

· 综述 ·

新生儿狼疮综合征的研究进展

贺影忠 综述 王莹,孙建华,金燕樑 审校

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心内科,上海 200127)

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)06-0622-03

新生儿狼疮综合征(neonatal lupus syndromes, NLS)是一种获得性自身免疫性疾病,由 Mc Cuiston 于 1954 年首次报道,它以母体抗 RO/LA 抗体为血清标志,以患儿暂时性皮肤狼疮和/或永久性先天性心脏传导阻滞(congenital heart block, CHB)为主要表现的少见综合征,可累及一个或多个器官。虽然该病并不常见,但却影响母体妊娠结果,对患儿今后的健康有一定的危险性。目前随着对本病研究的深入,对该病的认识也逐渐加强,本文主要通过对该病近年来的研究发现作一综述,力求提高临床医生对本病的认识。

1 病因和发病机制

NLS 的病因尚不十分明确。目前多数人认为,母体抗蛋白复合物 SSA/RO 和 SSB/LA 的自身抗体 IgG 通过胎盘是诱导胎儿组织损伤的关键^[1-3]。也有报道^[1,4] 母亲经胎盘传递 U1RNP 抗体而发生 NLS,但患儿都是男性,仅有皮肤病变,未发生心脏损害病变。

SSA/RO 和 SSB/LA 是细胞中的一类小核糖核酸-蛋白复合物,SSA/RO 主要存在于细胞质中,是由蛋白质和一组 YRNA 组成,该蛋白复合物至少由分子量为 60KD 和 52KD 的两个 RO 蛋白质组成;SSB/LA 主要存在于细胞核内,是 48KD 核蛋白,这两种成分间无交叉反应^[1]。Buyon 报道^[5] CHB 婴儿抗 SSA/RO100% 阳性,皮肤 NLS 婴儿抗 SSA/RO 91% 阳性,而系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)或其他自身免疫性疾病母亲的健康婴儿抗 SSA/RO 阳性率只有 47%。

但人体内只有抗体并不一定致病,母亲无论自身抗体滴度多高都不会发生完全性阻滞,说明胎儿

心脏易感性,即胎儿和/或宫内环境因素也参与其中。内因包括遗传学、人类白细胞抗原易感性、补体 4 基因缺陷和 T 细胞受体,外因如宫内病毒感染^[1]。体内外证据支持心肌细胞凋亡、RO 和 LA 抗原表型易位,母亲自身抗体结合,巨噬细胞分泌前纤维因子(如转化生长因子-β),心肌成纤维细胞调控转化为肌纤维母细胞瘢痕型等病生级联参与疾病发生^[5]。

研究显示 RO/LA 核蛋白出现于胎儿凋亡心肌细胞的表面,被同族抗体识别,产生炎症反应,导致房室结内和周围结构纤维化、钙化,引起 CHB^[1,6]。Clancy 等^[7]报道抗 RO/LA 结合凋亡的心肌细胞产生促炎性纤维化反应,部分通过巨噬细胞分泌 TNF-α 产生作用。有研究^[1,8]显示母亲 RO/LA 抗体与胎儿心脏和胎盘层粘蛋白有交叉反应,层粘蛋白是心肌细胞肌纤维膜的主要成分,与传导通路纤维化有关。同时电生理研究显示人胎儿心房细胞表达功能性 5-羟色胺 4(5-HT4)受体。目前已证实,RO52 蛋白 365~382 残基和心脏 5-HT4 血清素源性受体 165-185 残基有 B 细胞抗原决定簇交叉反应,并且显示这些交叉反应的抗体对抗人心房细胞 5-HT 诱导的 L-型钙通道活性,诱导房室传导阻滞。并且在 18~30 孕周(高危期)血抗 RO52 多肽 1~13,277~292 和 365~382 抗体水平明显升高,在妊娠晚期和分娩后下降,因此认为这些抗 RO52 抗体亚型是预测胎儿狼疮的重要生物标记^[8]。

