

Těhotenství po transplantaci srdce

M. Hegarová

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Souhrn

V roce 1988 porodila poprvé žena po transplantaci srdce (OTS) dítě. Lze odhadnout, že od té doby porodily ve světě stovky žen po OTS zdravé děti. Přes příznivé zprávy o porodech zdravých dětí musíme těhotenství těchto žen považovat za velmi rizikové především s ohledem na rizika možných komplikací u nastávající matky. Nelze pominout také vliv medikace na plod, riziko předčasného porodu, nízké porodní váhy a možný přenos dědičných typů kardiomyopatií. Obecně proto těhotenství po OTS nedoporučujeme. Pokud žena přesto na graviditě trvá, měly by být splněny určité podmínky. Otěhotnění není vhodné v prvním roce po OTS pro vysoké riziko rejekce. Žena by neměla v minulosti prodělat epizody těžké rejekce, zejména protilátkami zprostředkované. Předpokladem úspěchu je výborná funkce srdečního štěpu bez známek koronární nemoci. V imunosupresivní profylaxi se musíme obejít bez mykofenolátu mofetilu pro jeho prokázaný teratogenní potenciál.

Klíčová slova

transplantace srdce – těhotenství – imunosupresivní profylaxe – rejekce

Pregnancy after heart transplantation

Abstract

The first successful pregnancy after heart transplantation was reported in 1988. Since then few hundreds of women with a transplanted heart have give birth, having healthy baby. Despite the reported successful outcomes, pregnancy for these women should be considered as high risk, especially because of potential maternal complications. We also have to keep in mind the effect of immunosuppressive medication on the foetus, risk of premature delivery and low birthweight and familiar and genetic burden. Therefore, we do not generally recommend pregnancy after heart transplantation. Women who nevertheless insist on pregnancy should meet several conditions. Pregnancy should be avoided during the first year after heart transplantation because of the high risk of transplant rejection. There should not be any history of severe rejection, especially antibody-mediated rejection. Excellent function of the graft should be confirmed without any signs of coronary artery vasculopathy. Mycophenolate mofetil cannot be used in immunosuppressive prophylaxis because of its proven teratogenic risk.

Key words

heart transplantation – pregnancy – immunosuppressive prophylaxis – rejection

Úvod

V letošním roce je tomu právě 60 let, kdy poprvé přišlo na svět dítě matky po transplantaci solidního orgánu. Dne 10. března roku 1958 porodila císařským řezem 23letá Edith Helm z Oklahomy zdravého syna 2 roky po transplantaci ledviny. Dárkyní bylo její jednovaječné dvojče [1]. O 2 roky později porodila Edith ještě zdravou dceru. Sama se dožila 76 let s funkčním ledvinovým štěpem. Ačkoli v tomto případě nebyly plody díky úplné genetické shodě transplantovaného orgánu vystaveny účinkům imunosupresiv, byl to průlom, po kterém následovaly tisíce těhotenství žen s transplantovanými orgány, které ve více než dvou třetinách případů končily porodem zdravých dětí.

První žena s transplantovaným srdcem však porodila až o celých 30 let později, v roce 1988. Tehdy 20letá pacientka 2 roky po transplantaci srdce (OTS) porodila dceru v 31. týdnu gravidity. Dítě vážilo 1 450 gramů

a nemělo žádné vývojové postižení. Po celou dobu těhotenství užívala nastávající matka imunosupresivní profylaxi cyklosporinem A a prednisonem [2]. Po studiu dostupných textů, z nichž k velmi důležitým patří zprávy z amerického registru NTPR (National Transplantation Pregnancy Registry) [3], lze odhadnout, že se na světě dosud narodilo několik set dětí ženám s transplantovaným srdcem, přesný údaj pochopitelně nelze zjistit.

