

# Prospective Evaluation of High Titer Autoantibodies and Fetal Home Monitoring in the Detection of Atrioventricular Block Among Anti-SSA/Ro Pregnancies

Jill. P. Buyon,<sup>1</sup>  Mala Masson,<sup>1</sup> Caroline G. Izmirly,<sup>1</sup> Colin Phoon,<sup>1</sup> Ruben Acherman,<sup>2</sup> Elena Sinkovskaya,<sup>3</sup> Alfred Abuhamad,<sup>3</sup> Majd Makhoul,<sup>4</sup> Gary Satou,<sup>5</sup> Whitnee Hogan,<sup>6</sup> Nelangi Pinto,<sup>6</sup> Anita Moon-Grady,<sup>7</sup> Lisa Howley,<sup>8</sup> Mary Donofrio,<sup>9</sup> Anita Krishnan,<sup>9</sup> Homa Ahmadzia,<sup>10</sup> Stephanie Levasseur,<sup>11</sup> Erin Paul,<sup>12</sup> Sonal Owens,<sup>13</sup> Kristopher Cumbermack,<sup>4</sup> Jyothi Matta,<sup>14</sup> Gary Joffe,<sup>15</sup> Christopher Lindblade,<sup>16</sup> Caitlin Haxel,<sup>17</sup> Katherine Kohari,<sup>18</sup> Joshua Copel,<sup>18</sup> James Strainic,<sup>19</sup> Tam Doan,<sup>20</sup> Karla Bermudez-Wagner,<sup>20</sup> Conisha Holloman,<sup>20</sup> Shreya S Sheth,<sup>20</sup> Stacy Killen,<sup>21</sup> Theresa Tacy,<sup>22</sup> Michelle Kaplinski,<sup>22</sup> Lisa Hornberger,<sup>23</sup> Philip M. Carlucci,<sup>1</sup>  Peter Izmirly,<sup>1</sup> Nicola Fraser,<sup>1</sup> Robert M. Clancy,<sup>1</sup> and Bettina F. Cuneo<sup>24</sup>

膠原病・リウマチ内科 ジャーナラルクラブ

2024年1月30日

岡秀樹

# 背景

- Fetal conduction system diseaseは, 52 kDおよび60 kD SSA/Roに対する抗体を持っていることが発生のリスクとも考えられている(特に18週から26週に高頻度で発生).
- 抗体の存在だけではFetal conduction system diseaseの病態の説明は困難であるが, その力価に注目されている(second trimesterは母体IgG輸送能が低い).
- 外来 fetal heart rate and rhythm monitoring (FHRM)は, 伝導が不可逆的になる前に検出でき, 費用対効果の高い検査である.
- これは大規模な多民族国際研究で, 2度AVブロックを検出するため抗SSA/Ro抗体の力価でリスクを層別化し, FHRMの有用性を検討した.

# 方法

- STOP BLOQ は, 妊娠20週未満で, 高力価SSA/Ro抗体を持つ妊婦が, 異常なFHRMを確認した12 時間以内に, 免疫グロブリンとデキサメタゾンを投与し, その有効性を評価するように設計された研究.
- ここでは, 抗体の力価と早期心ブロックを検出するためのFHRMの有用性について検討した.
- 市販のキットで抗SSA/Ro抗体陽性の妊婦を対象.
- 研究機関でELISAを行い, 52 kDと60 kDの抗体価別にlow titer群とhigh titer群に分けた. 過去にAVブロックの既往がある子供の出産歴があればhigh titer群.
- High titer群は, FHRMを受け, 毎週or隔週で心エコーも実施.
- Low titer群は標準的な妊娠管理.

# 方法

## ■ Fetal heart rate and rhythm monitoring.

- 17週から26週まで全ての参加者に1日3回(約8時間間隔)でFHRMを施行.
- 小児心臓専門医が評価.
- 頻脈や徐脈で不規則なリズムであれば, 15-60分のモニタリングを指示.
- 2回目のモニタリングでも異常であれば胎児心エコーを施行.