NLS 自身抗体为母源性,生后 6 月左右消失。

2 临床表现

NLS 无种族差异,女多于男,多累及一个器官,也可累及多个器官。皮肤、血液和肝脏病变是暂时的,6~12 个月可消除,与自身抗体消失平行,而

[收稿日期]2007-03-05;[修回日期]2007-04-13
[作者简介]贺影忠,女,硕士研究生,医师。主攻方向:新生儿疾病。

CHB 则是永久性的^[1]。NLS 主要的临床特征见表 1^[2, 9]。

表 1 NLS 主要的临床表现及受累器官

受累器官	发生病变
皮肤	亚急性皮肤狼疮样病变,毛细血管扩张
心脏	心脏传导阻滞,窦缓,QT 间期延长,心肌病
肝胆	肝衰竭,胆汁淤积,转氨酶增高
血液	血小板减少,中性粒细胞减少症,贫血,其他血细胞减少
肾脏	膜性肾小球肾炎

2.1 皮肤表现

新生儿皮疹发生率为 20% ~ 50%^[1, 2],女孩更多见^[9]。典型皮疹出现于生后第 1 周,在生后第 1 个月最明显,6 ~ 12 个月可自然消退,偶可持续 3 ~ 4 年^[3]。典型皮疹多见于头皮、面颊部和眼眶周围区,出现狼疮鳞屑和环状斑块,环形或多形红斑直径多约 1 cm,在眼周像熊眼或猫头鹰眼。也可出现持续性毛细血管扩张。几个月后偶尔残留色素沉着,表皮萎缩和毛细血管扩张。皮肤 NLS 约 1/3 病例有心、肝胆和/或血液系统病变^[9]。

2.2 心脏表现

目前发现 NLS 最重要的受累器官是心脏,心脏 NLS 无性别差异,最特征性表现是心脏传导阻滞和心肌病^[9]。半数 NLS 发生不可逆和完全性心脏阻滞,常在宫内发生,在妊娠 18 ~ 24 周时首次被监测到。

活产儿中 CHB 发生率约为 1: 22 000^[1],CHB 患儿的母亲 85% 有抗 SSA/RO 和 SSB/LA 的自身抗体,初次妊娠仅 2% 发生 CHB^[2, 5],如果曾分娩过 CHB 或皮损的小儿,再次分娩小儿的 CHB 发生率升至 19%^[2, 10]。有报道^[8],母亲 52KD SSA/RO 和 48KD SSB/LA 较 60KD 更易引起 CHB,动脉灌注抗 RO52KD 抗体使兔和人胎儿心脏可发生完全性 CHB。CHB 患儿心脏结构正常,超过 60% 需安装持续心脏起搏器,死亡率近 20%^[1, 6]。

2.3 血液系统表现

10% ~ 20% 病人有血小板减少,偶见胃肠道出血^[1]。

2.4 肝胆系统表现

NLS 约 10% 有肝胆病^[11]。20% ~ 40% 有肝大^[1],可能是由于心衰病人肝淤血或髓外造血,引起胆汁淤积、纤维化和肝炎所致。肝衰多在生后不久即发生,而胆汁淤积、黄疸和转氨酶升高多发生于生后几周。

2.5 神经系统表现

有报道 SLE 母亲分娩新生儿出现积水性无脑

畸形、局灶性癫痫发作、痉挛性截瘫和中枢神经系统血管病变^[12 ~ 15]。

3 实验室检查及诊断

3.1 生后诊断

新生儿 NLS 皮肤活检为盘状狼疮样变化有助于诊断,但并不是必做的检查。CHB 行心电图明确诊断,彩超检查除外心脏结构畸形。需注意多系统 NLS 应行中枢系统影像学检查,避免误诊为先天性病毒感染。

