

P R A C E K A Z U I S T Y C Z N E
położnictwo

Przebieg ciąży oraz możliwe powikłania u pacjentki z twardziną układową – opis przypadku

Pregnancy and possible complications in a patient with Systemic Sclerosis – a case report

Koneczny Jarosław¹, Poziemski Paweł¹, Kulhawik Robert¹,
Borowski Dariusz², Florczak Marek¹,

¹ Oddział Położniczo-Ginekologiczny SPZOZ w Mińsku Mazowieckim

² I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Opis przypadku dotyczy 28-letniej pacjentki z wieloletnim wywiadem twardziny układowej, która pomimo silnie wyrażonych objawów choroby podstawowej, wieloletniego leczenia i licznych hospitalizacji, zaszła w ciążę i urodziła zdrowe dziecko.

Opisano problemy zdrowotne pacjentki. Zwrócono uwagę na konieczność objęcia ciężarnej interdyscyplinarną opieką specjalistów położnika, reumatologa i dermatologa. Skupiono się na objawach, problemach towarzyszących, leczeniu i konsekwencjach choroby, z którą może spotkać się każdy położnik podczas opieki przedkoncepcyjnej prowadzenia ciąży oraz podczas laktacji.

Aby zwiększyć wartość merytoryczną i edukacyjną artykułu, wiadomości rozszerzono o dane z dostępnego piśmiennictwa. Pomimo braku nasilenia objawów chorobowych u naszej chorej i braku konieczności stosowania leków, pokazano możliwości terapeutyczne u takiej pacjentki.

Słowa kluczowe: **twardzina / twardzina układowa / twardzina ograniczona /
ciąża / choroby autoimmunologiczne /**

Abstract

The report describes a case of a 28-year-old woman who, despite many problems with scleroderma, was able to conceive and deliver a healthy baby.

The main symptoms, problems, treatment and consequences of the disease that the patient experienced were presented. The authors paid attention to interdisciplinary medical care that such a patient should get. Apart from a gynecologist, a rheumatologist and a dermatologist should be involved in medical treatment.

Adres do korespondencji:

Jarosław Koneczny
Oddział Położniczo-Ginekologiczny SPZOZ w Mińsku Mazowieckim
05-300 Mińsk Mazowiecki ul. Szpitalna 37.
tel. (25) 758-30-01, fax. (25) 759-16-66
e-mail: jarekon@o2.pl

Otrzymano: 15.11.2010
Zaakceptowano do druku: 20.12.2010

Koneczny J, et al.

Although our patient did not demonstrate intensified symptoms of the main disease and did not need drugs, the authors showed problems, possible difficulties of treatment and consequences of sclerosis that every obstetrician can encounter in such cases.

To increase the value of this article the authors included data from available literature to lay emphases on problems with scleroderma that can be met with a patient who needs treatment with a preconception, during pregnancy and afterwards, during lactation.

Key words: **scleroderma / multiple sclerosis / morphea / pregnancy /
/ autoimmune diseases /**

Wstęp

Twardzina układowa (SSc) należy do jednej z częstszych chorób tkanki łącznej [1]. W populacji występuje z częstością 8/100000 przypadków, a około 75% chorych to kobiety w wieku 30-50 lat [2].

Objawy skórne są bardzo charakterystyczne i to one decydują o rozpoznaniu choroby. W postaciach skąpoobjawowych, a także do monitorowania postępu choroby badane jest miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). Jest to czuły ale o niskiej swoistości parametr biochemiczny. Znamienne wartości są miano powyżej 1/160 a wg niektórych autorów 1/320 [3, 4].

