

Prognóza těhotenství u žen s lupusovou nefritidou

Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:519–525.

Těhotenství u žen s lupusovou nefritidou (LN) zvyšuje riziko komplikací, jak ze strany matky, tak ze strany plodu. Extrarenální i renální relapsy systémového lupus erythematoses (SLE) se vyskytují zejména u žen s aktivním onemocněním jak během těhotenství, tak i po porodu a mohou vést i k vývoji akutního selhání ledvin či úmrtí matky (Kong, 2006). Dlouhodobá prognóza pacientů s LN se v posledních desetiletích v důsledku účinnější léčby významně zlepšila a u většiny pacientek s difuzní proliferativní lupusovou nefritidou se daří dosáhnout dlouhodobé kompletní nebo alespoň parciální remise (Moroni et al., 2007).

Cílem komentované multicentrické retrospektivní studie bylo zjistit, zda se lepší prognóza LN promítla i do zlepšené prognózy gravidity u žen s lupusovou nefritidou.

V průběhu let 1985–2004 byla pod patronací Italské nefrologické společnosti (projekt „Rene e Gravidanza“) vytvořena kohorta 81 žen, u nichž proběhlo celkem 113 gravidit. Do kohorty byly zařazeny pacientky s diagnózou SLE dle kritérií Americké revmatologické asociace, průkazem LN na základě renální biopsie, těhotenstvím poté, co bylo diagnostikována LN, a dobou sledování alespoň 12 měsíců po skončení gravidity.

Primárními sledovanými parametry byla ztráta plodu definovaná jako neonatální smrt (úmrtí dítěte do 28 dnů po porodu) po vyloučení lékařsky indukovaného přerušení těhotenství a výskyt renálního relapsu u matky (definovaného jako vzestup proteinurie alespoň o 2 g/24 hodin, jestliže byla vstupní proteinurie < 3,5 g/24 hodin, nebo zdvojnásobení proteinurie, pokud byla vstupní proteinurie > 3,5 g/24 hodin, v obou případech současně s aktivním močovým sedimentem) během těhotenství nebo do 12 měsíců po porodu. Sekundárními sledovanými parametry byla mj. nízká porodní hmotnost, předčasný porod a stav onemocnění ledvin 12 měsíců po skončení těhotenství.

Systémový lupus erythematoses byl u 81 hodnocených pacientek diagnostikován v průměru ve věku 21 let, renální biopsii absolvovaly v průměru ve věku 23 let a v době otěhotnění jim bylo v průměru 30 let (interval mezi renální biopsií a otěhotněním byl v průměru sedm let). Dle renální biopsie mělo 59 % pacientek difuzní proliferativní LN (typ IV dle WHO), 24 % pacientek membranózní LN (typ V), 10 % fokální proliferativní LN (typ III) a 7 % mesangiální LN (typ II). Střední sérová koncentrace kreatininu v době otěhotnění byla cca 80 μmol/l, glomerulární filtrace 1,5 ml/s/1,73 m², proteinurie 0,63 g/24 hodin, 15 % pacientek bylo hypertenzních, 40 % mělo hypokomplementémii a 36 % mělo antikardiolipinové (antifosfolipidové) protilátky nebo pozitivní lupusové antikoagulans.

Stav renálního onemocnění byl v okamžiku otěhotnění hodnocen jako kompletní remise (proteinurie < 0,2 g/24 hodin, inaktivní

močový sediment a glomerulární filtrace > 1 ml/s/1,73 m²) u 49 % pacientek, parciální remise (proteinurie 0,2–1 g/24 h, glomerulární filtrace > 1 ml/s/1,73 m²) u 27 % pacientek, proteinurie > 1 g/24 h mimo nefrotické rozmezí u 10 % pacientek a nefrotický syndrom u 3 % pacientek. Glomerulární filtraci v rozmezí 0,5–1,0 ml/s/1,73 m² mělo při otěhotnění 11 % pacientek. Extrarenální aktivitu (kožní nebo kloubní) mělo při otěhotnění 14 žen.

V období mezi stanovením diagnózy LN a otěhotněním bylo 58 % pacientek léčeno kombinací kortikosteroidů a cyklofosfamidů, 27 % jen kortikosteroidy a 15 % kombinací steroidů s azathioprinem nebo hydroxychlorochinem. V době otěhotnění bylo 21 % pacientek bez terapie, 49 % bylo léčeno pouze nízkými dávkami steroidů a 24 % kombinací steroidů a azathioprinu. Terapie v graviditě byla podobná terapii před graviditou, velmi malá část pacientek (5 %) byla léčena kombinací steroidů a cyklosporinu a 60 % pacientek dostávalo navíc nízké dávky kyseliny acetylsalicylové a 46 % pacientek bylo po skončení těhotenství léčeno pulsy kortikosteroidů (nestandardně, od 40 mg methylprednisolonu i.v. 4–6 dní až po 500 mg methylprednisolonu tři dny po sobě).

