



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav pro péči o matku a dítě v Praze Podolí

Katarína Kešeláková

**Systemový lupus erythematosus a
antifosfolipidový syndrom – význam
pro těhotenství**

*Systemic lupus erythematosus and
antiphospholipid syndrome – importance
for gravidity*

Diplomová práce

Praha, srpen 2009

Autor práce: Katarína Kešeláková

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Kateřina Andělová**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav pro péči o matku
a dítě v Praze Podolí**

Datum a rok obhajoby: 8.9.2009

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 05.08.2009

Katarína Kešeláková

Poděkování

Děkuji vedoucí této diplomové práce MUDr. Kateřině Andělové, za její trpělivost a ústretovost.

Obsah

Obsah.....	5
Úvod.....	6
1. Systémový lupus erytematodes a gravidita.....	7
1.1 Systémový lupus erytematodes.....	7
1.1.1 Epidemiologie.....	8
1.1.2 Prognóza.....	8
1.1.3 Etiologie, patogeneze.....	9
1.1.4 Klinické a laboratorní známky.....	10
1.2 Jaký je vliv těhotenství na SLE?.....	10
1.2.1 Má těhotenství vliv na četnost a aktivitu vzplanutí SLE?.....	11
1.2.2 SLE, lupusová nefritída a preeklamsie.....	12
1.2.3 SLE a hypertenzní komplikace v těhotenství.....	14
1.2.4 Odlišení vzplanutí SLE a těhotenských změn.....	15
1.3 Jaký vliv má SLE na těhotenství?.....	15
1.3.1 Aktivní SLE a těhotenství.....	18
1.3.2 Neonatální lupus erytematodes.....	19
1.3.3 Rekurentní těhotenské ztráty, IUGR.....	21
1.3.4 Kojení.....	22
1.3.5 Fertilita, plánování gravidity.....	22
2. Těhotenství a antifosfolipidové protilátky.....	25
2.1 Antifosfolipidový syndrom.....	26
2.2 Opakované těhotenské ztráty.....	26
2.3 Terapie a profylaxe těhotenských ztrát.....	29
3. Terapeutické zásahy.....	31
3.1 Terapie SLE v těhotenství.....	31
3.1.1 Sledování pacientky s SLE v graviditě.....	32
3.1.2 Kortikoidy a jiná povolená terapie.....	33
3.1.3 Cytotoxické látky, imunosupresiva, biologická léčba.....	34
3.2 Terapeutická intervence u APS.....	34
4. Závěr.....	37
5. Souhrn.....	38
6. Summary.....	39
7. Seznam použité literatury.....	40
8. Tabulky	42

Úvod

Tato diplomová práce se zabývá tématem těhotenství komplikovaného přítomností systémového revmatického onemocnění, systémového lupus erythematoses. Dále rozebírá i antifosfolipidový syndrom v těhotenství, který může existovat samostatně, kdy mluvíme o primárním antifosfolipidovém syndromu, nebo může být přidružený k systémovému lupu – sekundární antifosfolipidový syndrom.

Práce se snaží poskytnout přehled nových poznatků o diagnostice a léčbě, nejvíce se ale soustředí na vztah těchto jednotek k těhotenství, vývinu plodu, porodním a poporodním komplikacím a také na otázku, jak těhotenství ovlivňuje aktivitu systémového lupus erythematoses.

1. Systémový lupus erythematoses a gravidita

Těhotenství pacientek se systémovým lupus erythematoses zůstává i přes zlepšení výsledků gravidity oproti minulosti stále komplexním medicínským problémem a mnohé jeho aspekty teprve čekají na definitivní vyřešení. Toto těhotenství vždy považujeme za rizikové, ještě více si uvědomujeme vzájemnou interakci nemoci a těhotenství, které je sice stavem fyziologickým, avšak tělo ženy počas něj podléhá mnohým změnám. Těhotenství žen s SLE je rizikové, patří do péče zkušeného porodníka a vyžaduje režim s častějšími kontrolami stavu matky i plodu. Zejména změny hormonální a jejich vztah k aktivitě imunitního systému se považují za hlavní příčinu vzájemné interakce ve vztahu SLE – těhotenství a *vice versa*.

1.1 Systémový lupus erythematoses

SLE je autoimunitní nemoc postihující ženy ve fertilním věku, zejména v 18-35 let. Typická je pro něj široká variabilita často nespecifických příznaků (Tab.1) a multiorgánové postižení, které u těžkého průběhu může být i život ohrožující. Nejtypičtější je trias příznaků: artritída, motýlovitý exantém obličeje a únava. Důležité orgány, jejichž postižení zhoršuje celkovou prognózu onemocnění, jsou ledviny, které bývají postiženy lupusovou nefritidou a centrální nervový systém (cévní příhody, záchvatovité onemocnění, koma). Orgánové postižení je variabilní a může být v různé míře vyjádřeno. Může být přítomna trombofilie způsobená cirkulujícími antifosfolipidovými protilátkami (APA – antiphospholipid antibodies). Proto je

diagnostika SLE náročná a nerozpoznané příznaky mohou znamenat nepříznivé odložení léčby¹.

Pro onemocnění je typické střídání období remisí a relapsů. Vzhledem na mnohočetné projevy onemocnění a jeho těžko predikovatelný průběh bylo v minulosti považované těhotenství u pacientek s SLE za stav patologický a z lékařské indikace bylo ukončováno. Dnes převládá stanovisko, že za určitých okolností, o kterých bude pojednáno dále, je možné těhotenství u žen s SLE dovést k úspěšnému porodu zdravého dítěte.

1.1.1 Epidemiologie

Poměr mužské a ženské populace pacientů je výrazně nakloněn k ženské populaci. Porovnání afroamerické a kavkazské rasy ukazuje nepříznivě k afroameričanům. Poměr postižených bílých žen vůči bílým mužům je v poměru 3,5:0,4 resp. v poměru 9,2:0,7 u afroamerické populace. V době nástupu nemoci je také patrný intersexuální rozdíl – zatímco v období maximálního výskytu (fertilní věk žen 15-45 let) je poměr nemocných ženy – muži 12:1, u onemocnění rozvinutém mimo toto období je jen 2:1².

Roční incidence v USA 1,8 – 7,6 na 100 000 osob/rok; Evropa (Island, Švédsko, Anglie) 3,3-4,8². Prevalence podle populací činí u obyvatel afrokaribského původu 206 nemocných na 100 000 obyvatel, evropský průměr je mezi 20-30/100 000³.

1.1.2 Prognóza

Za posledních 50 let nastal významný obrat v době přežití pacientů s SLE. V roce 1955 bylo v USA 5-ti leté přežití 50%. V 90-tých letech se 10-ti leté přežití blížilo 90%, 20ti leté 70%. Tento posun byl dosažen zejména efektivnější diagnostikou, léčebnými prostředky, jak farmaceutickými, tak dalšími (dialýza,

transplantace...)). Bohužel, mortalita v porovnání s běžnou populací přetrvává zvýšená, a to 3-5 krát. Předmětem zájmu revmatologie jsou v současnosti nejenom nové léčebné metody, ale i predikující faktory mortality – pohlaví, rasové nebo etnické rozdíly, socioekonomické pozadí, věk nástupu nemoci^{2,3}.

1.1.3 Etiologie, patogeneze

Příčina nemoci zatím zůstává nejasná. Recentní výzkum naznačuje významnou roli hyperaktivních B lymfocytů tvořících autoprotilátky proti orgánově nespecifickým antigenům. Teorií je několik.

Teorie genetické predispozice staví na studiích, které zkoumaly výskyt SLE u jednovaječných dvojčat. Konkordance byla 25% u monozygotních a jen 2% u dvouvaječných dvojčat⁴.

Imunologické studie se věnují asociaci SLE a HLA, konkrétně se sdruženým haplotypem A1-B8-DR3. Přistupuje k nim ještě funkční nedostatečnost alel genů pro složky komplementu C4, C4-B1, C2-1Q, BfS – víc než 60% má alespoň některé z těchto HLA znaků^{3,4}.

O virové infekci se uvažuje jako o spouštěcím mechanismu. Podezřelé jsou zejména herpetické viry – virus Epstein-Barrové, cytomegalovirus, retrovirus C^{3,4}.

Možným činitelem je i zvýšená koncentrace pohlavních hormonů, zejména estrogenů a prolaktinu a jejich vliv na kvalitu imunitní odpovědi^{3,4}.

Mechanismus, jakým imunitní systém útočí u SLE na vlastní buňky, spočívá v tvorbě autoprotilátek proti antigenům vlastního těla, tyto poškozují tkáň různých orgánů, a to jak polyklonální aktivací B lymfocytů, také imunitní stimulací vvolanou novými antigenními strukturami. Vlastní orgánové poškození pak vzniká následkem usazování imunitních komplexů

(glomerulonephritis), nebo na základě buněčné dysfunkce, sprostředkované autoprotilátkou (cytopenie)³.

