

БОЛЕСТ НА WILSON И БРЕМЕННОСТ

Болезтта на Wilson (БУ, хепатолентикуларна дегенерация) е сравнително рядко наследствено автозомно рецесивно заболяване. Описано е през 1912 г. от британския невролог *Samuel Alexander Kinnear Wilson* като прогресираща лентикуларна дегенерация. Развива се в резултат на нарушен метаболизъм на медта, причинен от мутация в АТР7В гена, кодиращ синтеза на мед-транспортна Р-тип АТР^{азв}. Дефицитът на този белтък води до нарушено инкорпориране на шест медни молекули в апоцерулоплазмина и така води до недостатъчен синтез на церулоплазмин (холоцерулоплазмин); нарушава се преразпределението на този белтък в цитоплазмените везикули, чрез които той транспортира медния излишък през билиарния полюс на хепатоцита. Резултатът е намалена екскреция на мед в жлъчните каналчета и натрупването ѝ в чернодробните клетки.



доц. д-р Диана
Ганчева, гм

Клиника по хепато-
гастроентерология,
УМБАЛ „Света
Марина“, гр. Варна

Катедра по физиоло-
гия и патофизиоло-
гия, МУ-Варна

Натрупването на мед предизвиква токсично увреждане главно в черния дроб, мозъка, корнеята и бъбреците. Изявява се с множествени органни промени. Протича с широк спектър чернодробни нарушения – от безсимптомна хепатоспленомегалия, чернодробна стеатоза, повишени аминотрансферази, до разгърнатата клинична картина на чернодробна цирроза или фулминантен хепатит, рядко – хепатоцелуларен карцином. Чернодробно засягане се наблюдава в 45-58% от пациентите. Неврологичните симптоми са свързани с нарушения в двигателната функция. Неврологичната форма може да е първа изява в 50-60% от случаите. Обикновено всички пациенти имат чернодробна

болест. При част от пациентите (20% до 50%) са налице психични отклонения, като в 10-20% от случаите те са първи клиничен симптом. Хемолизата е в резултат на токсичното въздействие на медта върху еритроцитите и се наблюдава при част от болните, изразена в различна степен. Хемолитичната анемия може да е първа изява на болестта в 10-12% от пациентите с БУ. Важни други извънчернодробни прояви са бъбречното и мускулоскелетното засягане, увреждането на сърцето и ендокринните жлези, както и кожните промени. Очни прояви са пръстенът на Kayser-Fleischer (не е абсолютно специфичен за БУ) и слънчогледова катаракта. Познаването на многообразните клинични изяви

на болестта позволява нейното навременно диагностициране и адекватно лечение.

Заболяването е разпространено сред повечето етнически групи, особено в тези, при които кръвнородствените бракове са по-чести. Честотата варира между 1:5 000 и 1:40 000 индивиди. Честотата на носителите (хетерозиготи), е по-голяма – 1:90-1:100. Скорошно генетично проучване на БУ във Великобритания установява, че честотата на хетерозиготни предполагаеми или определено свързани с болестта АТР7В мутации е значително по-висока от досега докладваната 1:90 за хетерозиготните носители в общата популация. Изчислено е, че честотата на индивидите, предсказани да носят два мутантни патогенни АТР7В алела, е 1:7 026, което е значително по-висока честота, отколкото обичайно съобщаваното разпространение 1:30 000.

Диагнозата се основава на комплексната оценка на клиничната картина, лабораторните данни за отклонения в медната обмяна и резултатите от морфологичните, генетични и образни изследвания.

Болезтта на Wilson е генетично за-

боляване, което може ефективно да бъде лекувано, за разлика от други наследствени болести. Специална особеност на болестта е, че медикаментозно лечение до живот се прилага както на клинично изяви, така и на пресимптомни пациенти. Лечението е насочено към намаляване на токсичното отлагане на мед в тялото и постигане на негативен меден баланс. Патогенетичната терапия с хелатори и цинкови соли е доказала своята ефективност. Чернодробната трансплантация осигурява корекция на подлежащия метаболитен дефект.

