

PREVENTION OF ANTI-SSA/RO AND ANTI-SSB/LA ANTIBODIES-MEDIATED CONGENITAL HEART BLOCK IN PREGNANT WOMAN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A CASE REPORT

Ji Yeong Lee, MD, Sung Eun Hur, MD, Sung Ki Lee, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Women with connective tissue diseases increase risks of obstetric complications during pregnancy. Especially, women who have anti-SSA/Ro and anti-SSB/La auto-antibodies increase the risk of developing fetal atrioventricular (AV) block. It is difficult to identify fetal AV block in the early stage of the disease, which is consequently found after the establishment of complete AV block as the form of fetal arrhythmia. To have a chance to reverse this serious disorder, we should detect fetal AV block in the early stage before it progresses to complete AV block. We experienced a case of pregnant systemic lupus erythematosus woman who has anti-SSA/Ro and anti-SSB/La auto-antibodies monitored by cardiac doppler sonography; We detected fetal first degree AV block and successfully treated with dexamethasone. We report systemic lupus erythematosus women who increased risks of fetal AV block with a brief review of relevant literatures.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Congenital heart block; Atrioventricular block; Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies

전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)가 있는 여성이 임신 중인 경우 임신 중 산모나 태아에게 여러 가지 합병증들이 나타날 수 있는데, 특히 SLE에서 확인되는 자가항체 중 anti-SSA/Ro 또는 anti-SSB/La 항체가 양성인 경우, 태아의 선천성 심장방실차단의 발생과 연관성이 높다고 알려져 있다[1].

태아의 선천성 심장방실차단은 1도나 2도 차단인 경우 서맥이 나타나지 않기 때문에 조기진단이 어려운 경우가 많다. 따라서 심장방실차단이 발견되는 경우 대다수에서 서맥을 동반하는 3도 방실차단일 때가 많다. 태아의 심장방실차단 중 1, 2도 차단은 fluorinated steroids (dexamethasone, betamethasone)의 투여로 치료될 수 있는 가역적인 상태이고, 3도 차단은 치료되지 않는 비가역적인 상태이다. 따라서 태아의 심장방실차단은 치료가 어려워지는 비가역적인 상태로 진행하기 전에 조기진단하여 치료하는 것이 무엇보다 중요하다.

Anti-SSA/Ro 또는 anti-SSB/La 항체가 양성인 SLE산모의 경우 산전초음파검사상에서 atrioventricular (AV) time interval을 연속적으로 측정하여 심장방실차단이 발생하지 않는지 확인해 보아야 한다. 이때의 태아 AV time interval은 초음파의 pulsed doppler echocardiography를 이용하여 측정할 수 있다.

저자들은 anti-SSA/Ro와 anti-SSB/La 항체가 양성인 SLE산모에서 산

전검사상 태아에게 1도 방실차단을 진단 후 dexamethasone 투여를 통해 치료하였던 1예를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 28세 여자로서 2000년에 SLE를 진단받고 류마티스내과에서

Received: 2012.3.13. Revised: 2012.5.14. Accepted: 2012.5.31.
Corresponding author: Sung Eun Hur, MD
Department of Obstetrics and Gynecology, Konyang University Hospital, Konyang University College of Medicine, 158 Gwanjedong-ro, Seo-gu, Daejeon 302-718, Korea
Tel: +82-42-600-9200 Fax: +82-42-600-9090
E-mail: sungeunog@hanmail.net

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

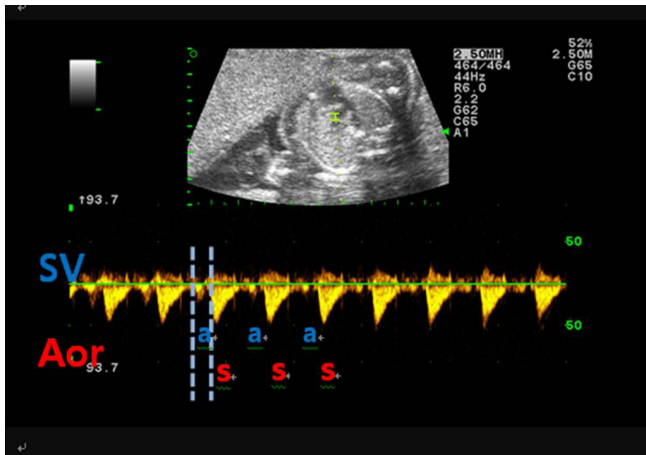


Fig. 1. Pulsed Doppler flow curves showing normal atrioventricular relationship of cardiac rhythm. Doppler tracing from the superior vena cava (SVC) and ascending aorta. SVC flow has small atrial reversed wave (a). The aortic flow curve consists of a forward peak wave (s). Atrioventricular time interval is the time lapse between the onsets of vena caval a-wave and aortic s-wave (between grey lines).

