



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Joanna Pazik, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Postępowanie przygotowawcze i przebieg ciąży u biorczynie nerki przeszczepionej — opis przypadku

STRESZCZENIE

Opisano przypadek biorczynie nerki przeszczepionej w wieku rozrodczym, która ponad 2 lata po transplantacji nerki zgłosiła chęć posiadania potomstwa. Przed decyzją o planowej ciąży, opierając się na dostępnej literaturze, przeprowadzono analizę dotychczasowego przebiegu choroby i stosowanej farmakoterapii. Sytuację zdrowotną pacjentki analizowano pod względem ryzyka pogorszenia czynności przeszczepu w trakcie ciąży i po niej. Rozważono i omówiono z chorą możliwość pojawienia się powikłań, takich jak cukrzyca cię-

żarnych, nadciśnienie tętnicze związane z ciążą oraz schorzeń infekcyjnych. Oszacowano ryzyko powikłań u płodu adekwatnie do czynności przeszczepu, innych schorzeń i stosowanego schematu immunosupresji, a następnie podjęto zalecane modyfikacje w leczeniu. Na podstawie dokumentacji medycznej przeanalizowano przebieg ciąży i opiekę w okresie okołoporodowym oraz dalsze rokowanie.

Forum Nefrologiczne 2008, tom 1, nr 1, 42-44

Słowa kluczowe: przeszczep nerki, ciąża, biorca

WSTĘP

W piśmiennictwie odnotowano 20 000 ciąż po przeszczepieniu narządów unaczynionych, tak więc poradnictwo prokreacyjne i opieka nad ciężarną stały się elementem standardowej opieki potransplantacyjnej. Wielokrotnie chęć posiadania biologicznego potomka motywuje kobiety albo parę do wyboru transplantacji, w tym także rodzinnej, jako metody leczenia nerkozastępczego.

Udany zabieg przeszczepienia nerki powoduje ustąpienie zaburzeń libido oraz odzyskanie płodności średnio po 5 miesiącach od operacji. U biorczyń ze stabilną, zadowalającą czynnością przeszczepu przy prawidłowym ultrasonograficznym obrazie narządu nie obserwuje się zwiększonego ryzyka utraty przeszczepu. Konieczna jest kontynuacja terapii immunosupresyjnej ze ścisłym monitorowa-

niem stężeń, a jednocześnie działań ubocznych leków. Ciąża u biorczynie nerki niesie ze sobą wielokrotnie większe niż w populacji ogólnej ryzyko nadciśnienia nałożonego, stanu przedzucawkowego i rzucawki, bakteryjnych i wirusowych powikłań infekcyjnych, porodu niewczesnego oraz niskiej masy urodzeniowej potomka. Rosnące doświadczenie wielu ośrodków i dane rejestrowe pozwalają uznać, że mimo ryzyka powikłań, przy dobrej czynności przeszczepu, możliwe jest długotrwałe zachowanie jego funkcji i urodzenie zdrowego potomka.

OPIS PRZYPADKU

Opis dotyczy 28-letniej kobiety, 2,5 roku po zabiegu przeszczepienia nerki od zmarłego dawcy, z jej zadowalającą czynnością przy wartości stężenia kreatyniny 0,8–0,9 mg/dl.

Adres do korespondencji:

dr med. Joanna Pazik
Klinika Medycyny Transplantacyjnej
i Nefrologii, Warszawski
Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59,
02-006 Warszawa
tel.: (0 22) 502 12 32
faks: (0 22) 502 21 26
e-mail: jpazik@poczta.fm

Przyczyna niewydolności nerek była niejasna, prawdopodobnie doszło do ich uszkodzenia po stosowaniu odchudzających ziół chińskich. Chora była leczona powtarzanymi hemodializami przez 6 miesięcy poprzedzających transplantację. Otrzymała nerkę od 39-letniego mężczyzny z 3 zgodnymi antygenami tkankowymi — dwoma w *loci* B i 1 w DR, nie wytwarzała przeciwciał cytotoksycznych. Całkowity czas niedokrwienia nerki wynosił 22 godziny 15 minut. Jako wstępne leczenie immunosupresyjne pacjentka otrzymała 4 wlewy daklizumabu, a w terapii ciągłej glikokortykosteroidy, mykofenolan mofetylu i takrolimus. Nerka podjęła czynność bezpośrednio po zabiegu i w ciągu 2 tygodni uzyskano obecnie obserwowane stężenia kreatyniny. We wczesnym okresie po transplantacji pojawiło się nadciśnienie tętnicze, które leczono małą dawką β -adrenolityku i które ustąpiło po redukcji dawek takrolimusu i glikokortykosteroidów. W ciągu 2 lat wystąpił 1 epizod zakażenia układu moczowego.

Podczas wizyty kontrolnej w poradni pacjentka wyraziła chęć posiadania potomstwa.