Společnou morfológickou známkou multiorgánového postižení je poškození cévní stěny – vaskulitída. Změny postihují žilní systém. Ve vazivu dochází k fibrínové přeměně, histopatologicky jsou zobrazitelné tělíška barvitelné hematoxylinem³. Dále je přítomna vaskulopatie způsobená antifosfolipidovými protilátkami. O nich pojednává druhá kapitola.

1.1.4 Klinické a laboratorní známky

Diagnóza SLE je stanovená pozitivitou alespoň 4 z 11 kritérií specifikovaných Americkou společností pro revmatologii (American Collage for Rheumatology)¹. Jejich seznam zobrazuje tabulka č.1.

Charakteristická je i přítomnost antinukleárních protilátek (ANA) v séru, které však nejsou pro tuto nemoc patognomické. Jejich význam vzroste při silném podezření na lupus, třeba na základě klinických známek. Nejsou ale vhodné jako screeningové vyšetření SLE při málo rozvinutých příznacích.

Pro vzplanutí onemocnění jsou charakteristické jisté hematologické abnormality, zejména zvýšené protilátky proti nativní DNA, tzv. anti-dsDNA a snížené hladiny některých složek komplementu (C3,C4,CH50)¹.

1.2 Jaký je vliv těhotenství na SLE?

Zvýšená aktivita SLE v těhotenství je očekávatelná kvůli zvýšené aktivitě proinflamačních hormonů - estrogenů, prolaktinu, cytokínů (aktivace T2 helper buněk)². Incidence exacerbací SLE v graviditě za posledních 30 let klesá. Patrné je

to zejména u žen v remisi a na počátku onemocnění. Postpartálně riziko relapsu (flare up) stoupá, zřejmě kvůli poklesu hladin antiinflatorních steroidů, vzestupu prolaktinu (proinflamační účinek) a změnám v neuroendokrinní ose².

Kromě vzplanutí SLE jako základního onemocnění, je nutno počítat i s dalšími možnými komorbiditami. Jde o močové infekce, diabetes, hypertenzi, předčasnou rupturu plodových blan, preeklampsii – nelze vyloučit souvislost s terapií glukokortikoidy². K vzácnějším, ale o to závažnějším komplikacím těhotenství pacientek s SLE patří HELLP syndrom, ruptura děložní stěny, trombocytopenie, porucha jaterních funkcí a oboustranné odchlípení sítnice⁷.

Trombóza je důležitým rizikovým momentem, zvláště u SLE s vysokým titrem antifosfolipidových protilátek. Gravidita jako taková je protrombogenní stav. V případě pozitivních antifosfolipidových protilátek u SLE riziko trombózy ještě stoupá. O terapii a prevenci trombóz bude pojednáno jinde.

1.2.1 Má těhotenství vliv na četnost a aktivitu vzplanutí SLE?

Údaje o frekvenci exacerbací SLE v těhotenství se různí, shodují se však v jedné věci: záleží na aktivitě onemocnění v době koncepce. Výsledky studií jsou nejednotné, ale obecně lze říci, že riziko exacerbace základního onemocnění je minimální, jestli koncepci předchází alespoň 6-měsíční období bezpříznakové.

Jestliže ke koncepci došlo během remise onemocnění, je vzplanutí SLE málo pravděpodobné. V případě, že k němu dojde, je to převážně během prvních dvou trimestrů, eventuelně během šestinedělí. Většina těchto vzplanutí je mírná a je potlačitelná nízkými dávkami kortikosteroidů².

Na četnost exacerbací i jejich tíži se názory odborníků různí. Zřejmě je to způsobé multifaktorialitou vzplanutí klinických příznaků onemocnění. Také je tady možnost, že pojem „vzplanutí“ je nepřesně definován. Je rovněž obtížné odlišit vzplanutí od hypertenzních komplikací těhotenství, problematické je i hodnocení aktivity onemocnění a profylaktické užívání kortikoidů u některých pacientek, což vede ke kontroverzním výsledkům¹.

*Urowitz et al.*⁵ porovnávali četnost vzplanutí SLE u gravidních pacientek a negravidních kontrol. Výsledkem studie bylo, že počet vzplanutí u těhotných se neodlišuje od kontrol. Neaktivní SLE na počátku těhotenství se potvrdilo jako protektivní faktor pro graviditu.

Snaha o kvantifikaci aktivity onemocnění vedla k vytvoření několika indexových systémů. Dále byly modifikovány tak, aby mohli být použity pro odlišení vzplanutí lupus a komplikací těhotenství. Příklady těchto indexů jsou SLE-Pregnancy Disease Activity Index (SLEPDAI), Lupus Activity Index in Pregnancy (LAI-P) a modifikovaný Systemic Lupus Activity Measure (mSLAM)¹.

Bohužel existuje jen málo laboratorních testů, které by odlišili lupusové vzplanutí od komplikací gravidity. Za klinické důkazy pro lupus specifické se považují: vysoká sérová hladina anti-dsDNA, pozitivní přímý Coombsův test, erytrocytární odlitky v močovém sedimentu a přítomnost antitrombocytárních protilátek spojených s trombocytopenií. Hladina komplementu může být normální – u SLE sice bývá snižena, ale těhotenské estrogény zvyšují produkci komplementu v játrech. Jednotlivé měření proto vzplanutí neodhalí, nápomocná ovšem mohou být opakovaná měření komplementu. Při klesající tendenci se zřejmě jedná o lupusové vzplanutí¹. Jedna komponenta komplementu

bývá zvýšena při SLE, je jí B_A . Její klinický význam je však malý, test na ní není běžně dostupný⁶. Nejlepším vodítkem tedy pořád zůstává odborná kooperace porodníka - gynekologa s revmatologem a bohaté klinické zkušenosti.

1.2.2 SLE, lupusová nefritída a preeklampsie

Preeklampsie je častou komplikací těhotenství pacientek s SLE, údaje jsou bohužel nepřesné – od 2,8% až k 18%⁷. U pacientek, které překonaly nefritídu se udává až 30% výskyt. Odlišení od lupusové nefritídy bývá obtížné. Důležitost preeklampsie postihující pacientku s předem poškozenými ledvinami spočívá v odhalení rizika rozvoje nezvratného selhání ledvin. Bedlivé sledování a případný terapeutický zásah jsou proto nutností.

Riziko rozvoje preeklampsie zvyšují: přítomnost antifosfolipidových protilátek, diabetes mellitus a předchozí epizoda preeklampsie. Některé zdroje uvádí jako rizikový faktor i preexistující trombocytopenii. Antifosfolipidové protilátky jsou u SLE bez postižení ledvin nejrizikovějším faktorem pro rozvoj preeklampsie⁸.

Těhotenství u pacientek s chronickým postižením ledvin může způsobit progresi jejich selhání. Navíc snížená renální funkce nepřispívá ani k průběhu těhotenství. Zvyšuje se pravděpodobnost preeklampsie, předčasného porodu, IUGR^{8,9,10}. Co se týče renálních parametrů používaných běžně pro měření renálních funkcí, je v tomto případě jejich hodnocení zkreslené probíhajícím těhotenstvím. Přesnější kvantifikace proteinurie by byla vhodnou metodou pro rozlišení preeklampsie a relabující nefritídy. Zdá se že přínosná by mohla být kvantifikace proteinurie na základě poměrů albumin:kreatinin, eventuálně protein:kreatinin, tato metoda ale má nejspíš také svá

omezení¹⁰. V těhotenství navíc dochází k fyziologickému vzestupu glomerulární filtrace a tedy i možné proteinurii. Vzestup může následovat i z vysazení ACE inhibitorů v těhotenství. Všechny tyto faktory přispívají k znesnadnění identifikace vzplanutí SLE nefritídy a jejího odlišení od preeklampsie. Vyšetření krve na hladiny lupusových protilátek může naklonit diagnózu spíše ve prospěch nefritídy.

Rozlišení etiologie proteinurie může být svízelné. Jestli má pacientka proteinurii už před koncepcí, může se tato zhoršit během gravidity kvůli zvýšenému objemu plazmy a z toho plynoucí zvýšené filtraci krve v ledvinách. Stejně se ale může projevit exacerbace lupusové nefritídy nebo může jít o projev preeklampsie. Ta se může vyskytnout samostatně nebo komplikovat preexistující nefritídu.

Samozřejmě, také je nutno počítat se souběžným výskytem preeklampsie a nefritídy, k jejichž spolehlivému oddělení a identifikaci může dojít až po porodu a odeznění preeklampsie¹⁰.

Diferenciálně diagnostické rozpaky mezi preeklampsií a nefritídou může vyřešit terapeutický pokus s kortikosteroidy – nefritída zareaguje, preeklampsie nikoliv.

1.2.3 SLE a hypertenzní komplikace v těhotenství

Hypertenze je nezávislý prediktor úmrtí plodu u pacientek s nefritídou nebo chronickým poškozením ledvin⁸. Krevní tlak je nutno monitorovat hlavně u pacientek s renálním poškozením, kvůli předcházení pozdějším komplikacím a možnému včasnému zareagování při jeho vzestupu. Ovšem, „bezpečné“ hladiny pro krevní tlak v těhotenství nejsou pevně stanoveny a zbytečná terapie hypertenze může vést k zpomalení růstu plodu¹⁰.

