

Ciąża u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. Analiza przypadków

Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. Case reports

Bożena Targońska-Stępnia, Agnieszka Przygoda-Dreher, Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Słowa kluczowe: toczeń układowy, ciąża, toczniowe zapalenie nerek.

Key words: systemic lupus erythematosus, pregnancy, lupus nephritis.

Streszczenie

W pracy opisano dwa przypadki chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) z zajęciem nerek, które w różnym okresie choroby zaszyły w ciążę. Pierwsza chora zaszła w ciążę po wieloletnim przebiegu TRU, z zaostrzeniami toczniowego zapalenia nerek (TZN) oraz nieodwracalnymi zmianami w stawach biodrowych. W okresie okołokoncepcyjnym TRU i TZN pozostawały w remisji, podczas ciąży nie doszło do zaostrzenia choroby. Ciąża zakończyła się cięciem cesarskim i urodzeniem zdrowego dziecka. U drugiej chorej rozpoznanie TRU ustalono w czasie ciąży, w fazie aktywnej choroby nerek z zespołem nerczycowym, co było powodem intensywnego leczenia immunosupresyjnego. Ciąża zakończyła się przedwcześnie, w 28. tygodniu, urodzeniem dziecka o masie ciała 480 g. Po zakończeniu ciąży uzyskano remisję TZN.

Summary

We present two cases of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with renal involvement, who became pregnant in different stages of the disease. The first patient became pregnant after long-term SLE course, with exacerbations of lupus nephritis (LN) and irreversible degenerative changes of hips. However, in the preconception period of SLE, LN remained in remission. There were no signs of SLE exacerbation during pregnancy. The pregnancy was terminated with Caesarean section and delivery of a healthy child. In the second patient, the diagnosis of SLE was established during pregnancy, in an active phase of renal disease, with nephrotic syndrome, which resulted in intensive, immunosuppressive treatment. The delivery of a 480 g newborn was premature, at 28 weeks gestation. After pregnancy, remission of LN was achieved.

Wstęp i cel pracy

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest przewlekłą chorobą autoimmunizacyjną, która rozwija się głównie u młodych kobiet, z częstością ok. 1/1000 kobiet w wieku rozrodczym [1, 2]. Z tego powodu zaplanowanie i prowadzenie ciąży u chorych na TRU jest częstym i istotnym problemem klinicznym. W przeszłości u chorych na TRU zajście w ciążę było przeciwwskazane z powodu opisywanych poważnych zaostrzeń przebiegu choroby oraz znacznego ryzyka wystąpienia powikłań dla matki i płodu [1].

W ciągu ostatnich 30 lat, dzięki nowym metodom leczenia i opieki, znacznie poprawiło się rokowanie u kobiet ciężarnych chorych na TRU oraz ich dzieci. Nadal jednak ciąża

za w przebiegu TRU jest uznawana za stan zwiększonego ryzyka dla matki i dziecka, zwłaszcza jeśli rozpoczyna się w czasie utrzymującej się dużej aktywności choroby, szczególnie u chorych z toczniowym zapaleniem nerek (TZN), zespołem antyfosfolipidowym, lub jeśli po stwierdzeniu ciąży przerywane jest leczenie podtrzymujące remisję. Jednak nawet w okresie remisji TRU w przebiegu ciąży może dochodzić do zaostrzenia choroby, zwykle łagodnego, dobrze reagującego na okresowe zwiększenie dawki glikokortykosteroidów (GKS) [1].

Celem pracy było przedstawienie przebiegu ciąży u wybranych 2 kobiet chorych na TRU w różnym okresie choroby i z różną jej aktywnością.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Bożena Targońska-Stępnia, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 742 51 03, e-mail: bozena.stepniak@am.lublin.pl

Opisy przypadków

Przypadek 1.