Kromě tří elektivních přerušení těhotenství a devíti spontánních potratů skončila zbylá těhotenství porodem živého dítěte, pět z živě narozených dětí ale zemřelo do 28 dnů po narození. Ke ztrátě plodu tedy došlo (po vyloučení elektivních přerušení těhotenství) u 13 % těhotenství. Z pěti neonatálních úmrtí jedno dítě zemřelo na srdeční malformaci a čtyři zbývající na syndrom dechové tísně (ARDS), ve třech případech u dětí s velmi nízkou porodní hmotností (670–700 g) narozených mezi 25.–31. týdnem těhotenství. Ze dvou pozorovaných fetálních malformací byla jedna žena léčena sedm let před graviditou cyklofosfamidem a druhá žena rok před otěhotněním azathioprinem a v době gravidity byly obě pouze na nízké dávce steroidů. Preeklampsie byla diagnostikována u jednácti žen, u dvou pacientek byla spojena s eklamptickými křečemi a u jedné pacientky s abrupcí placenty. Předčasný (před 37. týdnem) porod se vyskytl u 31 % pacientek a ve 24 % těhotenství bylo porozené dítě menší, než odpovídalo délce gravidity.

Během těhotenství a do roku po porodu se u žen vyskytlo celkem 34 renálních relapsů (30 % těhotenství), 17 během těhotenství a 17 během prvního roku po porodu. Renální relapsy byly méně časté u žen s kompletní (14 %) nebo parciální (33 %) remisí než u žen s nefrotickou proteinurií (66 %) a glomerulární filtrací nižší než 1 ml/s/1,73 m² (69 %). Ve 20 případech došlo po znovuzavedení imunosupresivní léčby nebo zvýšení dávky steroidů k opětovnému vývoji kompletní nebo parciální remise. U tří pacientek došlo k progresivnímu a ireverzibilnímu zhoršení glomerulární filtrace, jedna pacientka skončila v chronické dialyzační léčbě.

Prediktorem téměř 20krát zvyšujícím riziko ztráty plodu byla hypokomplementémie, naopak léčba nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové riziko ztráty plodu snížila téměř o 90 %. Hlavním prediktorem renálního relapsu v těhotenství nebo do 12 měsíců po jeho skončení byl klinický stav v době otěhotnění. Riziko renálního relapsu bylo ve srovnání s pacientkami v kompletní remisí třikrát vyšší u pacientek v parciální remisí a devětkrát vyšší u pacientek s proteinurií > 1 g/24 hodin a glomerulární filtrací < 1 ml/s/1,73 m².

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Prognóza těhotenství se u žen se SLE v posledních 40 letech podstatně zlepšila. Zatímco v letech 1960–1965 končilo 40 % těhotenství žen se SLE ztrátou plodu, v letech 2000–2003 tomu tak bylo jen u 17 % těhotenství (Clark et al., 2005). Těhotné ženy se

SLE mají ale ve srovnání se zdravými ženami stále 20krát vyšší mortalitu, 1,7krát vyšší riziko porodu císařským řezem, 2,4krát vyšší riziko předčasného porodu a třikrát vyšší riziko preeklampsie (Clowse et al., 2008).

U žen, u nichž je LN diagnostikována teprve v těhotenství, je riziko fetálních i mateřských komplikací velmi vysoké (Day et al., 2009). Ve vyspělých zemích jsou však obvykle SLE a LN diagnostikovány před otěhotněním a nefrolog (revmatolog) obvykle řeší otázku, zda lze dané ženě graviditu doporučit, nebo ne. Dosavadní informace o prognóze těhotenství u žen s preexistující LN nejsou zcela jednoznačné. Po vyloučení plánovaných interrupcí končí těhotenství u žen s LN porodem živého plodu v 65–92 % případů, očekávaný vztah prognózy gravidity k aktivitě LN byl potvrzen jen v některých (Rahman et al., 2005), ale ne všech (Moroni et al., 2002) souborech pacientek. Podobně, riziko aktivace LN v průběhu těhotenství nebo krátce po jeho skončení kolísá v různých sestavách nemocných mezi 8–27 % (Moroni et al., 2002, Rahman et al., 2005).