1.2.4 Odlišení vzplanutí SLE a těhotenských změn

Projevy fyziologického těhotenství se mnohdy mohou krýt se vzplanutím SLE nebo je mohou maskovat. Pak dochází k diagnostickým a terapeutickým rozpakům: jedná se o projevy fyziologického těhotenství, na podkladě nefyziologických mateřských funkcí (následek chronického poškození SLE)? Nebo jde o exacerbaci SLE? Nebo - je těhotenství samotné patologické, ale aktivita nemoci zůstává nízká? Je proto nutné vzít v úvahu změny nastávající během fyziologického těhotenství. Některé ze změn mateřského organismu v těhotenství přináší tabulka číslo 2.

1.3 Jaký vliv má SLE na těhotenství?

Dnes už je sice minulostí období, kdy se těhotenství u pacientek s SLE přerušovalo z lékařské indikace, avšak vymezení okolností pro „nekomplikované“ těhotenství se u těchto pacientek stává vedoucím tématem. Pro prognózu těhotenství má zásadní význam aktivita SLE v době koncepce a to zejména stav lupusové nefritidy. Nejlepší prognózu má průběh těhotenství, když ke koncepci dojde po minimálně 6 měsících trvající remisi onemocnění a stabilní normální, nebo téměř normální renální funkci.

Velmi povzbudivé jsou výsledky nedávné studie doktorky *Clarkové et al.* z University of Toronto¹¹. Cílem jejich práce bylo vyhodnocení množství těhotenských ztrát u pacientek s SLE za posledních 40 let, přičemž zdrojem údajů jim byla starší literatura a vlastní sběr dat za 3 roky. Výsledek ukazuje pokles těhotenských ztrát z 43% v období 1960-1965 na 17% v letech

2000-2003 ($r^2 = 0.648$). Tento údaj obsahuje jak časně, tak i pozdní ztráty. Podle autorů se toto blíží k procentu těhotenských ztrát udávaných pro celkovou americkou populaci. Co se týče kohorty pacientek výzkumné skupiny, 73 z 83 (87%) ukončilo těhotenství porodem živého dítěte. Studie hodnotila i předčasné porody, hlavně po roce 1980 (před tímto datem dokumentace nerozlišovala předčasný porod indukovaný a spontánní). V časovém rozmezí 1980-2002 byl zaznamenán nedramatický, ale trvalý pokles předčasných porodů (z 37,5% na 32%), stále se ještě vyskytují ve větším počtu než-li v celkové populaci. V závěru autoři poukázali na důležitost mezioborové spolupráce revmatologů, gynekologů a perinatologů, která umožňuje nadále klesající trend komplikací těhotenství udržet. Také doporučují, aby byl k SLE asociovanému těhotenství vytvořen optimističtější postoj, na základě uvedených faktů.

Samozřejmě, zůstává v platnosti výstraha pro pacientky s trombózou v anamnéze, renálním selháním na podkladě SLE nebo plicní hypertenzí jako kontraindikacemi gravidity. Zlepšení prognózy těhotenství autoři připisují zlepšené identifikaci onemocnění a jeho rizik, rozpoznání a léčbě antifosfolipidového syndromu a faktu, že pacientkám je gravidita doporučena jen v klidové fázi onemocnění. Naopak, vyloučen je podíl celkové snížené míry těhotenských ztrát, tato se v USA drží více-méně na stabilní hodnotě už od roku 1960, a to i přes pokroky v gynekologii a porodnictví¹².

K podobným výsledkům dospěla i skupina z nemocnice Johns Hopkins (*Clowse et al.*)¹³. Z kohorty 267 pacientek k porodu živého dítěte dospělo 229 (85.8%). Vysoce aktivní SLE bylo v době těhotenství přítomné v 57 těhotenstvích (21%). Tato frakce dosáhla horších výsledků, jak v počtu živě narozených (77% vs 88%, $P=0.063$), tak i v porodech v termínu (26% vs.

61%; $P < 1$). Lupus s vysokou aktivitou v prvním a druhém trimestru vedl ke 3-násobnému zvýšení těhotenských ztrát (aborty a perinatální mortalita) oproti části kohorty s nízkou nebo žádnou aktivitou.

I přes výše popsaný výzkum, stále zůstává v platnosti, že těhotenství žen s SLE je rizikovým stavem. Dokládá to i závěr rozsáhlé americké studie (Clowse et al.)¹⁴. Kohortu zde tvořil rozsáhlý soubor žen, které byli v době gravidity hospitalizovány. Autoři operovali s více než 16,7 miliony osob, přijatými k hospitalizaci v letech 2000-2003. Z nich 13 555 žen mělo diagnózu SLE. Porovnáním četnosti komplikací u pacientek s SLE a ostatními se dopracovali k zajímavým výsledkům, které se nejeví až tak optimistické, jako u předchozích studií. Mateřská úmrtnost byla pro pacientky se SLE 20-krát vyšší. Rizika pro trombózu, infekci, trombocytopenii a indikaci k transfuzní terapii byly všechny 3 až 7-krát vyšší oproti ženám bez SLE. Lupusové pacientky také měli vyšší riziko ukončení těhotenství císařským řezem (odds ratio: 1.7), předčasného porodu (odds ratio: 2.4), a preeklampsie (odds ratio: 3.0). U žen s SLE byla shledána také větší pravděpodobnost dalších komplikací – diabetu, hypertenze, trombofílie – všechny jsou spojené s negativním vlivem na výsledek těhotenství.

Poporodní rekonvalescence je u žen s SLE pomalejší, jednak kvůli samotné nemoci, také však kvůli odeznívajícím nežádoucím účinkům některých léků, kupříkladu váhový přírůstek u kortikosteroidů. Je na ně kladena i vyšší fyzická i psychická zátěž – starat se o novorozence a svou chronickou nemoc. Dobré sociální a rodinné zázemí je pro tyto ženy velice důležité¹.

1.3.1 Aktivní SLE a těhotenství

Studiem klinických známek nemoci v době gravidity a jejich použitím pro predikci výsledku těhotenství se zabýval v roce 1998 *Rahman et al.*¹⁵ Negativním faktorem ovlivňujícím porod zdravého dítěte bylo renální onemocnění matky. Negativním prediktorem pro výsledek těhotenství byla také hypertenze.

Pacientky s renálním postižením – lupusovou nefritidou jsou ve zvýšené míře ohroženy fetální ztrátou – až 25%¹⁶. Vzhledem na to, že těhotenství daný stav dále zhošuje, je u těchto pacientek očekávatelná závažná exacerbace nefritidy – uvádí se až 43%¹⁷. Znovu, platí výše uvedené nejednotné výsledky ohledně frekvence exacerbací lupus.

Vzplanutí nebo zhoršení lupusové nefritidy je pravděpodobnější a spojené s větším rizikem pro plod i matku u aktivního onemocnění v době koncepce. Rázné doporučení je proto vyčkat s koncepcí alespoň 6- ti měsíčního období remise¹.

A nejde jenom o lupusovou nefritidu. I extrarenální postižení aktivního lupus zhoršuje predikci pro donošení zdravého dítěte a poporodní stav matky.

Opakovaně relabující nefritidy se samozřejmě podepisují na stavu funkce ledvin. Mnohočetnými relapsy poškozené a zjizvené ledviny proto mohou být znevýhodňujícím faktorem na začátku těhotenství, přičemž aktivní relaps nemusí být přítomen. Chronické poškození ledvin vede hlavně k následujícímu: nižší hodnoty renálního průtoku a glomerulární filtrace, nižší produkce erythropoetinu, nižší hladiny aktivní formy vitamínu D. Zvýšené riziko podstupují pacientky s preexistující hypertenzí, proteinurií, azotemií⁹.

Protože SLE neovlivňuje fertilitu, je na místě pečlivé plánování těhotenství, diskuze s pacientkou a pokud je to

možné, nasazení kontracepce v období vzplanutí nemoci. Není snad ani nutno zdůrazňovat, že péče o pacientku s SLE se tak stává multidisciplinární záležitostí, která ale vyžaduje i značnou compliance ze strany pacientky¹.

1.3.2 Neonatální lupus erythematoses

V neposlední řadě je tu riziko přenosu autoprotilátek z matky na plod. Dochází pak k tzv. lupus erythematoses neonatorum. Jde především o mateřské protilátky anti-Ro/SSA a anti-Ro/SSB¹⁸. Neonatální lupus erythematoses (NLE) se nejběžněji projevuje jako kongenitální kardiální blokáda (KSB) a lupusový exantém. V ojedinělých případech se neonatální lupus může prezentovat také jako poškození jater nebo hematologické onemocnění – trombocytopenie, leukopenie. Výjimečné je poškození ledvinných funkcí. Artritída a nefritída na rozdíl od adultního SLE nebyla zjištěna^{1,7}.

