

Bağ dokusu hastalıklarında maternal antikorlarla gelişen konjenital kalp bloğu

Almila Bulun¹, Süheyla Özkutlu², Melda Çağlar²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Bulun A, Özkutlu S, Çağlar M. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Congenital heart block in the newborn associated with maternal antibodies in connective tissue disorders. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 152-157.

Congenital heart block (CHB) is an important model of passive autoimmunity occurring in one per 15,000-20,000 pregnancies. The association between conduction defects in an otherwise normally developing fetal heart and maternal autoantibodies to SSA/Ro and SSB/La ribonucleoproteins is well established. In the neonatal period, liver and blood cell abnormalities are also associated with these maternal antibodies and are grouped under the heading of neonatal lupus syndrome. Non-cardiac manifestations are transient, resolving at six months after birth, with the disappearance of maternal autoantibodies from the infant's circulation. However CHB is irreversible because of the damage to the conducting system of the fetal heart. If the heart rate of the fetus is too slow, low output may cause hydrops fetalis. Therapeutic interventions include maternal plasmapheresis, steroid therapy, sympathomimetic therapy, premature delivery and fetal pacing. Echocardiography has become established as the method for the detection and monitoring of fetal arrhythmias. We think that physicians caring for pregnant woman should be aware of this entity for careful monitoring of the fetal heart rate and timing of maternal prophylaxis.

Key words: congenital heart block, neonatal lupus syndrome, maternal connective tissue disorders, SSA/Ro-SSB/La antibodies.

ÖZET: Konjenital kalp bloğu 15000-20000 gebelikten birinde görülen önemli bir pasif otoimmünite modelidir. Normal gelişmekte olan fetal kalpte ileti sistemindeki defekt ile maternal SSA/Ro ve SSB/La otoantikorları arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Bu antikorların neonatal dönemde deri, karaciğer ve hematopoetik hücrelerdeki bozukluklar ile de ilişkisi vardır ve hepsi neonatal lupus sendromu başlığı altında toplanır. Kalbin dışındaki sistemleri ilgilendiren bulgular geçici olup maternal otoantikorları fetus dolaşımından temizlenmesi ile yaklaşık altı ay içinde kaybolur. Konjenital kalp bloğu ise fetal kalpte ileti sistemindeki zedelenme nedeniyle kalıcıdır. Eğer fetusun kalp hızı çok düşükse hidrops fetalise neden olabilir. Tedavi seçenekleri anneye plazmaferez uygulanması, steroid, semptomimetik ilaçlar, erken doğum ve fetal 'pace-maker' takılmasıdır. Gebelerin takibinde hekimlerin, fetal kalp hızını dikkatli monitörize etmeleri maternal profilaksi yönünden önemlidir.

Anahtar kelimeler: konjenital kalp bloğu, neonatal lupus sendromu, maternal konnektif doku hastalığı, SSA/Ro-SSB/La antikorları.

Konjenital kalp bloğu (KKB) annedeki anti-Ro (SS-A) ve/veya anti-La (SS-B) antikorlarının fetusa pasif transferiyle gelişen, seyrek görülen otoimmün bir hastalıktır¹. Fetal dokulara geçen antikorlar ile konjenital kalp bloğu yanında, kutanöz lupus, karaciğer bozukluğu, lökopeni, anemi ve trombositopeni gibi değişik sistemleri ilgilendiren hastalıklar görülür². Bulgular

neonatal lupus sendromu (NLS) başlığı altında toparlanabilir^{3,4}.

Neonatal lupus sendromu olarak adlandırılmasının nedeni deri lezyonlarının yetişkinlerde görülen sistemik lupus eritematozis (SLE) deri lezyonlarına benzemesidir^{5,6}. Bu terminoloji aslında çok doğru değildir, çünkü bu annelerin çoğu gebelik sırasında asemptomatiktir ve bir

SLE hikayesi de yoktur⁶. Ancak NLS'li çocuğu olan annelerin büyük kısmının postpartum dönemde SLE semptomları gösterdiği ve %25'inin SLE'nin tüm kriterlerini tamamladığı görülmüştür¹.

