

Lupuslu Anne Bebeği; Gebelik, Fetus ve Yenidoğan İzlemi

Neonatal Lupus Syndrome: Gestational, Fetal and Neonatal Follow-Up: Review

Dr. Mustafa Ali AKIN,^a
Dr. Tamer GÜNEŞ,^a
Dr. Selim KURTOĞLU^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Yenidoğan BD,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kayseri

Geliş Tarihi/Received: 10.03.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 21.07.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Mustafa Ali AKIN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Yenidoğan BD, Kayseri
TÜRKİYE/TURKEY
mustafaaliakin@hotmail.com

ÖZET Sistemik lupus eritematozus (SLE), doğurganlık çağındaki kadınlarda daha sık görülen ciddi bir otoimmün hastalıktır. Hastalığın klinik bulgularından sorumlu otoantikörler kadınlarda infertiliteye, tekrarlayan düşüklere, preeklampsi-eklampsiye neden olabilir. Transplental geçtiklerinde ise fetüste prematürite, intrauterin büyüme geriliği, fetal bradikardi, hidrops ya da intrauterin ölümlerle sonuçlanabilir. Kadınlar genellikle asemptomatik olup, tekrarlayan düşükler ve fetal bradikardi geliştiğinde SLE tanısı alırlar. Otoimmün hastalığı olan kadınlarda en sık görülen komplikasyon preterm doğumdur. Bebekler doğduktan sonra en acil sorun kalp bloklarıdır. Neonatal lupus sendromunda anneden geçen antikörler her organ sistemini etkileyebilir. Sıklıkla kardiyak ileti sistemi, cilt, endokrin, nörolojik ve hematolojik sistemler tutulur. Bunlara ek olarak renal, pulmoner, iskelet ve hepatobilyer sistemler daha nadir olarak tutulur. Cilt bulguları, hematolojik anormallikler, geç başlangıçlı hepatobilyer sistem bulguları otoantikörlerin temizlendiği postnatal 6.-9 aylarda kaybolur. Ancak kalp blokları, lenticülositrat vaskülopatiyeye bağlı nörolojik defektler, iskelet sisteminde gelişen kondrodisplazi bulguları ise geri dönüşümsüzdür. Erken başlangıçlı hepatobilyer tutulumunda prognoz kötüdür. Bebeklerde multisistemik tutulum siktir. Ancak baskın olarak tutulan sisteme ait klinik bulgular tabloya hakimdir. Bu nedenle hastalarda belirgin olarak tutulan sistem dışında eşlik eden diğer organ sistemlerinin de taranması gereklidir. Hastalarda acil tedaviler yapıldıktan sonra multidisipliner yakın takip gereklidir. Kadınlar asemptomatik olsalar bile ileride benzer semptomları olan bebek doğurma riskleri yüksektir. Ayrıca, hem bebeklerde hem de annelerde otoimmün hastalık gelişme riski artmıştır.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hastalık; anne-fetus; çocuk; izlem

ABSTRACT Systemic lupus erythematosus (SLE) is an important autoimmune disease, which is commonly seen in women at reproductive ages. Autoantibodies responsible for the disease can cause infertility, recurrent abortus and preeclampsia-eclampsia in women. Prematurity, intrauterine growth retardation (IUGR), bradycardia, hydrops or intrauterine deaths can occur in the fetus if these autoantibodies cross the placenta. Mothers are usually asymptomatic and diagnosed after recurrent abortuses or fetal bradycardia. The most common complication seen in SLE mothers is preterm labor. Heart blocks are the most emergent problem of babies born to mothers with SLE. In neonatal lupus syndrome, autoantibodies crossing transplacentally to the fetus can affect any organ system. Usually, cardiac conduction system, skin, endocrine, neurological and hematological involvements occur. Renal, pulmonary, skeletal and hepatobiliary involvements are less common. The signs of the skin, endocrine, renal, pulmonary and late onset hepatobiliary system involvements disappear after clearance of the maternal autoantibodies from neonatal circulation at the postnatal sixth-ninth months. However, heart blocks, lenticulocitrate vasculopathy and condrodysplastic deformities are usually permanent. Prognosis of early onset hepatobiliary involvement is poor. Multisystemic involvement is common in neonates. But clinical presentation depends on the predominant organ system involved. So, the other organ systems should also be evaluated even when only one system is affected appearingly. Multidisciplinary follow-up is necessary after the emergent treatment of the patients. The risk of having a baby with similar symptoms is high even in asymptomatic mothers. In addition, the risk of autoimmune disease is also increased in both babies and mothers.

Key Words: Autoimmune diseases; maternal-fetal relations; infant, newborn; follow-up studies

Sistemik lupus eritematozus (SLE), kadınlarda özellikle doğurgan çağda sık görülen otoimmün bir hastalıktır. Hastalık bu çağdaki kadınlarda 6-10 kat daha sık görülmektedir.¹ Otoantikörlerin plasental transportu nedeni ile gebeliğin sürdürülmesi risklidir. Klinik bulguları olmayan SLE hastası kadınlar; gebelikleri sırasında gelişen fetal komplikasyonlar ya da doğumdan sonra bebeklerde gelişen tipik bulgular nedeni ile SLE tanısı almaktadırlar.