Více než čtvrtina těhotných žen po OTS spontánně potratí a pouze < 1 % dětí se narodí mrtvé [3]. Ačkoli vysoké procento těhotných žen po OTS porodí živé dítě, nelze při odpovědném přístupu nevidět mnoho problémů a rizik pro nastávající matku i plod. Při veškeré úctě k mateřství a při plném pochopení touhy mladých žen po OTS po vlastním dítěti nemohou s čistým svědomím specialisté na problematiku srdečních transplantací těhotenství po OTS jednoznačně doporučit. V některých případech je dokonce z lékařského po-

hledu jediným správným stanoviskem důrazné varování před graviditou. Naší nejvyšší povinností je poskytnout mladé ženě po OTS citlivým, ale jednoznačným způsobem radu a doporučení stran těhotenství po zvážení všech okolností, konečné rozhodnutí je však na ní samotné. Nelze také pominout, že přibližně polovina těhotenství těchto žen je neplánovaná. S každou ženou po OTS, která se sama o těhotenství zajímá nebo už otěhotněla, je třeba pravdivě prodiskutovat její celkový zdravotní stav, možný krátkodobý i dlouhodobý vliv těhotenství na kondici jejího transplantovaného srdce, vliv léčby na vývoj plodu, možnost přenosu nemoci u familiárních kardiomyopatií, ale také rodinnou a sociální situaci. Dítě musí mít zázemí i v případě zdravotních komplikací matky. Pokud se žena rozhodne pro těhotenství a mateřství, pak je potřeba v péči o ni postupovat podle dostupných znalostí, které přináší následující text. U žen s dědičnými formami kardiomyopatií je třeba prodiskutovat

možnosti prekoncepční diagnostiky. Jak v rozhodovacím procesu, tak v následné péči má spolupracovat celý tým s účastí kardiologa, specialistů na transplantační problematiku, gynekologa, porodníka, neonatologa, psychologa a sociálního pracovníka [4].

Imunologická situace v těhotenství

Těhotenství obecně je z imunologického hlediska jedinečná situace. Přestože je mnoha mechanismy ovlivňována imunita matky, aby tolerovala semiallogenní plod, dochází v jisté míře i k rozpoznání a likvidaci fetálních buněk v mateřské krvi [5].

Komplexní mikrochimérismus

Nastávající matce s transplantovaným solidním orgánem cirkuluje v krvi malé množství buněk jednak pocházejících z transplantované tkáně a jednak fetálních. Tyto buňky tvoří komplexní mikrochimérismus (Mc). Fetální Mc (FMc), buňky plodu, mohou perzistovat v těle matky desetiletí a být příčinou autoimunitních procesů [6]. Třetím zdrojem Mc jsou v těle ženy buňky její matky, které získala v době, kdy byla sama plodem (MMc), ty v jejím organizmu totiž mohou také perzistovat po desetiletí [7]. Dalším zdrojem Mc mohou být buňky pocházející z krevních převodů, předchozích těhotenství a pokud žena pochází z vícečetného těhotenství, pak z přenosu buněk mezi sourozenci v děloze [8].

Rejekce transplantovaného orgánu a těhotenství

Antigen prezentující buňky (APC) těhotné ženy, dárcovského orgánu a Mc mohou tedy prezentovat 24 kombinací antigenů. Nabízí se tak řada otázek. Jednou z nejpodstatnějších je, jakými mechanismy může být spuštěna rejekce transplantovaného orgánu v průběhu těhotenství a zda může hrát Mc nějakou významnou roli v míře tolerance transplantovaného orgánu. Dosavadní experimentální práce spíše provokují hypotézu, že Mc přispívá k imunologické toleranci štěpu [8,9].

Není dosud zcela jasné, zda je těhotenství z hlediska rejekčních epizod rizikovější. Riziko a hlavní mechanismus rejekce v průběhu těhotenství do značné míry souvisí s typem transplantovaného orgánu. V případě srdce, stejně jako jater, není brán při výběru dárce ohled na míru shody HLA antigenů. Buňky myokardu však stejně jako hepatocyty exprimují HLA antigeny v relativně malé míře. Akutní T lymfocyty zprostředkovaná