Neonatal lupus sendromundan etkilenen yenidoğanların yarısı kutanöz lupus geliştirirken, diğer yarısı ise deri ve/veya diğer organ tutulumu ile beraber konjenital kalp bloğu geliştirmektedir⁷. Kalp bloğu tam, kalıcı ve sıklıkla fataldir. Diğer sistemlere ait klinik bulgular ise geçici olup maternal otoantikorların yenidoğan dolaşımından temizlenmesi ile beraber altı ay içinde kaybolurlar¹.

Hastaların küçük bir kısmında karaciğer bozukluğu görülür. Yenidoğan döneminde rutin karaciğer fonksiyon testleri bakılmadığı için bu gözden kaçabilir⁸. Klinikte kolestaz, karaciğer enzimlerinde yükseklik, ALP ve GGT'de artış görülür. Böyle hastaların çok azına karaciğer biyopsisi yapılmış, biyopsi yapılan hastalarda özgün olmayan değişiklikler, dev hücre transformasyonu, safra kanalı hiperplazisi, kolestaz, portal alanlarda mikst iltihabi hücre infiltrasyonu ve hafif fibrozis bildirilmiştir^{9,10}.

Karaciğer hastalığından daha sık olarak deri lezyonları görülür. Özellikle periorbital, malar ve kafa derisinde eritematöz anüler alanlar görülür. Altı-oniki ay içerisinde gerileyerek hipo- veya hiperpigmente alanlar bırakarak iyileşir veya bazıları atrofik skarlar geliştirir¹¹. Histolojik olarak yetişkinlerde görülen SLE'nin deri bulgularına eşittir. Folliküler hiperkeratoz, dermal-epidermal bileşkede fibrinoid dejenerasyon, perivasküler ve deri ekleri etrafında lenfositik infiltrasyonlar görülür¹¹. Bazı yayınlarda NLS'u olan çocuklarda ilerde artmış romatik hastalık riski de bildirilmiştir^{12,13}.

Neonatal lupus sendromunun en ölümcül komplikasyonu konjenital kalp bloğudur. İlk defa 1901'de Morquio¹⁴ tarafından bir ailenin birkaç üyesinde komplet kalp bloğu tanımlanmış ve EKG bulguları 1908 yılında rapor edilmiştir¹⁵. Fetusta tanımlanması 1945 yılını bulmuştur¹⁶.

Konjenital kalp bloğu önemli bir pasif otoimmünite modelidir. 15000-20000 gebelikten bir tanesinde KKB görülür¹. KKB persistan bradikardi ile karakterize olup sıklıkla konjestif kalp yetmezliği bulguları eşlik eder. Buna bağlı perikardiyal efüzyon, non-immün hidrops fetalis gelişebilir ve oligohidramnios saptanabilir. KKB

atrioventriküler septal defekt, sol atrial izomerizm, büyük arter anomalileri gibi yapısal kalp hastalıkları ile mezotelyoma gibi tümörlere eşlik edebilir^{17,18}. Yapısal kalp hastalıkları ile beraber görüldüğü zaman atrioventriküler bileşkenin anormal gelişmesi ve buna bağlı kalbin ileti sisteminin yerinin değişmiş olması nedeniyle ortaya çıkar. Bir çalışmada 37 KKB'li hastanın 16'sında izole KKB'i, 21'inde yapısal kalp hastalığı ile beraber KKB bildirilmiştir¹⁷. Yapısal bozukluğu olan hastaların 17'sinde sol atrial izomerizm gösterilmiştir. KKB'u yapısal kalp hastalıkları ile beraber olduğu zaman %85 mortalite ile prognoz oldukça kötüdür¹⁷. Yapısal olarak normal olan kalplerde KKB genellikle orta-geç ikinci trimesterde 16-24. haftalar arasında gelişir. Bu dönem fetal dolaşıma maternal IgG transferinin en fazla olduğu dönemdir.