Výskyt NLE je silně spojen s pozitivitou mateřských anti-Ro/La protilátek. Ke vrozené srdeční blokádě na základě NLE dochází ve 2% případů matek pozitivních na tyto protilátky¹⁹.

V době vývoje převodního systému srdce dochází k exprimaci antigenů Ro/SSA a Ro/SSB. Na ně se vážící mateřské protilátky vedou k apoptotickému zániku těchto buněk. Následkem je poškození převodního systému srdečního, fibróza AV uzlu, kardiomyopatie¹⁸.

Jako rizikové faktory pro rozvoj KSB byly shledány následující: 1) riziko je větší, jestli má pacientka v anamnéze porod dítěte s KSB; 2) vysoký titr anti-Ro; 3) pozitivní anti-Ro a anti-LA současně⁷.

Vztah byl nalezen i mezi HLA systémem a NLE: matky s HLA DR2 rodí zdravé děti i u pozitivního titru anti-Ro. Významná je u HLA DR3 hlavně anomálie alely C4, přičemž modifikace C4A

se našla u matek dětí se srdeční blokádou, zatímco C4B u matek dětí s erytémem⁷.

Vzhledem na nejasnou souvislost a nepravidelný výskyt (ne všechna těhotenství s pozitivními anti-Ro protilátkami končí vrozeným SLE) není na místě automatická farmakologická profylaxe⁷. Doporučena je spíše kontrola anti-Ro protilátek v 1. trimestru a u positivity pravidelná 4-komorová echokardiografie plodu počínající v 16. týdnu gestace, která odhalí případné postižení myokardu a umožní včas naplánovat vhodnou terapii¹⁸.

V případě nálezu pozitivního kardiálního bloku je indikované podání dexamethasonu v dávce 4mg/den matce (prochází placentou). V literatuře se objevuje i rozšířený postup s plasmaferézou mateřských protilátek, podáváním dexamethasonu 4mg a indukci porodu dítěte jakmile to dovolí rozvoj fetálních plic^{1,7,18}.

Většina plodů s blokem je porozena v termínu, v přítomnosti těžkého hydropsu s císařským řezem samozřejmě, neotálíme. Převodní porucha obvykle vyžaduje trvalé zavedení pacemakeru (60%), v 10% dochází k rozvoji těžké kardiomyopatie. Prognóza pro život je v celku dobrá, blokáda třetího stupně však bývá irreverzibilní.

Kožní a krevní změny obvykle do 6 měsíců až 1 roku po porodu spontánně mizí, spolu s vyplavením mateřských protilátek. Dermatitída u NLE se projevuje anulárním erytémem nastupujícím několik týdnů po porodu. Vyskytuje se v oblasti tváře, často kolem očí, na hlavě, trupu ale i končetinách. Může být zhoršena nebo vyprovokována ultrafialovým zářením⁷.

1.3.3 Rekurentní těhotenské ztráty, intrauterinní růstová retardace plodu (IUGR)

Těhotenství u pacientek s SLE je ohroženo fetální ztrátou v kterémkoliv gestačním stádiu. Nejčastěji se vyskytuje po 21. týdnu s přesahem až do 3. trimestru. Oproti průměrným ztrátám u zdravých žen k nim u žen s SLE dochází 5-krát častěji²⁰. Častější jsou i předčasné porody (méně než 37 gestačních týdnů) – u 20% pacientek s SLE¹. Těhotenské ztráty takto nemocných pacientek se často opakují, přičemž riziko ztráty stoupá s počtem prodělaných potratů. Příčinou je zejména přítomnost antifosfolipidových protilátek⁷. Tyto způsobují trombotické poškození cév placenty, čímž dochází k poškození funkce uteroplacnetární jednotky. Následná hypoxie plodu vede v mířejším stupni k IUGR, těžší stupeň hypoxie až k ztrátě plodu.

Se zvýšenou mírou opakovaných ztrát jsou spojené i další hyperkoagulační stavy, proto by se po nich mělo aktivně pátrat v případě opakovaných těhotenských ztrát (nejen pacientky s SLE) a negativního titru antifosfolipidových protilátek. Z nejčastějších mutací - Leiden V, mutace protrombínu, hyperhomocysteinemia (více kapitola 3).

Opomineme-li těhotenské ztráty, tak nejzávažnější důsledek SLE u matky je pro plod IUGR. Restrikce růstu plodu může začít ještě před objevením se prvních příznaků nemoci. Toto zjištění je dokladem, že SLE má subklinické stadium, o kterém toho zatím moc nevíme, zároveň tím s růstového omezení plodu dělá citlivý prediktor rozvoje a stupně nemoci¹.

Rizikové faktory pro IUGR jsou hypertenze, aktivní lupus (zejména renální postižení), antifosfolipidové protilátky. Růst plodu je monitorován sonograficky. Při detekci retardace růstu *in*

utero se doporučuje indukce porodu, a to na základě poznatku, že růstová retardace se v nadále trvajících nepříznivých podmínkách jen prohlubuje. Samozřejmě je nutné v každém případě posoudit risk/benefit, stav matčiny nemoci a funkci placenty¹.

1.3.4 Kojení

Ohledem kojení platí, že ho můžeme doporučit po zvážení dávek a typu medikace užívané matkou. Některé léky se dostávají do mateřského mléka a následně jsou konzumovány dítětem.

Nesteroidní antiflogistika prochází do mléka v malém množství, nicméně načasování kojení by mělo být takové, aby matka kojila v období, kdy má dávku nejnižší, tzn. těsně před užitím další dávky. Prednison do mateřského mléka prochází, je nutno vyčkat alespoň 4 hodiny před kojením. Hladiny hydroxychloroquinu v mléce nejsou pro děti nijak nebezpečné¹.

Azathioprin, cyklosporin a cyklofosfamid do mateřského mléka procházejí, kojení u matek užívajících tuto léčbu je kontraindikováno, zvláště pro cyklofosfamid. U dítěte může způsobit neonatální leukopenii a je dlouhodobě karcinogenní. O účincích kojení u matek s mykofenolát mofetilem se toho zatím moc neví, proto je doporučeno nekojit²¹.

Anti-Ro a anti-La protilátky se sice vylučují do mateřského mléka v hojném množství, nicméně neexistuje přímý důkaz, že by měli příčinnou souvislost s neonatálním lupem⁷.

1.3.5 Fertilita, plánování gravidity

Lékař – gynekolog pečující o pacientku s SLE se potýká s několika problémy. Strach pacientky z otěhotnění a následné komplikované gravidity může být jedním z nich.

Fertilita žen s SLE, až na výjimky, není nemocí omezena. Poruchy cyklu však může, a často také způsobuje imunosupresivní léčba, zvláště při dlouhodobém podávání. Pacientčiny obavy z nežádoucího těhotenství vyloučí gynekologické vyšetření a k obnovení menstruace dojde po snížení dávek imunosupresivní léčby. Opačný problém představuje metrorrhagie u SLE způsobená trombocytopenií, ztráta krve průběh onemocnění zhorší⁷.

Vzhledem k vlivu hormonů, zvláště estrogeneru, na imunitní systém je důležitou otázkou i použití perorální hormonální antikoncepce. Výzkumná práce na myších modelech SLE⁷ ukázala zvýšenou produkci prolaktinu po užívání estrogenové HAK. Prolaktin by měl podle této práce prohloubit poruchu imunoregulace a urychlit rozvoj SLE, eventuálně vést k jeho exacerbaci. Někteří autoři proto doporučují omezovat použití této formy antikoncepce u nemocných s SLE. U použití moderních HAK s nízkou hladinou hormonů by snad toto riziko mělo být nízké⁷.

Pacientky s SLE mají oproti běžné populaci mírně zvýšené riziko trombózy. U pacientek, které mají navíc i vysoký titr aPL nebo diagnózu APS je toto riziko vyšší významně. Důkladné zvážení a opatrnost u použití HAK je proto na místě⁷.

Vliv na fertilitu pacientek není způsoben ani tak základním onemocněním, jako spíše druhotně, jeho léčbou. Cyclofosfamid je účinné imunosupresivum, zvláště pro těžce probíhající formy onemocnění, u lupusové nefritidy a netrombotického postižení CNS. K jeho nežádoucím účinkům však bohužel patří i ovariální selhání. Práce *Ching-Tsai et al.*²² popisuje trvalou amenoreu (více než 12 měsíců) u 15 % žen ve skupině pacientek, u kterých léčba cyclophosphamidem začala po 26-tém roce života. U

mladších pacientek k takovému selhání ovariální funkce nedošlo v žádném případě.

Výsledek, nebo-li spíše nežádoucí účinek, je tedy závislý i na věku pacientek při zahájení léčby cyklophosphamidem a jeho kumulativní dávce (čili délce podávání), rozhodujícím faktorem je možná i funkce kostní dřeně.

Čeští autoři⁷ udávají, že nemají zkušenost s ovariálním selháním u svých pacientek, léčených pulzní formou cyklofosfamidu nepřetržitě 24 měsíců. Nicméně šlo o soubor 4 pacientek s nefritidou, může být příliš malý pro zastihnutí tohoto nežádoucího účinku.

