Těhotenství a autoimunitní choroby

Romana Ryšavá

Klinika nefrologie, 1.LF UK a VFN Praha

KMN 10.-11.11.2017

Těhotenství a CKD

Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, Tuveri M, Massidda M, Marchi C, Mura S, Coscia A, Biolcati M, Gaglioti P, Nichelatti M, Pibiri L, Chessa G, Pani A, Todros T: Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 26: 2011–2022, 2015

- Data z Itálie ukazují, že k zhoršování GF během gravidity dochází u:
  - 7.6% žen s CKD G1
  - 12.6% žen s CKD G2
  - 16.2% žen s CKD G3
  - 20% žen s CKD G4
- Předčasný porod (před 37. týdnem gestace) se objevuje u:
  - 24% gravidit s CKD G1
  - 89% gravidit s CKD G4-5
- Průměrná porodní váha novorozenců klesá v závislosti na stádiu CKD matky až o 1300g z:
  - 2966 ± 659g u CKD G1 na 1639 ± 870g u CKD G4-5

Review Article

Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus

Guilherme Ramires de Jesus,[1] Claudia Mendoza-Pinto,[2,3]
Nilson Ramires de Jesus,[1] Flávia Cunha dos Santos,[1] Evandro Mendes Klumb,[4]
Mario García Carrasco,[2,3] and Roger Abramino Levy[4]

Hindawi Publishing Corporation
Autoimmune Diseases
Volume 2015, Article ID 943490, 18 pages

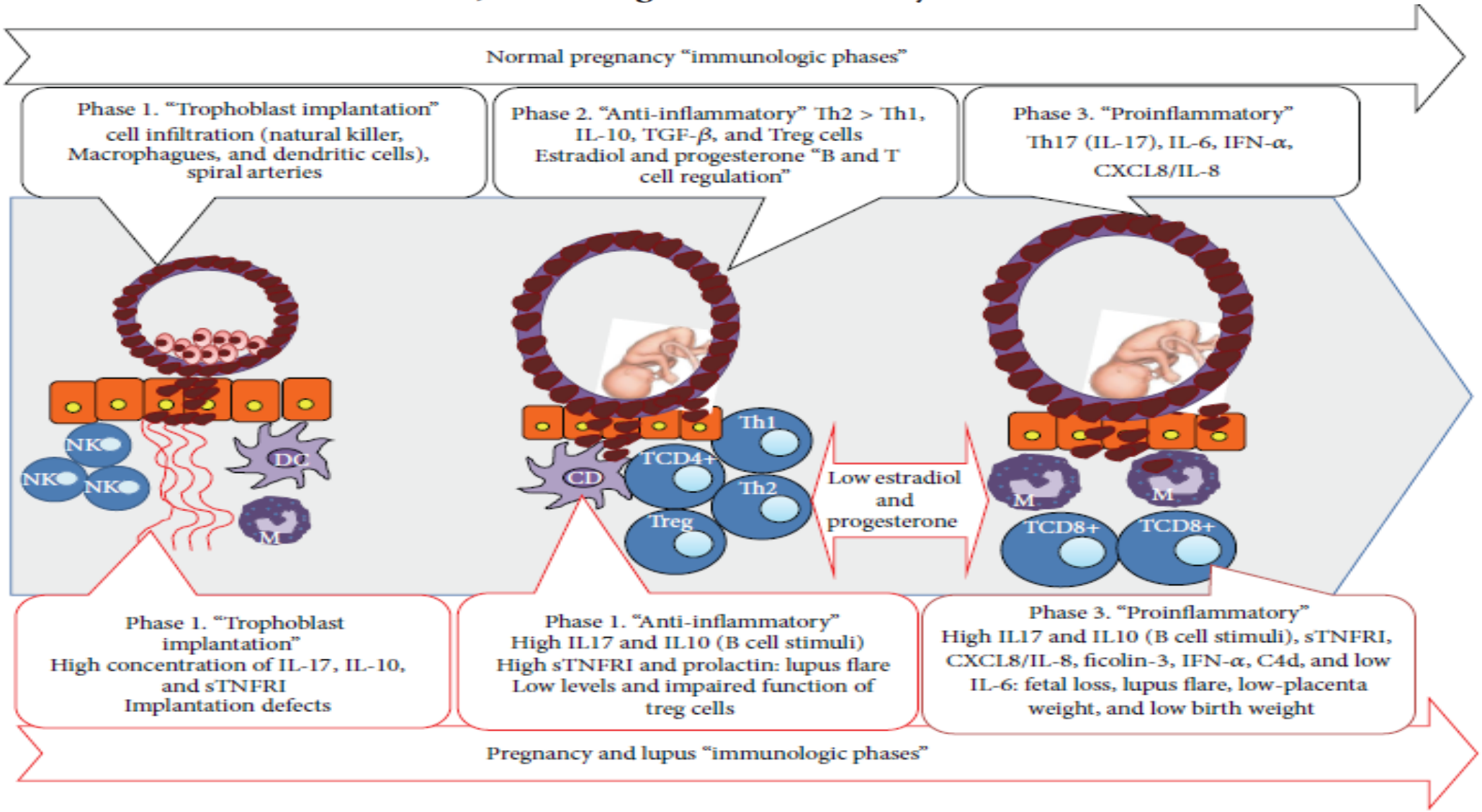
- SLE je asociované se zvýšeným rizikem pro matku i pro plod:
  - Zvýšená frekvence preeklampsie
  - Zvýšená frekvence úmrtí plodu
  - Zvýšené riziko předčasného porodu
  - Růstová retardace plodu
  - Malá porodní váha
  - Zvýšené riziko VVV
    - Rozštěpy patra u matek léčených KS
    - Srdeční vady a riziko převodních poruch (kompletní AV blokáda) při anti-Ro pozitivitě
      - Postiženo asi 5% dětí u matek, kde je anti-Ro Ab v titru ≥ 50 U/ml
      - ECHO vyšetření plodu již intrauretinně

Review Article

Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus

Hindawi Publishing Corporation
Autoimmune Diseases
Volume 2015, Article ID 943490, 18 pages

Guilherme Ramires de Jesus,[1] Claudia Mendoza-Pinto,[2,3] Nilson Ramires de Jesus,[1] Flávia Cunha dos Santos,[1] Evandro Mendes Klumb,[4] Mario García Carrasco,[2,3] and Roger Abramino Levy[4]



Zvýšená aktivita jak Th2, tak ale i Th1 cesty

Zvýšená koncentrace IL-10 a IL 17 je zodpovědná za heperreaktivitu B-lymfocytů

Snížená koncentrace IL-6 a ficolinu 2 negativně ovlivňuje funkci placenty

Review Article

Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus

Guilherme Ramires de Jesus,[1] Claudia Mendoza-Pinto,[2,3]
Nilson Ramires de Jesus,[1] Flávia Cunha dos Santos,[1] Evandro Mendes Klumb,[4]
Mario García Carrasco,[2,3] and Roger Abramino Levy[4]

Hindawi Publishing Corporation
Autoimmune Diseases
Volume 2015, Article ID 943490, 18 pages

- Metaanalýza 2751 gravidit u 1842 pacientek se SLE:
  - SLE reaktivace v 25.6%
  - Hypertenze u 16.3%
  - LN u 16.1%
  - Preeklampsie 7.6%, eklampsie u 0,8%
  - Předčasný porod u 39.4%
  - Přímá korelace mezi předčasným porodem a přítomností aktivní LN
  - Přímá korelace mezi hypertenzí, aktivní LN a historií LN
- Studie PROMISSE
  - 15% nemocných bez závažného průběhu SLE vyvinulo preeklampsii
    - Riziko se zvýšilo na 22% pokud byly současně pozitivní aPL protilátky

Kidney Outcomes and Risk Factors for Nephritis (Flare/*De Novo*) in a Multiethnic Cohort of Pregnant Patients with Lupus

Clin J Am Soc Nephrol 12: 940–946, 2017.

Jill P. Buyon, Mimi Y. Kim, Marta M. Guerra, Sifan Lu, Emily Reeves, Michelle Petri, Carl A. Laskin, Michael D. Lockshin, Lisa R. Sammaritano, D. Ware Branch, T. Flint Porter, Allen Sawitzke, Joan T. Merrill, Mary D. Stephenson, Elisabeth Cohn, and Jane E. Salmon