3.2 宫内诊断

CHB 是妊娠 18 ~ 24 周最常见的诊断^[6]。如果胎心过缓,应行二维和 M 型胎儿超声和多普勒超声明确是否有房性心律失常或房室传导阻滞及其程度,心脏有无主要结构异常。同时 ELISA 方法检测母亲血 RO 和 LA 抗体^[6]。抗 SSA/RO 阳性的母亲从妊娠 16 周开始至少每两周作系列心脏超声和产科超声监测胎儿早期异常^[2]。

3.3 NLS 诊断标准

①新生儿先天性心脏传导阻滞和新生儿或母亲抗 RO/LA 抗体阳性;②经组织病理学和皮肤科专家确定的新生儿狼疮相关的皮肤损害和新生儿或母亲抗 RO/LA/UIRNP 抗体阳性。符合任意一条标准即可诊断^[16]。

4 治疗和预后

目前尚无宫内激素和免疫抑制剂药物的使用指南。

皮肤 NLS 患儿可避免日晒,局部用低效可的松,持续性毛细血管扩张需血管激光术。北京儿童医院报道 8 例 NLS 患儿,认为对心电图异常,血液学改变如血小板减少,肝功异常者予泼尼松口服每日 0.5 ~ 1 mg/kg,总疗程为 1 ~ 1.5 个月效果较好^[16]。

宫内可用激素(地塞米松)改善病情,预防性治疗包括丙种球蛋白使用需要大样本调查^[5, 17],前瞻性试验评估母亲口服地塞米松治疗新发传导阻滞是有效的,但Ⅲ度房室传导阻滞不可逆^[6]。地塞米松和拟交感神经药物治疗胎儿水肿有一定的疗效。Yang^[18]曾治疗过一名分娩过宫内死胎的 SLE 母亲(RO 抗体阳性),在再次妊娠时于妊娠 10 周开始使用地塞米松 4.5 mg/日,23 周后改为 3 mg/日直至分娩,18 周加用硫唑嘌呤 100 mg/日至分娩,20 周时

每隔1天使用血浆置换术5次,31周时分娩一正常早产儿,说明氟化皮质激素、免疫抑制剂和血浆置换术可以阻止SLE母亲分娩CHB小儿。

皮肤损害和其他非心脏表现是短暂的,在生后约6个月左右消失,来自母亲的抗体亦从新生儿血液循环中消失。所以当只有皮肤病变时,NLS预后好^[1]。McCune报道^[19]21个母亲抗体阳性家庭,24名NLS和23名正常小儿,随访4~5年,24名受累小儿12名患CHB,10名有皮肤NLS,2名同时具有皮肤和CHB病变,3名孩子死于新生儿期,另5名需安装永久起搏器。Waltuck^[20]也有相似研究,55名CHB小儿,17名死亡,37名需安装永久起搏器,并认为死亡小儿与母亲48KD抗SSB/LA抗体有关,而母亲52KD抗SSA/RO存活者多。

狼疮母亲的后代智力发育同正常小儿,但部分出现认知缺陷,>45%男孩有诵读困难,可能男性胎儿对母系的免疫反应更积极导致脑发育受损^[3, 17, 21]。有报道胎儿长期暴露于地塞米松和倍他米松,2岁时脑发育不全和白血病发生率前者明显增加。部分学者认为^[22, 23]NLS今后发生SLE的危险性没有增高,但仍需密切随访,尤其在青春期前。也有人认为^[9, 24]NLS有家族史者今后患自身免疫疾病的危险性增加,但危险度尚不清楚。

[参 考 文 献]

[1] Boh EE. Neonatal lupus erythematosus[J]. Clin Dermatol, 2004, 22(2):125-128.

[2] Cimaz R, Duquesne A. Neonatal lupus syndromes[J]. Arch Pediatr, 2006, 13(5):473-478.

[3] Tincani A, Bompane D, Danieli E, Doria A. Pregnancy, lupus and antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome)[J]. Lupus, 2006, 15(3):156-160.

