

Nefropatia toczniowa w ciąży bliźniaczej: wyzwania diagnostyczne i terapeutyczne w przypadku wysokiego ryzyka

Nefropatia toczniowa (ang. lupus nephritis, LN) jest jedną z najpoważniejszych manifestacji tocznia rumieniowatego układuowego (ang. systemic lupus erythematosus, SLE). Występuje w 20-60% przypadków SLE i mimo postępów terapeutycznych może prowadzić do niewydolności nerek. Ciąża u kobiet z LN jest stanem wysokiego ryzyka zarówno dla matki, jak i płodu.

Przedstawiamy przypadek 25-letniej pacjentki z SLE i biopsyjnie potwierdzoną LN typu V, która zaszła w nieplanowaną ciążę bliźniaczą. W przebiegu ciąży doszło do zaostrzenia choroby z nasilonym białkomoczem i pogorszeniem funkcji nerek. Zastosowano intensyfikację immunosupresji (zwiększenie dawek cyklosporyny i azatiopryny, zastosowanie pulsów metyloprednizolonu oraz doustny prednizon) oraz leczenie wspomagające, w tym suplementację żelaza i kontrolę ciśnienia tętniczego. W 33. tygodniu ciąży, w związku z pogorszeniem funkcji nerek i pojawieniem się czynności skurczowej macicy, podjęto decyzję o zakończeniu ciąży drogą cesarskiego cięcia. Oba noworodki urodziły się w stanie dobrym.

Przypadek ten podkreśla konieczność wielospecjalistycznej opieki, ścisłego monitorowania i optymalnej kontroli przed ciążą i w jej trakcie u pacjentek z SLE. Tylko tak skoordynowane postępowanie daje szansę na ograniczenie ryzyka powikłań nerkowych i położniczych u pacjentek z LN.

(NEFROL DIAL POL 2025; 29: 133-137)

Lupus nephritis in twin pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges in the high-risk case

Lupus nephritis (LN) is one of the most serious manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE). It occurs in 20-60% of SLE cases and, despite therapeutic advances, can lead to renal failure. Pregnancy in women with LN is a high-risk condition for both the mother and the fetus.

We present the case of a 25-year-old female patient with SLE and biopsy-confirmed type V LN who had an unplanned twin pregnancy. During pregnancy, the disease worsened with severe proteinuria, and deterioration of kidney function. Immunosuppression was intensified (increased doses of cyclosporine and azathioprine, use of methylprednisolone pulses and oral prednisone) and supportive treatment was administered, including iron supplementation and blood pressure control. At 33 weeks of pregnancy, due to deterioration of kidney function and the onset of uterine contractions, a decision was made to terminate the pregnancy by caesarean section. Both newborns were born in good condition.

This case highlights the need for multidisciplinary care, close monitoring and optimal control before and during pregnancy in patients with SLE. Only such a coordinated approach offers the chance of reducing the risk of renal and obstetric complications in patients with LN.

(POL NEPHROL DIAL 2025; 29: 133-137)

Mateusz MALINOWSKI¹
Alicja RYDZEWSKA-ROSOŁOWSKA²
Katarzyna KAKAREKO²
Tomasz HRYSZKO²

¹Studenckie Koło Naukowe przy II Klinice Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²II Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych z Ośrodkiem Dializ, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Słowa kluczowe:

- nefropatia toczniowa
- ciąża
- leczenie immunosupresyjne

Key words:

- lupus nephritis
- pregnancy
- immunosuppressive treatment

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

prof. Alicja Rydzewska-Rosolowska
II Klinika Nefrologii, Hipertensjologii
i Chorób Wewnętrznych z Ośrodkiem Dializ,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
e-mail: alicja.rydzewska-rosolowska@umb.edu.pl