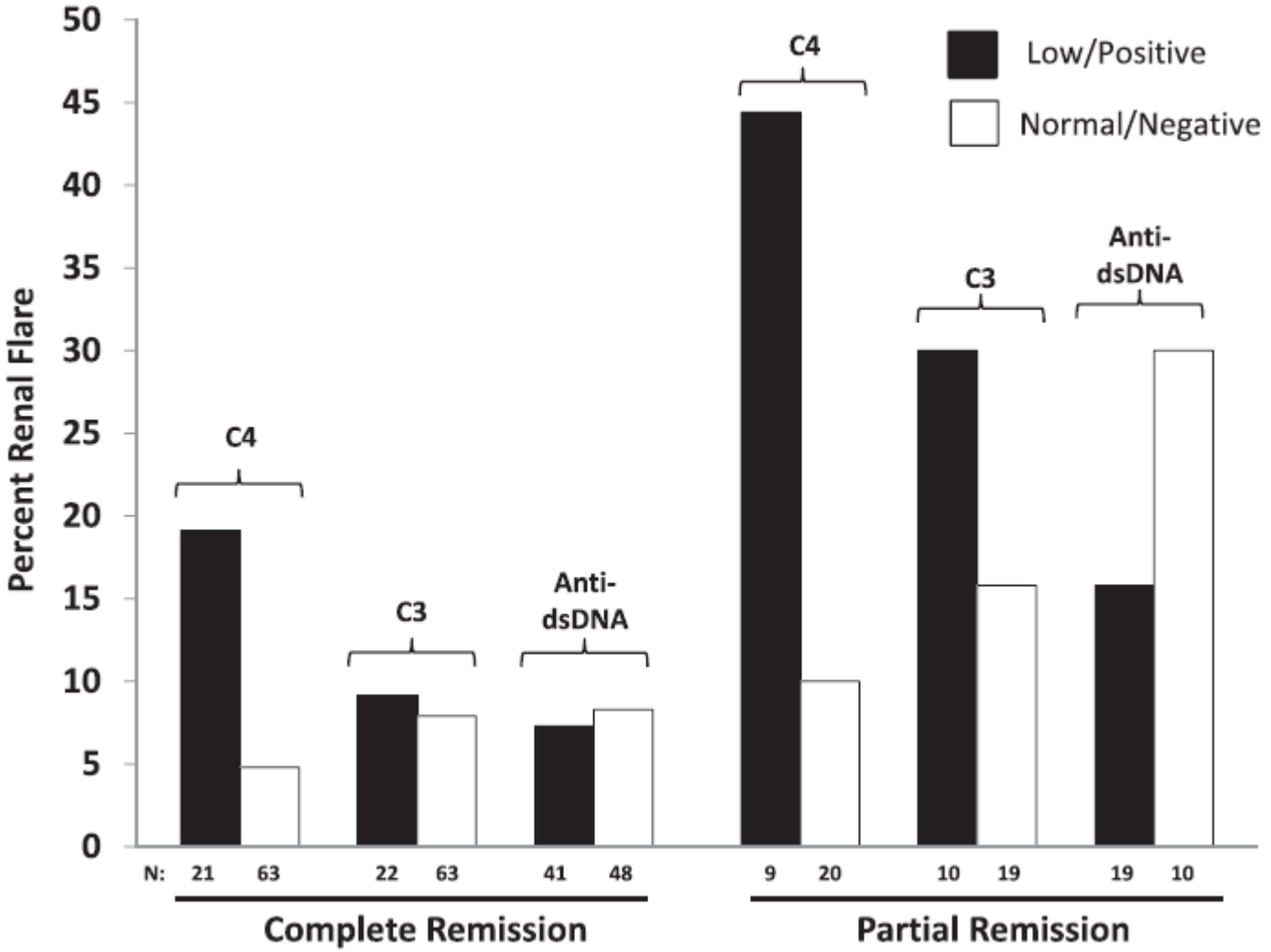
- 373 těhotných pacientek se SLE mezi lety 2003-2012
- 118 pacientek mělo anamnézu renálního onemocnění
  - Nejčastěji měly LN IV. a V. typ; méně často LN II. a III. typ
  - 2 nemocné byly po KTx
- Celkem 17 renálních relapsů (11%)
  - 7 relapsů u 89 nemocných v kompletní remisi LN
  - 6 relapsů u 29 nemocných v parciální remisi LN
  - 4 *de novo* renální onemocnění (2%) u celkem 255 pacientek bez anamnézy renálního onemocnění (P<0,001)
- Relapsy se vyskytly ve 2. či 3. trimestru gravidity se stejnou pravděpodobností
- Těhotenství bez komplikací, pokud před koncepcí byly:
  - S-kreatinin ≤ 1,2 mg/dl (100 µmol/l)
  - Proteinurie ≤ 1000 mg/g (1g/den)

Kidney Outcomes and Risk Factors for Nephritis (Flare/ *De Novo*) in a Multiethnic Cohort of Pregnant Patients with Lupus

Clin J Am Soc Nephrol 12: 940–946, 2017.

Jill P. Buyon, Mimi Y. Kim, Marta M. Guerra, Sifan Lu, Emily Reeves, Michelle Petri, Carl A. Laskin, Michael D. Lockshin, Lisa R. Sammaritano, D. Ware Bra… Mary D. Stephenson, Elisabeth Cohn, and Jane E. Salmo…

- Riziko relapsu LN je:
  7x vyšší u LN v CR
  21x vyšší u LN v PR
  v porovnání s pacientkami bez LN
- Nízká hladina C4 je prediktorem relapsu u osob s anamnézou LN
- Hladina C3 a pozitivita anti-dsDNA nejsou prediktorem relapsu



Review Article

Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus

Guilherme Ramires de Jesus,[1] Claudia Mendoza-Pinto,[2,3] Nilson Ramires de Jesus,[1] Flávia Cunha dos Santos,[1] Evandro Mendes Klumb,[4] Mario García Carrasco,[2,3] and Roger Abramino Levy[4]

Hindawi Publishing Corporation
Autoimmune Diseases
Volume 2015, Article ID 943490, 18 pages

- Laboratorní kontroly těhotných se SLE dle revmatologických doporučení:

(i) First visit tests are as follows:

(a) complete blood count, platelet count, prothrombin activation time, and partial thromboplastin time;

(b) lupus anticoagulant; anticardiolipin antibody IgG and IgM; and anti-β2 glycoprotein I IgG and IgM (which must be repeated in 12 weeks if positive);

(c) anti-Ro/SS-A, anti-La/SS- B, anti-Sm, and anti-RNP;

(d) blood glucose, BUN, creatinine, uric acid, AST, and ALT;

(e) anti-DNA, C3, C4, and CH50;

(f) urinary sediment; 24-hour proteinuria or protein/creatinine ratio in a single urine sample; dysmorphic research erythrocyte in urine, creatinine clearance and urine culture.

(ii) Quarterly visit tests are as follows:

(a) complete blood count, platelet count;

(b) anti-DNA, C3, C4, and CH50;

(c) blood glucose, BUN, creatinine, uric acid, AST, and ALT;

(d) 24-hour proteinuria or protein/creatinine ratio in a single urine sample if preeclampsia or lupus nephritis is suspected, as well as research erythrocyte dysmorphism.

Review Article

Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus

Guilherme Ramires de Jesus,[1] Claudia Mendoza-Pinto,[2,3] Nilson Ramires de Jesus,[1] Flávia Cunha dos Santos,[1] Evandro Mendes Klumb,[4] Mario García Carrasco,[2,3] and Roger Abramino Levy[4]

Hindawi Publishing Corporation
Autoimmune Diseases
Volume 2015, Article ID 943490, 18 pages

Type of SLE flare during pregnancy	Manifestations	Risk factor	Management
Mucocutaneous	High inflammatory rash often sparing the nasolabial folds	Anti-Ro/SSA, previous involvement	Topical corticosteroids or oral prednisone, HCQ
Articular	Arthralgia, arthritis, carpal tunnel syndrome (related to pregnancy edema)	Anti-dsDNA positivity	HCQ, NSAID until 28th week, prednisone throughout
Hematological	Cytopenias	aPL, Coombs, previous involvement	Leukopenia: discard drug-related; hemolytic anemia: high dose prednisone and azathioprine; thrombocytopenia: high dose prednisone and azathioprine may use IVIG and rituximab
Renal	Hypertension, edema, proteinuria	aDNA, low C3 and C4 differentiate between APS microangiopathy and preeclampsia, previous involvement	Immunosuppressive treatment with corticosteroids; pulse-methyl prednisolone
CNS	Wide range including depression and psychosis	CNS manifestation provided pregnancy	Antidepressants; pulse-methyl prednisolone
Vascular	Cutaneous vasculitis	Previous involvement	Prednisone and azathioprine

aPL: antiphospholipid antibodies; APS: antiphospholipid syndrome; CNS: central nervous system; HCQ: hydroxychloroquine; IVIG: intravenous immunoglobulin.

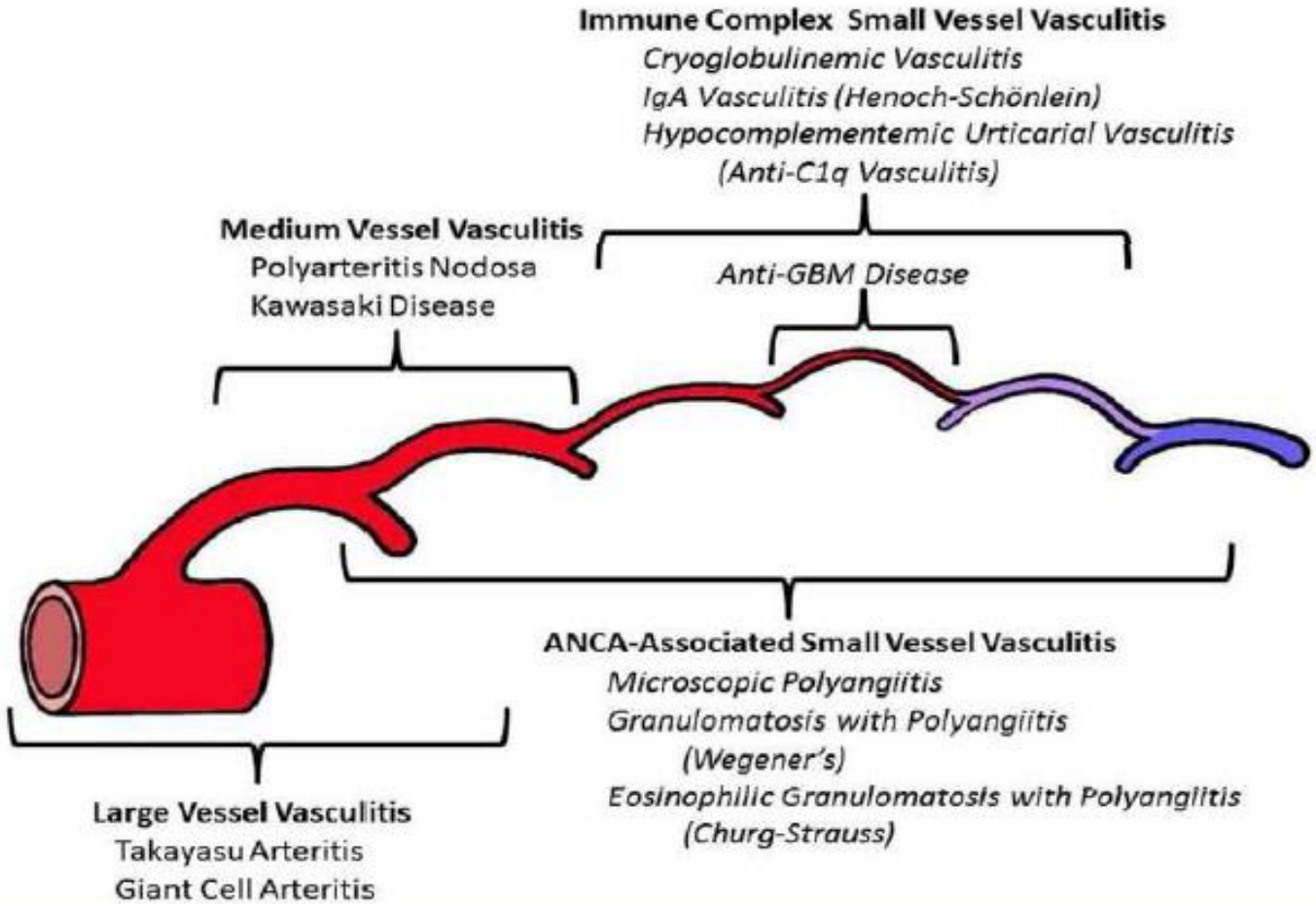
Diferenciální dg. relapsu LN a pre-eklampsie