Anneden fetusa geçtiğinde fetal dokulara bağlanarak sorunlara neden olan başlıca otoantikörler anti-SSA/Ro, anti-SSB/La ve/veya anti-uracil-rich 1 ribonucleoprotein (U1-RNP)'dir.^{2,3} Bu otoantikörler fetal ve neonatal ikinci ve üçüncü dereceden kalp blokları, cilt lezyonları, hepatik tutulum, hematolojik ve nörolojik tutulumu yol açmaktadır.^{2,7}

Bu çalışmada, SLE başta olmak üzere otoimmün hastalıklarda anne ve bebekleri ile ilgili bilgiler gözden geçirilmiştir.

Bütün otoimmün hastalıklar gibi, SLE de kadınlarda daha sık görülmektedir. Özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda pik yapması, oral kontraseptif kullananlarda ve postmenopozal dönemde hormon replasmanı yapılanlarda daha sık görülmesi nedeni ile hastalığın etiolojisinde hormonal faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.^{1,8} Otoimmün hastalığı olan kadınların gebeliklerinde görülen komplikasyon, fetus için ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır. Bu otoantikörler gebeliklerde farklı sorunlara yol açabilmektedir.

■ SLE ile birlikte görülme sıklığı %30-40 ve sağlıklı popülasyonda %5 olan [antifosfolipid (aPL)^{1,3,7} antikörler, SLE ile birlikte ya da değil], alt bileşeni olan antikardiyolipin (ACA) ve lupus anti-koagülanı (LA) varlığında gebeliğin erken haftalarında tekrarlayan düşüklerin olduğu bilinmektedir.¹ aPL otoantikörleri spesifik olarak geç dönem fetal ölümler ile ilişkilidir. Aynı zamanda bu kadınlarda gebelik devam etse de, preterm doğum (%50 olguda), intrauterin ölü doğum (%11-29 olguda), preeklampsi, HELLP sendromu, olguda intrauterin büyüme geriliği (IUBG %12-32 oranında), oligohidroamniyos gibi komplikasyonlar görülmek-

tedir. SLE ayrıca plasental vaskülopati ve yenidoğan bebekte tromboza neden olmaktadır.^{3,7,9-11}

■ SLE'li kadınların gebelikleri %30 oranında preeklampsi ile komplikedir. SLE olmayan gebelerde preeklampsi geliştiğinde kompleman (C3-C4) düzeyleri normal ya da hafif artmışken, SLE'li gebelerde C3-C4 seviyeleri azalmaktadır.⁸

■ Antinükleer antikor (ANA), aktif SLE'li kadınlardan fetusa geçtiğinde anti-Ro/SSA ile birlikte fetal tiroid ve miyokard ileti sistemine hasar vermektedir.^{2,6,7,12}

■ Anti-Ro/SSA (60 kDa Ro, 52 kDa Ro ya da calreticulin) ve anti-La/SSB, aslında anneden fetusa geçtiğinde miyokard, cilt, endokrin organ (özellikle tiroid), kas-iskelet sistemi, pulmoner, renal, hepatik ve santral sinir sistemi (SSS) üzerine olan toksik etkilerden sorumludur.^{6,7,10,12,13}

■ Anti-dsDNA, SLE tanısında spesifik bir bulgu olmakla birlikte, fetusa olan etkileri henüz net değildir.¹⁰

■ Anti-U1-RNP antikor, anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB ile birlikte neonatal cilt tutulumunda etkindir.^{3,6,7}

Bütün bunlara rağmen neonatal lupus sendromu (NLS) olan bebeklerin yarısı tamamen asemptomatik kadınlardan doğmaktadır. Otoantikörler doğurgan çağdaki kadınların %10'unda görülmektedir, ama zaman içinde antikor miktarı ve fetal etkilenme de değişmektedir.^{6,7}

NLS tablosu için annede SLE olması şart değildir. Annede Sjögren sendromu ve mikst bağ dokusu hastalığının varlığı da fetusta tam atriyoventriküler (AV) blok gelişme riskini artırmaktadır. Hatta bu iki hastalıkta konjenital AV tam blok riski SLE'li annelerin bebeklerine göre daha yüksek bulunmuştur.^{6,14-16} Bu hastalıklar dışında fetal-neonatal tam AV blok, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, lineer skleroderma, ankilozan spondilit olgularında da görülmüştür.¹⁶

Otoantikoru (özellikle anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB) pozitif annelerin bebeklerinde AV tam blok görülme riski %1-5 arasındadır.^{6,7,12,15,17} İkinci kez AV tam bloklu bebek doğurma riski %10-18 arasındadır.^{6,7,17} Daha önceden etkilenmemiş bir

bebek doğurma öyküsü olmasa da anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB pozitif olan kadınların normal gebe-
re göre AV bloklulu bebek doğurma riski 2-3 kat da-
ha fazladır.¹⁸ Bununla birlikte anti-Ro/SSA,
anti-La/SSB ve anti-U1-RNP pozitif kadınlarınken-
dilerinde herhangi bir EKG değişikliği gösterile-
memiştir.¹³ Gebeliği sırasında asemptomatik
olmasına rağmen, kalp bloklulu bebek doğuran ka-
dınların tamamında ortalama 3.7 yıl içinde otoim-
mün hastalık gelişmiştir. Gelişen bu hastalıklar
görülme sıklığı açısından sırasıyla Sjögren sendro-
mu, SLE ve mikst bağ dokusu hastalığıdır.^{6,16}

Konjenital AV tam blok ile doğan bebeklerin
%10'unda yapısal kalp hastalığı ya da otoantikör
pozitifliği saptanamamaktadır.⁶ Bu hastalarda ne-
den, viral enfeksiyonlar [endojen retrovirüsü-3
(ERV-3)] ya da konjenital uzun QT sendromu ola-
bilir.^{5,19-21}

