

Pacjentki po przeszczepieniu serca w praktyce lekarza ginekologa-położnika

Katarzyna Kowalczyk-Amico, Maria Szubert, Jacek Suzin

Zwiększająca się liczba chorych po przeszczepieniu różnych narządów powoduje, że niezależnie od specjalności każdy lekarz powinien umieć poprowadzić chorego po transplantacji. Niedawno obchodzono 40-lecie pierwszego przeszczepienia serca w Polsce – erę transplantacji serca zapoczątkował prof. Jan Moll, który wraz ze swoim zespołem w Klinice Chirurgicznej w Łodzi 4 stycznia 1969 r. przeprowadził pierwszy tego typu zabieg. Miało to miejsce już w trzynaste miesiocy po pierwszej na świecie transplantacji serca, dokonanej przez Christiana Barnarda w RPA.¹ Dopiero jednak 16 lat później, w 1985 r., zespół lekarzy w Klinice Kardiochirurgii w Zabrze pod kierownictwem prof. Zbigniewa Religi odniósł pełen sukces, przeszczepiając serce.² Obecnie pierwszy rok po operacji przeżywa około 80-87% chorych, ponad 65% żyje dłużej niż 5 lat,^{2,3} z nieznaczoną przewagą mężczyzn. W Polsce w ostatnich latach przeprowadza się około 60 tego typu zabiegów rocznie. Na świecie do 2003 roku przeszczepiono już ponad 65 tysięcy serc, z czego w Stanach Zjednoczonych do dnia 01.05.2009 roku przeszczepiono ponad 45 tysięcy (wg Organ Procurement and Transplantation Network). Około 30% operacji wykonuje się u kobiet, 20% kwalifikowanych do zabiegu pacjentek nie przekroczyło 50 roku życia (wg American Heart Association).

Opis przypadku

Dwudziestodwuletnia pacjentka została przyjęta do Kliniki Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej UM w Łodzi z powodu bólów podbrzusza zlokalizowanych po prawej stronie, występujących od paru godzin oraz krwawienia z dróg rodnych od dnia poprzedzającego przyjęcie. Podczas przyjęcia pacjentka znajdowała się w stanie ogólnym dość dobrym, była wydolna krążeniowo i oddechowo, RR 110/70, HR 100/min, nie gorączkowała, w badaniu jamy brzusznej: bez objawów otrzewnowych, bolesność uciskowa w podbrzuszu, głównie po prawej stronie. Z wywiadu wynikało, że od około 1,5 roku pacjentka była obserwowana z powodu hiperechogennej zmiany w prawych przydatkach o średnicy 40 mm ocenianej w badaniu USG. Także od około 1,5 roku pacjentka miała założoną wkładkę wewnątrzmaciczną w celach antykoncepcyjnych. W 2002 roku pacjentka przeżyła transplantację serca z powodu niewydolności serca wtórnej do kardiomiopatii przerostowej. Od tego czasu stale przyjmuje leki immunosupresyjne – obecnie takrolimus (1 tabletkę 2 razy na dobę).

Badanie ginekologiczne ujawniło tkliwy opór w rzucie prawych przydatków, o średnicy około 8 cm, trzon macicy był niepowiększony, utrzymywało się plamienie z pochwy. W badaniach laboratoryjnych stężenie HCG nie było podwyższone, nie występowały cechy zapalenia ani niedokrwistości, stężenie markera jajnikowego Ca 125 nie przekraczało normy. W wykonanym w oddziale badania USG potwierdzono istnienie hiperechogennej zmiany w prawych przydatkach o wymiarach 78×88 mm.