## ■ Primary outcome : 胎児AV blockの発生

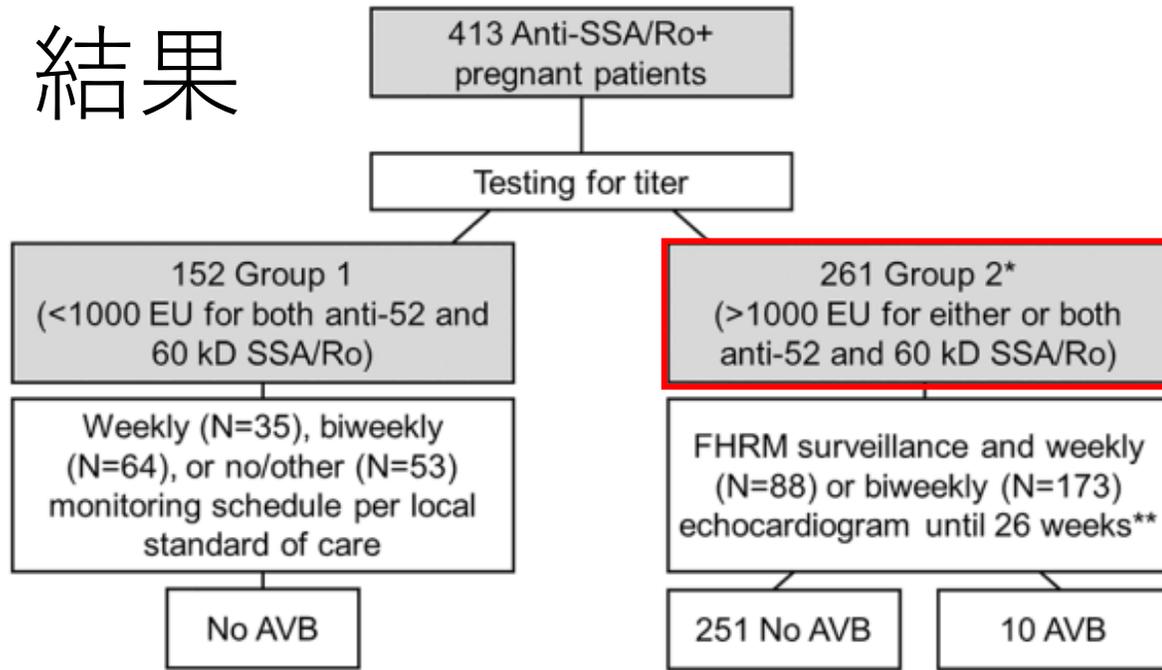


# 方法

## ■測定方法

- the Research Registry for Neonatal Lupusでは, 心ブロック既往の児出生から5年以内の検査で抗53-kDと60-kDの両方の力価が1000 EUを下回った者はいなかったためカットオフ値に選択.
- 登録された全ての参加者からの血清を, 52-kDと60-kD SSA/Roに対する自己抗体の力価を評価.
- 52-kDは427 EU, 60-kDは169 EUでそれぞれ陽性とした.

