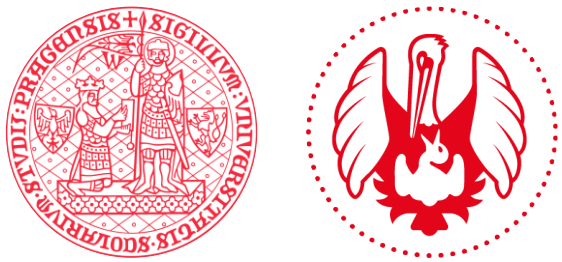
**Univerzita Karlova**
**2. lékařská fakulta**

Doktorský studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



**MUDr. Michal Jičínský**

# Síňokomorová blokáda u dětí:
# dlouhodobý vliv bradykardie na srdeční funkci a indikace k intervenci

Atrioventricular Block in Children:
Long-term Influence of Bradycardia on Cardiac Function
and Indications for Intervention

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Jan Janoušek, Ph.D.

Praha, 2024

**Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 20. 3. 2024

……

Podpis autora

## Poděkování

Na tomto místě bych chtěl poděkovat svému školiteli prof. MUDr. Janu Janouškovi, Ph.D. za odborné vedení práce a za podporu při jejím vytváření. Mé poděkování patří také všem kolegům a spoluautorům za součinnost při naší společné výzkumné a publikační činnosti. V neposlední řadě děkuji své rodině za bezpodmínečnou podporu a trpělivost.

# Abstrakt

Úvod: Nechirurgická kompletní síňokomorová blokáda (complete atrioventricular block, CAVB) u dětí je vzácné onemocnění, při kterém je pacient při absenci fyziologického převodu srdeční elektrické aktivity ze síní na komory celoživotně zatížen bradykardií. Kauzální léčba není většinou možná a jedinou dostupnou terapií k odstranění symptomů a prevenci náhlé srdeční smrti je zavedení trvalé kardiostimulace (TKS). Správné načasování TKS je u asymptomatických dětských pacientů často obtížné a dostupná data omezená. Vzhledem ke komplikacím celoživotní TKS je její odložení do co nejvyššího věku žádoucí.

Cíl: Vytvořit model přirozeného průběhu CAVB u dětí a stanovit rizikové faktory predikující budoucí indikaci TKS. Analyzovat efekt srdeční resynchronizační léčby u pacientů s vývojem dysfunkce levé komory v důsledku v dětském věku převládající epikardiální stimulace z jejího hrotu.

Metodika: Retrospektivní analýza celonárodní kohorty dětských pacientů s nechirurgickou CAVB od roku 1977 do 2016. Prospektivní případová studie efektu srdeční resynchronizační léčby u pacientů stimulovaných z hrotu levé komory.

Výsledky: Progrese bradykardie u dětí s nechirurgickou CAVB je nejvýznamnější v prvních dvou letech života s následným pomalejším poklesem tepové frekvence do dospělosti. Správná funkce levé komory je po celou dobu zachována. Pravděpodobnost nutnosti zavedení TKS během 5 let po prezentaci lze předpovědět na základě průměrné tepové frekvence měřené za 24 hodin při prvním vyšetření, a to nezávisle na věku. Upgrade stimulace z hrotu levé komory na multifokální stimulaci vede ke zlepšení její systolické funkce.

Závěr: Dětští pacienti s nechirurgickou CAVB jsou dobře adaptovaní na progredující bradykardii. Stratifikace rizika pro zavedení TKS umožňuje individualizovat dlouhodobé sledování. Srdeční resynchronizační léčba je účinným nástrojem pro zlepšení funkce levé komory při dysfunkci spojené s TKS z jejího hrotu.



Klíčová slova: Kompletní síňokomorová blokáda, přirozený průběh, trvalá kardiostimulace, srdeční resynchronizační terapie

# Abstract

Introduction. Non-surgical complete atrioventricular block (CAVB) in children is a rare disease. In absence of physiological conduction from atria to ventricles, patients suffer from life-long bradycardia. As causal treatment is not available, the only option to alleviate clinical symptoms and prevent possible sudden cardiac death is to implant a permanent pacemaker (PM). Correct timing of PM implantation in asymptomatic children is often challenging and published data regarding this issue are scarce. In the light of potential complications of early PM implantation, it is desirable to postpone this treatment as much as possible.

Aims. We aimed to create a model of natural history of non-surgical CAVB in children and to find risk factors predicting need for future PM implantation in these patients. Also, we aimed to evaluate the effect of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients associated with left ventricular apical epicardial pacing.

Methods: Retrospective analysis of a nation-wide cohort of paediatric patients with non-surgical CAVB between 1977 and 2016. Prospective case study evaluating the effect of cardiac resynchronization therapy in paediatric patients with heart failure associated with left ventricular apical pacing.

Results. Progression of bradycardia in children with a non-surgical CAVB is most significant during the first two years of life with subsequent slower yet significant decrease until reaching adulthood and is associated with preserved left ventricular function. Probability of the need for PM during five years following presentation can be predicted by mean 24-hour heart rate at presentation regardless of patient age at that time. An upgrade from single-site left ventricular apical pacing to multisite pacing improves left ventricular systolic function.

Conclusion. Paediatric patients with a non-surgical CAVB are well adapted to the progression of bradycardia. Risk stratification of need for subsequent pacemaker implantation is feasible and allows for individualized follow-up. Cardiac resynchronization therapy is an effective tool for improving left ventricular dysfunction associated with left ventricular apical pacing.



Key Words. Complete atrioventricular block, natural history, pacemaker, cardiac resynchronization therapy

# Seznam zkratek

| | |
|---|---|
| **CAVB** | Complete atrioventricular block, kompletní síňokomorová blokáda |
| **TKS** | Trvalá kardiostimulace |
| **PCCD** | Progressive cardiac conduction disease, progresivní onemocnění převodního systému srdce |
| **EKG** | Elektrokardiogram |
| **LK** | Levá komora |
| **AV** | Atrioventrikulární / síňokomorový |
| **SRL** | Srdeční resynchronizační léčba |
| **KIS** | Klinický informační systém |
| **DKC** | Dětské kardiocentrum 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice v Motole |
| **IQR** | Interquartile range, interkvartilové rozpětí |
| **BMI** | Body mass index, index tělesné hmotnosti |
| **TF** | Tepová frekvence |

# Obsah

**1. ÚVOD ..... 9**

1.2. PATOFYZIOLOGICKÝ MECHANISMUS VZNIKU KOMPLETNÍ SÍŇOKOMOROVÉ BLOKÁDY 11

1.2.1. Autoimunní ..... 11
1.2.2. Familiární ..... 12
1.2.3. Idiopatický ..... 12
1.3. DIAGNOSTIKA ..... 13

1.4. PŘIROZENÝ PRŮBĚH ONEMOCNĚNÍ ..... 13

1.4.1. Mortalita ..... 14
1.4.2. Adaptace na bradykardii ..... 14
1.5. LÉČBA ..... 14

1.5.1. Medikamentózní léčba ..... 14
1.5.2. Trvalá kardiostimulace ..... 15
*1.5.2.1. Fetální kardiostimulace ..... 15*
*1.5.2.2. Postnatální indikace trvalé kardiostimulace – vrozená síňokomorová blokáda ..... 16*
*1.5.2.3. Indikace trvalé kardiostimulace – síňokomorová blokáda dětského věku ... 19*
*1.5.2.4. Typ stimulačního systému ..... 20*
*1.5.2.5. Volba místa stimulace ..... 21*
*1.5.2.6. Stimulační režim ..... 21*
*1.5.2.7 Srdeční resynchronizační léčba ..... 22*

**2. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE ..... 24**

**3. HYPOTÉZY ..... 24**

**4. METODY ..... 25**

4.1. PŘIROZENÝ PRŮBĚH NECHIRURGICKÉ KOMPLETNÍ SÍŇOKOMOROVÉ BLOKÁDY U DĚTÍ 25

4.1.1. Definice kohorty ..... 25
4.1.2. Demografie ..... 25
4.1.3. Longitudinální sběr dat ..... 26
4.1.4. Statistická analýza ..... 27
4.2. DYSFUNKCE LEVÉ SRDEČNÍ KOMORY PŘI STIMULACI Z JEJÍHO HROTU ..... 28

**5. VÝSLEDKY ..... 28**

5.1. PŘIROZENÝ PRŮBĚH NECHIRURGICKÉ KOMPLETNÍ SÍŇOKOMOROVÉ BLOKÁDY U DĚTÍ 28

5.1.1. Charakteristika kohorty při prezentaci ..... 28
5.1.2. Přežívání bez trvalé kardiostimulace ..... 30

5.1.3. Profil tepové frekvence....32
5.1.3. Velikost a funkce levé komory....32
5.1.4. Prediktory pravděpodobnosti pro zavedení trvalé kardiostimulace....36
5.1.5. Fyzický vývoj dětí s kompletní síňokomorovou blokádou....41
5.2. DYSFUNKCE LEVÉ SRDEČNÍ KOMORY PŘI STIMULACI Z JEJÍHO HROTU....42

**6. DISKUSE....46**

6.1. PŘIROZENÝ PRŮBĚH ÚPLNÉ SÍŇOKOMOROVÉ BLOKÁDY U DĚTÍ....46

6.1.1. Limitace studie....48
6.2. DYSFUNKCE LEVÉ SRDEČNÍ KOMORY PŘI STIMULACI Z JEJÍHO HROTU....49

**7. ZHODNOCENÍ HYPOTÉZ PRÁCE....50**

**8. SOUHRN....52**

**9. SUMMARY....53**

**10. LITERATURA....54**

**11. PUBLIKACE AUTORA....65**

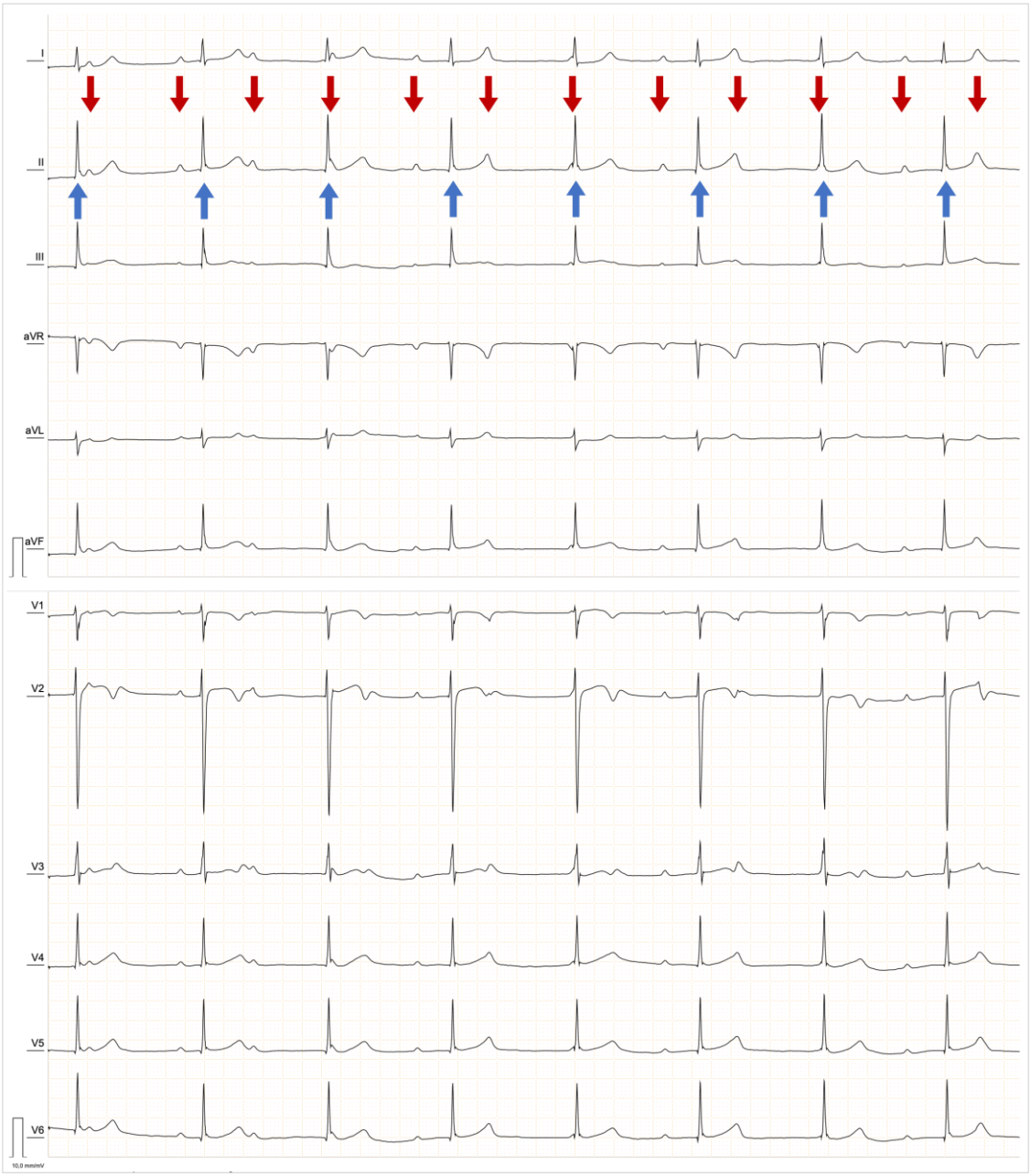
**12. PŘÍLOHY....67**

# 1. Úvod

Kompletní síňokomorová blokáda (CAVB) u dětí je vzácné onemocnění. CAVB je definována jako porucha převodního systému srdce vedoucí k úplnému přerušení přenosu depolarizace ze srdečních síní na komory (Obrázek 1). CAVB považujeme za vrozený, pokud je diagnostikován in utero nebo do jednoho měsíce po narození; diagnóza stanovená mezi jedním měsícem a 18 lety věku je označována za CAVB dětského věku (Brucato et al., 2003). Incidence vrozené formy CAVB je 1 : 15 000 – 20 000 (Bordachar et al., 2013; Michaëlsson et al., 1997; Michaëlsson & Engle, 1972), incidence dětské formy onemocnění není přesně známa. Etiologie je objasněna pouze u části pacientů s tímto onemocněním. U vrozené formy se jedná nejčastěji (95 %) o přestup mateřských autoprotilátek přes placentu, které následně poškodí převodní systém plodu, což vede ke vzniku CAVB. U bloku dětského věku není většinou mechanismus poškození atrioventrikulárního uzlu znám a vznik je prozatím považován za idiopatický. U části těchto pacientů se jedná o vrozenou progresivní poruchu převodu danou mutacemi genů kódujících bílkoviny většinou sodíkových kanálů srdeční buňky. Taková převodní porucha může být dědičná a tedy familiární (A. E. Baruteau et al., 2018; A.-E. Baruteau et al., 2015; Makita et al., 2012). Tato práce se nezabývá CAVB spojeným s komplexními vrozenými srdečními vadami, či metabolickými onemocněními a dále se nezabývá získanou síňokomorovou blokádou po operaci srdce či po prodělání nemocí poškozující převodní systém srdce.

Absence síňokomorového převodu je kompenzována pomalým náhradním junkčním nebo vzácněji komorovým rytmem. Pokud není bradykardie tolerována, je v současnosti dostupná pouze jediná léčebná metoda, a to trvalá kardiostimulace (TKS). Ač je tato léčba účinná, je nutné zdůraznit, že dlouhodobá stimulace, zejména od kojeneckého věku, s sebou nese významné riziko mnoha nežádoucích účinků do budoucna. Kromě nutnosti opakovaných výměn a revizí stimulačního systému, které jsou vynuceny zejména růstem pacienta, omezenou životností baterie generátoru, poruchami stimulačních elektrod a infekcí stimulačního systému, je pacient ohrožen rozvojem kardiomyopatie indukované dlouhodobou komorovou stimulací (Kubuš et al., 2012; Moak et al., 2001; Udink ten Cate et al., 2001; Van Geldorp et al., 2011; Villain et al., 2006). Z těchto důvodů je považováno za opodstatněné odložit TKS do nejvyššího možného a bezpečného věku.

Indikační kritéria TKS pro dětské pacienty s CAVB jsou tvořena jako konsenzus odborných společností (Epstein et al., 2013; Glikson et al., 2021; Shah et al., 2021). Úroveň důkazů, na kterých jsou tato kritéria založena je ovšem nízká (B a C). U asymptomatických pacientů je k implantaci kardiostimulátoru přistupováno na základě dosažení definovaného dolního frekvenčního limitu, který není věkově specifický. Při nedostatku publikovaných prací zabývajících se přirozeným vývojem CAVB a jeho riziky v dětském věku nejsou však dostatečně přesně známy prediktivní faktory pro nutnost implantace kardiostimulátoru.




Obrázek 1. 12svodový elektrokardiogram kompletní síňokomorové blokády. Sinusový rytmus (svod II, červené šipky) není převáděn na komory, které se stahují s nižší frekvencí uniklého komorového rytmu (svod II, modré šipky).

## 1.2. Patofyziologický mechanismus vzniku kompletní síňokomorové blokády

### 1.2.1. Autoimunní

Vrozený CAVB může vzniknout na podkladě autoimunitního procesu, který ovlivní vyvíjející se srdce u plodu. Zodpovědným mechanismem je transplacentární přestup mateřských autoprotilátek anti-Ro/SSA a/nebo anti-La/SSB. Po vstupu do fetálního oběhu se mohou přímo navázat na L-typ vápníkových kanálů v membráně fetálních kardiomyocytů a významně potlačit přestup iontů na těchto kanálech. Tento proces je reverzibilní. Ze zatím neznámých důvodu může dlouhodobá expozice anti-Ro/SSA protilátkám v některých případech způsobit internalizaci vápníkových kanálů, která narušením vápníkového metabolismu buňky následně spustí jen z části známý komplexní proces vedoucí k apoptóze, která vede následně ke vzniku lokálního zánětu. Pokud není proces zastaven v této fázi, poškození zánětem progreduje, a nakonec dochází k fibrotizaci a kalcifikaci převodního systému srdce. Popsaný mechanismus vzniku CAVB nebo také *teorie vápníkových kanálů* je v dnešní době považována za nejpravděpodobnější etiologii (Ambrosi & Wahren-Herlenius, 2012; Clancy et al., 2004; Miranda-Carús et al., 2000).

Mateřské autoprotilátky jsou detekovatelné u více než 95 % plodů a novorozenců prezentujících se s vrozeným CAVB (Costedoat-Chalumeau et al., 2005). Na opačné straně spektra stojí CAVB prezentující se po novorozeneckém období, kde jsou autoprotilátky u matek pacientů přítomny pouze v menšině případů (Brucato et al., 2003; Hubscher et al., 1995; Villain et al., 2006). Jsou ovšem popsány případy, kdy byly nalezeny autoprotilátky u matky pacienta, u kterého se CAVB vyvinul až v pozdějším než novorozeneckém věku. Tato forma CAVB se může projevit v dětství nebo dospělosti a je vysvětlována jako pozdní projev subklinického autoimunitního poškození založeného prenatálně (Bergman et al., 2014).

Dvě až pět procent plodů a novorozenců matek s autoprotilátkami (anti-Ro/SSA a/nebo anti-La/SSB) rozvinou CAVB. U matky, která již porodila dítě s CAVB je vysoké riziko (12-15 %) rozvoje CAVB u dalšího plodu (Buyon et al., 1998). Až u jedné třetiny dětí s CAVB je u matky známo a popsáno klinické autoimunitní onemocnění jako např. systémový lupus

nebo Sjögrenův syndrom. U zbylé většiny je ovšem diagnóza klinicky němého autoimunitního onemocnění stanovena až po narození dítěte s CAVB.

Možnosti prevence rozvoje CAVB v těhotenství jsou uvedeny níže v sekci *5. Léčba*.

### 1.2.2. Familiární

Dědičné progresivní onemocnění převodního systému srdce (PCCD) bývá diagnostikováno u pacientů mladších 50 let se strukturálně normálním srdcem a v případech s pozitivní rodinnou anamnézou pro PCCD. Za první zmínku o tomto onemocnění můžeme považovat práci z roku 1901, v niž Morquio popsal rodinu, ve které mělo více sourozenců pomalý puls, synkopy a časné úmrtí v dětství. Již tehdy předpokládal, že CAVB může být dědičné onemocnění (Morquio L, 1901). Fenotypické projevy PCCD jsou četné a jedním z nich je také vrozený CAVB. Byly popsány rodokmeny s autosomálně dominantní dědičností s neúplnou penetrancí a variabilní expresivitou (Gazes et al., 1965; Lynch et al., 1973). Dědičné PCCD bylo popsáno ve vazbě na geny pro iontové kanály jako SCN5A, SCN1B, SCN10A, TRPM4, KCNK17 a také ve vazbě na geny pro connexinové proteiny (A.-E. Baruteau et al., 2015; Makita et al., 2012; Schott et al., 1999). U nosičů mutace v genu SCN5A je častý překryv v klinických projevech kanálopatií srdečního sodíkového kanálu jako jsou syndrom vrozeného dlouhého QT intervalu typu 3, syndrom Brugadových a dalších onemocnění způsobených patologickými změnami akčního potenciálu srdeční buňky. Tito pacienti jsou kromě bradykardie pramenící z CAVB v ohrožení náhlou srdeční smrtí na podkladě maligní komorové tachyarytmie a musí k nim být náležitě přistupováno při plánování léčby (A. E. Baruteau et al., 2018). Popis terapie těchto pacientů přesahuje obsah tohoto sdělení.

### 1.2.3. Idiopatický

Výskyt idiopatického CAVB bez přítomnosti autoprotilátek u matky, strukturální srdeční vady nebo jiných zjevných příčin je v dětství vzácný. Výzkumné práce zabývající se idiopatickým CAVB nejsou četné a etiologie nebyla doposud spolehlivě objasněna.

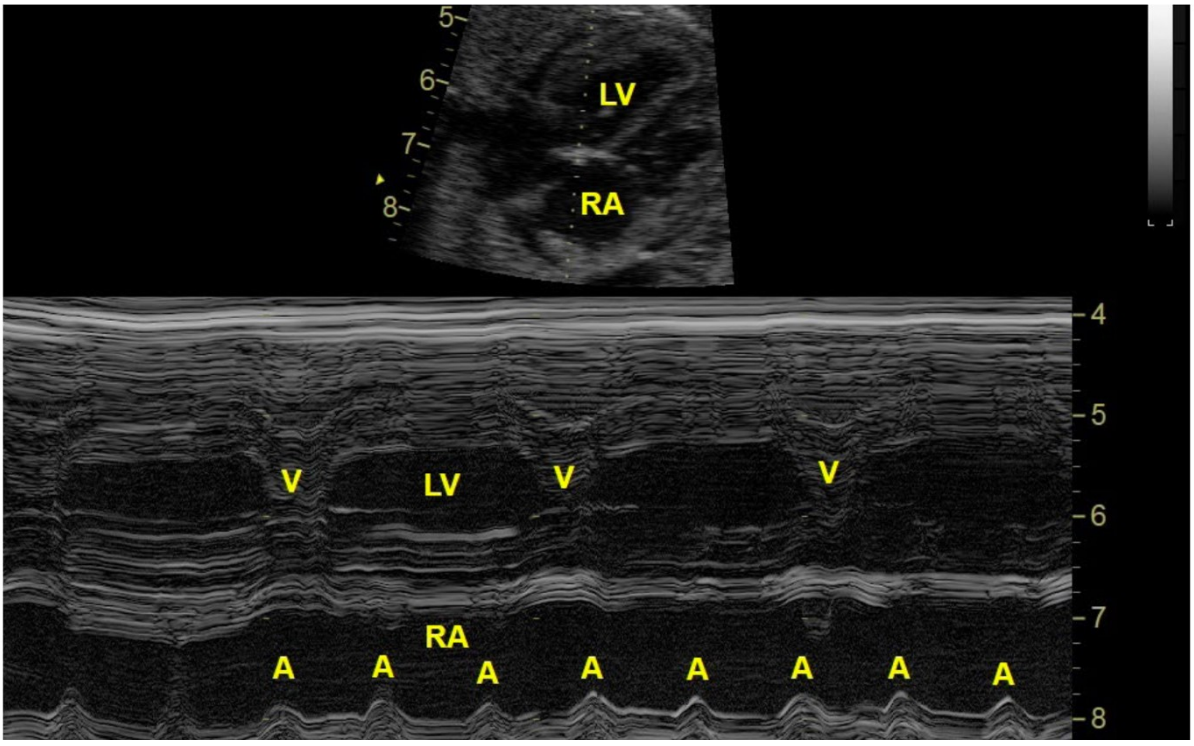
Baruteau ve dvou pracích zabývajících se idiopatickým CAVB popsal vysokou míru dědičnosti a tím pádem genetický podklad pro CAVB v dětském věku, který je jinak

považován za idiopatický (A. E. Baruteau, Behaghel, et al., 2012; A. E. Baruteau, Fouchard, et al., 2012).

## 1.3. Diagnostika

CAVB lze diagnostikovat již in utero pomocí fetálního ultrazvukového vyšetření srdce plodu. Principem je M-způsob zobrazení s proložením linie zároveň přes srdeční síň a komoru, kde jsou patrné nezávislé kontrakce síní a komor (Obrázek 2). Fetální elektrokardiogram není v praxi zatím rutinně užíván.

Po narození je za zlatý standard pro stanovení diagnózy považován elektrokardiogram (EKG). Ke zhodnocení profilu srdeční frekvence je používáno 24hodinové EKG.




Obrázek 2. Kompletní atrioventrikulární blokáda u plodu registrovaná na úrovni levé komory (LV) a pravé síně (RA), echokardiografické M-způsob zobrazení detekující kontrakci síní (A) a komor (V). Pravidelný sinusový rytmus o frekvenci 120/min není převáděn na komory, které mají náhradní rytmus o frekvenci 62/min. Převzato z (Tomek et al., 2019).

## 1.4. Přirozený průběh onemocnění

Prací věnujících se přirozenému průběhu CAVB není mnoho a pocházejí zejména z doby před zavedením TKS jako dostupné a bezpečné metody léčby.

### 1.4.1. Mortalita

Jaeggi uvádí vysokou mortalitu (43 %) u pacientů s diagnózou stanovenou již in utero. Diagnóza stanovená v novorozeneckém věku je spojena s mortalitou 6 % a pozdější diagnóza v dětském věku již není mortalitou do dospělosti zatížena (Jaeggi et al., 2002). Buyon uvádí souhrnnou mortalitu 37 % do 3 měsíců věku u dětí s CAVB na autoimunitním podkladě (Buyon et al., 1998). Po periodě dětského věku bez významného rizika úmrtí udává Michaëlsson ve svých dlouhodobých studiích přirozeného průběhu onemocnění vzestup kardiovaskulární mortality ve čtvrté a páté dekádě života na základě progresivní dysfunkce levé komory (LK) a mitrální insuficience u pacientů neléčených pomocí TKS (Michaëlsson et al., 1995; Michaëlsson & Engle, 1972).

### 1.4.2. Adaptace na bradykardii

Při absenci převodu ze síní na komory je frekvence komor udávána uniklým komorovým rytmem, který je pomalejší než síněmi udávaný rytmus. U pacientů s CAVB je tedy přítomna bradykardie. Závažnost bradykardie je různá u každého jednotlivého pacienta – od frekvencí téměř neovlivňujících srdeční výdej až po frekvence srdeční výdej zásadně snižující. V průběhu přirozeného průběhu onemocnění byla popsána postupná progrese bradykardie od dětství až do dospělosti (Michaëlsson et al., 1997; Michaëlsson & Engle, 1972).

Pokud není frekvence uniklého srdečního rytmu dostatečná k zachování normálního srdečního výdeje, je stav kompenzován patologickou remodelací myokardu za účelem zvýšení tepového objemu LK. Adaptačně se zvětšuje objem obou komor. (Carabello et al., 1992). Síla kontrakce kardiomyocytu je nejefektivnější pouze v úzkém spektru délky sarkomer, proto při zvýšeném preloadu v levé komoře dochází k prodlužování sarkomer kardiomyocytů (Gerdes & Capasso, 1995). Dobrá efektivita výše zmíněné adaptace na CAVB byla ověřena na zvířecím modelu (Gizurarson et al., 2007).

## 1.5. Léčba

### 1.5.1. Medikamentózní léčba

Ve fetálním období máme možnost podání hydroxychlorochinu za účelem prevence kardiálního postižení u plodů matek se systémovým onemocněním (systémový lupus

erythematodes, Sjögrenův syndrom a další). Limitované studie prokazují snížení rizika vzniku CAVB u plodu (Izmirly et al., 2012; Levy et al., 2001).

Dalším principem terapie je podávání glukokortikoidů (konkrétně dexamethasonu) s cílem zpomalení poškození fetálního atrioventrikulárního (AV) uzlu (Costedoat-Chalumeau et al., 2003). Zejména se jedná o zabránění progrese nižších stupňů blokády do CAVB, která je považována za ireverzibilní. Po podání glukokortikoidů byla dokumentována konverze síňokomorové blokády 2. stupně na sinusový rytmus (Mevorach et al., 2009). V případech s progresí bloku do CAVB však již nebyl prokázán efekt podávání glukokortikoidů (Eliasson et al., 2011).

Kriticky nízká srdeční frekvence plodu může být ovlivněna podáním beta sympatomimetik (terbutalin, salbutamol) transplacentárně jako prevence rozvoje kardiální dekompenzace při nízkém srdečním výdeji (Costedoat-Chalumeau et al., 2003). Na malých souborech pacientů byla v kombinaci s medikamentózní léčbou použita extrakorporální imunoadsorpce s různou mírou úspěšnosti (Hickstein et al., 2005; Makino et al., 2007). Další popisovanou léčebnou modalitou je podávání intravenózních imunoglobulinů. Jednoznačně pozitivní efekt nebyl prokázán (Friedman et al., 2010; Pisoni et al., 2010).

Postnatální medikamentózní terapie spočívá v symptomatickém ovlivnění nízké srdeční frekvence, potažmo srdečního výdeje. V této indikaci lze použít intravenózní kontinuálně aplikovaný isoprenalin, adrenalin nebo dopamin.

### 1.5.2. Trvalá kardiostimulace

#### *1.5.2.1. Fetální kardiostimulace*

U plodů s CAVB rezistentních k farmakoterapii byly v ojedinělých případech uskutečněny pokusy o fetální kardiostimulaci. U prvních pokusů o fetální stimulaci byly stimulační elektrody zavedeny málo invazivními přístupy – punkčně přímo do stěny pravé komory nebo punkcí umbilikální žíly a následně transvenózně do pravé komory. Kardiostimulace byla poté zajištěna externím kardiostimulátorem. Ve všech popsaných případech byla kardiostimulace účinná maximálně po dobu tří dnů s následným úmrtím plodu pro různé komplikace (Assad et al., 2003; Carpenter et al., 1986; Walkinshaw et al., 1994). Dalším popsaným přístupem je chirurgické zavedení stimulačních elektrod transuterinně.

V popsaném případu byla stimulace efektivní po dobu pěti dnů, avšak po této době došlo k úmrtí plodu z důvodu orgánového selhání (Eghtesady et al., 2011).

Velkou naději do budoucna nabízí vývoj fetálního „leadless“ kardiostimulátoru, který je, na rozdíl od již používaných obdobných zařízení u dospělých pacientů, značně menší (5-7krát) a může být dobíjeno indukčně zařízením umístěným na břišní stěnu matky. Jeho kompaktní rozměry (3,48 x 24 mm) umožňují punkční implantaci do epikardu plodu (Loeb et al., 2013; Zhou et al., 2014). Toto zařízení bylo úspěšně testováno na zvířecích modelech (Bar-Cohen et al., 2015; Loeb et al., 2013) a v současné době probíhá schvalovací proces pro první implantaci u lidského plodu.

*1.5.2.2. Postnatální indikace trvalé kardiostimulace – vrozená síňokomorová blokáda*

Hodnocení třídy doporučení a úrovně důkazů demonstrují tabulky 1 a 2.

Indikace pro trvalou kardiostimulaci u vrozené CAVB, jejich třída doporučení a úroveň důkazů jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 1. Třídy doporučení. Převzato a upraveno dle (Halperin et al., 2016).

| **Třída I** | **Třída IIa** | **Třída IIb** | **Třída III** |
|---|---|---|---|
| Prospěch >>> Riziko<br><br>Léčebný úkon je **doporučen** / měl by být proveden. | Prospěch >> Riziko<br><br>Léčebný úkon je **odůvodněný**. | Prospěch ≥ Riziko<br><br>Léčebný úkon je **hoden uvážení**, efektivita je nejistá. | Riziko ≤ Prospěch<br><br>Léčebný úkon **by neměl být proveden, není prospěšný a může být škodlivý**. |

Tabulka 2. Úroveň důkazů. Převzato a upraveno dle (Halperin et al., 2016).

| **Úroveň důkazů** | **Popis** |
|---|---|
| B-NR | Nerandomizované studie, observační studie |
| C-LD | Velmi omezené důkazy z observačních studií nebo sérií kazuistik |
| C-EO | Konsenzus odborníků, kazuistiky, doporučené postupy léčby |

Tabulka 3. Indikace pro trvalou kardiostimulaci dětských pacientů u vrozené CAVB. Převzato a upraveno dle (Shah et al., 2021)

| **Třída doporučení** | **Indikace** | **Úroveň důkazů** | **Reference** |
|---|---|---|---|
| I | TKS je indikována u pacientů s vrozenou CAVB se symptomatickou bradykardií. | B-NR | (Balmer et al., 2002; A. E. Baruteau, Fouchard, et al., 2012; Jaeggi et al., 2002; Michaëlsson et al., 1995) |
| I | TKS je indikována u pacientů s vrozenou CAVB s uniklým rytmem, širokým QRS, komplexní komorovou ektopií, komorovou dysfunkcí. | B-NR | (Karpawich et al., 1981; Michaëlsson & Engle, 1972; Winkler et al., 1980) |
| I | TKS je indikována u vrozené CAVB u asymptomatických novorozenců nebo kojenců s průměrnou komorovou frekvencí ≤50/min. | C-LD | (Jaeggi et al., 2002; Michaëlsson & |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Průměrná komorová frekvence by neměla být používána jako samostatné kritérium, jelikož symptomy pramenící z nízkého srdečního výdeje se mohou manifestovat i při vyšších frekvencích. | | Engle, 1972; Pinsky et al., 1982) |
| IIa | TKS je odůvodněná u asymptomatické vrozené CAVB po prvním roce života, pokud průměrná komorová frekvence je <50/min nebo jsou přítomny dlouhotrvající pauzy v komorovém rytmu. | B-NR | (Benson et al., 1982; Dewey et al., 1987; Karpawich et al., 1981) |
| IIa | TKS je odůvodněná u vrozené CAVB s dilatací levé komory (z-skóre ≥3) asociované s významnou mitrální insuficiencí nebo systolickou dysfunkcí levé komory. | C-LD | (Kertesz et al., 1997; Sholler & Walsh, 1989) |
| IIb | TKS je hodna uvážení u vrozené CAVB u asymptomatických adolescentů s přijatelnou průměrnou komorovou frekvencí, štíhlým QRS komplexem a normální funkcí levé komory po individuálním zhodnocení a zvážení poměru přínosu a rizika. | C-LD | (Kusumoto et al., 2019; Michaëlsson et al., 1995) |

Zkratky: Ref. = reference; TKS = trvalá kardiostimulace; CAVB = úplná síňokomorová blokáda.