Kobieta, 29 lat, z TRU rozpoznany w 16. roku życia. Od początku choroby występowały cechy zajęcia nerek (zespół nercycowy, w badaniu histopatologicznym biopunktatu nerki stwierdzono toczniowe zapalenie kłębuszków nerkowych), objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), immunologiczne [obecne przeciwciała przeciwjądrowe (*antinuclear antibodies* – ANA) w mianie 1 : 1280, przeciwko dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) w mianie 699 j.m./ml]. W leczeniu indukującym remisję stosowano dożylnie GKS oraz cyklofosfamid, uzyskując remisję TZN. W leczeniu podtrzymującym remisję podawano prednizon (PDN) w dawce 10 mg/dobę i azatioprynę (AZA) w dawce 2 mg/kg m.c. na dobę. U chorej w 20. roku życia, po 4 latach leczenia TZN, pojawił się ból stawów biodrowych, w badaniu radiologicznym cechy dysplazji i martwicy głów kości udowych (prawdopodobnie w przebiegu leczenia GKS). Chora w okresie remisji TRU pozostawała pod ambulatoryjną opieką poradni reumatologicznej i ortopedycznej.

Po 9 latach od rozpoznania nastąpiło zaostrzenie aktywności TRU i TZN z objawami ogólnymi (gorączka, wypadanie włosów, niedokrwistość), zespołem nercycowym (białkomocz dobowy 4,2 g, białko całkowite 4,9 g/dl, albumina 2,9 g/dl), zmniejszonym stężeniem dopełniacza C3 50 mg/dl i C4 8 mg/dl. W badaniach immunologicznych stwierdzono ANA w mianie 1 : 640, typ świecenia homogenno-obwodowy, anty-dsDNA > 500 j.m./ml (norma < 60 j.m./ml), nie stwierdzono przeciwciał antykardiolipinowych (aCL). Potwierdzono rozpoznanie TRU, TZN z zespołem nercycowym oraz obustronną martwicę głów kości udowych. W leczeniu indukującym remisję zastosowano GKS [dożylnie metyloprednizolon (MP) 1500 mg łącznie] i mykofenolan mofetylu (MMF) 1–2 g/dobę, następnie MP doustnie w dawce 24 mg/dobę, stopniowo redukowanej. Po 6 miesiącach terapii indukującej uzyskano remisję zespołu nercycowego i stabilizację stanu chorej, w związku z czym przerwano leczenie MMF, utrzymując MP w dawce 8 mg i dołączając chlorochinę (CQ) w dawce 250 mg/dobę. Jednocześnie planowano przeprowadzenie protezoplastyki stawów biodrowych z powodu narastającego bólu i niepełnosprawności.

Po 30 miesiącach remisji TZN chora zaszła w ciążę. W czasie oceny w 10. tygodniu ciąży (10. hbd) nie stwierdzono cech klinicznych zaostrzenia TRU, w badaniach laboratoryjnych stwierdzono: C3 134 mg/dl, ślad białka w analizie moczu, anty-dsDNA 41,1 j.m./ml (wynik ujemny < 40 j.m./ml). Kontynuowano leczenie MP w dawce 8 mg/dobę i CQ w dawce 250 mg/dobę.

Przez całą ciążę nie obserwowano cech klinicznych ani laboratoryjnych zaostrzenia TRU i ZN. Z powodu okresowego

nasilenia bólu stawów biodrowych chora pod koniec ciąży poruszała się na wózku. W 35. hbd nastąpił poród cięciem cesarskim, zakończony urodzeniem zdrowego dziecka płci męskiej, o masie ciała 2480 g. Obecnie utrzymuje się stan remisji TRU i TZN, przy stosowaniu dotychczasowego leczenia.

Przypadek 2.