Pacjentkę zakwalifikowano do poręcznego otwarcia jamy brzusznej,

wyłuszczenia zmiany z badaniem doraźnym, po uprzedniej konsultacji kardiologicznej. Wykonane EKG, badanie holterowskie oraz echo serca wykazały prawidłową czynność przeszczepionego serca. Tętno około 80-100 uderzeń na minutę oraz dwufazowy załamek P w EKG są charakterystyczne dla chorych po przeszczepieniu tego narządu. W badaniu echokardiograficznym nie ujawniono zaburzeń czynności skurczowej mięśnia lewej komory ani nie rejestrowano istotnego odczynu osierdziowego. Zastosowano osłonę antybiotykową o szerokim zakresie działania i przystąpiono do planowanego zabiegu. Po otwarciu jamy brzusznej w prawych przydatkach stwierdzono: torbiel jajowodową o średnicy około 3 cm i jajnikową o średnicy około 10 cm, które wyłuszczone i oddane do doraźnego badania histopatologicznego (wynik badania – zmiana łagodna). Lewe przydatki oraz wyrostek robaczkowy były makroskopowo niezmiennione. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany, po ponownej ocenie przeszczepionego serca (echo, badanie holterowskie) pacjentka została wypisana do domu w stanie ogólnym dobrym w 7 dobie po operacji.

Omówienie

Do zagadnień, istotnych z punktu widzenia lekarza ginekologa-położnika opiekującego się kobietą po przeszczepieniu serca, należą: rzetelne prowadzenie profilaktyki zmian przednowotworowych i nowotworowych, kierowanie w odpowiednim czasie do dalszego leczenia szpitalnego w wysokospecjalistycznym ośrodku, prowadzenie ciąży i porodu, zapewnienie skutecznej antykoncepcji w wieku rozrodczym.

U omawianej pacjentki zabieg transplantacji serca przeprowadzono

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej,
I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi;
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek Suzin
WSSz im. M. Madurowicza,
ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź
tel. 042/680-47-22, faks: 042/636-64-37;
e-mail: maja.szubert@interia.pl

w 19 roku życia. Wskazaniem do przeszczepienia serca była niewydolność serca w przebiegu kardiomiopatii przerostowej. Kardiomiopatie stanowią grupę chorób mięśnia sercowego o zróżnicowanej etiologii. Na podstawie różnic morfologicznych wyróżniono 5 grup kardiomiopatii (WHO 1995 r.): 1) kardiomiopatia rozstrzeniowa, 2) przerostowa, 3) restrykcyjna, 4) arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa 5) kardiomiopatia niesklasyfikowana (dysfunkcja skurczowa z minimalną rozstrzenią, choroby mitochondrialne, fibroelastoza).^{4,5} Kardiomiopatię przerostową charakteryzuje przerost głównie mięśnia lewej komory, często z towarzyszącym asymetrycznym przerostem przegrody międzykomorowej. Choroba ujawnia się najczęściej w młodych osobach, częstość występowania ocenia się na 1:500, aż w 70% przypadków choroba występuje rodzinie. Kardiomiopatia przerostowa może przebiegać bezobjawowo, może ujawnić się nagłym zatrzymaniem krążenia w mechanizmie migotania komór, objawy mogą też narastać stopniowo i wówczas są niecharakterystyczne (duszność wysiłkowa, bóle wieńcowe, kołatania serca, zawroty głowy, omdlenia). U około 10% chorych rozwija się skurczowa niewydolność serca.⁶ Jeśli leczenie farmakologiczne nie przynosi poprawy i dochodzi do krańcowej niewydolności, jedynym możliwym postępowaniem (jak u opisywanej chorej) jest przeszczepienie serca.⁴ Z położniczego punktu widzenia istotny jest fakt, że samo istnienie kardiomiopatii przerostowej u młodej kobiety nie podwyższa ryzyka powikłań podczas ciąży i porodu, nie jest także wskazaniem do cięcia cesarskiego. Podejście do takiej pacjentki powinno być jednak zindywidualizowane i szczegółowo powinna zostać oceniana wydolność serca podczas ciąży i porodu.