Neonatal lupus sendromunda konjenital kalp bloğunun patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte maternal IgG SSA anti-Ro ve SSB anti-La otoantikorlarının plasentaya pasif geçişi ile oluştuğu bilinmektedir^{1,2}. 1980'li yıllardan itibaren yapılan çalışmalarda bebeklerinde KKB olan annelerin %75-85'inde anti-Ro (SS-A) antikoru yüksek bulunmuştur^{19,20}. SSA ve SSB antijenleri SLE ve Sjögren sendromunda bulunan polipeptid yapısında otoantijenlerdir. SSA'nın 60kd ve 52 kd'luk iki major izoformu bulunur. Birincisi ana (native) antijen, ikincisi denatüre formu olan major otoantijendir. Aynı zamanda calregulin ismi verilen 46 kd olan yeni bir protein SSA antijenlerinin bir komponenti olarak tanımlanmasına rağmen tam olarak SSA sistemiyle ilişkisi gösterilememiştir. SSB ise 48 kd büyüklünde olup tRNA ve 5SRNA prekürsörleri ile beraberlik göstermektedir. RNA polimeraz 3'ün transkriptinden, sentez ve matürasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir²¹.

Waltuck ve arkadaşlarının²² yaptığı bir çalışmada geniş bir seride izole KKB'si olan 55 bebek, bu hastaların anneleri olan 52 kadın ve beş KKB'li fetus taşıyan gebe kadın incelenmiştir. Annelerin yarısının hamilelik sırasında asemptomatik olduğu, doğumdan sonra romatik şikayetlerinin başladığı ve bir kısmının romatik hastalık tanısı aldığı bildirilmiştir. Bu annelerin 15'inde SLE, sekizinde Sjögren ve 11'inde de tanımlanamayan otoimmün sendrom tanısı konulmuştur. Yirmüç kadın sağlıklı ve asemptomatik

olarak hayatını devam ettirmiştir. Ancak bu annelerin izlem süresi ortalama 1.7 yıl olduğu için bundan sonra hastalık geliştirmiş olabilecekleri akılda tutulmalıdır. Vakaların büyük çoğunluğunda SSA/Ro, SSB/La veya her iki antikoru da pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada istatistiksel olarak ispatlanamamasına rağmen bebek ölümlerinin daha sıklıkla annelerinde 48-kd büyüklüğündeki anti SSB/La antikoları ile bağlantılı olduğu, yaşayan hastalarda ise 52-kd olan anti-SSA antikolarının daha sık bulunduğu izlenimi alınmıştır²².

Bir retrospektif çalışmada annelerinde SLE olan 259 canlı doğumun yedisinde, anti-Ro SSA antikoları olan 79 canlı doğumun altısında KKB görülmüştür²³. Bir prospektif çalışmada ise gebeliğinde anti-SSA, anti-SSB veya her iki antikoru birden bulunduran 26 kadının hiçbirinin bebeğinde KKB görülmemiştir²⁴. Bu çalışmalar sonucunda bu antikoların tek başına konjenital kalp bloğundan sorumlu olup olmadığı, bu olayı tetikleyen bir faktör, antijenleri antikorum hedefi haline getiren bir olay varlığı tartışılmıştır. Maternal anti-Ro antikolarının etkisi KKB'de önemli bir faktör olmasına rağmen her NLS olan hastada ortaya çıkmaması başka faktörlere de ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Etkilenen gebeliklerin hiçbirinde viral enfeksiyon etkeni gösterilememişse de subklinik bir viral enfeksiyonun da ayırt edilemeyeceği ve bu olayı tetikleyebileceği düşünülmektedir²². Anti-Ro ve/veya anti-La antikoru olan annelerin bebeklerinde çeşitli serilere göre yaklaşık %1-7.5 oranında KKB gelişmesi, daha önce KKB'li bir bebeği olan annenin ikinci bebeğinde %15-18 oranında görülmesi başka faktörler olduğu görüşünü desteklemektedir^{19,24,25}. HLA monozigotik ikizlerde de farklı oranlarda görülmektedir. Daha önce etkilenmiş çocuğu olmayan, anti-SSA, anti-SSB veya her iki antikoru da pozitif annelerde KKB'li çocuk oranı yaklaşık %1-7.5 olduğu düşünülürse bu en az iki katlık bir artış olduğunu gösterir^{23,24}. Bu verilere göre antikoru titresinden çok fetusun cevabı daha da önemli görünmektedir.