Kobieta, 38 lat, w czwartej ciąży, bez chorób współistniejących. Pierwsza ciąża została zakończona cięciem cesarskim i urodzeniem zdrowego dziecka, dwie kolejne ciąży zakończyły się poronieniami przed 12. hbd. Przez kilka lat przed zajściem w czwartą ciążę u pacjentki okresowo występowała leukopenia i objaw Raynauda. Od początku ciąży obserwowano narastające obrzęki kończyn dolnych. Podczas hospitalizacji stwierdzono pełnoobjawowy zespół nercycowy (białkomocz dobowy do 12 g, białko całkowite 3,7 g/dl, albumina 1,6 g/dl) przy prawidłowej funkcji nerek, niedokrwistość, zmniejszone stężenie C₃ dopełniacza 80 mg/dl, obecność ANA w mianie 1 : 160, typ świecenia homogenne i ziarniste, obecne anty-SS-A (+++) i SS-B (+). Nie odnotowano przeciwciał aCL, antykoagulantu toczniowego (LAC), przeciwciał przeciwko β_2 -glikoproteinie I. Ustalono rozpoznanie TRU z zespołem nercycowym. Od momentu stwierdzenia białkomoczu chora była leczona PDN podawanym doustnie w dawce do 30 mg/dobę. W 18. hbd rozpoczęto leczenie GKS podawanymi dożylnie (MP 1000 mg łącznie), kontynuując leczenie doustne PDN w dawce 30 mg/dobę i AZA 75 mg/dobę oraz podano heparynę małą cząsteczkową. Uzyskano zmniejszenie białkomoczu dobowego do 5,5 g. W 27. hbd stwierdzono przeciwciała anty-dsDNA w mianie 116,8 j.m./ml. W 22. hbd i 27. hbd ponownie podano dożylnie GKS (MP łącznie 2250 mg) oraz immunoglobuliny (łącznie 60 g), kontynuowano leczenie PDN, przerwano podawanie AZA z powodu zwiększenia się aktywności aminotransferaz. W 28. hbd wystąpiło krwawienie z dróg rodnych, w związku z czym zdecydowano o konieczności rozwiązania ciąży cięciem cesarskim. Ciąża zakończyła się urodzeniem żywego dziecka płci żeńskiej, o masie ciała 480 g, leczonego następnie na Oddziale Intensywnej Terapii Noworodków.

W okresie połogu nie odnotowano cech zaostrzenia choroby, obserwowano zmniejszenie białkomoczu dobowego (2,5–0,75 g), prawidłowe stężenie C₃ dopełniacza. Kontynuowano leczenie indukujące remisję, podając dożylnie GKS (łącznie 2750 mg), następnie doustnie MP w dawce 24 mg/dobę, stopniowo redukowanej, po normalizacji aktywności aminotransferaz dołączono AZA w zwiększanej stopniowo dawce 50–150 mg/dobę oraz CQ w dawce 250 mg/dobę. Po 4 miesiącach leczenia indukującego uzyskano remisję TZN, utrzymującą się do chwili obecnej. W leczeniu podtrzymującym remisję stosowane są MP w daw-

ce 4–8 mg/dobę, AZA 50–75 mg/dobę i CQ 250 mg/dobę, z dobrą tolerancją. Dziecko rozwija się prawidłowo, utrzymuje się jedynie deficyt masy ciała w porównaniu z rówieśnikami.

Dyskusja

W pracy zaprezentowano dwa przypadki chorych na TRU z zajęciem nerek, które w różnym okresie choroby zaszyły w ciąży. Pierwsza chora zaszyła w ciążę po wieloletnim przebiegu TRU, z zaostrzeniami TZN oraz nieodwracalnymi zmianami w stawach biodrowych. W okresie okotokoncepcyjnym zarówno TRU, jak i TZN pozostawały w remisji, podczas ciąży również nie obserwowano cech zaostrzenia choroby. Cięża zakończyła się porodem zdrowego dziecka. U drugiej chorej diagnozę TRU postawiono w czasie czwartej ciąży, w fazie aktywnej choroby nerek z pełnoobjawowym zespołem nerczycowym, co wiązało się z koniecznością rozpoczęcia intensywnego leczenia immunosupresyjnego. Cięża zakończyła się przedwcześnie, urodzeniem dziecka o bardzo małej masie ciała. Po zakończeniu ciąży uzyskano remisję zespołu nerczycowego.