Przeszczepione serce jest początkowo całkowicie odnerwione, skurcze przedsionków dawcy i biorcy są niesynchroniczne, ale rzut serca jest prawidłowy już w pierwszych dniach po operacji.⁷ Warunkiem utrzymania prawidłowej czynności przeszczepionego organu jest przyjmowanie przez

chorego leków immunosupresyjnych do końca życia.⁸ Do najczęstszych powikłań w pierwszym roku po zabiegu należą: wczesna niewydolność przeszczepu, zakażenia oraz odrzucanie przeszczepu. W późniejszych latach należy monitorować chorych pod kątem waskulpatii oraz nowotworów indukowanych długotrwałym stosowaniem immunosupresji.⁹ U opisywanej pacjentki nie wystąpiły dotychczas żadne z istotnych powikłań po przeszczepieniu serca, dobrze toleruje leczenie takrolimusem.

Kobiety długotrwale przyjmujące leki immunosupresyjne są bardziej narażone na występowanie nowotworów, głównie przez ich działanie mutagenne oraz torowanie drogi zakażeniom. Najczęściej w tej grupie kobiet dochodzi do rozwoju chłoniaków, nowotworów skóry, raków wątrobowokomórkowych, raków szyjki macicy oraz mięsaków Kaposiego.^{10,11} Należy przy tym nadmienić, że zasady diagnostyki zmian nowotworowych nie różnią się w tej grupie chorych od ogólnie przyjętych, a lęk przed leczeniem operacyjnym kobiet po przeszczepieniu narządu jest nieuzasadniony.

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego cytologia u pacjentek przyjmujących leki immunosupresyjne powinna być wykonywana co roku,¹² a częściej wtedy, gdy w poprzednich rozmazach nie stwierdzono obecności komórek pochodzących ze strefy przekształceń, endocervix lub rozmaz był mało czytelny z powodu obecności śluzu, krwi lub stanu zapalnego. Uzupełniającym elementem profilaktyki raka szyjki macicy powinno być badanie DNA HPV dużego ryzyka, zwłaszcza u kobiet aktywnych seksualnie oraz szczepienie przeciw HPV. Do czasu opublikowania wiarygodnych wyników badań należy jednak przyjąć, że nie wszystkie pacjentki z grupy leczonych immunosupresyjnie uzyskują ochronną odpowiedź immunologiczną przeciwko zakażeniu HPV.¹³

Wybór skutecznej antykoncepcji w grupie kobiet po przeszczepieniu serca może nastęrczać pewne trudności. Kardiomiopatie i inne choroby układu sercowo-naczyniowego wystę-

pujące aktualnie lub w przeszłości (zakrzepica tętnicza lub żylna, choroba niedokrwienna serca, wady zastawkowe, zaburzenia rytmu, nadciśnienie płucne, ciężkie nadciśnienie tętnicze – powyżej 160/100, wrodzone trombofilie lub zaburzenia krzepnięcia w wywiadzie rodzinnym, incydenty naczyniowe w ośrodkowym układzie nerwowym oraz migrena są bezwzględnie przeciwwskazaniami do zastosowania doustnej tabletki antykoncepcyjnej i należą do grupy IV przeciwwskazań do stosowania doustnej antykoncepcji wg WHO.¹⁴ Chociaż pacjentka po przeszczepieniu serca jest wyleczona z kardiomiopatii i niektórzy eksperci dopuszczają stosowanie doustnej antykoncepcji w tej grupie chorych, należy pamiętać o interakcjach, w jakie wchodzi tabletki hormonalna z lekami immunosupresyjnymi.⁸ Wyboru metody antykoncepcyjnej można dokonać wspólnie z pacjentką spośród następujących opcji: wkładki wewnątrzmacicznej (uwaga na ryzyko zakażeń oraz mniejszą skuteczność antykoncepcyjną u pacjentek leczonych immunosupresyjnie⁷), metod barierowych (chemicznych, mechanicznych), metod okresowej abstynencji (śluzowo-termicznych).