Soh MCh and Nelson-Piercy C. Rheumatology 2015;54:572587

	Pre-eklampsie	Relaps LN
Proteinurie	> 0,3g/den nebo PCR > 30	++
Válce v močovém sedimentu	Chybí	Přítomny
Erytrocyty v močovém sedimentu	Chybí	Přítomny je-li nefritický syndrom
Hypertenze	sTK>20 torr a dTK>10 torr nad normu	Může být
Postižení kůže a kloubů	Chybí	Ano
Křeče	Přítomny u eklampsie	Může být pokud je postižení CNS
Kyselina močová	Zvýšená	Normální *(pokud není těžká CKD)*
Albumin	Normální či nízký	Velmi nízký u NS
Jaterní testy	Mohou být zvýšené	Normální
C3 a C4 komplement	V normě	Nízké (zvyšují se během gravidity)
Anti-dsDNA protilátky	Nezměněné	Zvýšené

Klasifikace vaskulitid 2011-12

2011 Chapel Hill Consensus Conference



Jennette JC et al. Arthritis Rheum. 2013

Arthritis Care & Research
Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 539–545
DOI 10.1002/acr.21556
© 2012, American College of Rheumatology

ORIGINAL ARTICLE

Pregnancy in Women Diagnosed With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis: Outcome for the Mother and the Child

J. TUIN, J. S. F. SANDERS, A. A. E. DE JOODE, AND C. A. STEGEMAN

- 22 gravidit u 14 pacientek s AAV (medián věku v době diagnózy byl 25 let [19–36])
- Dominovalo: ORL postižení u 71% a renální postižení u 50% nemocných
- Všechny ženy byly v době koncepce v remisi; 9 z nich (dohromady 15 gravidit) dostávalo anamnesticky CFA
- Průměrný gestační věk byl 39. týden (včetně 2 předčasných porodů)
  - medián porodní hmotnosti byl 3400 g
  - pre-eklampsie 2x
- 1x se vyskytla hypothyreóza a 1x rozštěp patra u jednoho z dvojčat; jinak byl stav novorozenců excelentní
- Celkem vyvinulo relaps 8 žen:
  - 7 po porodu (v průměru po 21 měsících [7-62])
  - 1 během gravidity

Arthritis Care & Research
Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 539–545
DOI 10.1002/acr.21556
© 2012, American College of Rheumatology
ORIGINAL ARTICLE

Pregnancy in Women Diagnosed With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis: Outcome for the Mother and the Child

J. TUIN, J. S. F. SANDERS, A. A. E. DE JOODE, AND C. A. STEGEMAN

Treatment before conception	Treatment during pregnancy	Delivery/ gestational age	Birth weight/health status of the child	Complications
CoTrim	None	SVD/39+3	3,420 gm/GH	None
None	None	SVD/38+2	3,160 gm/GH	Postpartum thyroiditis
CS, CYC (22.0 gm), Aza	None	SVD/40+0	3,350 gm/GH	None
CS, CYC (4.9 gm), Aza, CoTrim	None	SVD/36+0	2,290 gm/GH, premature 1,860 gm/CGPS, minor VSDs, premature	Preeclampsia
CoTrim	None	SVD/41+2	3,800 gm/GH	None
CS, CYC (28.4 gm), Aza, intravenous CYC, CoTrim	None	SVD/41+0	3,475 gm/GH	Preeclampsia
CoTrim	None	SVD/39+5	3,045 gm/GH	None
CoTrim	CoTrim (first months)	SVD/33+3	2,060 gm/GH, premature	None
CS, CYC (14.5 gm), Aza, CoTrim	CS	IVD/37+1	2,970 gm/GH	None
CoTrim	None	IVD/37+2	2,920 gm/GH	None
CS, CYC (13.4 gm), Aza, CoTrim	None	SVD/40+2	3,480 gm/GH	None
CS, Aza	CS, Aza	IVD/37+1	3,110 gm/GH	None
CoTrim	None	SVD/41+0	3,500 gm/GH	None
CS, CYC (9.2 gm), Aza, CoTrim, PF	CS, Aza	PCS/37+5	2,980 gm/ intrauterine infection	Fever during delivery
CoTrim	CS (since week 28)	SVD/38+3	3,400 gm/ hypoglycemia, hypothyroidism	Postpartum thyroiditis, Graves' disease
CS, CYC (8.6 gm), Aza, CoTrim, CsA, MMF, dialysis, PF	CS, Aza, CsA	PLCS (breech presentation)/ 39+1	3,580 gm/GH	None
CS, Aza, CsA	CS, Aza, CsA	IVD/40+0	3,140 gm/GH	None
CS, MTX, Aza, CoTrim	CS	SVD/40+0	3,650 gm/GH	None
None	None	SVD/40+5	3,670 gm/GH	None
CS, CYC (13.5 gm), Aza, CoTrim	None	SVD/39+2	3,540 gm/GH	None
CS, CYC (27.0 gm), Aza, CoTrim	None	SVD/40+3	3,890 gm/GH	None
CS, CYC (14.7 gm), Aza, CoTrim	None	SVD/39+5	3,645 gm/GH	Anticoagulants after delivery due to lung embolism in prior pregnancy

Arthritis Care & Research
Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 539–545
DOI 10.1002/acr.21556
© 2012, American College of Rheumatology

ORIGINAL ARTICLE

Pregnancy in Women Diagnosed With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis: Outcome for the Mother and the Child

J. TUIN, J. S. F. SANDERS, A. A. E. DE JOODE, AND C. A. STEGEMAN

- Medián mezi dg. AAV a první graviditou byl 47 měsíců (14–82)
- Medián „disease-free“ periody před koncepcí byl 35 měsíců (6–69)
- 13/14 žen mělo stabilní remisi AAV alespoň 1 rok
- U 15/22 gravidit byly pozitivní ANCA protilátky již před koncepcí či během gravidity
  - Pozitivita ANCA protilátek není KI gravidity

Successful outcome of pregnancy in patients with anti-neutrophil cytoplasm antibody–associated small vessel vasculitis

Kidney International (2015) **87,** 807–811; doi:10.1038/ki.2014.329; published online 1 October 2014

Adam P. Croft[1], Stuart W. Smith[1], Sue Carr[2], Sajeda Youssouf[2], Alan D. Salama[3], Aine Burns[3], Charles D. Pusey[4], Patrick Hamilton[5], Nina Brown[5], Michael Venning[5], Lorraine Harper[1] and Matthew D. Morgan[1]

- 15 těhotenství u 13 nemocných; 1x dvojčata (po IVF)
- 14 gravidit plánovaných, koncepce po minimálně 6 měsících remise; 1x spontánní potrat v 1. trimestru u neplánované gravidity (léčba MTX)
- Všechny děti zdravé
- 1x relaps onemocnění během gravidity; léčba navýšení KS+ AZA, PE a IVIG
- Žádný relaps choroby 12 měsíců po porodu

Successful outcome of pregnancy in patients with anti-neutrophil cytoplasm antibody–associated small vessel vasculitis

Kidney International (2015) **87,** 807–811; doi:10.1038/ki.2014.329; published online 1 October 2014

Adam P. Croft[1], Stuart W. Smith[1], Sue Carr[2], Sajeda Youssouf[2], Alan D. Salama[3], Aine Burns[3], Charles D. Pusey[4], Patrick Hamilton[5], Nina Brown[5], Michael Venning[5], Lorraine Harper[1] and Matthew D. Morgan[1]

Treatment before pregnancy	Cumulative CYC (g)	Relapse prior to pregnancy and organ system affected	Disease-free remission prior to pregnancy (months)
RTX; Pred; MTX	0	1 yr ENT	6
Pred; MTX	13	7 yrs Skin, Renal	72
Pred; AZA	18.5	none	18
Pred; AZA	10.5	6 yrs Lung, Renal	65
Pred; MTX	9.5	none	14
Pred; AZA	0	none	40
Pred; AZA MMF; MTX	8.5	none	6
Pred; Plasma exchange; AZA	36	6 yrs ENT, Renal	68
Pred; AZA	6	9 yrs Renal	102
Pred; CIC; AZA	10	none	18
Plasma exchange; MMF; AZA	12	6 yrs Skin, Renal	60
Pred; MMF	8.5	4 yrs Renal 3 yrs Renal	31
Pred; AZA	15	4 yrs Lung, Renal	42

Ani vysoká kumulativní dávka CFA nebránila početí

Pro výsledek gravidity je rozhodující zda a jak dlouho je nemocná v remisi

Successful outcome of pregnancy in patients with anti-neutrophil cytoplasm antibody–associated small vessel vasculitis

Adam P. Croft[1], Stuart W. Smith[1], Sue Carr[2], Sajeda Youssouf[2], Alan D. Salama[3], Aine Burns[3], Charles D. Pusey[4], Patrick Hamilton[5], Nina Brown[5], Michael Venning[5], Lorraine Harper[1] and Matthew D. Morgan[1]

Kidney International (2015) **87,** 807–811; doi:10.1038/ki.2014.329; published online 1 October 2014

		At conception		
Medication	Age	IIF pattern	ELISA specificity and titer	eGFR
Pred; AZA	36	Neg	Neg	>90
Pred; AZA	31	Neg	Neg	68
Pred; AZA	32	cANCA	Neg	>90
AZA	35	Neg	Neg	>90
Pred; MTX	26	Neg	Neg	>90
Pred; AZA	27	cANCA	Neg	>90
None	37	Neg	Neg	>90
Pred; AZA	33	Neg	Neg	44–56
Pred	36	pANCA	Neg	72–81
Pred; AZA	30	Neg	Neg	>90
CIC; AZA; Pred	40	pANCA	Neg	87–90
Pred; AZA	35	pANCA	MPO 1.8	>90
Pred; AZA	33	Neg	Neg	81–87
Pred; AZA	28	Neg	Neg	>90
Pred; AZA	31	Neg	Neg	>90