Wstęp

Nefropatia toczniowa (ang. lupus nephritis, LN) dotyczy 20–60% pacjentek z SLE i stanowi jedno z najpoważniejszych powikłań tocznia rumieniowatego układowego (ang. systemic lupus erythematosus, SLE), znacząco zwiększając ryzyko niewydolności nerek i powikłań położniczych [1]. Ciąża u kobiet z LN, zwłaszcza bliźniacza, stawia przed kliniką wyzwania związane z modyfikacją farmakoterapii w celu utrzymania remisji choroby przy jednoczesnym bezpieczeństwie płodu. Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO), planowanie rodziny jest prawem każdej pacjentki i powinno być integralnym elementem opieki nad kobietami z chorobami autoimmunologicznymi. Optymalnie poczęcie powinno nastąpić dopiero po co najmniej sześciomiesięcznym okresie stabilnej remisji, co minimalizuje ryzyko zaostrzenia i sprzyja zdrowiu matki oraz dziecka. Azatiopryna (AZA) i cyklosporyna (CsA) są względnie bezpieczne w ciąży, podczas gdy mykofenolan mofetylu (MMF) wykazuje teratogenność i powinien być odstawiony przed planowaniem ciąży [2]. Interdyscyplinarna opieka nefro-, perinato-, kardio- i reumatologiczna oraz ścisły monitoring funkcji nerek, białkomoczu, markerów serologicznych i stężeń leków stanowią fundament skutecznego postępowania w tej grupie pacjentek.

Opis przypadku

Przedstawiamy 25-letnią pacjentkę, u której w wieku 14 lat rozpoznano mieszaną chorobę tkanki łącznej na podstawie zmian skórnych o charakterze „motyla” na twarzy, bólów stawów oraz dodatnich przeciwciał ANA i anty-dsDNA (wówczas chora leczona steroidami). W wieku 19 lat, w 30. tygodniu pierwszej ciąży, ze względu na stan przedrzucawkowy, chorą zakwalifikowano do cięcia cesarskiego (urodziła córkę o masie ciała 1020 g, 4 pkt. w skali Apgar w 1 minucie, 7 pkt. w 3 minucie i 10 pkt. w 5 oraz

10 minucie). Pacjentkę przekazano do Kliniki Nefrologii, gdzie stwierdzono obniżoną aktywność składowych dopełniacza, cechy zespołu nerczycowego – białkomocz 14 g/dobę, obrzęki, hipalbuminemię oraz nadciśnienie tętnicze. Chorą zakwalifikowano do biopsji nerki, zabieg wykonano bez powikłań. Rozpoznano toczeń rumieniowaty układowy i nefropatię toczniową pod postacią błoniastego kłębuszkowego zapalenia nerek (typ V). W momencie rozpoznania funkcja nerek była zachowana, a ogólną aktywność choroby oceniono na 8 punktów w skali SLEDAI (umiarkowana aktywność) – obecne były zmiany skórne o charakterze „motyla” na twarzy, białkomocz 14 g/d oraz dodatnie przeciwciała anty-dsDNA. Po rozpoznaniu LN wdrożono leczenie indukcyjne według protokołu ALMS – mykofenolan mofetylu 2 g/d oraz prednizon w dawce początkowej 1 mg/kg masy ciała/dobę, z planowaną redukcją dawki steroidów po dwóch tygodniach. Po miesiącu terapii uzyskano redukcję białkomoczu do wartości poniżej 1 g/dobę, stężenia składowych dopełniacza C3 i C4 powróciły do normy, a pacjentka dobrze tolerowała leczenie. Ponadto w leczeniu zastosowano maksymalnie tolerowaną dawkę inhibitora konwertazy angiotensyny – ramipryl 5 mg/dobę oraz hydroksychlorochinę. Pacjentkę wypisano w stanie ogólnym dobrym z zaleceniami regularnej kontroli nefrologicznej, diety niskosodowej, kontynuacji farmakoterapii.

