

Macierzyństwo w stwardnieniu rozsianym – fakty i mity

Motherhood and multiple sclerosis – facts and myths

¹ Klinika Neurologiczna, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ w Bydgoszczy

² Kliniczny Oddział Chorób Dzieci, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ w Bydgoszczy

Adres do korespondencji: Łukasz Rzepiński, Klinika Neurologiczna, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ,

ul. Powstańców Warszawy 5, 85-681 Bydgoszcz, tel.: 52 378 61 46, e-mail: luk.rzepinski@gmail.com

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, która występuje blisko dwa razy częściej u kobiet. Szczyt zachorowań odnotowuje się między 2. a 4. dekadą życia, co przypada na okres największej zdolności rozrodczej pacjentek. Społeczny stygmat choroby, lęk przed niepełnosprawnością oraz brak dostatecznej informacji o wpływie ciąży na przebieg SM powoduje, że podjęcie decyzji o posiadaniu dziecka staje się szczególnie trudne. Tymczasem dostępne dane jednoznacznie potwierdzają korzystny wpływ macierzyństwa na przebieg SM. Ciąża jako jedyny stan fizjologiczny zdecydowanie zmniejsza wskaźnik rzutów choroby, a jednocześnie opóźnia okres osiągnięcia znaczącej niepełnosprawności u pacjentek z rzutowo-remitującą postacią SM. Wszystkie kobiety z rozpoznaniem SM, które planują urodzenie dziecka, powinny również uzyskać wyczerpującą informację o wzroście prawdopodobieństwa rzutu choroby w okresie połogu. Jedna trzecia pacjentek doświadcza bowiem rzutu choroby w ciągu pierwszych trzech miesięcy po porodzie. Wiedza ta może pomóc we wcześniejszym zorganizowaniu pomocy przy opiece nad noworodkiem. Wiele kwestii, w tym – między innymi – wpływ laktacji na aktywność kliniczną SM oraz wpływ leków modyfikujących przebieg choroby na macierzyństwo, wymaga jednak dalszych badań.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, rzut, ciąża, macierzyństwo, poród, połóg

Summary

Multiple sclerosis is a chronic, demyelinating disease of the central nervous system, which is nearly two times more common in women. It mainly occurs between 2. and 4. decade of life, which is a period of maximum fertility of patients. The social stigma of disease, fear of disability and the lack of sufficient information on the impact of pregnancy on the course of multiple sclerosis, make a decision about having the baby particularly difficult. Meanwhile, available data clearly confirm the beneficial effect of motherhood on the course of multiple sclerosis. Pregnancy, is the only physiological state, which strongly reduces the rate of the disease relapses and at the same time delays appearing of a significant disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. All women with diagnosed multiple sclerosis, which are planning to have a baby should also get comprehensive information about the increase in the likelihood of occurring of disease relapse during a period of puerperium. In the first three months after delivery, one third patients have a relapse. This knowledge can help mother to organize earlier the assistance in infant care. A number of issues, including, among other things effect of lactation on clinical activity and the impact of the disease-modifying drugs for multiple sclerosis on motherhood requires further research.

Key words: multiple sclerosis, relapse, pregnancy, motherhood, delivery, puerperium

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego. Największa zachorowalność występuje wśród osób między 20. a 40. rokiem życia, przy czym kobiety chorują blisko dwa razy częściej niż mężczyźni. Częstość występowania SM w Polsce kształtuje się na poziomie od 43 do 62 pacjentów/100 000 mieszkańców⁽¹⁾.

Z uwagi na częstsze występowanie choroby u płci żeńskiej wielokrotnie badano wpływ hormonów płciowych, czynników środowiskowych oraz stylu życia na ryzyko jej wystąpienia. Ustalono, że wcześniejszy wiek pierwszej miesiączki jest związany z większym ryzykiem rozwoju SM⁽²⁾ oraz młodszym wiekiem wystąpienia pierwszych objawów choroby⁽³⁾. Z kolei urodzenie dziecka wpływało na późniejszy wiek wystąpienia objawów, sugerując tym samym możliwy efekt protekcyjny⁽⁴⁾.