Yukarıda söz ettiğimiz gibi pek çok riski olan
kadınların bebekleri fetal, neonatal ve ilerleyen ha-
yatlarında bir dizi ciddi sorunla karşılaşabilmekte-
dir. Bunlar;

KARDİYAK TUTULUM

Otoantikörü olan kadınların fetuslarına bu immün-
globulin (Ig) yapısındaki antikörlerin transferi 12.
gebelik haftasında etkilenme ise 16-24. haftalar arası-
nda başlamaktadır.^{6,7} Gebeliğin 30. haftasında oto-
antikör seviyesi fetal dokularda en yüksek
seviyededir.^{6,7} Maternal kaynaklı olan ve fetal do-
kulara bağlanan antikörler fetusun hayatını tehdit
edebilmektedir. Özellikle kardiyak tutulum varlı-
ğında intrauterin ölüm riski yüksektir.

Konjenital kalp bloğu yüksek mortalite (%20-
30) ve morbidite ile ilişkilidir.^{6,17,22} Morbiditeler
arasında hidrops, hidrops olmaksızın fetal kalp yet-
mezliği yenidoğan döneminde "pacemaker" gerek-
sinimi sayılabilir.⁶

Anneden geçen otoantikörlardan özellikle 60
ve 52 kDa anti-Ro/SSA, 48 kDa anti-La/SSB ve an-
ti-U1-RNP, fetusta klinik bulgulara neden olmak-
tadır. Bu antikörlerin özellikle fetal miyokard ileti
sistemi üzerindeki etkisi belli klinik durumlar dı-
şında geri dönüşümsüzdür. Fetal kalp dokusunda
16-24. haftalar arasında bolca bulunan 52 kDa anti-

Ro/SSA, 48 kDa anti-La/SSB antikörleri miyokardit,
hemoraji ve nekroza neden olmaktadır. Konjenital
AV tam blok etiyolojisinde özellikle 52 kDa anti-
Ro/SSA, 48 kDa anti-La/SSB ve 52 kDa anti-Ro/SSA
ve ANA sorumlu tutulmaktadır.^{12,15} Ro ve La anti-
jenleri aslında intraselüler RNP yapısında antijen-
ler olmasına rağmen, fetusta maternal kaynaklı
antikörler için hedef haline gelmektedir.^{6,7,23} Özel-
likle SSB molekülünün kardiyosit miyozin β 1-lami-
nin zinciri ile benzer aminoasit dizilimine sahip
olduğu gösterilmiştir. Bu antikörler ileti sistemi için
özelleşmiş hücrelerin serotonin duyarlı kalsiyum
kanallarına bağlanarak hücrelerin apoptozuna ne-
den olmaktadır.⁴ Apoptotik hücreler makrofajlar
tarafından fagosite edilmektedir. Apoptotik kese-
nin yüzeyindeki SSB molekülüne bağlanan otoanti-
körler makrofajlardan tümör nekrozis faktör-alfa
(TNF- α) ve "tumor growth factor-beta (TGF- β)" sa-
lımına neden olarak kardiyositleri fibrositlere dön-
mektedir.⁶ Bu hasar AV nodda olduğu kadar, sinüs
nodunu ve His demetini de etkilemektedir.^{2,4-7} So-
nuçta, ileti sistemindeki hasarlanma ile hastalarda
AV tam bloğa kadar giden yüksek dereceli bloklar
gözlenmektedir. AV tam blok bir kez geliştikten
sonra tablo artık geri döndürülememektedir.⁵ Fetal
hayatta gelişen AV tam blok sonucu dakikada 60'ın
altında olan kalp hızı ciddi morbidite ile dakikada
50'nin altında olan fetal kalp hızı ise mortalite ile
ilişkilidir.¹⁷ Ayrıca, hidrops gelişimi de kötü prog-
noza işaret eden ana faktördür, hidrops varlığında
intrauterin ölüm riski %50'dir.^{17,24} İkinci dereceden
blok ve QT uzaması gibi tablolarda anneye verilen
steroidlerin ve özellikle deksametazon (DXM)'un
bloğun derecesindeki ilerlemeyi durdurduğu, bra-
dikardi sonucu gelişen fetal hidropsta iyileşme yap-
tığı gösterilmiştir.^{5-7,20} DXM'nin 1997 yılında
tedaviye girmesiyle fetal prognozda ciddi iyileşme-
ler başlamıştır. DXM için en iyi uygulama zamanı
otoantikörlerin en yoğun olduğu 24-31. gebelik haf-
taları arasındır ve doz fetal kalbin yanıtına göre 1.5
mg/kg'dan 4 mg'a kadar artırılabilir.¹⁷ DXM
tek başına ya da bazen betamimetik ajanlarla kom-
bine edildiğinde üçüncü dereceden daha düşük de-
recedeki blokları geriletmiş, hidropsu düzeltilmiş ve
fetal mortaliteyi azaltmıştır. DXM AV tam blok ge-
lişen fetuslarda kalp ritminde düzelme sağlayama-

makla birlikte, miyokardit bulgularını iyileştirebilmektedir.^{6,17} Ayrıca ritodrin + betametazon, terbutalin ve salbutamol ya da fenoterol ve isoprenalin gibi betamimetik ajanlar da fetal kalp hızını artırıcı etkileri nedeni ile kullanılmıştır.^{17,24,25} Ancak, etkileri ilacın başlandığı ilk haftalarla sınırlı kalmıştır. Bazı ötürler plazmaferez, transplental intravenöz immünglobulin (IVIG) ve fetal “pacemaker” uygulamalarını tartışmaktadır.^{7,20} Prednizolon plasental enzimler tarafından yıkıldığı için etkili olmamaktadır.²⁶

Anneden geçen otoantikörler ile fetal miyokardın ileti sisteminde oluşan bu hasarlanma ayrıca, inflamasyona bağlı olarak miyokardit, dilate kardiyomiyopati, endokardiyal fibroelastoz, mitral kapak yetmezliği gibi tablolara da yol açmaktadır.^{6,20} Anneye verilen steroidler miyokarddaki inflamasyonu da geriletmektedir.