Na zdárný průběh gravidity má vstupní GFR zásadní význam

Pozitivita ANCA protilátek není KI gravidity

Těhotenství a AAV

(B. GRYGIEL-GÓRNIAK, M. PUSZCZEWICZ; European Review for Medical and Pharmacological Sciences; 2015; 19: 2331-2335)

- Pokud ke koncepci dojde během remise onemocnění, relaps se objeví max. u ¼ nemocných (často až po porodu)
- Pokud ke koncepci dojde během aktivní choroby, 40-100% gravidit skončí spontánním potratem či nutností UPT z důvodu záchrany matky
- 40% gravidit u GPA končí předčasným porodem
- Větší riziko pre-eklampsie, hypertenze a těhotenského diabetu (zejména u léčených pacientek)
- Klinická manifestace AAV během gravidity může být různorodá; častěji popisovaná ORL aktivita a větší frekvence pneumonií ve 3. trimestru gravidity
- *De novo* choroba se většinou objeví ve 2. či 3. trimestru gravidity
- ANCA protilátky přechází přes placentu
  - Většina dětí asymptomatických
  - Část z nich může mít symptomy AAV

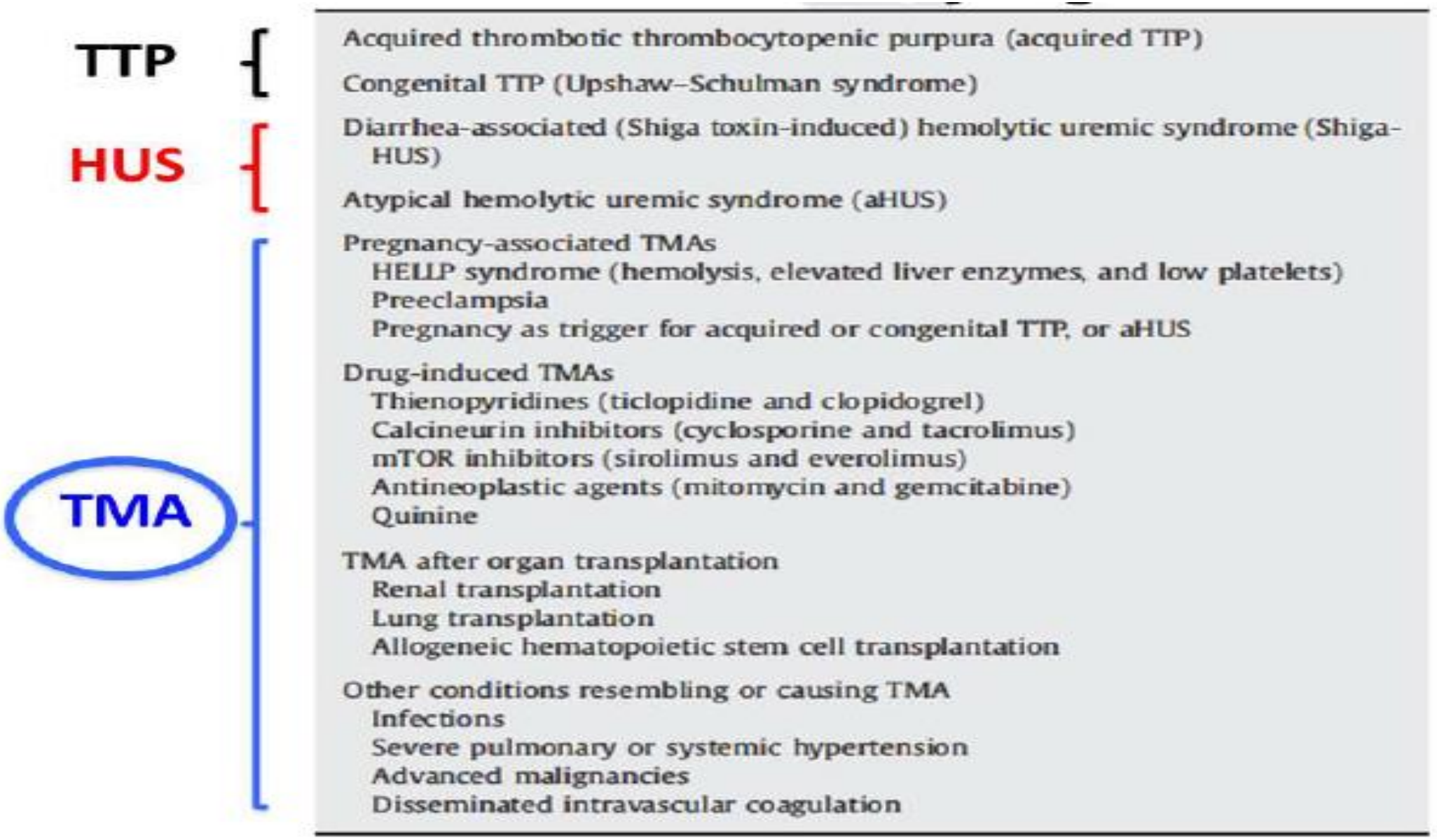
Trombotické mikroangiopatie - TMA

Mechanical hemolytic anemia +
Peripheral thrombocytopenia +
Organ failure due to microvasculature occlusion

→ **3 nosological entities**

A. **Thrombotic thrombocytopenic purpuras (TTP)**
B. **Hemolytic uremic syndromes (HUS)**
C. **« Secondary » Thrombotic Microangiopathies**

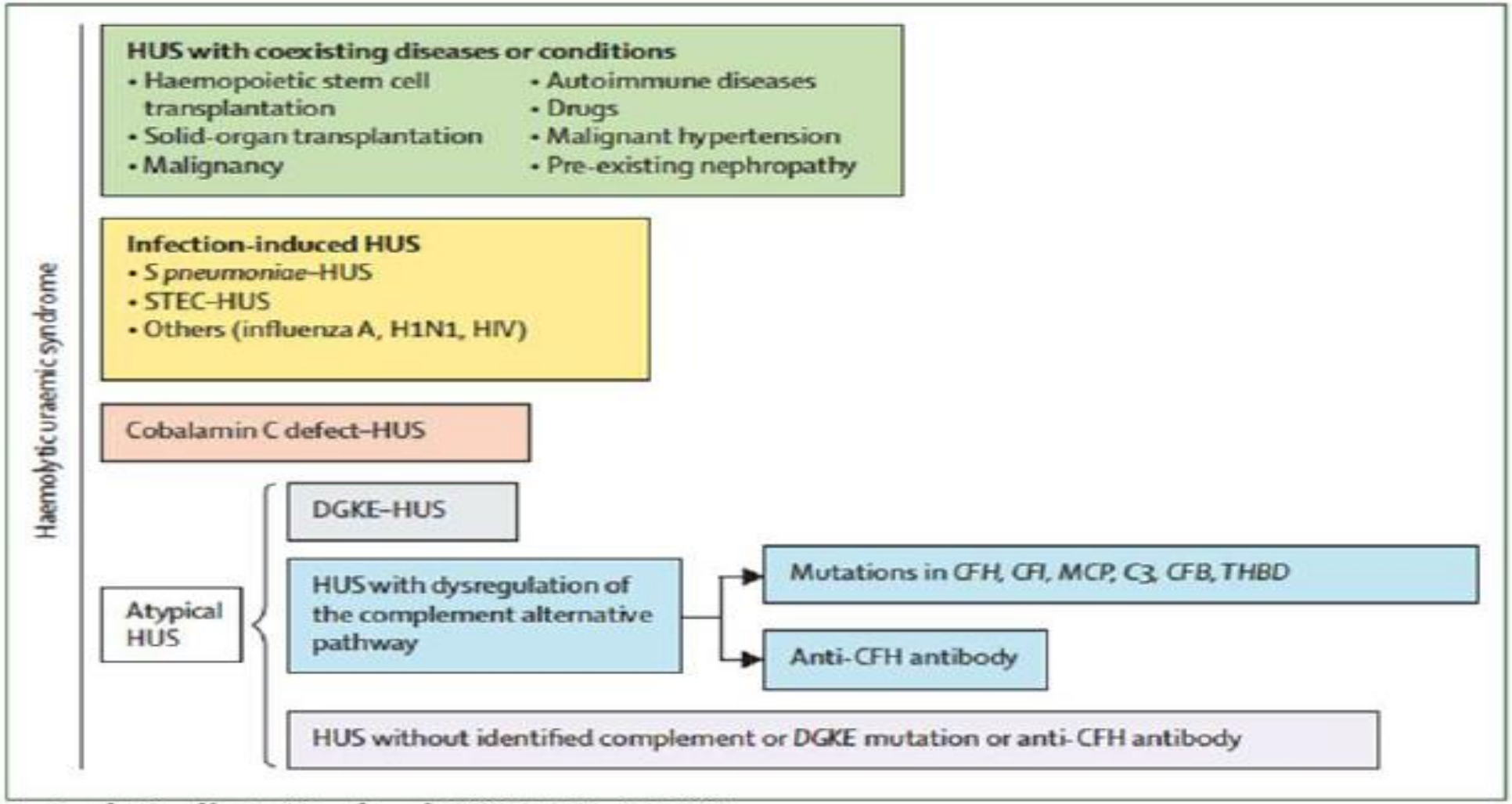
Trombotické mikroangiopatie - dělení



MH Rosove, Semin Arthritis Rheum 2013, 43:787-805.

