

## ***Pregnancy in Wilson's disease: Management and outcome***

**Jan Pfeiffenberger, Sandra Beinhart, Daniel N. Gotthardt, Nicola Haag, Clarissa Freissmuth, Ulrike Reuner, Annika Gauss, Wolfgang Stremmel, Michael L. Schilsky, Peter Ferenci, Karl Heinz Weiss**

### **Περίληψη άρθρου:**

Η νόσος Wilson (NW) είναι μια σπάνια κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού προκαλούμενη από την τοξική συσσώρευση χαλκού στο ήπαρ και το νευρικό σύστημα. Τα κλινικά συμπτώματα ποικίλουν, από ασυμπτωματική νόσο έως οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή χρόνια ηπατική νόσο με ή χωρίς νευροψυχιατρικά συμπτώματα. Η συνέχιση της ειδικής φαρμακευτικής θεραπείας της NW συστήνεται κατά την εγκυμοσύνη, αν και υπάρχουν λίγες αναφορές ως προς τις εκβάσεις της κύησης στη NW. Σε μια αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη, έγινε ανασκόπηση 282 κυήσεων σε 136 NW ασθενείς. Η ηλικία της εμφάνισης της νόσου, η ηλικία της σύλληψης, και οι ειδικές θεραπείες της NW καταγράφηκαν. Οι μητρικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κύησης, ο ρυθμός αυτόματων αποβολών, και οι συγγενείς ανωμαλίες κατά την εγκυμοσύνη. Επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας διαπιστώθηκε σε 16 από τις 282 κυήσεις και παρατηρήθηκε τόσο σε αδιάγνωστες ασθενείς όσο και σε διαγνωσμένες ασθενείς υπό θεραπεία. Οι διαταραχές των ηπατικών δοκιμασιών αποκαταστάθηκαν μετά τον τοκετό. Η επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων ήταν σπάνια (1%), είχε ωστόσο την τάση να επιμένει και μετά το πέρας της κύησης. Ο συνολικός ρυθμός αυτόματων αποβολών σε παρούσα μελέτη ήταν 73 στις 282 κυήσεις (26%). Οι ασθενείς με διαγνωσμένη NW υπό θεραπεία είχαν σημαντικά χαμηλότερο ρυθμό αυτόματων αποβολών σε σχέση με μη διαγνωσμένες ασθενείς (σχετικός κίνδυνος 2.853 [95% διάστημα εμπιστοσύνης, 1.634-4.982]). Ελλείμματα παρατηρήθηκαν σε 7 από τις 209 γεννήσεις (3%). *Συμπέρασμα:* η κύηση σε NW ασθενείς υπό ειδική θεραπεία είναι ασφαλής. Ο ρυθμός αυτόματων αποβολών σε θεραπευόμενες ασθενείς ήταν χαμηλότερος σε σχέση με τους μη θεραπευόμενες ασθενείς. Παρόλο που η τερατογόνος δράση των χηλικών ενώσεων του χαλκού είναι ένα ενδεχόμενο, η

συχνότητα συγγενών ελλειμμάτων στη μελέτη μας ήταν χαμηλός. Η θεραπεία της NW θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της κύησης και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ηπατικά και νευρολογικά συμπτώματα. (HEPATOLOGY2018;67:1261-1269).

### **Σχόλιο άρθρου**

Δεδομένου ότι η διάγνωση της NW γίνεται προ ή κατά την αναπαραγωγική ηλικία, η ασφάλεια της εγκυμοσύνης σε NW θεραπευόμενες γυναίκες αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα κλινικής πρακτικής, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν έως σήμερα μεγάλες μελέτες που να απαντούν στα κλινικά ερωτήματα που προκύπτουν.

Οι Pfeiffenberger et al. στη μεγάλη, αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη που δημοσιεύεται στο τεύχος Απριλίου του Hepatology επιχειρούν να απαντήσουν στα συγκεκριμένα κλινικά ερωτήματα που προκύπτουν κατά τη διαχείριση μιας ασθενούς με NW που κυοφορεί: 1. Ποιος είναι ο κίνδυνος αυτόματης αποβολής σε θεραπευόμενη και μη θεραπευόμενη NW; 2. Υπάρχει κίνδυνος έξαρσης της NW κατά την εγκυμοσύνη; 3. Είναι οι χηλικοί παράγοντες ασφαλείς κατά τη εγκυμοσύνη;