Ačkoliv průměrná komorová frekvence u novorozenců a kojenců s izolovanou vrozenou formou CAVB poskytuje jasnou objektivní hranici pro indikaci TKS, mohou být přítomny další faktory, které mohou zvažování indikace TKS ovlivnit stejnou mírou. Tyto faktory jsou porodní hmotnost, funkce/dysfunkce LK, a další komorbidity (Glatz et al., 2008).

Ačkoliv obtíže s perorálním příjmem a tachypnoe u novorozence mohou být přítomny z mnoha důvodů, mohou indikovat nízký srdeční výdej při bradykardii. Z toho důvodu je stanoven frekvenční limit průměrné komorové frekvence 50/min pro případy, kdy se symptomy dány nízkým srdečním výdejem nemanifestují.

Frekvenční indikační kritéria by měla být vždy zvažována a uplatňována na základě konzistentních měření, nikoliv na základě jednorázového záznamu bradykardie (Michaëlsson & Engle, 1972; Pinsky et al., 1982).

### *1.5.2.3. Indikace trvalé kardiostimulace – síňokomorová blokáda dětského věku*

Indikace pro trvalou kardiostimulaci u CAVB dětského věku, jejich třída doporučení a úroveň důkazů jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4. Indikace pro trvalou kardiostimulaci u CAVB dětského věku. Převzato a upraveno dle (Shah et al., 2021)

| **Třída doporučení** | **Indikace** | **Úroveň důkazů** | **Reference** |
|---|---|---|---|
| I | TKS je indikována u pacientů s klinicky významnou komorovou tachykardií spojenou s pauzami v komorovém rytmu nebo velmi významnou bradykardií. Implantace ICD může být zvážena jako alternativní terapie. | C-LD | (Gladman et al., 1996; Strasberg et al., 1986) |
| I | TKS je indikována u symptomatických pacientů s idiopatickou pokročilou síňokomorovou blokádou druhého nebo třetího stupně bez prokazatelné reverzibilní etiologie blokády. | C-LD | (Epstein et al., 2008; Kusumoto et al., 2019; Tracy et al., 2012) |
| IIa | TKS je odůvodněna u všech stupňů síňokomorové blokády, která v zátěži progreduje do pokročilé blokády druhého nebo třetího stupně bez prokazatelné reverzibilní etiologie blokády. | C-LD | (Bonikowske et al., 2019; Yandrapalli et al., 2018) |
| IIb | TKS může být zvážena u pacientů s intermitentní pokročilou síňokomorovou blokádou druhého nebo třetího stupně bez prokazatelné reverzibilní etiologie blokády za přítomnosti minimálních symptomů, které nejsou jinak vysvětlitelné. | C-LD | (Silver et al., 2008) |
| III | TKS není indikována u asymptomatických pacientů se síňokomorovou blokádou prvního stupně nebo druhého stupně Wenckebachova typu. | C-LD | (Kusumoto et al., 2019; Tracy et al., 2012) |

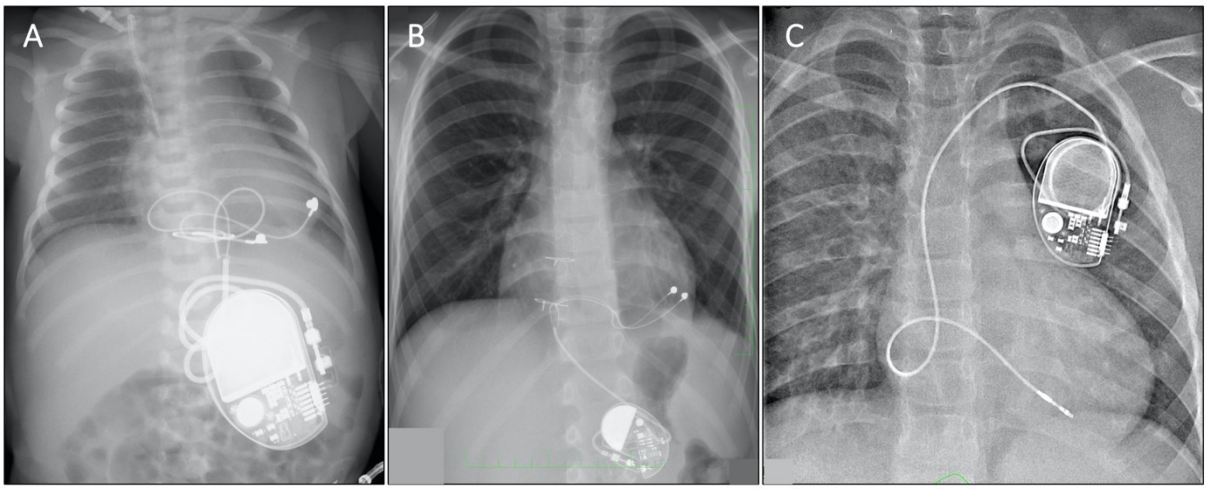
Zkratky: Ref. = reference; TKS = trvalá kardiostimulace; ICD = implantabilní kardioverter-defibrilátor; CAVB = úplná síňokomorová blokáda.

CAVB dětského věku je nepříliš častá, ale dobře popsaná forma námi zkoumaného onemocnění. Stanovení diagnózy může být v některých případech ztíženo paroxysmální manifestací blokády (Silver et al., 2008).

Zátěžové vyšetření je vhodnou metodou pro stanovení prognostické závažnosti blokády. Blokáda uložená v AV uzlu může někdy během zátěže díky zvýšenému tonu sympatiku ustupovat. Pokud naopak síňokomorová blokáda při zátěži progreduje, jedná se variantu s horší prognózou (Bonikowske et al., 2019; Yandrapalli et al., 2018).

*1.5.2.4. Typ stimulačního systému*

Pro dětské pacienty jsou dostupné dvě možnosti trvalé kardiostimulace: (I) chirurgická implantace epikardiálních stimulačních elektrod s umístěním kardiostimulátoru do kapsy pod přímý břišní sval a (II) zavedení transvenózní elektrody cestou punkce podklíčkové žíly s umístěním kardiostimulátoru v podkoží pod klíčkem nebo do kapsy pod prsním svalem. Epikardiální systém je zpravidla užíván u dětí do 15-20 kg, přesná hranice však není stanovena (Epstein et al., 2013; Wilhelm et al., 2015). Společné komplikace obou druhů stimulačních systému v dětství jsou spojeny s růstem pacienta a z něj vynucené nutnosti výměny nedostatečně dlouhé stimulační elektrody. Epikardiální stimulační elektrody jsou dále zatíženy větším rizikem poruchy izolace, fraktury a vzniku exit bloku (Fortescue et al., 2004; Silvetti et al., 2006). Samotná implantace také vyžaduje kardiochirurgický, ve většině případů miniinvazivní, přístup (Takeuchi & Tomizawa, 2012). Použití endovazálního přístupu u menších dětí je spojeno s vyšším rizikem žilní trombózy a ztráty žilního přístupu do srdce, která v budoucnu značně komplikuje nutnou výměnu stimulační elektrody (Cohen et al., 2001; Kubuš et al., 2012). Samotná extrakce endovazální stimulační elektrody je v dětském věku problematická a riziková (Cecchin et al., 2010; McCanta et al., 2011). Některá centra volí ovšem endovazální přístup i u dětí menších než 15 kg (Kammeraad et al., 2004; McLeod, 2010; Robledo-Nolasco et al., 2009).




Obrázek 3. Rentgenový snímek hrudníku, předozadní projekce. A: jednodutinový epikardiální stimulační systém u novorozence. B: jednodutinový epikardiální stimulační systém u osmiletého dítěte. C: jednodutinový endovasální stimulační systém u sedmiletého dítěte.

#### *1.5.2.5. Volba místa stimulace*

Umístění komorové stimulační elektrody je zásadní faktor, jelikož přímo ovlivňuje synchronii kontrakce LK. Zachování správné funkce LK je podstatné zejména u dětí s výhledem nutnosti stimulace po zbytek života. Hrot pravé komory býval nejčastěji voleným místem stimulace vzhledem ke své dobré dostupnosti při transvenózním i epikardiálním přístupu. Dlouhodobá stimulace z hrotu pravé komory ovšem vede ke vzniku bloku levého Tawarova raménka a může vést k rozvoji systolické i diastolické dysfunkce LK pod obrazem stimulací indukované kardiomyopatie (Kim et al., 2007; Moak et al., 2001). Stimulací indukované kardiomyopatii lze zabránit nebo ji léčit stimulací z alternativních míst (hrot LK) nebo stimulací převodního systému (Hisův svazek, levé raménko Tawarovo) (Abdelrahman et al., 2018; Janoušek et al., 2013; O'Connor et al., 2023; Parlavecchio et al., 2023; Vijayaraman et al., 2018). V obou případech dochází k synchronnější nebo úplně synchronní elektromechanické aktivaci LK. Tento druh stimulace vede k dlouhodobému zachování funkce LK u dětských pacientů (Kovanda et al., 2020).

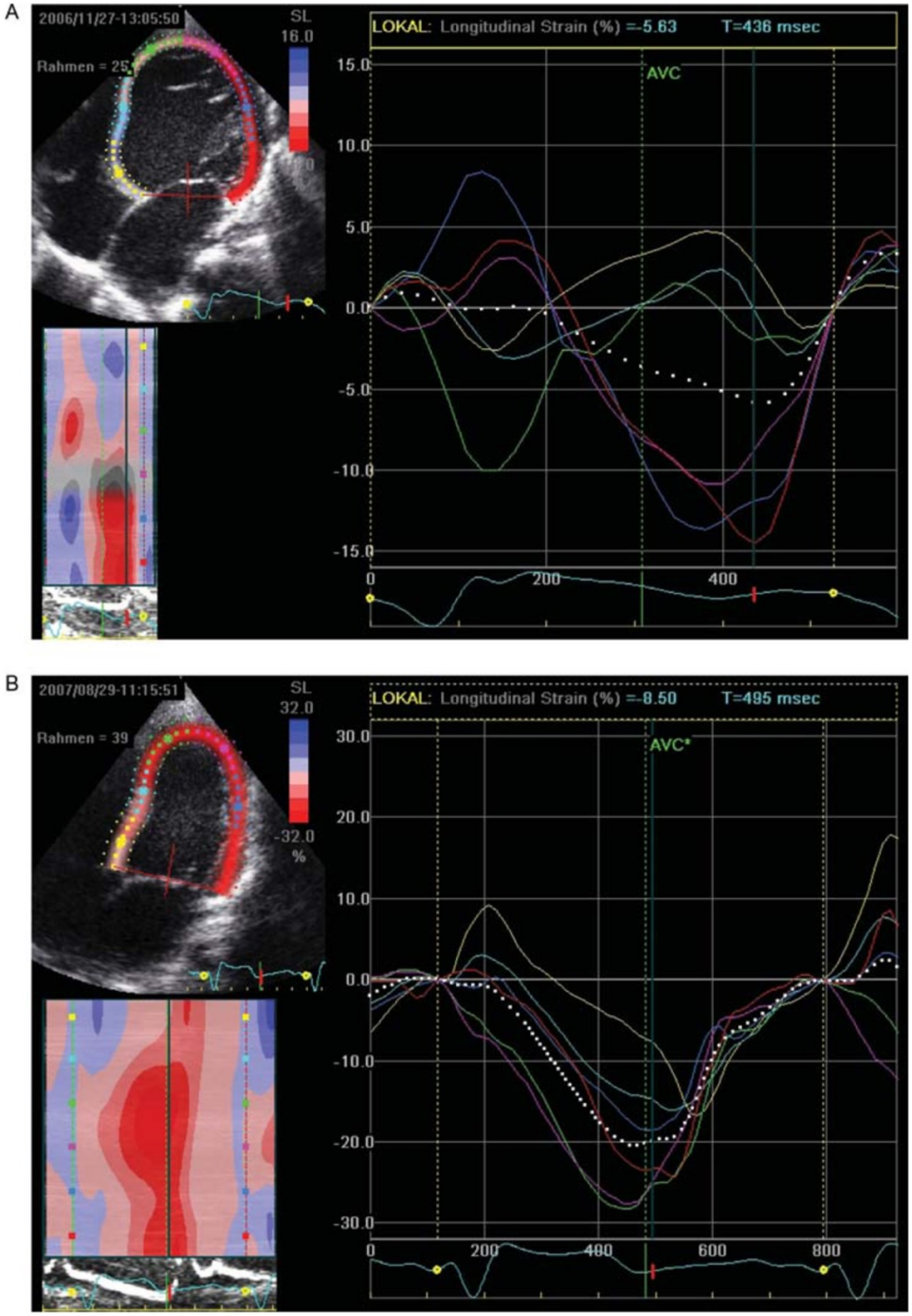
#### *1.5.2.6. Stimulační režim*

U novorozenců, kojenců a menších dětí je většinou preferována jednodutinová frekvenčně adaptivní stimulace srdeční komory, která snižuje komplexnost stimulačního systému a množství implantovaného materiálu, jakožto i riziko komplikací (Wilhelm et al., 2015).

Starší děti a adolescenti a také pacienti se suboptimální hemodynamikou již profitují z dvoudutinové stimulace, která umožňuje zachování normální atrioventrikulární synchronie (Takeuchi & Tomizawa, 2012).

*1.5.2.7 Srdeční resynchronizační léčba*

Srdeční resynchronizační léčba (SRL) je druh srdeční stimulace, který cílí na zachování synchronie kontrakce komor. Simultánní stimulace myokardu z více míst potlačuje dyssynchronní efekt abnormálního vedení aktivačního impulsu při stimulaci z jednoho místa a vede tak ke zvýšení efektivity srdeční kontrakce. Účinnost této léčby v dětském věku byla opakovaně popsána (Cecchin et al., 2009; Dubin et al., 2005; Janoušek et al., 2009). SRL je proto dobrou alternativou pro dětské pacienty k léčbě rozvinuté dysfunkce LK spojené s konvenční komorovou stimulací.




Obrázek 4. A: Typický mechanický aktivační obraz při stimulaci z volné stěny pravé komory ukazuje časný negativní vrchol 2D deformace basální a střední části mezikomorového septa (kódováno žlutě a světle modře) a pozdní negativní vrchol 2D deformace volné stěny levé komory (kódováno červeně a tmavě modře). Na průběhu aktivačních křivek je patrné významné mechanické zpoždění (300 ms) mezi septem a volnou stěnou. B: Při stimulaci z hrotu levé komory je patrná mechanická aktivace vycházející z hrotu levé komory (kódováno zeleně a fialově) přecházející na basi levé komory (kódováno červeně a žlutě). Mechanické zpoždění mezi septem a laterální částí levé komory je pouze 80 ms, volná stěna se v tomto případě kontrahuje dříve než septum. Převzato z (Gebauer et al., 2009).

# 2. Cíle disertační práce

1. Na základě podrobné retrospektivní analýzy zmapovat přirozený průběh nechirurgické kompletní síňokomorové blokády u celonárodní kohorty dětských pacientů od roku 1977 do roku 2016. Ze získaných dat poté vytvořit unikátní model průběhu tohoto onemocnění, na jehož základě potvrdíme či vyloučíme navrhované hypotézy. Cílem je stanovení rizikových faktorů predikující budoucí indikaci TKS. Práce má přispět k optimalizaci sledování dětských pacientů s nechirurgickou kompletní síňokomorovou blokádou.
2. Analyzovat efekt SRL u pacientů s vývojem dysfunkce levé komory v důsledku v dětském věku převládající epikardiální stimulace z jejího hrotu.

# 3. Hypotézy

Předkládané hypotézy:

1. Progrese bradykardie je u většiny pacientů proporční věku a dosažení elektivních indikačních kritérií trvalé kardiostimulace je dáno převážně faktem, že tato kritéria nejsou až na výjimky věkově závislá.
2. Dosažení kritérií pro indikaci TKS je možno predikovat podle 24-hodinového profilu srdeční frekvence.
3. Parametry velikosti a funkce levé komory jsou stabilní a adaptované na bradykardii.
4. Tělesný růst pacientů s CAVB je podobný jako u zdravé dětské populace.
5. Trvalá srdeční stimulace z hrotu systémové levé komory nemusí vést ve všech případech k zachování její funkce. V těchto případech je pro pacienty v dětském věku dostupná účinná terapie v podobě SRL.

# 4. Metody

## 4.1. Přirozený průběh nechirurgické kompletní síňokomorové blokády u dětí

### 4.1.1. Definice kohorty

Klinický informační systém (KIS) Dětského kardiocentra 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice v Motole (DKC) obsahuje informace o všech pacientech léčených v tomto centru od roku 1977 do současnosti. Jelikož je DKC po celou dobu své existence jediným pracovištěm v ČR poskytujícím komplexní sledování a léčbu CAVB u dětí pomocí TKS, může být soubor pacientů s touto diagnózou považován za celonárodní kohortu.

Do analýzy přirozeného průběhu nechirurgické CAVB u dětí byli zařazeni pacienti se stanovenou diagnózou CAVB v době prezentace a absencí následujících komorbidit: recentní infekční onemocnění, myopatie, dědičné nebo získané metabolické onemocnění, hemodynamicky významná vrozená srdeční vada. Takto selektovaných pacientů se v DKC v letech 1977 až 2016 prezentovalo 160. Prezentace byla definována jako stanovení nebo potvrzení diagnózy při prvním vyšetření v DKC. Díky centralizaci péče o dětské pacienty s arytmickým onemocněním v České republice následovala prezentace časně po prvním záchytu bradykardie. Pacienti s transientní formou CAVB nebo variabilním stupněm AV blokády byli z výběru odstraněni, což vedlo ke konečné kohortě 95 pacientů se stálou formou CAVB po celou dobu sledování.

### 4.1.2. Demografie

Z 95 pacientů bylo 54 (57 %) dívek a 41 (43 %) chlapců. Věk při prezentaci byl v rozmezí od narození do 18,2 roku s mediánem 4,05 (interkvartilové rozpětí [IQR] 0.11-10.30) roku. Sledování pacienta bylo zahájeno prezentací v DKC a ukončeno zavedením TKS, dovršením dospělosti (zahrnuti všichni od narození do věku 18 let + 364 dní), smrtí nebo posledním klinickým vyšetřením před ukončením sběru dat do této studie v roce 2016. Medián takto definované doby sledování pacientů byl 0,80 (IQR 0.02-6.82) roku. Analyzováno bylo celkem 349 pacientoroků.

Zavedení TKS bylo vždy indikováno dle mezinárodních doporučených postupů dostupných v odpovídajícím časovém období studie (Brignole et al., 2013; Brugada et al., 2013; Epstein et al., 2008, 2013; Frye et al., 1984; Garson, 1984; Gillette & Garson, 1981; Gregoratos et al., 1998; Michaëlsson & Engle, 1972).

### 4.1.3. Longitudinální sběr dat

Longitudinální pacientská data byla exportována z KIS DKC a fyzické papírové dokumentace z doby před zavedením elektronických záznamů. Retrospektivně byly analyzovány tyto údaje:

1. Hmotnost, výška a index tělesné hmotnosti (BMI). Hodnoty byly následně porovnány s normálními hodnotami pro děti a dospívající v České republice na základě antropologického průzkumu (Kobzová et al., 2004).
2. 24hodinový Holterovský záznam byl proveden u 84/95 (88,4 %) pacientů kdykoliv během sledování před zavedením TKS s mediánem 2,5 (IQR 1-6) záznamů na pacienta. U 11/95 (11,6 %) pacientů nebyl Holterovský záznam dostupný z důvodu urgentního zavedení TKS po narození pro přítomnost klinických symptomů při bradykardii. Při prezentaci byl Holterovský záznam dostupný u 76/95 (80,0 %) pacientů. Ze všech záznamů byla stanovena minimální zaznamenaná tepová frekvence (TF), průměrná TF za 24 hodin a maximální RR interval (doba mezi dvěma QRS komplexy na EKG). Na všech záznamech byl přítomen junkční nebo uniklý komorový rytmus.
3. Echokardiografické vyšetření bylo provedeno u 89/95 (93,7 %) pacientů s mediánem 2 (IQR 1-5) vyšetření na pacienta před zavedením TKS. U všech záznamů byl stanoven rozměr LK na konci diastoly a frakce zkrácení.
4. Holterovský i echokardiografický byl před zavedením TKS proveden u 79/95 (83,2 %) pacientů.

Získaná data byla analyzována jako absolutní hodnoty (TF, RR intervaly, frakční zkrácení LK) nebo indexované hodnoty pomocí váhově vztaženého z-skóre (rozměr LK na konci diastoly) s použitím publikovaných normálních hodnot (Lopez et al., 2017).

### 4.1.4. Statistická analýza

Data byla souhrnně prezentována pomocí mediánu a IQR pro spojité proměnné a pomocí absolutních a relativních četností pro kategorické proměnné. K posouzení průběžných změn minimální TF, průměrné TF za 24 hodin, maximálního RR intervalu, rozměru LK na konci diastoly (z-skóre) a frakce zkrácení LK v závislosti na věku pacienta jsme použili modely smíšené lineární regrese, s identifikátorem pacienta jako náhodným absolutním členem. Vztahy mezi rozměrem LK na konci diastoly, frakcí zkrácení LK a průměrné TF za 24 hodin jsme zkoumali pomocí lineárních regresních modelů. Pravděpodobnost, že pacient zůstal v průběhu sledování bez PM implantace, včetně souvislostí s různými kategoriálními prediktory, byla vyhodnocována pomocí log-rank testu a graficky znázorněna pomoci Kaplan-Maierových křivek. Prediktory pravděpodobnosti zavedení TKS byly analyzovány pro pacienty, kteří nebyli implantování do 30 dní od první prezentace. Pro tyto pacienty jsme pomocí modelů analýzy přežívání – Coxova regresního modelu proporcionálních rizik – modelovali pravděpodobnost zavedení TKS v období od 30 dní od prezentace do konce sledování v závislosti na následujících nezávislých proměnných: pohlaví, věk při prezentaci, minimální TF, průměrná TF za 24 hodin, maximální RR interval, RR poměr (podíl maximálního RR ku průměrnému RR intervalu), z-skóre rozměru LK na konci diastoly, frakce zkrácení LK. K posouzení schopnosti průměrné srdeční frekvence v době prezentace předpovídat riziko zavedení TKS jsme použili metodu ROC křivky. Jako screeningovou proměnnou jsme vzali průměrnou TF při prezentaci. Ta mohla nabývat prahových hodnot od minimální naměřené hodnoty (frekvence 31,5*min^-1) po maximální naměřenou (81,5*min^-1). Jako výsledek jsme vzali přežití bez zavedení TKS mezi 1 měsícem a 5 lety po první prezentaci. K výpočtům plochy pod křivkou, senzitivity a specificity, jakož i k určení optimálního prahu, jsme použili knihovnu pROC. V celé práci jsou hodnoty $p<=0,05$ považovány za statisticky významné. Analýza byla kompletně provedená pomocí statistického jazyka a prostředí R verze 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vídeň, Rakousko).

### 4.2. Dysfunkce levé srdeční komory při stimulaci z jejího hrotu

Pacienti s CAVB s již zavedenou TKS z hrotu levé komory byli pravidelně klinicky sledováni v DKC včetně detailního echokardiografického hodnocení funkce systémové levé komory. Z této skupiny pacientů došlo u tří s přidruženou srdeční vadou k rozvoji dysfunkce levé komory. Jako léčebná metoda byla zvolena SRL. Následně byly porovnány echokardiografické, elektrofyziologické a laboratorní parametry a celkový stav pacienta před a po zavedení SRL.

# 5. Výsledky

## 5.1. Přirozený průběh nechirurgické kompletní síňokomorové blokády u dětí

#### 5.1.1. Charakteristika kohorty při prezentaci

Při srovnání srdeční frekvence při prezentaci s věkově závislými normami (Park & Gunteroth, 2006) bylo trvání QRS komplexu normální (uniklý junkční rytmus) u 64/95 (67,4 %) pacientů, prodloužené (uniklý komorový rytmus) u 14/95 (14,7 %) pacientů a neznámé u zbývajících 17/95 (17,9 %) pacientů. Při srovnání TF při prezentaci (minimální a průměrná TF z Holterovského záznamu) nebyl nalezen významný rozdíl mezi pacienty prezentujícími se uniklým junkčním nebo komorovým rytmem. Během sledování nebyl zaznamenán přechod z junkčního na komorový rytmus u žádného z pacientů. Osmnáct (19,0 %) pacientů bylo diagnostikováno in utero s CAVB. Přítomnost autoprotilátek u matky těchto pacientů byla známa v 34/95 případech (35,8 %), pozitivní titr byl nalezen ve 27/34 případech (Tabulka 5).

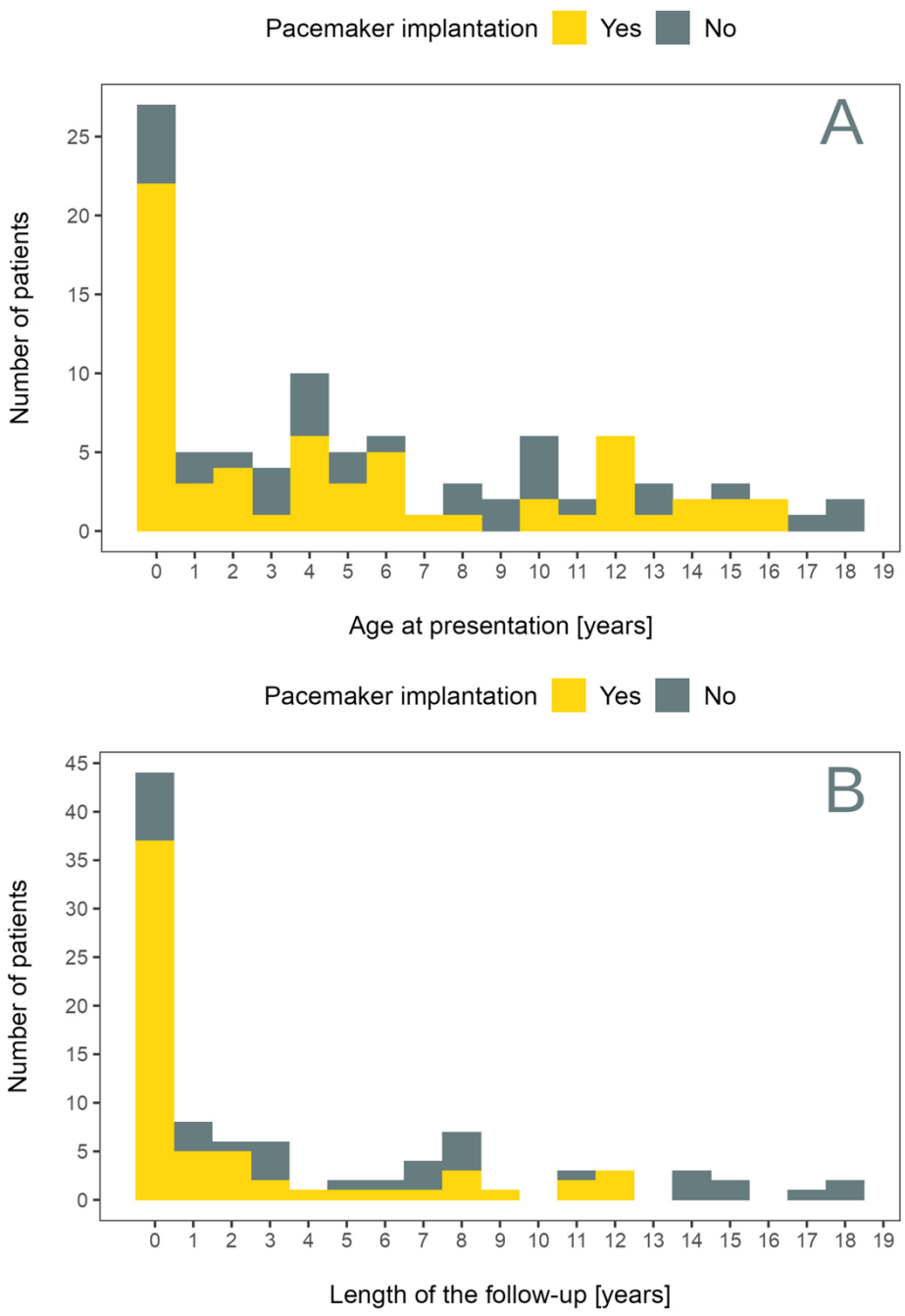
Tabulka 5. Demografie a charakteristika kohorty pro analýzu přirozeného průběhu síňokomorové blokády u dětí (n = 95). Převzato z (Jičínský et al., 2023).

| | |
|---|---|
| Pohlaví | |
| Muži | 41 (43 %) |
| Ženy | 54 (57 %) |
| Stanovení diagnózy in utero | 18 (19 %) |
| Přítomnost autoprotilátek známa | 34 (35.8 %) |
| Pozitivní titr autoprotilátek | 27 (28.4 %) |
| Negativní titr autoprotilátek | 7 (7.4 %) |
| Věk při prezentaci [roky] | 4.05 (0.11-10.30) |
| Věk při zavedení TKS [roky] | 6.19 (1.96-11.97) |
| Délka sledování [roky] | 0.80 (0.02-6.82) |
| 24hodinové Holterovské sledování | |
| Maximální RR interval při prezentaci [s] | 1.70 (1.39-2.18) |
| Maximální RR interval při zavedení TKS [s] | 2.11 (1.78-3.03) |
| Minimální tepová frekvence při prezentaci [min^-1] | 36.0 (31.0-41.8) |
| Minimální tepová frekvence při zavedení TKS [min^-1] | 31.0 (27.0-35.0) |
| Průměrná tepová frekvence při prezentaci [min^-1] | 52.0 (46.0-57.0) |
| Průměrná tepová frekvence při zavedení TKS [min^-1] | 46.0 (43.0-49.0) |
| Echokardiografické hodnoty | |
| Rozměr LK na konci diastoly, z-skóre při prezentaci | 1.49 (0.27-2.66) |
| Rozměr LK na konci diastoly, z-skóre při zavedení TKS | 1.47 (0.58-2.50) |
| Frakce zkrácení LK při prezentaci | 0.37 (0.31-0.43) |
| Frakce zkrácení LK při zavedení TKS | 0.39 (0.35-0.43) |

Zkratky: TKS = trvalá kardiostimulace, LK = levá komora

### 5.1.2. Přežívání bez trvalé kardiostimulace

Žádný pacient nezemřel během analyzovaného období. Indikační kritéria pro TKS byla dosažena u 62/95 (65,3 %) pacientů (Obrázek 5A a 5B). Pacienti byli indikování k zavedení TKS na základě přítomnosti symptomů ve 28/62 (45,2 %) případech nebo ve zbylých případech (34/62 pacientů, 54,8 %) při splnění frekvenčních kritérií pro elektivní zavedení TKS dle v té době dostupných mezinárodních doporučení (Brignole et al., 2013; Brugada et al., 2013; Epstein et al., 2008, 2013; Frye et al., 1984; Garson, 1984; Gillette & Garson, 1981; Gregoratos et al., 1998; Michaëlsson & Engle, 1972). Pouze u jednoho pacienta se vyskytla synkopa během sledování po prezentaci. V tomto případě byla průměrná TF za 24 hodin při poslední kontrole pod 25. centilem kohorty, což řadí tohoto pacienta do skupiny s vysokým rizikem pro zavedení TKS, jak je popsáno níže.




Obrázek 5. Věk při prezentaci a délka sledování ve vztahu k zavádění trvalé kardiostimulace. A: Prezentace byla nejčastější v prvním roce života. Většina pacientů s časnou prezentací vyžadovala zavedení trvalé kardiostimulace. B: Většina pacientů vyžadovala zavedení trvalé kardiostimulace během prvního roku od prezentace. Převzato z (Jičínský et al., 2023).