# 結果



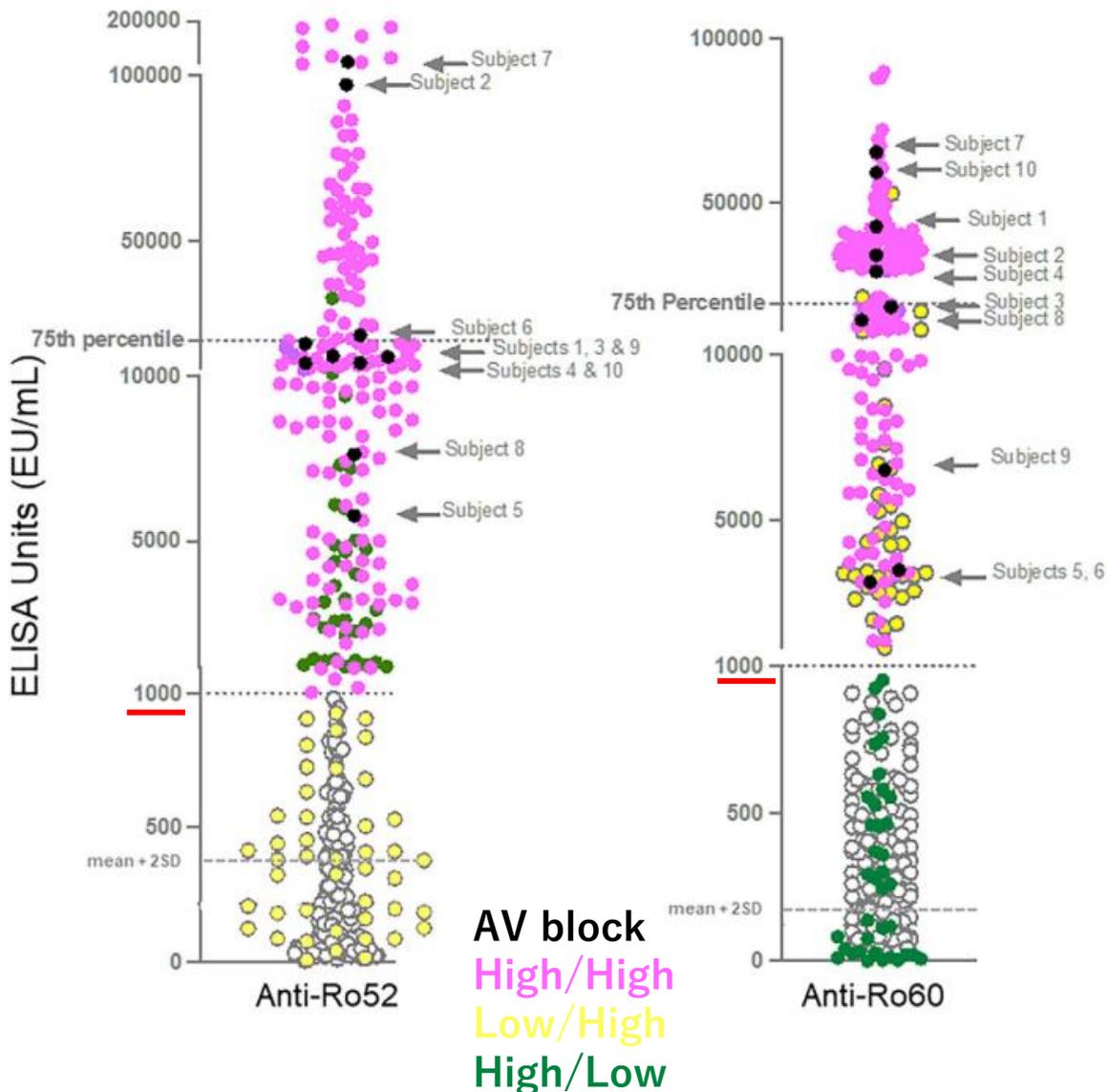
- 参加者：413名
- Low titer群：152名→AV block 0名
- High titer群：261名→AV block 10名

	Total, n = 413	Group 1, n = 152	Group 2, n = 261	P value
Age, mean ± SD, y	32.54 ± 4.92	32.57 ± 5.16	32.52 ± 4.78	0.929
Race, n (%)				0.158
Asian	48 (11.6)	16 (10.5)	32 (12.3)	
Black	63 (15.3)	28 (18.4)	35 (13.4)	
White	245 (59.3)	91 (59.9)	154 (59.0)	
Other	46 (11.1)	11 (7.2)	35 (13.4)	
Not reported	11 (2.7)	6 (3.9)	5 (1.9)	
Ethnicity, n (%)				0.869
Hispanic	76 (18.4)	27 (17.8)	49 (18.8)	
Non-Hispanic	328 (79.4)	121 (79.6)	207 (79.3)	
Not reported	9 (2.2)	4 (2.6)	5 (1.9)	
Commercial titers, n (%) <sup>a</sup>				<0.001
BioPlex 1-8	35 (19.0)	28 (50.0)	7 (5.5)	
BioPlex >8	149 (80.5)	28 (50.0)	121 (93.8)	
HCO anv dose, n (%)	278 (67.3)	93 (61.2)	185 (70.9)	0.055
Prior AVB, n (%) <sup>b</sup>	31 (7.5)	0 (0.0)	31 (11.9)	NA
Median gestational age (IQR), weeks	16.7 (14.9-17.4), n = 411	16.3 (14.7-17.3)	16.6 (14.9-17.6), n = 259	0.67
Number of primiparous participants, n (%)	140/413 (33.9)	53/152 (34.9)	87/261 (33.3)	0.75

- 全体の2/3でHCQが処方
- AVBの既往は31名(その内3名がAV blockを発症)
- 2人は抗52-kD, 60-kDの両者が低値だったがAVB児の出産歴ありHigh titer群に属した.