Специално Внимание заслужава въпросът – болест на Wilson и бременност

Бременността поставя своеобразни проблеми при жени с БУ. Болестта на Wilson се установява преди или по време на репродуктивната възраст на пациентките. Това поражда основателни опасения от-

носно забременяването, влошаването на заболяването на майката, протичането на бременността, тератогенността на хелаторните агенти и изхода на бременността.

Налице са следните проблеми в репродуктивния профил на жените с БУ: олиго-, аменорея, нередовна менструация, безплодие и спонтанни аборти. Тези нарушения са в резултат на хормонални промени, предизвикани от чернодробната дисфункция и медната токсичност, а също са предизвикани от повишеното натрупване на мед в матката. Също така дифузията на свободна мед от плазмата в тъканите може да повлияе на активността на фоликуларната ароматаза на яйчиците. Нарушеният меден метаболизъм може да е свързан с преекламписия, отлепване на плацентата. Възможното интраутеринно забавяне в растежа и неврологичните увреждания на плода са в резултат на хипоксия, предизвикана от натрупването на мед в плацентата



и в тъканите на фетуса.

Бременността може временно да подобри болестния процес при майката. Има облекчаване на болестните симптоми и признаци в антенаталния период, дължащо се на предизвикано от бременността (поради хиперестрогенемия) повишение на нивото на серумния церулоплазмин. Друго възможно обяснение на това стихване може да бъде споделяне на майчиното медно натоварване от растящия плод. Трябва да се има предвид обаче, че съдбата на бременността при нелекувана жена обикновено е фатална за плода поради пренасянето през плацентата на високо медно натоварване. Това води до спонтанен аборт или интраутеринна смърт на фетуса. Лечението с мед-хелеращи агенти, започнато пренатално, може да подобри този сценарий. От друга страна, свръххелеращото лечение в последния триместър също е нежелано поради възможен неблагоприятен меден дефицит на плода.

Налице са съобщения на малки серии, показващи благоприятен ход на бременностите при БУ, както и единични случаи на нежелан изход за плода и майката. Най-голямата база от данни за бременности при БУ е докладвана в ретроспективно мултицентрично проучване, обхващащо 136 пациентки с БУ за период от 40 години, в университетски болници във Виена (Австрия), Хайделберг и Дрезден (Германия).

Спонтанни аборти

Честотата на спонтанните аборти сред общата популация е 10-20%.

Данните от това обширно проучване показват, че жените с недиагностицирана до бременността БУ имат значимо по-висок риск (честота 41%) от спонтанни аборти в сравнение с лекуваните за БУ. Това е в съответствие с олиго- или аменореята като болестно-свързан симптом при нелекуваните жени с БУ. Други данни сочат относително по-нисък риск (19.5%), както и по-висок (45.5%). Последният е сравним с риска от спонтанни аборти при пациентки, страдащи от чернодробна цироза с всякаква причина.

Сравнявайки лекуваните, най-ниска честота на спонтанни аборти е наблюдавана за цинк (10%) и Д-пенициламин (17%), подобно на други данни. Съществуват и съобщения без установени спонтанни аборти. Предложените патофизиологични обяснения за намаления фертилитет и увеличените аборти са намалените нива на естрадиол и повишената концентрация на тестостерон вторично в резултат на чернодробна дисфункция, водещи накрая до нарушена функция на яйчниците (намалена активност на фоликуларната яйчникова ароматаза). Наблюдения върху пльхове не установява повишено съдържание на мед в яйчниците. Освен дисфункцията на яйчниците, плацентарните аномалии като абнормни отлагания на мед, допълнително допринасят за неуспех в забременяването или за спонтанни аборти.

Наличието или липсата на чернодробна цироза в първоначалната БУ диагноза, както и наличието на портална хипертензия при забременяването нямат значима връзка с повишен риск от аборти, но показват очакваната тенденция към по-висока честота при пациентки

с цироза. Като цяло, тежестта на чернодробната болест намалява при адекватен меден контрол и чернодробната функция се възстановява при лекуваните пациентки, което води до повишен фертилитет.