rejekce transplantovaného srdce se nejvíce vyskytuje časně po transplantaci, po 1. roce je riziko tohoto typu rejekce významně nižší. Navíc těhotenství je stav navozující určitou míru tolerance periferních T lymfocytů [10]. Od 3. měsíce je imunitní systém matky vystaven denně náloži fetálních antigenů pocházejících z odumřelých buněk syncytiotrofoblastu, které prostřednictvím nezralých dendritických buněk navozují toleranci periferních T lymfocytů. Faktorem, který navození tolerance pozitivně ovlivňuje, je zřejmě i míra neshody HLA antigenů matky a plodu. B lymfocyty a potažmo protilátkami zprostředkovaná (antibody-mediated rejection – AMR) rejekce však může probíhat jak akutně, tak dlouhodobě jako chronická a významně poškozovat zejména koronární řečiště štěpu. Těhotenství představuje pro tento typ rejekce nejspíše rizikové období. Placenta totiž produkuje ve značné míře interleukin 10 (IL-10), který aktivuje B lymfocyty a hraje roli v patofyziologii AMR [8]. Produkované estrogeny sice stimulují T-reg lymfocyty, ale také zlepšují přežívání B lymfocytů a zvyšují jejich schopnost produkovat protilátky [11]. Produkci protilátek mohou u těhotných žen stimulovat HLA antigeny plodu zděděné po otci, ABO skupinové antigeny a minor histokompatibilní antigeny. Protilátky proti těmto antigenům mohou zkříženě reagovat s antigeny štěpu. Byly popsány jednotlivé případy de-novo senzitivace proti HLA antigenům plodu zděděných po otci s rozvojem závažné AMR [12].

Riziko rejekce po porodu

Dalším imunologicky jedinečným obdobím je doba časně po porodu, kdy je obecně zaznamenávána vyšší allo- a autoreaktivita T buněk, navíc se zásadně a rychle mění hormonální situace, přičemž jak estrogeny, tak progesteron mají imunomodulační účinky. Zejména rychlý pokles hladiny progesteronu může být z hlediska imunotolerance nepříznivý. Riziko rejekčních epizod je tedy teoreticky vyšší. Nejsou dostupná data, která by obecně potvrdovala skutečnost, že ženy po OTS mají časně po porodu více rejekčních epizod. Jednotlivé referované případy jsou však poučné a varující.

Autoři ze Stanfordu popsali případ ženy, která ve věku 10 let podstoupila OTS a po 17 let byla stabilní na imunosupresivní profylaxi a měla normální koronarogram. Ve 27 letech porodila po nekomplikovaném těhotenství dítě. Tři měsíce po porodu se u ní rozvinulo srdeční selhání (SS) s dokumentovanou těžkou

systolickou dysfunkcí levé komory štěpu. Histologicky byla nalezena ve vzorcích získaných při endomyokardiální biopsii (EMB) mírná celulární rejekce (stupeň 1R) a negativní nález pro C4d imunofluorescenční barvení. V séru z doby EMB byly zpětně nalezeny vysoké titry (MFI 10–25 tisíc) protilátky proti HLA antigenům dítěte zděděných po otci, které zkříženě reagovaly s antigeny štěpu s cytotoxickým efektem. Přes akutní antirejekční léčbu nejprve methylprednisolonem a následně intravenózními imunoglobuliny (IVIg), díky které se dočasně hemodynamická situace ženy stabilizovala, došlo k progresivnímu srdečnímu selhání. Pět měsíců po porodu žena podstoupila retransplantaci. Explantovaný původní štěp byl ve stadiu těžké koronární nemoci s mírnou celulární rejekcí [13].

Klinické konsekvence

Z výše popsaných dosud známých skutečností o riziku rejekce a selhání srdečního štěpu v souvislosti s těhotenstvím lze vyvodit určitá doporučení. Těhotenství nelze jednoznačně doporučit dříve než po prvním roce po OTS, kdy je největší riziko rejekčních epizod. Poté pouze v případě, kdy žena neprodělala závažnou protilátkami zprostředkovanou rejekci a nemá koronární nemoc štěpu. V průběhu těhotenství, kdy se snažíme vyhnout EMB, je třeba pečlivě echokardiograficky monitorovat funkci štěpu a hladiny imunosupresiv. Před těhotenstvím a v jeho průběhu a v poporodním období se nejspíše vyplatí monitorovat přítomnost donor specifických protilátek (DSA).

Ženám, které prodělaly závažnou AMR nebo mají rozvinutou koronární nemoc štěpu, nelze těhotenství doporučit a v případě neplánované gravidity doporučit její přerušení. Pokud žena s těmito komplikacemi na těhotenství trvá, je s výhodou provést HLA typizaci otce a porovnat výsledek s HLA typizací dárce. Shodné antigeny obou, odlišné od mateřských, budou pro tvorbu DSA vysoce rizikové.