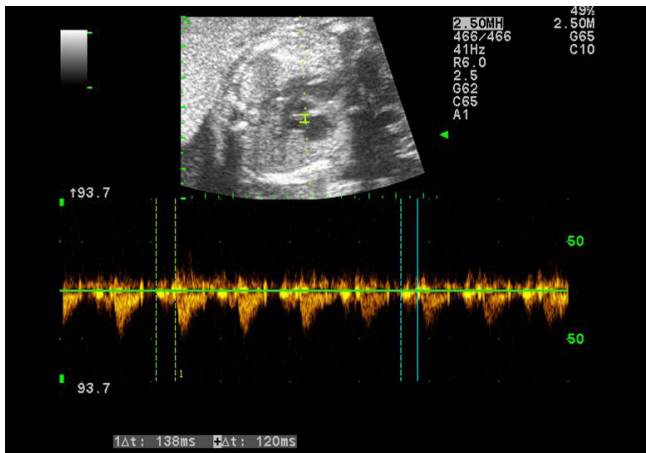


Fig. 2. Pulsed Doppler was done at 26+1 weeks of gestation. Checked atrioventricular time intervals were 138 ms and 120 ms. These values were prolonged compared to normal range (reference range, 111 ± 17 ms).

치료받고 있던 자로 자연 임신되어 임신 8주 3일에 본원 산부인과를 내원하였다. 환자는 산과력 0-0-0-0인 초산모였고, 임신 전 월경력상 간격은 30일로 규칙적이었고 월경량은 보통이었으며 월경통은 없었다. 최종월경시작일이 2009년 12월 28일로 분만예정일은 2010년 10월 13일 이었다. 산모는 과거병력상 SLE 외에는 특별한 병력이 없었고 내원 당시 SLE 치료제로 prednisolone 10 mg을 매일 복용 중이었다.

산모는 임신 초기에 자가면역 항체검사를 시행하였고 anti-SSA/Ro와 anti-SSB/La 항체가 모두 >200 u/mL로 양성이었다. 따라서 산모는 산전검사로 내원 시마다 초음파로 태아의 AV time interval을 연속적으로 확인하였다.

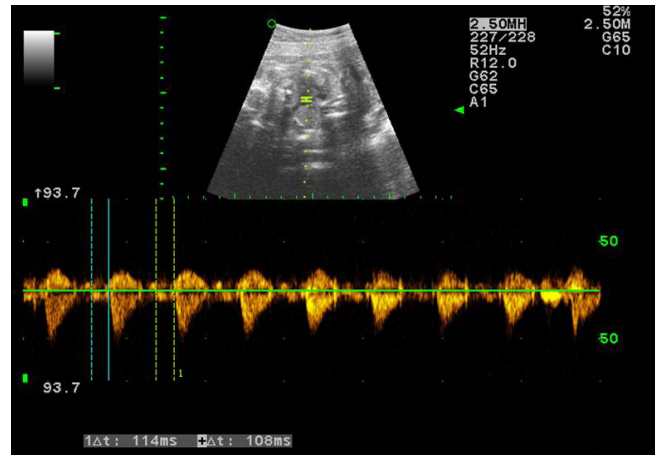


Fig. 3. Pulsed Doppler was done at 27+1 weeks of gestation. Checked atrioventricular time intervals were 114 ms and 108 ms. These values were within the normal range (reference range, 111 ± 17 ms).