W lutym 2021 r., w wieku 21 lat, pacjentka zgłosiła bóle stawów kolanowych i międzypaliczkowych dłoni oraz osłabienie utrzymujące się od kilku miesięcy. W badaniach laboratoryjnych białkomocz utrzymywał się w zakresie 0,56 g/dobę, C3, C4 i anty-dsDNA były w normie. W celu potwierdzenia remisji choroby pacjentkę zakwalifikowano do powtórnej biopsji nerki w celu określenia histologicznej aktywności choroby. W znieczuleniu nasiękowym wykonano kontrolną biopsję nerki, która potwierdziła

klasę V nefropatii toczniowej oraz cechy zmian przewlekłych: 2-3 stwardniałe kłębuszki na 35, ogniskowe włóknienie śródmiąższu i zanik cewek. Odstawiono leczenie immunosupresyjne.

Pod koniec listopada 2022 r. pacjentka zgłosiła chęć zajścia w drugą ciążę – wówczas białkomocz wynosił 1,5 g/dobę, w związku z czym wykonano kolejną biopsję nerki w celu oceny aktywności choroby. Uzyskano obraz histopatologiczny świadczący o tłacej się aktywności nefropatii toczniowej klasy V. Pacjentkę poinformowano, że w chwili obecnej nie powinna zachodzić w ciążę, ponownie w leczeniu zastosowano mykofenolan mofetylu [5]. Dodatkowo poinformowano o teratogenności zastosowanego leczenia i konieczności stosowania antykoncepcji. Pacjentka została pouczona o ryzyku wystąpienia rzutu, powikłań nadciśnieniowych oraz przedwczesnego porodu przy zajściu w ciążę w okresie aktywności choroby.

W grudniu 2023 roku pacjentkę skierowano do Kliniki w celu pogłębienia diagnostyki niedokrwistości. W trakcie hospitalizacji stwierdzono ciążę bliźniaczą dwukosmówkową (6 tydzień ciąży), o której pacjentka wcześniej nie wiedziała – wymagało to pilnej modyfikacji schematu terapeutycznego: odstawiono ramipryl i MMF, rozpoczęto leczenie AZA w dawce 2,5 mg/kg mg/dobę oraz włączono CsA i dożylnie suplementowano żelazo. W momencie rozpoznania ciąży stężenie kreatyniny wynosiło 0,55 mg/dl, a białkomocz 0,5 g/dobę.

Rozpoczęto ścisłą kontrolę nefrologiczną, wyznaczono wizyty kontrolne co 4 tygodnie. W 28. tygodniu pojawiły się obrzęki podudzi, nadciśnienie tętnicze (150/95 mmHg) oraz wzrost białkomoczu do 2,3 g/dobę i kreatyniny do 1,2 mg/dl. Towarzyszyły temu hipokomplementemia (C3 65 mg/dl, C4 10 mg/dl, przy normach od C3: 90 mg/dl, C4: 10 mg/dl) i wzrost miana anty-Sm.

Rozpoznano rzut choroby. Rozpoczęto terapię steroidami – po-

czątkowo trzy pulsy metyloprednizolonu dożylnie 3 x 500 mg i.v., a następnie prednizon doustnie w dawce 1 mg/kg mc/dobę. Ponadto zwiększono dawkę AZA zgodnie z zaleceniami, a dawkę CsA dostosowano do utrzymania stężeń terapeutycznych. Pacjentka wymagała także rozpoczęcia leczenia

hipotensyjnego oraz ze względu na podwyższone ryzyko zakrzepowatozatorowe dołączenia enoksaparyny 40 mg/dobę sc. W leczeniu kontynuowano terapię kwasem acetylosalicylowym (ASA) 75 mg/dobę.

