

Toczeń rumieniowaty noworodków jako przykład biernej immunizacji płodu

Neonatal lupus erythematosus as an example of fetal passive immunization

AGNIESZKA ZMYŚŁOWSKA ^{1/}, ELŻBIETA SMOLEWSKA ^{2/}, ANNA CHARUBCZYK ^{1/}, HENRYKA BRÓZIK ^{2/}, ELŻBIETA ZIELIŃSKA ^{1/}

^{1/} Klinika Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii AM w Łodzi, ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź

^{2/} Klinika Kardiologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii AM w Łodzi

Toczeń rumieniowaty noworodków stanowi niezwykle rzadki zespół objawów klinicznych, rozwijających się w następstwie przechodzenia przez łożysko matczyne przeciwciał przeciwjądrowych o typie anti-Ro/SSA i/lub anti-La/SSB. W surowicy noworodków z tym zespołem oraz ich matek można ponadto wykryć inne rodzaje autoprzeciwciał, które mają związek z przebiegiem klinicznym choroby. Do najczęściej spotykanych odmian zespołu tocznia rumieniowatego noworodków zalicza się postać skórna, sercową i hematologiczną, które mogą występować oddzielnie lub w dowolnych połączeniach. Najbardziej niebezpieczną manifestacją kliniczną ze strony układu krążenia jest wrodzony, całkowity blok układu bódźoprzewodzącego serca, który często doprowadza do zgonu w pierwszych dniach życia.

W pracy przedstawiono chronologię zdarzeń i diagnostykę zaburzeń immunologicznych u dziecka z wielopostaciowymi zmianami skórnymi, które pojawiły się we wczesnym okresie noworodkowym. U chłopca obserwowano także powiększenie narządów mięsnych jamy brzusznej oraz znacznego stopnia niedokrwistość, zaburzenia ze strony układu krążenia pod postacią tachykardii, wysokich wartości ciśnienia tętniczego i przetrwałego otworu owalnego oraz wadę układu moczowego o typie wstecznego odpływu pęcherzowo-moczowodowego. Diagnostyka immunologiczna wykazała obecność wysokiego miana przeciwciał przeciwko rybonukleoproteinom o typie świecenia plamistym anti-Ro/SSA (1:1280) u dziecka oraz wysokie miano przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwciał anti-Sm u matki. Zastosowane leczenie immunosupresyjne i przeciwzapalne spowodowało ustąpienie zmian skórnych, a więc pomyślny przebieg wstępnej fazy choroby.

Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(3), 164-168

Słowa kluczowe: toczeń noworodkowy, przeciwciała anti-Ro/SSA, przeciwciała anti-La/SSB, przeciwciała przeciwjądrowe, postać skórna, postać sercowa

Neonatal lupus erythematosus, characterized by a wide spectrum of clinical symptoms, is an rare antibody-mediated disorder due to placentally transmitted maternal autoantibodies to Ro/SSA and/or La/SSB. The sera of the neonatal lupus mothers and their infants are positive for a few autoantibodies, which are relevant for prognosis and the clinical course of the disease. Manifestations of neonatal lupus erythematosus are variable. Affected tissues commonly include skin, heart and blood cells, in a single or combined setting. The most severe symptoms of the disease are the cardiac abnormalities, as the complete atrioventricular block, which often leads to death within first days of life.

We report the clinical and diagnostic course of a case of multiorgan manifestation of neonatal lupus erythematosus in a 2-months-old boy with a few characteristic symptoms and atypical cardiac signs. Physical examination revealed skin lesions, hepatosplenomegaly and profound anaemia. There were multiple episodes of tachycardia, hypertension, persistent foramen oval as confirmed in echocardiography and urinary tract disorders of vesicoureteral reflux type. The high titer of antinuclear antibody and anti-Ro/SSA (1:1280) were found. Simultaneously in maternal blood antinuclear antibody and anti-Sm antibody were detected. Mother of the child had no clinical signs. Immunosuppressive and anti-inflammatory treatment led to complete resolution of the skin lesions.

Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(3), 164-168

Key words: neonatal lupus, anti-Ro/SSA antibodies, anti-La/SSB antibodies, antinuclear antibodies, skin lesions, cardiac abnormalities

Toczeń rumieniowaty noworodków (*neonatal lupus erythematosus* – NLE) stanowi rzadko spotykany zespół objawów klinicznych, które rozwijają się w następstwie przejścia przez łożysko matczyne przeciwciał skierowanych przeciwko różnym składowym jądra komórko-

wego, takich jak anti-Ro/SSA (przeciwciała przeciwko antygenowi opornemu na rybonukleazę i trypsynę) i/lub anti-La/SSB (przeciwciała przeciwko antygenowi rybonukleinowo-białkowemu, wrażliwemu na rybonukleazę i trypsynę) [1]. Przeciwciała te, należące do klasy IgG,

przechodzą przez łożysko kobiet, u których mogą występować kliniczne objawy toczenia rumieniowatego układuowego (*systemic lupus erythematosus* – SLE), zespołu Sjögrena, mieszanej choroby tkanki łącznej (MCTD), bądź też nie mających żadnych objawów choroby układuowej tkanki łącznej [2]. Ocenia się, że w około 25% przypadków NLE, matki nie wykazują jawnych klinicznie objawów choroby autoimmunizacyjnej, a 1 do 2% kobiet bez objawów chorobowych rodzi dzieci z objawami toczenia rumieniowatego noworodków. W surowicy matek noworodków z NLE oraz u nich samych można ponadto wykryć obecność innych rodzajów autooprzeciwciał, które mogą mieć związek z przebiegiem choroby [3]. Uważa się, że pewną rolę w patogenezie NLE odgrywają czynniki genetyczne, a zwłaszcza haplotyp A1/B8/DR3 [4].

Częstość występowania NLE wynosi 1:12500 żywo urodzonych noworodków. Zespół ten może ujawnić się w okresie życia płodowego, okresie noworodkowym i u niemowląt do 6 miesiąca życia. Częściej spotykany jest u dziewczynek. Ze względu na spektrum objawów klinicznych NLE wyróżnia się najczęściej postać skórna, sercową i hematologiczną, przy czym każda z nich może występować oddzielnie lub w dowolnych konstelacjach [2,4].

Postać skórna ujawnia się najczęściej między 6 a 8 tygodniem życia dziecka, często pod wpływem ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe, pobudzające keratynocyty do syntezy i ekspresji antygenów na powierzchni komórek. W wyniku reakcji cytotoksycznej z krążącymi autooprzeciwciałami dochodzi do rozwoju zmian skórnych, które przybierają zwykle postać rumienia obrączkowego [5].

Postać sercowa jest najbardziej niebezpieczną manifestacją NLE i może stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia dziecka, gdyż objawia się najczęściej jako całkowity wrodzony blok serca [6]. Ponadto, w lżejszych przypadkach, mogą ujawnić się bloki przedsionkowo-komorowe niższych stopni, bloki zatokowo-przedsionkowe, czy odnóg pęczka Hisa. Z innych nieprawidłowości kardiologicznych, spotykanych u niemowląt z NLE, należy wymienić: zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatię i zastoinową niewydolność krążenia [7].

Postać hematologiczna charakteryzuje się występowaniem leukopenii, małopłytkowości lub przejściowej niedokrwistości hemolitycznej [4]. Objawy pojawiają się zazwyczaj między 1-2 tygodniem życia noworodka i ustępują pod koniec 2 miesiąca.

Ponadto, w przebiegu NLE spotyka się czasami hepatosplenomegalię, powiększenie węzłów chłonnych oraz rzadziej - powikłania nefrologiczne [8,9].

W polskim piśmiennictwie pojawiły się dotychczas pojedyncze wzmianki o możliwościach wystąpienia zespołu toczenia rumieniowatego noworodków [10].

W niniejszej pracy prezentujemy opis toczenia rumieniowatego noworodków (NLE) u chłopca, urodzonego przez matkę bez klinicznych objawów choroby autoimmunizacyjnej, u którego poza charakterystycznymi dla tego zespołu objawami, stwierdzono atypowe zapalenie płuc o etiologii *Pneumocystis carinii*.

OPIS PRZYPADKU

2-miesięczne niemowlę płci męskiej o inicjałach D.G. (nr historii choroby 992 181), urodzone z ciąży III, porodu III, fizjologicznego, z masą ciała 3350g i punktacją w skali Apgar równą 9 punktów, zostało skierowane do Kliniki Chorób Dzieci AM w Łodzi ze szpitala rejonowego celem wyjaśnienia przyczyny niedokrwistości, hepatosplenomegalii oraz zmian skórnych, które matka zauważyła już w 2 tygodniu życia dziecka. Wywiad rodzinny wskazywał na obecność wykwitów skórnych rozpoznawanych jako skaza atopowa u starszej, 12-letniej siostry. Natomiast matka dziecka i jego starszy 3-letni brat nie wykazywali żadnych zmian skórnych ani objawów choroby przewlekłej.