Zavedení TKS bylo provedeno ve středním věku 6,19 (IQR 1,96-11,96) roku. 29/62 pacientů (46,8 %) obdrželo TKS během prvního měsíce po prezentaci. Celková pravděpodobnost, že pacient zůstal bez TKS během sledování, byla 54,1/43,0/40,3/29,6/18,2 % v intervalu

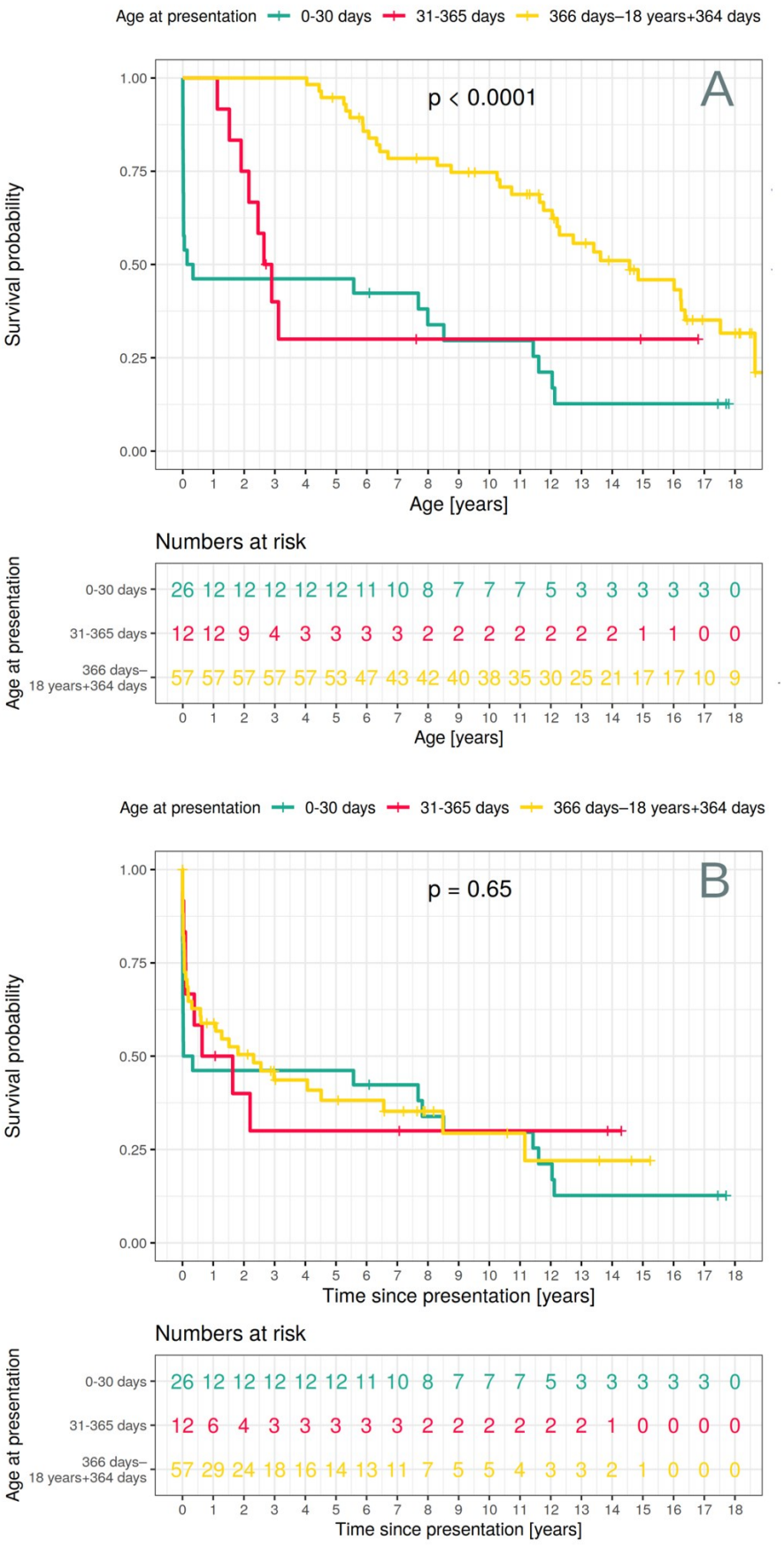
1/3/5/10/15 let od prezentace. U přibližně 40 % pacientů prezentujících se v novorozeneckém věku byla TKS zavedena během prvního měsíce života, zatímco u pacientů prezentujících se po prvním roce života měla pravděpodobnost, že TKS nebude zavedena, klesající charakter během celého dětství (Obrázek 6A). Avšak významný počet pacientů vyžadující časné zavedení TKS (během 6 měsíců) po prezentaci byl přítomen ve všech věkových skupinách (Obrázek 6B).

5.1.3. Profil tepové frekvence

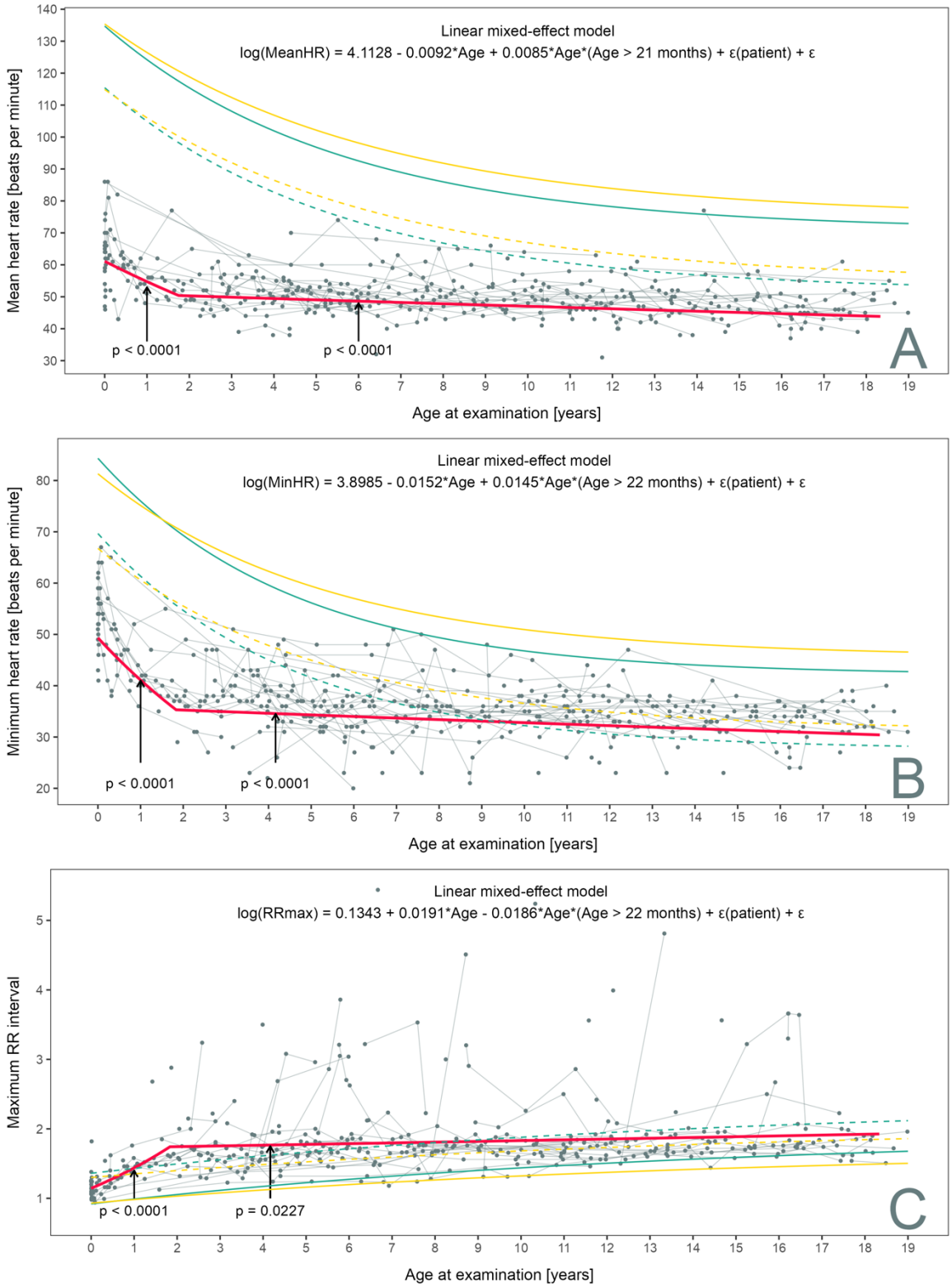
Absolutní hodnoty průměrné a minimální TF za 24 hodin a maximální RR interval za 24 hodin souvisely nelineárně s věkem ($p<0,0001$ pro všechny) s maximální progresí bradykardie během prvních dvou let života (Obrázek 7A, B a C). Medián průměrné TF za 24 hodin při prezentaci byl 51,5 (IQR 46.0-57.0) srdečních cyklů za minutu.

5.1.3. Velikost a funkce levé komory

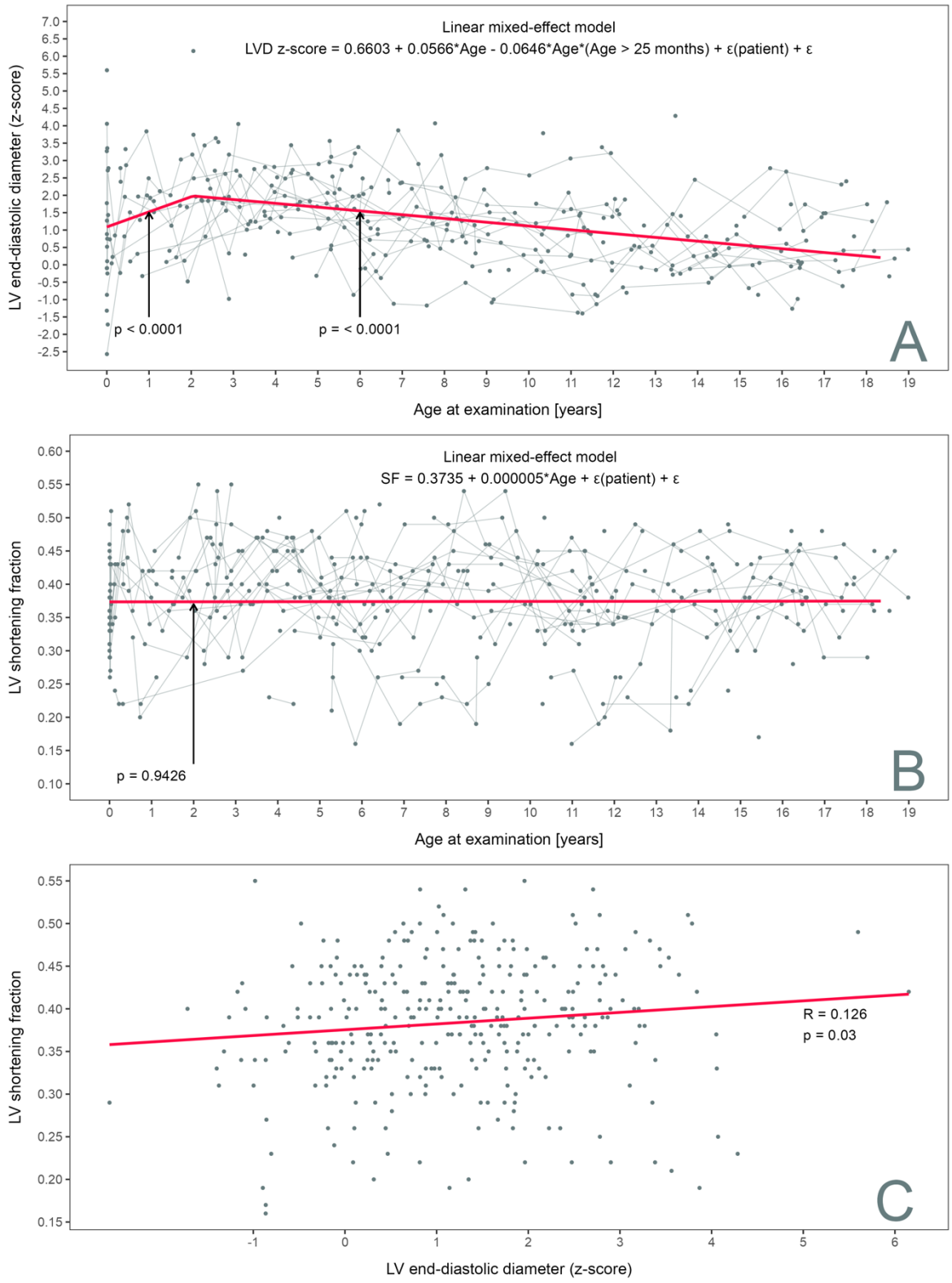
Rozměr LK na konci diastoly vykazoval významný pokles během prvních dvou let života a následně pozvolnější, ale pořád významný pokles do dosažení dospělosti (Obrázek 8A). Frakce zkrácení LK se s věkem neměnila (Obrázek 8B). U většiny pacientů byla zachována systolická funkce LK (frakce zkrácení LK ≥ 0,28) (Lai et al., 2016) po celou dobu sledování. Snížené hodnoty byly kdykoliv během sledování zaznamenány u 21/89 (23,6 %) pacientů. Frakce zkrácení LK se mírně zvyšovala s dilatací LK (Obrázek 8C). Žádný z pacientů během sledování nerozvinul středně nebo velmi významnou insuficienci mitrální chlopně. Indexovaný rozměr LK na konci diastoly vykazoval významný pokles se stoupajícím průměrem TF za 24 hodin nezávisle na věku (Obrázek 9).



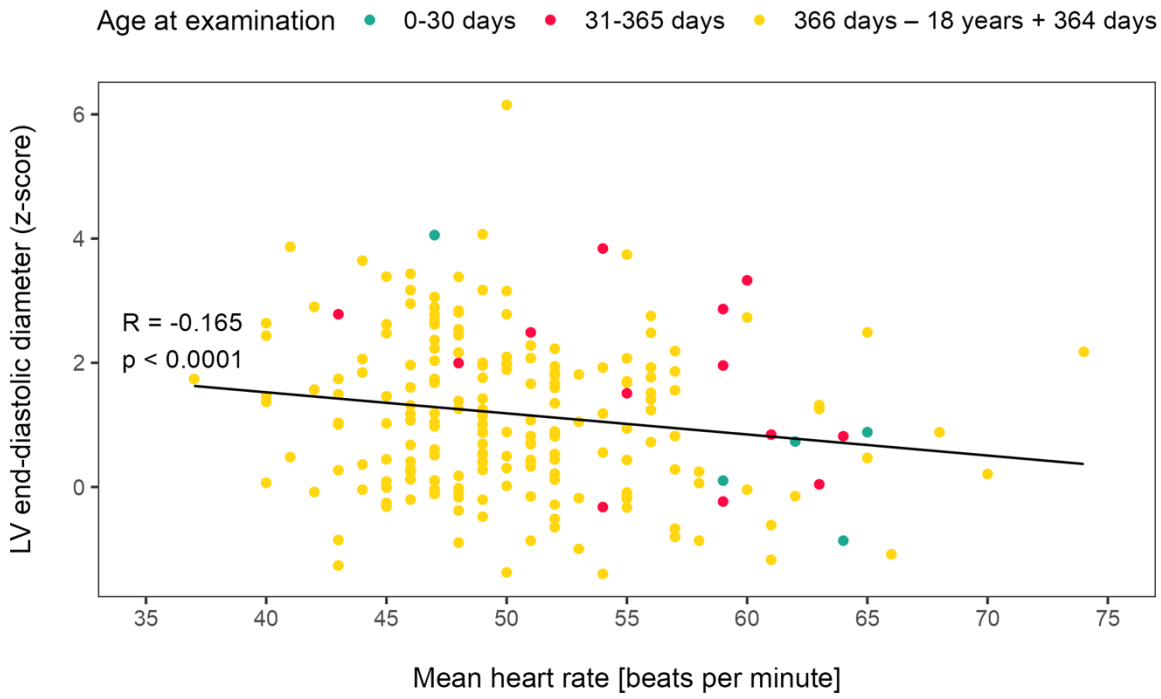

Obrázek 6. Pravděpodobnost ponechání bez trvalé kardiostimulace. Pravděpodobnost vztažená k věku (A) a času od prezentace (B). Převzato z (Jičínský et al., 2023).




Obrázek 7. Profil tepové frekvence u dětí s kompletní síňokomorovou blokádou ve srovnání s normální populací. A: Průměrná tepová frekvence za 24 hodin. B: Minimální tepová frekvence za 24 hodin. C: Maximální tepová frekvence za 24 hodin. Všechny parametry vykazují nelineární souvislost s věkem projevující se strmější progresí bradykardie v prvních dvou letech života a následným pomalejším poklesem po zbytek dospívání. Červená linie a šedé body značí kohortu sledovaných pacientů, žlutá (ženy) a zelená (muži) linie značí hodnoty normální populace dle (Salameh et al., 2008). Plné linie = průměrné hodnoty, přerušované linie = 5. percentil pro A a B, 95. percentil pro C.




Obrázek 8. Funkce a velikost levé komory u dětí s nechirurgickou kompletní síňokomorovou blokádou. A: Indexovaný rozměr levé komory na konci diastoly se významně zvýšil v prvních dvou letech života s následným také významným poklesem. B: Frakce zkrácení levé komory se v čase neměnila a nacházela se v intervalu normálních hodnot u většiny pacientů. C: Frakce zkrácení levé komory se mírně zvýšila s růstem indexovaného rozměru levé komory na konci diastoly, což potenciálně odráží Frank-Starlingův vztah mezi předpětím a kontraktilitou.



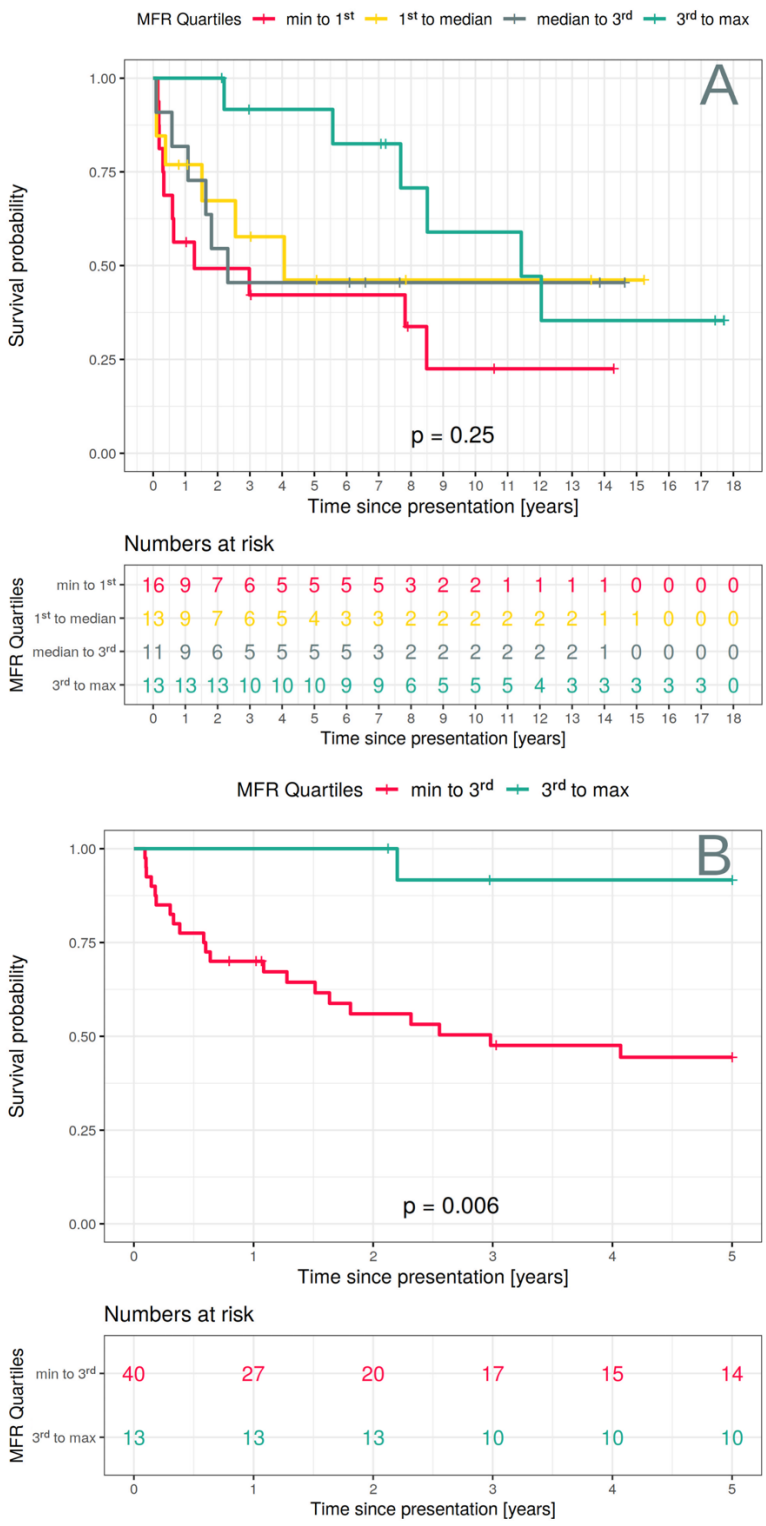

Obrázek 9. Závislost mezi z-skóre rozměru levé komory na konci diastoly a průměrnou tepovou frekvencí za 24 hodin. Významný růst rozměru levé komory na konci diastoly s klesající průměrnou tepovou frekvencí za 24 hodin (Holter a echokardiografické vyšetření provedeno s odstupem <30 dní) demonstruje fyziologickou adaptaci levé komory na bradykardii.

### 5.1.4. Prediktory pravděpodobnosti pro zavedení trvalé kardiostimulace

Vyřazením pacientů vyžadujících časné zavedení TKS během prvních 30 dní od prezentace (29/95 pacientů) a pacientů, u kterých nebyla dostupná 24hodinová měření TF při prezentaci, vznikla skupina 53 pacientů pro analýzu prediktorů pravděpodobnosti pro zavedení TKS. V této skupině se pravděpodobnost ponechání pacientů bez TKS lišila mezi kvartily průměrné TF za 24 hodin při prezentaci (medián TF/min 53,0; IQR 47,0-58,0), a to nezávisle na věku při prezentaci (Obrázek 10A). Průměrná TF při prezentaci byla jediným významným jednorozměrným prediktorem pro zavedení TKS více než 30 dní po prezentaci nezávisle na věku s poměrem rizik 0,938 při růstu TF o jednu jednotku. Další parametry při prezentaci jako minimální TF, maximální RR interval, velikost a funkce LK nepredikovaly zavedení TKS (Tabulka 6).

U pacientů prezentujících se s průměrnou TF za 24 hodin >58/min (>75. centil) byla pravděpodobnost absence zavedení TKS v následujících pěti letech významně vyšší než u zbytku skupiny (91,7 vs 44,4 %, p=0,006, Obrázek 10B).

Průměrná TF za 24 hodin při prezentaci >58/min, použita jako skríningový test, úspěšně detekovala pacienty, kteří nevyžadovali zavedení TKS v intervalu >30 dní a <5 let od prezentace s pozitivní prediktivní hodnotou 92,3 % a plochou pod ROC křivkou 0,75 (Tabulka 7, Obrázek 11). Oproti tomu 95,5 % pacientů, u kterých byla zavedena TKS v tomto intervalu, mělo průměrnou TF za 24 hodin při prezentaci ≤58/min (specificita).




Obrázek 10. Vliv průměrné tepové frekvence za 24 hodin při prezentaci na pravděpodobnost ponechání bez trvalé kardiostimulace. A: Kohorta pacientů je rozdělena dle kvartilů průměrné tepové frekvence za 24 hodin při prezentaci. Pravděpodobnost ponechání bez trvalé kardiostimulace je rozdílná dle průměrné frekvence. B: Pacienti ze 4. kvartilu průměrné tepové frekvence za 24 hodin při prezentaci (>58/min) ve srovnání se zbytkem skupiny, pozorování 5 let, následně cenzurováno. Průměrná frekvence za 24 hodin při prezentaci >58/min predikuje nízkou pravděpodobnost nutnosti zavedení trvalé kardiostimulace v následujících 5 letech. Převzato z (Jičínský et al., 2023).

Tabulka 6. Jednorozměrná analýza rizikových faktorů pro zavedení trvalé kardiostimulace >30 dní od prezentace.

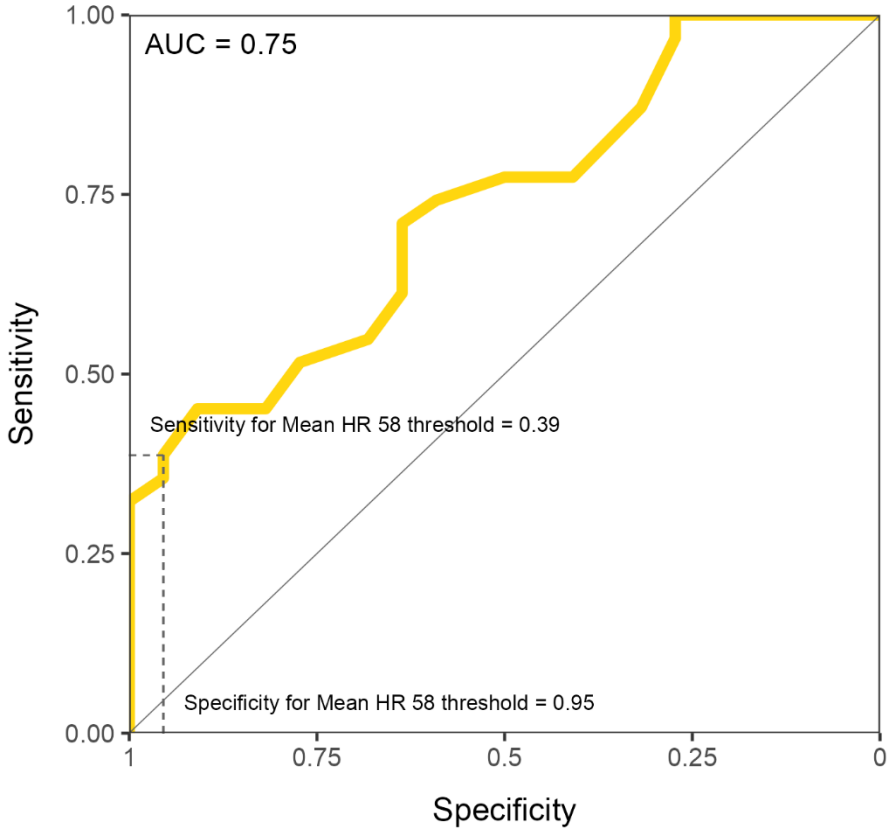
| **Rizikový faktor** | **Poměr rizik** | **95% interval spolehlivosti** | **p hodnota** |
|---|---|---|---|
| Pohlaví (muži vs. ženy) | 1,328 | 0,677-2,606 | 0,412 |
| Věk při prezentaci [roky] | 1,003 | 0,997-1,009 | 0,382 |
| Minimální tepová frekvence při prezentaci [min^-1] | 0,968 | 0,934-1,002 | 0,060 |
| **Průměrná tepová frekvence při prezentaci [**min^-1**]** | 0,938 | 0,894-0,983 | **0,003** |
| Maximální RR interval při prezentaci [s] | 1,406 | 0,905-2,184 | 0,149 |
| RR poměr při prezentaci | 2,384 | 0,947-6,000 | 0,091 |
| Rozměr levé komory na konci diastoly při prezentaci | 1,056 | 0,874-1,277 | 0,578 |
| Frakční zkrácení levé komory při prezentaci | 0,674 | 0,013-35,092 | 0,845 |

RR poměr = podíl maximálního RR interval a průměrného RR intervalu

Tabulka 7. Sensitivita a specificita průměrné tepové frekvence za 24 hodin při prezentaci >58/min (>75. centilem) pro ponechání bez zavedení trvalé kardiostimulace v intervalu >30 dní a <5 let od prezentace.

| | **Definice** | **N** | **%** |
|---|---|---|---|
| Správně pozitivní | >58/min, TKS- | 12 | 22,6 |
| Falešně pozitivní | >58/min, TKS+ | 1 | 1,9 |
| Správně negativní | ≤58/min, TKS+ | 21 | 39,6 |
| Falešně negativní | ≤58/min, TKS- | 19 | 35,9 |
| Suma | | 53 | 100,0 |
| Sensitivita | | | 38,71 |
| Specificita | | | 95,45 |
| Pozitivní prediktivní hodnota | | | 92,3 |
| Negativní prediktivní hodnota | | | 52,5 |
| Úplná prediktivní hodnota | | | 62,3 |

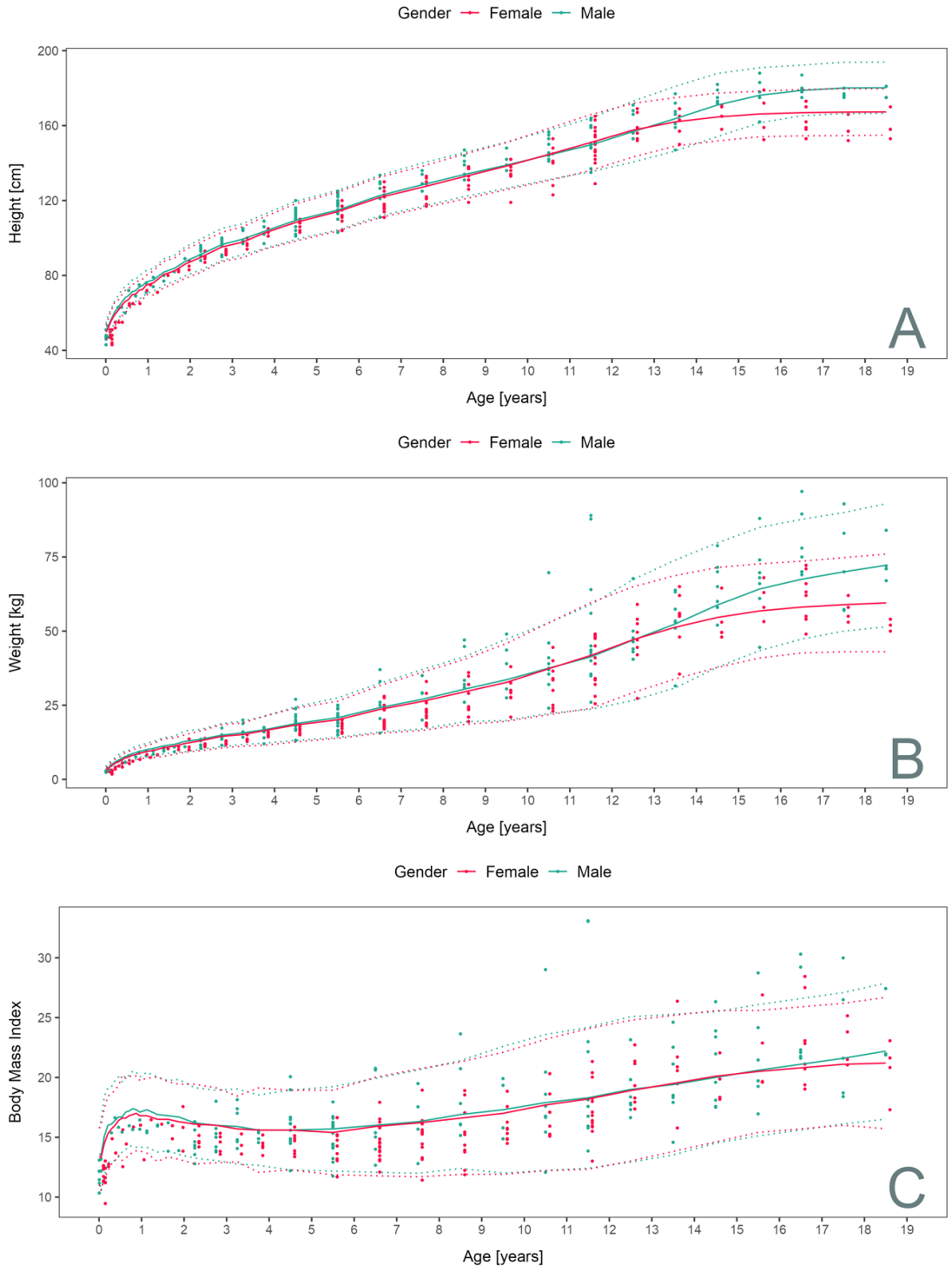
Zkratky. TKS = trvalá kardiostimulace




Obrázek 11. Průměrná tepová frekvence za 24 hodin při prezentaci >58/min má 95% specificitu a 39% senzitivitu pro ponechání bez zavedení trvalé kardiostimulace v intervalu >30 dní a <5 let od prezentace. Převzato z (Jičínský et al., 2023).

### 5.1.5. Fyzický vývoj dětí s kompletní síňokomorovou blokádou

Pacienti s CAVB nevykazovali významné odchylky ve výšce, hmotnosti nebo BMI při srovnání s populačními dat zdravé populace (Kobzová et al., 2004) (Obrázek 12).




Obrázek 12. Fyzický vývoj dětí s kompletní nechirurgickou síňokomorovou blokádou ve srovnání se zdravou populací. A: výška, B: hmotnost, C: index tělesné hmotnosti. Body znázorňují jednotlivé pacienty, linky znázorňují průměr a 95% intervaly spolehlivosti (+/- 1.96 SD) zdravé populace. Převzato z (Jičínský et al., 2023).

## 5.2. Dysfunkce levé srdeční komory při stimulaci z jejího hrotu

Přechod na SRL u pacientů s dysfunkcí LK při stimulaci z jejího hrotu vedlo při následném echokardiografickém hodnocení k různému stupni zlepšení funkce LK, reverzní remodelaci LK a k růstu efektivity srdeční kontrakce měřené pomocí systolické frakce protažení (Russell et al., 2013) (stretch fraction) u 2/3 pacientů (Tabulka 7). Ač u třetího pacienta došlo ke zkrácení mechanického apikobazálního zpoždění, nedošlo ke zlepšení funkce LK a známek srdečního selhání.