[4] Penate Y, Lujan D, Rodriguez J, Hernandez-Machin B, Montenegro T, Afonso JL, et al. Neonatal lupus erythematosus: 4 cases and clinical review[J]. Actas Dermosifiliogr, 2005, 96(10):690-696.

[5] Buyon JP, Rupel A, Clancy RM. Neonatal lupus syndromes[J]. Lupus, 2004, 13(9):705-712.

[6] Friedman DM, Rupel A, Glickstein J, Buyon JP. Congenital heart block in neonatal lupus: the pediatric cardiologist's perspective[J]. Indian J Pediatr, 2002, 69(6):517-522.

[7] Clancy RM, Askanase AD, Kapur RP, Chiopelas E, Azar N, Miranda-Carus ME, et al. Transdifferentiation of cardiac fibroblasts, a fetal factor in anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-mediated congenital

heart block[J]. J Immunol, 2002, 169(4):2156-2163.

[8] Fritsch C, Hoebeke J, Dali H, Ricchiuti V, Isenberg DA, Meyer O, et al. 52-kDa Ro/SSA epitopes preferentially recognized by antibodies from mothers of children with neonatal lupus and congenital heart block[J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(1):R4.

[9] Lee LA. Transient autoimmunity related to maternal autoantibodies: neonatal lupus[J]. Autoimmun Rev, 2005, 4(4):207-213.

[10] Solomon DG, Rupel A, Buyon JP. Birth order, gender and recurrence rate in autoantibody-associated congenital heart block: implications for pathogenesis and family counseling[J]. Lupus, 2003, 12(8):646-647.

[11] Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP. Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a national registry[J]. Pediatrics, 2002, 109(1):E11.

[12] Lin SC, Shyur SD, Li-Hsin-Huang, Wu JY, Ma YC. Focal seizures as an unusual presentation of neonatal lupus erythematosus[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2005, 23(1):61-64.

[13] McAdams RM. Maternal systemic lupus erythematosus and hydranencephaly in a neonate: a case report[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2005, 18(4):279-281.

[14] Besson-Leaud L, Fontan D, Billeaud C, Sandler B. Neonatal lupus erythematosus and neurologic involvement: an incidental association? [J]. Arch Pediatr, 2002, 9(5):503-505.

[15] Inoue K, Fukushima J, Ohno T, Igarashi H, Hara T. Central nervous system vasculopathy associated with neonatal lupus[J]. Pediatr Neurol, 2002, 26(1):68-70.

[16] 吴凤岐,王江,周怡芳,张立新. 新生儿狼疮综合征八例报告并文献复习[J]. 中华风湿病学杂志, 2004, 8(10):611-614.

[17] Tincani A, Nuzzo M, Motta M, Zatti S, Lojacono A, Faden D. Autoimmunity and pregnancy: autoantibodies and pregnancy in rheumatic diseases[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1069:346-352.

[18] Yang CH, Chen JY, Lee SC, Luo SF. Successful preventive treatment of congenital heart block during pregnancy in a woman with systemic lupus erythematosus and anti-Sjogren's syndrome A/Ro antibody[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2005, 38(5):365-369.

[19] McCune AB, Weston WL, Lee LA. Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus[J]. Ann Intern Med, 1987, 106(4):518-523.

[20] Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children[J]. Ann Intern Med, 1994, 120(7):544-551.

[21] 汪勇芬. 新生儿红斑狼疮综合征4例报告[J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(6):554.

[22] Cimaz R. Any increased risk of autoimmune disease? [J]. Lupus, 2004, 13(9):736-739.

[23] Martin V, Lee LA, Askanase AD, Katholi M, Buyon JP. Long-term follow-up of children with neonatal lupus and their unaffected siblings[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(9):2377-2383.

[24] Burch JM, Lee LA, Weston WL. Neonatal lupus erythematosus[J]. Dermatol Nurs, 2002, 14(3):157-160.

(本文编辑:吉耕中)