Klasifikace HUS

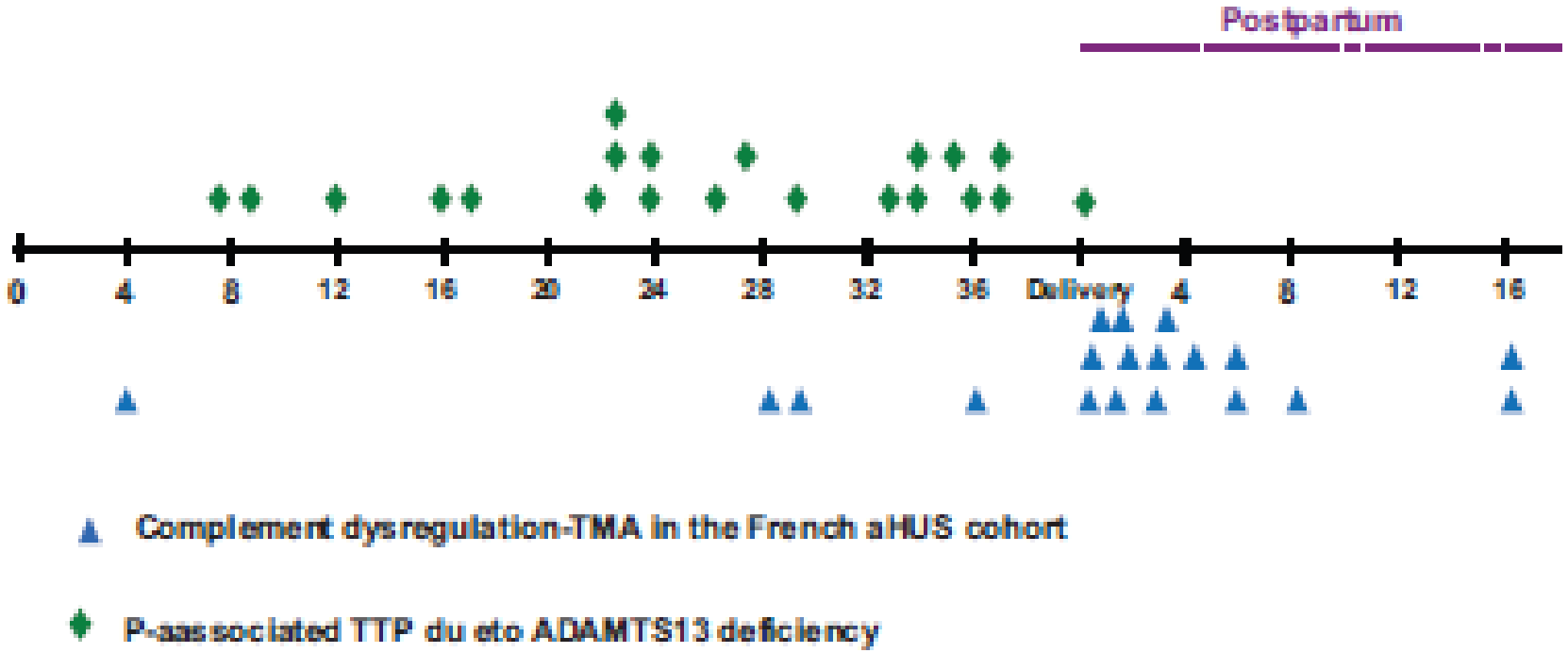
2016 International HUS Group Classification



C Loirat et al, Pediatr Nephrol 2016, 31: 15-39.
F Fakhouri et al, Lancet 2017, 390: 681-696.

Pregnancy-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Revisited in the Era of Complement Gene Mutations

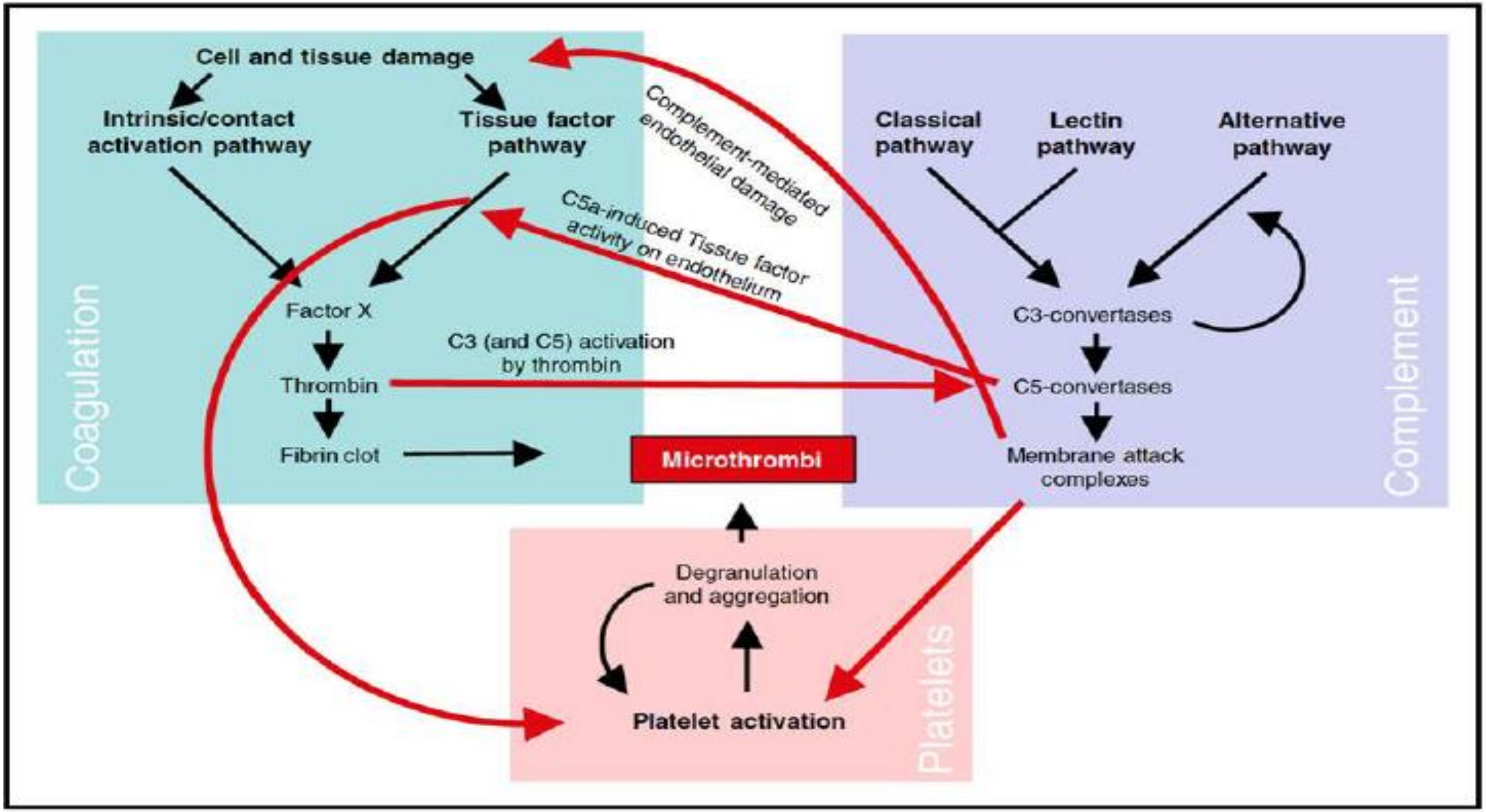
Fadi Fakhouri,* Lubka Roumenina,† François Provot,‡ Marion Sallée,§ Sophie Caillard,‖ Lionel Couzi,¶ Marie Essig,** David Ribes,†† Marie-Agnès Dragon-Durey,†‡‡ Frank Bridoux,§§ Eric Rondeau,‖‖ and Veronique Frémeaux-Bacchi†‡‡



aHUS se manifestuje spíše postpartum, zatímco TTP se objevuje již v průběhu gravidity

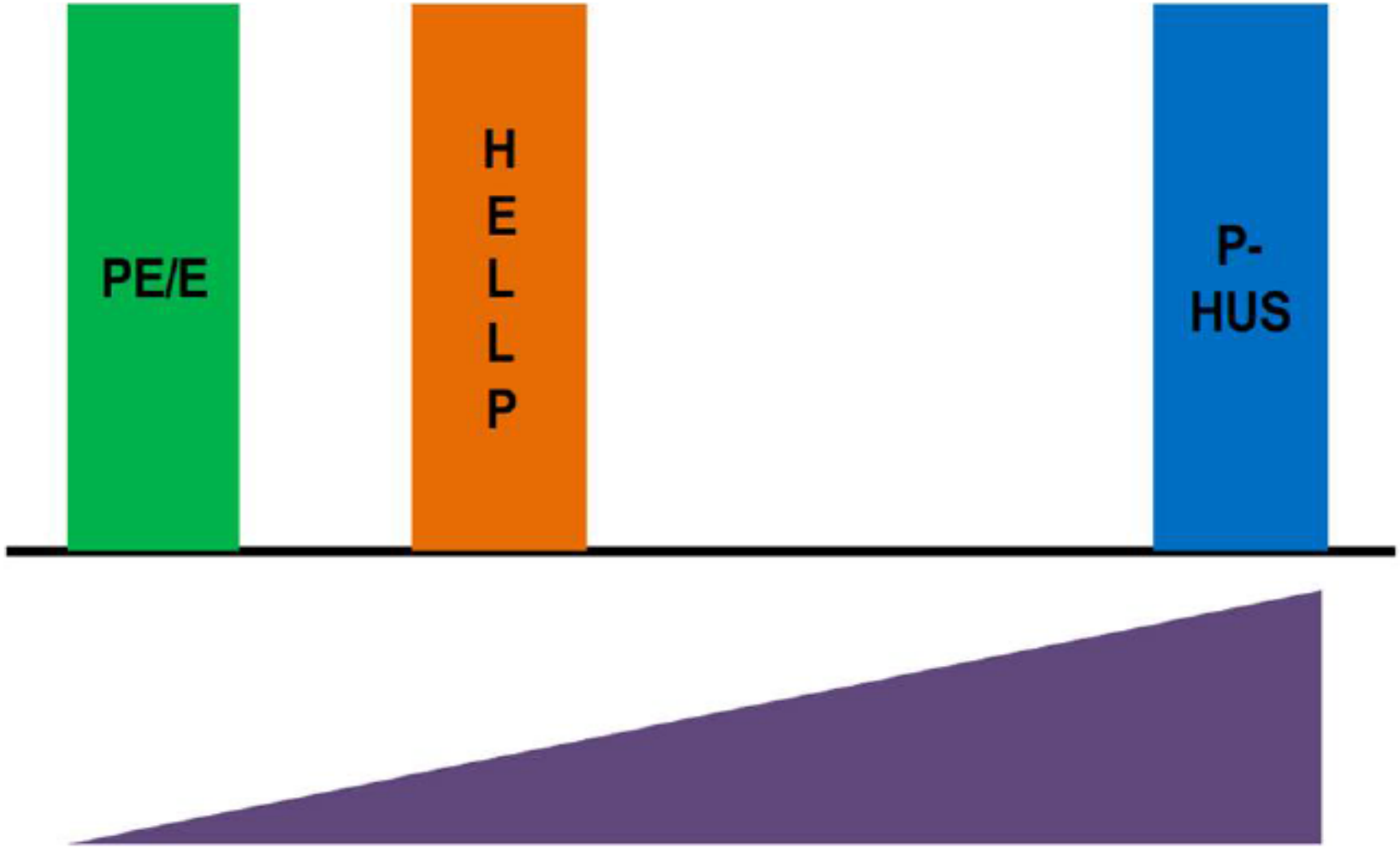
J Am Soc Nephrol 21: 859–867, 2010.