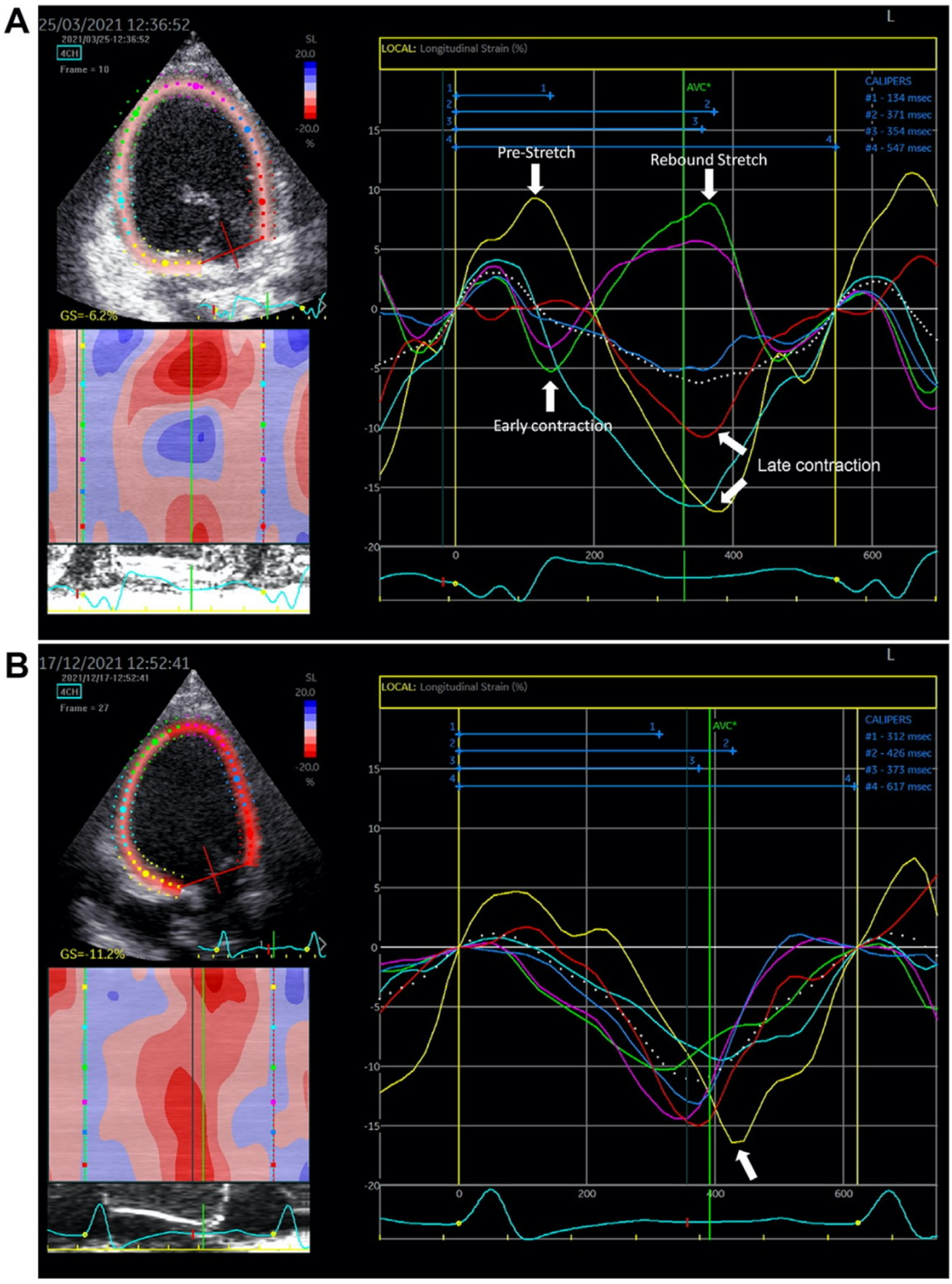
Tabulka 7. Odpověď na zavedení SRL. Převzato z (Koubský et al., 2022).

| | CRT response | | |
|---|---|---|---|
| | Patient #1 | Patient #2 | Patient #3 |
| Age at conventional pacing, yrs | 0,4 | 8,4 | 10,8 |
| Age at CRT, yrs | 5,3 | 11,6 | 17,8 |
| Follow-up after CRT, mo | 8,9 | 3,9 | 5,3 |
| Pacing sites | LVA, LVPW | LVA, LVPW, MRVOT | LVA, LVPW, MRVOT |

| | Before | After | Before | After | Before | After |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NYHA functional class | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| NTproBNP, ng/L | 610 | 253 | N/A | 191 | 2906 | 7497 |
| QRS duration, ms | 130 | 110 | 170 | 140 | 180 | 120 |
| LVEDVi, ml/sqm BSA | 141 | 97 | 68 | 58 | 164 | 148 |
| LVESVi, ml/sqm BSA | 101 | 47 | 38 | 27 | 125 | 109 |
| LVEF, % | 29 | 51 | 44 | 55 | 24 | 26 |
| LV index of myocardial performance | 1,15 | 0,42 | 0,35 | 0,13 | 0,77 | 0,51 |
| LV apical to basal delay, ms | 237 | 114 | 123 | 42 | 364 | 209 |
| Aortic valve closure to latest peak basal LV strain, ms | 40 | 39 | 85 | 12 | 47 | 82 |
| LV systolic stretch fraction | 0,36 | 0,33 | 0,7 | 0,24 | 0,42 | 0,32 |
| Early LV apical contraction + LV basal pre-stretch | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Late LV basal contraction + LV apical rebound stretch | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |

BSA = body surface area; CRT = cardiac resynchronization therapy; EF = ejection fraction; LV = left ventricle; LVA = left ventricular apex; LVEDVi = indexed left ventricular end-diastolic volume; LVESVi = indexed left ventricular end-systolic volume; LVPW = left ventricular posterior basal wall; MRVOT = midseptal right ventricular outflow tract; NT-proBNP = N-terminal pro–B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association.

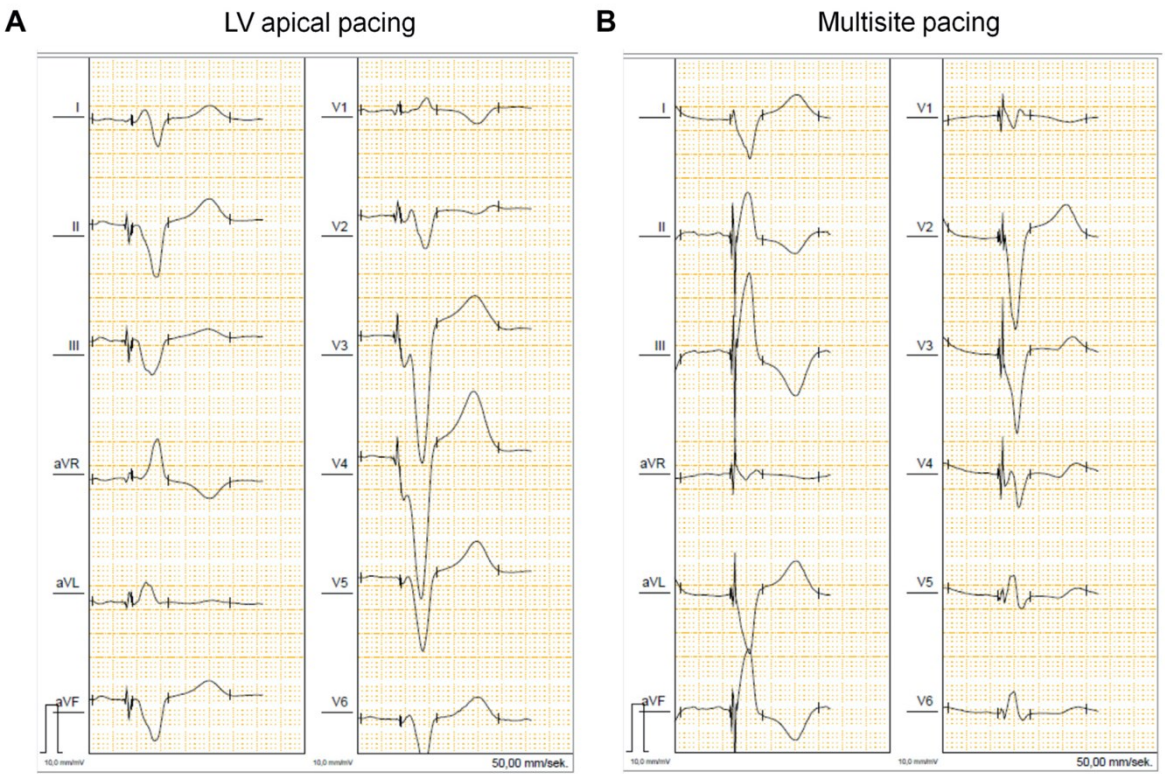
Pacient 1 s trikuspidální atrézií a transpozicí velkých tepen podstoupil sérii operací pro dosažení jednokomorové cirkulační paliace. SRL u něj byla zavedena ve věku 5 let a vedla k jasnému zlepšení klinických a echokardiografických parametrů (Obrázek 13).




Obrázek 13. Mechanická dyssynchronie LK u pacienta 1. A. Před zavedením SRL je patrná výrazná mechanická dyssynchronie LK: Časná apikální kontrakce (zelená a zelenomodrá křivka), předčasné protažení

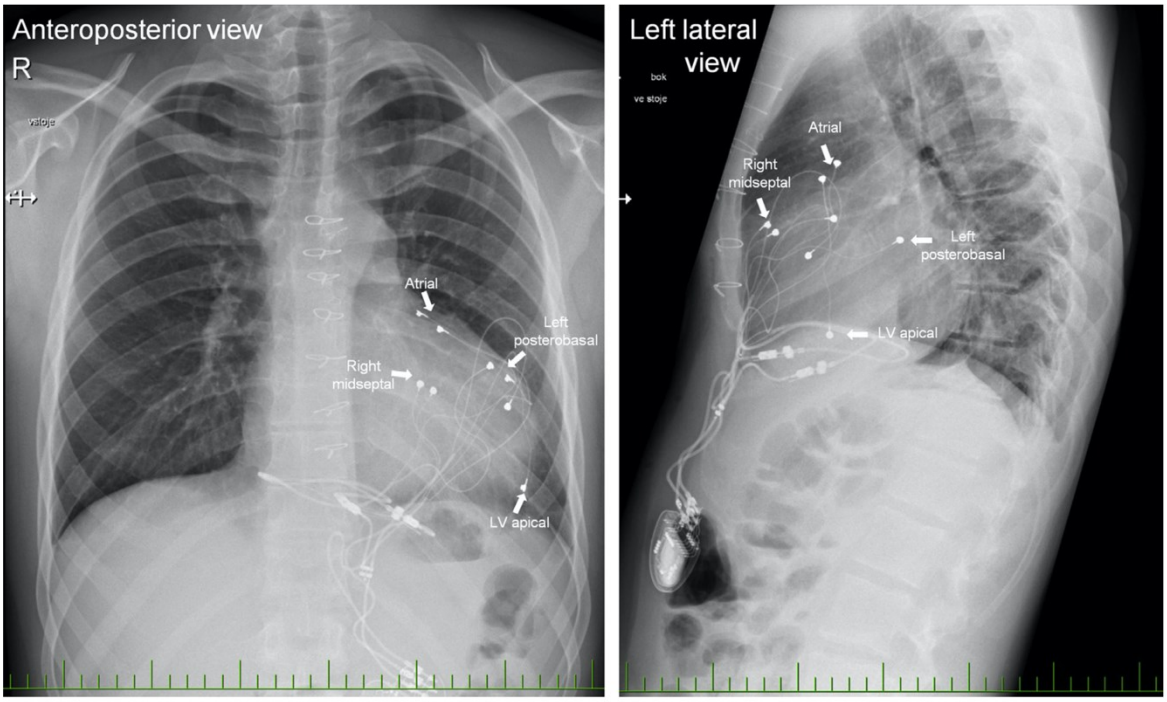
a pozdní kontrakce bazální části septa (žlutá křivka) a volné stěny (červená křivka) s následným zpětným protažením. Vrchol kontrakce basálních segmentů následuje až 40 ms po uzávěru aortální chlopně. Apikobazální zpoždění je 237 ms. Tento klasický vzorec dyssynchronie není přítomen u pacientů s apikální levokomorovou stimulací a normální funkcí LK (Kovanda et al., 2020). B. Po zavedení SRL. Kontrakce LK je významně více synchronní, maximální apikobazální zpoždění se zkrátilo na 114 ms a klasický vzorec dyssynchronie již není přítomen. Vrchol kontrakce bazální části septa (šipka) je nadále opožděný při chybějící stimulační elektrodě na výtokovém traktu pravé komory. Převzato z (Koubský et al., 2022).

Pacient 2 prodělal úspěšnou léčbu maligního rhabdomyomu LK. Při resekci tumoru musela být nahrazena mitrální chlopeň mechanickou protézou. U pacienta se posléze rozvinula také těžká forma plastické bronchitidy. SRL byla zavedena ve věku 11 let a vedla ke středně významnému zlepšení ejekční frakce LK, zmenšení její velikostí a zlepšení efektivity její kontrakce (Obrázek 14).




Obrázek 14. Morfologie QRS komplexu. A. Morfologie QRS komplexu během stimulace z hrotu LK, délka komplexu je 170 ms, srdeční osa směřuje ve frontální rovině nahoru. B: Po zavedení SRL. Délka QRS komplexu se zkrátila na 140 ms a srdeční osa směřuje dolů. Převzato z (Koubský et al., 2022).

Pacient 3 se stenózou trikuspidální chlopně a hypoplázií pravé komory podstoupil sérii operačních výkonů vedoucích k vytvoření 1,5-komorové cirkulace. SRL byla zavedena ve věku 17 let. I když došlo ke zkrácení apikobazálního zpoždění, nedošlo k významnému zlepšení funkce LK a příznaků srdečního selhání, a to i přes správné pozice stimulačních elektrod (Obrázek 15). Důvod neúspěchu SRL v tomto případě je analyzován níže v diskusi.




Obrázek 15. Pozice stimulačních elektrod po zavedení SRL společně s původní elektrodou pro stimulaci z hrotu LK. Byl použit biventrikulární kardiostimulátor s adaptérem pro připojení tří komorových elektrod. Převzato z (Koubský et al., 2022).

# 6. Diskuse

## 6.1. Přirozený průběh úplné síňokomorové blokády u dětí

Tato studie popisuje přirozený průběh onemocnění u dětských pacientů s CAVB v éře indikace TKS na základě mezinárodně uznávaných doporučení a dále ukazuje, že pacienti s průměrnou TF za 24 hodin při prezentaci >58/min s vysokou pravděpodobností nevyžadují zavedení trvalé kardiostimulace během dalších pěti let. Vývoj profilu tepové frekvence, rozměrů levé komory a růstu v závislosti na věku před případným zavedením TKS je následně porovnáván s hodnotami zdravé dětské populace. Bradykardie přítomná u všech pacientů s CAVB je dobře tolerována bez známek progresivní remodelace LK a fyzický vývoj není před zavedením TKS narušen. Naše studie detailně mapuje progresi bradykardie, jež je nejrychlejší v prvních dvou letech života s následným pomalým poklesem po zbytek dospívání. Tyto výsledky se shodují s dřívější prací Michaëlssona (Michaëlsson et al., 1997) a vývoj TF je shodný s publikovanými normami pro uniklý junkční rytmus (Garson, 1984).

Pacienti z naší kohorty vykazovali růst velikosti LK jako kompenzační mechanismus nízké TF a zvyšujících se metabolických nároků během prvních dvou let života. Velikost LK v následujících letech klesala, pravděpodobně jakožto důsledek postupné konvergence průměrné TF u pacientů s CAVB k hodnotám zdravé populace (Salameh et al., 2008), což vedlo ke snížení potřeby kardiální adaptace. Normální hodnoty systolické funkce LK byly zachovány u většiny pacientů a vykazovaly pozitivní korelaci s rozměrem LK na konci diastoly. Tento jev je možným obrazem Frank-Starlingova vztahu mezi předpětím a kontraktilitou. U žádného z pacientů se nerozvinula dilatační kardiomyopatie, stejně jako u dříve publikovaných údajů o longitudinálním echokardiografickém sledování dětí s CAVB (Beaufort-Krol et al., 2007). K deterioraci funkce LK dochází zejména v kontextu zavedení TKS (Udink ten Cate et al., 2001) a přibývá důkazů o tom, že v rozvoji dysfunkce LK u dětí s CAVB hraje významnou roli kardiomyopatie indukovaná dlouhodobou stimulací (Gebauer et al., 2009; Janoušek et al., 2013; Van Geldorp et al., 2011). Stabilní zachování normální systolické funkce LK před zavedením TKS je důkazem dobré tolerance bradykardie u mladých jedinců s jinak normálním srdcem. Progresivní dilatace LK a horšení její funkce je tedy velmi nepravděpodobnou indikací k zavedení TKS.

Procento pacientů vyžadujících zavedení TKS je obdobné jako v práci, kterou publikoval Jaeggi et al. (Jaeggi et al., 2002), kde ukazuje nutnost časného zavedení TKS u pacientů s vrozenou formou CAVB prezentujících se ve fetálním nebo novorozeneckém období a dále nízké procento pacientů nevyžadujících zavedení TKS před dovršením dospělosti. Některé, zejména starší práce (Jaeggi et al., 2002; Michaëlsson et al., 1997; Michaëlsson & Engle, 1972; Molthan et al., 1962) ukazují, že nízká TF a náhlé pauzy v komorovém rytmu jsou pravděpodobně rizikovými faktory pro synkopu a náhlou smrt u mladých pacientů s CAVB. Karpawich et al. poukázal na možnost využití klidové TF k diferenciaci rizika pro prodělání synkopy (Karpawich et al., 1981). Tyto práce vedly ke vzniku frekvenčně založených kritérií pro zavádění TKS u asymptomatických dětí. Hodnocení přirozeného průběhu CAVB se stalo velmi obtížným s dostupností léčby pomocí TKS již u nejmenších dětí. Naše práce je jedna z mála současně dostupných prací hodnotících přirozený průběh CAVB před zavedením TKS indikovaného následně dle platných doporučení dostupných během doby studie (Brignole et al., 2013; Brugada et al., 2013; Epstein et al., 2008, 2013; Frye et al., 1984; Garson, 1984; Gillette & Garson, 1981; Gregoratos et al., 1998; Michaëlsson & Engle, 1972).

Prezentovaná data napomáhají vyhodnotit pravděpodobnost nutnosti zavedení TKS ve střednědobém časovém horizontu, a to na základě analýzy průměrné TF za 24 hodin při prezentaci. Hodnota této TF >58/min při prezentaci diferencuje skupinu pacientů s vysokou pravděpodobností absence indikace TKS v následujících pěti letech s pozitivní prediktivní hodnotou 92,3 %, a to nezávisle na věku a indikačním kritériu, kterého můžou tito pacienti dosáhnout. Tento fakt umožňuje adekvátnější informování pacientů a individualizaci klinického sledování s přizpůsobením četnosti Holterovské monitorace. Na bezpečnost používaných doporučených postupů pro zavádění TKS poukazuje nulová mortalita v naší kohortě a nízká incidence synkopy (1/95 pacientů) před zavedením TKS. Nepřímo tak ukazuje na jejich vysokou senzitivitu rozpoznat rizikové pacienty. Naše studie však nemůže hodnotit míru falešné pozitivity používaných doporučených postupů a nezodpovídá tedy otázku, zda je potenciálně možné odložit zavedení TKS bez navýšení rizika u pacientů splňujících frekvenční kritéria pro zavedení TKS.

Weinreb v editorialu, který vznikl v reakci na zveřejnění výsledků naší studie (Weinreb & Shah, 2023), poukazuje na skutečnost, že užívání elektivních frekvenčních kritérií pro indikaci TKS vede k úspěšné prevenci symptomatické bradykardie provázené synkopou, srdeční zástavou a smrtí. Obdobné výsledky s nízkou incidencí synkopy a absencí úmrtí ukazují další studie publikované v posledních 20 letech (A. E. Baruteau, Fouchard, et al., 2012; Breur et al., 2002; Villain et al., 2006). Na druhé straně spektra stojí výsledky Michaëlssona et al. (Michaëlsson et al., 1995) s výskytem Adams-Stokesova syndromu u více než 25 % adolescentů a dospělých z doby, než se stala frekvenční kritéria definitivní indikací k zavedení TKS. Přes prokázanou bezpečnost užívaných indikačních kritérií nelze na druhé straně na základě doposud publikovaných prací určit, zda nejsou frekvenční kritéria příliš konzervativní a zda by bylo možné frekvenční limity snížit nebo používat limity závislé na věku dětských pacientů. Prospektivní studie, které by tuto otázku mohly zodpovědět, však již v dnešní době, při znalosti častých nežádoucích událostí popsaných u pacientů v druhé polovině 20. století, nelze uskutečnit.

### 6.1.1. Limitace studie

Tato práce má několik limitací daných charakterem zkoumané kohorty. U části pacientů, kteří podstoupili zavedení TKS časně po prezentaci, nebylo možné provést analýzu přirozeného průběhu onemocnění. Dostatečné množství pacientů bylo však sledováno po dostatečně dlouhou dobu (349 pacientoroků), což umožnilo provedení smysluplné analýzy.

Během studie bylo publikováno značné množství doporučených postupů pro zavádění TKS (Brignole et al., 2013; Brugada et al., 2013; Epstein et al., 2008, 2013; Frye et al., 1984; Garson, 1984; Gillette & Garson, 1981; Gregoratos et al., 1998; Michaëlsson & Engle, 1972). Přestože se doporučení v čase mírně měnila, nedošlo k zásadní změně v indikačních zvyklostech u naší kohorty.

Studie také nehodnotila závislost pravděpodobnosti zavedení TKS na vývoji technologie kardiostimulátorů ve sledované časové periodě. Nemůžeme vyloučit, že nedocházelo k postupnému snižování subjektivního prahu pro indikací TKS s tím, jak se zlepšovaly výsledky kardiostimulační léčby u dětí (Kubuš et al., 2012).

Přítomnost mateřských protilátek nebyla známa u většiny pacientů. Jejich přítomnost je asociována s časnou prezentací (fetální a neonatální období) CAVB a následně s časným zavedením TKS (Jaeggi et al., 2002). Naopak při absenci mateřských protilátek je obvykle možné odsunout zavedení TKS do pozdější fáze života (A. E. Baruteau, Fouchard, et al., 2012). Rozložení věku pacientů při prezentaci bylo obdobné jako v jiných studiích popisujících nechirurgickou CAVB před 15. rokem života (Villain et al., 2006). Můžeme tedy přiměřeně předpokládat, že procento pacientů s autoimunní formou CAVB bylo v naší kohortě srovnatelné – okolo 50 %.

Genetický podklad dědičných onemocnění převodního systému vázaný na varianty genů SCN5A, SCN1B, SCN10A, TRPM4, KCNK17 a varianty genů kódujících srdeční konexiny (A.-E. Baruteau et al., 2015; Makita et al., 2012; Schott et al., 1999) nebyl hodnocen. Genetický podklad pro CAVB nemohl být tedy analyzován jako rizikový faktor pro zavedení TKS.

## 6.2. Dysfunkce levé srdeční komory při stimulaci z jejího hrotu

Tato práce popisuje potenciální negativní dopady TKS z hrotu LK u pacientů s CAVB a přidruženým onemocněním srdce. Podobná data nebyla dříve publikována. Převedení na SRL by mělo být zváženo u podobných málo častých případů vzhledem k tomu, že u dvou pacientů byl jednoznačně pozorován pozitivní efekt. Neúspěch léčby u třetího pacienta lze pravděpodobně přičíst stavu, kdy byla dysfunkce LK natolik pokročilá, že již nebyla možná její restituce. V tomto případě nebylo dosaženo efektivní mechanické resynchronizace, ač byly stimulační elektrody na srdce naloženy na správná stimulační místa a došlo k významnému zkrácení trvání QRS komplexu.

Hlavní limitací studie je malý pozorovaný vzorek a k lepšímu popisu navrhované léčby by bylo vhodné rozšíření kohorty multicentrickou spoluprací.

# 7. Zhodnocení hypotéz práce

Provedenými studiemi jsme potvrdili/vyvrátili hypotézy této práce.

1. Progrese bradykardie je u většiny pacientů proporční věku a dosažení elektivních indikačních kritérií trvalé kardiostimulace je dáno převážně faktem, že tato kritéria nejsou až na výjimky věkově závislá.

   **Výsledek:** Progrese bradykardie je nejrychlejší v prvních dvou letech života, po kterých následuje postupný pokles až do dospělosti. Tento trend je věkově závislý a u některých pacientů může docházet k dosažení věkově nezávislých indikačních kritérií vedoucích k zavedení TKS pouze v důsledku přirozeného poklesu frekvence.

2. Dosažení kritérií pro indikaci TKS je možno predikovat podle 24hodinového profilu srdeční frekvence.

   **Výsledek:** Průměrná TF za 24 hodin při prvním vyšetření predikuje pravděpodobnost ponechání pacienta bez TKS v následujících pěti letech nezávisle na věku s poměrem rizik 0,938 při růstu TF o jednu jednotku. U pacientů prezentujících se s průměrnou TF za 24 hodin >58/min (>75. centil) byla pravděpodobnost zavedení TKS v následujících pěti letech významně vyšší než u zbytku skupiny (91,7 vs 44,4 %, p=0,006). Specificita této frekvenční hranice je 95 %.

3. Parametry velikosti a funkce levé komory jsou stabilní a adaptované na bradykardii.

   **Výsledek:** Velikost LK roste s progresí bradykardie v prvních letech života a funkce komory je při tomto procesu zachována, což je obrazem adaptace na bradykardii.

4. Tělesný růst pacientů s CAVB je podobný jako u zdravé populace.

   **Výsledek:** Sledované hodnoty hmotnosti, výšky a BMI se vyskytují v normální rozmezí pro zdravou populaci.

5. Trvalá srdeční stimulace z hrotu systémové levé komory nemusí vést ve všech případech k zachování její funkce. V těchto případech je pro pacienty v dětském věku dostupná účinná terapie v podobě SRL.

   **Výsledek:** V kohortě dětských pacientů stimulovaných z hrotu LK byli identifikování tři pacienti s přidruženou srdeční vadou, kteří i přes správné zavedení stimulačního systému rozvinuli selhání levé komory. U dvou z těchto pacientů bylo možné dosáhnout reverzní remodelace zavedením SRL.

# 8. Souhrn

Nechirurgická kompletní síňokomorová blokáda (CAVB) u dětí je vzácné onemocnění, při kterém je pacient celoživotně zatížen bradykardií. Kauzální léčba není většinou možná a jedinou dostupnou terapií k odstranění symptomů a prevenci náhlé srdeční smrti je zavedení trvalé kardiostimulace (TKS), se kterou se ovšem pojí mnoho potenciálních komplikací. Ty vycházejí zejména z omezené životnosti stimulačního systému u dětského pacienta, jenž bude během života vyžadovat opakované výměny nejen kardiostimulátoru, ale také stimulačních elektrod. Protože je každá další výměna technicky náročnější a riziko komplikací stoupá, je vhodné u dětí zavedení TKS odkládat do nejvyššího možného věku. Možnost odkladu je limitována dosažením indikačních kritérií podle doporučení odborných společností, kterými se lékaři pečující o tyto pacienty řídí od druhé poloviny minulého století. Bezpečnost těchto doporučení byla popsána více autory v posledních dvaceti letech, což je dokumentováno extrémně nízkou morbiditou a mortalitou u pacientů s CAVB před zavedením TKS. Dosud ovšem nebyl publikován detailní vývoj srdeční frekvence, funkce a velikosti levé komory a růst dětí s CAVB. Vytvořili jsme proto model přirozeného průběhu CAVB u dětí, který nejen že potvrzuje bezpečnost zavedených postupů, ale navíc umožňuje predikci pravděpodobnosti možnosti ponechání pacienta bez TKS na základě srdeční frekvence při prvním vyšetření, a to nezávisle na věku. Pacienti jsou na bradykardii dobře adaptováni, velikost levé komory (LK) srdeční se zvětšuje proporčně s progresí bradykardie a její funkce je zachována. Tělesný růst je u dětí s CAVB obdobný jako u zdravé populace.

U dětských pacientů s CAVB, kteří při progresi onemocnění vyžadují zavedení TKS, se při epikardiálním přístupu stala zlatým standardem stimulace z hrotu LK. Tento druh stimulace má vést k zachování funkce LK a být prevencí rozvoje kardiostimulací indukované kardiomyopatie. Ve výjimečných případech byl dokumentován rozvoj dysfunkce LK při dlouhodobé stimulaci z jejího hrotu. U těchto pacientů byl prokázán pozitivní efekt zavedení srdeční resynchronizační léčby.

# 9. Summary

Non-surgical complete atrioventricular block (CAVB) in children is a rare disease that causes long-life bradycardia in all afflicted patients. As causal treatment for CAVB does not exist, the only available means to alleviate bradycardia associated symptoms and prevent possible sudden cardiac death is permanent pacemaker (PM) implantation. However, initiation of permanent pacing during childhood is associated with many possible complications. These originate not only from limited PM longevity but also from lead failure potentiated by patient growth and physical activity. Because risk of complications increases with each PM revision or replacement, it is desirable to postpone PM implantation in children for as long as possible. Nevertheless, such approach is limited by current guidelines for elective PM implantation using heart rate indication criteria. These criteria have been in use since the second half of the last century and their general safety has been proven in studies from the past two decades showing extremely low morbidity and mortality in CAVB patients before PM implantation. However, until now no studies have described detailed development of heart rate, left ventricular (LV) size and function and physical development of children with CAVB. To address this, we have created a model of natural history of CAVB in children which not only proves safety of our current approach towards PM implantation but can also predict the probability of freedom from PM implantation based on mean heart rate at first presentation regardless of presentation age. The patients are well adapted to bradycardia, LV size increases proportionally to progression of bradycardia and LV function is preserved. Physical development in children with CAVB is similar to the healthy population.

LV apical pacing has become a gold standard in children with CAVB requiring PM implantation. This form of pacing should preserve LV function and prevent development of PM induced cardiomyopathy. LV dysfunction has been described in rare cases of LV apical stimulation. This study shows positive effect of cardiac resynchronization therapy in such cases.

# 10. Literatura


Abdelrahman, M., Subzposh, F. A., Beer, D., Durr, B., Naperkowski, A., Sun, H., Oren, J. W., Dandamudi, G., & Vijayaraman, P. (2018). Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(20), 2319–2330. https://doi.org/10.1016/J.JACC.2018.02.048

Ambrosi, A., & Wahren-Herlenius, M. (2012). Congenital heart block: Evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies. In *Arthritis Research and Therapy* (Vol. 14, Issue 2, p. 208). BioMed Central. https://doi.org/10.1186/ar3787

Assad, R. S., Zielinsky, P., Kalil, R., Lima, G., Aramayo, A., Santos, A., Costa, R., Marcial, M. B., & Oliveira, S. A. (2003). New lead for in utero pacing for fetal congenital heart block. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *126*(1), 300–302. https://doi.org/10.1016/S0022-5223(03)00220-4

Balmer, C., Fasnacht, M., Rahn, M., Molinari, L., & Bauersfeld, U. (2002). Long-term follow up of children with congenital complete atrioventricular block and the impact of pacemaker therapy. *EP Europace*, *4*(4), 345–349. https://doi.org/10.1053/EUPC.2002.0266

Bar-Cohen, Y., Loeb, G. E., Pruetz, J. D., Silka, M. J., Guerra, C., Vest, A. N., Zhou, L., & Chmait, R. H. (2015). Preclinical testing and optimization of a novel fetal micropacemaker. *Heart Rhythm*, *12*(7), 1683–1690. https://doi.org/10.1016/J.HRTHM.2015.03.022

Baruteau, A. E., Behaghel, A., Fouchard, S., Mabo, P., Schott, J. J., Dina, C., Chatel, S., Villain, E., Thambo, J. B., Marçon, F., Gournay, V., Rouault, F., Chantepie, A., Guillaumont, S., Godart, F., Martins, R. P., Delasalle, B., Bonnet, C., Fraisse, A., … Probst, V. (2012). Parental electrocardiographic screening identifies a high degree of inheritance for congenital and childhood nonimmune isolated atrioventricular block. *Circulation*, *126*(12), 1469–1477. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069161

Baruteau, A. E., Fouchard, S., Behaghel, A., Mabo, P., Villain, E., Thambo, J. B., Marçon, F., Gournay, V., Rouault, F., Chantepie, A., Guillaumont, S., Godart, F., Bonnet, C., Fraisse, A., Schleich, J. M., Lusson, J. R., Dulac, Y., Leclercq, C., Daubert, J. C., … Probst, V. (2012). Characteristics and long-term outcome of non-immune isolated atrioventricular block diagnosed in utero or early childhood: A multicentre study. *European Heart Journal*, *33*(5), 622–629. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr347

Baruteau, A. E., Kyndt, F., Behr, E. R., Vink, A. S., Lachaud, M., Joong, A., Schott, J. J., Horie, M., Denjoy, I., Crotti, L., Shimizu, W., Bos, J. M., Stephenson, E. A., Wong, L., Abrams, D. J., Davis, A. M., Winbo, A., Dubin, A. M., Sanatani, S., … Probst, V. (2018). SCN5A mutations in 442 neonates and children: Genotype-phenotype correlation and identification of higher-risk subgroups. *European Heart Journal*, *39*(31), 2879–2887. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy412

Baruteau, A.-E., Probst, V., & Abriel, H. (2015). Inherited progressive cardiac conduction disorders. *Current Opinion in Cardiology*, *30*(1), 33–39. https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000134

Beaufort-Krol, G. C. M., Schasfoort-Van Leeuwen, M. J. M., Stienstra, Y., & Bink-Boelkens, M. T. E. (2007). Longitudinal echocardiographic follow-up in children with congenital complete atrioventricular block. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, *30*(11), 1339–1343. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00868.x

Benson, D. W., Spach, M. S., Edwards, S. B., Sterba, R., Serwer, G. A., Armstrong, B. E., & Anderson, P. A. W. (1982). Heart block in children. Evaluation of subsidiary ventricular pacemaker recovery times and ECG tape recordings. *Pediatric Cardiology*, *2*(1), 39–45. https://doi.org/10.1007/BF02265615

Bergman, G., Skog, A., Tingström, J., Ottosson, V., Hoxha, A., Ambrosi, A., Salomonsson, S., & Wahren-Herlenius, M. (2014). Late development of complete atrioventricular block may be immune mediated and congenital in origin. *Acta Paediatrica*, *103*(3), 275–281. https://doi.org/10.1111/apa.12483

Bonikowske, A. R., Barout, A., Fortin-Gamero, S., Lara, M. I. B., Kapa, S., & Allison, T. G. (2019). Frequency and characteristics of exercise-induced second-degree atrioventricular block in patients undergoing stress testing. *Journal of Electrocardiology*, *54*, 54–60. https://doi.org/10.1016/J.JELECTROCARD.2019.03.009

Bordachar, P., Zachary, W., Ploux, S., Labrousse, L., Haissaguerre, M., & Thambo, J.-B. (2013). Pathophysiology, clinical course, and management of congenital complete atrioventricular block. *Heart Rhythm*, *10*(5), 760–766. https://doi.org/10.1016/J.HRTHM.2012.12.030

Breur, J. M. P. J., Udink Ten Cate, F. E. A., Kapusta, L., Cohen, M. I., Crosson, J. E., Boramanand, N., Lubbers, L. J., Friedman, A. H., Brenner, J. I., Vetter, V. L., Sreeram, N., & Meijboom, E. J. (2002). Pacemaker therapy in isolated congenital complete atrioventricular block. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, *25*(12), 1685–1691. https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2002.01685.x

Brignole, M., Auricchio, A., Baron-Esquivias, G., Bordachar, P., Boriani, G., Breithardt, O. A., Cleland, J., Deharo, J. C., Delgado, V., Elliott, P. M., Gorenek, B., Israel, C. W., Leclercq, C., Linde, C., Mont, L., Padeletti, L., Sutton, R., Vardas, P. E., Zamorano, J. L., … Wilson, C. M. (2013). 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. In *European Heart Journal* (Vol. 34, Issue 29, pp. 2281–2329). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht150

Brucato, A., Jonzon, A., Friedman, D., Allan, L. D., Vignati, G., Gasparini, M., Stein, J. I., Montella, S., Michaelsson, M., & Buyon, J. (2003). Proposal for a new definition of congenital complete atrioventricular block. In *Lupus* (Vol. 12, Issue 6, pp. 427–435). Lupus. https://doi.org/10.1191/0961203303lu408oa