Относително по-високата честота на спонтанни аборти при пациентките с неврологични симптоми подчертава трудностите за адекватен симптоматичен контрол при тези пациенти. Възможно обяснение може да бъде, че пациентките с предимно неврологична симптоматика, свързана с мозъчен меден свръхтовар, имат медни отлагания и в други органи (например плацентата или матка), водещи до повишен риск от спонтанен аборт.

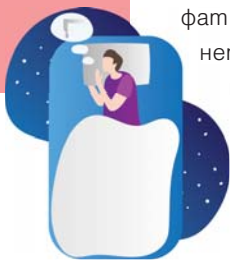
Усложнения от страна на майката и изход на бременността

През последните декади няколко малки серии и клинични случаи показват благоприятния изход на бременността при пациентки с БУ, лекувани с хелеращи агенти или цинк. Повечето налични данни са за пациенти на лечение с Д-пенициламин. Доклади за влиянието на триентин върху изхода на бременността са ограничени или са съобщения на клинични случаи, но показват ход на бременността без особени събития при повечето от тях. Същото важи и за цинка – докладвани са редица случаи на успешни бременности при лечение с цинк.

Но в случаите на неконтролиран метаболизъм на медта са съобщени тежки усложнения при майката. Влошаване на симптомите е наблюда-

ФАКТ

Вие изгаряте повече калории, докато спите, отколкото когато гледате телевизия.



давано както при нелекуваните пациентки, така и при тези, прекъснали лечението по каквато и да е причина. Наблюдавано е и неврологично влошаване, което персистира и след раждането. Има и случаи без влошаване на чернодробните или неврологични симптоми през бременността. Но това по никакъв начин не подкрепя концепция за спиране на противомедното лечение при бременна пациентка. Необходимо е близко клинично наблюдение, особено на пациентките с предшестваща неврологична проява на болестта.

Изход за плода и тератогенни ефекти на противомедните лекарства

Провеждането на клинични проучвания при бременни пациентки повдига сериозни етични въпроси. Бременността е изключващ критерий при почти всички клинични проучвания, необходими за одобрение на определено лекарство. Поради това към днешна дата няма проучвания за оценка на адекватната доза антимиодно лекарство по време на бременността, особено на хелиращите агенти.

За Д-пенициламина има съобщения за сериозна тератогенност в животински модели и при хора. По-специално, дефектите на съединителната тъкан изглеждат свързани с лечение през бременността. Описани са чупливи кръвоносни съдове, ниско разположени уши, микрогнатия, хиперфлексия на бедрата и ставите и др. Предполага се, че подлежащият механизъм (в животински

модели) е свързан с меден дефицит. В съответствие с тази хипотеза, в случаите на дефекти на плода при хора, майчината доза на Д-пенициламин е била относително висока (до 2000 mg). Това насочва към прекомерно хелиране и функционален меден дефицит на плода като рисков фактор за вродени малформации. Като цяло, в споменатото по-горе голямо ретроспективно проучване, честотата на вродени дефекти при лечение с Д-пенициламин е ниска (само 3%).

Другият хелиращ агент (триентин), подобно на другите хелатори, има тератогенен потенциал. Към днешна дата няма съобщения за тератогенност на триентин при хора, но такава е наблюдавана при животни (мозъчни увреждания на плода). Потенциалният патофизиологичен механизъм изглежда също е свързан с меден дефицит.

Различният от хелиращите агенти – цинк, изглежда има отличен профил на безопасност. В малка серия на пациентки с БУ, лекувани с цинк, е описан един случай с микроцефалия и един – със сърдечен дефект.

Практически насоки на поведение

В литературата, въз основа на публикуваните данни, се идентифицират три области, изискващи специално внимание: предотвратяване на спонтанни аборти; контрол на болестта на майката и минимизиране на предполагаемата лекарствена тератогенност.