2. Těhotenství a antifosfolipidové protilátky

Antifosfolipidové protilátky (APA) jsou velmi heterogenní skupinou protilátek. Můžeme je dále dělit podle několika kritérií – např. na auto- a aloprotilátky, či protilátky indukované léky, případně na primárně resp. sekundárně se vyskytující (nejčastěji u revmatických onemocnění, u nádorových procesů, ale i v rámci bakteriálních či virových infekcí)²³.

Do skupiny APA je možné zařadit protilátky proti mnohým antigenům fosfolipidové povahy. Tradičně se dělí na anikardiolipinové protilátky (ACLA) a protilátky proti jiným fosfolipidům. Další významnou skupinu protilátek tvoří lupus antikoagulans (LA) protilátky.

ACLA detekujeme pomocí ELISA, podle antigenu použitého v detekční soustavě pak mluvíme o APA anti-kardiolipinových, anti-fosfolipidových, anti - β_2 glykoprotein I atd. ²³

Všeobecně se má za to, že APA jsou odpovědné za vznik tepenných a žilních trombóz. Tyto trombózy, jak bude níže uvedeno, mohou vzniknout v libovolné lokalizaci. Pro patofyziologii těhotenství a komplikace gravidity spojené s APA/APS je v popředí zájmu trombóza cév placenty, následná porucha funkce uteroplacentární jednotky s výslednými opakovanými těhotenskými ztrátami, eventuelně jinými patologickými stavy.

Novým faktorem pro diagnostiku APS je β_2 glykoprotein I (β_2 GPI). Podezření na něj, jako kofaktor pro vazbu APL a fosfolipidů, padlo už v roce 1989. O rok později *McNeil et al.* publikoval svou další práci, která objasňuje, že β_2 GPI pro účinnost nevyžaduje přítomnost anionických fosfolipidů – a tedy

není kofaktorem *per se*. Nicméně, negativně nabitý povrch fosfolipidů má na β_2 GPI dvojí efekt: způsobuje zhukování (clustering) molekul β_2 GPI, které jsou pak schopné tvořit divalentní vazby s fosfolipidy s nízkou afinitou. Dále také umožňují konformační změnu β_2 GPI, čímž dochází k expozici kryptického epitopu na jeho 1. doméně.

Zvýšená hladina anti- β_2 GPI protilátek je i u některých infekcí – leishmaniózy, leptospirózy, lepry. Tyto mají ale zdá se souvislost spíše s epitopy na páté doméně, a protilátky jsou zejména ve třídě IgM (naproti IgG u APS).

2.1 Antifosfolipidový syndrom

Přítomnost antifosfolipidových protilátek (APA) je jedním z diagnostických znaků pro diagnózu antifosfolipidového syndromu (APS). Klasicky je definován jako triáda příznaků: opakované těhotenské ztráty, trombóza, přítomnost APA. Pro diagnózu APS je nutné splnění alespoň jednoho klinického a laboratorního kritéria. Tabulka č.3 je seznamem těchto kritérií, jak byly revidovány v roce 2006²⁴.

Důkazy pro vazbu venózní trombembolie s některými z antifosfolipidových protilátek směřují spíše k LA. ACLA zdá se, mají spíše vztah k prognóze – pacienti s vyššími ACLA měli po 6 měsících větší pravděpodobnost rekurence venózní trombembolické příhody.

2.2 Opakované těhotenské ztráty

Jednou z nejobvyklejších manifestací APS je opakovaná ztráta plodu. Objevit se může v kterémkoliv gestačním týdnu. Opakovaná těhotenská ztráta je obvykle definována jako 3 a více konsektivních ztrát²⁶.

Skutečná incidence těhotenských ztrát není známa. U nerozpoznaných těhotenství, nebo-li preklinických ztrát odhadujeme až 50%, kvalifikovaný odhad pro ztráty do 20. gestačního týdne je 15-20% těhotenství²⁵ (neselektovaná populace).

Riziko potratu v následné graviditě po předchozím jednom abortu je odhadováno na 15-20%, po dvou abortech po sobě riziko stoupá na 35%, po třech je to už 50%²⁵. U páru s opakovaným potracením klesá riziko k 5%, pokud se v 6. gestačním týdnu potvrdí UZ vyšetřením srdeční akce plodu, a je-li akce srdeční prokázána v 8. týdnu těhotenství, pak riziko klesá až k 3%. Oproti výsledkům neselektované populace je však stále čtyř- až pětinasobně vyšší²⁵.

U většiny žen trpící nějakou formou APS i při zachovalém průběhu těhotenství zaznamenáme jistou míru IUGR, nezralost plodu nebo preeklampsii. Hlavní příčinou je porucha uteroplacentární funkce, jejíž přesná povaha zůstává nadále nejasná. Morfologické (byť nespecifické) i experimentální nálezy jasně svědčí pro její poruchu. Přesný mechanismus neznáme⁷.

Patogenní vliv antifosfolipidových protilátek na graviditu byl dokázán na zvířecích modelech. Mohou reagovat tak s trofoblastem, jako i s mateřskými deciduálními buňkami a tím způsobit defektní placentaci. Zatím nepřesně definovanou roli hraje hladina komplementu a její změny. Kromě poruchy placentace antifosfolipidové protilátky vedou i k trombofilnímu stavu a infarktům placenty, čímž poškozují její funkci s následkem hypoxie plodu²⁷.

Bylo zjištěno, že z rekurentních abortů bylo 5-51% asociovaných s ACLA, 0-20% mělo LA²⁷. I když APA jsou rizikovým nálezem pro rekurentní ztráty, nejsou pro ně

patognomickými²⁷. Nadále se proto pátrá po lepším ukazateli. Nadějnými se zdají protilátky proti β_2 GPI²⁷.

Otázka kvantifikace rizika pro těhotenskou ztrátu je nesnadná, a zatím nebyl určen spolehlivý predikující faktor. Myslí se zejména na:

- 1) Faktory týkající se mateřského organismu zahrnující počet a průběh předešlých gravidit, důležitý je hlavně údaj o těhotenských ztrátách – s jejich opakováním riziko stoupá.
- 2) Faktory týkající se detekce protilátek – které protilátky vzhledem na antigen, třídu protilátek a metoda jejich měření. Hladiny většiny protilátek během nemoci i v těhotenství kolísají, jak veliký jim tedy můžeme přisoudit význam?
- 3) Další proměnnou zůstává i nadále fakt, že přesný mechanismus, kterým APA vyvolávají těhotenskou ztrátu je neznámý. Jaké další faktory se účastní a jakou mírou?

Samozřejmě, existují vědecké práce zaměřené na tyto otázky. Výsledky různých prací, třeba i s podobným zaměřením jsou však nejednotné, často si dokonce odporují.

Rizikovost těhotenství na základě APS je dobře kvantifikovatelná také pomocí dopplerovského UZ měření uteroplacentární cirkulace. Indikace ke klinické intervenci na podkladě patologie průtoků placentou zatím ale nejsou jednotně stanoveny a vyžadují další výzkum.

Přesný význam protilátek pro výsledek těhotenství zůstává i přes veškerý zájem neznámý. Výsledky studií jsou často kontroverzní, kohorty v nich různorodé, metanalýza následně obtížná. Navíc neexistují studie, které by popisovaly přirozený průběh těhotenství pacientky s pozitivními APA a bez léčby – tedy neexistuje kontrolní skupina. Povědomí o nevyhnutné

antikoagulační léčbě u pozitivního titru APA je natolik rozšířené na základě několika časných studií, že se léčí prakticky všechny pacientky. *Empson et al.* se pokusili zpracovat metaanalýzu, která porovnávala výsledky 95 těhotenství s léčbou aspirinem a placebem. Ve skupině, které bylo podávané placebo byla úspěšnost 86% ^{27,28}.

Při diferenciálně-diagnostické rozvaze o trombofilním stavu jako příčině IUGR nebo fetální ztráty nepřichází v úvahu jenom APS, ale i jiné hyperkoagulační stavy, poškozující placentu segmentálními infarkty. V placentární tkáni může být trombóza navozena syndromem „lepkavých“ dešiček, těhotenstvím navozenou deficiencí proteinu S, zvýšeným titrem inflamačních faktorů souvisejících s SLE, hyperhomocysteinemií z deficitu folátů, antifosfolipidovými látkami¹.

Některá pracoviště¹ provádí v prvním trimestru detailní vyšetření srážecích faktorů kvůli predikci možného rozvoje trombotických komplikací a placentární dysfunkce. Citovaná práce uvádí soubor několika vyšetření (extendovaný profil pro trombofílii): fibrinogen, hyperadhezivita trombocytů, faktory VIII, VII, II, homocystein, trombin, von Willebrandův faktor – aktivita a antigen, protein S a C, RRR, ACLA, LA¹. Pro běžné použití by měla stačit klasická kombinace testů: čas srážení krve v kaolinu a plasmě, Russelův test se zředěným zmijím jedem, aktivovaný tromboplastinový čas²⁵.