Brugada, J., Blom, N., Sarquella-Brugada, G., Blomstrom-Lundqvist, C., Deanfield, J., Janousek, J., Abrams, D., Bauersfeld, U., Brugada, R., Drago, F., de Groot, N., Happonen, J.-M., Hebe, J., Yen Ho, S., Marijon, E., Paul, T., Pfammatter, J.-P., & Rosenthal, E. (2013). Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *EP Europace*, *15*(9), 1337–1382. https://doi.org/10.1093/europace/eut082

Buyon, J. P., Hiebert, R., Copel, J., Craft, J., Friedman, D., Katholi, M., Lee, L. A., Provost, T. T., Reichlin, M., Rider, L., Rupel, A., Saleeb, S., Weston, W. L., & Skovron, M. L. (1998). Autoimmune-associated congenital heart block: Demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *Journal of the American College of Cardiology*, *31*(7), 1658–1666. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00161-2

Carabello, B. A., Zile, M. R., Tanaka, R., & Cooper IV, G. (1992). Left ventricular hypertrophy due to volume overload versus pressure overload. *Https://Doi.Org/10.1152/Ajpheart.1992.263.4.H1137*, *263*(4 32-4). https://doi.org/10.1152/AJPHEART.1992.263.4.H1137

Carpenter, R. J., Strasburger, J. F., Garson, A., Smith, R. T., Deter, R. L., & Tristan Engelhardt, H. (1986). Fetal ventricular pacing for hydrops secondary to complete atrioventricular block. *Journal of the American College of Cardiology*, *8*(6), 1434–1436. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80319-9

Cecchin, F., Atallah, J., Walsh, E. P., Triedman, J. K., Alexander, M. E., & Berul, C. I. (2010). Lead extraction in pediatric and congenital heart disease patients. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *3*(5), 437–444. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.957324

Cecchin, F., Frangini, P. A., Brown, D. W., Fynn-Thompson, F., Alexander, M. E., Triedman, J. K., Gauvreau, K., Walsh, E. P., & Berul, C. I. (2009). Cardiac Resynchronization Therapy (and Multisite Pacing) in Pediatrics and Congenital Heart Disease: Five Years Experience in a Single Institution. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *20*(1), 58–65. https://doi.org/10.1111/J.1540-8167.2008.01274.X

Clancy, R. M., Kapur, R. P., Molad, Y., Askanase, A. D., & Buyon, J. P. (2004). Immunohistologic evidence supports apoptosis, IgG deposition, and novel macrophage/fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block. *Arthritis and Rheumatism*, *50*(1), 173–182. https://doi.org/10.1002/ART.11430

Cohen, M. I., Bush, D. M., Vetter, V. L., Tanel, R. E., Wieand, T. S., Gaynor, J. W., & Rhodes, L. A. (2001). Permanent Epicardial Pacing in Pediatric Patients. *Circulation*, *103*(21), 2585–2590. https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.21.2585

Costedoat-Chalumeau, N., Amoura, Z., Le Thi Hong, D., Wechsler, B., Vauthier, D., Ghillani, P., Papo, T., Fain, O., Musset, L., & Piette, J. C. (2003). Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *62*(10), 1010–1012. https://doi.org/10.1136/ARD.62.10.1010

Costedoat-Chalumeau, N., Georgin-Lavialle, S., Amoura, Z., & Piette, J. C. (2005). Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. In *Lupus* (Vol. 14, Issue 9, pp. 660–664). Lupus. https://doi.org/10.1191/0961203305lu2195oa

Dewey, R. C., Capeless, M. A., & Levy, A. M. (1987). Use of Ambulatory Electrocardiographic Monitoring to Identify High-Risk Patients with Congenital Complete Heart Block. *New England Journal of Medicine*, *316*(14), 835–839. https://doi.org/10.1056/nejm198704023161403

Dubin, A. M., Janousek, J., Rhee, E., Strieper, M. J., Cecchin, F., Law, I. H., Shannon, K. M., Temple, J., Rosenthal, E., Zimmerman, F. J., Davis, A., Karpawich, P. P., Al Ahmad, A., Vetter, V. L., Kertesz, N. J., Shah, M., Snyder, C., Stephenson, E., Emmel, M., … Collins, K. K. (2005). *Resynchronization Therapy in Pediatric and Congenital Heart Disease Patients An International MultiCenter Study*. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.096

Eghtesady, P., Michelfelder, E. C., Knilans, T. K., Witte, D. P., Manning, P. B., & Crombleholme, T. M. (2011). Fetal surgical management of congenital heart block in a hydropic fetus: lessons learned from a clinical experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *141*(3), 835–837. https://doi.org/10.1016/J.JTCVS.2010.06.048

Eliasson, H., Sonesson, S. E., Sharland, G., Granath, F., Simpson, J. M., Carvalho, J. S., Jicinska, H., Tomek, V., Dangel, J., Zielinsky, P., Respondek-Liberska, M., Freund, M. W., Mellander, M., Bartrons, J., & Gardiner, H. M. (2011). Isolated atrioventricular block in the fetus: A retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation*, *124*(18), 1919–1926. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.041970

Epstein, A. E., DiMarco, J. P., Ellenbogen, K. A., Estes, N. A. M., Freedman, R. A., Gettes, L. S., Gillinov, A. M., Gregoratos, G., Hammill, S. C., Hayes, D. L., Hlatky, M. A., Newby, L. K., Page, R. L., Schoenfeld, M. H., Silka, M. J., Stevenson, L. W., Sweeney, M. O., Tracy, C. M., Epstein, A. E., … Yancy, C. W. (2013). 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *Circulation*, *127*(3). https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276ce9b

Epstein, A. E., Dimarco, J. P., Ellenbogen, K. A., Mark Estes, N. A., Freedman, R. A., Gettes, L. S., Gillinov, A. M., Gregoratos, G., Hammill, S. C., Hayes, D. L., Hlatky, M. A., Newby, L. K., Page, R. L., Schoenfeld, M. H., Silka, M. J., Stevenson, L. W., Sweeney, M. O., Smith, S. C., Jacobs, A. K., … Yancy, C. W. (2008). ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Writing Committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guideline. In *Circulation* (Vol. 117, Issue 21). Circulation. https://doi.org/10.1161/CIRCUALTIONAHA.108.189742

Fortescue, E. B., Berul, C. I., Cecchin, F., Walsh, E. P., Triedman, J. K., & Alexander, M. E. (2004). Patient, procedural, and hardware factors associated with pacemaker lead failures in pediatrics and congenital heart disease. *Heart Rhythm*, *1*(2), 150–159. https://doi.org/10.1016/J.HRTHM.2004.02.020

Friedman, D. M., Llanos, C., Izmirly, P. M., Brock, B., Byron, J., Copel, J., Cummiskey, K., Dooley, M. A., Foley, J., Graves, C., Hendershott, C., Kates, R., Komissarova, E. V., Miller, M., Paré, E., Phoon, C. K. L., Prosen, T., Reisner, D., Ruderman, E., … Buyon, J. P. (2010). Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis and Rheumatism*, *62*(4), 1138–1146. https://doi.org/10.1002/ART.27308

Frye, R. L., Collins, J. J., DeSanctis, R. W., Dodge, H. T., Dreifus, L. S., Fisch, C., Geths, L. S., Gillette, P. C., Parsonnet, V., & Reeves, J. (1984). Guidelines for permanent cardiac pacemaker implantation, May 1984. A report of the Joint American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Pacemaker Implantation). *Circulation*, *70*(2), 331A-339A.

Garson, A. (1984). Arrhythmias in pediatric patients. *Medical Clinics of North America*, *68*(5), 1171–1210. https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)31091-4

Gazes, P. C., Culler, R. M., Taber, E., & Kelly, T. E. (1965). Congenital Familial Cardiac Conduction Defects. *Circulation*, *32*(1), 32–34. https://doi.org/10.1161/01.CIR.32.1.32

Gebauer, R. A., Tomek, V., Kubuš, P., Rázek, V., Matějka, T., Salameh, A., Kostelka, M., & Janoušek, J. (2009). Differential effects of the site of permanent epicardial pacing on left ventricular synchrony and function in the young: Implications for lead placement. *Europace*, *11*(12), 1654–1659. https://doi.org/10.1093/europace/eup342

Gerdes, A. M., & Capasso, J. M. (1995). Structural remodeling and mechanical dysfunction of cardiac myocytes in heart failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *27*(3), 849–856. https://doi.org/10.1016/0022-2828(95)90000-4

Gillette, P. C., & Garson, A. (1981). Diagnosis and Management of Congenital Complete Atrioventricular Block; Pacemakers - Indications, Implantation and Followup. In *Pediatric Cardiac Dysrhythmias* (pp. 394–395 and 423). Grune & Stratton, Inc.

Gizurarson, S., Lorentzon, M., Råmunddal, T., Waagstein, F., Bergfeldt, L., & Omerovic, E. (2007). Effects of complete heart block on myocardial function, morphology, and energy metabolism in the rat. *EP Europace*, *9*(6), 411–416. https://doi.org/10.1093/EUROPACE/EUM065

Gladman, G., Davis, A. M., Fogelman, R., Hamilton, R. M., & Gow, R. M. (1996). Torsade de pointes, acquired complete heart block and inappropriately long QT in childhood. *The Canadian Journal of Cardiology*, *12*(7), 683–685.

Glatz, A. C., Gaynor, J. W., Rhodes, L. A., Rychik, J., Tanel, R. E., Vetter, V. L., Kaltman, J. R., Nicolson, S. C., Montenegro, L., & Shah, M. J. (2008). Outcome of high-risk neonates with congenital complete heart block paced in the first 24 hours after birth. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *136*(3), 767–773. https://doi.org/10.1016/J.JTCVS.2008.04.019

Glikson, M., Nielsen, J. C., Kronborg, M. B., Michowitz, Y., Auricchio, A., Barbash, I. M., Barrabés, J. A., Boriani, G., Braunschweig, F., Brignole, M., Burri, H., Coats, A. J. S., Deharo, J.-C., Delgado, V., Diller, G.-P., Israel, C. W., Keren, A., Knops, R. E., Kotecha, D., … Tolosana, J. M. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*, *42*(35), 3427–3520. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364

Gregoratos, G., Cheitlin, M. D., Conill, A., Epstein, A. E., Fellows, C., Ferguson, T. B., Freedman, R. A., Hlatky, M. A., Naccarelli, G. V., Saksena, S., Schlant, R. C., & Silka, M. J. (1998). ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Executive summary - A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *Circulation*, *97*(13), 1325–1335. https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.13.1325

Halperin, J. L., Levine, G. N., Al-Khatib, S. M., Birtcher, K. K., Bozkurt, B., Brindis, R. G., Cigarroa, J. E., Curtis, L. H., Fleisher, L. A., Gentile, F., Gidding, S., Hlatky, M. A., Ikonomidis, J., Joglar, J., Pressler, S. J., & Wijeysundera, D. N. (2016). Further Evolution of the ACC/AHA Clinical Practice Guideline Recommendation Classification System: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, *67*(13), 1572–1574. https://doi.org/10.1016/J.JACC.2015.09.001

Hickstein, H., Külz, T., Claus, R., Stange, J., & Schmidt, R. (2005). Autoimmune-associated congenital heart block: treatment of the mother with immunoadsorption. *Therapeutic Apheresis and Dialysis : Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*, *9*(2), 148–153. https://doi.org/10.1111/J.1774-9987.2005.00226.X

Hubscher, O., Batista, N., Rivero, S., Marletta, C., Arriagada, M., Boire, G., Ménard, H. A., & Arana, R. M. (1995). Clinical and serological identification of 2 forms of complete heart block in children. *The Journal of Rheumatology*, *22*(7), 1352–1355.

Izmirly, P. M., Costedoat-Chalumeau, N., Pisoni, C. N., Khamashta, M. A., Kim, M. Y., Saxena, A., Friedman, D., Llanos, C., Piette, J. C., & Buyon, J. P. (2012). Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/ro-antibody - Associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*, *126*(1), 76–82. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089268

Jaeggi, E. T., Hamilton, R. M., Silverman, E. D., Zamora, S. A., & Hornberger, L. K. (2002). Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated

congenital atrioventricular block: A single institution's experience of 30 years. *Journal of the American College of Cardiology*, *39*(1), 130–137. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01697-7

Janoušek, J., Gebauer, R. A., Abdul-Khaliq, H., Turner, M., Kornyei, L., Grollmuß, O., Rosenthal, E., Villain, E., Früh, A., Paul, T., Blom, N. A., Happonen, J.-M., Bauersfeld, U., Jacobsen, J. R., Van Den Heuvel, F., Delhaas, T., Papagiannis, J., & Trigo, C. (2009). Cardiac resynchronisation therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart*, *95*, 1165–1171. https://doi.org/10.1136/hrt.2008.160465

Janoušek, J., Van Geldorp, I. E., Krupičková, S., Rosenthal, E., Nugent, K., Tomaske, M., Früh, A., Elders, J., Hiippala, A., Kerst, G., Gebauer, R. A., Kubuš, P., Frias, P., Gabbarini, F., Clur, S. A., Nagel, B., Ganame, J., Papagiannis, J., Marek, J., … Delhaas, T. (2013). Permanent cardiac pacing in children: Choosing the optimal pacing site: A multicenter study. *Circulation*, *127*(5), 613–623. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115428

Jičínský, M., Kubuš, P., Pavlíková, M., Ložek, M., & Janoušek, J. (2023a). Natural History of Nonsurgical Complete Atrioventricular Block in Children and Predictors of Pacemaker Implantation. *JACC: Clinical Electrophysiology*, *9*(8), 1379–1389. https://doi.org/10.1016/J.JACEP.2023.02.016

Jičínský, M., Kubuš, P., Pavlíková, M., Ložek, M., & Janoušek, J. (2023b). Natural History of Nonsurgical Complete Atrioventricular Block in Children and Predictors of Pacemaker Implantation. *JACC: Clinical Electrophysiology*, *9*(8), 1379–1389. https://doi.org/10.1016/J.JACEP.2023.02.016

Kammeraad, J. A. E., Rosenthal, E., Bostock, J., Rogers, J., & Sreeram, N. (2004). Endocardial Pacemaker Implantation in Infants Weighing ≤ 10 Kilograms. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, *27*(11), 1466–1474. https://doi.org/10.1111/J.1540-8159.2004.00663.X

Karpawich, P. P., Gillette, P. C., Garson, A., Hesslein, P. S., Porter, C. B., & McNamara, D. G. (1981). Congenital complete atrioventricular block: Clinical and electrophysiologic predictors of need for pacemaker insertion. *The American Journal of Cardiology*, *48*(6), 1098–1102. https://doi.org/10.1016/0002-9149(81)90326-X

Kertesz, N. J., Friedman, R. A., Colan, S. D., Walsh, E. P., Gajarski, R. J., Gray, P. S., Shirley, R., & Geva, T. (1997). Left Ventricular Mechanics and Geometry in Patients With Congenital Complete Atrioventricular Block. *Circulation*, *96*(10), 3430–3435. https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.10.3430

Kim, J. J., Friedman, R. A., Eidem, B. W., Cannon, B. C., Arora, G., Smith, E. O. B., Fenrich, A. L., & Kertesz, N. J. (2007). Ventricular Function and Long-Term Pacing in Children with Congenital Complete Atrioventricular Block. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *18*(4), 373–377. https://doi.org/10.1111/J.1540-8167.2006.00741.X

Kobzová, J., Vignerová, J., Bláha, P., Krejcovský, L., & Riedlová, J. (2004). The 6th nationwide anthropological survey of children and adolescents in the Czech Republic in 2001. *Central European Journal of Public Health*, *12*(3), 126–130.

Koubský, K., Kovanda, J., Ložek, M., Tomek, V., Jičínský, M., Gebauer, R., Kubuš, P., & Janoušek, J. (2022). Multisite Pacing for Heart Failure Associated With Left Ventricular Apical Pacing in Congenital Heart Disease. *JACC: Clinical Electrophysiology*, *8*(8), 1060–1064. https://doi.org/10.1016/J.JACEP.2022.03.016

Kovanda, J., Lozek, M., Ono, S., Kubus, P., Tomek, V., & Janousek, J. (2020). Left ventricular apical pacing in children: feasibility and long-term effect on ventricular function. *Europace*, *22*(2), 306–313. https://doi.org/10.1093/europace/euz325

Kubuš, P., Materna, O., Gebauer, R. A., Matějka, T., Gebauer, R., Tláskal, T., & Janoušek, J. (2012). Permanent epicardial pacing in children: Long-term results and factors modifying outcome. *Europace*, *14*(4), 509–514. https://doi.org/10.1093/europace/eur327

Kusumoto, F. M., Schoenfeld, M. H., Barrett, C., Edgerton, J. R., Ellenbogen, K. A., Gold, M. R., Goldschlager, N. F., Hamilton, R. M., Joglar, J. A., Kim, R. J., Lee, R., Marine, J. E., McLeod, C. J., Oken, K. R., Patton, K. K., Pellegrini, C. N., Selzman, K. A., Thompson, A., & Varosy, P. D. (2019). 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, *74*(7), 932–987. https://doi.org/10.1016/J.JACC.2018.10.043

Levy, R. A., Vilela, V. S., Cataldo, M. J., Ramos, R. C., Duarte, J. L. M. B., Tura, B. R., Albuquerque, E. M. N., & Jesús, N. R. (2001). Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: Double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*, *10*(6), 401–404. https://doi.org/10.1191/096120301678646137

Loeb, G. E., Zhou, L., Zheng, K., Nicholson, A., Peck, R. A., Krishnan, A., Silka, M., Pruetz, J., Chmait, R., & Bar-Cohen, Y. (2013). Design and testing of a percutaneously implantable fetal pacemaker. *Annals of Biomedical Engineering*, *41*(1), 17–27. https://doi.org/10.1007/S10439-012-0631-3

Lopez, L., Colan, S., Stylianou, M., Granger, S., Trachtenberg, F., Frommelt, P., Pearson, G., Camarda, J., Cnota, J., Cohen, M., Dragulescu, A., Frommelt, M., Garuba, O., Johnson, T., Lai, W., Mahgerefteh, J., Pignatelli, R., Prakash, A., Sachdeva, R., … Minich, L. A. (2017). Relationship of Echocardiographic Z Scores Adjusted for Body Surface Area to Age, Sex, Race, and Ethnicity: The Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, *10*(11). https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006979

Lynch, H. T., Mohiuddin, S., Sketch, M. H., Krush, A. J., Carter, S., & Runco, V. (1973). Hereditary Progressive Atrioventricular Conduction Defect: A New Syndrome? *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *225*(12), 1465–1470. https://doi.org/10.1001/jama.1973.03220400011003

Makino, S., Yonemoto, H., Itoh, S., & Takeda, S. (2007). Effect of steroid administration and plasmapheresis to prevent fetal congenital heart block in patients with systemic lupus erythematosus and/or Sjögren's syndrome. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, *86*(9), 1145–1146. https://doi.org/10.1080/00016340701343024

Makita, N., Seki, A., Sumitomo, N., Chkourko, H., Fukuhara, S., Watanabe, H., Shimizu, W., Bezzina, C. R., Hasdemir, C., Mugishima, H., Makiyama, T., Baruteau, A., Baron, E., Horie, M., Hagiwara, N., Wilde, A. A. M., Probst, V., Le Marec, H., Roden, D. M., … Delmar, M. (2012). A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *5*(1), 163–172. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.967604

McCanta, A. C., Schaffer, M. S., & Collins, K. K. (2011). Pediatric and Adult Congenital Endocardial Lead Extraction or Abandonment Decision (PACELEAD) survey of lead management. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, *34*(12), 1621–1627. https://doi.org/10.1111/J.1540-8159.2011.03226.X

McLeod, K. A. (2010). Cardiac pacing in infants and children. *Heart*, *96*(18), 1502–1508. https://doi.org/10.1136/HRT.2009.173328

Mevorach, D., Elchalal, U., & Rein, A. J. J. T. (2009). Prevention of complete heart block in children of mothers with anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies: detection and treatment of first-degree atrioventricular block. *Current Opinion in Rheumatology*, *21*(5), 478–482. https://doi.org/10.1097/BOR.0B013E32832ED817

Michaëlsson, M., & Engle, M. A. (1972). Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovascular Clinics*, *4*(3), 85–101.

Michaëlsson, M., Jonzon, A., & Riesenfeld, T. (1995). Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life: A prospective study. *Circulation*, *92*(3), 442–449. https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.3.442

Michaëlsson, M., Riesenfeld, T., & Jonzon, A. (1997). Natural History of Congenital Complete Atrioventricular Block. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, *20*(8), 2098–2101. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1997.tb03636.x

Miranda-Carús, M.-E., Askanase, A. D., Clancy, R. M., Di Donato, F., Chou, T.-M., Libera, M. R., Chan, E. K. L., & Buyon, J. P. (2000). Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies bind the surface of apoptotic fetal cardiocytes and promote secretion of TNF-alpha by macrophages. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *165*(9), 5345–5351. https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.165.9.5345

Moak, J. P., Barron, K. S., Hougen, T. J., Wiles, H. B., Balaji, S., Sreeram, N., Cohen, M. H., Nordenberg, A., Van Hare, G. F., Friedman, R. A., Perez, M., Cecchin, F., Schneider, D. S., Nehgme, R. A., & Buyon, J. P. (2001). Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *Journal of the American College of Cardiology*, *37*(1), 238–242. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01048-2

Molthan, M. E., Miller, R. A., Hastreiter, A. R., & Paul, M. H. (1962). Congenital Heart Block with Fatal Adams-Stokes Attacks in Childhood. *Pediatrics*, *30*(1).

Morquio L. (1901). Sur une maladie infatile et familiale caracterisee par des modifications premanentes du poul, des attaques syncopales et epileptiformes et la mort subite. *Arch. Med. Enfants.*, *4*, 467.

O'Connor, M., Riad, O., Shi, R., Hunnybun, D., Li, W., Jarman, J. W. E., Foran, J., Rinaldi, C. A., Markides, V., Gatzoulis, M. A., & Wong, T. (2023). Left bundle branch area pacing in congenital heart disease. *Europace*, *25*(2), 561–570. https://doi.org/10.1093/europace/euac175

Park, M., & Gunteroth, W. (2006). *How to Read Pediatric ECGs* (4th ed.). Mosby.

Parlavecchio, A., Vetta, G., Caminiti, R., Coluccia, G., Magnocavallo, M., Ajello, M., Pistelli, L., Dattilo, G., Foti, R., Carerj, S., Della Rocca, D. G., Crea, P., & Palmisano, P. (2023). Left bundle branch pacing versus biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pacing and Clinical Electrophysiology : PACE*, *46*(5), 432–439. https://doi.org/10.1111/PACE.14700

Pinsky, W. W., Gillette, P. C., Garson, A., & McNamara, D. G. (1982). Diagnosis, Management, and Long-Term Results of Patients with Congenital Complete Atrioventricular Block. *Pediatrics*, *69*(6).

Pisoni, C. N., Brucato, A., Ruffatti, A., Espinosa, G., Cervera, R., Belmonte-Serrano, M., Sánchez-Román, J., García-Hernández, F. G., Tincani, A., Bertero, M. T., Doria, A., Hughes, G. R. V., & Khamashta, M. A. (2010). Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter,

prospective, observational study. *Arthritis and Rheumatism*, *62*(4), 1147–1152. https://doi.org/10.1002/ART.27350

Robledo-Nolasco, R., Ortiz-Avalos, M., Rodriguez-Diez, G., Jimenez-Carrillo, C., Ramírez-Machuca, J., De Haro, S., & Castro-Villacorta, H. (2009). Transvenous Pacing in Children Weighing Less than 10 Kilograms. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, *32*(SUPPL. 1), S177–S181. https://doi.org/10.1111/J.1540-8159.2008.02276.X

Russell, K., Eriksen, M., Aaberge, L., Wilhelmsen, N., Skulstad, H., Gjesdal, O., Edvardsen, T., & Smiseth, O. A. (2013). Assessment of wasted myocardial work: A novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, *305*(7), 996–1003. https://doi.org/10.1152/AJPHEART.00191.2013/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH40191308860005.JPEG

Salameh, A., Gebauer, R. A., Grollmuss, O., Vít, P., Reich, O., & Janoušek, J. (2008). Normal limits for heart rate as established using 24-hour ambulatory electrocardiography in children and adolescents. *Cardiology in the Young*, *18*(05), 467–472. https://doi.org/10.1017/S1047951108002539

Schott, JJ., Alshinawi, C., Kyndt, F., Probst, V., Hoorntje, T. M., Hulsbeek, M., Wilde, A. A. M., Escande, D., Mannens, M. M. A. M., & Le Marec, H. (1999). Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. In *Nature Genetics* (Vol. 23, Issue 1, pp. 20–21). https://doi.org/10.1038/12618

Shah, M. J., Silka, M. J., Silva, J. N. A., Balaji, S., Beach, C. M., Benjamin, M. N., Berul, C. I., Cannon, B., Cecchin, F., Cohen, M. I., Dalal, A. S., Dechert, B. E., Foster, A., Gebauer, R., Gonzalez Corcia, M. C., Kannankeril, P. J., Karpawich, P. P., Kim, J. J., Krishna, M. R., … Wackel, P. L. (2021). 2021 PACES Expert Consensus Statement on the Indications and Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Pediatric Patients. *Heart Rhythm*, *18*(11), 1888–1924. https://doi.org/10.1016/J.HRTHM.2021.07.038/ATTACHMENT/9C539A4E-F52A-440C-B6D4-8493EB4B9AC5/MMC2.DOCX

Sholler, G. F., & Walsh, E. P. (1989). Congenital complete heart block in patients without anatomic cardiac defects. *American Heart Journal*, *118*(6), 1193–1198. https://doi.org/10.1016/0002-8703(89)90009-4

Silver, E. S., Pass, R. H., Hordof, A. J., & Liberman, L. (2008). Paroxysmal AV Block in Children with Normal Cardiac Anatomy as a Cause of Syncope. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, *31*(3), 322–326. https://doi.org/10.1111/J.1540-8159.2008.00992.X

Silvetti, M. S., Drago, F., Grutter, G., De Santis, A., Di Ciommo, V., & Ravà, L. (2006). Twenty years of paediatric cardiac pacing: 515 pacemakers and 480 leads implanted in 292 patients. *Europace : European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology : Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, *8*(7), 530–536. https://doi.org/10.1093/EUROPACE/EUL062

Strasberg, B., Kusniec, J., Erdman, S., Lewin, R. F., Arditti, A., Sclarovsky, S., & Agmon, J. (1986). Polymorphous Ventricular Tachycardia and Atrioventricular Block. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, *9*(4), 522–526. https://doi.org/10.1111/J.1540-8159.1986.TB06609.X

Takeuchi, D., & Tomizawa, Y. (2012). Pacing device therapy in infants and children: a review. *Journal of Artificial Organs 2012 16:1*, *16*(1), 23–33. https://doi.org/10.1007/S10047-012-0668-Y

Tomek, V., Gilík, J., Kovanda, J., Fiala, K., & Jicinsky, M. (2019). Prenatální diagnostika kardiálního postižení u lupus neonatorum. *Czech Rheumatology/Ceska Revmatologie*, *27*(3), 136–143.

Tracy, C. M., Epstein, A. E., Darbar, D., Dimarco, J. P., Dunbar, S. B., Estes, N. A. M., Ferguson, T. B., Hammill, S. C., Karasik, P. E., Link, M. S., Marine, J. E., Schoenfeld, M. H., Shanker, A. J., Silka, M. J., Stevenson, L. W., Stevenson, W. G., & Varosy, P. D. (2012). 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Heart Rhythm*, *9*(10), 1737–1753. https://doi.org/10.1016/J.HRTHM.2012.08.021

Udink ten Cate, F. E. A., Breur, J. M. P. J., Cohen, M. I., Boramanand, N., Kapusta, L., Crosson, J. E., Brenner, J. I., Lubbers, L. J., Friedman, A. H., Vetter, V. L., & Meijboom, E. J. (2001). Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children. *Journal of the American College of Cardiology*, *37*(4), 1129–1134. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01209-2

Van Geldorp, I. E., Delhaas, T., Gebauer, R. A., Frias, P., Tomaske, M., Friedberg, M. K., Tisma-Dupanovic, S., Elders, J., Früh, A., Gabbarini, F., Kubuš, P., Illikova, V., Tsao, S., Blank, A. C., Hiippala, A., Sluysmans, T., Karpawich, P., Clur, S. A., Ganame, X., … Janousek, J. (2011). Impact of the permanent ventricular pacing site on left ventricular function in children: A retrospective multicentre survey. *Heart*, *97*(24), 2051–2055. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300197

Vijayaraman, P., Chung, M. K., Dandamudi, G., Upadhyay, G. A., Krishnan, K., Crossley, G., Bova Campbell, K., Lee, B. K., Refaat, M. M., Saksena, S., Fisher, J. D., & Lakkireddy, D. (2018). His Bundle Pacing. *Journal of the American College of Cardiology*, *72*(8), 927–947. https://doi.org/10.1016/J.JACC.2018.06.017

Villain, E., Coastedoat-Chalumeau, N., Marijon, E., Boudjemline, Y., Piette, J. C., & Bonnet, D. (2006). Presentation and Prognosis of Complete Atrioventricular Block in Childhood, According to Maternal Antibody Status. *Journal of the American College of Cardiology*, *48*(8), 1682–1687. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.034

Walkinshaw, S. A., Welch, C. R., McCormack, J., & Walsh, K. (1994). In utero pacing for fetal congenital heart block. *Fetal Diagnosis and Therapy*, *9*(3), 183–185. https://doi.org/10.1159/000263929

Weinreb, S., & Shah, M. J. (2023). A Not-So-Natural History of Nonsurgical Complete Atrioventricular Block in Children in the Current Era. *JACC: Clinical Electrophysiology*, *9*(8), 1390–1392. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2023.04.027

Wilhelm, B. J., Thöne, M., El-Scheich, T., Livert, D., Angelico, R., & Osswald, B. (2015). Complications and Risk Assessment of 25 Years in Pediatric Pacing. *The Annals of Thoracic Surgery*, *100*(1), 147–153. https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2014.12.098

Winkler, R. B., Freed, M. D., & Nadas, A. S. (1980). Exercise-induced ventricular ectopy in children and young adults with complete heart block. *American Heart Journal*, *99*(1), 87–92. https://doi.org/10.1016/0002-8703(80)90317-8

Yandrapalli, S., Harikrishnan, P., Ojo, A., Vuddanda, V. L. K., & Jain, D. (2018). Exercise induced complete atrioventricular block: Utility of exercise stress test. *Journal of*

*Electrocardiology*, *51*(1), 153–155. https://doi.org/10.1016/J.JELECTROCARD.2017.09.001

Zhou, L., Vest, A. N., Chmait, R. H., Bar-Cohen, Y., Pruetz, J., Silka, M., Zheng, K., Peck, R., & Loeb, G. E. (2014). A percutaneously implantable fetal pacemaker. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*, *2014*, 4459–4463. https://doi.org/10.1109/EMBC.2014.6944614

# 11. Publikace autora

## Odborné publikace související s tématem disertace

- **Jičínský M**, Kubuš P, Pavlíková M, Ložek M, Janoušek J. Natural History of Nonsurgical Complete Atrioventricular Block in Children and Predictors of Pacemaker Implantation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(8 Pt 1):1379-1389. doi:10.1016/j.jacep.2023.02.016. **IF 6.124** (2023)
- Koubský K, Kovanda J, Ložek M, Tomek V, **Jičínský M**, Gebauer R, Kubuš P, Janoušek J. Multisite Pacing for Heart Failure Associated with Left Ventricular Apical Pacing in Congenital Heart Disease. JACC Clin Electrophysiol. 2022 Aug;8(8):1060-1064. doi: 10.1016/j.jacep.2022.03.016. **IF 6.375** (2022)
- Tomek V., Gilík J., Kovanda J., Fiala K., **Jičínský M**. Prenatální diagnostika kardiálního postižení u lupus neonatorum. *Česká revmatologie*, 2019, vol. 27, s. 136-143. ISSN 1210-7905.

## Odborné publikace nesouvisející s tématem disertace

- Materna O, Tax P, Reich O, **Jičínský M**, Jičínská D, Koubský K, Chaloupecký V, Janoušek J. Katetrizační intervence u pacientů s totálnímkavopulmonálním spojením. Intervenční a akutní kardiologie, 2022
- Jičínská D., **Jičínský M.**, Koubský K., Does COVID-19 Pose a Threat for Patients after Univentricular Palliation? Thrombosis of the Fontan Tunnel. *Cardiology in the Young,* 2022 doi: 10.1017/S1047951122000348. **IF 1,093** (2022)
- **Jičínský M.**, Jičínská D., Materna O., Koubský K., Chaloupecký V., Dřevínek P., Janoušek J., Kubuš P., Pneumokoková infekční endokarditida nativní aortální chlopně u 5letého chlapce očkovaného pneumokokovou vakcínou. Česko-slovenská Pediatrie, 2021, č. 76 (8), s. 449-454. ISSN 0069-2328

- Materna O., Kovanda J., **Jičínský M.**, Tax P., Reich O., První zkušenost s novým zaváděcím systémem Amplatzer™ Trevisio™ při uzávěru defektu síňového septa u dítěte v České republice. *Intervenční a akutní kardiologie*, 2021
- Jicinska H., Tax P., Padr R., **Jicinsky M.**, Marek J., Rare Congenital Umbilical Arteriovenous Malformation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020 Oct 1;21(10):1172. doi: 10.1093/ehjci/jeaa102, **IF 5,26** (2020)
- Jicinska H., Vlasin P., **Jicinsky M.**, Grochova I., Tomek V., Volaufova J., Skovranek J., Marek J., Does First-Trimester Screening Modify the Natural History of Congenital Heart Disease? Analysis of Outcome of Regional Cardiac Screening at 2 Different Time Periods. *Circulation*. 2017 Mar 14;135(11):1045-1055. **IF 18,88** (2017).

## Odborné publikace v nerecenzovaných časopisech

- Štipka J., **Jičínský M.**, Zápotocká E., Černý M., Trombóza aorty u novorozence (kazuistika). *Neonatologické listy*, 2019, vol. 25, s. 28-29. ISSN 1211-1600
- Mikulová L., Huml M., Bernardová D., **Jičínský M.,** Fulminantní průběh stenózy plicních žil. *Vox Pediatrie*, 3/2018, roč. 18, č. 3, s. 26-28.