Role komplementu u aHUS



T Sakari Jokiranta, Blood 2017, 129: 2847-2856.

Role komplementu u jednotlivých TMA



F Fakhouri, Tranfus Apher Sci 2016, 54: 199-202.

Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Post-Partum

Alexandra Bruel, David Kavanagh, Marina Noris, Yahsou Delmas, Edwin K.S. Wong, Elena Bresin, François Provôt, Vicky Brocklebank, Caterina Mele, Giuseppe Remuzzi, Chantal Loirat, Véronique Frémeaux-Bacchi, and Fadi Fakhouri

- 87 gravidit u nemocných s aHUS (Francie, UK, Itálie)
- Manifestace během 1. gravidity u 58%, postpartum u 76% pacientek
- 71% pacientek vyžadovalo dialýzu
- 56 (78%) pacientek bylo léčeno PE, 21 (41%) infúzemi MP a 4 (5%) dostaly eculizumab
- Během sledování (7,2 roky):
  - 41 (53%) pacientek dospělo k ESRD
  - 15 (19%) mělo CKD
  - 18 (28%) mělo relaps TMA
- 24 nemocných (27%) podstoupilo KTx
  - Rekurence aHUS se vyskytla u 13 (54%) z nich

***CJASN ePress*. Published on June 8, 2017 as doi: 10.2215/CJN.00280117**

Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Post-Partum

CJASN ePress. Published on June 8, 2017 as doi: 10.2215/CJN.00280117

Alexandra Bruel, David Kavanagh, Marina Noris, Yahsou Delmas, Edwin K.S. Wong, Elena Bresin, François Provôt, Vicky Brocklebank, Caterina Mele, Giuseppe Remuzzi, Chantal Loirat, Véronique Frémeaux-Bacchi, and Fadi Fakhouri

Table 5. Main characteristics of 87 patients with pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome with (*n*=49) or without complement gene variants (*n*=38)

Characteristics	Complement Gene Variant Detected (*n*=49)	No Complement Gene Variant Detected (*n*=38)	*P* Value
At presentation			
Age, yr	28±6	30±6	0.06
Personal history of HUS	4 (8%)	3 (9%)	1
Onset in the postpartum	39 (79%)	28 (72%)	0.49
Need for dialysis	35 (81%)	21 (58%)	0.02
Neurologic involvement	5 (12%)	2 (6%)	0.38
Plasma exchange	30 (79%)	26 (77%)	0.80
During follow-up, *n*=74			
Duration of follow-up, yr	6.2±3.6	6.7±4.1	0.75
Relapse	13 (38%)	5 (16%)	0.04
CKD	9 (21%)	6 (18%)	0.81
ESRD	29 (64%)	12 (36%)	0.01

Data are mean ± SD for continuous variables, and *N* (%) for categorical variables. HUS, hemolytic uremic syndrome.

Pregnancy-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Revisited in the Era of Complement Gene Mutations

Fadi Fakhouri,* Lubka Roumenina,† François Provot,‡ Marion Sallée,§ Sophie Caillard,‖ Lionel Couzi,¶ Marie Essig,** David Ribes,†† Marie-Agnès Dragon-Durey,†‡‡ Frank Bridoux,§§ Eric Rondeau,‖‖ and Veronique Frémeaux-Bacchi†‡‡

Patients	Number of Pregnancies	P-aHUS (%)
CFH mutations ($n = 23$)[a]	49	10 (20%)
Mutations in SCR19-20 ($n = 6$)	10	1 (10%)
Mutations in other SCR ($n = 17$)	38	9 (24%)
CFI mutations ($n = 8$)	26	3 (11%)
MCP mutations ($n = 4$)	6	1 (17%)
C3 mutations ($n = 3$)	7	2 (28%)
CFB mutations ($n = 2$)	7	0 (0%)
More than one mutation ($n = 4$)[b]	5	3 (60%)
No mutation ($n = 10$)	15	3 (20%)

Pospartum aHUS se vyskytuje zejména u žen s mutací v CFH a C3; jen 20% pacientek nemá žádnou mutaci

J Am Soc Nephrol 21: 859–867, 2010.

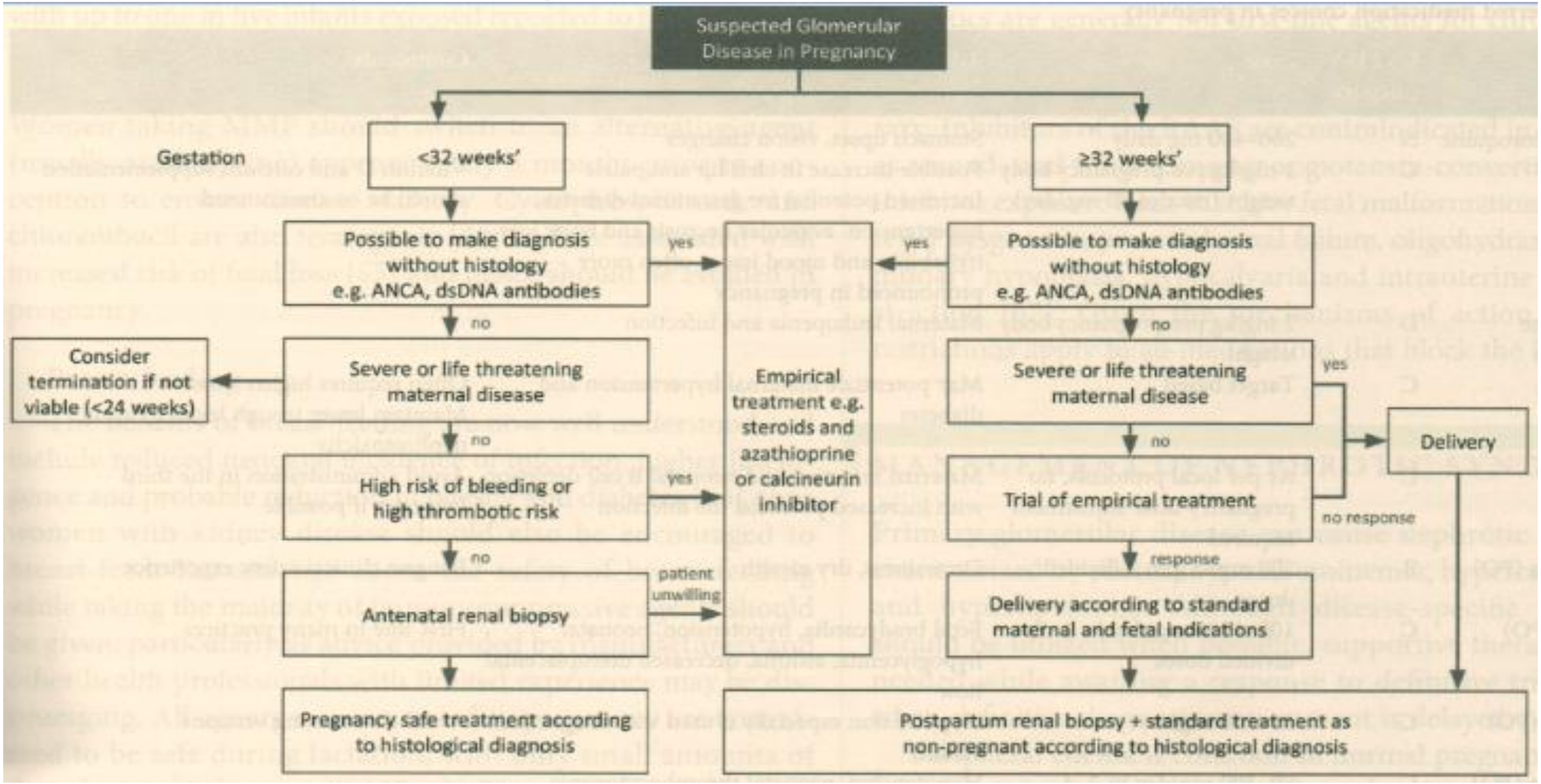
Clin J Am Soc Nephrol 12: ●●●–●●●, 2017. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.00130117

Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines

Kimberly Blom, Ayodele Odutayo,* Kate Bramham,† and Michelle A. Hladunewich**

- Proteinurie u IgAN významně ovlivňuje porodní váhu novorozence a komorbidity
  - Aritmetický průměr proteinurie během gravidity inverzně koreloval s porodní váhou (korelační koeficient = -0.61; P<0.001)
  - Čím vyšší proteinurie, tím větší riziko preeklampsie a úmrtí plodu *in utero*
- 33 gravidit u 24 nemocných s MGN
  - Jen 2/10 žen s proteinurií > 5 g/24 h porodilo živé dítě po 32. týdnu gravidity
  - 21/23 (91%) žen s proteinurií < 5 g/24 h porodilo živé dítě po 32. týdnu gravidity (P <0.001)

Renální biopsie v graviditě *(Hladunewich MA et al. NDT 2017;32(Suppl.1):i48-i56)*