Maternal antikolar ve fetal antijenlerin karşılaşması ile enflamasyon, fibrozis ve kalp kasında zedelenme gelişmektedir. Deneysel çalışmalarda özellikle kalpte ileti sisteminin seçici olarak tuttuğu gösterilmiştir²⁶. Otopsilerde kalbin mikroskopik incelemesinde sağ ventrikülde yaygın endokardiyal fibroelastoz, intramural fibrozis ve interventriküler septumda distrofik

kalsifikasyonlar gösterilmiştir²⁷. Atrioventriküler nod ve His hüzmesinin de tamamen fibrotik olduğu ve kalsifikasyon gösterdiği saptanmıştır. Fibrozis bulunan alanlarda lenfositik enflamasyon ve dejenerasyon miyositler etrafında daha belirgin az sayıda dev hücre görülmüştür²⁷.

Kardiyak patolojik bulguların ayırıcı tanısında özellikle miyokard nekrozu veya enflamasyon yapan hastalıklar gözden geçirilmelidir. Enfeksiyöz miyokardit etkeni olabilen 'Coxsackie' Grup B, 'Toxoplazmosis' ve 'Cytomegalovirus' kalpte sadece iletim sistemine sınırlı miyokard zedelenmesi yapmaz; miyokard da yaygın enfeksiyon bulguları görülür, mikroapse oluşumları sıklıkla eşlik eder²⁸. Buna ek olarak enfeksiyondan sorumlu mikroorganizma izole edilebilir veya gösterilebilir.

Trizomi 13 ve 21'de papiller kaslarda kalsifikasyonlar, trizomi 21'de epikard da mononükleer enflamasyon bildirilmiştir²⁹. Bu sendromlarda oldukça belirgin diğer sistem anomalileri de görülür. Ayırıcı tanı rahatlıkla yapılabilir.

Fetal aritmiler ve tam blok perinatal olarak Doppler ultrasonografi veya ekokardiyografi ile belirlenebilir. Ekokardiyografi fetal aritmilerin tanısı ve izleminde önemli bir yöntemdir. Vakaların %82'sine intrauterin 30. haftadan önce KKB tanısı konulabilmektedir³⁰.

Konjenital kalp bloğu 'pace-maker' ihtiyacı göstermeyen nispeten iyi huylu bir gidişden, fetal hidrops ve ölüme giden bir spektrumda karşımıza çıkabilir. Ölüm hızı değişik serilerde %8 ile 30 arasında değişmektedir^{22,31}. Ölüm hızı en fazla neonatal dönemdedir ve gebelik yaş küçüldükçe artar³². Doğumdan hemen sonra ölen KKB olan hastaların bir kısmı tanı almadan kaybedildikleri için mortalite hızları olduğundan düşük görünüyor olabilir³².

Ölümlerin çoğu kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişir. Kalp atım hızının 50 ve üzerinde olduğu vakalarda prognozun iyi olduğu bildirilmiştir³³⁻³⁵. Hastalar potansiyel morbidite nedeniyle ömür boyu pace-maker taşımaktadır. Etkilenen bebeklerin büyük kısmına hayatlarının ilk aylarında pace-maker takılır. Pace-maker takılan çocukların büyük kısmının pace-maker öncesinde ortalama kalp hızları dakikada 50'nin altındadır.

