

Prenataal gebruik van salbutamol bij congenitaal totaal atrioventriculair blok

L. JONNAERT¹, B. COOLS^{2, 5}, G. NAULAERS³, L. DE CATTE⁴, M. GEWILLIG²

Samenvatting

Deze casus beschrijft een foetale presentatie op 24 weken en 5 dagen postmenstruele leeftijd (PML) van totaal atrioventriculair (AV) blok in het kader van maternele lupus (anti-SSA-antistoffen). Vanwege hydrops foetalis bij een dalend foetaal hartritme (56 slagen/min), werd naast het gebruik van corticosteroiden ook salbutamol als sympathomimeticum gegeven met een gunstig effect op het foetale hartritme en hydrops. Een sectio werd uitgevoerd op 31 weken en 4 dagen vanwege een toename van de pleurale effusie. Postnataal werd initieel externe pacing uitgevoerd tot internalisatie van pacemaker met epicardiale leads zes weken postnataal.

Inleiding

Congenitaal atrioventriculair (AV) blok, zeker in associatie met hydrops foetalis, kent een hoge foetale en neonatale mortaliteit (1). Het wordt meestal veroorzaakt door de transplacentaire transmissie van maternele anti-Ro/SSA- en anti-La/SSB-antistoffen in het tweede trimester. Deze antistoffen slaan neer en veroorzaken inflammatie en fibrose in het foetale conductiesysteem, wat kan leiden tot AV-blok (2). De moeders zijn vaak asymptomatische dragers (3). Foetaal congenitaal totaal AV-blok ontstaat bij 1-2% van de moeders met positieve anti-Ro/-La-antistoffen, meestal rond 20-24 weken zwangerschap en is irreversibel (4). Het herhalingsrisico bij een volgende zwangerschap is 6-25% (5). De mortaliteit varieert van 11-25%, afhankelijk van bijkomende factoren zoals ventriculair ritme, prematuriteit en de aanwezigheid van hydrops foetalis (2, 4). Verschillende foetale behandelingen werden reeds aangewend zoals plasmaferese, sympathomimetica, in utero pacing, intraveneuze immunoglobulines

en corticosteroiden (5). De huidige behandelingsstrategie (behandelingsrichtlijnen Canada 1997) bestaat uit het starten met corticosteroiden bij de diagnose van congenitaal totaal AV-blok en bèta-sympathomimetica bij een foetaal hartritme onder de 55 slagen/min (4). Postnataal heeft 63-93% van de kinderen nood aan een pacemaker, vooral in de eerste levensmaanden (6).

In de onderstaande casus van een foetale presentatie van congenitaal totaal AV-blok met hydrops foetalis werd naast de steroïden ook salbutamol met succes aangewend om de overlevingskansen van de foetus te verhogen en de partus te kunnen uitstellen.

Ziektegeschiedenis

Een 29-jarige vrouw met blanco voorgeschiedenis werd verwezen op de postmenstruele leeftijd van 24 weken en 5 dagen vanwege een recent vastgestelde foetale bradycardie. Het betrof een tweede zwangerschap, de eerste verliep ongecompliceerd. Er waren normale kindsbewegingen en een normale foetale groei. Op foetale echocardiografie werd een compleet AV-blok vastgesteld met ventriculair ritme van 58 slagen/min en atriaal ritme van 136 slagen/min (tabel 1 en fig. 1). Maternele immunologische screening toonde positieve anti-Ro/SSA-antistoffen, waarbij de diagnose van maternele lupus kon gesteld worden. Op 26 weken was er evolutie naar hydrops foetalis met pleuravocht, ascites en een schil pericardvocht en beperkte cardiomegalie, wat prognostisch ongunstig was gezien de jonge zwangerschapsduur (fig. 2). De patiënte werd opgenomen in het zieken-

¹ Assistent pediatrie UZ Leuven.

² Dienst kindercardiologie, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

³ Dienst neonatologie, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

⁴ Dienst gynaecologie en verloskunde, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

⁵ Correspondentieadres: B. Cools, dienst kindercardiologie UZ Leuven campus Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven; e-mail: bjorn.cools@uzleuven.be

TABEL 1

Evolutie in foetale parameters na toediening medicatie.