2. 3 Terapie a profylaxe těhotenských ztrát u antifosfolipidového syndromu

Terapeuticko-profylaktický přístup k ženám s diagnózou APS je neustále předmětem diskuzí v kruzích, které se tímto problémem zabývají.

Role heparinu, hlavně nízkomolekulárních přípravků s jednoduchým a bezpečným schématem dávkování a jednoduchou aplikací již byla prokázána. Účinek nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové je zatím nejistý, objevují se studie, v kterých se ho nepodařilo prokázat jako významně odlišný od placeba, nicméně zůstává stále v terapeutických protokolech. Slibnou se zdá být terapie vysokými dávkami intravenózního IgG.

Sočasným léčebným postupem pro APS se zatím nezabývalo dostatečné množství komparativních studií. K dispozici jsou většinou jen deskriptivní studie a léčba se zatím nemůže zařadit mezi evidence-based postupy. Výhrady jsou založené zejména na spochybněném účinku aspirinu, také však na nedostatku důkazů pro heparin a jeho účinky na pozdní komplikace v těhotenství združeném s APS²⁸.

3. Terapeutické zásahy

Změny v imunitním systému navozené těhotenstvím - zvýšení hladin komplementu, změněné množství adhezivních molekul, snížení počtu CD4 buněk, pokles produkce IL-2, oslabení aktivity cytotoxických buněk - vytváří speciální podmínky pro uhnízdění oplodněného vajíčka a toleranci plodu, kterého polovina genetické informace je cizorodá pro tělo matky⁷. Interference specifické situace, kterou gravidita bezesporu je a případné imunomodulační léčby je těžko predikovatelná. Je však několik platných pravidel, kterými se řídí.

Nelehká je i otázka managementu základní autoimunní nemoci. Její aktivitu může vystupňovat právě těhotenství a s ním spojené hormonálně - imunitní poměry. Problém nutnosti zvýšení dávek imunosupresní terapie na straně jedné a jejich možných, často nepřesně definovaných, nežádoucích účinků na plod na straně druhé staví lékaře do nelehké situace.

Důležitá je i postpartální péče o matku, protože právě v tomto období může dojít k exacerbaci onemocnění, a ani koagulační faktory ještě nemusí být normalizovány. Jestli byla počas těhotenství užita antikoagulační terapie, pokračujeme v ní nadále ještě 3 měsíce postpartálně¹. To už je možný postupný přechod na warfarin. U přítomné exacerbace si už můžeme dovolit nasadit imunosupresivní cytostatickou léčbu, naopak u neaktivního onemocnění pomalu couvat s dávkami kortikosteroidů.

3.1 Terapie SLE v těhotenství

Ideální péče o gravidní ženu s SLE začíná ještě před jejím otěhotněním. Zhodnotí se rizikový profil, prodiskutují se možné

komplikace a ich přípané řešení. Ještě v době před koncepcí by měl být známý protilátkový profil pacientky – APA, anti-Ro. Pacientka by měla být v remisi po dobu několika měsíců a na takové terapii, aby neohrožovala případnou koncepci a těhotenství. Jestli tomu tak není, je po převedení na terapii, která není v těhotenství kontraindikována potřeba vyčkat období 2-3 měsíců k plánované koncepci²⁹.

Terapie SLE počas těhotenství by měla být dostatečně účinná, aby potlačila projevy nemoci, na druhou stranu ale i bezpečná pro plod. Edukace pacientek by měla být samozřejmostí, v případě, že se pacientka rozhodne pro těhotenství, je na místě plánovat koncepci do období alespoň 6-ti měsíční klinické a imunologické remise.

Hodnocení rizika gravidity u nemocných s SLE by mělo být zaměřené především dvěma směry. Prvním z nich je změření hladin APA pro riziko opakovaných těhotenských strát i porodních komplikací. Dalším je screening anti-Ro a anti-La protilátek, kvůli riziku neonatálního lupu. Samozřejmostí je monitorace aktivity SLE.

Jestli není možné dosáhnout uspokojující imunologické remise, titer protilátek anti-Ro a anti-La zůstává vysoký a pacientka trvá na graviditě, je možné pokusit se o snížení jejich koncentrace intenzivnější imunosupresivní léčbou. Eventuelně přidáváme plasmaferézu. Je nutné ale pacientku důrazně upozornit, že v tomto stádiu graviditu nedoporučujeme.

3.1.1 Sledování pacientky s SLE v graviditě

Kontroly jsou doporučeny jeden-krát měsíčně, provádět by je měl zkušený gynekolog a revmatolog. V prvním trimestru je pozornost zaměřena zejména na potlačení aktivity SLE, resp. prevenci exacerbace onemocnění.

V druhém trimestru kontrolujeme vznik kardiální A-V blokády u plodů matek s pozitivními protilátkami, ultrasonografickým vyšetřením placentární cirkulaci, zejména u plodů s podezřením na spomalení růstu. Po 26. gestačním týdnu je užitečné sledovat biofyzikální profil plodu (non-stress test, tonus, pohyby, dýchání, plodová voda).

V třetím trimestru měříme fetoplacentární a uteroplacentární průtoky, vyšetření je užitečné pro odhalení distresu plodu a selhávání funkce placenty. Tak je včas identifikované selhání uteroplacentární jednotky a gynekolog má dostatek času k naplánování a přípravě předčasného porodu, snížený je počet urgentních císařských řezů a urgentních komplikací^{1,2,7,29}.

3.1.2 Kortikoidy a jiná povolená terapie

Kortikosteroidy, azathioprin (Imuran), cyklosporin, hydroxychloroquine, sulfasalazin, intravenózní imunoglobuliny mohou být použity pro kontrolu mateřské nemoci v indikovaných případech^{1,21,29}.

K léčbě SLE u matky se využívá prednisolon. V placentě je metabolizován enzymem 11-hydroxygenázou a k plodu proto neproniká. Jeho dávka by ideálně neměla překročit 7,5mg/d, kvůli nežádoucím účinkům na matku²⁹. Kortikoidy jsou ze strany plodu vcelku bezpečné, u matky však můžou zhoršit gestační hypertenzi a gestační diabetes. Přechodný pokles fetální aktivity se pozoroval po podání metylprednizolonu při exacerbaci SLE⁷.

Naopak, dexamethason je vhodný pro terapii vrozené srdeční blokády u NLE, protože k plodu skrz placentu prochází. Používá se také pro urychlení zrání plic fetu. U hrozícího NLE podáváme dexamethason v dávce 4mg/den od 23. resp. 24. gestačního týdne. Znovu je možná kombinace s plasmaferézou

pro odstranění mateřských protilátek. Její účinnost nebyla jednoznačně potvrzena^{1,7,29}.

U SLE rezistentního na glukokortikoidy je možné použít azathioprin, nejšetrnější cytostatikum.

Použitelné jsou i antimalarika - hydroxychloroquine. Jestli je pacientka léčena před koncepcí hydroxychloroquinem, léčbu nepřerušujeme – má výborný bezpečnostní profil pro těhotenství. Navíc, po jeho vysazení hrozí vyšší riziko vzplanutí²⁹. Také údajně zlepšuje dyslipidémii²¹.

3.1.3 Cytotoxické látky a immunosupresíva, biologická léčba

Metothrexát, leflunomide, cyclofosfamid, mycofenolát mofetil, biologická léčba anti - CD 20 preparáty jsou v těhotenství kontraindikovány.

Bezpečnější jsou azathioprin a cyklosporin. Azathioprin je analog purinových bazí, je netoxický a přitom účinnější než kortikoidy, míň účinný než cyclophosphamid. Pro použití v těhotenství je bezpečný²¹. Pro cyklosporin platí to samé, jeho použití je však omezeno nežádoucími účinky, jako jsou hypertrichóza, hypertenze, pškození ledvin, hypertrofie dásní.

3.2 Terapeutická intervence u APS

Terapie nejúspěšnější v redukci těhotenských ztrát u APS je kombinace aspirinu a heparinu.

V ideálním případě, zvláště pokud má pacientka vysoký titr autoprotilátek, nasazujeme nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (40-80mg/den) již před koncepcí – snižuje se tím výskyt potratu i preeklampsie³⁰.

Heparin i jeho nízkomolekulární forma placentou neprostupují, jsou proto pro fetus bezpečnými léky. Podáváme plnou antitrombotickou dávku u nemocných s trombembolickou příhodou v anamnéze (náhrada prekoncepčně podávaného warfarinu - teratogenní). Těhotným s anamnézou opakovaných ztrát stačí nižší dávka (5000 IU), v kombinaci s aspirinem. Některé studie popisují, že pro část pacientek s časnou ztrátou byl dostačující samotný aspirin²⁹. Terapii heparinem by měla doprovázet substituce vitamínem D a kalcium, kvůli osteoporóze hrozící při jeho dlouhodobém užívání²⁹. Antitrombotickou terapii je vhodné vysadit před plánovaným porodem – sníží se tak počet krvácivých komplikací. Mělo by tak být učiněno 24 hodin, jestli je pacientka na plné antikoagulační terapii s vysokými dávkami heparinu, nebo alespoň 12 hodin u dávek nižších²⁹.