Soh MCh and Nelson-Piercy C. Rheumatology 2015;54:572587

Podávání imunosupresiv v graviditě a kojení

Lék	Těhotenství	Kojení	Poznámka
NSAID	ANO	ANO	Pokud je indikováno; podávat co nejnižší dávky, ukončit do 32. týdne
Prednison	ANO	ANO	Podávat co nejnižší dávky
Hydroxychloroquin	ANO	ANO	
MTX	NE	NE	Ukončit nejpozději 3 měsíce před koncepcí
Leflunomid	NE	NE	Před koncepcí podávat cholestyramin k rychlejší eliminaci
Azathioprin	ANO	ANO	
Ciclosporin	ANO	ANO	Lze podávat i kojícím, ale vysoká koncentrace v mléce
Takrolimus	ANO	ANO	
IVIG	ANO	ANO	Vhodná současná tromboprofylaxe
Cyklofosfamid	NE	NE	Jen pokud je matka v ohrožení života; po 1. trimestru
Mykofenolát	NE	NE	Vysadit nejméně 3 měsíce před koncepcí
Belimumab	ANO	NE	Nenasazovat během gravidity; nevysazovat pokud nemocná otěhotní na léčbě
Rituximab	ANO	ANO	Vysadit nejpozději 12 týdnů před porodem
Etanercept	ANO	ANO	Lze pokračovat do 32. týdne gravidity

Další léky v graviditě

(B. GRYGIEL-GÓRNIAK, M. PUSZCZEWICZ; European Review for Medical and Pharmacological Sciences; 2015; 19: 2331-2335)

- Podávání kotrimoxazolu je spojeno s předčasným porodem a nízkou porodní váhou
- Podávat anopyrin v prevenci preeklampsie
- Podat stresovou dávku HCT peripartálně u žen chronicky léčených KS v dávce > 5-7,5mg/den Prednisonu
- Podávat tromboprofylaxi LMWH u rizikových nemocných
  - S probíhajícím relapsem choroby
  - S hypoalbuminémií
  - S BMI > 30
  - S omezenou mobilitou
  - Během hospitalizace
  - S APS

Přestup některých biologik do fetální krve

Anti-TNF agent	Half-life, days [152]	Percentage in cord blood compared with maternal serum concentration
Infliximab [76–78]	8–10	83–400
Etanercept [72, 73]	4	3.6–7.4
Adalimumab [78]	10–20	98–293
Certolizumab [78]	14	1.5–24.0

Soh MCh and Nelson-Piercy C. Rheumatology 2015;54:572587

Plánování gravidity u autoimunit

- Ideálně v době remise a bez léčby či na malé dávce KS
- Pokud dojde ke koncepci během udržovací léčby KS + AZA, terapii nevysazovat
- V indukční léčbě před plánovanou koncepcí použít RTX a nebo CFA do max. dávky 8g/m^2
- Koncepce vhodná až po 1 roce od podávání CFA
- Během terapie CFA vhodné podávat HAK (obsahující progestin či agonisty GRH)

Kdy jednoznačně nedoporučit graviditu

Pulmonary hypertension [169]	These women require effective contraception and in the event of an unplanned pregnancy, we advise termination of pregnancy before 12 weeks if possible.
CKD stage 4 or 5	Prospective studies involving women with CKD have demonstrated increased risk of pre-eclampsia (36–40%) and preterm delivery (54–80%) [210]; small for gestational age infants and perinatal mortality rates 3-fold higher and 5-fold higher, respectively [102, 210–212]. Women with CKD 4/5 prior to pregnancy are at greater risk of an accelerated decline in renal function with the risk of reaching end stage and needing renal replacement therapy either in pregnancy or shortly after [213]. Women with CKD and proteinuria >1 g/day fared the worst [102].
Active disease	Severe maternal rheumatic disease in early pregnancy is seldom conducive to the development of a healthy fetus.
Women with APS with recurrent placenta-mediated adverse pregnancy outcomes	Women with recurrent intrauterine death, early-onset severe pre-eclampsia, HELLP syndrome and severe intrauterine growth restriction with poor neonatal survival despite treatment with aspirin and LMWH may wish to continue attempting pregnancy though their chances of successful outcome are low.

Soh MCh and Nelson-Piercy C. Rheumatology 2015;54:572587

Kazuistika

- 30-letá nemocná
- OA: Crohnova choroba dg. 2013
  - přechodně léčba kombinovanou ISu (KS+ AZA), která vysazena po roce;
  - navrácena do léčby během 1. gravidity na podzim 2014
  - KS rychle vysazeny před porodem (konec 1/2015).
- 12.2.2015 spont. porod zdravého dítěte, bez komplikací

Kazuistika – pokr.I

- NO: 23.2.15 (11 dní po porodu) hospitalizována pro bolesti břicha, subileus, volnou tekutinu v Douglasu, těžkou anémii (Hb 58 g/l), trombocytopenii (39.10/^{9} v l) a renální insuficienci ve spádu
- Pro susp. hemoperitoneum po přípravě revidována, peroperačně negat. nález (vyloučeno krvácení i zánět) - susp. břišní kolika při HELLP sy...
- Pro hypertenzi nutnost parenterálních antihypertenziv, ATB terapie pro vstupně febrilní stav a CRP 126 mg/l (další vzestup pak na CRP 185, PCT 6,3 µg/l)
- 25.2.15 nutnost akutní HD pro hyperhydrataci při oligoanurii a pokračujícím renálním selhání (kreatinin 395 µmol/l)
- Coombs test negat., bilirubin 45 µkat/l
- Retikulocyty mírně zvýšené, schistocyty 21/1000
- Opak. substituce ERD, TAD, plazmy

Kazuistika – pokr.II

- Překlad na TROD I.IK hematologické VFN
- Vstupní vyšetření:
  - Obj. TK 180/100 při i.v. Ebrantilu, tachypnoe 30/min, O_2 podpora, bledá, těžká anasarka, anurie
- Laboratoř:
  - KO: leu 2,89, Hb 78, trombo 85
  - Ret. 51 promile, schistocyty 18/1000
  - DD 2662; bili 28,6; LD 41,5; haptoglobin < 0,06
  - S-albumin 20,2; CRP 138
  - Urea 22,3; kreatinin 453
  - RTG S+P: srdce dilatováno
- <u>Pracovní dg. TMA; dif. dg. TTP x aHUS</u>

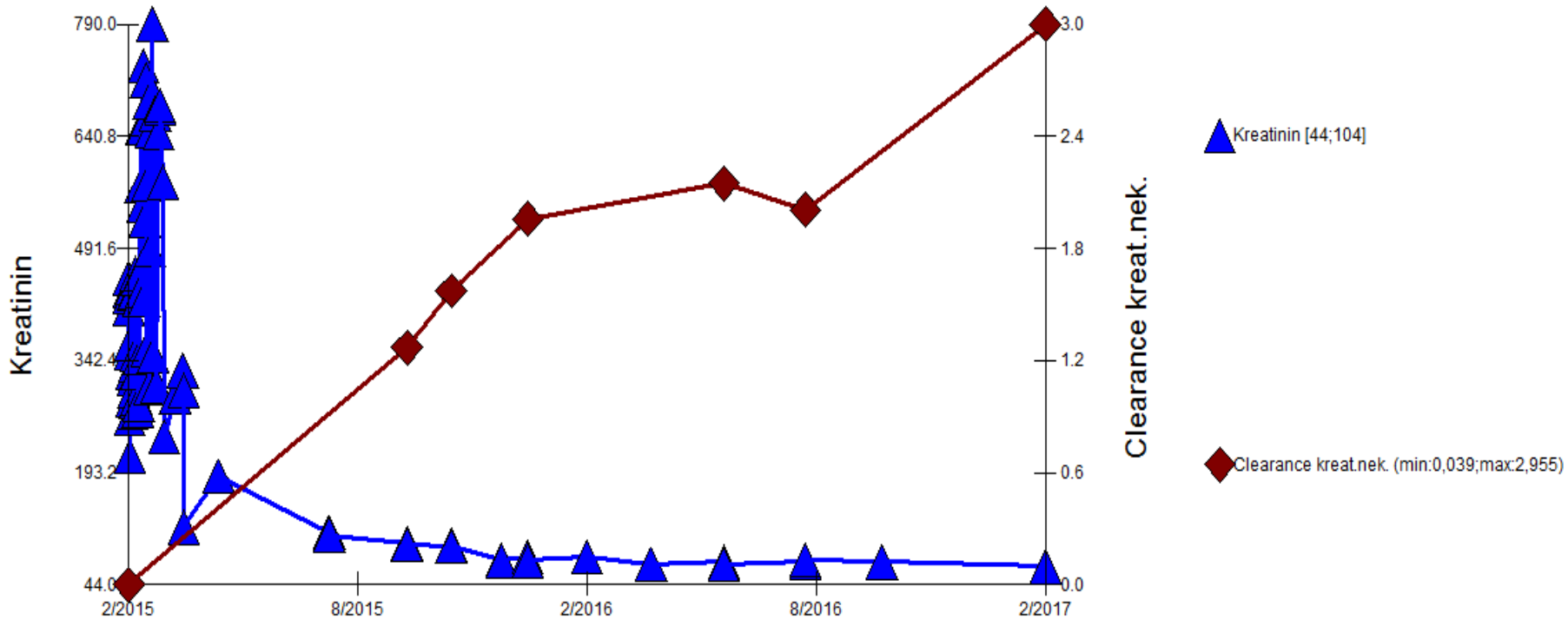
Výsledky - komplement

- C3 1,09; C4 0,3 g/l; imunologie negativní
- ADAMTS13 hraniční (ale nad 10%)
- Protilátky proti ADAMTS13 a anti-CFH negativní
- Exprese MCP v normě
- Stanovena dg. atypický HUS