# 結果

## 力価が増加するにつれて A V B の発生率も増加



### ■ High titer群でAVB vs non-AVBの52-kD, 60-kD値

- 抗 52-kD SSA/Ro  
中央値 13,668 vs 8,185 (P=0.03)
- 抗 60-kD SSA/Ro  
中央値 24,948 vs 8,443 (P=0.04)

### ■ AVB児の出産歴ありでの比較(2名除いて高値)

- 抗52-kD SSA/Ro  
中央値 11,720 vs 11,929 (有意差なし)
- 抗60-kD SSA/Ro  
中央値 44,352 vs 10,587 (P=0.017)

# 結果

[AVBの発生率]	Overall		Previous AVB		No previous AVB	
	n/total n (%)	95% CI	n/total n (%)	95% CI	n/total n (%)	95% CI
Overall	10/413 (2.4)	1.2–4.4	3/31 (9.7)	2.0–25.8	7/382 (1.8)	0.7–3.7
Group 1	0/152 (0.0)	0.0–2.4	0/0 (0.0)	NA	0/152 (0.0)	0.0–2.4
Group 2	10/261 (3.8)	1.9–6.9	3/31 (9.7)	2.0–25.8	7/230 (3.0)	1.2–6.2
Top quartile anti-60-kD SSA/Ro	<u>5/65 (7.7)</u>	2.5–17.0	<u>3/11 (27.3)</u>	6.0–61.0	2/54 (3.7)	0.5–12.8
Top quartile anti-52-kD SSA/Ro	3/65 (4.6)	1.0–12.9	0/14 (0.0)	0.0–23.2	3/51 (5.9)	1.2–16.2
Top quartile anti-52-kD and 60-kD SSA/Ro	2/33 (6.1)	0.7–20.2	0/5 (0.0)	0.0–52.2	<u>2/28 (7.1)</u>	0.9–23.5

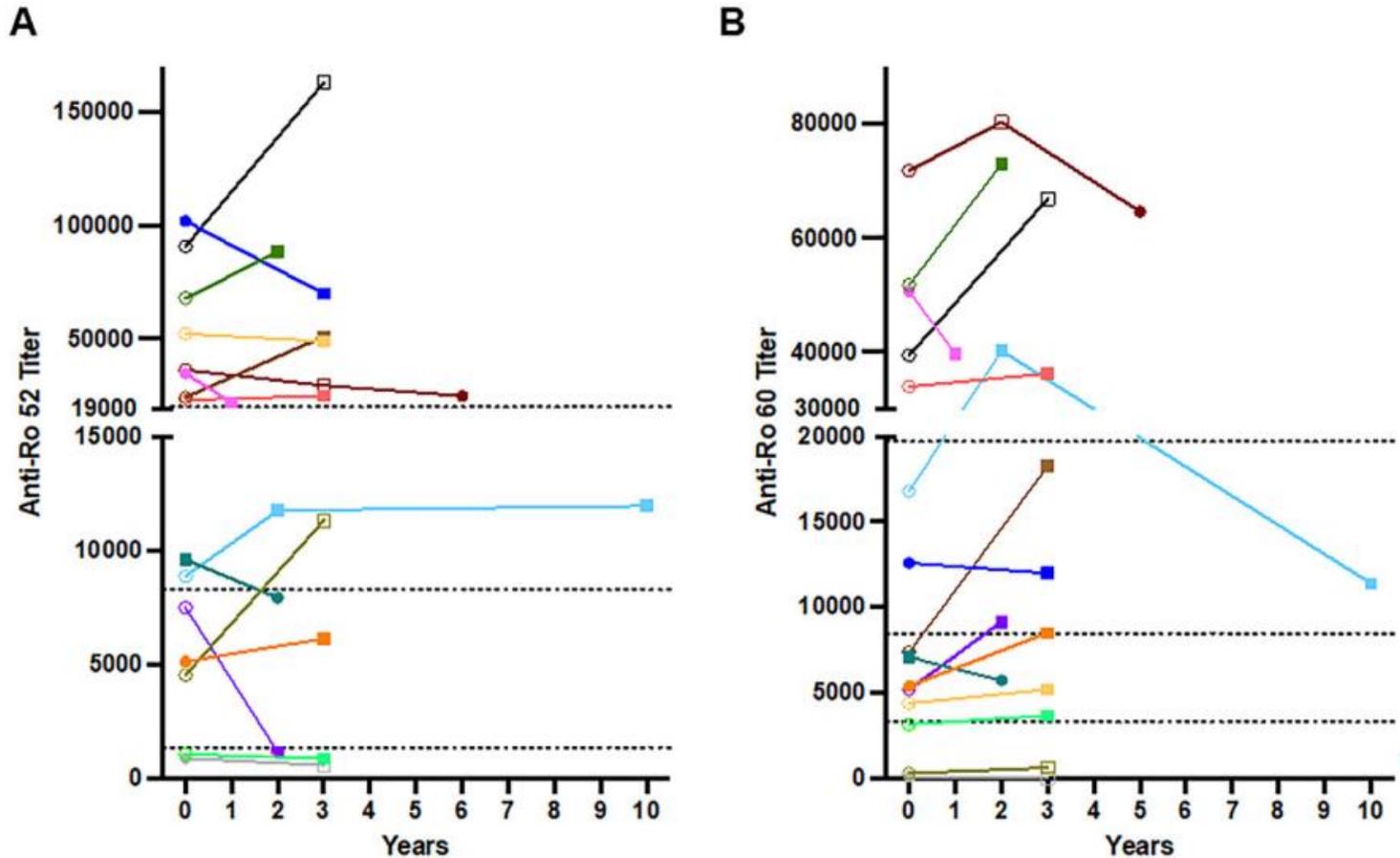
## [AVB発見までの詳細]