U terapie heparinem je v těhotenství nezbytné monitorovat počet trombocytů. Sama gravidita predisponuje k jejich sníženému počtu, přidružené revmatické onemocnění, APS a léčba heparinem ho můžou ještě více snížit. Pokes pod $50 \times 10^9/l$ již může být spojen s krvácivou diatézou, v případě heparinu i s tendencí k trombóze (DIC) ²³.

V šestinedělí převádíme pacientku na warfarin, do mateřského mléka neprochází. Některé výzkumy poukazují na 50% výskyt trombotických komplikací u žen s APS, a proto doporučují trvalou tromboprofylaxi warfarinem na hladině INR 2,5-3,0³¹. U takto léčených žen je možné podávat hormonální antikoncepci bez zvýšení rizika trombózy. U žen, které warfarin neužívají je riziko vyšší oproti neselektované populaci³².

Intravenózně podávaný imunoglobulin (IVIg) snižuje hladiny autoprotiátok v krvi. I když nemá přímý antikoagulační účinek a neznižuje počet trombóz, zdá se, že má pozitivní vliv na pozdní těhotenské komplikace. Pro konečnou evaluaci jeho

účinku však zatím není dostatek dat²⁷. Objevují se i hlasy, že pacienti s APS z jeho užívání nemají žádný benefit²¹. Ekonomické hledisko léčby tímto preparátem jeho použití také omezuje.

Velkoobjemové plazmaferézy zůstávají jako terapeutická možnost pro případy katastrofického APS²³.

4. Závěr

Péče o těhotnou s SLE by měla spočívat v kooperaci zkušených odborníků, porodníka a revmatologa. Zaměření péče je soustředěno především na tři oblasti: kontrola aktivity mateřského SLE, trombofílie, hypertenzní komplikace těhotenství. Z oborů pečujících o pacientku s SLE se pak ještě mohou přidružit nefrologie a hematologie.

Nejnovější studie jsou optimistické ohledně prognózy těhotenství i rizika exacerbace onemocnění počas těhotenství, avšak při nejvyšší opatrnosti a zajištěné péči. Do popředí se pro pozitivní průběh a výsledek gravidity dostává zejména pečlivé plánování gravidity u pacientky s SLE a APS, aby ke koncepci došlo v nejvhodnějším stádiu, teda stádiu klidovém.

U pozitivních antifosfolipidových protilátek, zvláště je-li jejich titr v séru vysoký je potřeba zajistit preventivní tromboprotivní léčbu, pro ochranu matky i jejího plodu. Také ale platí, že při zajištěné rozvinuté péči je možné těhotenství donosit a šestinedělí překonat bez závažnějších komplikací.

5. Souhrn

Tato diplomová práce se zabývá tématem těhotenství, komplikovaného přítomností systémového revmatického onemocnění – systémového lupus erythematoses. Dále rozebírá i antifosfolipidový syndrom v těhotenství, který může existovat samostatně, kdy mluvíme o primárním antifosfolipidovém syndromu, nebo může být přidružený k systémovému lupu – sekundární antifosfolipidový syndrom.

Práce se snaží poskytnout přehled nových poznatků o diagnostice a léčbě a vzájemném ovlyvňování ve vztahu SLE a gravidita. Nejnovější studie jsou optimistické ohledně prognózy těhotenství i rizika exacerbace onemocnění počas těhotenství, avšak při nejvyšší opatrnosti a zajištěné péči.

U pozitivních antifosfolipidových protilátek, zvláště je-li jejich titr v séru vysoký je potřeba zajistit preventivní tromboprofylaktickou léčbu, pro ochranu matky i jejího plodu. Také ale platí, že při zajištěné rozvinuté péči je možné těhotenství donosit a šestinedělí překonat bez závažnějších komplikací.

6. Summary

My thesis is interested in the relationship between gravidity and systemic lupus erythematosus. Furthermore, it is concerned in antiphospholipid syndrome and its consequences for gravidity.

In this work I tried to give a review of new opinions on treating these diseases with respect to pregnancy and fetal outcome. The most up-to-date studies are optimistic about prognosis for fetal outcome, as well as the risk of a flare-up of systemic lupus erythematosus during pregnancy and puerperium, provided professional interdisciplinary care for mother and a newborn.

When dealing with antiphospholipid antibodies or antiphospholipid syndrome - especially if the titer of antibodies is high, it is necessary to ensure preventive tromboprofylaxis by low molecular weight heparin and aspirin. And again, provided that professional care for pregnant women is well organised, it is unlikely, that gravidity will undergo some major complications.

7. Seznam použité literatury

- 1) DHAR JP, SOKOL RJ. Lupus and pregnancy: complex yet manageable. *Clinical Medicine and Research [online]* 2006; 4:310-321.
Dostupné z: <http://www.clinmedres.org/cgi/content/full/4/4/310>
- 2) KHURANA R et al. *Systemic lupus erythematosus and pregnancy[online]*. 2008-02-14
Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/335055-overview>
- 3) KLENER P. et al. Systémový lupus erythematosus. In *Vnitřní lékařství*. Praha: Galén, Karolinum 2006, s.975-979.
- 4) BARTELS C.M. et al. *Systemic lupus erythematosus [online]*. 2009-01-22
Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/332244-overview>
- 5) UROWITZ MB et al. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis and Rheumatism* 1993;10:1392 - 1397
- 6) ABRAMSON SB, BUYON JP. Activation of the complement pathway: comparison of normal pregnancy, preeclampsia and systemic lupus erythematosus during pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 1992; 28:183-187
- 7) PAVELKA K et al. *Klinická revmatologie*. Praha: Galén 2003, s.732 - 740
- 8) KONG NT. Pregnancy of a lupus patient – a challenge to the nephrologist. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2005; 21:268-272
- 9) MORONI G.,PONTICELLI C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus [online]* 2005;14; 89
Dostupné z: <http://lup.sagepub.com/cgi/reprint/14/1/89>
- 10) DAY CJ, LIPKIN GW, SAVAGE C. Lupus nephritis and pregnancy in the 21st. century. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2009; 24:344-347
- 11) CLARK CA, SPITZER KA, LASKIN CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *Journal of Rheumatology* 2005; 32:1709-1712.
- 12) BUYON J.P. Dispelling the preconceived notion, that lupus pregnancies result in poor outcomes. *Journal of Rheumatology* 2005; 32:1641-1642
- 13) CLOWSE ME et al. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis and Rheumatism* 2005; 52:514-521
- 14) CLOWSE ME et al. A National Study of the Complications of Lupus in Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008;199:2:127.e1-127.e6
- 15) RAHMAN P, GLADMAN DD, UROWITZ MB. Clinical predictors in fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology* 1998; 25:1526-1530
- 16) SOUBASSI L, HAIDOPOULOS D et al. Pregnancy outcome in women with pre-existing lupus nephritis. *Obstetrics and Gynecology* 2004; 24(6):630-634

- 17) PETRI M, HOWARD D, REPKE J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkin's lupus pregnancy center experience. *Arthritis and Rheumatism* 1991; 34:1538-1545
- 18) BUYON JP, CLANCY RM. Neonatal lupus: review of proposed pathogenesis and clinical data from US-based Research Registry for Neonatal Lupus. *Autoimmunity* 2003; 36:41-50
- 19) BRUCATO A., FRASSI M. et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with positive anti-Ro/SSA antibodies detected by counter immunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheumatism* 2001; 44:1832-1835
- 20) DHAR JP et al. Pregnancy outcomes before and after diagnosis of systemic lupus erythematosus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 193:1444-1455
- 21) OSTENSEN M. et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2008; 47:iii28-iii31
- 22) CHING-TSAI L. et al. Low dose intravenous cyclophosphamide-induced ovarian failure in Chinese patients with lupus nephritis. *Journal of Rheumatology* 2007; 21:53-58
- 23) BULIKOVÁ A., CRHA I. Antifosfolipidové protilátky a antifosfolipidový syndrom v porodnictví. *Praktická gynekologie* 2004; 1:6-10
- 24) MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4:295-306
- 25) BINDER T. Opakované časně těhotenské ztráty. *Gynekologie po promoci* 2009; 1:11-17
- 26) GEIS W, BRANCH W. Obstetric implications of antiphospholipid antibodies: pregnancy loss and other complications. *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2001; 1:2-10
- 27) CARP HJA, MERONI PL. Autoantibodies as predictors of pregnancy complications. *Rheumatology* 2008; 47:iii6-iii8
- 28) EMPSON M, LASSERE M et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systemic review of therapeutic trials. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99:135-144
- 29) RUIZ.IRASTORZA G, KHAMASHTA MA. Lupus pregnancy – ten questions and some answers. *Lupus [online]* 2008; 17:416
Dostupné z: <http://lup.sagepub.com/cgi/reprint/17/5/416>
- 30) ASKIE LM, DULEY L et al. on behalf of the PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369:1791-1980
- 31) ESPLIN MS. Management of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2001; 1:20-28
- 32) CHANDRAMOULI NB, RODGERS GM. Management of thrombosis in women with antiphospholipid syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2001; vol.44, no.1:36-47
- 33) RUIZ.IRASTORZA G, LIMA F, ALVES J et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35:133-138
- 34) GIANNAKOPOULOS B et al. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009; 113:985-994