Účinky imunosupresiv na vývoj plodu

Imunosupresivní profylaxe po OTS je nezbytná a nelze ji přerušit ani v průběhu těhotenství. I tehdy musí být profylaxe kombinovaná, nelze však podávat látky s prokazatelně teratogenním účinkem.

Americká FDA (The US Food and Drug Administration) klasifikuje léky podle rizika teratogenních účinků do pěti kategorií. Do kategorie A jsou zařazeny léky, u kterých nebyl nalezen

teratogenní efekt u těhotných žen v odpovídajících kontrolovaných studiích. Do kategorie B spadají látky, u nichž nebyl prokázán teratogenní efekt v reprodukčních studiích se zvířecími modely a nebyly zaznamenány teratogenní účinky v observačních studiích u těhotných žen. Tedy látky bez prokázání rizika. Kategorie C zahrnuje léky, u nichž bylo pozorováno určité negativní působení na plod zvířecích modelů, aniž by byly dostupné adekvátní studie u těhotných žen, přičemž potenciální riziko je převáženo prospěšností léčby. Riziko tedy nelze zcela vyloučit. Kategorie D představuje skupinu farmak s rizikem pro lidský plod vyplývajícím z výzkumných zkušeností nebo klinické praxe, přičemž použití může být přijatelné vzhledem k potenciálnímu prospěchu léčiva u těhotných. Jde tedy o látky s jasnou evidencí o riziku. Do skupiny X jsou zařazeny léky s prokázáním nežádoucím efektem na vývoj plodu u zvířecích modelů nebo ve výzkumných či postmarketingových studiích u lidí nebo v obou případech, pokud jejich riziko jasně převyšuje prospěšnost léčby. Tab. 1 ukazuje přehled imunosupresiv používaných v profylaxi, indukční a akutní antirejekční terapii a jejich klasifikaci podle výše uvedených kritérií [14].

Kortikosteroidy

Podle dosavadních zkušeností patří kortikosteroidy k relativně velmi bezpečným imunosupresivům, která lze podávat v těhotenství. Jsou nedílnou součástí profylaxe u těhotných žen po transplantaci srdce a také mohou být bez většího rizika použity ve vyšších dávkách jako akutní antirejekční léčba. Pravděpodobnost malformací plodu obecně není při užívání kortikosteroidů v profylaxi nijak vyšší než v běžné populaci (3,5 %), byla však zaznamenána vyšší pravděpodobnost rozštěpu rtu u lidských plodů [15]. Tento nálezn byl v souladu s výsledky některých reprodukčních studií na zvířecích modelech [16]. Novější dánská práce však vyšší výskyt rozštěpu rtu v souvislosti s podáváním kortikosteroidů v graviditě nepotvrdila [17].

Cyklosporin A

Tento peptid inhibuje kalcineurin, následkem čehož brání transkripci genů cytokinů potřebných pro aktivaci T buněk. V současné době jej v imunosupresivní profylaxi téměř úplně nahradil takrolimus. Vyskytují se však případy intolerance takrolimu, tehdy může být cyklosporin A (CyA) zvažován i u těhotných žen.

Tab. 1. Přehled imunosupresiv používaných v profylaxi, indukční a akutní antirejekční terapii a jejich klasifikace podle výše uvedených kritérií [14].

lék	obvyklá dávka	kategorie podle FDA*
prednison	5–20 mg/den	C
metylprednisolon	500–1 000 mg/den (antirejekční)	C
cyklosporin A	2–10 mg/den	C
takrolimus	0,05–0,2mg/kg/den	C
mykofenolát mofetil	1 000–2 000 mg/den	D
sirolimus	2–5 mg/den	C
everolimus	1,5 mg/den	C
antitymocytární globulin	1,0–1,5 mg i.v.	C

* FDA – The US Food and Drug Administration
Kategorie B – látky bez prokázání rizika, C – riziko nelze zcela vyloučit, D – látky s jasnou evidencí o riziku

CyA je totiž teratogenní pouze v dávkách daleko vyšších, než jsou terapeutické [18]. Dřívější podezření na růstovou retardaci lidského plodu způsobenou expozicí CyA [19] novější práce nepotvrdily [20]. Vzhledem k fyziologickým změnám v průběhu těhotenství, jako je zvýšení cirkulujícího objemu nebo snížená střevní motilita s přihlédnutím k relativně častým problémům se zvracením a změnou stravovacích zvyklostí, je klíčová pravidelná častá monitorace hladin CyA v krvi. Dávky CyA potřebné k dosažení léčebných hladin se s příchodem těhotenství i v jeho průběhu mohou značně měnit.