Postmenstruele leeftijd	Ventriculair ritme	Hydrops foetalis	Ventrikelfunctie	Medicatie
24w5d	58 sl/min	Geen	Goed	Geen
26w	56 sl/min	Beginnend: pleuravocht, ascites, pericardvocht	Goed	1. Betamethason 12 mg IM gedurende 2 dagen 2. Salbutamol 2 × 10 mg/dag
26w3d	66 sl/min	Afname ascites, beperkt pleuravocht	Goed	Salbutamol 3 × 10 mg/dag
26w5d	65 sl/min	Beperkt pleura- en pericardvocht, ascites minimaal	Goed	Salbutamol 3 × 10 mg/dag
27w1d	62-68 sl/min	Discrete pleura-uitstorting	Goed	Salbutamol 3 × 10 mg/dag
28w2d	63-65 sl/min	Beperkte pleura-uitstorting	Goed	Salbutamol 3 × 10 mg/dag
31w1d	66 sl/min	Toename pleura-uitstorting ascites en pericardvocht	Goed	1. Betamethason 12 mg IM gedurende 2 dagen 2. Salbutamol 5 × 10 mg/dag

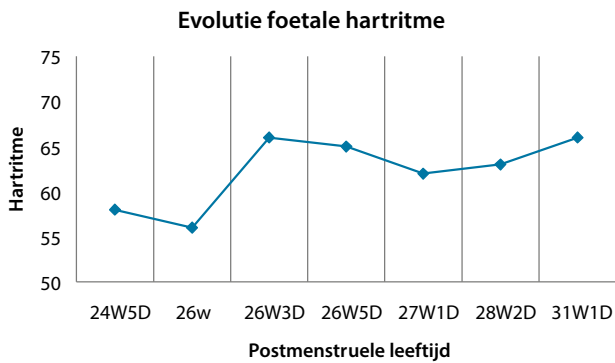


Fig. 1: Evolutie foetaal hartritme in relatie tot de postmenstruele leeftijd.

huis en er werd gestart met corticosteroiden gedurende twee dagen en salbutamol peroraal om het foetale hartritme op te drijven. Salbutamol werd opgedreven tot 3 × 10 mg/dag. Hieronder steeg het foetale hartritme tot 66/min met regressie van de hydrops. Maternelle bijwerkingen waren beperkt met een lichte stijging van het hartritme tot max. 116 slagen/min zonder subjectieve last en milde hypokaliëmie waarvoor substitutie werd toegediend. Op 31 weken en 1 dag, vijf weken na de start van salbutamol, werd echter opnieuw een toename van de pleurale effusie gezien, waarvoor de patiënte opnieuw werd opgenomen in het ziekenhuis voor een tweede kuur corticosteroiden gedurende twee dagen en opdrijven van salbutamol tot 5 × 10 mg/dag. Een foetale MRI werd uitgevoerd die geen secundaire cerebrale schade toonde. Gezien de verdere nefaste



Fig. 2: Hydrops foetalis met ascites en pericardvocht.

evolutie met een toename van pleurale effusie, werd een sectio uitgevoerd op 31 weken en 4 dagen.

Een meisje werd geboren met een geboortegewicht van 1.720 gram en apgarscores van 5,7 en 8 na respectievelijk 1,5 en 10 minuten. Postnataal ontstond er snel respiratoire distress, waarvoor intubatie vereist was. Een elektrocardiogram (ecg) bevestigde het congenitaal totaal AV-blok met ventriculair ritme van 68/min (fig. 3). Een echocardiografie toonde een goede linkerventrikelfunctie, dilatatie van de aorta ascendens en een kleine schil ascitesvocht. Op dag 0 werden vier tijdelijke epicardiale pacemakerleads geplaatst voor externe pacing (VVI aan 100/min). Op dag 2 werd ze geëxtubeerd en werd nasale „continuous positive airway pressure” (CPAP) gegeven tot dag 5. Op dag 14 werd een pericarddrainage (drainage van 10 ml) uitgevoerd vanwege een pericarduitstorting, daags nadien werd dit nogmaals herhaald (drainage van 20 ml). Op dag 16 werd Optiflow gestart vanwege toenemende tachypneu en apneu, in het kader van hyaline membraanziekte. Dit kon opnieuw gestopt worden op dag 20. Op dag 35 werden diuretica opgestart vanwege tachypneu in het kader van prematuriteit.

Op dag 41 werd bij een gewicht van 2,5 kg een interne pacemaker geplaatst met 1 atriale en 1 ventriculaire epicardiale

lead (fig. 4). De ingreep verliep ongecompliceerd. Op dag 56 kon de patiënt ontslagen worden uit het ziekenhuis.

