

Antenatálna liečba na prevenciu závažného GALD (gestačného aloimúnneho poškodenia pečene)

Peter F Whittington MD

12/2014

Novorodenecká hemochromatóza je výsledkom závažného poškodenia pečene, ktoré je vo väčšine prípadov spôsobené alloimúnnym poškodením nazývaným GALD (Gestational Alloimmune Liver Disease). Riziko rekurencie v nasledujúcich graviditách po prvom výskyte GALD je približne 90%. Ženy, ktoré porodili dieťa s Neonatálnou hemochromatózou (NE), by mali byť počas každého ďalšieho tehotenstva preventívne liečené za účelom prevencie NH a GALD.

Navrhovaný postup na starostlivosť o matku počas gravidity a o dieťa po pôrode.

I. Poolovaný humánný imunoglobulín (IVIG)

A. Cieľ: Prevencia lebo redukcia alloimúnneho poškodenia fetálnej pečene (*Whittington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high dose intravenous immunoglobulin. Pediatrics 2008;121:e1615-21*).

B. Kontraindikácie a komplikácie: Deficit IgA, hypogamaglobulinémie a kardiálne ochorenia predstavujú relatívne kontraindikácie. Neexistujú žiadne kontrolované štúdie, na základe ktorých by bolo možné odhaliť riziko komplikácií. V kumulatívnych skúsenostiach autora boli pozorované minimálne nežiadúce účinky ako bolesti hlavy, malátnosť, únava a prechodná hypertenzia. Pozorovaná bola jedna závažná komplikácia – aseptická meningitída u jednej pacientky. U jednej pacientky sa rozvinula hemolytická anémia, ktorá pravdepodobne mohla súvisieť s podávaním IVIG-u. Neboli pozorované žiadne komplikácie u plodu

C. Laboratórne vyšetrenia pred začatím liečby: hladiny IgA na vylúčenie hypogamaglobulinémie IgA. Toto vyšetrenie by malo byť urobené u každého paciera, ktorý dostáva IVIG, ale stačí ho urobiť pred prvým podaním bez ohľadu na počet nasledujúcich gravidít.

D. Dávka: 1 gm/kg IV. Dávku treba určiť na základe hmotnosti v 14.-18. týždni gravidity a netreba ju prispôbovať priberaniu rodičky. Maximálna dávka je 60g. V súčasnosti odporúčaná dávkovacia schéma je založená na kumulatívnych skúsenostiach autora: dávku podať v 14. a 18. týždni a následne v týždňových

intervaloch až do 1 týždňa pred plánovaný termínom pôrodu. Minimálne je však odporúčané podávanie do 35.t.GV, teda úhrnne 20 dávok.

E. Monitoring vedľajších účinkov a komplikácii: sledovať známky možnej alergickej reakcie, anafylaxie, aseptickéj meningitídy, reakcie v mieste vpichu, teploty a hypotenzie. Prispôsobenie rýchlosti infúzie obyčajne postačí na zníženie väčšiny vedľajších účinkov s výnimkou anafylaxie

II. Sledovanie matky

A. Kumulatívne skúsenosti dokázali, že na sledovanie matky je postačujúci rajónny gynekológ.

B. Na sledovanie matky počas podávania IVIG-u platia protokoly ako na podávanie imunoglobulínov v akejkolvek inej indikácii.

C. Navrhovaný postup na sledovanie

- Návšteva lekára od prvého trimestru do 24 týždňa gestácie - každé 4 týždne. Pri každej vizite posúdiť vitálne funkcie, ohodnotiť veľkosť uteru, overiť životaschopnosť plodu, vyšetriť bielkoviny a glukózu v moči a zvážiť matku.
- Od 24.týždňa GV návštevy každý týždeň. Pri každej návšteve posúdiť vitálne funkcie, ohodnotiť veľkosť uteru, overiť životaschopnosť plodu, vyšetriť bielkoviny a glukózu v moči a zvážiť matku a posúdiť celkový stav.