Απαντώντας στο πρώτο ερώτημα η παρούσα μελέτη αναδεικνύει αυξημένη συχνότητα αυτόματης αποβολής (26%) των κυήσεων NW γυναικών σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (10-20%)<sup>1</sup> και στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας αυτόματης αποβολής στη μη διαγνωσμένη/θεραπευόμενη NW σε σχέση με τη θεραπευόμενη. Οι μεταβολές αυτές στη NW, και ιδίως στη μη θεραπευόμενη NW, αποδίδονται παθοφυσιολογικά κυρίως σε ορμονικές διαταραχές της νόσου, όπως είναι η ελάττωση της οιστραδιόλης και η αύξηση της τεστοστερόνης στα πλαίσια της ηπατικής συμμετοχής της NW<sup>2</sup>. Ενδεχόμενη ωστόσο άμεση τοξική δράση του χαλκού στο πλακούντα και τις ωθήκες με επακόλουθη δυσλειτουργία των οργάνων επίσης δεν μπορεί να αποκλειστεί και χρήζει περαιτέρω μελετών. Σε σχέση με τη φαρμακευτική αγωγή, η θεραπεία με ψευδάργυρο σχετίστηκε με τη χαμηλότερη συχνότητα αυτόματων αποβολών (10%), ακολουθούμενη από τη D-πενικιλλαμίνη (17%), με την αγωγή με τριεντίνη να σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά αποβολών (27.7%) χωρίς να υπάρχει ωστόσο στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των διαφορών αυτών.

Στην παρούσα μελέτη αναδεικνύεται χαμηλό ποσοστό (6%) έξαρσης της ηπατικής νόσου το οποίο εν πολλοίς ήταν αναστρέψιμο με το πέρας της κύησης. Ακόμα χαμηλότερο ήταν το ποσοστό νευρολογικής επιδείνωσης της νόσου (1%), η οποία ωστόσο παρέμεινε και μετά τον τοκετό.

Τέλος, η μελέτη των Pfeiffenberger et al. απαντά στο σημαντικό ζήτημα της ασφάλειας των χηλικών παραγόντων στην κύηση, δεδομένων προηγούμενων μελετών που είχαν αναδείξει τερατογόνο δράση της D-πενικιλλαμίνης και της τριεντίνης σε ζωικά και ανθρώπινα μοντέλα. Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει χαμηλό ποσοστό συγγενών ανωμαλιών (3%) στην ομάδα της D-πενικιλλαμίνης το οποίο είναι συγκρίσιμο με προηγούμενες μελέτες στη ΝW<sup>5,6</sup>. Περιγράφεται μία μόνο περίπτωση συγγενούς ανωμαλίας σε ασθενή θεραπευόμενη με τριεντίνη, ενώ αναδεικνύεται το άριστο προφίλ ασφαλείας του ψευδαργύρου καθώς δεν παρατηρήθηκε καμία περίπτωση συγγενούς ανωμαλίας. Γενικά, το ποσοστό συγγενών ανωμαλιών στη ΝW είναι χαμηλό και δε διαφοροποιείται ουσιαστικά από το αναμενόμενο στο γενικό πληθυσμό<sup>6</sup>.

Συμπερασματικά, οι ερευνητές τονίζουν την ασφάλεια της εγκυμοσύνης στις ΝW ασθενείς, την ανάγκη συνέχισης της θεραπείας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς σχετίζεται με μικρότερο ποσοστό αυτόματων αποβολών και υψηλό προφίλ ασφαλείας ως προς την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών. Απαιτείται ωστόσο στενή κλινική παρακολούθηση προκειμένου να εντοπισθούν και αντιμετωπισθούν οι σπάνιες εξάρσεις της ηπατικών ή νευρολογικών εκδηλώσεων της νόσου κατά την κύηση.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29490>

## ΣΧΕΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, Day AA. Management of spontaneous abortion. *Am Fam Physician* 2005;72:1243-1250.
2. Kaushansky A, Frydman M, Kaufman H, Homburg R. Endocrine studies of the ovulatory disturbances in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Fertil Steril* 1987;47:270-273.
3. Rosa FW. Teratogen update: penicillamine. *Teratology* 1986;33:127-131.
4. Scheinberg IH, Sternlieb I. Pregnancy in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *N Engl J Med* 1975;293:1300-1302.
5. Walshe JM. Pregnancy in Wilson's disease. *Q J Med* 1977;46:73-83.

6. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefel K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). Arch Gynecol Obstet 2002;266:163-167.

**Αστέριος Ι. Σαΐτης**

**Παθολόγος**

**Υποψήφιος Διδάκτωρ**

**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**

**Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**