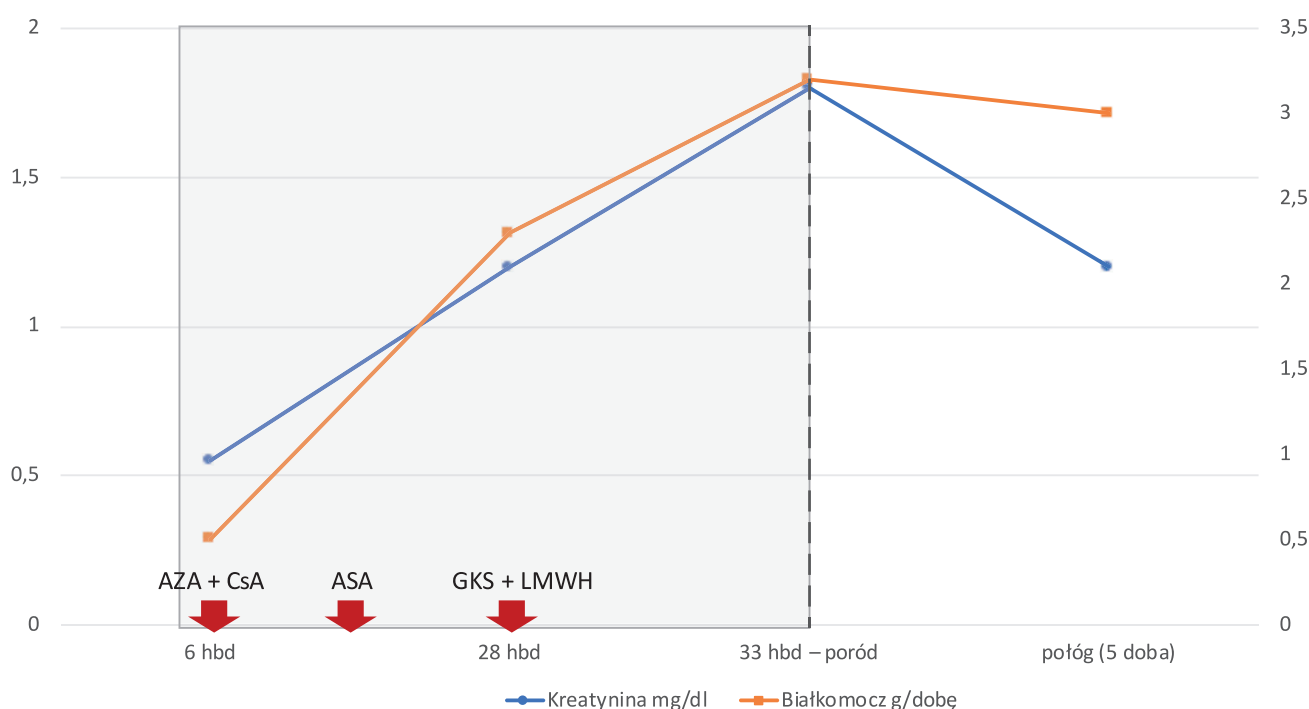
Podczas hospitalizacji monitorowano bilans płynów, diurezę oraz

czynność skurczową macicy. W 33. tygodniu, gdy kreatynina osiągnęła 1,8 mg/dl, białkomocz przekroczył 3 g/dobę, a czynność skurczowa nasiliła się, podjęto decyzję o pilnym cięciu cesarskim. Chora urodziła dwojkę dzieci – chłopca i dziewczynkę (masa urodzeniowa odpowiednio 2410 g i 1750 g, noworodki otrzymały 5, 7, 8, 9 pkt. Apgar oraz 7, 9, 9 i 10 pkt Apgar odpowiednio w 1, 3, 5 i 10 minucie) (Ryc. 1.). Przebieg porodu był niepowikłany.

W okresie poporodowym prednizon zredukowano do 10 mg/dobę, ponownie włączono MMF (chora zrezygnowała z karmienia piersią). Funkcja nerek ulegała poprawie. W piątej dobie po cesarskim cięciu stężenie kreatyniny wynosiło 1,2 mg/dl (Ryc. 2.). Obecnie chora pozostaje w remisji, utrzymano dotychczasowe leczenie immunosupresyjne.



Rycina 1
Zdjęcie bliźniąt pacjentki. Zdjęcie zamieszczone za zgodą pacjentki.



Rycina 2
Zintegrowane graficzne przedstawienie przebiegu klinicznego ciąży bliźniaczej pacjentki. Na osi czasu uwzględniono tygodnie ciąży do chwili porodu, a następnie kolejne doby porodu. Przedstawiono zmiany stężenia kreatyniny w surowicy (lewa oś Y), nasilenie białkomoczu (prawa oś Y), moment rozwiązania oraz poród, a także kluczowe modyfikacje leczenia immunosupresyjnego. Linia przerywana zaznacza moment zakończenia ciąży (33. tydzień). Skróty: AZA – azatiopryna, CsA – cyklosporyna A, ASA – kwas acetylosalicylowy, GKS – glikokortykosteroidy, LMWH – (*low-molecular-weight heparin*) heparyna drobnocząsteczkowa.