Romatizmal hastalık şikâyeti olan, otoimmün hastalık şüphesi uyandıran hikâyesi olan ya da ailesinde otoimmün hastalık öyküsü olan gebelerde anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB otoantikörü taranmalıdır. Otoantikörü pozitif olduğu bilinen ve daha önce AV tam bloklu çocuk doğurmuş olan gebelerde 16-26. gebelik haftaları arasında seri ekokardiyografi (EKO)'ler ile Dopplerde mekanik PR uzunluğu ölçümü ve fetal magnetokardiyografi yapılmasını öneren çalışmalar yapılmıştır.^{7,27} Konjenital kalp bloğu genelde 30. gebelik haftasından önce tanı alır, ama ortalama tanı yaşı 20-24. haftalar arasındadır.^{7,20}

Neonatal dönemde AV tam blok durumunda yapılması gereken tek şey bebeğe “pacemaker” takılmasıdır, buna rağmen mortalite %20'den fazladır.^{2,6,7} Bebeklerde nadiren spontan ritm dönebilirse de, genelde (%36-86 oranında) kalıcı “pacemaker” ihtiyacı vardır. Kalıcı “pacemaker”larda, trombotik olaylardan kaçınmak ve bebeklerin büyümesinin devam etmesi nedeni ile endokardiyal yerleşim yerine epikardiyal yerleşim tercih edilmektedir.⁶ Kalıcı “pacemaker” takılan bebeklerin ileriki hayatlarında dilate kardiyomiyopati gelişme riski vardır. Yenidoğan döneminde “pacemaker” takılanların ortalama yaşam süresi 5.6 yıldır ve 10 yaşına kadar yaşayanların %60'ında dilate kardiyomiyopati gelişmektedir.^{6,11,24}

Otoantikörü olan bazı kadınların bebeklerinde fetal ve neonatal hayatta herhangi bir sorun olmazken, süt çocukluğu ve okul çocukluğu döneminde dilate kardiyomiyopati ve adölesan döneminde AV tam blok gibi sorunlar da yaşanmaktadır.^{20,23,24} Annesinde anti-Ro ve anti-La otoantikörleri pozitif, kendisinde negatif olan 17 yaşında AV tam blok saptanan bir adölesanda neden olarak anneksin A6 otoantikörü saptanmıştır. Anneksin A6 miyokard hücrelerinde Ca kanallarında Na/Ca değişiminde düzenleyici rol oynayan bir proteindir.²³

Anneden geçen otoantikörler fetal ve neonatal hayatta kalp bloklarına neden olurken, bazı fetuslarda konjenital kalp defektlerine de yol açmaktadır. Bu defektler arasında atriyal septal defekt ve büyük arterlerde görülen anomaliler ve duktus arteriyozus açıklığı (PDA) sayılabilir.²³

Otoantikörü olan kadınların ikiz gebeliklerinde, kardeşler arasında etkilenme sıklığı, etkilenen sistem ve etkilenmenin ağırlığı farklı olmaktadır. Bu nedenle hastalık etiolojisinde fetusa ait genetik faktörler, C4 gen defekti, T-lenfosit yüzey reseptörleri ve doku grubu gibi intrensek faktörler ve in utero viral enfeksiyonlar ve anne ile mikroşimerizm gibi ekstrensek faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.^{8,21,22} Konjenital kalp bloğu nedeni ile ölen bir bebeğin miyokardında annesine ait hücrelerin bulunması maternal mikroşimerizmin önemli bir kanıtıdır.⁸

CİLT TUTULUMU

Anne kaynaklı otoantikörler fetusun %50 oranında miyokardını etkilerken, neredeyse aynı sıklıkta cildini de etkilemektedir. Hem miyokard hem cilt tutulumu %10 hastada görülmektedir.^{22,28} Anti-Ro/SSA, anti-La/SSB ve otoantikörler cilt tutulumundan da sorumlu antikörlerdir. Ancak ilginç bir durum olarak sadece anti-U1-RNP pozitif olan kadınların yalnızca erkek bebeklerinde cilt tutulumu olmaktadır.²²

Cilt tutulumu histolojik olarak subakut kutanöz lupusa benzemektedir. En önemli mikroskopik bulgu, keratinosit hasarı ve süperfisiyal mononükleer hücre infiltrasyonudur.²⁶ Ek olarak dermo-epidermal bileşkede vakualizasyon, perivasküler

lenfosit infiltrasyonu, hiperkeratoz ve epidermiste atrofi gözlenmektedir. Direkt immünfloresan incelemede bazal membran boyunca ve bazal keratinositler çevresinde immün depolanmalar görülmektedir. İmmün depozitler IgG yapısındaki anti-Ro/SSA otoantikordur.^{22,26,28}

