to be constantly monitored. The literature provides several case reports (17, 14, 7, 25, 10, 2) highlighting the possibility of an increased risk for children with CHB to develop systemic connective tissue disorder.

Early diagnosis even of subclinical forms of primary Sjögren's syndrome in young female patients poses new questions concerning potential pregnancies in these women. Originally the disease used to be described as affecting mostly women past their child-bearing age. Our experience based on the study of a series of more than 250 women with primary Sjögren's syndrome reveals an age distribution not in keeping with the originally considered affection of elderly women. It was particularly in young patients of reproductive age that we observed high clinical and humoral activity and high titers of SS-A/Ro and SS-B/La antibodies.

ZÁVER

Kongenitálna srdcová blokáda (CHB) je závažné poškodenie srdca, s ktorým sa stretávajú u detí matiek so systémovými chorobami spojiva, hlavne systémovým lupus erythematosus a Sjögrenovým syndrómom. Pri oboch ochoreniach sa vyskytujú protilátky typu SS-A/Ro a/alebo SS-B/La. V našom súbore vyše 250 pacientok so Sjögrenovým syndrómom sme zachytili dosiaľ dve deti s kongenitálnou srdcovou blokádou. V oboch prípadoch sa diagnóza matky určila až na základe ochorenia dieťaťa a ochorenie prebiehalo viac rokov subklinicky. U 17-ročného dieťaťa s kongenitálnou srdcovou blokádou matky s primárnym Sjögrenovým syndrómom prezentovanom v tejto kazuistike sa navyše vyskytovali protilátky typu SS-A/Ro i SS-B/La, zatiaľ bez dokázateľného zápalového reumatického ochorenia. V súlade s nálezmi z literatúry možno predpokladať zvýšené riziko rozvoja systémového ochorenia spojiva. Včasná diagnostika primárneho Sjögrenovho syndrómu u mladých pacientok nás vedie k potrebe monitorovania týchto žien, hlavne z pohľadu možných tehotností s rizikom rozvoja CHB u ich detí.

LITERATÚRA

1. Aylward, R.D.: Congenital heart-block. *Brit Med J*, 1, 1928, s. 943.
2. Brucato, A., Franceschini, F., Gasparini, M., deJuli, E., Ferraro, G., Quinzanini, M., Vignati, G., Bortolon, C., Ghessi, A., Pozzoli, R., Mas-sari, D.: Isolated congenital complete heart block: Long-term outcome of mothers, maternal antibody specificity and immunogenetic background. *J Rheumatol*, 22, 1995, s. 533—540.
3. Buyon, J.P., Swersky, S.H., Fox, H.E., Bierman F.Z., Winchester, R.: Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus: experience of a woman with predominance of SS-B/La antibodies. *Arthr Rheum*, 30, 1987, s. 144-149.
4. Buyon, J.P., Ben-Chetrit, E., Karp, S.W., Roubey, R.A., Pompeo, L., Reeves, W.H., Tan, E.M., Winchester, R.: Acquired congenital heart block: pattern of maternal antibody response to biochemically defined antigens of the SS-A /Ro - SS-B/La in neonatal lupus. *J Clin Invest*, 84, 1989, s. 627—634.
5. Buyon, J.P., Winchester, R., Hochberg, M.: Congenital complete heart block: a human model of passively acquired autoimmune injury. *Arthr Rheum*, 33, 1990, s. 609—614.
6. Chameides, L., Truex, R.C., Vetter, V., Raskind, W.J., Galioto, F.M., Noonan, J.A.: Association of maternal systemic lupus erythematosus with congenital complete heart block. *New Engl J Med*, 297, 1977, s. 1204—1207.
7. Esscher, E., Scott, J.S.: Congenital heart block and maternal systemic lupus erythematosus. *Brit Med J*, 1, 1979, s. 1235—1238.
8. Julkunen, H., Kurki, P., Kaaja, R., Heikkilä, R., Immonen, I., Chan, E.K.L., Wallgren, E., Friman, C.: Isolated congenital heart block. Long-term outcome of mothers and characterization of the immune response to SS-A/Ro and SS-B/La. *Arthr Rheum*, 36, 1993, s. 1588—1598.
9. Kephart, D.C., Hood, A.F., Provost, T.T.: Neonatal lupus erythematosus. New serological finding. *J Invest Dermatol*, 77, 1987, s. 331—333.
10. Lanham, J.G., Walport, M.J., Hughes, G.R.V.: Congenital heart block and familial connective tissue disease. *J Rheumatol*, 10, 1983, s. 823—825.
11. Lee, L.A., Harmon, C.: Autoantibodies to SS-A/Ro in congenital heart block. *Arthr Rheum*, 20, 1983, s. S24.
12. Lee, L.A.: Maternal autoantibodies and pregnancy. II. The neonatal lupus syndrome. *Bailliere's Clin Rheumatol*, 4, 1990, s. 69—84.
13. Lockshin, M.D., Bonfa, E., Elkou, K., Druzyn, M.L.: Neonatal lupus risk to newborns of mothers with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum*, 31, 1988, s. 697—701.
14. McCue, C.M., Mantakas, M.E., Tingelstad, J.B.: Congenital heart block in newborns of mothers with connective tissue disease. *Circulation*, 56, 1977, s. 82—90.

