

Těhotenství u pacientek s aHUS

Gaggl M, Aigner C, Csuka D, et al.

Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancies in Women with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. J Am Soc Nephrol 2018;29:1020–1029.

Těhotenství představuje mimořádnou výzvu pro mateřský imunitní systém, protože musí na jedné straně zajistit ochranu plodu před patogeny a na straně druhé zabránit aloimunitnímu poškození plodu tím, že nastolí toleranci vůči paternálním antigenům. Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) je onemocnění nejčastěji způsobené vrozenými, resp. dědičnými poruchami alternativní cesty komplementu či bílkovin, které tuto cestu regulují, a těhotenství je jedním ze stavů, jež mohou vyvolat vznik život ohrožující epizody aHUS. Atypický hemolyticko-uremický syndrom vázaný na těhotenství (tzv. pregnancy-related aHUS, p-aHUS) postihuje v obecné populaci přibližně jedno z 25 000 těhotenství,¹ což je ve značném kontrastu s 20% incidencí p-aHUS u žen s preexistujícím aHUS.² V klasické podobě se p-aHUS objevuje v poporodním období a v minulosti se předpokládá pouze malý klinický dopad na stav plodu. Ukazuje se však, že preeklampsie, eklampsie a HELLP syndrom (zahrnující hemolýzu, zvýšení aktivity jaterních enzymů, nízké počty trombocytů) jsou všechno stavy úzce spojené s poruchami regulace komplementového systému a také s aHUS, jehož význam pro osud plodu se tak jeví jako závažnější. Každé těhotenství u žen v riziku by mělo být posuzováno individuálně a pečlivě plánováno, objektivních dokladů o skutečném riziku aHUS pro těhotné ženy i plod je však malé množství.

Cílem práce bylo získat údaje o průběhu těhotenství z dobře charakterizovaného souboru pacientek s aHUS z jednoho centra (Vienna Thrombotic Microangiopathy Cohort). Celkově byl vyhodnocen průběh 27 těhotenství u 14 žen, včetně devíti těhotenství u čtyř žen, které byly sledovány prospektivně. Koncem června 2015 vstoupilo do vídeňské kohorty TMA 92 pacientů. Soubor zahrnoval 30 (33 %) pacientů s aHUS (20 z nich byly ženy), jednoho pacienta s přítomností shiga toxinu produkovaného *Escherichia coli* (tzv. STEC-HUS) a 61 pacientů s jinými příčinami trombotické mikroangiopatie (TMA). Z celkem 20 žen s aHUS bylo 14 těhotných a celkově měly 27 těhotenství, z nichž devět těhotenství (u 4 žen) bylo sledováno prospektivně. Věk 14 žen, které otěhotněly v době stanovení diagnózy, byl 29 ± 12 let (průměr \pm SD). Soubor 14 těhotných žen bylo možno rozdělit do tří pod-

skupin v závislosti na časovém vztahu mezi vznikem těhotenství a stanovením diagnózy aHUS. V podskupině A ($n = 2$) byl aHUS diagnostikován v odstupu několika let (6, 14) před vznikem prvního těhotenství; v podskupině B ($n = 5$) měly ženy alespoň jedno nekomplikované těhotenství před vznikem první epizody aHUS (medián časového odstupu = 6 let) a v podskupině C ($n = 7$) se epizoda aHUS objevila v průběhu těhotenství či bezprostředně po jeho ukončení. V podskupině C se p-aHUS vyvinul u pěti žen v průběhu prvního těhotenství (2 \times v 2. trimestru, 2 \times v 3. trimestru, 1 \times v puerperiu) a u dvou žen došlo k vývoji p-aHUS až v průběhu druhého, resp. třetího těhotenství. Celkově bylo u 14 sledovaných osob s diagnózou aHUS sedm (26 %) těhotenství komplikováno vznikem epizody p-aHUS, zatímco 20 (74 %) těhotenství proběhlo bez komplikací. U tří pacientek byla epizoda TMA patrně vyvolána jedním ze známých spouštěcích mechanismů: infekce, krvácení či kyretáž po spontánním abortu. Navíc u tří žen byly před stanovením diagnózy aHUS prokázány projevy preeklampsie či HELLP syndromu.