W zależności od objawów występuje kilka postaci choroby:

- 1) Postać ograniczona (ISSc), dawniej określana jako zespół CREST. Do objawów należą: stwardnienia i zmiany skóry twarzy i obszarów położonych dystalnie od łokci i kolan, teleangiektazje, zwapnienie w tkankach miękkich, zmiany w przełyku. U większości chorych występuje objaw Raynauda, który zwykle wyprzedza wystąpienie pierwszych objawów twardziny. Ta postać ma zazwyczaj przewlekły, bardzo powolny, jakkolwiek stale postępujący przebieg. W surowicy krwi badane są przeciwciała ANA i ich podtyp – przeciwciała antycentromerowe (ACA).
- 2) Postać uogólniona (dSSc) przebiega znacznie ciężiej i gwałtowniej, poza zmianami skórnymi dotyka przewodu pokarmowego, oddechowego, nerek, jak również może wiązać się z występowaniem nadciśnienia płucnego i pierwotnej marskości wątroby. We krwi można stwierdzić obecność przeciwciał ANA – i ich podtyp przeciwciała przeciwko topoizomerazie I (Scl-70).
- 3) Postać twardziny układowej bez zmian skórnych, nazywana postacią nakładania. Współistnieje z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zapaleniem skórno-mięśniowym i toczniem układowym uogólnionym.

Według Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego do postawienia diagnozy upoważnia spełnienie jednego dużego lub dwóch małych kryteriów, do których zaliczamy:

Kryteria duże: stwardnienie skóry, obejmujące obszary położone proksymalnie od stawów śródrečno-paliczkowych lub śródstopno-palcowych.

Kryteria małe: sklerodaktylia (stwardnienie skóry zlokalizowanej dystalnie od stawów śródrečno-paliczkowych), naparstkowate blizny lub ubytki tkanek na opuszkach palców, przypodstawne włóknienie płuc [2].

Do najczęściej występujących objawów choroby należy objaw Raynauda, czyli napadowy skurcz tętnic rąk, występujący pod wpływem zimna, emocji, a często bez uchwytnej przyczyny.

Zmiany skórne bywają różnie wyrażone, od obrzęku, stwardnienia, do teleangiektazji, zwapnień, owrzodzeń, a nawet zaniku skóry i paznokci. Cechami charakterystycznymi zmian stawowych jest zapalenie symetryczne stawów obwodowych, sztywność poranna oraz silne bóle o zmiennej lokalizacji. Do powikłań dotyczących układu pokarmowego należą sztywność przełyku i zespół złego wchłaniania. Z kolei główną dolegliwością ze strony układu oddechowego jest duszność spowodowana śródmiąższową chorobą płuc.

Zmiany w układzie krążenia dotyczą zaburzeń rytmu serca (tzw. kołatania serca), zmian miażdżycowych i zapalenia osierdzia. Zajęcie nerek powoduje nadciśnienie tętnicze i niedokrwistość nerkopochodną [2].

Cel pracy

Celem pracy jest zwrócenie uwagi na problemy opieki lekarskiej nad pacjentką chorującą na twardzinę układową. Opisuujemy powikłania narządowe, komplikacje położnicze i problemy diagnostyczno-terapeutyczne, z którymi może spotkać się ginekolog-położnik. Zwracamy uwagę na najważniejsze aspekty tej choroby, co może pomóc w objęciu takiej chorej wielokierunkową opieką specjalistyczną.

Opis przypadku

Pierwsze zmiany chorobowe pojawiły się u pacjentki w wieku 14 lat. Wówczas, ze względu na niecharakterystyczne objawy skórne, pacjentka trafiła do oddziału dermatologii dziecięcej w Warszawie przy ulicy Leszno, gdzie rozpoznano chorobę podstawową – Twardzinę układową.

Poziom badanych wówczas przeciwciał przeciwjądrowych ANA był niski (ANA – typ homogeny-miano 1/40, norma do 1/160). Pacjentka zgłaszała bóle skóry, głównie okolicy twarzy i szyi. W tym czasie była kilkakrotnie hospitalizowana, włączono leczenie przeciwwzapalne (3 kursy 30-dniowej terapii Penicyliną prokainową w dawce 1x1.2mlnj, Encortonem – prednizon 50mg/dobę i Piascledine 2x300mg – preparat zawierający olej z awokado i olej sojowy).