Tedavi seçeneklerinden birisi aralıklı maternal plazmaferezdir. Plazmaferez zaman alan ve annenin intravasküler hacmini azaltan bir

uygulamadır. Bu nedenle çok sık kullanılmamaktadır³⁶.

Farmakolojik tedavide özellikle kortikosteroidlerin yeri vardır. Annelere uygulanan kortikosteroid tedavisi sonrasında fetus kalbinde kardiyohemodinamikte artış, preload indeksinde düşme, kardiyotorasik oranda azalma ve kalp hızında artma bulunmuştur³⁷. Kortikosteroid tedavisinde özellikle deksametazon seçilmelidir. İntrauterin dönemde anneye deksametazon uygulanması hidropsta azalma, kalp bloğunda düzelme sağlar ve fetal akciğer matürasyonunu artırır³⁸. Prednizolon fetal immünsüpresyon için kötü bir seçimdir, çünkü büyük çoğunluğu plasentada inaktive edilir ve fetal etkisi oldukça azdır³⁹.

Sempatomimetik ajanlar tokolitik olarak kullanıldıklarında fetal kalp hızının artışına neden olurlar⁴⁰. Sempatomimetik ajanlardan terbütalin, ritodrin ve isoprenalin tedavisi sonrasında kalp hızında %15-50 artış bildirilmiştir⁴¹. Yine sempatomimetik ajanlardan salbutamol kullanılarak tedavi edilen hidropik bir fetus bildirilmiştir⁴². Sempatomimetikler fetal kalp hızını artırırlar, ancak artmış kalp hızı tek başına atrioventriküler iletimdeki koordinasyonu sağlayamayabilir ve kalbin diastolde yeterli dolumu sağlanmazsa kalp yetmezliği gelişir. Bu nedenle fetal kalp bloğu sonucu hidrops gelişmiş vakalarda tek başlarına yeterli olmayabilir⁴³. Prenatal olarak fetal kalp hızını arttırmak için anneye verilen betamimetikler kullanımı anneye olan yan etkileri nedeniyle de sınırlıdır⁴⁴.

Epikardiyal 'pace-maker' bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak zaten hidropik prematüre bir yenidoğanda kalbin boyutları da göz önüne alındığında teknik olarak oldukça zordur⁴⁴.

'Pace-maker' olarak kullanılan pillerin büyük kısmı 1000 gr'ın altındaki prematüre bir yenidoğanın koroner arterlerinin arasına yerleştirilmek için oldukça büyüktür. Geçici 'pace maker' tekniklerinin çoğu (endokaviter, transkütanöz, transösefageal) prematürelde morbiditeye neden olur⁴⁴.

Sonuç olarak intrauterin dönemde bradiaritmisi veya annelerinde SSA veya SSB antikorları tespit edilen inkomplet kalp bloklu yenidoğanların yakın kardiyak izlemleri gerekmektedir. Fetustaki ilk atrioventriküler blok belirtisinde annenin öncelikle deksametazon ile ve/veya

sempatomimetiklerle tedavisi başlanmalıdır. Buna rağmen hidrops gelişmiş ise kortikosteroid devam edilerek akciğer matürasyonu artırılmalı ve elektif sezaryana alınmalıdır⁴¹.

Kalp hızı çok düşükse, kalp debisinin azalmasına bağlı hidrops fetalise neden olur. Ağır bradikardi ile hidrops fetalise beraberliği %80'e çıkan mortalitesi ile oldukça kötü bir prognoz taşır³⁴. Hidropslu vakalarda entübasyon, ventilatör desteği, surfaktan tedavisi verilmeli ve efüzyonların boşaltılması sağlanmalıdır⁴⁴. Doğum odasında kalp hızını arttırmak için isoprenalin ve ösefageal 'pace-maker' takılması uygulanabilir. Ösefageal erozyonları önlemek için deriye katod bir elektrod yerleştirilmeli; 48-72 saat içinde hidrops biraz azalınca ve hasta stabilize olunca mümkünse cerrahi olarak küçük bir torakotomi ile epikardiyal 'pace-maker' takılmalıdır⁴⁵.