Mutace genů, které kódují proteiny alternativní cesty komplementu či molekuly regulující tuto cestu (CFI, CD46, CFH, CFB, C3, THBD), byly v souboru s aHUS odhaleny u deseti pacientů ze čtrnácti (71 %). U tří z deseti pacientů byly mutační změny vyhodnoceny jako vysoce suspektně patogenní, u dvou z deseti jako pravděpodobně patogenní a u pěti z deseti pacientů jako potenciálně patogenní. Navíc deset pacientů zdědilo rizikovou alelu CFH-H3, která zvyšuje pravděpodobnost penetrance patogenních mutací pro aHUS. Nebylo možno prokázat vliv specifických mutací na průběh těhotenství.

V souboru retrospektivně sledovaných těhotenství ($n = 18$) se p-aHUS vyvinul v šesti případech (33 %), vše u žen ze skupiny C, kterým nebyly podávány profylaktické infuze čerstvě mražené plazmy (MP) či nebyla prováděna jiná profylaktická opatření. V souboru prospektivně sledovaných těhotenství ($n = 9$), v jejichž rámci byly obvykle ženám podávány infuze MP, se p-aHUS vyvinul pouze v jednom případě. U retrospektivně i prospektivně sledovaných těhotenství se vznikem p-aHUS byly epizody TMA léčeny infuzemi MP, výměnami plazmy (PE) a v jednom případě podáním monoklonální protilátky ekulizumab. Medián

gestačního týdne byl 38. U 19 těhotenství došlo k porodu v řádném termínu a u dvou těhotenství k předčasnému porodu živého plodu. U dalších šesti těhotenství došlo 2× k porodu mrtvého dítěte a 4× k předčasnému potratu (před 21. týdnem těhotenství). Ze sedmi těhotenství komplikovaných vznikem p-aHUS došlo k porodu v řádném termínu 2×, k porodu před termínem 3× (z toho porod živého dítěte 2× a porod mrtvého dítěte 1×) a ke spontánnímu potratu mrtvého plodu 2×. Celkově v této kohortě nastal nepříznivý vývoj plodu v poměru 22/100 těhotenství (10–41, při 95% intervalu spolehlivosti [CI]) a v případě vzniku p-aHUS byl tento poměr 70/100 těhotenství (33–93, při 95% CI).

Vývoj renálních funkcí u 14 žen ke konci studie byl následující: šest žen mělo nativní ledviny (normální funkce 2×, CKD kategorie – G1 2×, G2 1× a G4 1×) a u osmi žen onemocnění ledvin progredovalo do stadia terminálního selhání ledvin (ESRD) s následnou transplantací ledvinného štěpu (7×) a/či s nutností dialyzační léčby. Frekvence výskytu ESRD u 14 žen od prvního těhotenství do konce

studie (2015) byla vypočtena na 6,36/100 pacientoroků (2,56–13,11, při 95% CI).