III. Sledovanie plodu

A. Neodporúča sa monitorovanie nad rámec toho, čo sa bežne používa pri tehotenstve s vysokým rizikom

B. Skúsenosti ukazujú, že detekovať NH in utero nie je možné pokiaľ nie je plod závažne postihnutý.

- Hlavnými znakmi závažného postihnutia sú: redukcia pohybov plodu, spomalený rast plodu, oligohydramnion
- Usg známky poškodenia pečene (hyperechogénna kontrahovaná pečeň plodu, ascites a porucha prietokov boli popisované u neliečených NH.
- Žiadne z uvedených známk sa nepozorovali u liečených gravidít.

IV. Čas pôrodu

- A.** Odporúča sa pôrod v termíne: Kumulatívne skúsenosti ukazujú, že napriek ukončeniu liečby imunoglobulínmi v 35. t. GV je pokračovanie gravidity pre dieťa bezpečné.
- B.** Nie je dôvod na pôrod cisárskym rezom (s výnimkou pôrodných kontraindikácií)
- C.** Predčasné ukončenie gravidity by malo byť plánované na prevenciu progresívneho poškodenia pečene spôsobeného NH. Akýkoľvek prejav gestačných problémov, alebo fetálneho disstresu, pečeneového ochorenia alebo rastovej reštrikcie by malo viesť k zhodnoteniu fetálnej zrelosti a naplánovaniu pôrodu čím skôr.

V. Sledovanie matky o pôrode

- A.** Rutinné

VI. Vyšetrenie novorodenca po pôrode

- A.** Viac ako 95% liečených gravidít končí pôrodom novorodenca bez klinických známk postihnutia. Vo všeobecnosti, zdravo vyzerajúci novorodenec je skutočne zdravý. Testovanie sa realizuje prvý deň života, nie z pupočníkovej krvi:

1. Testovanie na klinickú závažnosť ochorenia pečene

Protrombínový čas (INR): INR ≥ 2.0 je považovaný za známku dysfunkcie pečene. Testovanie by sa malo vykonať po parenterálnom podaní K vitamínu.

Glykémia: Na záchyt hypoglykémie (ktorá však môže mať iný pôvod ako GALD)

2. Testy špecifické pre GALD. Autori predpokladajú, že tieto testy nie sú nevyhnutné pre klinický manažment, ale výsledky môžu poukazovať na závažnosť postihnutia ak matka nebola adekvátne liečená.

Sérový feritín: hodnoty nad 800ng/ml sú u novorodenca považované za abnormálne

α -fetoprotein: hodnoty $> 80,000\text{ng/ml}$ in >37 t.GV a $> 200,000$

v 32.t.GV sa považujú za abnormálne. Hodnoty pre 32.-37. t.GV nie sú jasne stanovené, predpokladá sa lineárny vzostup.

Viac ako 80% detí narodených po liečbe IVIG-om pre GALD majú abnormálne hladiny AFP a/alebo hladinu feritínu

VII. Starostlivosť o dieťa

- A.** Klinicky zdravé dieťa, ktoré má len biochemické známky NH (napr. zvýšené hladiny feritínu a/alebo AFP) nepotrebuje liečbu ani špecializované sledovanie
- B.** Dieťa so signifikantnou dysfunkciou pečene (napr. INR ≥ 2.0 a/alebo hypoglykémia) by malo byť manažované na novorodeneckej JIS aby sa predišlo možným komplikáciám (napr. poškodenie dieťaťa hypoglykémiami). Dieťa by malo byť liečené IVIG-om a dvoj-objemovou výmennou transfúziou krvi (*Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, Mack CL, Malatack JJ, Sokol RJ, Whittington PF. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. J Pediatr 2009;155:566-71.*) Tiež by malo dostávať vitamín E (α -Tocopherol polyethylene glycol succinate (TPGS) - 25 IU/kg/d rozdelený do dvoch dávok denne p.o.) a N-acetylcysteine (200 mg/kg/day, rozdelené do troch denných dávok per os, úhrne 17-21 dávok) na ochranu pečene.
- C.** Neodporúča sa plná antioxidačná liečba (chelačný kokteil) ako sa uvádza v literatúre, nakoľko niektoré komponenty, napríklad deferoxamín) sú potencionálne toxické a nie sú EBM.