Dyskusja

Ciąża u pacjentek z nefropatią toczniową stanowi szczególne wyzwanie kliniczne z uwagi na zmiany farmakokinetyki leków immunosupresyjnych, ryzyko progresji niewydolności nerek oraz zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Zmniejszona biodostępność cyklosporyny w drugim trymestrze, związana ze zwiększonym rzutem serca i objętością dystrybucji, wymagała u opisanej pacjentki dostosowania dawki leku w celu utrzymania stężeń terapeutycznych powyżej 100 ng/ml. Jednocześnie częste monitorowanie pozwoliło na zaobserwowanie progresji choroby nerek, spadku aktywności składników C3 i C4 dopełniacza oraz wzrostu miana przeciwciał anty-Sm w 28. tygodniu ciąży, co umożliwiło szybką intensyfikację terapii zgodnie z zaleceniami dotyczącymi agresywnego leczenia rzutów nefropatii toczniowej w okresie ciąży [3].

Należy także podkreślić rolę skutecznej antykoncepcji i planowania rodziny u pacjentek z nefropatią toczniową. Nefrolog powinien doradzić i zalecić odpowiednią metodę antykoncepcji uwzględniając aktywność choroby, obecność przeciwciał antyfosfolipidowych oraz stosowane leki. Preferowane są długodziałające odwracalne metody (long-acting reversible contraceptives, LARC, np. wkładki wewnątrzmaciczne, także hormonalne) chyba, że istnieją przeciwwskazania ginekologiczne. Bezpieczne są także tabletki jednoskładnikowe zawierające progestageny. Metody antykoncepcji zawierające estrogeny można rozważyć tylko przy nieaktywnej chorobie i braku przeciwciał antyfosfolipidowych. Są przeciwwskazane u pacjentek z dodatnim poziomem przeciwciał antyfosfolipidowych lub z wywiadem zakrzepicy. Nefrolog także powinien dokumentować porady antykoncepcyjne przy przepisywaniu leków potencjalnie teratogennych np. MMF [4].

Interdyscyplinarna współpraca specjalistów pozwoliła na optymalizację monitoringu parametrów matczyńskich i płodowych. Bliźniacza

ciąża dwukosmówkowa stwarzała dodatkowe obciążenie hemodynamiczne, zwiększając ryzyko stanu przedrzucawkowego i niestabilności farmakoterapii. Regularne badania dopplerowskie profilu biofizycznego płodów oraz ścisły bilans płynów umożliwiły optymalne zakończenie ciąży.

Z punktu widzenia prewencji, planowanie ciąży w okresie minimum sześciomiesięcznej remisji (UPCR [ang. urine protein-to-creatinine ratio] < 0,5 g/g, stabilne stężenia składników dopełniacza) oraz odstawienie teratogennego mykofenolanu przed poczęciem są fundamentem bezpiecznego przebiegu ciąży u pacjentek z LN. Systematyczna ocena stężeń cyklosporyny co 4–6 tygodni oraz monitorowanie wykładników serologicznych (C3, C4, anty-dsDNA, anty-Sm) stanowią wczesne ostrzeżenia przed nawrotem aktywności choroby.

Wreszcie, elastyczne podejście do terminu rozwiązania – uwzględniające zarówno rozwój płodów, jak i dynamikę niewydolności nerek – jest niezbędne dla optymalizacji wyników. W omawianym przypadku cięcie cesarskie w 33. tygodniu, przeprowadzone w ośrodku z oddziałem neonatologicznym wysokiego stopnia referencyjności, pozwoliło na urodzenie zdrowych bliźniąt i jednoczesne zabezpieczenie matki przed dalszą progresją choroby.