Takrolimus

Tento makrolid je v současnosti nejčastěji používaným inhibitorem kalcineurinu v imunosupresivní profylaxi obecně, tedy i u těhotných žen po transplantaci srdce. Stejně jako CyA má takrolimus teratogenní potenciál ve vyšších než terapeutických dávkách [21]. U lidských plodů dosud nebyl shledán vyšší výskyt počtu malformací než v běžné populaci [22,23]. Jako v případě CyA je ze stejných důvodů zásadní pečlivá monitorace a úprava dávek takrolimu v celém průběhu těhotenství.

Mykofenolát mofetil

Mykofenolát mofetil (MMF) je prolék, který je hydrolyzován v játrech za vzniku mykofenolové kyseliny (MPA). MPA jako reverzibilní inhibitor inosin monofosfát dehydrogenázy blokuje *de novo* syntézu purinů, na které jsou lymfocyty závislé. MMF je běžnou součástí imunosupresivní kombinované profylaxe spolu s takrolimem a prednisonem.

MMF však bohužel ve studiích se zvířecími modely vykazoval teratogenní efekt a způsoboval úmrtí plodů v děloze a retardaci růstu plodu i v dávkách, které jsou přepočítáno na tělesný povrch, obvyklé v klinické praxi [24,25]. Postmarketingová pozorování a data z NTPR ukazují, že plody vystavené MMF v průběhu těhotenství vykazují vyšší výskyt malformací, zejména defektů, jako jsou poruchy vývoje ušního boltce, deformity obličeje včetně rozštěpu rtu a patra [26,27]. Z tohoto důvodu není užívání MMF v imunosupresivní profylaxi těhotných žen považováno za přijatelné. V případě plánovaného těhotenství má být MMF vysazen minimálně 6 týdnů před plánovanou koncepcí. Zda je bezpečné užívání MMF matkou po dokončení organogeneze plodu, není jasné. Pokud užívá MMF otec, který má transplantovaný solidní orgán, nepředstavuje toto pro plod teratogenní riziko [28].

Sirolimus

Sirolimus je makrolid, který inhibuje proliferaci T buněk zastavením buněčného cyklu v G1 fázi. Typicky je podáván v kombinaci s inhibitorem kalcineurinu. Ve studiích se zvířecími modely způsoboval sirolimus nižší váhu plodů a opožděnou osifikaci, neměl však teratogenní efekt. V kombinaci s CyA však zvyšoval mortalitu plodů [29]. Dat o vystavení lidských plodů sirolimu není mnoho. Ta, která jsou k dispozici, dosud nepřinášejí zprávy o teratogenních účincích sirolimu na lidský plod [30].

Rituximab

Rituximab je chimérická (myši/lidská) monoklonální protilátka proti povrchovému re-

ceptoru CD20 blokuje B lymfocyty. Eliminací B lymfocytů jakožto antigen prezentujících buněk vede k potlačení stimulace T lymfocytů, zároveň k poklesu produkce protilátek a cytokynů B buňkami. V léčbě akutní humórní rejekce u těhotných žen je lékem volby metylprednisolon. Teprve v případě selhání léčby by bylo možné zvažovat podání rituximabu. Neexistují žádné dostatečné a dobře kontrolované údaje ze studií u těhotných žen. U dětí narozených matkám vystaveným v průběhu těhotenství rituximabu byly hlášeny případy přechodného snížení počtu B buněk a lymfocytopenie [31]. V případě rozhodování o podání rituximabu v těhotenství musí převážet předpokládaný prospěch nad rizikem pro matku i plod a porodník a neonatolog musejí být o jeho podání informováni.