## Seznam přednášek souvisejících s tématem disertace

- Přirozený vývoj nechirurgického atrioventrikulárního bloku 3. stupně u dětí a indikace trvalé kardiostimulace, 34. Šamánkovy Poděbrady a 44. Motolský seminář, duben 2022
- Natural history of non-surgical complete atrioventricular block in children and predictors of pacemaker implantation, Bilateral international symposium Diagnostics and treatment of cardiovascular diseases in children, Nový Vojířov, září 2019

- Přirozený vývoj nechirurgického atrioventrikulárního bloku 3. stupně u dětí a prediktory implantace pacemakeru, EKG/ECHO kurz pro pediatry a dětské kardiology, Milovy, září 2019
- Přirozený vývoj nechirurgického atrioventrikulárního bloku 3. stupně u dětí a prediktory implantace pacemakeru, 27. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, květen 2019

# 12. Přílohy

Separáty prací publikovaných v impaktovaných časopisech souvisejících s tématem disertace:

- **Jičínský M**, Kubuš P, Pavlíková M, Ložek M, Janoušek J. Natural History of Nonsurgical Complete Atrioventricular Block in Children and Predictors of Pacemaker Implantation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(8 Pt 1):1379-1389. doi:10.1016/j.jacep.2023.02.016. **IF 6.124** (2023)
- Koubský K, Kovanda J, Ložek M, Tomek V, **Jičínský M**, Gebauer R, Kubuš P, Janoušek J. Multisite Pacing for Heart Failure Associated with Left Ventricular Apical Pacing in Congenital Heart Disease. JACC Clin Electrophysiol. 2022 Aug;8(8):1060-1064. doi: 10.1016/j.jacep.2022.03.016. **IF 6.375** (2022)

Separát práce publikované v recenzovaném časopise související s tématem disertace:

- Tomek V., Gilík J., Kovanda J., Fiala K., **Jičínský M**. Prenatální diagnostika kardiálního postižení u lupus neonatorum. *Česká revmatologie*, 2019, vol. 27, s. 136-143. ISSN 1210-7905.

JACC: CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY VOL. ■, NO. ■, 2023
© 2023 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

ORIGINAL RESEARCH PAPER

# Natural History of Nonsurgical Complete Atrioventricular Block in Children and Predictors of Pacemaker Implantation

Michal Jičínský, MD,[a] Peter Kubuš, MD, PhD,[a] Markéta Pavlíková, MSc,[b] Miroslav Ložek, MSc,[a,c] Jan Janoušek, MD, PhD[a]

## ABSTRACT

**BACKGROUND** Data on the natural history of complete atrioventricular block (CAVB) in children are scarce, and criteria for pacemaker (PM) implantation are based on low levels of evidence.

**OBJECTIVES** This study aimed to evaluate the natural course and predictors of PM implantation in a nationwide cohort of pediatric patients with nonsurgical CAVB.

**METHODS** All children with CAVB in the absence of structural heart disease presenting from 1977 to 2016 were retrospectively identified, yielding 95 subjects with a mean age of 4.05 years at the first presentation with a follow-up median of 0.80 years (IQR: 0.02-6.82 years). PM implantation was performed according to the available guidelines. Serial 24-hour Holter recordings and echocardiograms were reviewed. Predictors of PM implantation performed >1 month after the first presentation were evaluated.

**RESULTS** The minimum and mean 24-hour heart rates and maximum RR intervals had a nonlinear correlation with age ($P < 0.0001$ for all). The left ventricular (LV) size was moderately increased, and the shortening fraction was normal in the majority throughout follow-up. PM implantation was performed in 62 patients (65.3%) reaching guideline criteria. The mean 24-hour heart rate at presentation was a predictor of subsequent PM implantation (HR: 0.938; 95% CI: 0.894-0.983; $P = 0.003$ per unit increase) regardless of age at presentation. Patients presenting with a mean 24-hour heart rate >58 beats/min (>75th percentile) had a high probability of freedom from PM within the subsequent 5 years (91.7% vs 44.4%; $P < 0.001$).

**CONCLUSIONS** Pediatric patients with CAVB showed an age-dependent decrease in heart rate, moderate LV dilation, and preserved LV function. The probability of subsequent PM implantation could be predicted by the heart rate profile at presentation, defining a low-risk group and allowing for individualized follow-up. (J Am Coll Cardiol EP 2023;■:■–■)
© 2023 by the American College of Cardiology Foundation.

From the [a]Children's Heart Centre, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic; [b]Faculty of Mathematics and Physics, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic; and the [c]1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic.
The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the Author Center.

Manuscript received July 21, 2022; revised manuscript received February 2, 2023, accepted February 15, 2023.

ISSN 2405-500X/$36.00 https://doi.org/10.1016/j.jacep.2023.02.016

**ABBREVIATIONS AND ACRONYMS**

**CAVB** = complete atrioventricular block

**LV** = left ventricular

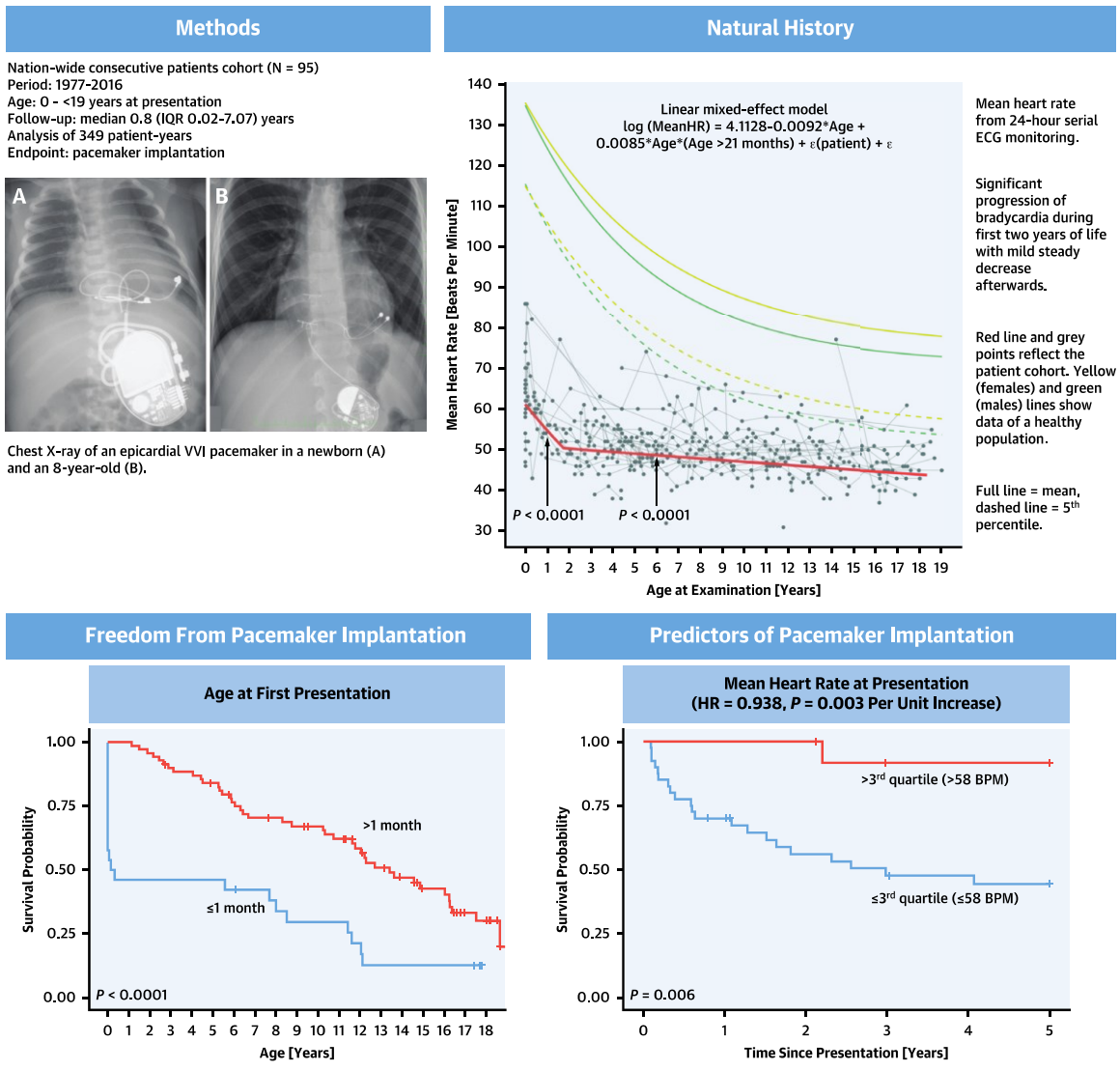
**PM** = permanent pacemaker

**ROC** = receiver-operating characteristic

Complete nonsurgical atrioventricular block (CAVB) is a rare disease with an incidence of 1 in 15,000 to 20,000 children in the congenital variant.[1,2] Children with untreated CAVB may be affected by a slow heart rate, left ventricular (LV) dilation, and eventual heart failure, all of which may present as fatigue, exercise intolerance, syncope, and even sudden cardiac death.[3-5]

Because there is no currently available causal treatment, the only widely accepted therapy is permanent pacemaker (PM) implantation. However, permanent pacing started in childhood may be associated with future adverse events, including lead failure, infection, and pacing-induced

**CENTRAL ILLUSTRATION** **Summary of Natural History of Nonsurgical Complete Atrioventricular Block in Children and Predictive Properties of Mean Heart Rate at Presentation for Future Need of Pacemaker Implantation**




**Jicínský M, et al. J Am Coll Cardiol EP. 2023;■(■):■–■.**

Pediatric patients with nonsurgical complete atrioventricular block show an age-dependent decrease in heart rate, which is most significant in the first 2 years of life. Regardless of age, the mean heart rate at presentation is a strong predictive factor of probability of future pacemaker implantation. ECG = electrocardiography.

cardiomyopathy.[6-9] Thus, pacing should be avoided for as long as safely possible. PM indications for children with nonsurgical CAVB have been repeatedly published as part of both the European and North American guidelines[10,11] but are based on low levels of evidence[1,12-17] because of the absence of larger and randomized studies. We aimed to evaluate the natural course of nonsurgical permanent CAVB in children and to define the predictors of PM implantation (Central Illustration).

## METHODS

The clinical database of a single nationwide pediatric cardiovascular center providing PM therapy for all children in the Czech Republic was scanned for pediatric patients diagnosed with a nonsurgical CAVB in the absence of a history of infection, myopathy, metabolic disease, or any but trivial structural heart disease (heamodynamically insignificant arterial duct or patent foramen ovale), yielding a total of 160 patients presenting between 1977 and 2016. Presentation was defined as the first confirmation of CAVB at our center, which occurred thanks to a centralized system of care soon after bradycardia came into medical attention. Cases with transient CAVB or variable degrees of atrioventricular block were excluded, leading to an evaluated cohort of 95 patients. PM therapy was indicated using the international recommendations and guidelines available during the study period.[1,10,11,18-23] The study was approved by the scientific and ethical committee of the Human Physiology and Pathophysiology Board of the Academy of Sciences of the Czech Republic.

**DEMOGRAPHICS.** The study group consisted of 95 patients, all Caucasian and born in Central Europe; 54 (57%) were female. Age at the first presentation ranged from birth to 18.2 years with a median of 4.05 years (IQR: 0.11-10.30 years). Patients were followed for a median of 0.80 years (IQR: 0.02-6.82 years) until the end of follow-up or PM implantation, providing a total of 349 patient-years for analysis. The end of follow-up was defined as reaching adulthood (before 18 years + 364 days) or death or the last examination before data collection for this study.

**LONGITUDINAL DATA ACQUISITION.** Longitudinal follow-up data were obtained from the clinical institutional database and patients' files. The following parameters were analyzed:

1. Patients' weight, height, and body mass index compared with values of normal children and adolescents in the Czech Republic as derived from a nationwide anthropological survey[24]

**TABLE 1 Cohort Demographics and Characteristics (N = 95)**

| | |
|---|---|
| Male | 41 (43) |
| Female | 54 (57) |
| Diagnosis in utero | 18 (19) |
| Antibody status known | 34 (35.8) |
| Antibody status positive | 27 (28.4) |
| Antibody status negative | 7 (7.4) |
| Age at presentation, y | 4.05 (0.11-10.30) |
| Age at PM implantation, y | 6.19 (1.96-11.97) |
| Length of follow-up, y | 0.80 (0.02-6.82) |
| 24-hour Holter values | |
| Maximum RR interval at presentation, s | 1.70 (1.39-2.18) |
| Maximum RR interval at PM implantation, s | 2.11 (1.78-3.03) |
| Minimum heart rate at presentation, beats/min | 36.0 (31.0-41.8) |
| Minimum heart rate at PM implantation, beats/min | 31.0 (27.0-35.0) |
| Mean heart rate at presentation, beats/min | 52.0 (46.0-57.0) |
| Mean heart rate at PM implantation, beats/min | 46.0 (43.0-49.0) |
| Echocardiographic values | |
| LV diastolic diameter *z*-score at presentation | 1.49 (0.27-2.66) |
| LV diastolic diameter *z*-score at PM implantation | 1.47 (0.58-2.50) |
| LV shortening fraction at presentation | 0.37 (0.31-0.43) |
| LV shortening fraction at PM implantation | 0.39 (0.35-0.43) |

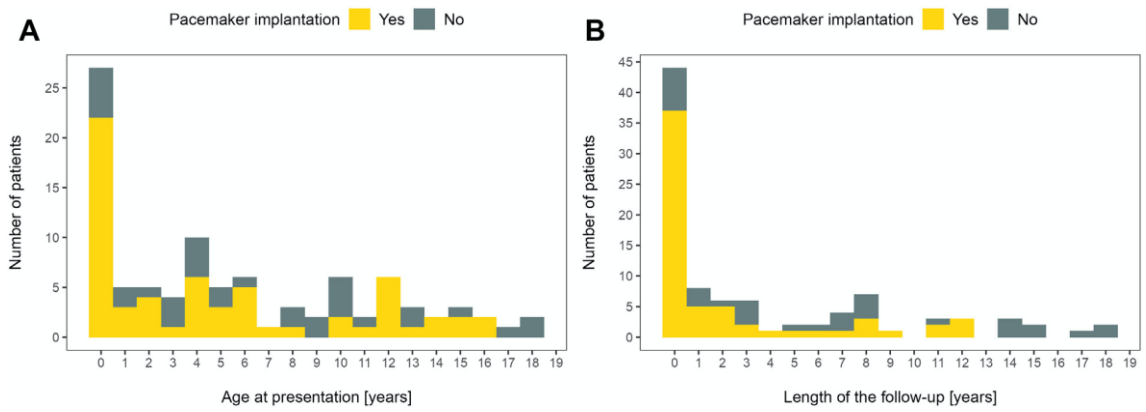
Values are n (%) or median (IQR).
LV = left ventricular; PM = permanent pacemaker.

2. Twenty-four-hour Holter recordings were available in 84 of 95 (88.4%) patients at any time before PM implantation with a median of 2.5 recordings (IQR: 1-6 recordings) per patient and missing in 11 of 85 patients who underwent urgent PM implantation because of symptomatic bradycardia. In 76 of 95 (80.0%) patients, 24-hour Holter recordings were available at presentation. All recordings were reviewed to assess the minimum heart rate, the mean 24-hour heart rate, and the maximum RR intervals. The analyzed rhythm was junctional or ventricular escape rhythm in all cases.
3. Echocardiograms were completed in 89 of 95 (93.7%) patients (median: 2.0; IQR: 1-5 per patient) before PM implantation and evaluated to acquire the LV end-diastolic diameter and shortening fraction.
4. Both Holter and echocardiograms were completed before PM implantation in 79 of 95 (83.2%) patients.

Data were expressed as absolute values (heart rate, RR intervals, and LV shortening fraction) and *z*-scores (LV end-diastolic diameter) based on published normal values.[25]

**STATISTICAL ANALYSIS.** Data were summarized as the median (IQR) for continuous variables and as absolute and relative frequencies for categoric

**FIGURE 1** Age at Presentation and Length of Follow-Up With Relation to Pacemaker Implantation




**(A)** Patients most frequently presented in the first year of life. Those presenting early required a subsequent pacemaker in the vast majority. **(B)** The majority of patients required pacemaker implantation within 1 year of presentation. See Figure 2 for survival curves of freedom from pacemaker implantation.

variables, respectively. Changes of the minimum heart rate, mean 24-hour heart rate, maximum RR intervals, LV end-diastolic diameter *z*-score, and LV shortening fraction in function of patients' age were modeled using linear mixed-effect regression models with intrapatient variability as the random factor. Relationships between the LV end-diastolic diameter and the LV shortening fraction and the mean 24-hour heart rate were explored using linear regression. The probability of freedom from PM implantation was evaluated by the log-rank test and subsequently illustrated by Kaplan-Meier curves. Predictors of PM implantation were analyzed in patients with an interval >30 days between the first presentation and PM implantation or the end of follow-up, respectively. The Cox proportional hazards regression model was used with the following independent variables: sex, age at first examination, minimum heart rate, mean 24-hour heart rate, maximum RR intervals, RR ratio (defined as the maximum RR interval divided by the mean RR interval), LV end-diastolic diameter *z*-score, and LV shortening fraction. The receiver-operating characteristic (ROC) was constructed based on the original data. The value of the mean heart rate at study entry was considered as a "screening test" variable, with possible thresholds ranging from minimum (31.5 beats/min) to maximum (81.5 beats/min) values that appeared in the set. The outcome was survival free from PM implantation between 1 month and 5 years after the initial presentation. Library pROC[26] was used for the ROC curve data calculation. A value of $P \leq 0.05$ was regarded as statistically significant. Statistical language and environment R software (version 4.0.2, R Foundation for Statistical Computing) was used throughout the analysis.

## RESULTS

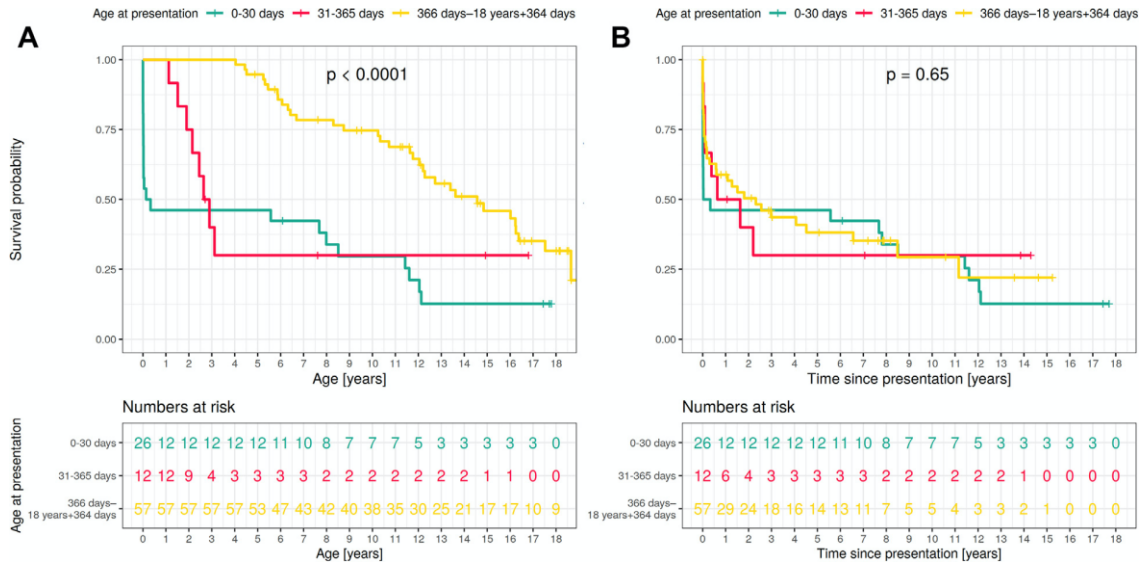
**PRESENTATION CHARACTERISTICS.** Using age-specific criteria,[27] the QRS complex duration was normal (junctional escape rhythm) in 64 of 95 (67.4%), prolonged (ventricular escape rhythm) in 14 of 95 (14.7 %), and unknown in the remaining 17 of 95 (17.9%) patients at the time of the first presentation. There was no significant difference in the presentation heart rate (24-hour Holter minimum and mean) between patients presenting with junctional or ventricular escape rhythm. No change from junctional

**TABLE 2** Indications for PM Implantation

| | |
|---|---|
| Syncope | 3 |
| Exercise intolerance | 13 |
| Ventricular dysfunction | 16 |
| Heart failure | 5 |
| Ventricular rate <55 beats/min in neonates and infants | 12 |
| Sudden pauses >2-3× preceding cycle length during ventricular escape rhythm | 5 |
| Mean daytime heart rate <50 beats/min | 22 |
| Wide QRS complex | 14 |
| Complex ventricular ectopy | 0 |

Values are n.

**FIGURE 2** **Probability of Freedom From Pacemaker Implantation**




Patients are divided into 3 groups according to presentation age. **(A)** The probability of freedom from pacemaker implantation according to age. **(B)** The probability of freedom from pacemaker implantation according to the time elapsed since presentation.

escape rhythm to ventricular escape rhythm was observed in any of the patients throughout follow-up. Eighteen (19.0%) patients were diagnosed in utero, and maternal antibody status was known in 34 of 95 patients (35.8%, positive in 27/34) (Table 1).

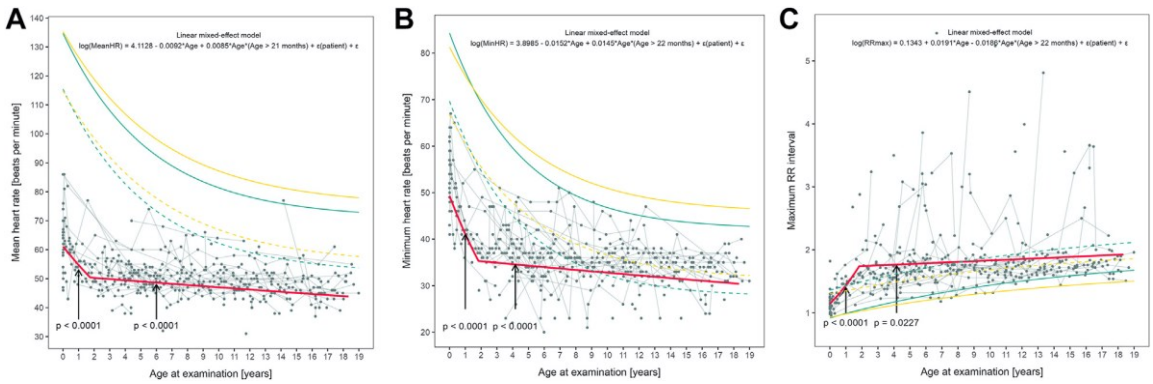
**SURVIVAL AND FREEDOM FROM PM IMPLANTATION.** None of the patients died during the study period. PM indication criteria were reached in 62 of 95 (65.3%) patients during follow-up (Figures 1A and 1B). PM indication was based on the presence of symptoms in 28 of 62 (45.2%) patients or the presence of elective rhythm criteria for PM implantation based on international guidelines and recommendations[1,10,11,18-23] available at the time of indication (34 of 62 patients, 54.8%) (Table 2). Only 1 patient experienced syncope before PM implantation during follow-up after the first presentation. The last Holter recording before the syncope revealed a mean 24-hour heart rate below the 25th percentile of the patient group, placing this patient into the high-risk group for subsequent PM implantation as analyzed later.

PM implantation was performed at a median age of 6.19 years (IQR: 1.96-11.96 years); 29 of 62 (46.8%) patients received PM within 1 month after presentation. The overall probability of freedom from PM implantation was 54.1%, 43.0%, 40.3%, 29.6%, and 18.2% at 1, 3, 5, 10, and 18 years after presentation. About 40% of patients presenting as neonates received PM within the first month of life, whereas in patients presenting at >1 year of life, freedom from PM decreased gradually throughout childhood (Figure 2A). However, in all age groups, there was a significant number of patients receiving PM early (within 6 months) after presentation (Figure 2B).

**HEART RATE PROFILE.** Absolute values of the mean and minimum 24-hour heart rate and maximum 24-hour RR intervals had a nonlinear correlation with age ($P < 0.0001$ for all) with the maximum progression of bradycardia during the first 2 years of life (Figures 3A to 3C). The median value of the mean 24-hour heart rate at presentation was 51.5 beats/min (IQR: 46.0-57.0 beats/min).

**LV SIZE AND FUNCTION.** The LV end-diastolic diameter showed a significant increase during the first 2 years and then a slower yet also significant decrease until reaching adulthood (Figure 4A). There was no change in the LV shortening fraction with age (Figure 4B). The majority of patients had preserved LV systolic function (LV shortening fraction ≥0.28)[28] throughout the follow-up with subnormal values being noted at any time in 21 of 89 (23.6%) patients with

**FIGURE 3** Heart Rate Profile in Nonsurgical Complete Atrioventricular Block in Children Compared With Healthy Population

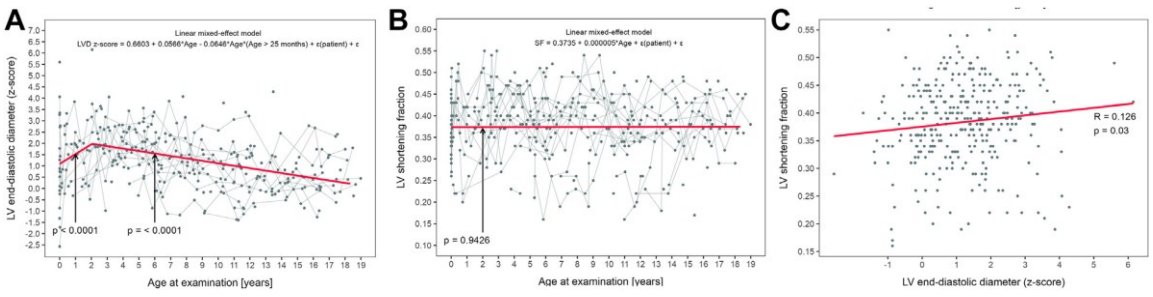



**(A)** The mean 24-hour heart rate. **(B)** The minimum 24-hour heart rate. **(C)** The maximum 24-hour RR interval. All parameters show a nonlinear correlation with age with a more rapid progression of bradycardia during the first 2 years of life followed by a slower rate profile decline. The **red line** and **gray points** reflect the patient cohort. The **yellow lines** (females) and **green lines** (males) show the data of a healthy population as derived from the study by Salameh et al.[29] **Full line** = mean; **dashed line** = 5th percentile in **A** and **B** and the 95th percentile in **C**.

available data. The LV shortening fraction increased slightly with the degree of LV dilation (Figure 4C). None of the patients developed moderate or severe mitral regurgitation during follow-up. The indexed LV end-diastolic dimension showed a significant decrease with an increasing mean 24-hour heart rate regardless of age (Figure 5).

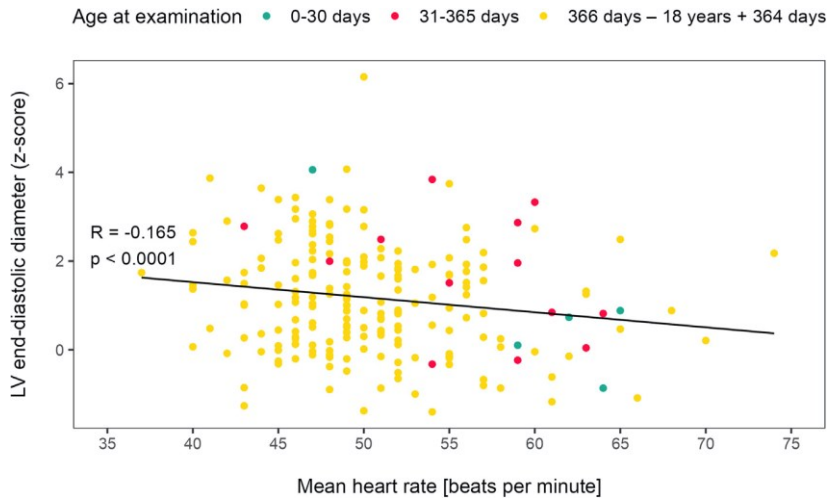
**PREDICTORS OF PROBABILITY OF PM IMPLANTATION.** Omitting patients requiring early PM implantation within 30 days after presentation (29 of 95 patients) and patients missing 24-hour heart rate monitoring data at presentation yielded a group of 53 patients for further evaluation. In these patients, the probability of freedom from PM implantation tended to differ by quartiles of the mean 24-hour heart rate at presentation (median: 53.0 beats/min; IQR: 47.0-58.0 beats/min) regardless of presentation age (Figure 6A). The mean 24-hour heart rate at presentation was the only significant univariate predictor of PM implanted >30 days after the first presentation regardless of presentation age with an HR of 0.938 per 1-beat/min increase. Other parameters at presentation such as the minimum heart rate, maximum RR interval, or LV

**FIGURE 4** LV Size and Function in Non-surgical Complete Atrioventricular Block in Children



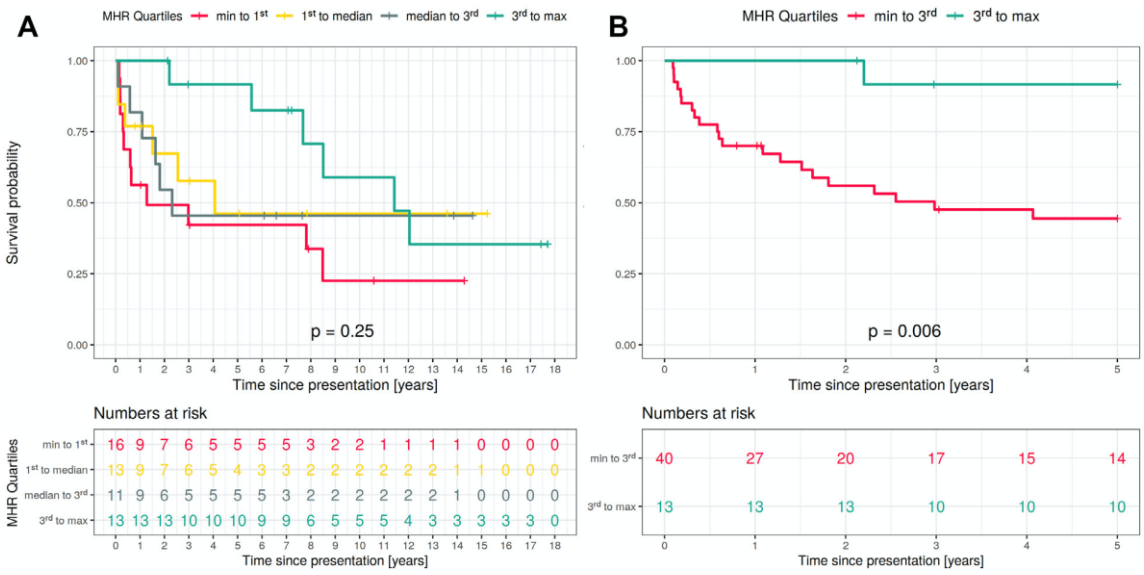

**(A)** The indexed left ventricular (LV) end-diastolic dimension significantly increased during the first 2 years of life followed by a slower yet significant decrease. **(B)** The LV shortening fraction was stable over time and stayed within normal limits in the majority of patients. **(C)** The LV shortening fraction increased slightly, with the *z*-score of the LV end-diastolic dimension potentially reflecting a Frank-Starling relationship between preload and contractility.

**FIGURE 5** **Relationship Between *z* Score of the LV End-Diastolic Dimension and Mean 24-Hour Heart Rate**




A significant increase of the left ventricular (LV) end-diastolic dimension with a decreasing mean 24-hour heart rate (Holter and echocardiography <30 days apart) reflects physiological adaptation to bradycardia.

**FIGURE 6** **Influence of Mean Heart Rate at Presentation on the Probability of Freedom From Pacemaker Implantation**




**(A)** The patient cohort is divided into quartiles of the mean 24-hour heart rate at presentation. Freedom from pacemaker therapy tends to differ by the mean 24-hour heart rate. **(B)** Patients with a mean 24-hour heart rate at presentation in the fourth quartile (>58 beats/min) vs the rest of the group observed for up to 5 years and then censored. A mean 24-hour heart rate >58 beats/min at presentation predicts high freedom from pacemaker implantation within the subsequent 5 years. MHR = mean heart rate.

**TABLE 3 Univariate Analysis of Risk Factors for Pacemaker Implanted >30 Days After First Presentation**

| | HR | 95% CI | *P* Value |
|---|---|---|---|
| Gender (male vs female) | 1.328 | 0.677-2.606 | 0.412 |
| Age at presentation, y | 1.003 | 0.997-1.009 | 0.382 |
| Minimum heart rate at presentation, beats/min | 0.968 | 0.934-1.002 | 0.060 |
| Mean 24-hour heart rate at presentation, beats/min | 0.938 | 0.894-0.983 | 0.003 |
| Maximum RR interval at presentation | 1.406 | 0.905-2.184 | 0.149 |
| RR ratio at presentation | 2.384 | 0.947-6.000 | 0.091 |
| LV end-diastolic diameter *z*-score at presentation | 1.056 | 0.874-1.277 | 0.578 |
| LV shortening fraction at presentation | 0.674 | 0.013-35.092 | 0.845 |

LV = left ventricular; RR ratio = maximum RR interval divided by mean RR interval.

size and function did not predict PM implantation (Table 3).

Patients presenting with a mean 24-hour heart rate >58 beats/min (>75th percentile) had a significantly higher probability of freedom from PM implantation within the subsequent 5 years compared with the rest of the group (91.7% vs 44.4%; $P = 0.006$; Figure 6B). When used as a screening test, a mean heart rate at presentation >58 beats/min has successfully detected patients who did not need PM implantation between >30 days and 5 years after presentation with a positive predictive value of 92.3% and the area under the ROC curve of 0.75 (Table 4, Figure 7). On the contrary, 95.5% of patients undergoing PM implantation within this interval had a mean heart rate at presentation ≤58 beats/min (specificity).

**PHYSICAL DEVELOPMENT OF PATIENTS WITH CAVB.** Patients with CAVB did not show significant deviation in growth, weight gain, or body mass index compared with normal national data[24] (Figure 8).