Przy przyjęciu dziecka do oddziału zwracały uwagę objawy skórne pod postacią obrączkowatych, łuszczących się wykwitów z nielicznymi przeczosami, które obejmowały twarz oraz skórę owłosioną głowy, a także tułów i kończyny (fot.1). Badaniem fizykalnym stwierdzano ponadto duszność, tachykardię ok. 200/min. oraz podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi, które wahały się w granicach 140 do 160/100mmHg (powyżej 90 centyla dla wieku), a także hepatosplenomegalię ok. 2-3 cm. Na podstawie wstępnie przeprowadzonej diagnostyki radiologicznej u dziecka rozpoznano obustronne, atypowe zapalenie płuc o potwierdzonej następnie serologicznie etiologii *Pneumocystis carinii*, przebiegające z objawami niewydolności krążeniowo-oddechowej. Ponadto w badaniach dodatkowych stwierdzono głęboką niedokrwistość normobarwliwą, wymagającą jednorazowego przetocze-



Fot. 1. Objawy skórne

Tabela I. Zestawienie wybranych wyników badań laboratoryjnych opisywanego pacjenta

Rodzaj badania	Data badania		
	Przy przyjęciu (03.03.00)	Podczas hospitalizacji (19.03.00)	Przy wypisie (17.04.00)
Morfologia krwi:			
Hemoglobina (g%) (9,5-14,5)	7,5	10,7	13,5
Eryocyty (mm ³) (3000000-4000000)	2461000	3531000	4387000
Hematokryt (%) (31-41)	23	33	41
MCHC (%) (32-36)	33	32,4	33
Retikulocyty (%) (5-15)	31	3	-
Leukocytoza (mm ³) (6000-18000)	9800	14400	13600
Płytki krwi (mm ³) (150000-450000)	197000	320000	406000
Badania biochemiczne:			
ASPAT (U/l) (do 40)	66	68	37
ALAT (U/l) (do 40)	56	60	74
Bilirubina całkowita (mg/dl) (0,2-1,0)	0,5	0,4	0,4
Mocznik (mg/dl) (24-38)	15,4	19,2	19,2
Kreatynina (mg/dl) (0,2-0,4)	0,31	0,37	0,37
Miano przeciwciał przeciwjądrowych (≤40)	1/1280	-	1/160

nia masy erytrocytarnej, z okresowo podwyższoną wartością retikulocytozy od 31% do 136%. Podwyższone wartości retikulocytozy i niedokrwistość (Hb- 7.5 g/dL i Htk – 22%) wskazywały na możliwość mechanizmu autoimmunologicznego, lecz poziom bilirubiny pozostawał w zakresie wartości prawidłowych przy nieznacznie tylko podwyższonych wartościach transaminaz. Wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego był również ujemny. Zestawienie wyników badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli I. Dodatkowo biopsja szpiku wskazywała na znaczą odnowę układu erytroblastycznego, przy nieco obniżonej aktywności układu granulocytarnego i megakariocytarnego. W tej sytuacji pogłębiono diagnostykę immunologiczną, która ujawniła obecność w surowicy dziecka przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w mianie 1/1280 z plamistym typem świecenia, a w immunodysfuzji obecność linii precypitacyjnych zgodnych z typem Ro, przy braku przeciwciał przeciwko dwunucowemu DNA (ds DNA). Stwierdzenie tych przeciwciał u dziecka spowodowało do przeprowadzenia diagnostyki immunologicznej u matki, która nie wykazywała żadnych objawów klinicznych wskazujących na chorobę układową tkanki łącznej. U matki miano przeciwciał przeciwjądrowych wynosiło powyżej 1/2560 z plamistym typem świecenia, zaś w immunodysfuzji stwierdzano linie precypitacyjne zgodne z Sm+, bez obecności przeciwciał przeciwko dwunucowemu DNA (ds DNA).

Wyniki badań były podstawą do rozpoznania toczenia rumieniowatego noworodków. Biorąc pod uwagę cechy niewydolności krążeniowej podjęto pogłębioną diagnostykę kardiologiczną. Badanie elektrokardiograficzne nie

ujawniło patologii w zakresie układu bódzoprzewodzącego serca. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono niewielki przeciek w miejscu otworu owalnego o średnicy 3 mm ze skróconym płatkami przednim zastawki aortalnej, bez cech jej niedomykalności i z prawidłowym przepływem. Zarówno wymiary jam serca, jak i jego kurczliwość były prawidłowe.

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej potwierdziło mierne powiększenie wątroby i śledziony oraz obustronne poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego. Cystografia mikcyjna wykazała natomiast obecność lewostronnego wstecznego odpływu pęcherzowo-moczowodowego.