Tipik cilt lezyonu daire ya da elips şeklinde ortası temiz eritematöz, papüloskuamoz ya da ince şekilde pullanan dairesel eritem şeklindedir. Ciltteki lezyonlar doğumda olabileceği gibi, haftalar (en sık ilk 6 hafta) ve aylar içinde de gelişebilmektedir.^{7,22,26,28,29} Özellikle fototerapi ve güneşe maruz kalındığında lezyonlar artmakta, tipik lokalizasyon yüz ve saçlı deride görülmektedir. Ancak ense, gövde, ekstremiteler ve kıvrım yerlerinde de görülebilmektedir.^{7,22,26,28} Yüzde periorbital bölge tutulumu yaygındır (rakun gözü, göz maskesi), ancak tipik malar raş oldukça nadirdir.^{7,28} Ekstramedüller hematopezin ciltte görülen şekline işaret eden yaban mersinli kek (blue berry muffin) lekeleri de özellikle hematolojik tutulumu olan hastalarda gözlenmektedir. NLS'de bazen akrall papüler lezyonlar yüzdeki anüler lezyonlardan önce görülebilmektedir.²⁸ Bu hastalar çocukluk çağı büllöz pemfigoidi, lineer IgA dermatozu ile ayırıcı tanıya girerler.^{18,23,28,30} Cilt lezyonları 6.-9. aylarda otoantikordların bebeğin dolaşımından temizlenmesiyle kendiliğinden kaybolmaktadır. İyileşirken %10-25 oranında telenjiektazi, atrofi, skar, hipopigmentasyon bırakabilmektedir. Tedavide lokal steroidleri önerenler olmuşsa da, en etkili yöntem güneş ışığına maruz kalmamaktır.⁷

Yenidoğan döneminde atipik cilt lezyonu olan bebeklerde her zaman NLS düşünülmeli ve serolojik-histopatolojik inceleme yapılmalıdır.^{28,30} Çünkü, cilt tutulumu ile giden NLS'de 1/3 olguda diğer sistemlerin de tutulacağı bilinmelidir.²⁶ NLS hastalarında en iyi prognoz sadece cilt tutulumu olan hastalarda gözlenmektedir.^{7,22}

NÖROLOJİK TUTULUM

SLE hastalarında görülen nörolojik bulgular (vaskülit, periventriküler-yaygın beyaz madde lezyonları, kognitif bozukluklar, felçler) SSA, SSB, ANA, aPL ve antitiroid antikordur ile ilişkili bulunmuştur. Bu otoantikordları plasental transfer ile fetus-

ların sinir sisteminde konjenital anomalilere ve dismatürasyona; yenidoğanlarda ise nörolojik semptomlara neden olmaktadır. Ancak anomalisi olan pek çok bebek doğumda hiçbir bulgu vermeyebilmektedir.⁷ Konjenital anomaliler içinde disfonksiyona neden olan serebral matürite bozukluğu, kortikal disgenez, ventrikülomegali, periventriküler alan ile beyaz cevher hasarı ve lentikülositrat vaskülaritenin vaskülit nedeni ile bozulmasıyla giden anomaliler sıklıktır. Sık görülen nörolojik semptomlar strabismus, nöbetler, opsoklonus, trunkal hipotoni, spastik pareziler ve nörogelişimsel geriliklerdir.⁷

Lentikülositrat vaskülopati en çok bildirilen komplikasyondur ve bazal ganglionların kalsifikasyonu ile sonuçlanabilmektedir.⁷ Ayrıca, neonatal intraventriküler kanama ile lentikülositrat vaskülopati arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiştir.⁷ Aslında bu vaskülopatinin nedeni fetal hayatta başlayan vaskülitir. Ek olarak, anti-SSA/Ro otoantikoru olan annelerin bebeklerinde makrosefali sıklığı genel popülasyona (%0.5) göre daha yüksek (%8) bulunmuştur.^{7,26}

HEMATOLOJİK TUTULUM

SLE olgularında %30-50 oranında görülen trombositopeni, NLS'de %10 oranında görülür.^{11,22,26} Tek başına ya da anemi ve diğer sitopeniler ile birlikte de görülebilmektedir.^{7,22} Tipik olarak doğumdan sonraki ilk günlerde kötüleşir, otoantikordların kaybolmasıyla düzelmeye başlar. Anti-SSA/Ro ve anti-SSB/La otoantikordları hematolojik tutulum ile ilişkilidir. Anti-PLT antikordları NLS'de az görülmektedir. Erişkin SLE hastalarında görülen lenfopeni NLS'de sık değildir.²⁶

Yenidoğanlarda trombosit sayısının 20.000/mm³'ün üzerinde tutulması önerilmektedir. Tedavide hem anemi (otoimmün hemolitik kaynaklı) hem de trombositopenide IVIG öneren otörler vardır.^{7,11} Kan hücrelerinin transfüzyonu otoantikordur nedeni ile pek etkili olmamaktadır. Otoantikordların temizlenmesiyle hematolojik tablo çoğu hastada düzelmektedir. Hematolojik tutulumu olan yenidoğanlarda NLS'nin diğer organ tutulumları dikkatle aranmalıdır.