**TABLE 4 Sensitivity and Specificity of Mean 24-Hour Heart Rate at Presentation >58 Beats/Min (>75th Percentile) for Freedom From PM Implantation Between >30 Days and 5 Years After Presentation**

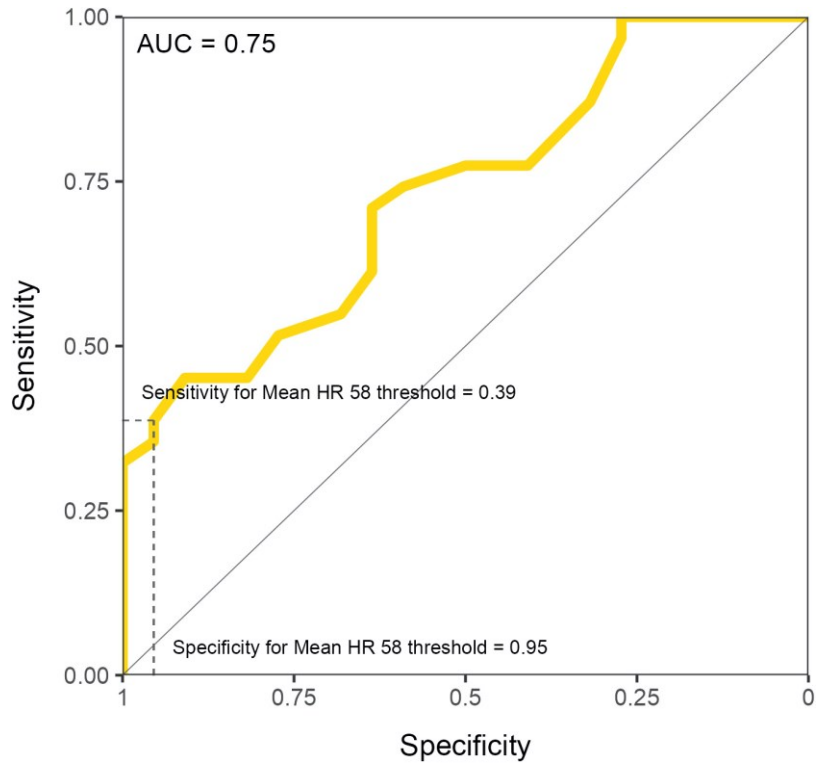
| | Definition | N | % |
|---|---|---|---|
| True positive | >58 beats/min, PM− | 12 | (22.6) |
| False positive | >58 beats/min, PM+ | 1 | (1.9) |
| True negative | ≤58 beats/min, PM+ | 21 | (39.6) |
| False negative | ≤58 beats/min, PM− | 19 | (35.9) |
| Total | | 53 | (100.0) |
| Sensitivity | | | (38.71) |
| Specificity | | | (95.45) |
| Positive predictive value | | | (92.3) |
| Negative predictive value | | | (52.5) |
| Total predictive value | | | (62.3) |

## DISCUSSION

This study describes the natural history of patients with nonsurgical CAVB in the era of guideline-driven PM indication and shows that patients with a mean 24-hour heart rate >58 beats/min at presentation were highly likely to be free from PM implantation for the subsequent 5 years. Additionally, the age-dependent heart rate profile, LV metrics, and physical development before eventual PM implantation is presented in the context of normal population values. These detailed data add to the still partially unexplored natural history of nonsurgical CAVB in children. The clinician may be reassured by good tolerance of bradycardia without signs of progressive LV remodeling and normal physical development of children with nonpaced CAVB before reaching PM indication criteria. Our study shows the detailed progression of bradycardia, which is fastest in the first 2 years of life followed by a slow and steady heart rate decrease during the rest of childhood and adolescence. This is in agreement with a previous report by Michaëlsson et al,[3] and heart rate development is similar to the published normal limits for junctional escape rhythm.[19]

Patients in our cohort showed an increasing LV size to compensate for the low heart rate and increasing metabolic demands during the first 2 years of life. The later in life LV size shows a linear decrease, likely reflecting the gradual convergence of the mean 24-hour heart rate in CAVB patients with the mean 24-hour heart rate range of the healthy population,[29] resulting in a decreasing need for cardiac adaptation. The LV systolic function stayed within normal limits in the majority of patients and showed a slight increase with increasing LV size, potentially reflecting a physiologic Frank-Starling relationship between preload and contractility. None of the patients developed dilated cardiomyopathy, which is in agreement with previously published longitudinal echocardiographic data in children with CAVB.[30] Worsening of LV function occurs mainly in the context of PM implantation,[9] and increasing evidence shows the important role of pacemaker-induced cardiomyopathy in the development of LV dysfunction in children with CAVB.[6,31,32] Well-preserved and stable LV function before PM implantation is a proof of good tolerance of bradycardia in young patients with an otherwise normal heart. Thus, progressive LV dilation or worsening of LV function is very unlikely to be an indication for PM implantation.

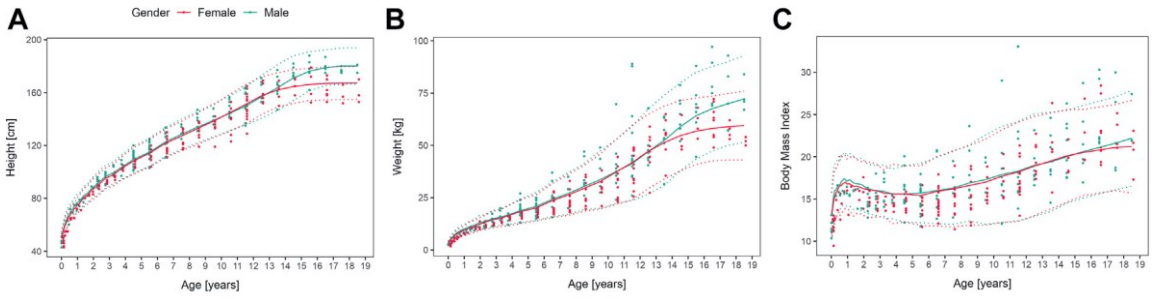
**FIGURE 7** Sensitivity and Specificity of Mean 24-Hour Heart Rate at Presentation for Freedom From Pacemaker Implantation




A mean heart rate (HR) at presentation >58 beats/min shows 95% specificity and 39% sensitivity for freedom from pacemaker implantation between >30 days and 5 years after presentation. AUC = area under the curve.

The PM implantation rate in our study agrees with data from Jaeggi et al[13] showing early PM implantation in patients with congenital CAVB presenting in the fetal and neonatal period and a low percentage of freedom from PM implantation while reaching adolescence and adulthood. Several mainly older reports[1,3,13,33] showed that a low heart rate and sudden pauses in ventricular rhythm are likely to be risk factors for syncope and sudden death in young patients with nonsurgical CAVB. Karpawich et al[34] reported that careful evaluation of the ventricular rate at rest may be an effective means of differentiating patients at risk of syncope. Those reports fueled the definition of rhythm-based criteria for elective PM implantation in asymptomatic children. With the availability of PM therapy even for the youngest children, the evaluation of the natural history of nonsurgical CAVB became difficult. Our report is 1 of few currently available studies examining the natural course of CAVB until PM implantation as indicated using the accepted recommendations and guidelines[1,10,11,18-23] available during the study period. It helps to assess the probability of need for PM implantation in the midterm future based on the heart rate profile at the first presentation. The mean heart rate at presentation as obtained from 24-hour Holter recordings of >58 beats/min differentiated a group with a high freedom from PM implantation within the subsequent 5 years with a positive predictive value of 92.3% regardless of age or the respective indication criterion the patients may have reached. This may allow for better patient counseling and individual follow-up including frequency adjustment of serial Holter monitoring. Also, the presented data reassure the safety of the currently used PM implantation guidelines in showing no mortality and a low

**FIGURE 8** **Physical Development of Patients With Complete Atrioventricular Block Compared With Normal Population**




The development of **(A)** height, **(B)** weight, and **(C)** body mass index. The points display individual patients. The **lines** display the mean and 95% confidence limits (±1.96 SD) of the normal population and reflect normal physical development.

incidence of syncope (1/95 patients) in the studied cohort before reaching PM indication, thus indirectly implying high sensitivity to depict patients at risk. However, our study cannot answer the question regarding the false positivity of the PM indication criteria used and whether PM implantation could potentially be deferred without increased risk in a subset of the paced patients.

A recent report by Weinreb et al[35] showed a higher mortality in a pediatric cohort of similar size, which is in contrast to our findings. However, the composite primary endpoint in the study by Weinreb et al[35] was different from ours including death, heart failure, and/or cardiomyopathy and cardiac resynchronization therapy. Thus, as opposed to our study, their patients were followed beyond PM implantation, and only 2 of the 7 deceased patients died before PM therapy was started. Applying similar endpoint criteria as in our report, their mortality rate would be much lower and closer to our outcome.

**STUDY LIMITATIONS.** This study has several limitations inherent to the character of the studied population. Importantly, the number of patients who underwent PM implantation immediately after presentation did not allow for the evaluation of the natural course of CAVB. On the other hand, a sufficient number of patients were followed for a substantial amount of time (349 patient-years), allowing for a meaningful analysis.

A considerable number of guidelines and recommendations were published and used for the indication of PM implantation during the study period.[1,10,11,18-23] Although some minor changes in guidelines and recommendations have been made over time, they have not had a major influence on the PM indication habits in our cohort.

The study has also not assessed the association of PM technology changes occurring during the study with the likelihood of PM implantation. It cannot be excluded that the burden of PM indication might have decreased over time because of improvements in PM survival as documented in our previously published study.[7]

Maternal antibody status was not known in the majority of the patients. The presence of maternal antibodies is associated with early (fetal or neonatal) presentation of patients with CAVB and early PM implantation,[13] whereas in patients without antibodies, PM implantation could often be deferred until later life.[36] The distribution of age at presentation in our cohort is similar to other studies describing patients with spontaneous CAVB presenting before the age of 15 years.[14] Thus, we may reasonably presume that the percentage of patients with autoimmune CAVB in our cohort may also be similar (ie, around 50%).

Genetic background regarding inherited conduction disorders linked to genetic variants in the ion channel genes *SCN5A*, *SCN1B*, *SCN10A*, *TRPM4*, and *KCNK17* as well as in genes coding for cardiac connexin proteins[37-39] was not evaluated. Therefore, genetic CAVB etiology could not be included as a potential risk factor for PM implantation in the analysis either.

## CONCLUSIONS

Pediatric patients with CAVB show an age-dependent decrease in heart rate, a changing degree of LV dilation, and preserved LV function. There is no significant deviation in growth or weight gain. In patients who did not fulfill PM implantation criteria at presentation, the subsequent need for PM implantation may be predicted by the heart rate profile at presentation, defining both the low- and higher-risk groups and enabling an individualized follow-up.

## FUNDING SUPPORT AND AUTHOR DISCLOSURES

Drs Jičínský, Kubuš, Ložek, and Janoušek were supported by the Ministry of Health, Czech Republic-Conceptual Development of Research Organization, Motol University Hospital, (00064203). All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Dr Michal Jičínský, Children's Heart Centre, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, V Úvalu 84, 150 06 Prague, Czech Republic. E-mail: michal.jicinsky@fnmotol.cz.

## PERSPECTIVES

**COMPETENCY IN PATIENT CARE AND PROCEDURAL SKILLS:** CAVB is a rare disease requiring PM implantation during childhood in the majority of patients. This report helps the caregiving physicians to better understand the natural history and predict the timing of PM indication, the only available therapy in this population at the moment. It also reassures the normal physical development of the affected children as well as preserved LV function. Such information may also be crucial for patient/parental counseling.

**TRANSLATIONAL OUTLOOK:** Based on the results of this retrospective single-center study, prospective collaborative research may help confirm the utility of the mean 24-hour heart rate to predict the need and timing of PM implantation. The impact of the different etiologies of CAVB (autoimmune, genetic, and idiopathic) should be assessed to better understand their influence on the natural history. Such data might rationalize long-term patient follow-up strategies before reaching PM indication.

## REFERENCES

**1.** Michaëlsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin*. 1972;4(3):85–101.

**2.** Bordachar P, Zachary W, Ploux S, Labrousse L, Haissaguerre M, Thambo J-B. Pathophysiology, clinical course, and management of congenital complete atrioventricular block. *Heart Rhythm*. 2013;10(5):760–766.

**3.** Michaëlsson M, Riesenfeld T, Jonzon A. Natural history of congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(8):2098–2101.

**4.** Dewey RC, Capeless MA, Levy AM. Use of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify high-risk patients with congenital complete heart block. *N Engl J Med*. 1987;316(14):835–839.

**5.** Eronen M. Long-term outcome of children with complete heart block diagnosed after the newborn period. *Pediatr Cardiol*. 2001;22(2):133–137.

**6.** Van Geldorp IE, Delhaas T, Gebauer RA, et al. Impact of the permanent ventricular pacing site on left ventricular function in children: a retrospective multicentre survey. *Heart*. 2011;97(24):2051–2055.

**7.** Kubuš P, Materna O, Gebauer RA, et al. Permanent epicardial pacing in children: Long-term results and factors modifying outcome. *Europace*. 2012;14(4):509–514.

**8.** Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, et al. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):238–242.

**9.** Udink ten Cate FE, Breur JMP, Cohen MI, et al. Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(4):1129–1134.

**10.** Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(3):e6–e75.

**11.** Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281–2329.

**12.** Michaëlsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life: a prospective study. *Circulation*. 1995;92(3):442–449.

**13.** Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block: a single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(1):130–137.

**14.** Villain E, Coastedoat-Chalumeau N, Marijon E, Boudjemline Y, Piette JC, Bonnet D. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1682–1687.

**15.** Ector H, Rolies L, De Geest H. Dynamic electrocardiography and ventricular pauses of 3 seconds and more: etiology and therapeutic implications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1983;6(3):548–551.

**16.** Pinsky WW, Gillette PC, Garson A, McNamara DG. Diagnosis, management, and long-term results of patients with congenital complete atrioventricular block. *Pediatrics*. 1982;69(6):728–733.

**17.** Sholler GF, Walsh EP. Congenital complete heart block in patients without anatomic cardiac defects. *Am Heart J*. 1989;118(6):1193–1198.

**18.** Frye RL, Collins JJ, DeSanctis RW, et al. Guidelines for permanent cardiac pacemaker implantation, May 1984. A report of the Joint American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Pacemaker Implantation). *Circulation*. 1984;70(2):331A–339A.

**19.** Garson A. Arrhythmias in pediatric patients. *Med Clin North Am*. 1984;68(5):1171–1210.

**20.** Gillette PC, Garson A. Diagnosis and management of congenital complete atrioventricular block; pacemakers—indications, implantation and followup. In: Gillette PC, Garson A Jr. eds. *Pediatric Cardiac Dysrhythmias*. Grune & Stratton, Inc; 1981:394–395, 423.A.

**21.** Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: executive summary - a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(5):1175–1209.

**22.** Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report

of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2085–2105.

**23.** Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15(9):1337–1382.

**24.** Kobzová J, Vignerová J, Bláha P, Krejcovský L, Riedlová J. The 6th nationwide anthropological survey of children and adolescents in the Czech Republic in 2001. *Cent Eur J Public Health*. 2004;12(3):126–130.

**25.** Lopez L, Colan S, Stylianou M, et al. Relationship of echocardiographic *Z* scores adjusted for body surface area to age, sex, race, and ethnicity: The Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(11):e006979. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006979

**26.** Robin X, Turck N, Hainard A, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12:77.

**27.** Park M, Gunteroth W. *How to Read Pediatric ECGs*. 4th ed. Mosby; 2006.

**28.** Lai WW, Mertens LL, Cohen MS, Geva T. Echocardiography in pediatric and congenital heart disease. In: Lai WW, Mertens LL, Cohen MS, Geva T, eds. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease From Fetus to Adult*. 2nd ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2016:101. https://doi.org/10.1002/9781118742440

**29.** Salameh A, Gebauer RA, Grollmuss O, Vít P, Reich O, Janoušek J. Normal limits for heart rate as established using 24-hour ambulatory electrocardiography in children and adolescents. *Cardiol Young*. 2008;18(05):467–472.

**30.** Beaufort-Krol GCM, Schasfoort-Van Leeuwen MJM, Stienstra Y, Bink-Boelkens MTE. Longitudinal echocardiographic follow-up in children with congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(11):1339–1343.

**31.** Gebauer RA, Tomek V, Kubuš P, et al. Differential effects of the site of permanent epicardial pacing on left ventricular synchrony and function in the young: implications for lead placement. *Europace*. 2009;11(12):1654–1659.

**32.** Janoušek J, Van Geldorp IE, Krupičková S, et al. Permanent cardiac pacing in children: Choosing the optimal pacing site: a multicenter study. *Circulation*. 2013;127(5):613–623.

**33.** Molthan ME, Miller RA, Hastreiter AR, Paul MH. Congenital heart block with fatal Adams-Stokes attacks in childhood. *Pediatrics*. 1962;30(1).

**34.** Karpawich PP, Gillette PC, Garson A, Hesslein PS, Porter CB, McNamara DG. Congenital complete atrioventricular block: Clinical and electrophysiologic predictors of need for pacemaker insertion. *Am J Cardiol*. 1981;48(6):1098–1102.

**35.** Weinreb SJ, Okunowo O, Griffis H, Vetter V. Incidence of morbidity and mortality in a cohort of congenital complete heart block patients followed over 40 years. *Heart Rhythm*. 2022;19(7):1149–1155.

**36.** Baruteau AE, Fouchard S, Behaghel A, et al. Characteristics and long-term outcome of non-immune isolated atrioventricular block diagnosed in utero or early childhood: a multicentre study. *Eur Heart J*. 2012;33(5):622–629.

**37.** Baruteau A-E, Probst V, Abriel H. Inherited progressive cardiac conduction disorders. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30(1):33–39.

**38.** Makita N, Seki A, Sumitomo N, et al. A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):163–172.

**39.** Schott J, Alshinawi C, Kyndt F, et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet*. 1999;23(1):20–21.

**KEY WORDS** complete atrioventricular block, children, natural history, pacemaker

JACC: CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY VOL. ■, NO. ■, 2022
© 2022 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

IMAGES AND VIGNETTES IN CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY

# Multisite Pacing for Heart Failure Associated With Left Ventricular Apical Pacing in Congenital Heart Disease

Karel Koubský, MD, PhD,[a] Jan Kovanda, MD,[a] Miroslav Ložek, MSc,[a,b] Viktor Tomek, MD, PhD,[a] Michal Jičínský, MD,[a] Roman Gebauer, MD,[a] Peter Kubuš, MD, PhD,[a] Jan Janoušek, MD, PhD[a]

Left ventricular (LV) apical pacing (LVAP) has been shown to preserve LV function in children with complete atrioventricular (AV) block.[1,2] We present 3 pediatric patients (**Figures 1 to 3, Table 1,** Videos 1 to 4) with complex structural heart disease, morphologically left systemic ventricle, and complete AV block, in whom epicardial dual-chamber LVAP was associated with significantly decreased LV systolic function and heart failure symptoms. Coronary artery compression by preexisting pacing leads was excluded. Upgrade to cardiac resynchronization therapy (CRT) by multisite ventricular pacing directed by echocardiographic speckle tracking analysis led to variable degree of improvement in LV systolic function, reverse LV remodeling, and increase in LV contraction efficiency measured by systolic stretch fraction[3] in 2 of the 3 patients (**Table 1**).

This report demonstrates potential harm associated with LV apical pacing in selected patients with structural heart disease that has not been described previously. Upgrade to multisite CRT pacing should be considered in such cases.

## FUNDING SUPPORT AND AUTHOR DISCLOSURES

This study was supported by the Project (Ministry of Health, Czech Republic) for Conceptual Development of Research Organization, 00064203 (University Hospital Motol, Prague, Czech Republic). The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Dr Karel Koubský, Children's Heart Center, University Hospital Motol, V Úvalu 84, 150 06 Prague 5, Czech Republic. E-mail: karel.koubsky@fnmotol.cz.

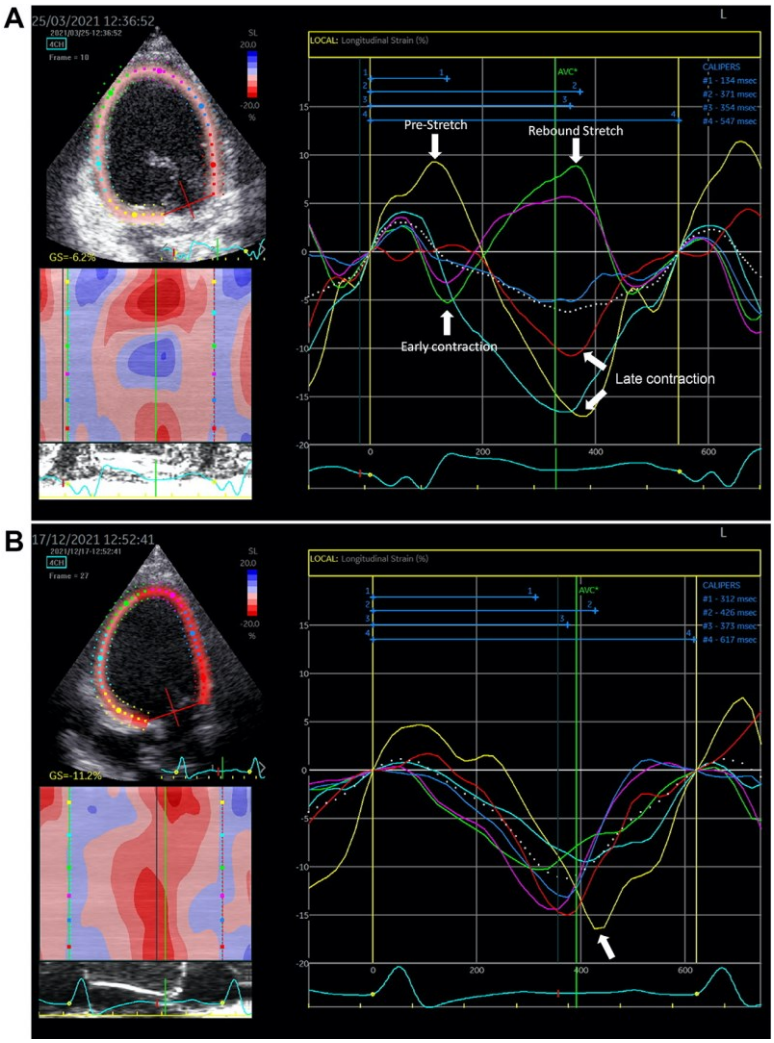
From the [a]Children's Heart Center, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic; and the [b]Department of Biomedical Informatics, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic.

The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the Author Center.

Manuscript received March 7, 2022; revised manuscript received March 15, 2022, accepted March 16, 2022.

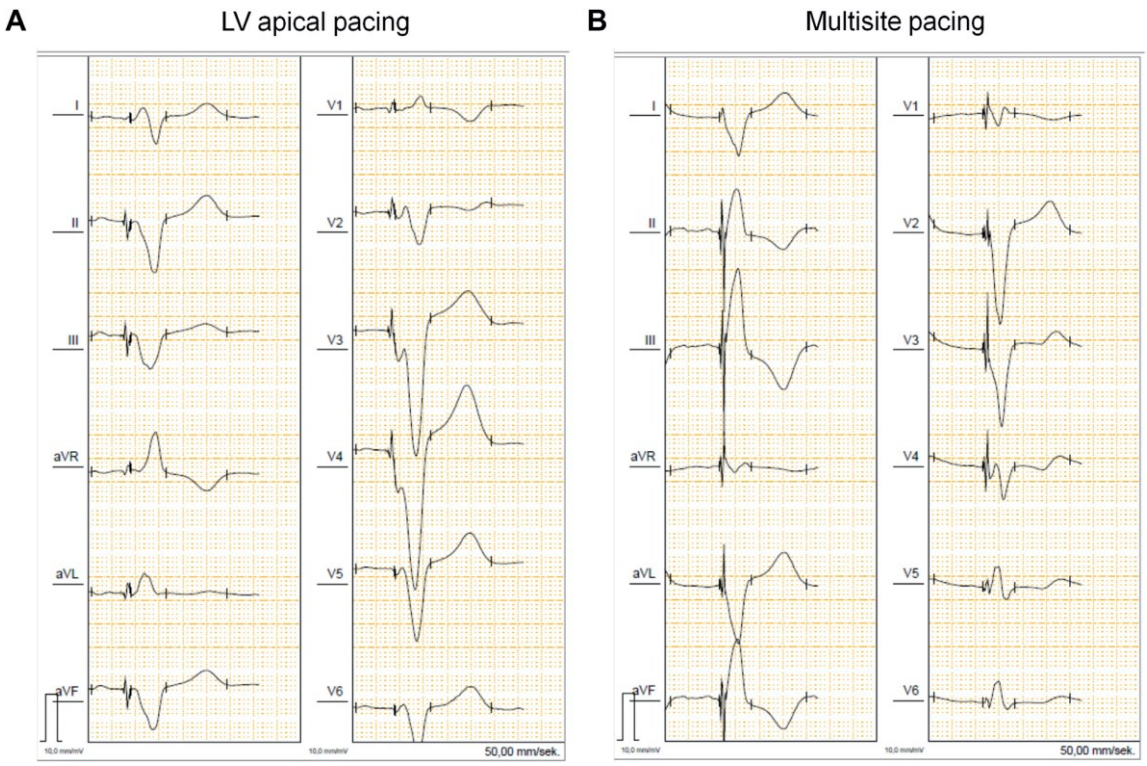
ISSN 2405-500X/$36.00 https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.03.016

**FIGURE 1** **LV Mechanical Discoordination**



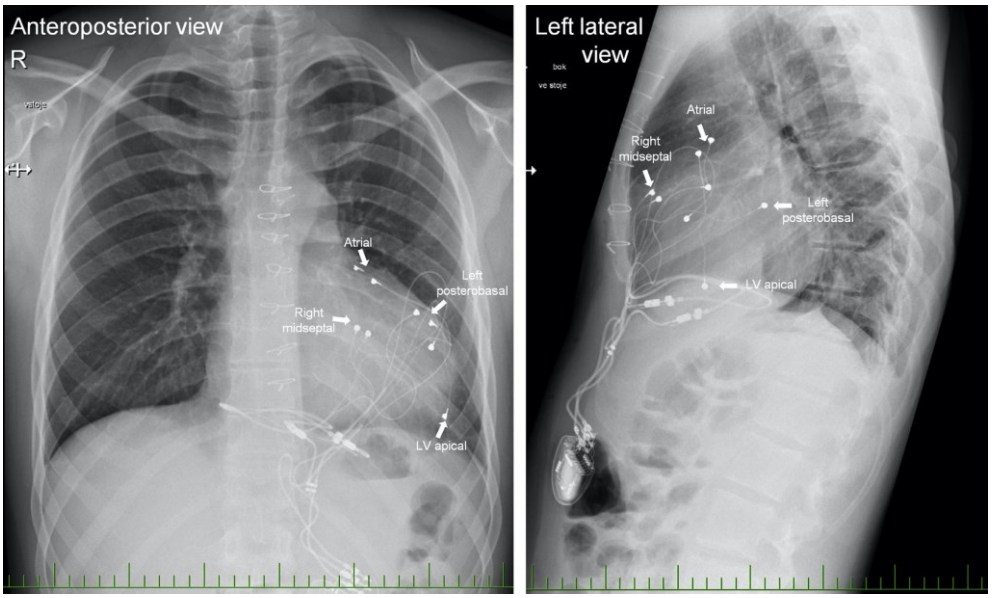

Patient 1 with tricuspid atresia and transposition of great arteries after Fontan type palliation. Age at cardiac resynchronization therapy (CRT) was 5 years. CRT led to clear echocardiographic and clinical improvement. **(A)** Before CRT. Left ventricular (LV) mechanical discoordination: Early apical contraction **(green and cyan curves)**, prestretch and late contraction in the basal septum **(yellow curve)** and free wall **(red curve)** and rebound stretch of the apical segments resembling "classic strain pattern." Peak basal contraction occurs up to 40 ms after aortic valve closure (AVC). The apical-to-basal delay is 237 ms. Such a pattern was not observed in patients with normal LV function.[2] **(B)** After CRT. LV contraction is significantly more synchronous, maximum LV apical-to-basal mechanical delay decreased to 114 ms, and "classic strain pattern" is absent. Peak contraction in the basal septum **(arrow)** is still delayed owing to absence of the midseptal right ventricle outflow tract lead.

**FIGURE 2** QRS Morphology




Patient 2 with malignant rhabdoid tumor affecting the left ventricle and mitral valve, after tumor resection and mitral valve replacement by mechanical prosthesis, suffering also from plastic bronchitis. Age at CRT was 11 years. CRT led to moderate increase in left ventricular ejection fraction and decrease in left ventricular size along with improvement of left ventricular contraction efficiency. **(A)** During left ventricular apical pacing, QRS duration is 170 ms with superior frontal plane QRS axis. **(B)** After upgrade to multisite pacing, QRS duration decreased to 140 ms and QRS frontal plane axis is inferior. Abbreviations as in Figure 1.

**FIGURE 3** **Lead Positions**




Patient 3 with tricuspid stenosis and hypoplastic right ventricle, palliated by a bidirectional cavopulmonary anastomosis resulting in a 1 and 1/2 ventricle circulation. Age at CRT was 17 years. Lead positions after upgrade to multisite pacing along with the original left ventricular apical lead are shown. A biventricular pulse generator with an adapter to bifurcate the LV pacemaker output to the 2 basal leads is used. Despite moderate shortening of the apical-to-basal mechanical delay, there was no significant improvement in LV function or clinical signs of heart failure. We hypothesize that LV dysfunction was so severe that there was little chance of improvement with multisite pacing. Alternatively, effective mechanical resynchronization was not achieved despite proper lead placement and significant QRS duration shortening. This patient was continued on maximum medical heart failure therapy. Indication for heart transplantation will be based on further clinical course. Abbreviations as in Figure 1.

**TABLE 1** Patient Data and CRT Response

| | CRT Response | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Patient # 1 | | Patient # 2 | | Patient # 3 | |
| Age at conventional pacing, yrs | 0.4 | | 8.4 | | 10.8 | |
| Age at CRT, yrs | 5.3 | | 11.6 | | 17.8 | |
| Follow-up after CRT, mo | 8.9 | | 3.9 | | 5.3 | |
| Pacing sites | LVA, LVPW | | LVA, LVPW, MRVOT | | LVA, LVPW, MRVOT | |
| | **Before** | **After** | **Before** | **After** | **Before** | **After** |
| NYHA functional class | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| NTproBNP, ng/L | 610 | 253 | N/A | 191 | 2,906 | 7,497 |
| QRS duration, ms | 130 | 110 | 170 | 140 | 180 | 120 |
| LVEDVi, ml/sqm BSA | 141 | 97 | 68 | 58 | 164 | 148 |
| LVESVi, ml/sqm BSA | 101 | 47 | 38 | 27 | 125 | 109 |
| LVEF, % | 29 | 51 | 44 | 55 | 24 | 26 |
| LV index of myocardial performance | 1.15 | 0.42 | 0.35 | 0.13 | 0.77 | 0.51 |
| LV apical to basal delay, ms | 237 | 114 | 123 | 42 | 364 | 209 |
| Aortic valve closure to latest peak basal LV strain, ms | 40 | 39 | 85 | 12 | 47 | 82 |
| LV systolic stretch fraction | 0.36 | 0.33 | 0.70 | 0.24 | 0.42 | 0.32 |
| Early LV apical contraction + LV basal pre-stretch | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Late LV basal contraction + LV apical rebound stretch | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |

BSA = body surface area; CRT = cardiac resynchronization therapy; EF = ejection fraction; LV = left ventricle; LVA = left ventricular apex; LVEDVi = indexed left ventricular end-diastolic volume; LVESVi = indexed left ventricular end-systolic volume; LVPW = left ventricular posterior basal wall; MRVOT = midseptal right ventricular outflow tract; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association.

## REFERENCES

**1.** Janoušek J, van Geldorp IE, Krupickova S, et al. Permanent cardiac pacing in children: choosing the optimal pacing site: a multicenter study. *Circulation*. 2013;127:613-623.

**2.** Kovanda J, Ložek M, Ono S, Kubuš P, Tomek V, Janoušek J. Left ventricular apical pacing in children: feasibility and long-term effect on ventricular function. *Europace*. 2020;22(2):306-313.

**3.** Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2013;305:H996-1003.

**KEY WORDS** atrioventricular block, cardiac resynchronization therapy, congenital heart disease, heart failure, pacing

**APPENDIX** For supplemental videos, please see the online version of this paper.

# Prenatální diagnostika kardiálního postižení u lupus neonatorum

**Tomek V., Gilík J., Kovanda J., Fiala K., Jičínský M.**

Dětské kardiocentrum 2. LF UK a FN Motol, Praha, přednosta prof. MUDr. Jan Janoušek, Ph.D.

## SOUHRN

Transplacentární přenos mateřských autoprotilátek anti-Ro a anti-La může vést k onemocnění srdce zahrnující atrioventrikulární blokádu a kardiomyopatii. Kompletní atrioventrikulární blokáda plodu je závažným projevem kardiálního postižení u lupus neonatorum, které může vést k rozvoji srdečního selhání a až k intrauterinnímu úmrtí plodu.
Diagnostika atrioventrikulární blokády 1. až 3. stupně je pomocí ultrazvukového vyšetření poměrně snadná. Možnosti terapeutického ovlivnění kompletní atrioventrikulární blokády jsou v prenatálním období dosud výrazně limitované. Konverze úplné formy atrioventrikulární blokády na sinusový rytmus není možná. Léčba plodů s již vzniklou kompletní blokádou pomocí glukokortikoidů (dexamethason) nepřináší prokazatelný pozitivní efekt pro plod ani pro novorozence. Nejlepší možností zábrany vzniku atrioventrikulární blokády je preventivní léčba vyžadující sledování a správnou stratifikaci vysoce rizikové skupiny těhotných, zřejmě dle přítomnosti a výše titru anti-Ro52 kDa. Atrioventrikulární blokádu 1. stupně lze stanovit echokardiografickým měřením plodů rizikových těhotných. K rozvoji atrioventrikulární blokády ale může dojít velmi rychle, a to i v průběhu několika hodin. Preventivní podání glukokortikoidů s transplacentárním přenosem může zabránit rozvoji kompletní formy, často v kombinaci s imunoglobuliny. Hydroxychlorochin je slibným lékem v prevenci kardiálního postižení u lupus neonatorum..