Možné komplikace nesouvisející přímo s imunologickou situací

U téměř 40 % žen po OTS musíme počítat s arteriální hypertenzí. V léčbě postupujeme stejně jako u ostatních těhotných, vyhýbáme se teratogenním lékům, především inhibitorům renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Arteriální hypertenze představuje i u transplantovaných žen riziko předčasného porodu. Další možnou, spíše vzácnější komplikací, je gestační diabetes mellitus, léčba má být opět vedena podle obecných pravidel u těhotných žen. Riziko preeklampsie je u žen po OTS sice naštěstí nižší než u žen s transplantovanou ledvinou, přesto výrazně vyšší než u zdravých prvorodiček, až každá pátá těhotná po OTS může tento syndrom rozvinout [3]. Rizikovými faktory jsou vyšší věk matky, arteriální hypertenze, onemocnění ledvín, obezita spolu s inzulinovou rezistencí a gestační diabetes mellitus. Řada žen po OTS má proteinurii již před otěhotněním, proto je důležité provést vyšetření ledvinových funkcí a proteinurie kvalitativně i kvantitativně již před otěhotněním, v další léčbě a rozhodování je pak důležitá míra změny.

Infekční komplikace

Nastávající matka užívající imunosupresivní profylaxi je vystavena vyššímu riziku virových, mykotických a oportunních infekcí. Nejčastějšími infekcemi jsou respirační a infekce urogenitálního traktu. Před otěhotněním mají být standardně vyšetřeny protilátky proti zarděnkám, viru varicella zoster, herpes simplex, cytomegaloviru, toxoplazmóze, HIV a hepatitidám. Pokud se těhotná dostane do kontaktu

s planými neštovicemi, má být zvaženo podání specifického imunoglobulinu. Před císařským řezem je doporučeno profylaktické podání antibiotik [32].

Porod a kojení

V guidelines Mezinárodní společnosti pro transplantaci srdce a plic (The International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT) není doporučen způsob vedení porodu [4]. Podle NTPR je veden porod u více než poloviny žen po OTS vaginální cestou [3]. V kardiocentru IKEM doporučujeme ženám po transplantaci srdce porod císařským řezem a všechny čtyři ženy, které u nás podstoupily transplantaci srdce a následně přivedly na svět dítě, rodily císařským řezem. Kojení po porodu nedoporučujeme, jsme přesvědčeni, že přínos kojení pro dítě nepřevyšuje rizika imunosupresiv přecházejících do mléka. Tento názor je v souladu s doporučeními ISHLT [4].

Závěr

Těhotenství po OTS je v každém případě rizikové, zejména pro nastávající matku. Pokud je srdeční štěp v dobré kondici, adaptuje se na hemodynamické změny související s těhotenstvím dobře. Pravděpodobnost, že žena těhotenství zvládne a porodí živé dítě, je relativně vysoká. Přesto nelze těhotenství po OTS z medicínského hlediska doporučit. Pro matku představuje gravidita především riziko protilátkami zprostředkované rejekce nejen bezprostředně po porodu, ale i v dlouhodobém horizontu. Důsledkem může být rozvoj nebo progresse koronární nemoci štěpu. Pokud není plod vystaven MMF, není větší pravděpodobnost vrozených vad než u běžné populace, zůstává však riziko předčasného porodu a nižší porodní váhy. Nelze pominout ani možnost přenosu dědičných forem kardiomyopatií. Pokud žena po OTS přes naše doporučení otěhotní nebo si nadále těhotenství přeje, je třeba se ve spolupráci s gynekologem, porodníkem, genetikem a sociálním pracovníkem pokusit zajistit podmínky pro co nejpříznivější průběh. Důležitou podmínkou je pokud možno naplánovat graviditu nejdříve po 1. roce po OTS, kdy je nejvyšší pravděpodobnost rejekční epizody. V případě otěhotnění v tomto období důrazně doporučujeme přerušit těhotenství. Žena, která chce otěhotnět, by v předchozím roce neměla prodělat rejekci, neměla by produkovat donor specifické protilátky, měla by mít výbornou funkci štěpu podle echokardiogra-

fického vyšetření a neměla by mít rozvinutou koronární nemoc štěpu. Je třeba pečlivě vyšetřit ledvinové funkce, proteinurii a provést screening některých infekčních onemocnění. V imunosupresní profylaxi je třeba vysadit MMF. Porod doporučujeme císařským řezem, kojení nedoporučujeme. Je potřeba si uvědomit, že porodem rizika, zejména imunologická, pro matku zdaleka nekončí.