Discussie

Congenitaal totaal AV-blok heeft een incidentie van 1 op 20.000. Er is een sterke associatie met maternale anti-Ro/SSA- en anti-La/SSB-antistoffen beschreven (1). Hydrops foetalis met pleura- en pericarduitstortingen, oedeem en ascites, komt voor in 1 op 4 van deze zwangerschappen (1). Congenitaal totaal AV-blok heeft een mortaliteit van 11-25%, afhankelijk van het ventriculaire ritme (< 55 /min), de ventriculaire functie, prematuriteit en de aanwezigheid van hydrops foetalis (2, 4). Verschillende behandelingen zijn reeds toegepast, onder andere steroïden, sympathomimetica, in utero pacing, plasmaferese, intraveneuze immunoglobulines ... met wisselend succes (5). Vooral steroïden en sympathomimetica hebben veelbelovende resultaten (1). Vanaf 1997 werden behandelingsrichtlijnen opgesteld in Canada, waarbij corticosteroïden bij diagnose van



Fig 3: Postnataal ecg met derdegraads AV-blok.

congenitaal totaal AV-blok en bèta-sympathomimetica bij een foetaal hartritme met minder dan 55 slagen/min werden opgestart (fig. 5) (4). In een retrospectieve Canadese studie, gepubliceerd in 2004 toonden Jaeggi et al. aan dat een bèta-sympathomimeticum (foetale hartritme < 55 slagen/min) in combinatie met corticosteroiden een significant verbeterde overleving geeft vergeleken met onbehandelde foetussen. De eenjaars-overleving was 90% in de groep behandeld met corticosteroiden ten opzichte van 46% in de onbehandelde groep. Als foetussen werden behandeld volgens de behandelingsrichtlijnen opgesteld in 1997, steeg de overleving tot 95% (4). Sympathomimetica verhogen het hartritme en de hartcontractiliteit, waarbij zo regressie van hydrops bekomen kan worden. Groves et al. rapporteerden dat sympathomimetica effectief zijn bij tekenen van hartfalen, vooral indien geen ernstige hydrops of structurele hartdefecten aanwezig zijn (2, 3). Toediening wordt aangeraden bij een foetaal hartritme < 55 slagen/min of verminderde hartfunctie. Een stijging van het foetale hartritme met 5-10 slagen/min wordt vaak bekomen en persisteert gedurende

enkele weken (5). Mogelijke maternale bijwerkingen zoals tremor, hartpalpaties en zweten, worden beschreven bij perorale toediening van sympathomimetica, die meestal verbeteren bij verderzetten van de therapie (5). De aanbevolen dosering voor salbutamol is 10 mg om de 8 uur met maximale dosering van 40 mg/dag. Voor terbutaline wordt een dagelijkse dosering van 2,5-7,5 mg om de 4-6 uur aanbevolen met een maximale dosering van 30 mg/dag (5).

Corticosteroiden temperen de immuungemedieerde foetale hartschade, kunnen zorgen voor resolutie van onvolledig AV-blok en hydrops foetalis (effusies) (4). Mogelijke risico's zoals groeirestrictie, oligohydramnion en neurologische ontwikkeling worden beschreven, vooral bij langdurig gebruik (5). Wekelijkse opvolging van de zwangerschap is noodzakelijk. De meeste kinderen zullen postnataal een permanente pacemaker nodig hebben (5).

In deze casus werd een sympathomimeticum in combinatie met corticosteroiden toegediend. Dit gaf een gunstig resultaat op het hartritme met regressie van de hydrops foetalis en normale intracraniale