## KLÍČOVÁ SLOVA

**prenatální diagnóza – echokardiografie – plod – lupus neonatorum – atrioventrikulární blok**

## SUMMARY

**Tomek V, Gilík J, Kovanda J, Fiala K, Jičínský M. Prenatal diagnosis of cardiac manifestation associated with lupus neonatorum?**
Transplacentar transfer of maternal anti-Ro and/or anti-La autoantibodies may result in cardiac disease such as heart block and cardiomyopathy. Complete congenital heart block is a rare but devastating condition of cardiac Neonatal Lupus and may result in heart failure and foetal death. Complete atrioventricular block is considered to be irreversible. It seems that maternal anti-Ro levels ant presence of anti-Ro52 component predict fetuses at high risk of immune-mediated cardiac complications. Maternally administered corticosteroids may limit the progression of the 1st or the 2nd atrioventricular block. However, the transition from normal sinus rhythm to the third-degree atrioventricular rhythm may be rapid (< 24 hours). Dexamethasone given during pregnancy may achieve normalization of prolonged atrioventricular conduction time interval and averts the progression to complete heart block, often used in combination with intravenous immunoglobulin administration. In fetuses with complete AV block, the effect of steroid treatment on outcome is not proven. Hydroxychloroquine treatment during preganancy has been asscotiated with a decreased recurrence of cardiac Neonatal Lupus.

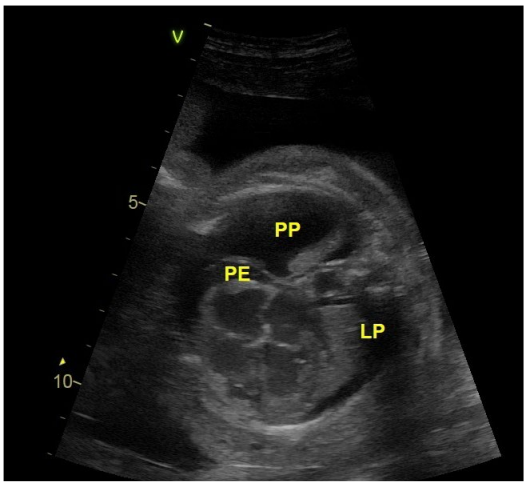
## KEY WORDS

**prenatal diagnosis – echocardiography – fetus – neonatal lupus – atrioventricular block**

*Čes. Revmatol. 2019; 27(3): 78–85*

## ÚVOD

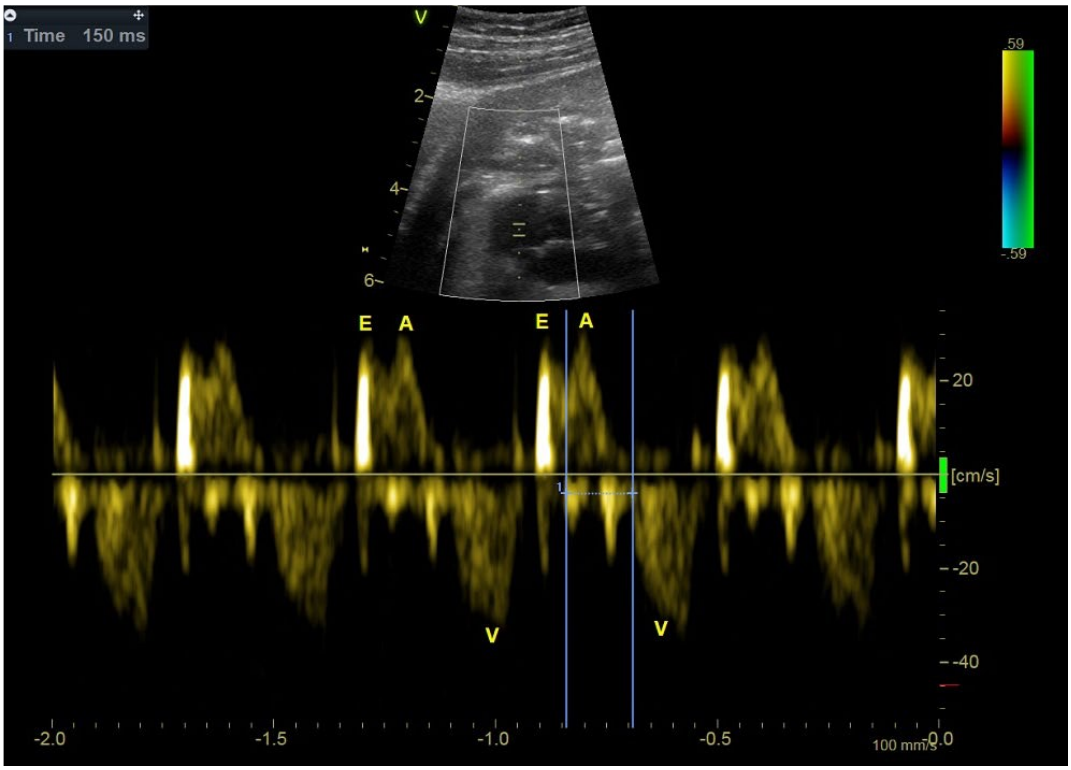
Transplacentární přenos mateřských autoprotilátek anti-Ro a anti-La může vést k onemocnění srdce zahrnující atrioventrikulární (AV) blokádu a kardiomyopatii. Kompletní AV blokáda (AVB) plodu je závažným projevem kardiálního postižení u lupus neonatorum, které může vést k rozvoji srdečního selhání a až k intrauterinnímu úmrtí plodu (1). Anti-Ro a anti-La jsou autoprotilátky proti extrahovaným nukleárním antigenům a jsou přítomné u pacientů se systémovým onemocněním (systémový lupus erythematodes – SLE, Sjögrenův syndrom a další). Tyto mateřské protilátky přestupují placentou do oběhu plodu a vyvolávají zánět v oblasti AV uzlu vedoucí k postupnému vývoji AV blokády. K té dochází typicky mezi 20. až 24. gestačním týdnem. O proběhlém zánětu v oblasti AV uzlu svědčí fibrotická přestavba uzlu u kongenitálního AVB 3. stupně (2). V kombinaci s hydropsem a níz-




**Obr. 1** Rozsáhlý hydrops u plodu s kompletní formou atrioventrikulární blokády ve 26. gestačním týdnu při tepové frekvenci 54/min
PP – pravá pleura, LP – levá pleura, P – perikard

kou komorovou frekvencí (pod 55/min) představuje vysoké riziko intrauterinního úmrtí nebo předčasného porodu (3). Ve zvláště nepříznivých případech může dojít až k progresi autoimunitně navozeného zánětu v endokardiální fibroelastózu (4, 5) a dilatační kardiomyopatii (6). Kompletní AVB se vyskytuje v 1–2 % plodů matek se séropozitivou anti-Ro, anti-La, což odpovídá incidenci 1/15 000 až 1/20 000 živě narozených dětí (7). Rizikem pro možný vývoj lupus neonatorum u plodu není jen samotná přítomnost autoprotilátek v krvi matky, ale vysoký titr anti-Ro autoprotilátek (8). Autoprotilátky anti-Ro 52 kDa mají (na rozdíl od anti-Ro 60 kDa) dominantní roli při vzniku AV blokády (9, 10).

Kompletní atrioventrikulární (AV) blokáda vede k bradykardii plodu. Srdeční frekvence při kompletní formě blokády se pohybují od 45 do 70/min. Lidský plod toleruje nízké srdeční frekvence lépe než vyšší, ale i tak může vést k srdečnímu selhání (obr. 1). Kumulativní neonatální a prenatální úmrtnost se udává mezi 10–30 % u plodů s AV blokádou (3). Hlavními rizikovými faktory úmrtí jsou: hyd-




**Obr. 2** Atrioventrikulární blokáda 1. stupně. Pulzní dopplerovské vyšetření simultánně registruje vtok a výtok z levé komory, prokazuje prodloužený mechanický atrioventrikulární interval 150 msec mezi kontrakcí síně (A) a kontrakcí komory (V).
E – fáze rychlého plnění komory

rops plodu, snížená funkce levé komory a nízké gestační stáří plodu v okamžiku diagnózy (3, 11, 12).

## DIAGNOSTIKA ATRIOVENTRIKULÁRNÍ BLOKÁDY

Atrioventrikulární blokáda se vyznačuje bradykardií plodu a vzniká na základě poruchy vedení vzruchu. Ta může být způsobena buď změněnou funkcí iontových kanálů, nebo snížením počtu buněk převodního systému na podkladě fibrotizace a degenerativních změn. K poruše vedení vzruchů může dojít na úrovni atrioventrikulárního uzlu (suprahisálně), v oblasti Hisova svazku (intrahisálně) nebo infrahisálně až ve větvení na Purkyňova vlákna. Dle míry zachování AV převodu rozlišujeme tři stupně AV blokády (AVB):

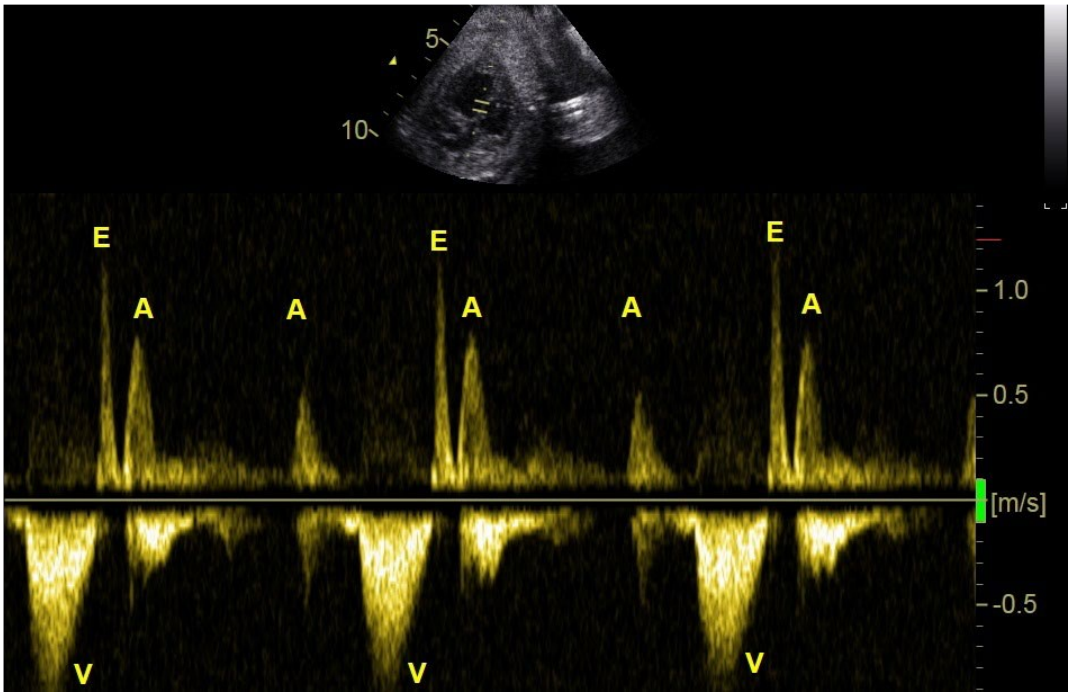
- 1. stupeň se zachovalým převodem poměrem převodu mezi síněmi a komorami 1 : 1, ale s prodloužením AV převodu (obr. 2)
- 2. stupeň, kdy některé síňové kontrakce nejsou převedeny na komory. Rozlišujeme dva typy AVB 2. stupně:
  - Wenckebachův typ, při kterém dochází k postupnému prodlužování PQ intervalu vedoucího až k výpadu AV převodu
  - Mobitz II, kdy je výpadek převodu ze síní na komory náhlý (obr. 3, 4)
- 3. stupeň je rovněž nazýván jako kompletní AV blokáda a je definován jako úplná disociace akce síní a komor. Výsledná tepová frekvence plodu je dána pouze frekvencí komor.

Diagnostika AV bloku spočívá v echokardiografickém vyšetření. Již ve 2D obraze je patrná pomalá frekvence komor při normálním sinusovém rytmu síní. Diagnózu lze ověřit dopplerovským vyšetřením nebo M-způsobem, kdy je možné simultánně registrovat kontrakci síní a komor (obr. 5).

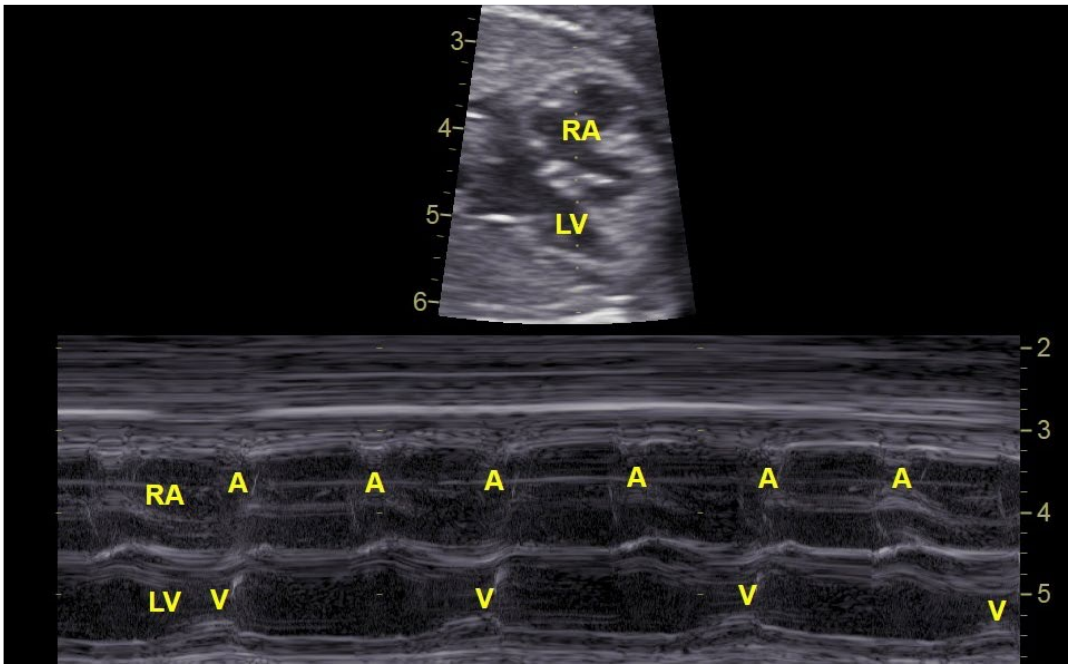
## MOŽNOSTI LÉČBY KARDIÁLNÍHO POSTIŽENÍ LUPUS NEONATORUM U PLODU

### Elektrická stimulace srdce

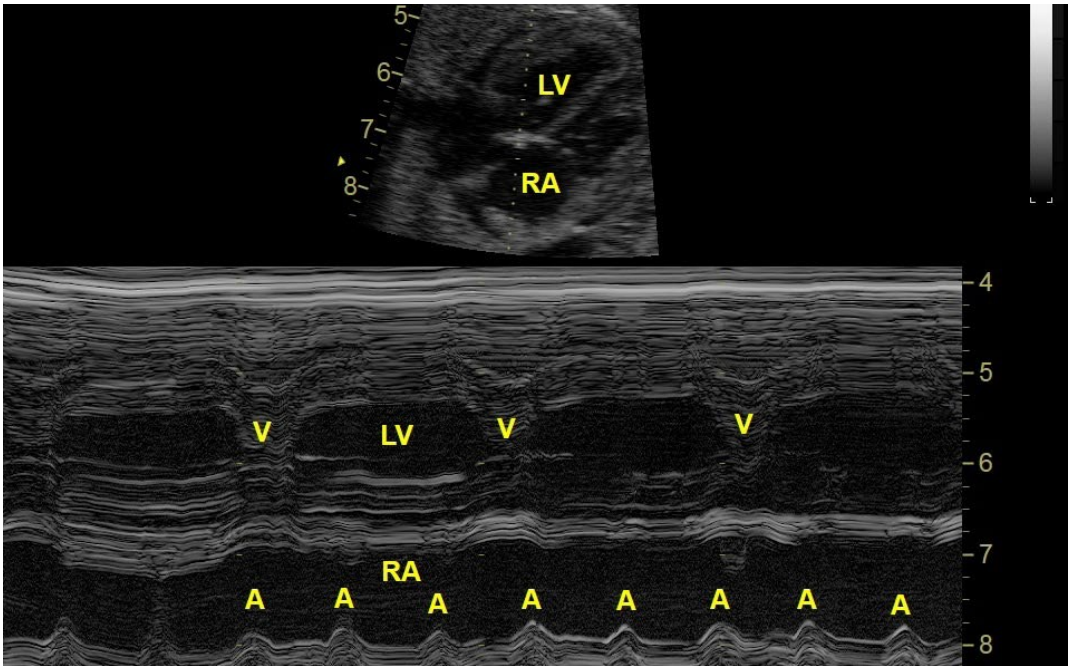
V postnatální léčbě AV blokády dominuje nefarmakologický přístup – elektrická stimulace




**Obr. 3** Atrioventrikulární blokáda 2. stupně typu Mobitz II. Na komory (V) se převádí pouze každý druhý stah síní (A); pulzní dopplerovské vyšetření při simultánním zobrazení vtoku a výtoku levé komory
E – fáze rychlého plnění komory




**Obr. 4** Atrioventrikulární blokáda 2. stupně typu Mobitz II zachycena pomocí Mmode. Na komory (V) se převádí pouze každý druhý stah síní (A).
RA – pravá síň, LV – levá komora




**Obr. 5** Kompletní atrioventrikulární blokáda u plodu registrovaná na úrovni levé komory (LV) a pravé síně (RA), echokardiografie M-způsob zobrazení detekující kontrakci síní (A) a komor (V). Pravidelný sinusový rytmus o frekvenci 120 tepů/min není převáděn na komory, které mají svoji vlastní aktivitu 62 tepů/min.

srdce. Její princip spočívá v tvorbě nadprahových elektrických impulzů vedoucích k opakovanému dráždění (stimulaci) myokardu, odkud se srdeční vzruch šíří na ostatní tkáň. Trvalá kardiostimulace je v dnešní době vyzkoušenou a plně funkční metodou, která při správném nastavení stimulačního režimu a správně zvoleném umístění stimulačních elektrod umožňuje téměř fyziologickou aktivaci srdečního svalu. Nastavení kardiostimulátoru zabezpečí nejen správnou sekvenci aktivace síní a komor, ale zachová i vhodné synchronní šíření impulzu v obou komorách, včetně možnosti tzv. biventrikulární stimulace (stimulace obou komor s nastavitelným interventrikulárním intervalem). Moderní stimulační systém dokáže adekvátně frekvenčně reagovat na metabolické změny organizmu i pomocí metabolických senzorů (mechanické vibrace při fyzické zátěži, změně pH či saturace kyslíku v centrální žíle, tlaku v pravé komoře, délce repolarizace a řadě dalších parametrů) a zabezpečit srdeční výdej dle potřeb organizmu.

**Prenatálně je elektrická stimulace srdce nemožná.** Nutnost implantace stimulačních elektrod (intravaskulárně nebo epikardiálně) s použitím pacemakeru, by teoreticky byla optimální léčebnou metodou, ale je v současné době technicky nepředstavitelná. Jedinou možností je tedy pokus o **farmakologické ovlivnění této závažné bradyarytmie.**

### Glukokortikoidy

Teoretický podklad léčby spočívá jednak v zabránění probíhajícího zánětu a fibrotizace atrioventrikulárního uzlu při prokázaném přenosu autoprotilátek od matky a zvýšení tepové frekvence plodu tak, aby se zlepšil srdeční výdej (13, 14). Podání fluoridovaných glukokortikoidů (dexamethason v dávce 4–8 mg/den) může zabránit progresi v AV blokádu 3. stupně, která je považována za ireverzibilní poškození. Byla prokázána úspěšná konverze AV blokády 2. stupně na sinusový rytmus (15). Konverze úplné AV blokády na sinusový rytmus nebyla prokazatelně dokumentována. Smysl aplikace glukokortikoidů (dexamethason 2–4 mg/den) při již kompletní AV blokádě byl spatřován v imunomodulačním efektu steroidní léčby a zabránění rozvoje autoimunitního zánětu myokardu a jeho další progresi v dilatační kardiomyopatii (14). Léčba glukokortikoidy ale musí být jasně indikována pro řadu nepříznivých důsledků pro plod, zejména pro vývoj mozku (16, 17). Předpoklad efektu transplacentární steroidní léčby se opíral především o práci Jaeggiho (18), který popsal pozitivní vliv dexamethasonu na osud plodu. Problémem této studie je však srovnání dvou rozdílných časových období – staršího bez kortikoterapie a mladšího s plody léčenými steroidy. Lze oprávněně namítnout, že mortalita novorozenců byla ovlivněna obecným zlepšením kvality péče a znevýhodnila historicky starší neléčené plody. V rámci multicentrické retrospektivní studie jsme neprokázali žádný rozdíl mezi léčenou a neléčenou skupinou plodů s již vzniklou kompletní AV blokádou (12). Naopak, těhotenství u léčených plodů bylo častěji ukončeno porodem sekcí a plody měly i nižší hmotnost, zřejmě v důsledku nižšího gestačního stáří. Ze sledovaných 175 plodů intrauterinně zemřelo deset a dalších 12 postnatálně (celková úmrtnost 13 %). Hlavním rizikovým faktorem mortality bylo gestační stáří plodu < 20 týdnů, frekvence komor < 50 tepů/min a snížená funkce levé komory. Při znalosti nežádoucích účinků glukokortikoidů na lidský plod, jejich neefektivní podávání při již vzniklé ireverzibilní AV blokádě, by mělo být podávání kortikoidů limitováno pouze na případy AV blokády 1. a 2. stupně.

### Betamimetika

Osud těhotenství by mohlo zlepšit při poklesu srdeční frekvence podání β-sympatomimetik – terbutalinu nebo salbutamolu (13). Jejich použití pro zvýšení tepové frekvence plodu má opodstatnění ve zjištění, že nízké tepové frekvence < 55/min jsou spojeny s vysokým rizikem kardiální dekompenzace při nízkém srdečním výdeji. Jejich pozitivní efekt byl opakovaně prokázán. Ani tato léčba ale nedokáže vždy zajistit úpravu či prevenci srdečního selhání. Navíc často dochází po iniciálním zvýšení tepové frekvence k jeho opakovanému poklesu. Betamimetika mohou být v těhotenství špatně tolerována a výskyt palpitací, anxiozity či bolestí hlavy je častý.

### Imunoabsorpce

Další možnou léčbou je extrakorporální imunoadsorpce. Cílem je selektivní odstranění imunoglobulinů G. Tato metoda byla úspěšně využita dosud jen na malých souborech a při kombinované léčbě (19). Její efekt je navíc pouze dočasný, při již vzniklé kompletní blokádě její benefit prokázán nebyl. Větší soubory efekt v zábraně vzniku kompletní AV blokády nijak neprokázaly (20).

### Imunoglobuliny

Ani podávání imunoglobulinů matce nemá jednoznačně pozitivní efekt na osud plodů postižených neonatálním lupusem (21, 22). Role imunoglobulinů byla u plodu prokázána v ovlivnění kardiomyopatie, resp. „karditidy“, na obdobném mechanismu, jako je tomu při léčbě postnatální myokarditidy (21). AV blokádu imunoglobuliny ovlivnit nedokážou (23).

I když nedojde k úmrtí plodu, má novorozenec s kompletním AV blokem vysoké riziko implantace kardiostimulátoru (24) se všemi negativními důsledky (sternotomie s našitím epikardiálních elektrod, opakované výměny generátoru pacemakeru, riziko vývoje dilatační kardiomyopatie na podkladě proběhlé myokariditidy nebo indukované pacemakerem).

## PREVENTIVNÍ LÉČBA

Úvahy o prevenci AV blokády se opírají o dokumentovanou konverzi neúplné formy blokády na sinusový rytmus (15). Aplikace kortikoidů matce může zvrátit progresi AV bloku 1. a 2. stupně ke kompletní formě, která je již ireverzibilní. Regrese kompletní AV blokády není spolehlivě prokázaná. Logicky správnou cestou by byla detekce plodů s AVB 1. stupně, kdy je prodloužený, ale stále zachovalý přenos vzruchu ze síní na komory. Vysoký výskyt (až 33 %) plodů s prodlouženým PQ intervalem séropozitivních matek byl dokumentován v jediném souboru (26), v dalších studiích nebyl potvrzen (27, 28). Z těchto studií navíc vyplývá, že fetální prodloužení PQ intervalu nepredikuje progresivní AV blokádu, a doklady o postupném rozvoji blokády jsou stále pouze předmětem ojedinělých kazuistik.
Na základě zkušeností a literárních údajů o zvýšeném riziku kompletní AV blokády u dalšího plodu (3, 6) jsme se rozhodli pro preventivní podávání transplacentárních glukokortikoidů u těhotných, které již v předchozí graviditě měly záchyt této arytmie. Postupovali jsme dle doporučení o léčebné dávce dexamethasonu (18). Tento postup jsme použili dosud celkem u 12 těhotných. Doufali jsme, že preventivní podání dexamethasonu jednoznačně zabrání vzniku AV blokády – již proto, že podobné léčebné schéma prokazatelně zastavilo rozvoj již probíhající nemoci (15, 26). Negativní zkušeností však bylo, že u 2/12 těhotných došlo k rychlé progresi AV bloku 3. stupně navzdory terapeutickým dávkám transplacentárně pronikajících gulokortikoidů. To poukazuje jednak na zjevně velikou agresivitu autoprotilátek, namířených proti AV uzlu, ale i na skutečnosti, že efektivita protizánětlivého účinku kortikoidů je značně omezená.
Nejlepší možnou prevencí kardiální postižení u lupus neonatorum plodu je zjevně efektivní léčba těhotné se systémovým onemocněním (29). Velmi slibným lékem v prevenci postižení plodu je hydroxychlorochin (Plaquenil), jak naznačily již pokusy na *in vitro* modelech. Limitované studie prokazují, že právě podávání léku používaného při léčbě malárie může snížit riziko vzniku AV blokády u plodu (30, 31).

## DISPENZARIZACE TĚHOTNÉ

Bylo prokázáno, že hlavním rizikovým faktorem při vzniku AV blokády plodu je výše titru anti-Ro autoprotilátek, zejména anti-Ro 52 kDa. Jejich střední či významné zvýšení bylo signifikatně spojeno s vyšším rizikem AV blokády, nezávisle na titru anti-La autoprotilátek (8). Je tedy zřejmé, že právě tyto těhotné by měly být zvláště pečlivě sledovány.
Řada kazuistik a vlastní zkušenost ale jasně demonstrují, že k rozvoji kompletní AV blokády může dojít velmi rychle i za < 24 hodin (32). Z tohoto pohledu je frekvence sledování těhotných značně diskutabilní. Možným přístupem je domácí monitoring. Při něm si těhotná sama pomocí dopplerovského přístroje minimálně 2krát denně monitoruje srdeční frekvenci plodu. Při její nepravidelnosti či frekvenci mimo fyziologický limit je těhotná neprodleně vyšetřena a při průkazu AV blokády 1. nebo 2. stupně zahájena léčba kortikoidy a imunoglobuliny. Výsledky jsou velmi slibné, ale ani tak nedošlo k zábraně vzniku kompletní AV blokády u všech plodů (33).

## VLASTNÍ ZKUŠENOSTI

V Dětském kardiocentru bylo v období 2001–2016 vyšetřeno a sledováno celkem 24 plodů s kompletní AV blokádou. Průměrná tepová frekvence v okamžiku diagnózy byla 58 ± 9,4 tepů/min. Diagnóza byla stanovena mezi 19. a 32. týdnem (medián 21 týdnů). Anti-Ro autoprotilátky byly přítomny u 18 z nich (75 %). Známky srdečního selhání byly přítomny u 15 z 24 plodů s AVB 3. stupně. Jedno těhotenství bylo ukončeno na základě přání rodičů a dva plody odumřely při rozsáhlém hydropsu. Dvacet jedna plodů bylo řádně porozeno v termínu, 15 vyžadovalo implantaci kardiostimulátoru v různém věku (1 den – 2 roky, medián 2 týdny).
V uvedeném období bylo vyšetřeno celkem 127 dalších těhotných, které byly poslány k vyšetření s pozitivními autoprotilátkami (dle posledního vyšetření). AV blokáda 1. stupně byla diagnostikována u deseti z nich, 6/10 bylo léčeno dexamethasonem, k dalšímu rozvoji AV blokády nedošlo. Kompletní AV blokáda se rozvinula u tří těhotných, pouze u jednoho plodu byl zjištěn při iniciálním vyšetření AV blok 1. stupně. Dva z nich byly vzhledem k AV blokádě u předchozího plodu preventivně neúspěšně léčeny dexamethasonem.

## ZÁVĚR

Kardiální postižení u lupus neonatorum plodů je vzácné, ale může vést při kompletní AV blokádě

k intrauterinnímu srdečnímu selhání a úmrtí. Léčba kompletní AV blokády u plodu neexistuje. Při prevenci je důležitá stratifikace rizika těhotných, kde důležitou roli hraje výše titru anti-Ro52 autoprotilátek. Ani preventivní podání kortikoidů a/nebo imunoglobulinů nemusí zastavit rozvoj lupus neonatorum u plodu. Podávání hydroxychlorochinu v těhotenství může významně snížit riziko vzniku atrioventrikulárního bloku u plodu.

*Podpořeno MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.*

**Konflikt zájmů:** žádný.

## Literatura

*1.* **Hubsher O, Batista N, Rivero S, et al.** Clinical and serological identification of 2 forms of complete heart block in children. J Rheumatol 1995; 22: 1352–1355.

*2.* **Ho YS, Esscher E, Anderson RH, et al.** Anatomy of congenital complete heart block and relation to maternal anti-Ro antibodies. Am J Cardiol 1986; 58: 291–294.

*3.* **Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al.** Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from the national lupus registry. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1658–1666.

*4.* **Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, et al.** Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. J Am Coll Cardiol 2002; 40(4): 796–802.

*5.* **Lynne EN, Silverman ED, Taylor GP, et al.** Maternal anti--Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroeastosis. Circulation 2002; 105: 843–848.

*6.* **Mofors J, Eliasson H, Ambrosi A, et al.** Comorbidity and long-term outcome in patients with congenital heart block and their siblings exposed to Roo/SSA autoantibodies in utero. Ann Rheum Dis 2019; 75: 595–703.

*7.* **van Bergen AH, Cuneo BF, Davis N.** Prospective echocardiographic evaluation of atrioventricular conduction in fetuses with maternal Sjogren´s antibodies. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1014–1018.

*8.* **Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, et al.** The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythmematosus. J Am Coll Cardiol 2010; 24: 2778–2784.

*9.* **Salomonsson S, Dzikaite V, Zeffer E, et al.** A population-based investigation of the autoantibody profile in mothers of children with atrioventricular block. Scand J Immunol 2011; 74: 511–517.

*10.* **Anami A, Fukushima K, Takasaki Y, et al.** The predictive value of anti-SS-A antibodies titration in pregnant women with fetal congenital heart block. Mod Rheumatol 2013; 23: 653–658.

*11.* **Berg C, Geipel A, Kohl T, et al.** Atrioventricular block detected in fetal life: associated anomalies and potential prognostic markers. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 26: 4 –15.

*12.* **Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, et al.** Isolated atrioventricular block in the fetus: A retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. Circulation 2011; 124 (18): 1919–1926.

*13.* **Custodeat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D, Piette JC.** Questions about dexamethason use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. Ann Rheum Dis 2003; 62: 1010–1012.

*14.* **Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, et al.** Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1360–1366.

*15.* **Mevorach D, Elchalal U, Rein AJ.** Prevention of complete heart block in children of mothers with anti-SSA/Ro and anit-SSB/La autoantibodies: detection and treatment of first degree atrioventricular block. Curr Opin Rheumatol 2009; 21(5): 478–482.

*16.* **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(2): 289–296.

*17.* **Rademaker KJ, de Vries WB.** Long-term effects of neonatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease on the developing brain and heart. Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14(3): 171–177.

*18.* **Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, et al.** Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. Circulation 2004; 110: 1542–1548.

*19.* **Hickstein H, Kulz T, Claus R, et al.** Autoimunne-associated congenital heart block: treatment of the mother with immunoadsorption. Ther Apher Dial 2005; 9: 148–153.

*20.* **Makino S, Yonemoto H, Itoh S, Takeda S.** Effect of steroid administration and plasmapheresis to prevent fetal congenital heart block in patients with systemic lupus erythematosus and/or Sjogren's syndrome. Acta Obstetricia et Gynecologica 2007; 86: 1145–1146.

*21.* **Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV.** Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. Science 2001; 291: 484–486.

*22.* **Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, et al.** Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. Arthritis Rheum 2010; 62: 1138–1146.

*23.* **Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, et al.** Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study. Arthritis Rheum 2010; 62: 1147–1152.

*24.* **Lopes LM, Tavares GM, Damiano AP, et al.** Perinatal outcome of fetal atrioventricular block: one-hundred-sixteen cases from a singleton institution. Circulation 2008; 118: 1268–1275.

*25.* **Jaeggi ET, Silverman ED, Yoo SJ, Kingdom J.** Is immune--mediated complete fetal atrioventricular block reversible by transplacental dexamethasone therapy? Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23(6): 602–605.

*26.* **Sonesson SE, Salomonsson S, Jacobsson LA, et al.** Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuse of pregnant women anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. Arthirits Rheum 2004; 50: 1253–1261.

*27.* **Tomek V, Janoušek J, Reich O, et al.** Atrioventricular conduction time in foetuses assesed by Doppler echocardiography. Physiol Res 2011; 60: 611–616.

*28.* **Gardiner HM, Belmar C, Pasquini L, et al.** Fetal ECG: a novel predictor of atrioventricular block in anti-Ro positive pregnancies. Heart 2007; 93(11): 1454–1460.
*29.* **Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, et al.** Prevention and treatment in utero of autoimmune associated congenital heart block. Cardiol Rev 2014; 22(6): 263–267.
*30.* **Izmirly PM, Custodeat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al.** Maternal use of of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestation of neonatal lupus. Circulation 2012; 125: 76–82.
*31.* **Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, et al.** Hydroxychloroquine in lupus pregnancy: A double-blind placebo controlled study. Lupus 2001; 10: 401–404.
*32.* **Cuneo BF, Ambrose SE, Tworetsky WT.** Detection and succesful treatment of emergent anti-SSA-mediated fetal atrioventricular block. Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 527–528.
*33.* **Cuneo BF, Sonesson SE, Levasseur S, et al.** Home monitoring for fetal heart rhtyhm during anti-Ro pregnancies. J Am Coll Cardiol 2018; 72(16): 1940–1951.

*adresa pro korespondenci:*
**MUDr. Viktor Tomek, Ph.D.**
Dětské kardiocentrum 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 08 Praha 5
e-mail: viktor.tomek@fnmotol.cz