HEPATOBİLİYER TUTULUM

NLS hastalarında karaciğer tutulumu %9-25 arasındadır.^{6,7} Kardiyak ve cilt tutulumu ile birlikte sık görülmektedir. Hastalarda %20-40 oranında hepatomegali görülmektedir.^{22,26} Klinikte üç şekilde prezente olmaktadır:²⁶

1. İntrauterin başlayan karaciğer yetmezliği, doğumla birlikte kendini gösterir. Histolojik olarak neonatal hemokromatoz özelliğindedir. Prognoz kötüdür.

2. Kolestaz, konjüge hiperbilirubinemi ve transaminazlarda hafif artış ile giden geçici tutulum.

3. Transaminazlarda birkaç haftada orta-ileri derecede artış ile giden tablo.

Hepatobiliyer tutulumu olan yenidoğanlarda transaminazlar haftalık izlenmelidir. Eğer sebat eden yüksek düzeyler varsa, hastalarda steroid tedavisi önerilmektedir. Neonatal hemokromatoza benzeyen tablo dışında, hastaların çoğunda antikorların kaybolmasıyla 3-6 ayda hepatik tutulum düzelmektedir.^{7,22,26} Neonatal kolestaz bazen neonatal lupus eritematozusta tek bulgu olabilir, diğer organ sistemlerinin tutulumunun belirgin olmadığı durumlarda atlanma ihtimali yüksektir.¹¹

ENDOKRİN TUTULUM

SLE'li kadınlarda tiroid hastalığı %14-20 sıklıkta görülmektedir. Hastalığın etiyojisinde tiroid otoantikoları kadar ANA, anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB de suçlanmaktadır.⁷ Tiroid otoantikoları; "TSH-binding inhibitory immunoglobulin (TBII)", "Thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI)", "TSH-blocking antibody (TBA)"dır. Fetal tiroid dokusunda TSH reseptörleri 12. haftada belirmeye başlar. Anneden geçen TSI'ler 15. haftadan önce fetusta annenin antikorlarının %5-8'i kadardır, ama 30. haftada anne ile fetusun otoantikor miktarları eşittir. Fetal hipertiroidi TSI düzeyi %300'den fazla ve TBII %30'dan fazla ise ortaya çıkar. Eğer fetal kalp hızı dakikada 160 atımın üzerinde ise anneye antitiroid tedavi verilerek fetal kalp hızı dakikada 140 dolaylarında tutulmalıdır. Aksi takdirde IUBG ve preterm doğum riski vardır. Anneye verilen antitiroid ilaçlar ile gelişebilecek fetal guatr riski seri ultrasonografi-

ler ile izlenmelidir. Çünkü fetal guatr tablosunda, IUBG ve tiroidin özofagusa basısı nedeni ile polihidroamniyos riski vardır. Doğumdan sonra, blokan anti-TSH reseptör antikorlarının yarılama ömrü 12-13 gündür, bazen 45 güne kadar uzayabilmektedir.³¹ İlk günlerde blokan ve stimulan antikorlar eşit ise ötiroidi hakimdir, ama daha uzun ömürlü olan TSI'lar, blokan antikorların temizlenmesinden sonra infantil hipertiroidiye neden olmaktadır. Klinik bulgular genelde iki-dört ayda antikorların ortadan kalkmasıyla düzelmektedir.^{7,31}

Hipotiroidik ve anti-Ro/SSA otoantikoru olan kadınlardan doğan bebeklerde konjenital kalp bloğu gelişme riski, sadece anti-Ro/SSA pozitif olan kadınların bebeklerine göre 9 kat daha fazladır.^{7,32} Bu nedenle AV tam bloklu bebeklerde tiroid fonksiyonlarının izlemi önemlidir.

Bebeklerde ayrıca anneden geçen aPL antikoruna bağlı adrenal kanamaya sekonder adrenal yetmezlik gelişebileceği bilinmelidir.⁷

KAS-İSKELET SİSTEMİ TUTULUMU

SSA/Ro ve SSB/La antikorları ile oluşan immün komplekslerin yeni oluşan kemik alanlarında inflamasyona neden olması sonucu büyüme plaklarında epifizyal displazi oluşmaktadır. Takiben rizomeli, midfasiyal hipoplazi ve başka kemik-kırdak yapılarında anomalilerin ortaya çıkabildiği gösterilmiştir.^{2,7,33}

Spastik parezi, trunkal hipotoni ve gecikmiş yürüme NLS'nin kas-iskelet tutulumunda beklenir de, daha çok nörolojik tutulumun göstergesidir.^{7,33}

PULMONER VE RENAL TUTULUM

Preterm doğum nedeni ile akciğer immatüritesine bağlı gelişen klinik bulgular daha sık görülmesine rağmen, SSA/Ro ve SSB/La otoantikoları ile pnömonitis, pulmoner kapillerit, glomerülonefrit ve nefrotik sendrom NLS'de nadiren bildirilmiştir. Ancak bu tablolar primer infantil SLE olgularında daha sık görülmektedir.⁷

ANNE SÜTÜ

Otoantikoru olan annelerin sütlerinde de serumdaki miktar ile orantılı olarak anti-Ro/anti-La oto-

antikor kompleksleri saptanmıştır. Bu durum maternal otoantikörlere postnatal dönemde de maruz kalmayı akla getirebilir. Emzirmenin bebekteki antikörları artırıp artırmadığı bilinmemektedir. Ama 48 saatten sonra anne sütü kaynaklı otoantikörların yenidoğanın sindirim sisteminden çok az emildiği gösterilmiştir. Son bilgilere göre NLS tablosu gösteren, otoantikörlü olan kadınlardan doğan bebekler ister term ister preterm olsun, kendi annelerinin sütüyle beslenebilirler.^{11,29}