Konjenital kalp bloğu seyrek görülen bir hastalık olmakla beraber hekimlerin bu hastalık konusunda bilgilerinin olması gereklidir. Bağ dokusu hastalığı açısından annelerin asemptomatik olmasına rağmen fetusta bu hastalığın görülmesi hekim açısından bir dezavantajdır. Ancak düzenli izlemlerde yapılan ekokardiografilerde bu hastalığın yakalanabileceğini düşünmekteyiz. Henüz her vakada çok başarılı sonuçlar alınmamasına rağmen hastalığın tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Ayrıca bebeklerinde KKB gelişen asemptomatik annelere de tarama yapılarak antikor varlığı araştırılabilir ve bağ doku hastalıkları açısından izlenebilirler. Bu antikorların varlığının belirlenmesi sonraki gebeliklerin izlemi açısından da büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Buyon JP, Winchester R. Congenital complete heart block: a human model of passively acquired autoimmune injury. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 609-614.
2. McCauliffe DP. Neonatal lupus erythematosus: a transplacentally acquired autoimmune disorder. *Semin Dermatol* 1995; 14: 47-53.
3. Laxer RM, Roberts EA, Gross KR, et al. Liver disease in neonatal lupus erythematosus. *J Pediatr* 1990; 116: 238-242.
4. Watson R, Kang JE, May M, Hudak M, Kickler T, Provost TT. Thrombocytopenia in the neonatal lupus syndrome. *Arch Dermatol* 1988; 124: 560-563.
5. McCuiston CH, Schoch EP. Possible discoid lupus erythematosus in a newborn infant: report of a case with subsequent development of acute systemic lupus erythematosus in the mother. *Arch Dermatol Syph* 1954; 70: 782-785.