1. 초음파를 이용한 AV time interval의 측정

방실차단의 유무를 진단하기 위해서 초음파 기기(Prosound α 10, ALOKA, Korea)의 M-mode, pulsed Doppler를 이용할 수 있으며, 상기 환자에서는 pulsed Doppler를 이용하여 측정하였다. 도플러 커서를 위대정맥(superior vena cava)과 오름대동맥(ascending aorta)을 교차하도록 위치시키면 이 부위에서 위대정맥과 오름대동맥의 혈류속도를 측정할 수 있다. 위대정맥의 역행성 혈류는 심방의 수축기를 의미하며, 오름대동맥의 전진성 혈류는 심실의 수축기를 의미한다(Fig. 1) [2]. 그 시작점의 시간적 차이를 직접 측정하였다. 정상 AV time interval은 111 ± 17 ms이다[2].

임신 26주 1일에 시행한 초음파검사로 AV time interval이 138 ms로 정상범위보다 길어져 1도 방실차단을 진단하였다(Fig. 2). 그리고 방실차단 진단 직후 산모에게 dexamethasone을 매일 4 mg씩 복용하게 하였고 복용 1주일 만에 AV time interval은 114 ms로 정상화되었다(Fig. 3). 그 이후로도 매주 초음파검사를 시행하였고 AV time interval은 정상범위를 유지하였다.

진단 이후, 산모는 dexamethasone을 매일 4 mg씩 지속적으로 복용하였고 복용 9주째 되던 임신 35주에 심한 자궁내 성장지연 소견을 보여 복용용량을 반으로 감량하였다. 산모는 임신 37주에 연고지상 타 병원에서 자궁내 성장지연으로 유도분만 시행하여 1.58 kg의 여아를 분만하였고 신생아 선천성 심장방실차단은 발견되지 않았다.

고 찰

전신홍반루푸스는 자가항체와 면역복합체에 의해 조직 특히 결합조직 및 세포가 손상을 받는 원인불명의 자가면역질환이다. 여성 대 남성의 발병비는 9대 1이며, 주로 10대 후반에서 40대 초반의 가임기 여성

에서 빈발하므로 SLE 환자의 임신과 그 결과는 SLE 환자 관리에 있어서 매우 중요하다[3].

일반적으로 SLE는 여성의 수태능에 영향을 미치지는 않지만, SLE 환자가 임신을 하는 경우 산모에게는 자간전증의 발생이 증가하고 태아에게는 유산, 사산, 조기진통 및 자궁내 성장 지연 등의 발생빈도가 증가하며 출생 후 신생아 루푸스증후군이 나타날 수 있다[4].

신생아 루푸스증후군이란 anti-SSA/Ro 또는 anti-SSB/La 항체가 양성인 SLE나, Sjogren's syndrome 같은 류마티스 질환이 있는 산모에서 태어난 아기가 일시적 피부염, 혈소판 감소증 및 선천성 심장방실차단 등의 특징을 갖는 질환이다. 이 중 선천성 심장방실차단은 다른 증상이 출생 6개월 이내에 소실되는 것과 달리 영구적이고 치명적이다[4].

SLE 산모에서 태아의 선천성 심장방실차단의 발생은 SLE 자체가 위험인자가 아니라 anti-SSA/Ro 또는 anti-SSB/La 항체의 존재에 의한 것이다[4]. 따라서 이 자가항체가 양성인 다른 자가면역성 결체조직 질환에서도 태아의 심장방실차단이 발생할 수 있다. 태아에서 선천성 심장방실차단이 발생하는 빈도는 15,000-22,000명의 출생아 중 한 명 정도인 것에 비해 산모에서 anti-SSA/Ro 또는 anti-SSB/La 항체가 양성인 경우는 그 빈도가 1%-2%로 매우 증가한다. 이는 이러한 자가항체들이 태반을 통과해 태아의 심장전도계에 영향을 주어 섬유화나 석회화를 유발하기 때문이다[5].

신생아에서 선천성 심장방실차단이 진단된 경우 90% 이상에서 진단 당시 3도 완전방실차단 상태로 진단된다[6]. 완전방실차단은 비가역적이며, 한 연구에 의하면 전체사망률이 19%로 보고되었고 이 중 자궁내에서 사망하는 경우가 27%, 출생 후 3개월 이내 사망하는 경우가 45%에 달했다고 한다[7]. 완전방실차단으로 출생한 신생아의 경우 태어나자마자 인공심박조율기를 필요로 하는 경우가 많은데 이러한 치료를 조기에 시행함에도 불구하고 나중에 후발성 확장성 심근병증(late-onset dilated cardiomyopathy)이 발생하기도 한다[8]. 따라서 선천성 심장방실차단을 치료가 가능한 1도 또는 2도 방실차단 상태에서 조기 진단하여 완전방실차단으로 진행하는 것을 막는 것이 중요하다.