От тях превенцията на влошаване симптомите на майката трябва да

бъде първостепенна грижа. Постига се с продължаване на противомедното лечение през бременността. Това изисква по-често проследяване на чернодробните функционални тестове и близко наблюдение на неврологичните симптоми. От друга страна е необходима превенция на свръххелирането на медта, т.е. предотвратяване на прекомерното намаляване на медта, което може да се постигне чрез корекция на дозата в посока на намаляване на дозата на медикаментите през бременността.

Има ли значение планирането на бременност при жените с БУ? Прегварителното консултиране трябва да обърне внимание върху риска от лекарствата, но също така и върху риска от неконтролирана болест, което често се игнорира. При пациентки с установена БУ и продължаваща хелаторна терапия, няма данни, че преминаването към лечение с цинк намалява риска от аборт или малформации. Медният дефицит, който е потенциален тригер на малформации на плода, не е специфичен за хелиращите агенти, може да се появи при всяка антимиодна терапия. По същество, това е причината пациентките да получават хелаторно лечение. Но модификацията на дозата, с оглед избягване на свръххелация, трябва да се обсъжда през бременността.

При успешно забременяване е необходимо изследване на биохимични показатели, както и оценка по отношение на порталната хипертония с оглед преценка на риска от перипартален кръвоизлив от варици и планиране типа на раждане, особено при пациентки с цироза. Важна е и генетичната консултация при това наследствено заболяване.

Лечение

Веднъж диагностицирана, БУ трябва да се лекува до живот. Терапията се състои от четири медикамента: Д-пенициламин, триентин, тетрапиомолибдат и цинкови соли. Те са класифицирани в категория С според FDA. Медикаментите, използвани за лечение на БУ, не са противопоказани при бременност.

Американската асоциация за изучаване на чернодробните болести (AASLD) и Европейската асоциация за изучаване на черния дроб (EASL) имат сходни препоръки за поведение при БУ по време на бременността и след раждането. И двете организации препоръчват продължаване на лечението през бременността с някои модификации. Отдавайки внимание на потенциалната тератогенност, както и на заздравяването на раните след раждане с Цезарево сечение, се препоръчва редуция на дозата на хелаторите за цялата бременност. Трябва да се има предвид, че медният дефицит е тератогенен. Поради това терапията не трябва да е агресивна, за да не изпадне плодът в меден дефицит по време на критичните периоди. Доза от 600-900 mg за Д-пенициламин и за триентин се използва през първите два триместъра при стриктно наблюдение, с намаляване до 500 mg/дневно през третия триместър. Други автори препоръчват намаляване на дозата в първия триместър под поддържащата (около 10 mg/kg/d). В останалите два триместъра дозата да е 25-50% от тази преди бременността и оставане на минимална доза 300-600 mg през третия триместър, за избягване на медния дефицит на плода и за по-добро заздравяване на раната при Цезарево сечение или епизиотомия. След

раждането е уместно връщане към дозата преди бременността. При малко вероятен сценарий на диагностициране на БУ по време на бременността, започването на специфично лечение е индивидуално решение, имайки предвид чернодробната функция и неврологичния статус. Препоръчаната доза е близка до тази на небременните, свързана обикновено с високото медно натоварване при нелекуваните.

При пациентки, лекувани с цинк и стабилна чернодробна функция, дневната доза до 150 mg елементарен цинк може да се поддържа през цялата бременност. Цинковите соли са едновременно ефективни (като Д-пенициламина) и се понасят добре.

Кърменето е противопоказано за Д-пенициламина, като са налице малко данни за безопасността на триентин и цинк.

Въпреки че контрацепцията при БУ е важен въпрос, засега не са провеждани подробни проучвания. Естрогените могат да попречат на билиарната медна екскреция. При здрави жени, приемащи контрацептиви, серумната мед и уринната медна екскреция се повишават; дори са наблюдавани и корнеални отлагания на мед. Освен това много вътрешноматочни средства съдържат мед. Насоките на EASL по отношение на контрацепцията са следните: предлагат се само спермициди, бариерни методи и само прогестерон съдържащи препарати, предвид въздействието на естрогените върху медния метаболизъм, базирайки се на макар и ограничени данни за използване на по-стари формули с високодозови естрогени.