W opinii lekarza prowadzącego u chorej nie stwierdzono przeciwwskazań do planowej ciąży. Wśród czynników kojarzących się z podwyższonym ryzykiem utraty przeszczepu wymienia się niewydolność nerki i przebyte ostre odrzucanie [1–3] oraz białkomocz występujące przed ciążą [4], prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego mają znaczenie ochronne [3].

U chorej nie rozpoznawano w przeszłości istotnych powikłań infekcyjnych, które mogłyby ulec zaostrzeniu w czasie ciąży. Jako podtrzymujące leczenie immunosupresyjne chora przyjmowała prednizon, takrolimus i mykofenolan mofetylu. Według dostępnej literatury ten ostatni może powodować występowanie wad rozwojowych, takich jak niedorozwój gałek ocznych i żuchwy, wodogłowie, ektopia narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej, przepukliny: pępkowa i przeponowa [5]. Chociaż u wybranych pacjentek mykofenolan mofetylu musi być stosowany jako leczenie ratunkowe ze względu na ryzyko niewydolności lub utraty przeszczepu, w przypadku zadowalającego przebiegu potransplantacyjnego powinien być odstawiony [6]. Wśród leków, które należy planowo eliminować co najmniej 6–12 tygodni przed planowaną ciążą, wymienia się także sirolimus oraz inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę bądź leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny 2. Ryzyko pogorszenia czynności przeszczepio-

nej nerki u chorej jest niewielkie — otrzymała ona narząd dobrze dobrany pod względem antygenów zgodności tkankowej, nie była immunizowana, nie rozpoznawano ostrego odrzucania, w przebiegu potransplantacyjnym otrzymała profilaktyczne leczenie przeciwciałem przeciw receptorowi dla interleukiny 2, tak więc zalecono odstawienie mykofenolanu mofetylu i przejściowe zwiększenie podstawowej dawki glikokortykosteroidu. W zaleceniach mówi się o konieczności odstawienia mykofenolanu mofetylu lub sirolimusu, nie zaleca się ich zamiany na azatioprynę, choć można by rozważyć takie postępowanie u chorej z podwyższonym ryzykiem immunologicznym. Warto pamiętać, że prawidłowej ciąży towarzyszy niedokrwistość, której przebieg u biorczyń nerki jest cięższy [7] i niekiedy konieczne jest zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę [8].

Po 2 miesiącach od modyfikacji terapii u pacjentki rozpoznano ciążę. Dalsze monitorowanie czynności przeszczepu i potencjalnych powikłań prowadzono według schematu zamieszczonego w tabeli 1, przy doborze badań kierowano się zaleceniami ekspertów [6, 9].

W I trymestrze zaobserwowano obniżenie stężenia kreatyniny do 0,7 mg/dl, a następnie powolne jej narastanie do 0,8 w 29. tygodniu ciąży i do 1 mg/dl w 33. tygodniu. Nie stwierdzono białkomoczu, obrzęków, ciśnienie tętni-

Tabela 1. Wykaz badań wykonywanych w ramach zintegrowanej opieki transplantacyjno-położniczej u biorczyń przeszczepionej nerki

Codzienna samokontrola ciśnienia tętniczego i masy ciała
W 2–4-tygodniowych odstępach konsultacje transplantologa i położnika z oceną morfologii krwi obwodowej, kreatyniny, klirensu minutowego kreatyniny, elektrolitów w surowicy, stężenia kwasu moczowego, stężeń leków immunosupresyjnych, badania ogólnego i posiewu moczu, dobowej utraty białka z moczem
Kontrola ultrasonograficzna raz w miesiącu
Raz w trymestrze oznaczenie przeciwciał w klasie IgM w kierunku cytomegalii i toksoplazmozy (u kobiet seronegatywnych)
W III trymestrze — przeciwciała w klasie IgM w kierunku wirusa opryszczki u kobiet seronegatywnych, ocena stanu płodu co 2 tygodnie, ściśle monitorowanie ciśnienia tętniczego

» W ciąży obserwuje się uruchomienie wielu mechanizmów adaptacyjnych, wśród nich hiperperfuzję nerek i hiperfiltrację «

cze wynosiło 110/75 mm Hg, stężenie takrolimusu 5,4 ng/ml, kwasu moczowego 6,1 mg/dl.