UZUN DÖNEM PROBLEMLER

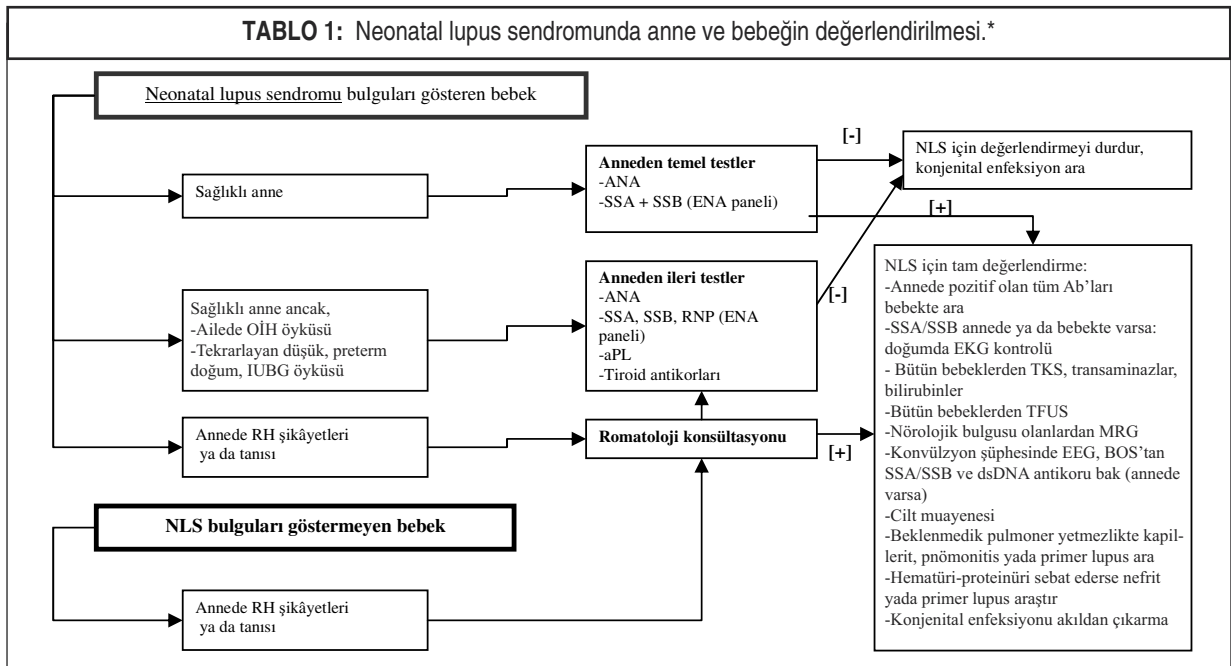
Bütün bu tablolardan ayrı olarak NLS tanısı alan bebeklerin çocukluk ve erişkinlik döneminde otoimmün hastalıklara yakalanma riski genel popülasyona göre daha fazladır.²⁶ Kalp blokları yenidoğan dönemi dışında, adölesan çağa kadar uzayan geniş bir zaman içinde ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle kalp bloğu saptanan çocuklarda anne asemptomatik olsa da, otoantikörlar bakılmalıdır.

Sonuç olarak NLS, asemptomatik ya da aktif otoimmün hastalığı olan kadınlardan doğan bebeklerde görülen ciddi mortalite ve morbidite ile gi-

den hastalıklar dizisidir. NLS'de cilt, hematolojik, endokrin ve hepatobiliyer tutulumun bazı tipleri anneden geçen antikörların temizlenmesi ile düzeltilmektedir. Ancak bebekleri yakından izlemek gerekmektedir. Kalp, nörolojik ve kas-iskelet sistemi tutulumları NLS'li bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenleridir. Organ sistemleri nadiren tek tek tutulurken, genelde birkaç sistem birlikte tutulmaktadır. Bu nedenle sadece en baskın tutulumun olduğu organ sistemine odaklanılmamalı, eşlik edebilecek diğer sistemler de taranmalıdır. Hastalar akut şikâyetlerinin düzeltilmesini takiben, özellikle kalıcı "pacemaker" takılan bebekler başta olmak üzere multidisipliner izleme alınmalıdır.

Kadınlara asemptomatik olmaları daha sonra normal bir hayat ve gebelik yaşayacakları anlamına gelmemektedir. NLS bulguları gösteren bebek doğuran kadınlar daha sonra gelişebilecek otoimmün hastalıklar ve sonraki gebeliklerinde yakından izlenmelidir.

Tablo 1'de yer alan akış şeması lupuslu anneler ve bebeklerini değerlendirmede ışık tutacaktır.



*7. kaynaktan uyarlanmıştır.

NLS: Neonatal lupus sendromu, OİH: Otoimmün hastalık, RH: Romatizmal hastalık, IUBG: İntrauterin büyüme geriliği, ANA: Antinükleer antikör, aPL: Antifosfolipid antikörü, ENA: Extractable nuclear antigens, TKS: Tam kan sayımı, BOS: Beyin-omurilik sıvısı, Ab: Antikör, TFUS: Trans fontanel ultrasonografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, [-]: Negatif, [+] : Pozitif.