8. Tabulky

Tabulka č.1: Diagnostická kritéria pro SLE. Pro diagnózu SLE musí být pozitivní alespoň 4 z předložených 11 kritérií. Zdroj (3)

Kritérium	Definice
1.Obličejový kožní erytém	Trvající erytém, plochý/s otokem, přecházející přes tváře a vynechávající okraje nasolabiální rýhy
2. Diskoidní erytém	Erytematózní vyvýšené skvrny na kůži obličeje s adherujícími olupujícími se jizvami, u starších lézí s atrofickým jizvením
3. Fotosenzitivita	Kožní erytém jako následek neobvyklé reakce na sluneční záření – buď v anamnéze, nebo pozorovaný lékařem
4. Defekty ústní sliznice (ulcerace)	Defekty ústní nebo nosohltanové sliznice, obvykle nebolestivé, pozorované lékařem
5. Artritida	Neerozivní artritida postihující dva, nebo více periferních kloubů, charakterizovaná bolestí způsobenou tlakem, otokem nebo výpotkem
6. Serozitída	a) pleuritída – pleurální bolest, třecí šelest, výpotek
	b) perikarditída – dokumentována EKG, šelestem, perikardiálním výpotkem
7. Porucha ledvin	a) přetrvávající proteinurie > 0,5g /24 hodin, nebo +++ semikvantitativně
	b) buněčné válce (erytrocytární, granulární, tubulární, smíšené)
8. Neurologické	a) křeče – nejsou-li způsobeny předávkováním léky či známou metabolickou poruchou (urémií, ketoacidózou, metabolickou nerovnováhou)
	b) psychóza – není-li způsobena léky či známou metabolickou poruchou
9. Hematologické poruchy	a) hemolytická anémie s retikulocytózou
	b) leukopenie <4x10 ⁹ /l, prokázána alespoň 2x po sobě
	c) lymfopenie < 1,5x10 ⁹ /l, prokázána alespoň 2x po sobě
	d) trombocytopenie < 100x10 ⁹ /l, není-li vyvolána předávkováním léky
10. Imunologické poruchy	a) pozitivní LE buňky
	b) anti-DNA v abnormálním titru
	c) anti-Sm v abnormálním titru
	d) falešně pozitivní sérologický test na lues (Bordetova – Wassermannova reakce), prokázaný nejdéle před 6 měsíci a při negativním nálezu <i>Treponema pallidum</i>
11.Antinukleární poruchy	Abnormální titr antinukleárních protilátek (ANA), prokázaných imunofluorescenčním testem nebo obdobnou rovnocennou metodou v kterémkoliv časovém období a v nepřítomnosti léků, které by vyvolávaly syndrom induk. SLE

Tabulka č.2: Fyziologické změny vitálních parametrů v těhotenství. Zdroj:(1)

Parametr	Změna ve fyziologickém těhotenství	Komentář
Plazmatický objem	Stoupá	Příprava na možné krevní ztráty během porodu
Srdeční výdej	Stoupá	Zvýšený plazmatický objem
Systémový cévní odpor	Pokles	
Krevní tlak	Pokles	Pokles systémového cévního odporu
Kreatininová clearance	Stoupá na >100ml/min	Zvýšení plazmatického objemu
S-Kreatinin	Pokles	
S-Urea	Pokles	
Proteinurie	Stoupá na 150-184mg/den	
Natrémie	Stoupá	
Dyspnea s hyperventilací	Přítomna	Zvýšená hladina progesteronu
Leukocyty	Vzestup s normálním diferenciálním rozpočtem	I když počas těhotenství je navozena určitá míra imunoprese, snižena je zejména produkce cytotoxických buněk, fagocytů a složek buněčné imunity. Imunita zprostředkována protilátami (i cytotoxická složka) je nepostížena.
Složky komplementu	Vzestup	Zvýšená jaterní syntéza pod vlivem estrogenů
Trombocytopenia		Mírná, bez krvácivých projevů
Trombofílie	Prokoagulační plazmatické faktory i mechanické podmínky jsou v těhotenství nakloněny vzniku trombózy, oproti běžné populaci je tak riziko až 5-krát vyšší.	Deficit proteinu S, vzestup fibrinogenu, faktoru II, faktoru VII a protrombinu. Mechanické faktory – venózní stáza, venózní uterinní stáza, klid na lůžku
Arthralgia, dorsalgia		
Malární erytém, palmární erytém, chloasma uterinum		

Tabulka č. 3: Revidovaná kritéria pro diagnózu APS. Zdroj: (24)

Klinická kritéria	
1. trombóza	Jedna, nebo více epizod arteriální nebo venózní trombózy, nebo trombózy malých cév v jakémkoliv orgánu nebo tkáni. Trombóza musí být potvrzena objektivními kritérii – zobrazovací metody, nebo histopatologickým nálezem (bez přítomnosti známek zánětu ve stěně cévy).
2. opakovaná těhotenská ztráta	a) jedna, nebo více nevysvětlitelných ztrát morfologicky normálního plodu stáří 10 a více gestačních týdnů, normální fetální morfologie dokumentována UZ nebo přímým vyšetřením b) jeden, nebo více předčasných porodů morfoloicky normálního novorozence před 34. gestačním týdnem kvůli i) eklampsii nebo těžké preeklampsii ii) rozpoznané placentární insuficienci c) tři, nebo více nevysvětlených konsekutivních ztrát plodu mladšího než 10 gestačních týdnů, při vyloučení mateřských abnormalit hormonálních a rodičovských chromosomálních
Laboratorní kritéria	
LA	Pozitivní titr protilátek v séru, alespoň ve dvou nezávislých měřeních, s odstupem 12 týdnů. Detekce podle pravidel International Society on Thrombosis and Haemostasis
ACLA	Třídy IgG/IgM, v séru/plasmě, ve vysokém nebo středně vysokém titru, tzn. >40 GPL/MPL, nebo titru > 99. percentil. Měření musí být pozitivní v alespoň 2 měřeních s odstupem 12 týdnů. Měření standardizovanou ELISA.
Anti β_2 GPI	Isotyp IgG/IgM v séru/plasmě. Titr >99. percentil. Měření musí být pozitivní v alespoň 2 měřeních s odstupem 12 týdnů. Měření standardizovanou ELISOU.

Tabulka č.4: Hyperkoagulační stavy v těhotenství. Zdroj:(1)

Hyperkoagulační faktor	Komentář
Deficit proteinu S	Těhotenstvím navozený
Aktivní SLE	Vzestup - von Willebrandův antigen, faktor VIII, fibrinogen
Hyperhomocysteinemie	Deficit folátů, zvláště u pacientek s genovým polymorfismem pro metylentetrahydrofolat reduktázu
Antifosfolipidový syndrom nebo antifosfolipidové protilátky	Lupus antikoagulans, antikardiolipin, falešně pozitivní RRR

Tabulka č.5: Výčet farmakoterapie běžně užívané k terapii SLE a APS.

Terapeutická látka	Indikace	Je možné užívat?	
		gravidita	kojení
NSAID	základní antiinflamační terapie, mírné příznaky, kožní	Ano, do 32 týdnů**)	ano
kortikosteroidy	v dávce podle tíže onemocnění	ano	ano
hydroxychloroquine	antimalarikum – středně těžká aktivita, kožní a muskulo - skeletální příznaky	ano	ano
cyklosporin, azathioprin		(ano*)	(ano*)
cytotoxická terapie: cyklofosfamide, mycophenolate mofetil	středně vysoká až vysoká aktivita, hlavně postižení CNS a ledvin; vysoko účinné, nežádoucí účinky	ne	ne
rituximab	anti CD20 „biologická léčba“ zaměřená proti markerům na B buňkách	ne	ne
heparin	antikoagulans	ano	ano
warfarin	antagonista vitamínu K, antikoagulans	ne	ano
aspirin, nízké dávky	antiagregační terapie	ano	ano

Kontrola nemoci vyžaduje efektivní imunosupresivní terapii, přizpůsobenou aktivitě nemoci a typu orgánového postižení. Problém nastává v těhotenství – některé látky není možné použít z důvodu teratogenity, nebo málo známého vlivu na plod. Zdroj (1,21, 29)

*) vliv na kojené dítě nejistý, vyžadují pečlivé zvážení podávání

**) NSAID nejsou vhodné v posledním trimestru (kromě ASA) – studie na zvířecích modelech ukázaly že přispívají k předčasnému uzavěru ductus arteriosus, poklesu placentárního průtoku, zvýšené fetální mortalitě, jsou toxické pro fetální CNS (7).