W wieku 15 lat zmiany skórne na twarzy nasiliły się i przybrały obraz twardziny linijnej nazywanej *sclerodermia en coup de sabre*. Towarzyszyły jej bóle głowy oraz mimowolne skurcze mięśni twarzy. Następował progresywny zanik twarzy. Zmiany skórne dotyczyły skóry owłosionej głowy, twarzy, szyi i tułowia po stronie prawej. Miały charakter stwardnień i zaników.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzano podwyższone wartości OB – 52-105, przeciwciał ANA - typ homogeny – miano 1/320.

Przebieg ciąży oraz możliwe powikłania u pacjentki z twardziną układową – opis przypadku.

W 16-tym roku życia pacjentka z nawracającymi bólami skóry twarzy i szyi oraz zanikiem twarzy przebywała w Klinice Dermatologicznej przy ulicy Koszykowej w Warszawie. Do wcześniejszych objawów dołączyły bóle w obrębie węzłów chłonnych podżuchwowych, powiększenie i rozpułchnienie migdałków podniebiennych, oraz zmiany wsteczne w obrębie prawej ślinianki i prawego mięśnia żwacza. Rozwój choroby podstawowej wywołał stan zapalny węzłów chłonnych i naciek wzdłuż naczyń szyjnych, skutkujący uciskiem na zakończenia nerwowe w mięśniach odpowiedzialnych za żucie.

W wieku 19 lat pacjentkę hospitalizowano w Klinice Chirurgii Szczękowej w Warszawie z powodu zaburzenia wzrostu i wyrzynania zębów, a później w Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii z podejrzeniem niedoczynności przytarczyc, zaburzeń lipidowych i zaburzeń miesiączkowania.

3 lata później, z powodu szczękościsku przyjęta została do Kliniki Neurologii Centralnego Szpitala Klinicznego w Warszawie, gdzie poza dotychczasowym rozpoznaniem stwierdzono zapalenie zatok obocznych nosa, osłabienie odruchu rzęskowego, hipoplazję prawej tętnicy przedniej mózgu i tętnicy łączącej tylnej prawej oraz obustronne, miernie nasilone uszkodzenie nerwu twarzowego z dodatnią próbą ischemiczną.

W trakcie licznych hospitalizacji, z powodu postępu choroby, pacjentka wymagała agresywnej terapii kortykosteroidami, antybiotykami i lekami przeciwzapalnymi.

Z wywiadu ginekologicznego ustalono, że pierwsza miesiączka wystąpiła w 14 r.ż. równocześnie z pojawieniem się pierwszych objawów choroby podstawowej. W kolejnych latach zwracała uwagę nieregularność cykli miesiączkowych od 20 do 60 dni. W wykonywanych w latach 2000, 2002, 2003, 2009 USG narządu rodniczego uwidoczono cechy morfologiczne zespołu policystycznych jajników (PCOS) (oba jajniki z licznymi drobnymi pęcherzykami w warstwie korowej), w badaniach biochemicznych poziomy hormonów płciowych nie odbiegały od normy. W 2008 i 2009 roku wykonywano badania kontrolne przeciwciał przeciwjądrowych – ANA- homogenne - miano 1/160. Od 2008 roku pacjentka próbowała zajść w ciążę. Od czerwca 2009 odstawiono leczenie przeciwzapalne (Piascedine). Ze względu na obecność cykli bezowulacyjnych podawano Clostilbegyt w sposób typowy i w drugim cyklu leczenia doszło do zapłodnienia.

W trakcie ciąży wykonano szereg badań kontrolnych hormonów – wyniki były prawidłowe.

Na początku ciąży pojawiło się płamienie z dróg rodniczych, z towarzyszącymi bólami podbrzusza. Z tego powodu była hospitalizowana 2-krotnie w Szpitalu Powiatowym w Mińsku Mazowieckim. Kolejne tygodnie ciąży przebiegały prawidłowo. W tym okresie poproszono o konsultację dermatologiczną w Klinice Dermatologii przy ulicy Koszykowej w Warszawie, w trakcie której nie stwierdzono odchyień w badaniach laboratoryjnych ani progresji zmian skórnych. Przeciwciała ANA homogenne były w mianie 1/160, a więc na poziomie sprzed ciąży. W trakcie całej ciąży, ze względu na dobry stan ogólny i brak dolegliwości ze strony skóry twarzy, nie stosowano leków.