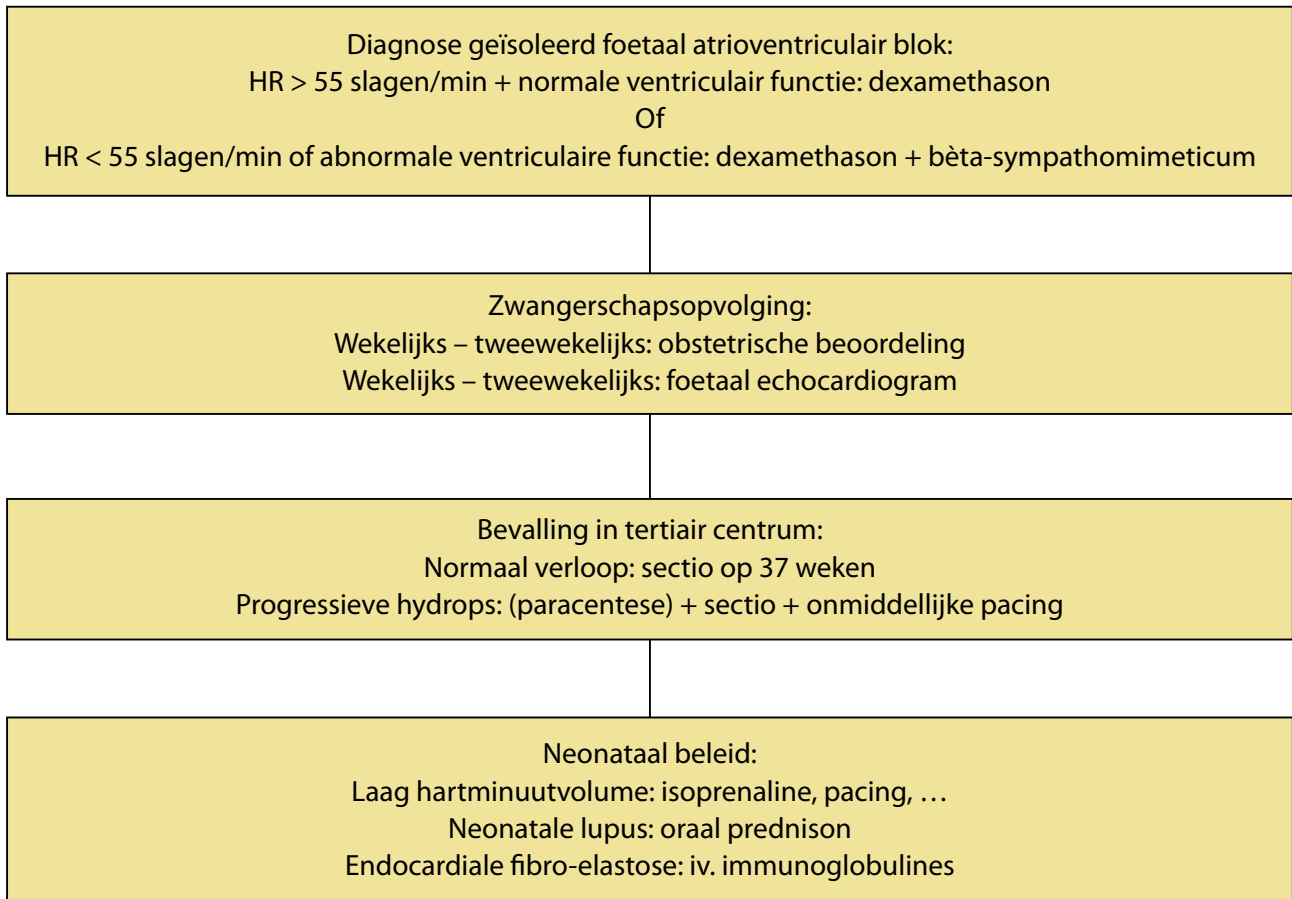


Fig. 5: behandelingsprotocol Canada bij congenitaal totaal AV-blok sinds 1997 (4).

bevindingen op een foetale MRI. Longgripping werd toegediend ter preventie van respiratoire complicaties door prematuriteit. Vijf weken na start van de therapie werd geen gunstig effect meer bekomen met toename van de pleura-uitstorting waardoor werd overgegaan tot een sectio, mede aangezien op deze zwangerschapstermijn de overlevingskansen hoger waren extra-uterien met optie voor externe pacing.

Besluit

Bèta-sympathomimetica in combinatie met corticosteroiden kunnen bijdragen tot een significante verbetering in foetale en neonatale morbiditeit en mortaliteit. In de literatuur zijn slechts enkele case reports en één review verschenen in verband met het prenatale gebruik van sympathomimetica bij congenitaal totaal atrioventriculair (AV) blok.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

Prenatal use of salbutamol in congenital total atrioventricular block

This article describes a fetal presentation at 24 weeks and 5 days postmenstrual age of a congenital complete AV block in the context of maternal lupus (anti-SSA antibodies). Because

of fetal hydrops in decreasing heart rate (56 beats/min), salbutamol was started successfully as a sympathomimetic in combination with corticosteroids, with increase in the fetal heart rate and fetal hydrops. A caesarean section was performed at 31 weeks and 4 days because of increasing pleural effusion. Postnatal policy consisted of placement of temporary epicardial pacemaker leads and implantation of an internal pacemaker after 6 weeks.

Literatuur

1. SIVARAJAH J, HUGGON IC, ROSENTHAL E. Successful management of fetal hydrops due to congenitally complete atrioventricular block. *Cardiol Young* 2003; *13*: 380-383.
2. YOSHIDA H, IWAMOTO M, SAKAKIBARA H, SHIGETA H, HIRAHARA F, SATO K. Treatment of fetal congenital complete heart block with maternal administration of beta-sympathomimetics (terbutaline): a case report. *Gynaecol Obstet Invest* 2001; *52*: 142-144.
3. GROVES AM, ALLAN LD, ROSENTHAL E. Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. *Circulation* 1995; *92*: 3394-3396.
4. 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*: 1542-1548.
5. HUTTER D, SILVERMAN ED, JAEGGI ET. The benefits of transplacental treatment of isolated congenital complete heart block associated with maternal anti-Ro/SSA antibodies: a review. *Scand J Immunol* 2010; *72*: 235-241.
6. SAXENA A, IZMIRLY PM, MENDEZ B, BUYON JP, FRIEDMAN DM. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block. *Cardiol Rev* 2014; *22*: 263-267.