

Otrzymano: 29-10-2012  
Akceptowano: 30-10-2012  
Opublikowano: 28-12-2012

## Urodzenie 2 zdrowych dzieci przez pacjentkę z autoimmunizacyjnym zapaleniem i marskością wątroby

### Two successful pregnancies in woman with autoimmune hepatitis and liver cirrhosis

Karolina Grąt<sup>1</sup>, Zoulikha Jabiry-Zieniewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe przy I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Pl. Starynkiewicza 1/3, 02-015 Warszawa, PL,

<sup>2</sup> I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Pl. Starynkiewicza 1/3, 02-015 Warszawa PL

<b>Wstęp:</b>	<b>Streszczenie</b> Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (AIH) może mieć łagodny przebieg kliniczny, ale także prowadzić do niewydolności wątroby i konieczności jej przeszczepienia. U kobiet w ciąży, a zwłaszcza w okresie poporodowym, przebieg choroby często ulega zaostrzeniu.
<b>Opis przypadku:</b>	25-letnia pacjentka z małopłytkowością oraz niewydolnością wątroby z powodu marskości w przebiegu AIH, uprzednio kwalifikowana do przeszczepienia wątroby (LT), zgłosiła się w 7 tygodniu (t. c.) nieplanowanej ciąży. Leczenie azatiopryną zamieniono na prednizon. Pacjentka była hospitalizowana w 10 i 16 t. c. z powodu poronienia zagrażającego. W 37 t. c., poprzez cesarskie cięcie (CC), urodzono zdrowego noworodka. Pacjentka przez 42 mies. stosowała antykoncepcję hormonalną. Po jej zaprzestaniu zdiagnozowano drugą nieplanowaną ciążę, powikłaną rozwinięciem cukrzycy ciążowej G1. W 38 t. c., poprzez CC, urodzono zdrowego noworodka. Funkcja wątroby uległa poprawie i stabilizacji podczas ciąży, w chwili obecnej pacjentka nie wymaga LT.
<b>Wnioski:</b>	Ciąże u pacjentek z AIH często wiążą się z zaostrzeniem choroby u matki, zwłaszcza w okresie poporodowym. Opisany przypadek pokazuje, że przy właściwej opiece możliwe jest bezpieczne dla matki i dziecka prowadzenie i zakończenie ciąży.
<b>Słowa kluczowe:</b>	zapalenie wątroby autoimmunizacyjne, ciąża, marskość wątroby
<b>Introduction:</b>	<b>Abstract</b> The clinical course of autoimmune hepatitis (AIH) ranges from mild disease to hepatic failure. Women with AIH require high-risk obstetrical care, as disease flares occur frequently during pregnancy and after delivery.
<b>Case Report:</b>	A 25-year old woman with thrombocytopenia and chronic liver failure on base of cirrhosis in the course of AIH, previously qualified for liver transplantation (LT), was diagnosed with unplanned pregnancy (7 <sup>th</sup> gestational week, gw). Previously administered azathioprine was switched to prednisone. Patient was hospitalized at 10 <sup>th</sup> and 16 <sup>th</sup> gw due to threatened abortion. At 37 <sup>th</sup> gw a healthy newborn was delivered by cesarean section (CS). Patient started hormonal contraception discontinued after 42 months. After 23 months, second unplanned pregnancy was diagnosed. Patient developed gestational diabetes mellitus controlled by diet. Healthy newborn was delivered by CS at 38 <sup>th</sup> gw. Liver function improved during pregnancies and remains stable. For the time being, patient does not need LT.
<b>Conclusions:</b>	Pregnancy has been reported to have serious adverse effects in women with AIH, with frequent postpartum disease flares, however uneventful outcome of both the mother and the child is possible.
<b>key words:</b>	autoimmune hepatitis, pregnancy, liver cirrhosis
<b>Adres pocztowy:</b>	Karolina Grąt, mob. 602-269-325, e-mail: karolina.grat@gmail.com