Zastosowano leczenie przeciwzapalne i immunosupresyjne, w tym między innymi glikokortykosteroidy oraz – w związku z zakażeniem *Pneumocystis carinii* – trzytygodniową kurację dożylnymi dawkami Biseptolu. Dodatkowo stosowano leczenie objawowe (β – blokery, leki moczopędne). Postępowanie to spowodowało całkowite ustąpienie zmian zapalnych w płucach, normalizację ciśnienia tętniczego krwi, a także stopniowe zanikanie zmian skórnych i zmniejszenie narządów mięsnych jamy brzusznej.

Dziecko zostało wypisane do domu do dalszej opieki w poradniach: kardiologicznej i reumatologicznej z zaleceniem kontynuacji leczenia glikokortykosteroidami i lekami moczopędnymi. Po 4 miesiącach opieki w poradni reumatologicznej zakończono całkowicie terapię glikokortykosteroidami, nie obserwując już obecności zmian skórnych i powiększenia narządów mięsnych.

DYSKUSJA

Diagnostyka immunologiczna przeprowadzana u noworodków z NLE pozwala na stwierdzenie obecności w ich surowicy przeciwciał anty-Ro/SSA i/lub anty-La/SSB, których przełożycielska transmisja uznawana jest za najbardziej prawdopodobną przyczynę tej choroby. Jak przedstawiono w tabeli II, wykrycie innych rodzajów przeciwciał przeciwjądrowych może mieć związek z przebiegiem klinicznym choroby.

Tabela II. Rodzaje przeciwciał stwierdzane u matek noworodków z NLE oraz ich dzieci (wg Ward'a, 1999) [3]

Rodzaj przeciwciał	Typ fluorescencji	Znaczenie kliniczne
ss DNA	homogeny	toczeń indukowany, zmiany w nerkach
DNA-histony ds DNA	homogeny obwodowy	toczeń indukowany (leki, UV) zmiany w nerkach, toczeń o złym rokowaniu
anty-RNP	plamisty	łagodna odmiana tocznia
anty-Sm	plamisty	zmiany w OUN, zapalenie błon surowiczych
Anty-Ro/SSA	plamisty	postać skórna, NLE, zespół Sjögrena
Anty-La/SSB	plamisty	postać skórna, NLE, zespół Sjögrena

U opisywanego pacjenta stwierdzono obecność przeciwciał anty-Ro - przy braku innych rodzajów przeciwciał przeciwjądrowych - oraz wysokie całkowite miano przeciwciał ANA. W momencie rozpoznania u dziecka obserwowano również wielopostaciowe zmiany skórne, które są najbardziej charakterystycznym objawem NLE. Najczęściej występują one pod postacią rumienia obrączkowatego, obejmującego twarz wraz z owłosioną skórą głowy oraz kończyny dziecka [11]. Podobne zmiany na skórze zaobserwowano u naszego pacjenta. Jak uwidoczniło na fotografii, były one rozsiane na skórze całego ciała i miały charakter rumienia obrączkowatego (fot. 1). Z uwagi na wiek dziecka, nie zostały stwierdzone w opisywanym przez nas przypadku cechy indukcji zmian skórnych pod wpływem promieni słonecznych, co jest spotykane w wielu doniesieniach o NLE. Oprócz ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe czynnikiem wyzwalającym zmiany skórne mogą być również infekcje wirusowe, w przebiegu których dochodzi do ekspresji na powierzchni keratynocytów przeciwciał anty-SSA/Ro [1]. Objawy skórne w przebiegu NLE często sprawiają trudności diagnostyczne i bywają mylone ze zmianami grzybiczymi czy alergicznymi, co może opóźnić prawidłowe rozpoznanie.

W opisanym przypadku stwierdzono również hepatosplenomegalie, jednak z nieznacznie tylko podwyższonymi wartościami transaminaz. Poza przejściową niedokrwisto-

ścią normobarwliwą nie odnotowano także istotnych zaburzeń hematologicznych, które pojawiają się w ok. 15% przypadków NLE, rzadko posiadając znaczenie kliniczne [4].

Najpoważniejszym problemem klinicznym w NLE są jednak zaburzenia kardiologiczne, spośród których najbardziej charakterystycznym jest wrodzony całkowity blok serca. Często wymaga on wszczepienia sztucznego rozrusznika serca i może być przyczyną zgonu u 15 do 30% chorych.