Заклучение

Болестта на Wilson е рядко наследствено заболяване. Нелекувано, може да доведе до сериозни усложнения. При пациентките с БУ, обмислящи бременност, трябва да се оцени чернодробната функция и медният статус преди забременяването. При декомпенсирана цироза, меден свръхтовар и варици на хранопровода трябва да се избягва бременност. При наличие на компенсирани, стабилно заболяване и пригържане към терапията с адекватен меден контрол, бременността при пациентки с БУ е безопасна и повечето имат успешни бременности. Рискът от малформации при БУ като цяло е нисък, което важи и за пациентките, лекувани с хелатори агенти. Диагнозата и редовното антенатално наблюдение от мултидисциплинарен екип води до успешен майчин перинатален резултат и раждане на здраво дете. ■

Книгопис:

1. Aydogmus S, Eris S, Kurtulus S, Aydogmus H, et al. Postpartum Diagnosed Wilson's Disease. *Medicine Science*. www.medicinescience.org. doi:10.5455/medscience.2015.04.8302.
2. Bhalacharya SK, Saha SP, Samanta J, Roychowdhuri A. Pregnancy in a woman with Wilson's disease treated with zinc: a case report. *Korean J Obstet Gynecol*. 2012;55(3):180-182. <http://dx.doi.org/10.5468/KJOG.2012.55.3.180>.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J. Hepatol.*, 56, 2012, No 3, 671-685.
4. Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. *The Application of Clinical Genetics*. 2017;10:9-19.
5. Kathawala M, Hirschfield GM. Insights into the management of Wilson's disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2017, 10(11), 889-905. doi:10.1177/1756283X17731520.
6. Malik A, Khawaja A, Sheikh L. Wilson's disease in pregnancy: case series and review of literature. *BMC Research Notes*. 2013, 6:421. doi:10.1186/1756-0500-6-421.
7. Matsubayashi H, Kitaya K, Yamaduchi K, et al. Is high serum copper concentration a risk factor for implantation failure? *BMC Research Notes*. 2017, 10:387. doi:10.1186/s13104-017-2708-4.
8. Nagral A, Sarma MS, Matthal J, et al. Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and Movement Disorders Society of India. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2018, 9(1),74-98. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.08.009>.
9. Palumbo CS, Schilsky ML. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Trans Med*. 2019, 7(Suppl 2):S65. doi:10.21037/atm.2018.12.53.
10. Pfeifferberger J, et al. Anti-copper therapy safe for pregnant patient with Wilson's disease. *Hepatology*. 2017; doi:10.1002/hep.29490.
11. Pfeifferberger J, Beinhardt S, Gotthardt DN, et al. Pregnancy in Wilson's Disease: Management and Outcome. *Hepatology*. 2018, 67(4):1261-1269. doi:10.1002/hep.29490.
12. Reuner U, Dingler J. Pregnancy and Wilson disease: management and outcome of mother and newborn - experiences of a perinatal center. *Ann Trans Med*. 2019;7(Suppl 2):S56. doi:10.21037/atm.2019.04.40.
13. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology*. 47, 2008, No 6, 2089-2111.
14. Sternlieb I. Wilson's Disease and Pregnancy. *Hepatology*. 2000, 31(1):531-532.
15. Tirmalsina U. Severe preeclampsia with HELLP syndrome with Wilson's disease. *Res Rep Gynecol Obstet*. 2018;2(1):9-10.
16. Vishnupriya KMN, Sheela CNR, Thayumanasundaram M. Maternal and Perinatal Outcome of Wilson Disease in Pregnancy: A 5-year Experience at a Tertiary Care Center. *J South Asian Fed Obstet Gynaecol*. 2017;9(4):318-322.
17. Zegarac Z, Duić Z, Slatenko S, et al. Wilson's disease and pregnancy. *Acta Clin Croat*. 2013;52:529-532.