W 35 tygodniu ciąży samoistnie pękł pęcherz owodniowy. Pacjentka zgłosiła się do oddziału Ginekologiczno-Położniczego w Mińsku Mazowieckim, gdzie w wyniku samoistnej czynności skurczowej urodziła dziecko w dobrym stanie – 8 pkt w skali Apgar (ocena w 1 minucie po porodzie 1pkt. – napięcie mięśniowe, 1pkt – reakcja na cewnik), o masie ciała 2150g i 47cm długości.



Rycina 1. Zmiany skórne u pacjentki z twardziną liniową *scleroderma en coup de sabre*.



Rycina 1. Charakterystyczne zmiany skóry piersi u pacjentki z twardziną.

Po kilkudniowym pobycie w oddziale położniczym pacjentka została wypisana do domu w dobrym stanie ogólnym, bez dolegliwości, ze zdrowym dzieckiem.

Dyskusja

Cechą charakterystyczną chorób układowych tkanki łącznej jest mechanizm wytworzenia odpowiedzi immunologicznej w postaci przeciwciał łączących się z odpowiednimi antygenami i nadwrażliwości limfocytów Th. W rezultacie dochodzi do ograniczenia funkcji, bądź całkowitego uszkodzenia dotkniętego organu, tkanki, a czasem całego organizmu. W dostępnym piśmiennictwie nie opisywano związku pomiędzy występowaniem twardziny, a chorobami ginekologicznymi, czy kłopotami prokreacyjnymi. U kobiet planujących ciążę wymagana jest jednak weryfikacja stosowanych leków, które zmniejszają płodność lub działają toksycznie na płód.

W okresie przedkoncepcyjnym i w ciąży stosowanie leków jest ograniczone i wymaga podejścia interdyscyplinarnego. Konsultacja reumatologiczna ma na celu oszacowanie ryzyka i stopnia rozwoju choroby oraz konieczności stosowania leków, w tym potencjalnie teratogennych jak metotrexat (kat. X).

W łagodzeniu dolegliwości wynikających z objawu Raynouda, który dotyczy niemal wszystkich chorych skuteczna i chętnie stosowana jest nifedypina (C). Wśród leków sterydowych, jeżeli ich stosowanie jest konieczne, preferowany w sytuacji dłuższego leczenia jest metyloprednizolon (C), który w przeciwieństwie do deksametazonu (C) nie przechodzi przez łożysko. Cyklofosfamid (D) i azatiopryna (D) mogą powodować wady płodu i nie powinny być stosowane [5].

Z kolei lekiem używanym w niektórych ośrodkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii jest cyklosporyna A (C) [5].

Trwają badania i próby podawania Interferonu(C), również zachęcające wyniki uzyskano po leczeniu immunoglobuliną ludzką – IVIg. (C) [5]. Nie stwierdzono negatywnego wpływu stosowania immunoglobuliny ludzkiej na rozwój płodu. Zauważono korzystny wpływ działania immunomodulującego na zdrowie matki, zmniejszenie odsetka poronień u kobiet z nawracającymi poronieniami i zwiększenie odsetka zdrowych dzieci [6].

Decyzja o sposobie rozwiązania ciąży powinna być podejmowana indywidualnie w zależności od stanu klinicznego. Twardzina układowa, szczególnie jeśli objawy nie są mocno nasilone, nie jest wskazaniem do cięcia cesarskiego. Różnice dotyczyć mogą sposobu znieczulenia pacjentki. Lepszym wydaje się znieczulenie zewnątrzoponowe niż podpajęczynówkowe, co tłumaczy się mniejszą koncentracją leku wpływającego na rdzeń kręgowy [5].

Laktacja u pacjentki nieprzyjmującej leków immunosupresyjnych nie różni się od laktacji zdrowej położnicy. Gdy wymagane jest stosowanie leków powinno się ograniczyć karmienie, a nawet zakończyć laktację. Jedynym lekiem o potwierdzonym braku wpływu na dobrostan dziecka jest IVIg i jako jedyny może być stosowany w czasie laktacji [5, 6].