Although the presence of these antibodies is risk factor of CHB development, only a small percentage of children born to these mothers actually develop CHB (13). Nevertheless, even this small percentage of children who develop so severe a condition as CHB calls for consistent follow-up of these at risk patients, involving possibly suppression of antibody activity or removal of antibodies by plasmapheresis as a preparation for pregnancy. In case of pregnancy, close cooperation with the gynecologist and pediatric cardiologist is imperative all over the period of pregnancy.

CONCLUSION

Congenital heart block (CHB) is a serious damage of the heart, encountered in children of mothers suffering from systemic connective tissue disorders, particularly systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. In both diseases type SS-A/Ro and/or SS-B/La antibodies are present. In our series of more than 250 patients with Sjögren's syndrome, two children have so far been diagnosed to have congenital heart block. In both cases, the disease of the mother ran a subclinical course over years and was diagnosed only on the basis of the child's defect. The 17-year-old daughter with CHB born to a mother with primary Sjögren's syndrome presented in this case report was found to have still antibodies of the SS-A/Ro and SS-B/La type, yet no verifiable inflammatory rheumatic disorder so far. In agreement with the literature, an increased risk of systemic connective tissue disorder development is to be assumed. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome in young female patients calls for monitoring of these women, particularly in the light of prospective pregnancies and the involved risk of CHB development in their children.