Pierwsze objawy SM ujawniają się zazwyczaj w okresie największej zdolności rozrodczej kobiet oraz planowania rodziny. Od samego początku wiele kontrowersji budził wpływ ciąży na przebieg SM, jak również wpływ samej choroby oraz stosowanego leczenia na rozwój płodu. Powszechnie wiadomo, że SM nie upośledza płodności. W latach 40. XX wieku dominował jednak pogląd o niekorzystnym wpływie ciąży na przebieg SM, co było powodem odradzania decyzji o macierzyństwie wszystkim pacjentkom z tym schorzeniem⁽⁵⁾. W ostatnim okresie przeprowadzono wiele badań, które jednoznacznie wykazały zmniejszenie wskaźnika rzutów w okresie ciąży oraz pozytywny wpływ macierzyństwa na dalszy przebieg choroby. Pomimo tego w codziennej praktyce lekarskiej spotykamy się z kilkoma kluczowymi pytaniami ze strony pacjentek planujących ciążę. Dotyczą one między innymi: najlepszego momentu na zajście w ciążę, ryzyka wystąpienia choroby demielinizacyjnej u potomstwa, wpływu ewentualnego leczenia immunomodulacyjnego na przebieg ciąży oraz zdrowie nienarodzonego dziecka, prawdopodobieństwa wystąpienia rzutu choroby w czasie ciąży i porożu. W dalszej części artykułu przedstawiono aktualny stan wiedzy w odniesieniu do najczęściej zadawanych pytań.

RYZIKO ROZWOJU SM U POTOMSTWA

Posiadanie krewnych osób z SM powoduje większe ryzyko zachorowania na to schorzenie. W przypadku pokrewieństwa pierwszego stopnia ryzyko to jest około 10–20 razy większe, a prawdopodobieństwo wystąpienia choroby u dziecka matki chorującej na SM wynosi około 2%⁽¹⁾. Przyjmuje się, że blisko 10–15% przypadków SM stanowią postaci rodzinne⁽⁶⁾, które rozpoznaje się po stwierdzeniu co najmniej dwóch przypadków zachorowania w rodzinie⁽¹⁾. Jednocześnie wiadomo, że u około 70% homozygotycznych bliźnięt pacjentów z SM nie dojdzie do rozwoju choroby⁽⁷⁾. Wskazuje to, że poza genetycznym podłożem choroby duże znaczenie mają również czynniki środowiskowe.

POSTAĆ I ZAAWANSOWANIE CHOROBY A MACIERZYŃSTWO I GRA HORMONALNA

U zdecydowanej większości pacjentek (około 70–80%) choroba początkowo ma przebieg rzutowo-remitujący, związany ze zmianami zapalnymi w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Po kilkunastu latach dochodzi jednak do stopniowego narastania deficytu neurologicznego – wtórnie przewlekle postępująca faza choroby związana z dominującymi zmianami neurozwyrodnieniowymi⁽⁸⁾. Pozostała grupa chorych (około 15%) ma pierwotnie postępujący przebieg choroby, gdzie stwierdzany deficyt neurologiczny nie koresponduje z ilością zmian demielinizacyjnych stwierdzanych w badaniu MR⁽¹⁾. W przypadku kobiet z rzutowo-remitującą postacią choroby, które rodziły przynajmniej dwa razy, stwierdzono zdecydowaną redukcję ryzyka osiągnięcia niesprawności, mierzoną czasem osiągnięcia 6. stopnia niesprawności w skali EDSS⁽⁹⁾, a ciąża w wywiadzie zmniejsza ryzyko konwersji choroby do postaci wtórnie postępującej⁽¹⁰⁾. Potwierdza to wcześniejsze doniesienia dotyczące redukcji liczby zmian demielinizacyjnych ulegających wzmocnieniu kontrastowemu u kobiet z rzutową postacią choroby, które leczono adekwatnymi do występujących w ciąży dawkami estriolu⁽¹¹⁾. Wpływ ciąży na przebieg pierwotnie postępującej postaci choroby wydaje się mniej zauważalny. W tej grupie wolniejszą progresję choroby potwierdzono jedynie w przypadku kobiet, u których pierwsza miesiączka wystąpiła w 13. roku życia lub później, a przyjmowanie doustnej antykoncepcji wiązało się z szybszym osiągnięciem 6. stopnia niesprawności w skali EDSS⁽⁹⁾.

AKTYWNOŚĆ SM W CZASIE CIĄŻY I POŁOGU

W trzecim trymestrze ciąży wskaźnik rzutów choroby spada o około 70% w porównaniu z rokiem poprzedzającym ciążę. Jednak aż u jednej trzeciej kobiet dochodzi do rzutu choroby w ciągu pierwszych trzech miesięcy po porodzie^(12,13). Nasilenie deficytu neurologicznego w tym okresie może mieć niekorzystny wpływ na opiekę nad nowo narodzonym dzieckiem. Ryzyko poporodowego rzutu choroby potencjalnie zależy od: czasu trwania choroby, liczby rzutów w czasie ciąży oraz w roku poprzedzającym ciążę⁽¹³⁾. Zwiększony odsetek rzutów choroby w okresie porożu nie wpływa jednak niekorzystnie na stosunek chorych kobiet do macierzyństwa, a funkcjonowanie fizyczne u tych pacjentek jest paradoksalnie najgorsze w III trymestrze ciąży, co koresponduje z wynikami stwierdzanymi w zdrowej populacji⁽¹⁴⁾.