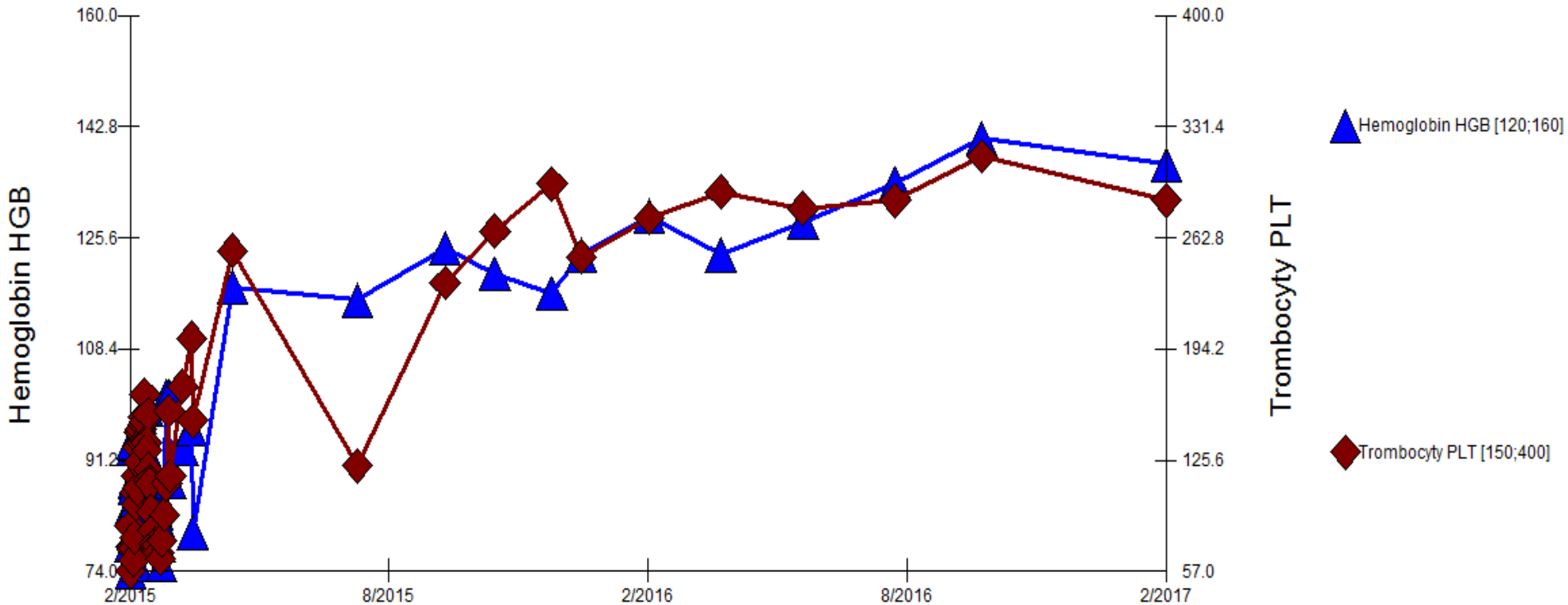
Další průběh - terapie

- Zahájena terapie PE se substitucí MP (celkem 13x)
- Kortikoidy v sestupné dávce
- Diuretika i.v. – ale nadále anurie, proto dialýza
- Vakcinace proti meningokokovi (tetravalentní vakcína) a současně ATB terapie Aveloxem
- Krevní převody – EM 7x
- Antihypertenzní léčba (4-5 kombinace)
- Následně terapie eculizumabem (od 14.3.2015)

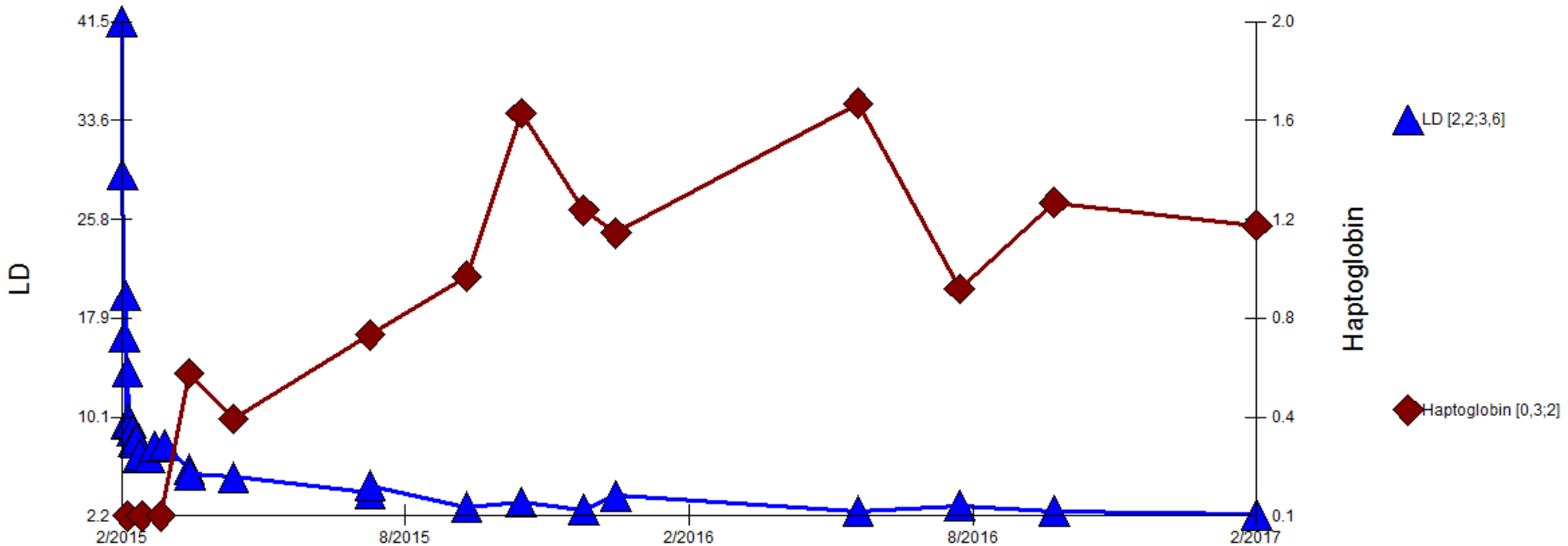
Průběh onemocnění- renální parametry



Průběh onemocnění- hemoglobin a trombocyty



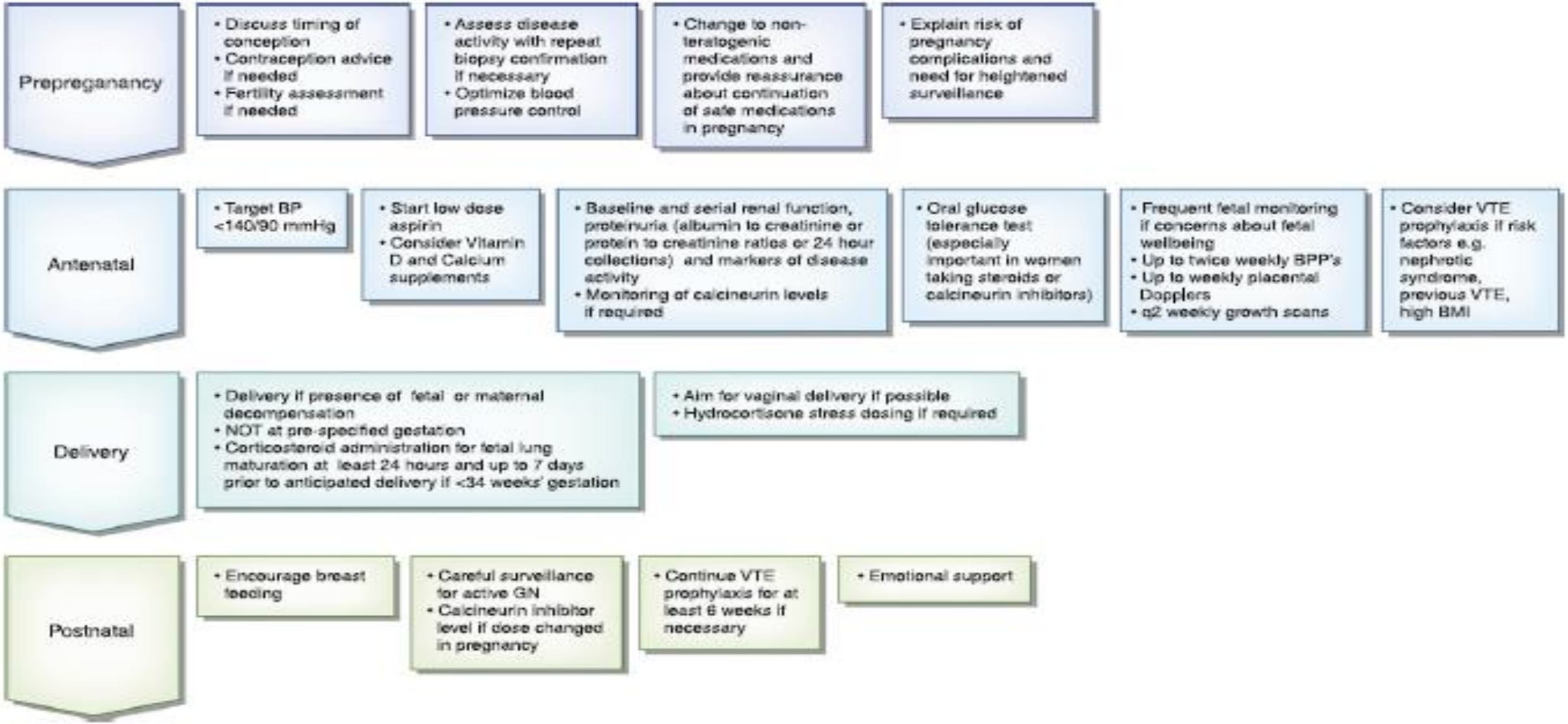
Průběh onemocnění- parametry hemolýzy



Další vývoj onemocnění

- Postupný rozvoj diurézy; HD léčba ukončena 23.4.2015 (po 2 měsících terapie)
- Soliris podáván v prodlouženém intervalu (14…17...21...24 dní) a následně 4.4.2016 ukončen (po 13 měsících léčby)
  - **Genetické vyšetření s průkazem dvou rizikových haplotypů (CFH H3 v heter. formě a MCP ggaac varinaty v homozyg. formě) a současně je přítomen polymorfismus v CFB (pK565E)**
- Zůstává pouze arteriální hypertenze (dvojkombinace léčby), bez známek TMA

Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines

Kimberly Blom, Ayodele Odutayo,* Kate Bramham,† and Michelle A. Hladunewich**

Clin J Am Soc Nephrol 12: ●●●–●●●, 2017. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.00130117