15. **Morquio, L.:** Sur une maladie infantile et familiale caracterisee par des modifications permanentes du poulx, des attaques syncopales et epileptiformes et al mort subite. *Arch Med Inf*, 4, 1901, s. 467—475.
16. **O'Neill, T.W., Mahmoud, A., Tooke, A., Thomas, R.D., Maddison, P.J.:** Is there a relationship between subclinical myocardial abnormalities, conduction defects and Ro/La in adults with systemic lupus erythematosus? *Clin Exp Rheumatol*, 11, 1993, s. 409—412.
17. **Reichlin, M., Fruday, C., Harley, J.B.:** Complete congenital heart block followed by anti Ro/SSA in adult life. *Amer J Med*, 84, 1988, s. 339—344.
18. **Rose, L.M., Horfall, A.C., Maini, R.N.:** Detection of maternal anti-La: prognostic value for fetal outcome. *Lupus*, 1, 1992, Suppl., s. 84.
19. **Rybár, I.:** Vrodený atrio/ventrikulárny blok III. stupňa u dieťaťa anti-Ro pozitívnej matky. *Klin Imunol Alergol*, 3, 1993, s. 46.
20. **Schreiber, L., McCredie, M., Celermajer, J., Scholler, G., Kelly, D., Chives, T., Wang, Y.:** A case control study of congenital heart block: association with maternal antibodies to SS-B/La antibodies. *Arthr Rheum*, 31, 1988, Suppl. 4, s. S66.
21. **Scott, J.S., Maddison, P.J., Taylor, P.V., Esscher, E., Scott, O., Skinner, R.P.:** Connective tissue diseases, antibodies to ribonucleoprotein, and congenital heart block. *New Engl J Med*, 309, 1983, s. 209—212.
22. **Silverman, E., Mamula, M., Hardin, J.A., Laxer, J.:** Importance of the immune response to the Ro/La particle in the development of congenital heart block and neonatal lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 18, 1991, s. 120—124.
23. **Taylor, P.V., Scott, J.S., Gerlis, L.M., Esscher, E., Scott, O.:** Maternal antibodies against fetal cardiac antigen in congenital complete heart block. *New Engl J Med*, 315, 1986, s. 667—672.
24. **Vitali, C., Bombardieri, S., Moutsopoulos, H.M., Coll, J., Gerli, R., Harton, P.Y., Kater, L., Kontinen, Y.T., Manthorpe, R., Porter, S.R., Richards, A., Sauvezie, B., Shiodt, M., Sciuto, M., Shoenfeld, Z., Skopouli, F.N., Smolen, J.S., Soromento, F., Tishler, M., Tomsic, M., van de Merwe, J.P., Yeoman, Ch.M., Wattiaux, M.J.:** Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. *Ann Rheum Dis*, 55, 1996, s. 116—121.
25. **Waterworth, R.F.:** Systemic lupus erythematosus occurring with congenital complete heart block. *NZ Med J*, 92, 1980, s. 311—312.
26. **Winkler, R.B., Nora, A.H., Nora, J.J.:** Familial congenital complete heart block and maternal systemic lupus erythematosus. *Circulation*, 56, 1977, s. 1103—1107.

Do redakcie došlo 19.2.1997.

Adresa autorok: MUDr. D. Mičková, CSc., J. Jesenského 11, 921 01 Piešťany, Slovensko.

M.A. Brancos, P. Peris, J.M. Miro, A. Monegal, J.M. Gatell, J. Mallolas, J. Mensa, S. Garcia, J. Munoz-Gomez

SEPTICKÁ ARTRITÍDA U ZÁVISLÝCH OD HEROÍNU SEPTIC ARTHRITIS IN HEROIN ADDICTS

Semin Arthr Rheum, 21, 1991, č. 2, s. 81—87.

Počas 6-ročného pozorovania sa zachytilo v Barcelone 36 prípadov septickej artritídy. Z nich u 35 išlo o pacientov závislých od heroínu. V sledovanej skupine závislých od heroínu bolo 30 (86 %) mužov a 5 (14 %) žien s priemerným vekom 24 rokov (24—39 rokov). Zo skupiny sledovaných pacientov malo 29 prípadov (80 %) monoartikulárnu lokalizáciu artritídy a 7 (20 %) malo polyartikulárne postihnutie. Sakroiliakálne postihnutie sa zachytilo u 16, sternoklavikulárne u 8, bedrový kĺb bol postihnutý u 5 a plece u 4 pacientov. Ako etiologický agens sa zachytil *Staphylococcus aureus* v 75 % prípadov a *Pseudomonas aerugi-*

nosa v 11 % prípadov. Dobrá odpoveď na antibiotiká bola u 32 pacientov (90 %), u 8 pacientov sa musela urobiť chirurgická drenáž a 9 pacientov napriek intenzívnej liečbe zomrelo. Autori práce na základe svojich pozorovaní uzatvárajú, že septická artritída u jedincov, ktorí sú závislí od heroínu, sa prevažne lokalizovala na axiálnych kĺboch. V pozorovanej geografickej oblasti je infekcia zapríčinená zlatým stafylokokom častejšie ako infekcia spôsobená *Pseudomonas aeruginosa* alebo *Serratia marcescens*, ktorá sa často uvádza v pozorovaniach zo Spojených štátov.