LECZENIE RZUTU CHOROBY W CZASIE CIĄŻY I POŁOGU

W codziennej praktyce stosuje się nieco wyższy próg dla leczenia rzutu SM u kobiet w ciąży, a każdą interwencję

terapeutyczną powinno się konsultować z prowadzącym położnikiem. W przypadku konieczności takiego leczenia stosuje się standardowy schemat z użyciem metyloprednizolonu⁽⁷⁾. W klasyfikacji Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) lek ten zakwalifikowano do kategorii C (istnieje ryzyko działania teratogennego potwierdzone w badaniach na zwierzętach, brak odpowiednich badań w populacji kobiet ciężarnych)⁽¹⁵⁾, a noworodki matek leczonych sterydoterapią w ciąży powinny być obserwowane pod kątem objawów niewydolności kory nadnerczy⁽¹⁶⁾. Jako leczenie drugiego rzutu zaleca się dożylnie wlewy immunoglobulin⁽¹⁷⁾, które również zakwalifikowano do kategorii C w klasyfikacji FDA⁽¹⁵⁾. Rzut choroby w czasie połogu leczy się standardowym schematem korytkoterapii. Należy jednak pamiętać, że metyloprednizolon przenika do pokarmu kobiecego, co wiąże się z koniecznością zaprzestania karmienia piersią w okresie leczenia.

LECZENIE MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY I IMMUNOSUPRESYJNE

Z roku na rok wzrasta dostępność leczenia modyfikującego przebieg choroby, co daje się wyraźnie zauważyć także w Polsce. Leki immunomodulacyjne (DMD) dzielimy na: standardowe (interferon beta, octan glatirameru) oraz leki drugiego rzutu (natalizumab, fingolimod). Jednak w przypadku agresywnej postaci choroby lub fazy wtórnie, przewlekłe postępującej SM zachodzi konieczność wdrożenia leczenia immunosupresyjnego – najczęściej preparatów mitoksantronu. Kobiетom planującym ciążę doradza się wcześniejsze odstawienie wyżej wymienionych leków celem uniknięcia możliwego wpływu teratogennego. W przypadku octanu glatirameru oraz interferonu beta zaleca się przerwanie kuracji na miesiąc, a natalizumabu i immunosupresantów na 3 miesiące przed rozpoczęciem starań o zajście w ciążę⁽⁷⁾. W sytuacji gdy blisko 50% ciąż jest nieplanowanych⁽¹⁸⁾, wewnątrzmaciczna ekspozycja płodów na leki modyfikujące przebieg SM ma istotne znaczenie. Stwardnienie rozsiane jako takie nie zwiększa ryzyka wad wrodzonych ani powikłań w trakcie ciąży i porodu⁽¹²⁾. Dostępne leki modyfikujące przebieg choroby różnią się jednak pod względem potencjału teratogennego. W klasyfikacji leków stosowanych w ciąży Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) octan glatirameru zaliczany jest do kategorii B (brak ryzyka uszkodzenia płodu w badaniach na zwierzętach, nie przeprowadzono jednak odpowiednich badań u ludzi)⁽¹⁵⁾, interferon beta, natalizumab i fingolimod do kategorii C (podobnie jak metyloprednizolon oraz immunoglobuliny – przypomnienie autora)⁽¹⁵⁾. Przeprowadzone badania kliniczne ujawniły, iż niezamierzona ekspozycja płodu na interferon beta wiązała się z niższą wartością średniej masy i długości urodzeniowej dziecka oraz większym ryzykiem porodu przedwczesnego (przed 37. tygodniem ciąży), nie miała natomiast wpływu na ryzyko poronienia, cięcia

cesarskiego, niskiej masy urodzeniowej (<2500 g)⁽¹⁹⁾ oraz wad wrodzonych płodu⁽²⁰⁾. Narażenie na octan glatirameru nie zwiększało ryzyka wad wrodzonych, poronienia czy porodu przedwczesnego, nie wpływało również na niższą średnią masę oraz długość urodzeniową dziecka⁽²⁰⁾. Ekspozycja na natalizumab nie wiązała się z niższą średnią masą i długością urodzeniową dziecka oraz niższym średnim wiekiem ciążowym⁽²¹⁾. Do tej pory nie przeprowadzono wiarygodnych badań oceniających wpływ fingolimodu na przebieg ciąży leczonych kobiet oraz ewentualne ryzyko wad wrodzonych płodu⁽²²⁾. Stosowanie DMD u mężczyzn w okresie, w którym ich partnerki zaszły w ciążę, nie wpływało na masę i długość urodzeniową dzieci ani na ryzyko poronienia oraz wad wrodzonych płodu⁽²³⁾. Z kolei mitoksantron jest zaliczany się do kategorii D klasyfikacji FDA (potwierdzony wpływ teratogeny w populacji ludzkiej)⁽¹⁵⁾, co znacznie ogranicza możliwość jego zastosowania u pacjentek planujących ciążę. W przypadku kuracji mitoksantronem często spotykamy się również z nieregularnością cykli miesięcznych, a długotrwała terapia immunosupresyjna potencjalnie zwiększa ryzyko nowotworu szyjki macicy⁽⁷⁾.