## Wstęp

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby AIH (ang. *Autoimmune hepatitis*) jest przewlekłą chorobą zapalną o nieznaną etiologię, występująca z szacowaną częstością 11–17 na 100 000 osób. Większość chorych stanowią kobiety (70%). Objawy kliniczne zależą od nasilenia procesu zapalnego. U chorych mogą występować bezobjawowe nieprawidłowości w testach laboratoryjnych, niespecyficzne objawy takie jak zmęczenie, senność, jadłowstręt czy bóle brzucha, a w rozwiniętych postaciach choroby marskość wątroby i jej niewydolność [1]. W największym ośrodku przeprowadzającym transplantację wątroby w Polsce (Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego) w niedawno opublikowanym doniesieniu autorzy podają, że transplantacje wątroby z powodu AIH stanowiły 5,6% z pierwszych 1000 przeszczepień wykonanych w tym ośrodku [2]. U kobiet zaburzenia hormonalne będące skutkiem niewydolności wątroby i często stosowanej terapii glikokortykosteroidami nierzadko skutkują zaburzeniami miesiączkowania i niepłodnością. W literaturze światowej opisano dotychczas tylko około 200 przypadków ciąży u pacjentek z AIH [3].

Ciąże u kobiet z AIH są obarczone dużym ryzykiem zarówno dla matki, jak i dla płodu. Powikłania występują u 7–21% matek podczas ciąży i nawet u 86% kobiet po zakończeniu ciąży [4, 5, 6, 7]. Ryzyko utraty ciąży wynosi nawet 19–24% [6, 8], a porody przedwczesne występują w 6–17% przypadków [9]. Kobiety z rozwiniętą marskością wątroby są szczególnie narażone na wystąpienie zaostrzenia jej autoimmunizacyjnego zapalenia, dekompensację funkcji wątroby czy utratę ciąży [10].

## Opis przypadku

W roku 1995 u 17-letniej chorej zdiagnozowano autoimmunizacyjne zapalenie wątroby. Przez dwa kolejne lata (1995–1997) pacjentka była leczona azatiopryną oraz prednizonem. W następnych latach chora z nieznanych przyczyn nie przyjmowała leków. Ze względu na pogarszanie się funkcji wątroby i podejrzenie rozwinięcia marskości, w roku 2001, w wieku 24 lat, pacjentka została skierowana do Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w celu oceny wskazań do przeszczepienia wątroby. Podczas pobytu w Klinice został wykonany szereg badań wymaganych do oceny kwalifikacji do przeszczepienia wątroby oraz przeprowadzono konsultacje z zakresu specjalności laryngologicznej, okulistycznej, stomatologicznej, pulmonologicznej, psychiatrycznej, kardiologicznej, anestezjologicznej oraz ginekologicznej. Nie stwierdzono przeciwwskazań do wykonania zabiegu przeszczepienia wątroby. Przeprowadzone badania obrazowe ujawniły cechy przebudowy marskiej wątroby oraz radiologiczne cechy

nadciśnienia wrotnego – poszerzenie żył układu wrotnego, znaczne powiększenie śledziony oraz masywne krążenie oboczne pomiędzy śledzioną a lewą nerką. W badaniu endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego wykryto zmiany charakterystyczne dla gastropatii wrotnej i wykluczono obecność żyłaków przełyku. Badania laboratoryjne ujawniły znaczną małopłytkowość (39 tys./ $\mu$ l) oraz niewielką leukopenię (2,5 tys./ $\mu$ l), będące najprawdopodobniej wynikiem hipersplenizmu. Zaburzenia w układzie krzepnięcia – INR 1,76 (międzynarodowy współczynnik znormalizowany, ang. *International Normalized Ratio*) i APTT 48,1 sekundy (czas częściowo aktywowanej tromboplastyny, ang. *Activated Partial Thromboplastin Time*) oraz hipoproteinemia (5,8 g/dl) z hypoalbuminemią (2,8 g/dl) wraz z obniżonym stężeniem mocznika w surowicy (12 mg/dl) wskazywały na niewydolność wątroby. Wykryte w surowicy przeciwciała przeciw mięśniom gładkim SMA (ang. *Smooth Muscle Antibody*) w mianie 1:320, hipergammaglobulinemia (30,1%) oraz biopsja wątroby potwierdziły rozpoznanie marskości wątroby w przebiegu autoimmunizacyjnego zapalenia. Pacjentka zgłaszała wtórny brak miesiączkowania i częste krwawienia z nosa. Na podstawie wywiadów wykluczono wcześniejsze krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, wodobrzusze czy epizody śpiączki wątrobowej.

Po zakończeniu procesu kwalifikacji do zabiegu przeszczepienia wątroby pacjentka pozostawała pod opieką transplantologów i była leczona azatiopryną.