Závěrem tedy autoři konstatují, že těhotenství představuje významnou zátěžovou situaci pro ženy s aHUS, a to do té míry, že některým ženám s aHUS nebylo v minulosti doporučeno otěhotnět. Tento postoj byl později podroben kritice jako nadměrně pesimistický a studie analyzující průběh těhotenství u 14 žen s aHUS z kohorty Vienna TMA potvrzuje poněkud optimističtější výhledy u těhotenství komplikovaných aHUS. Studie ukázala, že: a) pouze u jedné čtvrtiny těhotenství došlo k epizodě p-aHUS; b) epizody p-aHUS byly třikrát častější (33 %) u těhotných žen retrospektivně sledovaných, kterým byla poskytnuta jen konvenční péče jako při nízkorizikovém těhotenství, v porovnání s prospektivně sledovanými těhotenstvími (11 %), kde byla péče poskytována ve specializovaných jednotkách a se zajištěním profylaktického podání MP (či ekulizumabu); c) osud plodů byl příznivý, pokud nedošlo k vývoji p-aHUS.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Až do nedávné minulosti byl p-aHUS řazen do skupiny tzv. sekundárních TMA bez pravděpodobné genetické vazby. Teprve v roce 2010 Fakhouri a spol.³ ve své práci odhalili, že mutační změny při p-aHUS jsou obdobné jako u jiných pacientů s aHUS bez vazby na těhotenství a že p-aHUS tak nejspíše představuje pouze variantu aHUS vyprovokovanou a odhalenou probíhajícím těhotenstvím. Bruel a spol.⁴ tento koncept potvrdili v rozsáhlé multicentrické studii s 87 pacientkami, ve které prokázali, že u 49 (56 %) žen lze nalézt varianty v některých genech komplementu, především v genech pro faktory CFH a CFI, a upřesnili některé klinické rysy p-aHUS. Většina případů p-aHUS byla pozorována v průběhu prvního těhotenství (58 %) a vznikla obvykle v poporodním období (76 %). Renální funkce byly významně sniženy u velké části pacientek s aHUS: v době stanovení diagnózy byla 56 (71 %) ženám poskytnuta dialyzační léčba, v průběhu sledování (průměrná doba 7,2 roku) došlo ke vzniku ESRD u 41 (53 %) pacientek a 15 (19 %) pacientek dospělo do CKD různé závažnosti. V léčbě byly použity PE u 56 (78 %) pacientů, infuze MP u 21 (41 %) pacientů a ekulizumab u čtyř (5 %) pacientů. U 13 (28 %) pacientů došlo k rekurenci aHUS. Přítomnost (resp. absence) genetických variant komplementového systému byla obdobná u pacientů, kteří prodělali epizodu aHUS při prvním, resp. některém následujícím těhotenství, avšak závažnost klinického průběhu (např. z hlediska renálního postižení a progresu do ESRD, procenta neurologických komplikací, frekvence rekurencí) byla vyšší u pacientů s prokázanými genetickými variantami. Komentovaná práce i Bruelova studie jsou tedy v souladu v několika základních

bodech: a) významná část případů p-aHUS je podmíněna genetickými variantami genů kódujících alternativní cestu komplementového systému nebo proteinů, které ho regulují; absence průkazu nevyklučuje diagnózu p-aHUS; průběh aHUS je patrně závažnější v jejich přítomnosti než v případě jejich absence; podrobnější korelace mezi genetickými determinanty a klinickým průběhem zatím není k dispozici; b) většina případů p-aHUS vzniká obvykle, nikoli však výhradně během prvního těhotenství, nejčastěji v poporodním období; c) postižení ledvin v rámci p-aHUS je často závažné, a to jak v období akutní manifestace p-aHUS, tak z hlediska dlouhodobého; d) konvenční léčba z dřívějšího období (MP/PE) nebyla dostatečně účinná v léčbě aHUS a v prevenci poškození ledvin; e) velká část těhotenství v rámci p-aHUS může probíhat příznivě s ohledem na osud plodu, zvláště pokud lze zajistit preventivní přípravu těchto těhotenství. Samostatnou otázkou této problematiky je volba optimální léčby u pacientek s p-aHUS. V minulosti, před érou zavedení léčby ekulizumabem, byly konvenčními léčebnými prostředky infuze MP či PE, které však na rozdíl od ekulizumabu neumožňovaly systematicky dosáhnout rychlého a trvalého účinku. Podání ekulizumabu u p-aHUS bylo dosud popsáno jen u malého počtu pacientů,⁵⁻⁷ nicméně se zdá být bezpečné. Cenné zkušenosti s podáváním ekulizumabu u těhotných žen lze také odvodit od úspěšného modelu léčby touto látkou u těhotných pacientek s paroxysmální noční hemoglobinurií.⁸ Komentovaná studie umožňuje lépe pochopit mechanismus vzniku p-aHUS a jeho klinický průběh, a je proto cenným vodítkem pro optimální volbu léčby.

LITERATURA

1. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;91:662–668.
2. Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:2100–2106.
3. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859–867.
4. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1237–1247.
5. Ardissino G, Wally Ossola M, Baffero GM, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:487–489.
6. Mussoni MP, Veneziano FA, Boetti L, et al. Innovative therapeutic approach: Sequential treatment with plasma exchange and eculizumab in a pregnant woman affected by atypical hemolytic-uremic syndrome. *Transfus Apher Sci* 2014;51:134–136.
7. Servais A, Devillard N, Frémeaux-Bacchi V. Atypical haemolytic uraemic syndrome and pregnancy: Outcome with ongoing eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:2122–2130.
8. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2015;373:1032–1039.