K. BOŠMANSKÝ

RECENZIA

NEUROPATHOLOGY AND BASIC NEUROSCIENCE

A.R. BRUMBACK, R.W. LEECH

Oklahoma Notes. New York—Berlin—Heidelberg—London—Paris—Tokyo—Hong Kong—Barcelona—Budapest, Springer Verlag, 1995, formát A4, 289 strán.

V Spojených štátoch amerických sa 90. roky označovali ako „dekáda mozgu“. Ide najmä o zvýraznenie významu štúdiu nervového systému pre zdravie človeka. Viac ako 20 % všetkých pacientov má práve neurologické problémy. Aj v tomto kontexte je dôležité priblížiť študentom medicíny a lekárom všetkých odborov dostupnou formou najnovšie neurofyziologické a neuropatologické poznatky. Kniha je základom pre absolvovanie United States Medical Licensing Examination (USMLE) v danom odbore.

Učebný text sa začína základnými poznatkami o stavbe a funkcii nervového systému (miecha, mozgový kmeň, mozog, diencefalon, bazálne gangliá, alokortex, mozgová kôra, neurón, neuroglia). Autori zhŕňajú poznatky o fyziológii neurónov a prenose vzruchu (neurotransmisia). Druhá časť hovorí o syndromológii poškodení CNS a ich lokalizácii. V 3. kapitole sa hovorí o edéme mozgu, herniácii a dynamike mozgovomiechového moku. V časti o cerebrovaskulárnych chorobách sa autori venujú problematike mozgových príhod, hypoxicko-ischemickému poškodeniu mozgu, transientným ischemickým príhodám, fibromuskulárnej dysplázií, poruchám prekrvenia mozgu (včítane arteritíd, A-V malformácií a aneuryziem). V úvode do kapitoly o infekciách CNS autori venujú pozornosť hematoencefalickej bariére a jej funkciám v norme i patológii. Medzi infekčnými ochoreniami autori venujú veľkú pozornosť vírusovým infekciám a medzi nimi aj AIDS. Medzi neurodegeneratívnymi chorobami a prí-

činami demencie má najvýznamnejšie miesto Alzheimerova choroba, nasleduje lobárna atrofia (Pickova choroba), Parkinsonova choroba a ďalšie. 7. kapitola sa venuje problematike nádorového ochorenia nervového systému (patofyziológia, diagnostika, glióm, neuroektodermálny tu, neuroblastóm, ale aj feochromocytóm, koloidné cysty III. komory a podobne). V samostatnej kapitole sa opisuje problematika kranio-cerebrálnej traumy. Významné miesto sa venuje patológii toxického a nutričného poškodenia nervového systému (kde okrem klasických syndrómov sú zaradené poškodenia NS pri avitaminózach, hypoglykémii, hepatálnom a renálnom zlyhaní, ale aj radiačnom poškodení). 11. kapitola sa venuje neurometabolickým chorobám, 12. kapitola opisuje patológiu demyelinizačných ochorení, 13. kapitola hovorí o malformáciách nervového systému (defekty neurálnej trubice, Downov syndróm, hydrocefalus a ďalšie zriedkavejšie poruchy). V samostatnej časti autori opisujú aj patológiu miechy. V závere sa venujú aj problematike neuroendokrinológie a patológii zmyslových orgánov (zrak a sluch). Poslednou kapitolou, ako to v Oklahoma Notes býva, je testová časť s možnosťou overiť si potrebné vedomosti (sú priložené aj správne odpovede).

Knihu odporúčam študentom medicíny k základnému štúdiu medicíny i lekárom postgraduálneho štúdia ako repetitívnu pomôcku.

M. BERNADIČ