선천성 심장방실차단의 치료에는 fluorinated steroids (dexamethasone, betamethasone)가 사용된다. Fluorinated steroids는 지난 30년간 태아의 폐성숙을 위해 사용되었던 약물로 약 20년 전 태아의 방실차단 치료를 위해 처음 사용되었다[6]. 이러한 fluorinated steroids는 태반에서 부분적으로만 대사되어 태반을 통과하여 활성화 형태로 태아에게 작용함으로써 불완전 방실차단이나 태아수종 등의 치료에 유용하게 사용된다[9]. 반면 non-fluorinated steroids (prednisone, prednisolone, methylprednisolone)는 태아가 아닌 산모의 치료 적응증에 따라 제한적으로 사용하는 약물로 태반을 통과하지 않아 태아의 방실차단치료에는 효과가 없다[10]. Betamethasone과 dexamethasone의 효과 및 부작용 등의 차이에 대한 대규모 무작위 연구는 아직 없으나 몇몇 연구에서 산모에게 betamethasone을 사용하는 것이 dexamethasone에 비해 태아신경 발달에 더 좋다고 보고하였고[11,12], Brownfoot 등[13]은 조기 진통이 있는 산모에게 태아 폐성숙을 위해 dexamethasone을 사용

한 경우 betamethasone에 비해 뇌실 내 출혈이 적었다고 보고하였다.

저자들은 둘 중에서 본원에서 처방 가능한 dexamethasone을 환자에게 투여하였다. 저자들은 태아에서 1도 방실차단이 확인된 산모에게 dexamethasone을 투여함으로써 AV time interval이 정상화되는 것을 경험하였다. 이처럼 dexamethasone을 투여하여 1도 방실차단을 치료하였다는 몇몇 외국의 연구보고가 있다. Vesel 등[5]에 의한 연구에서는 anti-SSA/Ro 항체가 양성인 산모에서 임신 25주에 1도 방실차단을 확인하였고 진단 이후 dexamethasone 4 mg을 매일 복용시켰다. 그 결과 2주만에 AV time interval이 정상화되었고 이후 2주간 약을 더 복용하던 중 양수과소증이 발생하여 약물복용을 중단하였으나 이후 검사에서도 AV time interval은 정상범위를 유지하였다. Rein 등[6]에 의한 연구에서는 anti-SSA/Ro 또는 anti-SSB/La 항체가 양성인 70명 산모의 태아를 대상으로 연구하였다. 이 중 6명의 태아에서 임신 21-34주 사이에 1도 방실차단이 확인되었고 진단 직후 산모는 dexamethasone 4 mg을 매일 복용하였다. 그 결과 치료시작 후 3-14일 내에 AV time interval이 정상화되었고 약물복용은 분만 전까지 유지하였으며 AV time interval도 정상범위를 유지하였다[6].

국내에서는 태아 심장방실차단의 치료에 대한 보고는 아직 없으며 정 등에 의한 증례보고에서 임신 29주 산모의 태아에게 완전방실차단 소견이 보여 무증상의 산모에게 anti-SSA/Ro와 anti-SSB/La 항체검사를 시행하였고, 그 결과 항체가 양성임을 확인하였다. 그 후 경과관찰하던 중 만삭에 출산한 태아에게 완전방실차단을 동반한 신생아 루푸스증후군이 확인되었던 증례를 보고한 바 있다[14].

임신 중 fluorinated steroids의 사용은 산모에게 감염, 골다공증, 골괴사, 당뇨 등의 위험을 높이고, 태아의 중추신경계, 망막, 폐, 부신 등의 발달에 유해한 영향을 줄 수 있으며, 특히 조산이나 자궁내 성장 지연, 양수과소증을 유발한다고 알려져 있다[11]. 따라서 약물을 사용하는 경우 부작용 발생 유무를 잘 확인하며 이에 주의해서 사용하여야 한다.