Ciąża u kobiet po przeszczepieniu serca powinna być zaplanowana w porozumieniu z lekarzem transplantologiem.¹⁵⁻¹⁷ Brakuje danych w piśmiennictwie mówiących o tym, kiedy koncepcja jest bezpieczna po transplantacji serca. Kobiety z przeszczepionym sercem, które pragną potomstwa, muszą być poinformowane o ryzyku związanym zarówno z wpływem leków immunosupresyjnych na rozwój płodu, jak i o zagrożeniach związanych ze zwiększonym ryzykiem powikłań dotyczących ciąży oraz samego przeszczepu.¹⁸ Samodzielne odstawianie leków immunosupresyjnych w czasie ciąży może skończyć się groźnymi powikłaniami, w tym odrzuceniem przeszczepionego narządu.¹⁹

Ze względu na ograniczoną liczbę badań doświadczalnych na zwierzętach, których przedmiotem była ocena teratogenności działania leków immunosupresyjnych, i obserwacyjny cha-

rakter badań na ludziach, większość z tych leków należy do kategorii C według Food and Drug Administration (FDA), jeżeli chodzi o bezpieczeństwo ich stosowania w czasie ciąży. Do najlepiej poznanych pod tym kątem leków należą: glikokortykosteroidy, azatiopryna, cyklosporyna, takrolimus i mykofenolan mofetylu. Najwięcej dowodów, a więc i danych z piśmiennictwa, dotyczy stosowania glikokortykosteroidów, często w monoterapii i z innymi wskazaniami. Do wad wrodzonych istotnie statystycznie związanych z ich stosowaniem należy rozszczep podniebienia twardego i miękkiego²⁰ – jedna z najczęstszych wad wrodzonych występująca także u dzieci matek niestosujących tego typu leczenia. Azatiopryna wydaje się lekiem bezpiecznym dla płodu, gdyż jej aktywna postać nie przenika przez łożysko.²¹ Opisywano jednak niedorozwój grasicy i przejściowe uszkodzenie układu krwiotwórczego u płodu po tym leku. Wewnątrzmaciczna ekspozycja na cyklosporynę A powoduje zaburzenia czynności układu immunologicznego,²² mogące utrzymywać się w pierwszym roku życia dziecka. Po zastosowaniu takrolimusu obserwowano przejściową okołoporodową hiperkaliemię i hiper-glikemię.²³ Terapia tymi lekami jest jednak dozwolona u kobiet w ciąży. Należy pamiętać o monitorowaniu stężenia cyklosporyny we krwi kobiety ciężarnej – zapotrzebowanie na ten lek wzrasta w czasie ciąży.²² Mykofenolan mofetylu oraz syrolimus należy odstawić na około 6 tygodni przed planowaną ciążą. Ekspozycja płodu na te leki może skutkować wadami rozwojowymi twarzoczaszki, znie-

kształceniem małżowin usznych, letalnymi wadami ośrodkowego układu nerwowego i narządów wewnętrznych.^{7,21,24,25}

Zmiany hemodynamiczne w układzie krążenia związane z ciążą są zazwyczaj dobrze tolerowane przez pacjentki po przeszczepieniu serca, chociaż częściej są one narażone na wystąpienie nadciśnienia tętniczego, stan przedrzucawkowy, zakażenia, oraz odrzucenie przeszczepu.^{7,15} Najlepszą formą rozwiązania ciąży jest poród drogami i siłami natury, jednak decyzja dotycząca sposobu ukończenia ciąży powinna być podjęta po konsultacji z transplantologiem i kardiologiem. Nie zaleca się karmienia piersią kobietom stosującym przewlekłe leczenie immunosupresyjne.²¹

Statystycznie rzecz ujmując, rocznie przybywa w Polsce około 30 pacjentek z przeszczepionym sercem. Umiejętne prowadzenie tych kobiet, a także kobiet po przeszczepieniach innych ważnych dla życia narządów, jest wyzwaniem dla ginekologa-położnika.