Niski poziom wiarygodności przytoczonych powyżej badań skłania jednak do podtrzymania obowiązującego stanowiska zalecającego wcześniejsze przerwanie leczenia modyfikującego przebieg choroby i immunosupresyjnego u kobiet, które rozpoczęły starania o zajście w ciążę.

KARMIENIE PIERSIĄ A LECZENIE MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG SM

Wobec konieczności przerwania kuracji DMD przed planowaną ciążą i w trakcie ciąży pojawia się pytanie o najlepszy moment na wznowienie leczenia oraz ewentualny protekcyjny wpływ laktacji na przebieg choroby. Na podstawie dostępnych danych ustalono, iż pacjentki, które nie karmiły piersią, miały blisko dwa razy większe ryzyko wystąpienia przynajmniej jednego poporodowego rzutu choroby w porównaniu z kobietami karmiącymi⁽²⁴⁾. Sugeruje to możliwy protekcyjny wpływ laktacji na aktywność SM. Należy jednak pamiętać, że na wybór karmienia piersią, kosztem odroczenia kuracji DMD, decydują się zazwyczaj kobiety z niską aktywnością choroby przed ciążą. Wskazuje to na konieczność dalszych prospektywnych badań oceniających wpływ laktacji na SM.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Selmaj K.: Stwardnienie rozsiane. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
2. Ramagopalan S.V., Valdar W., Cirscuoli M. i wsp.: Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: a population based study. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16: 342–347.

3. Sloka J.S., Pryse-Phillips W.E., Stefanelli M.: The relation between menarche and the age of first symptoms in a multiple sclerosis cohort. *Mult. Scler.* 2006; 12: 333–339.
4. Holmqvist P., Hammar M., Landtblom A.M., Brynhildsen J.: Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 2835–2837.
5. Douglas L.H., Jorgensen C.L.: Pregnancy and multiple sclerosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1948; 55: 332–336.
6. Sadovnick A.D., Baird P.A.: The familial nature of multiple sclerosis: age-corrected empiric recurrence risks for children and siblings of patients. *Neurology* 1988; 38: 990–991.
7. Cohen Jeffrey A., Rae-Grant A.: Stwardnienie rozsiane. Poradnik. Item Publishing, Warszawa 2012.
8. Trapp B.D., Nave K.A.: Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu. Rev. Neurosci.* 2008; 31: 247–269.
9. D'hooghe M.B., Haentjens P., Nagels G. i wsp.: Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2012; 259: 855–861.
10. Runmarker B., Andersen O.: Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995; 118: 253–261.
11. Sicotte N.L., Liva S.M., Klutch R. i wsp.: Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 421–428.
12. Confavreux C., Hutchinson M., Hours M.M. i wsp.: Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N. Eng. J. Med.* 1998; 339: 285–291.
13. Vukusic S., Hutchinson M., Hours M. i wsp.: Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004; 127: 1353–1360.
14. Neuteboom R.F., Janssens A.C., Siepmann T.A. i wsp.: Pregnancy in multiple sclerosis: clinical and self-report scales. *J. Neurol.* 2012; 259: 311–317.
15. US Food and Drug Administration: Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. Adres: edocket.access.gpo.gov/2008/pdf/E8-11806.pdf.
16. Indeks Leków. Kompendium Medycyny Praktycznej. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 1134.
17. Elovaara I., Hietaharju A.: Can we face the challenge of expanding use of intravenous immunoglobulin in neurology? *Acta Neurol. Scand.* 2010; 122: 309–315.
18. Henshaw S.K.: Unintended pregnancy in the United States. *Fam. Plann. Perspect.* 1998; 30: 24–29.
19. Amato M.P., Portaccio E., Ghezzi A. i wsp.: Pregnancy and fetal outcomes after interferon-β exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 1794–1802.
20. Weber-Schoendorfer C., Schaefer C.: Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult. Scler.* 2009; 15: 1037–1042.
21. Hellwig K., Haghikia A., Gold R.: Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult. Scler.* 2011; 17: 958–963.
22. Lu E., Wang B.W., Guimond C. i wsp.: Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy. *Neurology* 2012; 79: 1130–1135.
23. Hellwig K., Haghikia A., Gold R.: Parenthood and immunomodulation in parents with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2010; 257: 580–583.
24. Pakpoor J., Disanto G., Lacey M.V. i wsp.: Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *J. Neurol.* 2012; 259: 2246–2248.

Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów prenumerata czasopisma „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwiła doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.