저자의 증례에서도 dexamethasone을 복용한 산모의 태아에서 자궁내 성장지연이 나타났다. 이는 SLE의 합병증일 수도 있고 방실차단 치료를 위해 투여한 dexamethasone의 부작용일 수도 있다. 1도 방실차단은 상당수에서 스테로이드 치료 없이도 정상화된다고 하나 일부에서는 완전방실차단으로 진행된다[15]. 완전방실차단은 심장전도계의 섬유화 및 석회화로 스테로이드 투여로 치료되지 않고, 출생 후 심근병증 등의 합병증이 발생할 수 있어 치명적이다. 따라서 저자들은 산전에 1도 방실차단을 진단한 경우 치료 없이 PR interval이 정상화될 것 기다리는 것보다는 fluorinated steroids를 사용하여 이것들의 합병증보다 더 치명적일 수 있는 완전방실차단으로의 진행을 예방하는 것이 더 중요하다고 판단하였다.

SLE나 기타 자가면역성 결체조직질환이 있는 여성이 임신을 한 경우 산전에 anti-SSA/Ro와 anti-SSB/La 항체 유무를 확인해야 하며 이것이 양성인 경우에는 산전검사서 태아 심장의 AV time interval을 연속적으로 확인하여 심장방실차단을 조기에 발견하는 것이 중요하다. 이렇게 진단된 1도 방실차단은 dexamethasone 투여를 통해 치

료함으로써 비가역적인 완전방실차단으로 발전하는 것을 예방할 수 있을 것이다.

References

1. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1658-66.
2. Fouron JC, Proulx F, Miró J, Gosselin J. Doppler and M-mode ultrasonography to time fetal atrial and ventricular contractions. *Obstet Gynecol* 2000;96:732-6.
3. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369:587-96.
4. Mok CC, Wong RW. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 2001;77:157-65.
5. Vesel S, Mazic U, Blejec T, Podnar T. First-degree heart block in the fetus of an anti-SSA/Ro-positive mother: reversal after a short course of dexamethasone treatment. *Arthritis Rheum* 2004;50:2223-6.
6. Rein AJ, Mevorach D, Perles Z, Gavri S, Nadjari M, Nir A, et al. Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation* 2009;119:1867-72.
7. Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 1994;120:544-51.
8. Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, Wiles HB, Balaji S, Sreeram N, et al. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:238-42.
9. Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999;42:2335-45.
10. Brucato A. Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 Suppl 3:iii35-7.
11. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209.
12. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. *Pediatrics* 2008;121:289-96.
13. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006764.
14. Chung SH, Lee Y, Cheon YH, Jung IC, Yoon WS, Lee JS, et al. A case of neonatal lupus syndrome with congenital complete heart block. *Korean J Obstet Gynecol* 2002;45:723-7.
15. Sonesson SE, Salomonsson S, Jacobsson LA, Bremme K, Wahren-Herlenius M. Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum* 2004;50:1253-61.

Anti-SSA/Ro와 Anti-SSB/La가 양성인 전신홍반루푸스 산모에서 태아 심장차단의 예방 1예

건양대학교 의과대학 산부인과학교실

이지영, 허성은, 이성기

결체조직질환을 가진 여성은 임신 중 산과적 합병증의 발생위험이 증가한다. 특히 anti-SSA/Ro 또는 anti-SSB/La 자가항체가 양성인 여성에서는 태아의 심장방실차단의 위험이 증가한다. 태아의 방실차단을 초기단계에 진단하는 것은 어렵기 때문에 대부분 완전방실차단으로 진행된 후 심부정맥의 형태로 발견하게 된다. 이러한 태아의 방실차단을 치료하기 위해서는 방실차단이 비가역적인 특징을 갖는 완전방실차단으로 진행되기 전에 조기에 진단해야 한다. 저자들은 anti-SSA/Ro와 anti-SSB/La 항체가 양성인 전신홍반루푸스 산모에서 태아 심장도플러초음파를 산전검사에 시행하였고, 그 결과 태아에서 1도 방실차단을 발견하여 산모에게 덱사메타손을 투여하여 성공적으로 치료하였던 예를 경험하였다. 이에 저자들은 태아에서 심장방실차단의 발생위험이 증가되어 있는 전신홍반루푸스 산모에 대해 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 전신홍반루푸스, 선천성 심장차단, 방실차단, Anti-SSA/Ro와 anti-SSB/La 항체