Według części dostępnego piśmiennictwa ciąża nie wpływa znacząco na przebieg i rozwój choroby. W jednym z badań 39% pacjentek zgłaszało pogorszenie stanu ogólnego, a 22% wręcz zmniejszenie dolegliwości i poprawę samopoczucia [7].

U ciężarnych stwierdzano częstsze występowanie zgagi, zapalenia przetyku, zapaść oraz nadciśnienia tętniczego [8]. U pacjentek w ciąży istniało zwiększone ryzyko powikłań nerkowych [1, 8, 9]. Ciąża zmniejszała objawy związane z zespołem Raynouda [9].

U pacjentek z twardziną nie stwierdzono większego odsetka poronień. Porody przedwczesne występowały u 29% chorych [10].

U dzieci urodzonych w terminie porodu przez matki z rozpoznaną twardziną częściej stwierdzano niższą wagę urodzeniową. co potwierdziło się u naszej pacjentki [9]. W jednym z badań zauważono zwiększone ryzyko wystąpienia u matki w III tryestrze: nadciśnienia tętniczego, niewydolności nerek i niewydolności płuc [1]. Z kolei inne badanie pokazało, że odsetek pacjentek ze stanem przedrzucawkowym i rzucawką jest zbliżony do średniej w populacji [10].

Należy zwrócić uwagę, że u części pacjentek z nasilonymi zmianami twardzinowymi skóry mogą wystąpić kłopoty z nakłuciem żyły, oraz prawidłowym pomiarem ciśnienia tętniczego krwi obwodowej [11].

Wnioski

Twardzina jest chorobą tkanki łącznej występującą 3 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Objawy występują częściej po zakończonym okresie rozrodczym jednak w części przypadków tak jak u naszej pacjentki objawy pojawiają się już w dzieciństwie. W wielu przypadkach przebiega skąpoobjawowo.

Według dostępnego piśmiennictwa przebieg i rozwój choroby nie wiąże się ze zmianami w narządach płciowych. Pacjentka z twardziną niepowikłaną o lekkim przebiegu powinna być poinformowana, że jej choroba nie wpływa znacząco na przebieg ciąży i porodu. Nie zwiększa ryzyka poronień, wad płodu, czy częstości martwych urodzeń płodu [5]. Nie powoduje również nasilenia objawów choroby i nie zmienia jej naturalnego przebiegu. Taka pacjentka ma statystycznie równe szanse na posiadanie zdrowego potomstwa. W postaciach ciężkich istnieje szereg zagrożeń związanych ze zmianami narządowymi, które po modyfikacji leczenia w ciąży mogą znacząco wpłynąć na rozwój choroby i zdrowia kobiety. Pacjentka powinna być poinformowana o możliwych powikłaniach dotyczących stosowanych leków i konsekwencji ich odstawienia. Wymaga ścisłej opieki interdyscyplinarnej ginekologa-położnika, dermatologa, reumatologa, czy internisty.

Piśmiennictwo

- Mecacci F, Pieralli A, Bianchi B, [et al.], The impact of autoimmune disorders and adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol.* 2007, 31, 223-226.
- Szczeklik A, Gajewski P. Choroby wewnętrzne 2010 – kompendium. Kraków: *Medycyna Praktyczna*, 2010, 838-843.
- Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, [et al.], Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *American College of Pathologists. Arch Pathol Lab Med.* 2000, 124, 71-81.
- Kumar Y, Bhatia A, Minz R. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited. *Diagn Pathol.* 2009, 4, 1.
- Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004, 115, 3-9.
- Sipak-Szmigiel O, Ronin-Walknowska E, Miklaszowicz A. Application of intravenous immunoglobulin therapy (IVIg) in pregnant patients with recurrent spontaneous abortions. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 350-355. Polish.
- Kroumpouzou G, Cohen L. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2001, 45, 1-19.
- Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2007, 46, 1634-1640.
- Steen V. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol.* 1999, 94, 15-20.
- Chung L, Flyckt R, Colon I, [et al.], Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Lupus.* 2006, 15, 595-599.
- Shehata H, Nelson-Piercy C, Khamashta M. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001, 27, 643-659.