Cięża u chorych na TRU stanowi wyzwanie dla lekarza prowadzącego, zarówno reumatologa, jak i położnika. Istotnym problemem jest ryzyko zaostrzenia TRU podczas ciąży. Dostępne doniesienia nie są jednoznaczne, jednak ostatnie badania prospektywne wskazują, że w ciąży może dojść do 2–3-krotnego nasilenia aktywności TRU, a zaostrzenia średnie lub ciężkie występują u 15–30% chorych [1, 3]. Najczęściej zaostrzenia dotyczą objawów nerkowych, mięśniowo-szkieletowych, skórno-śluzówkowych, hematologicznych, w remisji pozostaje zapalenie stawów. Istnieje tendencja do zaostrzenia TRU w III trymestrze ciąży [4].

Ryzyko zaostrzenia zależy od stopnia aktywności TRU na 6–12 miesięcy przed poczęciem, jest ono większe u chorych z nawracającymi zaostrzeniami, z aktywnym TZN w okresie poczęcia oraz u chorych przerywających dotychczasowe leczenie [1]. Ocenia się, że w wypadku aktywnego TRU przy poczęciu ryzyko ciężkiego zaostrzenia zwiększa się 7-krotnie, zwiększa się także ryzyko utraty ciąży. Największe ryzyko poronienia lub porodu przedwczesnego występuje u kobiet z dużą aktywnością TRU, ze zmniejszonym stężeniem dopełniacza, obecnymi przeciwciałami anty-dsDNA, towarzyszącym zespołem antyfosfolipidowym. Kobiety z długotrwałą remisją TRU mają natomiast istotnie większe szanse na zakończenie ciąży bez powikłań [1–3], dlatego ciąża u kobiet chorych na TRU powinna być zaplanowana na okres remisji choroby [4].

U chorych na TRU z nieodwracalnymi zmianami narządowymi w okresie ciąży istnieje ryzyko wystąpienia powikłań lub pogorszenia wcześniejszych uszkodzeń narządowych, szczególnie u kobiet z aktywnym TZN [1]. W tej grupie chorych zaleca się planowanie ciąży po osiągnięciu trwałej remisji TZN, utrzymującej się przez 6, a naj-

piej 12–18 miesięcy. U kobiet w remisji TZN (białkomocznobowy < 0,5 g, bez zmian w osadzie moczu), z prawidłową funkcją nerek, ryzyko wystąpienia powikłań w ciąży jest niewielkie, jednak powinna być u nich prowadzona regularna kontrola reumatologiczna i położnicza [1].

Ostatnio podkreśla się rolę leków przeciwmalarycznych [CQ i hydroksychlorochiny (HCQ)] jako podstawy terapii chorych na TRU z uwagi na ich wielokierunkowe korzystne działania (zmniejszenie aktywności TRU i zapobieganie zaostrzeniom, wydłużenie czasu przeżycia chorych oraz prawdopodobnie zapobieganie nieodwracalnemu uszkodzeniu narządów, zakrzepicy i utracie masy kostnej), przy rzadko występujących łagodnych i odwracalnych działaniach niepożądanych [5]. Stwierdzono, że przerwanie leczenia HCQ może powodować zaostrzenie TRU. Biorąc pod uwagę korzystny profil terapeutyczny i bezpieczeństwa, zaleca się kontynuowanie terapii lekami przeciwmalarycznymi w okresie okotokoncepcyjnym i w czasie ciąży [1, 2, 5].

Wnioski

Rokowanie co do przebiegu ciąży u chorych na TRU zależy istotnie od aktywności choroby w chwili poczęcia. Cięża w okresie remisji TRU z TZN może przebiegać bez powikłań, mimo wieloletniego wywiadu chorobowego oraz obserwowanych wcześniejszych nawrotów TZN. Rozpoznanie TRU z TZN w czasie ciąży stanowi duże ryzyko wystąpienia powikłań ciążowych.

Autorki deklarują brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznego finansowania.

Piśmiennictwo

1. Andreoli L, Fredi M, Nalli C, et al. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2012; 38: J197-J208.
2. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 672-678.
3. Østensen M, Villiger PM, Förger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev* 2012; 11: A437-A446.
4. Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 Suppl 3: iii9-12.
5. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20-28.