W świetle rosnącej częstości ciąży u kobiet z przewlekłymi chorobami autoimmunologicznymi, opisywany przypadek podkreśla konieczność indywidualizacji terapii, interdyscyplinarnej opieki oraz ścisłego monitorowania farmakokinetyki leków i parametrów zapalnych, by zapewnić optymalne rezultaty dla matki i płodów [5].

W opiece nad pacjentkami z podobnym profilem rekomenduje się:

- planowanie ciąży w okresie ≥ 6 miesięcy stabilnej remisji (UPCR < 0,5 g/g, prawidłowe stężenie składników dopełniacza) [6];
- przedkonceptyjne odstawienie MMF i wprowadzenie AZA (optymalnie, gdyby było to 4–6 miesięcy przed poczęciem) [3];

- regularne monitorowanie stężeń leków immunosupresyjnych co 4–6 tygodni [7];
- ścisłe kontrolowanie aktywności składników dopełniacza i markerów serologicznych jako wczesnych wskaźników zaostżeń (minimum raz w każdym trymestrze ciąży) [6];
- oznaczanie miana przeciwciał anty-Ro (SSA) i anty-La (SSB) pozwala ocenić ryzyko wystąpienia u płodu tocznia rumieniowatego noworodków (ang. neonatal lupus erythematosus, NLE) i bloku przedsionkowo-komorowego; w przypadku dodatniego miana wskazane jest monitorowanie serca płodu [8];
- hydroksychlorochinę w dawce 200 – 400 mg/dobę (maksymalnie 5 mg/kg mc/dobę) – jako lek zmniejszający ryzyko rzutu SLE w ciąży, bezpieczny w okresie okołokoncepcyjnym i przez całą ciążę [9];
- wielodyscyplinarną opiekę nefro-, perinato- i reumatologiczną połączoną z monitorowaniem parametrów dopplerowskich łożyska, a w ostatnich latach także (w miarę dostępności) stosunku stężeń czynników angiogennych takich jak sFLT (rozpuszczalna fms-podobna kinaza tyrozynowa 1, *soluble fms-like tyrosine kinase-1*) i PIGF (czynnik wzrostowy łożyska, *placental growth factor*) oznaczanych w surowicy krwi [10].

Tak skoordynowane postępowanie sprzyja optymalizacji wyników zarówno matki, jak i noworodków. W opisywanym przypadku ciąża bliźniacza zakończyła się szczęśliwym urodzeniem dwojga zdrowych dzieci. Należy jednak pamiętać, że nie każda ciąża w LN kończy się równie pomyślnie, dlatego tak istotne jest staranne planowanie potomstwa, skuteczna antykoncepcja w odstępach między ciążami oraz proaktywna opieka nefrologa już od fazy przedkonceptyjnej.

Piśmiennictwo

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Gro-

- up. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int.* 2024; 105: S1–S69.
2. **Durlik M, Adamczak M, Kurnatowska I et al.** Polish Society of Nephrology Working Group — management of the pregnant woman with chronic kidney disease (part I). *Renal Disease and Transplantation Forum* 2021;1.
 3. **Ponticelli C, Moroni G.** Fetal toxicity of immunosuppressive drugs in pregnancy. *J. Clin. Med.* 2018; 7: 552.
 4. **Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N et al.** EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 476-485.
 5. **Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D et al.** Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 599-604.
 6. **Tarter L, Bermas BL.** Expert Perspective on a Clinical Challenge: Lupus and Pregnancy. *Arthritis Rheumatol.* 2024; 76: 321-331.
 7. **Bączkowska T, Durlik M.** Leki immunosupresyjne. *Zasady leczenia immunosupresyjnego.* [W:] Cierpka L, Durlik M. (red.). *Transplantologia kliniczna.* Termedia, Poznań 2015: 196–220.
 8. **Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE et al.** American College of Rheumatology Guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72: 529-556
 9. **Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH.** Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76: 265-281.
 10. **Thadhani R, Lemoine E, Rana S et al.** Circulating Angiogenic Factor Levels in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *NEJM Evid.* 2022; 1: EVIDoa2200161.