W ciąży obserwuje się uruchomienie wielu mechanizmów adaptacyjnych, wśród nich hiperperfuzję nerek i hiperfiltrację, czego wyrazem jest nawet 60-procentowy wzrost przesączania kłębuszkowego w pierwszej połowie ciąży i obniżenie stężenia kreatyniny poniżej wartości sprzed ciąży [10]. W III trymestrze, podobnie jak to opisuje się w literaturze [11], obserwowano stopniowy wzrost stężenia kreatyniny nieco powyżej wartości wyjściowej. U pacjentki nie stwierdzano jednak objawów klinicznych i laboratoryjnych sugerujących występowanie innych powikłań przebiegających z pogorszeniem czynności przeszczepu. Nadciśnienie tętnicze jest powikłaniem szczególnie często rozpoznawanym wśród biorczyń nerki. W materiale historycznym, gdy w leczeniu podtrzymującym stosowano glikokortykosteroidy i azatioprynę, pojawiało się ono u 1/3 chorych, przy zastosowaniu inhibitorów kalcyneuryny nadciśnienie występuje nawet u 70% ciężarnych [12]. Mimo niewielkiego wzrostu stężenia kreatyniny, stężenia kwasu moczowego i wartości ciśnienia tętniczego były prawidłowe, co przemawiało przeciw podejrzeniu rozpoczynającego się stanu przedzręczawkowego. U większości chorych leczonych inhibitorem kalcyneuryny zapotrzebowanie na lek istotnie rośnie w trakcie ciąży. U opisywanej pacjentki dawkowanie takrolimusu zwiększyło się o 25% w III trymestrze ciąży (z 3 do 4 mg/d.) przy zachowaniu terapeutycznych stężeń leku,

podobnie jak to opisano u innych biorczyń nerki, a także wątroby [13].

W czerwcu 2007 roku chora urodziła poprzez cięcie cesarskie córkę: masa urodzeniowa wynosiła 2480 g, noworodka oceniono na 10 punktów w skali Apgar. Stan noworodka był typowy, a nawet lepszy niż to jest opisywane w danych rejestrowych [12]. W przebiegu poporodowym do leczenia dołączono mykofenolan mofetilu. Jedenaście miesięcy po porodzie chora czuje się bardzo dobrze, ma prawidłowe ciśnienie tętnicze, czynność nerki przeszczepionej jest zadowalająca przy stężeniu kreatyniny 0,8 mg/dl, nie obserwuje się białkomoczu.

Chora rozważa urodzenie drugiego dziecka.

Według dostępnych danych rejestrowych kilka procent cięż u biorczyń przeszczepów to ciąży mnogie lub kolejne w obserwacji. W dostępnej literaturze nie analizowano oddzielnie ryzyka dla matki i płodu w kolejnych ciążach. Kierując się zaleceniami *European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (ERA EDTA)* i *American Society of Transplantation (AST)*, należy uznać, że — jak poprzednio — chora nie ma przeciwwskazań do ciąży, ale należałoby planowo zmodyfikować schemat leczenia immunosupresyjnego. Ze względu na liczne zmiany terapii do rozważenia pozostaje wykonanie planowej biopsji nerki w celu oceny wczesnych patomorfologicznych wykładników przewlekłej dysfunkcji przeszczepu.

Piśmiennictwo

1. Rahamimov R., Ben-Harousi R., Wittenberg C. i wsp. Pregnancy in renal transplant recipients: long-term effect on patent and graft survival. A Single-Center Experience 2006; 81 (5): 660–664.
2. Armenti V.T., McGrory C.H., Cater J.R., Radomski J.S., Moritz M.J. Pregnancy outcomes in female renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 1998; 30 (5): 1732–1734.
3. Fischer T., Neumayer H.H., Fischer R i wsp. Effect of pregnancy on long-term kidney function in renal transplant recipients treated with cyclosporine and with azathioprine. *Am. J. Transplant.* 2005; 5 (11): 2732–2733.
4. Davison J.M. Renal disorders in pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2001; 13 (2): 109–114.
5. Perez-Aytes A., Ledo A., Boso V. i wsp. *In utero* exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am. J. Med. Genet. A.* 2008; 146 (1): 1–7.
6. Nephrol. Dial. Transplant. 2002; 7 (supl. 4).
7. Magee L.A., Dadeszen von P., Darley J. i wsp. Erythropoiesis and renal transplant pregnancy. *Clin. Transplant.* 2000; 14 (2): 127–135.
8. Goshorn J., Youell T.D. Darbepoetin alfa treatment for post-renal transplantation anemia during pregnancy. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46 (5): e81–e86.
9. McKay D.B., Josephson M.A. Reproduction and transplantation: report on the ast consensus conference on reproductive issues and transplantation. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 1592–1599.
10. Paller M.S., Connaire J.J. The kidney and hypertension in pregnancy. W: Brenner B.M. (red.). *Brenner & Rector's the Kidney.* Saunders, Philadelphia 2004.
11. Davison J.M. The effect of pregnancy on kidney function in renal allograft recipients. *Kidney Int.* 1985; 27: 74–79.
12. Armenti T.V., Radomski J.S., Moritz M.J. i wsp. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Outcomes of Pregnancy after Transplantation. W: Cecka J.M., Terasaki P.L. (red.). *Clinical Transplants 2004.* Los Angeles, CA: UCLA Immunogenetics Center, 2004.
13. Kainz A., Harabacz I., Cowliwick I.S. i wsp. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplant. Int.* 2000; 70 (12): 1718–1721.