Patient number	HCQ, mg	Titers	Prior Neonatal Lupus Erythematosus	GA, abnormal FHRM	Normal FHRM to abnormal FHRM	Abnormal FHRM to urgent echocardiogram	Urgent echocardiogram Dx
1	400	52: 17,501 60: 44,352	Yes; AVB	18, 2/7	7 h (but not recognized)	72 h	<u>Third-degree AVB</u>
2	400	52: 97,414 60: 35,556	No	20, 2/7	12 h	4 h; 30 min	Second-degree AVB
3	200	52: 13,522 60: 19,491	No	21, 4/7	12 h (but not recognized)	17 h	<u>Third-degree AVB</u>
4	300	52: 11,527 60: 30,404	Yes; AVB	19, 0/7	6 h	2 h	Second-degree AVB
5	200	52: 5,785 60: 3,627	No	21, 4/7	8 h	1 h; 20 min	Second-degree AVB
6	0	52: 20,181 60: 3,262	Yes; rash	19, 6/7	12 h	45 min	Second-degree AVB
7	0	52: 103,348 60: 67,365	No	18, 4/7	11.2 h	1 h; 35 min	Second-degree AVB
8	200 + belimumab	52: 7,695 60: 15,435	No	22, 2/7	11 h	2 h	Second-degree AVB
9	200	52: 13,814 60: 6,701	No	22, 6/7	12 h	2 h	Second-degree AVB
10	400 + azathioprine	52: 11,720 60: 61,042	Yes; DCM and JET	18, 4/7	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	<u>Second/third-degree AVB</u>

- 数は少ないが、過去にAVBの既往があり抗60-kD高値が高リスク群の可能性
- 異常なFHRMは、Doppler記録30,920件中45件(0.1%)
- 正常FGRMから12h以内に異常なFHRMが出現.
- 3度AVblockの3例は、2度AVblockがdetect出来ていたが機械トラブルや本人のコンプライアンスの問題が大きい.

# 結果

同じ妊婦でAVB+(○/●)からAVB-(□/■)の抗体価の15名の比較



- 妊娠間のAVBの有無で、抗52-kDは差がないが ( $p=0.72$ ), 抗60-kDの増加は差あり ( $p=0.01$ ).
- AVB-は抗体価の低下と関連せず.

# 議論

- 抗52-kD, 60-kD SSA/Ro抗体 < 1000 EUはAV blockのリスクが低いかゼロであった.
- > 1000 EUでのAV blockの発生率は, AV block児の出産歴のない女性で3.0%, 以前に罹患した児を持つ女性では9.7%.
- 両者がより高値であっても既往がなければ発生率は7.1%.
- 抗体価の低下と, 次回の正常妊娠は関連せず.
- 胎児心エコーがすぐにできない自宅でのFHRMでも, AV blockを見逃さなかった.

# 議論

- 市販のキットを使用してSSA/Ro陽性の240人の妊婦で正常上限以上のRo60-kDの5名/133名でAVBを認め, high titerのRo60-kDはAVBのリスクという報告もある.
- 妊娠毎のAVB発生率の不一致は, 抗体価の低下と関連しなかったので抗体価のみが病気の一因ではなく, 既往があればモニタリングは重要.
- ambulatory FHRM は2016年に初めて発表され, AVBの見落としはなかった.
- 急速に正常洞調律からAVBへの進行の可能性があり, 12-20h毎の確認では3度AVBを見逃すかもしれない.
- 680人の胎児心エコーではAVBが指摘されず, 見逃すかもしれない. 1日3回のFHRMなどがより良いのかもしれない.

# 限界

- AVBの発生率が低い(HCQの影響もある).
- 市販のキットでは抗体価は不明で一般化できない.
- FHRMの有用性にはオンコールでの小児心臓専門医のサポートが必要.