Diagnozowany kardiologicznie chłopiec, poza przejściową tachykardią zatokową, która zależęć mogła od niedokrwistości i zapalenia płuc, nie manifestował objawów żadnej z omawianych wcześniej chorób serca zależnych od NLE. Zaobserwowano u niego natomiast cechy przecieku przez drożny otwór owalny w przegrodzie międzyprzedsionkowej, asymetryczny płatek zastawki aortalnej oraz przejściowo stwierdzone nadciśnienie tętnicze, którego przyczyna pozostaje nie do końca jasna.

Dodatkowym, niecharakterystycznym dla NLE odchyleniem w badaniach dodatkowych było stwierdzenie obecności lewostronnego odpływu pęcherzowo-moczowodowego przy braku cech infekcji w układzie moczowym. Zaburzenia nerkowe pojawiają się w przebiegu NLE niezwykle rzadko i występują najczęściej pod postacią wrodzonego zespołu nerczycowego oraz kłębuszkowego zapalenia nerek [9].

Podsumowując można stwierdzić, że NLE jest złożonym zespołem chorobowym, który ze względu na swoją patogenezę związaną z krążeniem przeciwciał, może dotyczyć wielu narządów. Większość z obserwowanych w tym zespole objawów klinicznych ustępuje samoistnie i posiada charakter przejściowy, a część wymaga leczenia. Na pierwszy plan wysuwają się przede wszystkim zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego o różnym stopniu nasilenia, niejednokrotnie stanowiąc zagrożenie dla życia noworodków z NLE. Godne podkreślenia jest utrzymywanie się tych objawów w czasie i wynikająca z tego konieczność roztoczenia nad pacjentami długofalowej opieki specjalistycznej.

Wykaz skrótów stosowanych w tabeli i tekście:

ss DNA	–	przeciwno jednoniciowemu DNA
ds DNA	–	przeciwno dwuniciowemu DNA
DNA-histony	–	przeciwno kompleksowi DNA-histon
anty-RNP	–	przeciwno rybonukleoproteinie
anty-Sm	–	przeciwno antygenowi nie oddziaływującemu na rybonukleazę
anty-Ro/SSA	–	przeciwno antygenowi opornemu na rybonukleazę i tripsynę
anty-La/SSB	–	przeciwno antygenowi rybonukleino-białkowemu, wrażliwemu na rybonukleazę i tripsynę

Przeciwciała anty-Sm, anty-Ro, anty-La, anty-RNP tworzą przeciwciała przeciwno rozpuszczalnemu antygenowi jądrowemu (przeciwno RNA) – ENA.

Piśmiennictwo

1. Franceschini F, Calzavara-Pinton P, Quinzanini M i wsp. Chilblain lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro. *Lupus* 1999; 8: 215-219.
2. Lee LA. Maternal autoantibodies and pregnancy-II: The neonatal lupus syndrome. *Ballieres Clin Rheumatol* 1990; 4: 69-84.
3. Ward MM. Badania laboratoryjne w układowych chorobach tkanki łącznej. *Medycyna po dyplomie* 1999; 8: 45-54.
4. Watson RM, Lane AT, Barnett NK i wsp. Neonatal lupus erythematosus: a clinical, serological and immunogenetic study with review of the literature. *Medicine-Baltimore* 1984; 63: 362-378.
5. Furunkawa F, Itoh T, Wakita H i wsp. Keratinocytes from patients with lupus erythematosus show enhanced cytotoxicity to ultraviolet radiation and to antibody-mediated cytotoxicity. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 164-170.
6. Jaovisidha P, Crawford SE, Yu BH i wsp. A six-months-old boy with neonatal lupus and cardiac enlargement. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 293-298.
7. Taylor AE, Reichlin M, Toews WH i wsp. Delayed dilated cardiomyopathy as a manifestation of neonatal lupus: case reports, autoantibody analysis, and management. *Pediatrics* 1997; 99: 733-735.
8. Selander B, Cedergren S, Domanski H. A case of severe neonatal lupus erythematosus without cardiac or cutaneous involvement. *Acta Paediatr* 1998; 87: 105-107.
9. Lam Ch, Imundo L, Hirsch D i wsp. Glomerulonephritis in a neonate with atypical congenital lupus and toxoplasmosis. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 850-853.
10. Sysa-Jędrzejowska A. Choroby tkanki łącznej. w: Kowalski ML. (red.) *Immunologia kliniczna*, wyd. Mediton, Łódź, 2000; 347.
11. Weston WL, Morelli JG, Lee LA. The clinical spectrum of anti-Ro-positive cutaneous neonatal lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1999; 5: 675-681.