W październiku 2002 roku pacjentka zgłosiła się do Ambulatorium I Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z podejrzeniem nieplanowanej ciąży. U pacjentki potwierdzono 7-tygodniową ciążę (ciąża pierwsza) i dokonano modyfikacji leczenia farmakologicznego – azatioprynę zamieniono na prednizon. Przez cały okres ciąży pacjentka pozostawała pod opieką specjalistów położnictwa i ginekologii oraz hepatologii. W 10 oraz 16 tygodniu ciąży (t. c.) pacjentka była hospitalizowana z powodu płamienia z dróg rodnych i podejrzenia poronienia zagrażającego. W obu przypadkach po wykonaniu badania ultrasonograficznego, które nie wykazało nieprawidłowości i leczeniu zachowawczym pacjentka została wypisana do domu. Podczas całego okresu trwania ciąży nie obserwowano pogarszania się parametrów czynności wątroby w badaniach laboratoryjnych (Tabela 1).

W 37 t. c., po rozpoczęciu czynności skurczowej macicy, ciąża została zakończona poprzez cesarskie cięcie ze względu na położenie miednicowe płodu. Pacjentka urodziła zdrowego noworodka płci męskiej, 2940 g, 50 cm, ocenionego w skali Apgar na 9 punktów w pierwszej i 10 punktów w trzeciej i piątej minucie. Ze względu na małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia pacjentce przetoczono 1 jednostkę koncentratu krwinek płytkowych oraz 2 jednostki świeżo mrożonego osocza FFP (ang. *Fresh Frozen Plasma*) w okresie okołoopera-

cyjnym oraz 2 jednostki FFP w drugiej i trzeciej dobie po zabiegu.

Tablica 1: Wybrane badania laboratoryjne z pierwszej ciąży

Tydzień ciąży	Białko całk./ Alb.	Bil. całk.	AST	ALT	INR	PLT
7	-3,97	0,98	34	28	1,43	-
9	-	1,74	28	54	-	69,6
20	-	0,51	20	25	-	38,2
29	-	N	N	N	-	33
31	-	N	N	N	-	62
33	-	N	N	N	-	51
37	4,8/-	1,16	30	38	1,17	48,8

Pogrubioną czcionką zaznaczono nieprawidłowe wartości; Białko całk. – stężenie białka całkowitego, g/dl; Alb. – stężenie albumin, g/dl; Bil. całk. – stężenie bilirubiny całkowitej, mg/dl; AST – stężenie aminotransferazy asparaginianowej, IU/l; ALT – stężenie aminotransferazy alaninowej, IU/l; INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany; PLT – liczba płytek krwi tys./ $\mu$ l, N – wynik w granicach normy

W kolejnych latach pacjentka pozostawała na terapii prednizonem w dawkach modyfikowanych w zależności od funkcji wątroby. Nie obserwowano zaostrzenia autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby, przez okres lat 2003–2010 wartości stężeń bilirubiny całkowitej w surowicy zawierały się w granicach 0,6–2,07 mg/dl, a stężenia aminotransferaz w surowicy nie przekraczały 2-krotnej granicy normy. U pacjentki przez cały okres obserwowano małopłytkowość. Stabilna funkcja wątroby pozwoliła na wprowadzenie w roku 2005 transdermalnej antykoncepcji hormonalnej (system uwalniający 150  $\mu$ g norelgestrominu i 20  $\mu$ g etynyloestradiolu w ciągu 24 h). Pacjentka zrezygnowała ze stosowania ww. metody antykoncepcji po 42 miesiącach z powodu występowania plamień pomiędzy cyklami. Podczas całego okresu stosowania antykoncepcji hormonalnej nie obserwowano pogorszenia funkcji wątroby.

Tablica 2: Wybrane badania laboratoryjne z drugiej ciąży

Tydzień ciąży	Bil. całk.	AST	ALT	INR	PLT
6	1,0	31	33	-	-
10	1,0	16	22	-	86
18	0,52	N	N	-	72
25	0,52	N	N	-	64
30	0,73	24	9	-	64
35	1,16	30	12	1,1	80
38	1,18	35	14	1,3	78

Pogrubioną czcionką zaznaczono nieprawidłowe wartości; Bil. całk. – stężenie bilirubiny całkowitej, mg/dl; AST – stężenie aminotransferazy asparaginianowej, IU/l; ALT – stężenie aminotransferazy alaninowej, IU/l; INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany; PLT – liczba płytek krwi tys./ $\mu$ l, N – wynik w granicach normy