KAYNAKLAR

1. Hahn HB. Systemic lupus erythematosus. In: Kasper LD, Braunwald E, Fauci SA, Hauser LS, Longo LD, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publ; 2005. p.1988-95.
2. Kurosaki K, Miyazaki A, Watanabe K, Echigo S. Long-term outcome of isolated congenital complete atrioventricular block pacing since neonatal period: experience at a single Japanese institution. *Circ J* 2008;72(1):81-7.
3. Buyon PJ, Nugent D, Mellins E, Sandborg C. Maternal immunologic diseases and neonatal disorders. *NeoReviews* 2002;3(1):e3-10.
4. Eftekhari P, Sallé L, Lezoualc'h F, Mialet J, Gastineau M, Briand JP, et al. Anti-SSA/Ro52 autoantibodies blocking the cardiac 5-HT₄ serotonergic receptor could explain neonatal lupus congenital heart block. *Eur J Immunol* 2000;30(10):2782-90.
5. Oztunç F, Beşikçi R, Eroğlu AG, Ahunbay G. [Fetal arrhythmias: diagnosis, treatment and prognosis] *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3(3):211-5.
6. Jayaprasad N, Johnson F, Venugopal K. Congenital complete heart block and maternal connective tissue disease. *Int J Cardiol* 2006;112(2):153-8.
7. Frankovich J, Sandborg C, Barnes P, Hintz S, Chakravarty E. Neonatal lupus and related autoimmune disorders of infants. *NeoReviews* 2008;9(5):e206-17.
8. Adams Waldorf KM, Nelson JL. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunol Invest* 2008;37(5):631-44.
9. Rahman A, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and related disorders. In: Warrell DA, Timothy M.C, John DF, Edward JB eds. *Oxford Textbook of Medicine* 4th ed. Oxford: Cambridge University Press; 2002. p. 444-8.
10. Kim SY, Lee JH. Prognosis of neonates in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J* 2008;49(4):515-20.
11. Çoban A. [Fetal and neonatal response to autoimmune diseases in pregnancy]. In: Yurdakök M, Erdem G, eds. *Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji*. 2nd ed. Ankara: Alp Offset; 2004. p.86-94.
12. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr* 2003;142(6):678-83.
13. Costa M, Gameiro Silva MB, Silva JA, Skare TL. Anti-RO anti-LA anti-RNP antibodies and eletrocardiogram's PR interval in adult patients with systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port* 2008;33(2):173-6.
14. Eronen M, Miettinen A, Walle TK, Chan EK, Julkunen H. Relationship of maternal autoimmune response to clinical manifestations in children with congenital complete heart block. *Acta Paediatr* 2004;93(6):803-9.
15. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1832-5.
16. Julkunen H, Eronen M. Long-term outcome of mothers of children with isolated heart block in Finland. *Arthritis Rheum* 2001;44(3):647-52.
17. Breur JM, Kapusta L, Stoutenbeek P, Visser GH, van den Berg P, Meijboom EJ. Isolated congenital atrioventricular block diagnosed in utero: natural history and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21(7):469-76.
18. 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(7):1658-66.
19. Tomek V, Skovranek J, Gebauer RA. Prenatal diagnosis and management of fetal Long QT syndrome. *Pediatr Cardiol* 2009;30(2): 194-6.
20. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004;110(12):1542-8.
21. Meyer O. Neonatal cutaneous lupus and congenital heart block: it's not all antibodies. *Lancet* 2003;362(9396):1596-7.
22. Boh EE. Neonatal lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004;22(2):125-8.
23. Seko Y, Matsumoto A, Fukuda T, Imai Y, Fujimura T, Taka H, et al. A case of neonatal lupus erythematosus presenting delayed dilated cardiomyopathy with circulating autoantibody to annexin A6. *Int Heart J* 2007;48(3): 407-15.
24. Hayashi T, Kaneko M, Kim KS, Eryu Y, Shindo T, Isoda T, et al. Outcome of prenatally diagnosed isolated congenital complete atrioventricular block treated with transplacental betamethasone or ritodrine therapy. *Pediatr Cardiol* 2009;30(1):35-40.
25. Jaeggi T. E, Hornberger KL, Smallhorn FJ, Fouron J. Prenatal diagnosis of complete atrioventricular block associated with structural heart disease: combined experience of two tertiary care centers and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(1):16-21.
26. Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res* 2009;301(1):107-10.
27. Cuneo BF, Strasburger JF, Wakai RT, Ovadia M. Conduction system disease in fetuses evaluated for irregular cardiac rhythm. *Fetal Diagn Ther* 2006;21(3):307-13.
28. Gasparello-Almeida R, Feitosa-Oliveira SK. Neonatal lupus erythematosus: an acquired autoimmune disorder and its cutaneous manifestations. *Isr Med Assoc J* 2008;10(6):473-4.
29. Askanase AD, Miranda-Carus ME, Tang X, Katholi M, Buyon JP. The presence of IgG antibodies reactive with components of the SSA/Ro-SSB/La complex in human breast milk: implications in neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 2002;46(1):269-71.
30. Erbagci Z. Childhood bullous pemphigoid in association with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatr Dermatol* 2008;25(1):28-33.
31. Buckingham B. The hyperthyroid fetus and infant. *NeoReviews* 2000;1(103):e102-10.
32. Spence D, Hornberger L, Hamilton R, Silverman ED. Increased risk of complete congenital heart block in infants born to women with hypothyroidism and anti-Ro and/or anti-La antibodies. *J Rheumatol* 2006;33(1):167-70.
33. Inoue K, Fukushige J, Ohno T, Igarashi H, Hara T. Central nervous system vasculopathy associated with neonatal lupus. *Pediatr Neurol.* 2002;26(1):68-70.