PIŚMIENNICTWO

1. Barnard CN. The operations. *S Afr Med J.* 1976;30: 1271-1274.
2. Sterkowicz S. Historia Medycyny. Czterdzieści lat później. *Transplantacja serca – wczoraj, dziś i jutro. Kardiologia i Torakochirurgia Polska.* 2007;4(4):423-427.
3. Kirk EP. Organ transplantation and pregnancy: a case report and review. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:1629-1634.
4. Bilińska Z, Wodniecki J. Choroby mięśnia sercowego. W: A. Szczeklik (red.) *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005:288-296.
5. Maisch B. Classification of cardiomyopathies according to the WHO/ISFC Task Force-more questions than answers? *Med Klin (Munich).* 1998;93(4):199-209.
6. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1687-1713.
7. Bordignon S, Aramayo AM, Silva DN, et al. Pregnancy after Cardiac Transplantation. Report of one Case and Review. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 75: 6.
8. Pazik J, Durlik M. Planowanie ciąży u biorczyni nerki przeszczepionej. *Forum Nefrologiczne.* 2008;1(1):22-26.
9. Dubiel J, Surdacki A, Bednarz B i wsp. Niewydolność serca. Leczenie operacyjne przewlekłej niewydolności serca. W: A. Szczeklik (red.) *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005:332-333.
10. Guba M, Graeb C, Jauch KW, et al. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation.* 2004;77:1777-1782.
11. Serwacka A, Rydzewski A. Nowotwory przewodu pokarmowego u pacjentów po transplantacji nerki. *Przegląd Gastroenterologiczny.* 2006;1(4):197-201.
12. Rekomendacje PTG i PTP. Diagnostyka, profilaktyka i wczesne wykrywanie raka szyjki macicy. *Ginekologia po Dyplomie wydanie specjalne.* Luty 2008:158-163.
13. Rekomendacje PTPZ-HPV dotyczące stosowania profilaktycznych szczepionek przeciw HPV. *Przegląd Ginekologiczno-Położniczy.* 2007;7(4-6):139-143.
14. Rekomendacje PTG w sprawie antykoncepcji. *Ginekologia po Dyplomie wydanie specjalne.* Luty 2008: 233-235.
15. Migdał M, Kołodziejcki L, Wolak J i wsp. Opis dwóch przypadków ciąży zakończonej sukcesem u kobiet po przeszczepieniu serca. *Gin Prakt.* 2003;2:36-38.
16. Miniero R, Tardivo I, Centofanti P, et al. Pregnancy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2002;23(7):898-901.
17. Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, et al. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant Pregnancy Registry. *Transplantation.* 2007;83(10):1301-1307.
18. Morini A, Spina V, Aleandri V, et al. Pregnancy after heart transplant – update and case report. *Human Reproduction.* 1998;13(3):749-757.
19. Fusch KM, Coustan DR. Immunosuppressant therapy in pregnant organ transplant recipient. *Semin Perinatol.* 2007;31: 363-371.
20. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000;62(6):385-392.
21. Gutkowski K, Kamińska E, Gutkowska D. Leczenie immunosupresyjne w ciąży – możliwości i ograniczenia. *Gin Prakt.* 2008;3:28-34.
22. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation.* 2001;71:1051-1055.
23. Kainz A, Harabacz I, Cowlirck IS, et al. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplant Int.* 2000;70(12):1718-1721.
24. Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, et al. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am J Med Genet A.* 2008;146(1):1-7.
25. Schoner K, Steinhard J, Figiel J, et al. Severe facial clefts in acrofacial dysostosis: a consequence of prenatal exposure to mycophenolate mofetil? *Obstet Gynecol.* 2008;111(2 Pt 2):483-436.