W październiku 2010 roku u pacjentki zdiagnozowano 6-tygodniową, nieplanowaną ciążę (ciąża druga). Pacjentka rozwinęła cukrzycę ciążową typu pierwszego. Pozostały przebieg ciąży był niepowikłany. Ze względu na niewspółmierność miednicowo-główkową

oraz stan po cięciu cesarskim zdecydowano o operacyjnym zakończeniu ciąży. W 38 t. c. urodzono zdrowego noworodka płci męskiej, 3460 g, 54 cm, ocenionego w skali Apgar na 5, 7, 9 i 9 punktów w odpowiednio pierwszej, trzeciej, piątej i dziesiątej minucie. Ze względu na małopłytkowość i niewielkie krwawienie z rany pooperacyjnej w okresie pooperacyjnym przetoczono pacjentce 1 jednostkę koncentratu krwinek płytkowych oraz dwie jednostki FFP. Przez cały okres drugiej ciąży funkcja wątroby pozostawała stabilna. W badaniach laboratoryjnych nie obserwowano nieprawidłowości, poza utrzymującą się małopłytkowością (Tablica 2).

Obecnie pacjentka pozostaje pod stałą opieką hepatologów i jest leczona prednizonem. Nie zaobserwowano zaostrzenia choroby po drugiej ciąży. Funkcja wątroby pozostaje stabilna i w chwili obecnej pacjentka nie wymaga przeszczepienia wątroby.

## Dyskusja

W piśmiennictwie światowym opisano dotychczas zaledwie około 200 przypadków ciąż u kobiet z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby, z czego tylko około połowa dotyczyła pacjentek z rozwiniętą marskością [3]. Brakuje jednak doniesień o pacjentkach z marskością w przebiegu AIH i niewydolnością wątroby, które były kwalifikowane do przeszczepienia wątroby.

Opisywane w piśmiennictwie przypadki ciąży u kobiet z AIH wiązały się z zaostrzeniem choroby u matki w 7–21% podczas trwania ciąży. W okresie poporodowym opisywany odsetek jest jeszcze wyższy i wynosi 11–86% [4, 5, 6, 7]. Choć w większości wypadków zaostrzenia można kontrolować i skutecznie leczyć poprzez modyfikację leczenia immunosupresyjnego, mogą one także prowadzić do dekomensacji funkcji wątroby, pilnej konieczności transplantacji czy zgonu [10]. W badaniu przeprowadzonym przez R.H. Westbrook i wsp., obejmującym 81 ciąż u kobiet z AIH, marskość u matki związana była z wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań (zgon, transplantacja do 12 miesięcy po zakończeniu ciąży lub dekomensacja funkcji wątroby do 3 miesięcy po zakończeniu ciąży). U opisywanej pacjentki nie tylko nie wystąpiło pogorszenie funkcji wątroby podczas ciąży, ale także nastąpiła jej stabilizacja. Zjawisko zmniejszenia aktywności autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby podczas ciąży było już kilkakrotnie opisywane w piśmiennictwie [7]. Obecnie przyjmuje się, że jest ono spowodowane zwiększonym stężeniem estrogenów hamującym aktywność odpornościową oraz progesteronu, który oddziałuje na mające właściwości przeciwwzapalne limfocyty pomocnicze Th2 [11, 12]. Zjawiska immunologiczne zachodzące podczas ciąży obejmują także zwiększenie liczby limfocytów regulatorowych T odpowiedzialnych m.in. za tolerancję immunologiczną płodu [13, 14]. Po zakończeniu ciąży mechanizmy te zanikają, co jest przyczyną zaostrzeń AIH po porodzie. U opisywanej pacjentki pogorszenie funkcji wą-