Komentovaná studie představuje nejrozsáhlejší soubor těhotných s LN diagnostikovanou biopticky (obvykle dlouho) před otěhotněním. Nejvýznamnějším prediktorem špatné fetální prognózy (spontánních potratů a perinatálních úmrtí) byla hypokomplementémie. Podobně i jiné studie popsaly vztah mezi hypokomplementémií a ztrátou plodu (Shibata et al., 1992) a opožděným růstem plodu (Kobayashi et al., 1992). Proteinurie přestala být nezávislým prediktorem fetální prognózy, pokud byl současně hodnocen stav renálního onemocnění (kompletní či parciální remise, aktivita onemocnění). Hypokomplementémie a proteinurie jsou zřejmě prediktory fetální prognózy jako markery aktivity SLE. Většina předchozích studií (ale ne všechny) prokázala vztah mezi aktivitou SLE a fetální prognózou (např. Cortés-Hernández et al., 2002).

Velký počet neonatálních úmrtí (většinou v důsledku předčasného porodu a opožděného růstu plodu) souvisel s vývojem preeklampsie. Preeklampsie se u pacientek s LN vyskytuje častěji, i když diagnóza preeklampsie je u pacientek s preexistujícím renálním onemocněním obtížná. Výrazný účinek kyseliny acetylsalicylové na fetální prognózu je v souladu s popsáním příznivým účinkem na vývoj preeklampsie u rizikových skupin nemocných (Coomarasamy et al., 2003).

Přes vysoký výskyt renálních relapsů (30 %) nemělo těhotenství u naprosté většiny pacientek s LN nepříznivý dlouhodobý vliv na renální funkci. Důkazy o zvýšeném riziku relapsů LN v souvislosti s těhotenstvím zdaleka nejsou jednoznačné, dvě recentní studie (Moroni et al., 2002; Tandon et al., 2004) neprokázaly zvýšený výskyt relapsů u těhotných žen s LN ve srovnání s pacientkami s LN, které těhotné nebyly.

Vyšší výskyt relapsů (a horší prognóza plodu) již u pacientek s jen parciální remisí LN ukazuje, jak je důležitá optimální příprava pacientky s LN na otěhotnění a jak je nutné v průběhu gravidity intenzivně monitorovat i pacientky s jen mírnou aktivitou LN. Výskyt fetálních malformací byl v komentované studii minimální (a zjevně bez souvislosti s podávanou terapií), a to přesto, že většina žen pokračovala v průběhu gravidity v předchozí udržovací léčbě LN. Vysazování imunosupresivní léčby po otěhotnění nelze doporučit, kontrola aktivity onemocnění je pro fetální prognózu rozhodující, v těhotenství je pouze třeba se vyhnout imunosupresivům s prokázaným (cyklofosfamid) nebo velmi suspektním (mykofenolát) teratogenním účinkem.

Všechny pacientky v komentované studii byly bělošského původu a velká většina z nich měla normální renální funkci. Pozoro-

vané nálezy nelze přenášet na jiná etnika a pacientky s LN a významně sníženou renální funkcí.

Komentovaná studie ukazuje, že těhotenství může být u většiny žen s preexistující lupusovou nefritidou úspěšné. Pacientky ale musejí být na graviditu (adekvátní předchozí imunosupresivní léčbou) dobře připraveny a v průběhu gravidity by měly být sledovány zkušeným týmem nefrologů, revmatologů a gynekologů. Kromě udržovací imunosupresivní léčby a léčby relapsů onemocnění zlepšuje zřejmě u pacientek s LN fetální prognózu i podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové.

Literatura

- Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2005;32:1709.
- Clowse ME, Jamison M, Myers E, et al. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;127:e1–e6.
- Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:643–650.
- Day CJ, Lipkin GW, Savage COS. Lupus nephritis and pregnancy in the 21st century. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:344–347.
- Kobayashi N, Yamada H, Kishida T, et al. Hypocomplementemia correlates with intrauterine growth retardation in systemic lupus erythematosus. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:205–207.
- Kong NCT. Pregnancy of a lupus patient – a challenge to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:268–272.
- Moroni G, Quaglini S, Banfi G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:713–720.
- Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, et al. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2531–2539.
- Rahman FZ, Rahman J, Al-Suleiman SA, et al. Pregnancy outcome in lupus nephropathy. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:222–226.
- Shibata S, Sasaki T, Hirabayashi Y, et al. Risk factors in the pregnancy of patients with systemic lupus erythematosus: association of hypocomplementemia with poor prognosis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:619–623.
- Tandon A, Ibanez D, Gladman DD, et al. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3941–3946.