6. Kephardt DC, Hood AF, Provost TT. Neonatal lupus erythematosus: new serologic findings. *J Invest Derm.* 1981; 77: 331-333.
7. Brustein D, Rodrigues JM, Minkin W, Rabhan NB. Familial lupus erythematosus. *JAMA* 1977; 238: 2294-2296.
8. Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Curr Opin Rheum* 1994; 6: 523-529.
9. Rosh JR, Silverman ED, Groisman G, Dolgin S, LeLeiko NS. Intrahepatic cholestasis in neonatal lupus syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 310-312.
10. Laxer RM, Roberts EA, Gross KR, et al. Liver disease in neonatal lupus erythematosus. *J Pediatr* 1990; 116: 238-242.
11. Hetem MB, Takada MH, Velludo MA, Foss NT. Neonatal lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1996; 35: 42-44.
12. Jackson R, Gulliver M. Neonatal lupus erythematosus progressing into systemic lupus erythematosus: a 15 year follow-up. *Br J Dermatol* 1979; 101: 81-86.
13. Jordan JM, Valenstein P, Kredich DW. Systemic lupus erythematosus with Libman-Sacks endocarditis in a 9-month-old infant with neonatal lupus erythematosus and congenital heart block. *Pediatrics* 1989; 84: 574-578.
14. Morquio L. Sur une maladie infantile et familiale caracterisee par des modifications permanentes du poul, des attaques syncopales et epileptiformes et al mort subite. *Arch Med Inf* 1901; 4: 467-475.
15. Yater WM. Congenital heart block: review of the literature-report of a case with incomplete heterotaxia: the electrocardiogram in dextrocardia. *Am J Dis Child* 1929; 38: 112-136.
16. Plant RK, Steven RA. Complete atrioventricular block in a fetus. *Am Heart J* 1945; 102: 117-122.
17. Machado MV, Tynan MJ, Curry PV, Allan LD. Fetal complete heart block. *Br Heart J* 1988; 60: 512-515.
18. Carter JB, Blieden LC, Edwards JE. Congenital heart block: anatomic correlations and review of the literature. *Arch Pathol* 1974; 97: 51-57.
19. Scott JS, Maddison PJ, Taylor PV, et al. Connective tissue disease, antibodies to ribonucleoproteins and congenital heart block. *N Engl J Med* 1983; 309: 209-212.
20. Reed B, Lee LA, Harmon C, et al. Autoantibodies to SSA/Ro in infants with congenital heart block. *J Pediatr* 1983; 103: 889-892.
21. Ben-Chetrit E. Target antigens of the SSA/Ro and SSB/La system. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 256-258.
22. Waltuck J, Buyon JP. Antibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 1994; 120: 544-551.
23. Ramsey-Goldman R, Hom D, Deng J-S, et al. Anti SSA antibodies and fetal outcome in maternal systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1269-1273.
24. Lockshin MD, Bonfa E, Elkou K, Druzin ML. Neonatal risk to newborns of mothers with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 697-701.
25. McCune AB, Weston WI, Lee LA. Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; 106: 518-523.
26. Alexander E, Buyon JP, Provost T, Guarnieri T. Anti Ro (SSA) antibodies in the pathophysiology of congenital heart block in neonatal lupus syndrome, an experimental model. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 176-189.
27. Meckler KA, Kapur RP. Congenital heart block and associated cardiac pathology in neonatal lupus syndrome. *Pediatr Develop Pathol* 1998; 1: 136-142.
28. DeSa DJ. Isolated myocarditis in the first year. *Arch Dis Child* 1985; 60: 484-485.
29. Roberts D, Genest D. Cardiac histologic pathology characteristics of trisomies 13 and 21. *Hum Pathol* 1992; 23: 1130-1140.
30. Allan LD, Anderson RH, Sullivan ID, et al. Evaluation of fetal arrhythmias by echocardiography. *Br Heart J* 1983; 50: 240-245.
31. Brucato A, Gasparini M, Vignati G, et al. Isolated congenital heart block: longterm outcome of children and immunogenetic study. *J Rheum* 1995; 22: 541-543.
32. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al. Autoimmune associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *Ped Cardiol* 1998; 31: 1658-1666.
33. Frohn-Mulder IM, Meilof JF, Szatmari A, et al. Clinical significance of maternal anti/Ro/SSA antibodies in children with isolated heart block. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1677-1681.
34. Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Outcome of congenital heart block diagnosed in utero. *Heart* 1996; 75: 190-194.
35. Rabinerson D, Gruber A, Kaplan B, Lurie S, Peled Y, Neri A. Isolated persistent fetal bradycardia in complete A-V block: a conservative approach is appropriate. A case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 1997; 14: 317-320.
36. Buyon JP, Swersky SH, Fox HE, Bierman FZ, Winchester RJ. Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 44-49.
37. Yamada H, Kato EH, Ebina Y, et al. Fetal treatment of congenital heart block ascribed to anti-SSA antibody: case reports with observation of cardiohemodynamics and review of the literature. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 226-232.
38. Copel JA, Buyon JP, Kleinman CS. Successful in utero therapy of fetal heart block. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1384-1390.
39. Blanford AT, Pearson-Murphy BE. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone and cortisol by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 264-267.

40. Liggins GC, Vaughan GS. Intravenous infusion of salbutamol in the management of premature labour. *J Obstet Gynaecol Br Common* 1973; 80: 29-32.
41. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman JS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1360-1366.
42. Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Therapeutic trial of sympathicomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. *Circulation* 1995; 92: 3394-3396.
43. Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, et al. Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children: comparison of ELISA and immunoblot to measure anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1263-1273.
44. Deloof E, Devlieger H, Van Hoestenbergh R, Van den berghe K, Daenan W, Gewillig M. Management with a staged approach of the premature hydropic fetus due to complete congenital heart block. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 521-523.
45. Weindling SN, Saul JP, Triedman JK, et al. Staged pacing therapy for congenital complete heart block in premature infants. *Am J Cardiol* 1994; 74: 412-413.