troby nie zostało zaobserwowane podczas ani po zakończeniu żadnej z ciąży, podczas kilkuletniej obserwacji. Ważnym problemem podnoszonym w piśmiennictwie jest również wpływ ciąży na nadciśnienie wrotne. Za względu na zmiany w przepływie trzewnym oraz warunkach anatomicznych w jamie otrzewnej spowodowanych przez powiększającą się macicę znacząco wzrasta ryzyko krwotoku z żyłaków przełyku [15, 16]. Mimo zdiagnozowania u opisywanej pacjentki gastropatii wrotnej oraz nadciśnienia wrotnego przed pierwszą ciążą, w gastroskopiach powtarzanych w kolejnych latach nie uwidoczniiono żyłaków przełyku, a podczas żadnej z dwóch ciąży nie wystąpiło krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Opisywany odsetek żywych urodzeń wśród ciąży u kobiet z AIH wynosi 71–86% [4, 5, 6, 7], zaś wcześniactwo występuje nawet w 20% [10]. W wyżej przytoczonym badaniu przeprowadzonym przez R.H. Westbrook i wsp., rozwinięta przed ciążą marskość u matki wiązała się ze statystycznie niższym odsetkiem żywych urodzeń oraz większym odsetkiem wcześniactwa niż u kobiet z AIH bez rozwiniętej marskości. Noworodki matek z marskością bądź zaostrzeniem choroby w czasie ciąży wymagały również statystycznie częściej przyjęcia na oddział intensywnej opieki neonatologicznej. Opisywane dwie ciąży zakończyły się urodzeniem dwóch zdrowych noworodków płci męskiej (w 37 i 38 t. c.). Dzieci urodziły się z prawidłową masą urodzeniową, żadne z nich nie wymagało przyjęcia na oddział intensywnej opieki neonatologicznej. Opisywany przypadek pokazuje, że przy właściwej opiece ginekologiczno-położniczej oraz hepatologicznej nawet u pacjentki z niewydolnością wątroby z powodu jej marskości w przebiegu AIH można oczekiwać jej pomyślnego zakończenia zarówno dla matki jak i dla płodu. Poprawienie i stabilizacja funkcji wątroby, które nastąpiły po ciąży i utrzymują się przez okres ponad 10-letniej obserwacji pozwalają na leczenie zachowawcze pacjentki, która w chwili obecnej nie wymaga przeszczepienia wątroby.

## Bibliografia

1. Makol A., Watt K.D., Chowdhary V.R. Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment. *Hepat Res Treat*, May 2011, 2011. Article ID 390916.
2. Krawczyk M., Grąt M., Barski K. et al. 1000 liver transplantations at the department of general, transplant and liver surgery, medical university of warsaw – analysis of indications and results. *Pol Przegl Chir*, Jun 2012, 84(6):304–12.
3. Aggarwal N., Chopra S., Suri V. et al. Pregnancy outcome in women with autoimmune hepatitis. *Arch Gynecol Obstet*, Jul 2011, 284(1):19–23.
4. Heneghan M.A., Norris S.M., O’Grady J.G. et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut*, Jan 2001, 48(1):97–102.
5. Terrabuio D.R., Abrantes-Lemos C.P., Carrilho F.J. et al. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol*, Apr 2009, 43(4):350–6.
6. Schramm C., Herkel J., Beuers U. et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol*, Mar 2006, 101(3):556–60.
7. Buchel E., Van Steenberghe W., Nevens F. et al. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol*, Dec 2002, 97(12):3160–5.
8. Candia L., Marquez J., Espinoza L.R. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist’s dilemma. *Semin Arthritis Rheum*, Aug 2005, 35(1):49–56.
9. Benjaminov F.S., Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol*, Dec 2004, 99(12):2479–88.
10. Westbrook R.H., Yeoman A.D., Kriese S. et al. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun*, May 2012, 38(2–3):239–44.
11. Wilder R.L. Hormones, pregnancy and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*, May 1998, 1(840):45–50.
12. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L. et al. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today*, Jul 1993, 14(7):353–6.
13. Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol*, Mar 2004, 5(3):266–71.
14. Aluvihare V.R., Betz A.G., Kallikourdis M. Tolerance, suppression and the fetal allograft. *J Mol Med (Berl)*, Feb 2005, 83(2):88–96.
15. d’Alteroche L., Perarnau J.M., Perrotin F. et al. Portal hypertension and pregnancy. *Gastroenterol Clin Biol*, May 2008, 32(5 Pt 1):541–6.
16. Russell M.A., Craigo S.D. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol*, Apr 1998, 22(2):156–65.

## Komentarz:

Powikłania immunologiczne w przebiegu ciąży należą do najcięższych, pomimo że występują stosunkowo rzadko, a ich konsekwencją często jest niekorzystne jej zakończenie. Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, szczególnie w sytuacji jej niewydolności, bardzo rzadko współistnieje z ciążą (między innymi w wyniku właściwego poradnictwa przedkonceptyjnego). Właściwe prowadzenie ciąży tzn. opieka nad stanem płodu jak i matki mają decydujące znaczenie w końcowym wyniku. Należy podkreślić konieczność interdyscyplinarnej współpracy (gastroenterolog i położnik) w tego typu sytuacjach.

prof. dr hab. Grzegorz H. Bręborowicz