Literatura

- Murray JE, Reid DE, Harison JH et al. Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Engl J Med* 1963; 269: 341–343.
- Löwenstein BR, Vain NW, Perrone SV et al. Successful pregnancy and vaginal delivery after heart transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158(3 Pt 1): 589–590.
- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. In: Terasaki PI, Cecka J. Editors. *Clinical Transplant* 2010: 65–85. Los Angeles (CA): Terasaki Foundation Laboratory 2011.
- Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(8): 914–956. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034.
- Lissauer D, Piper K, Goodyear O et al. Fetal-specific CD8+ cytotoxic T cell responses develop during normal human pregnancy and exhibit broad functional capacity. *J Immunol* 2012; 189(2): 1072–1080. doi: 10.4049/jimmunol.1200544.
- Nelson JL. The otherness of self: microchimerism in health and disease. *Trends Immunol* 2012; 33(8): 421–427. doi: 10.1016/j.it.2012.03.002.
- Maloney S, Smith A, Furst DE et al. Microchimerism of maternal origin persist into adult life. *J Clin Invest* 1999; 104(1): 41–47. doi: 10.1172/JCI6611.
- Ma KK, Petroff MG, Coscia LA et al. Complex microchimerism. *Chimerism* 2013; 4(3): 71–77. doi: 10.4161/chim.25401.
- Molitor-Dart ML, Andrassy J, Kwun J et al. Developmental exposure to noninherited maternal antigens induces CD4+ T regulatory cells: relevance to mechanism of heart allograft of heart allograft tolerance. *J Immunol* 2007; 179(10): 6749–6761. doi: 10.4049/jimmunol.179.10.6749.
- Adams KM, Yan Z, Stevens AM et al. The changing maternal „self“ hypothesis: a mechanism for maternal tolerance of the fetus. *Placenta* 2007; 28(5–6): 378–382. doi: 10.1016/j.placenta.2006.07.003.
- Lang TJ. Estrogen as an immunomodulator. *Clin Immunol* 2004; 113(3): 224–230. doi: 10.1016/j.clim.2004.05.011.
- O'Boyle PJ, Smith JD, Danskin AJ et al. De novo HLA sensitization and antibody mediated rejection following pregnancy in a heart transplant recipient. *Am J Transplant* 2010; 10(1): 180–183. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02875.x.
- Ginwalla M, Pando MJ, Khush KK. Pregnancy – related human leukocyte antigen sensitization leading to cardiac allograft vasculopathy and graft failure in a heart transplant recipient: a case report. *Transplant Proc* 2013; 45(2): 800–802. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.10.038.

14. Coscia LA, Constantinescu S, Davison JM et al. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. *Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28(8): 1174–1187. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.020.
15. Fraser FC, Sajoo A. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology* 1995; 51(1): 45–46. doi: 10.1002/tera.1420510107.
16. Park-Wyllie L, Mazzota P, Pastuszak A et al. Birth defect after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62(6): 385–392. doi: 10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TERAS>3.0.CO;2-Z.
17. Hviid A, Mølgaard-Nielson D. Corticosteroids use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011; 183(7): 796–804. doi: 10.1503/cmaj.101063.
18. Mason RJ, Thomson AW, Whiting PH et al. Cyclosporine-induced fetotoxicity in the rat. *Transplantation* 1985; 39(1): 9–12.
19. Pickrell MD, Sawers R, Michael J. Pregnancy after renal transplantation: severe intrauterine growth retardation during treatment with cyclosporin A. *Br Med J* 1988; 296(6625): 825.
20. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E et al. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf* 2013; 36(5): 279–294. doi: 10.1007/s40264-013-0034-x.
21. Farley DE, Shelby J, Alexander D et al. The effect of two new immunosuppressive agents FK 506 and Didemnin B, in murine pregnancy. *Transplantation* 1991; 52(1): 106–110.
22. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS et al. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* 2000; 70(12): 1718–1721.
23. Sifontis NM, Coscia LA, Schiraldi M et al. Structural birth defects in the newborn of solid organ transplant recipients. *Abstr. 1693. Am J Transplant* 2008; 8 (Suppl 2): 628.
24. Mycophenolate mofetil package insert. South San Francisco, CA: Genentech USA Inc; 2013. Available at: <https://www.gene.com/medical-professionals/medicines/cellcept>.
25. Mycophenolic acid package insert. East Hanover, NJ Novartis Pharmaceuticals; 2013.
26. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006; 82(12): 1698–16702. doi: 10.1097/01.tp.0000252683.74584.29.
27. Termini SM, Clary MJ, Coscia LA et al. Parenthood with exposure to mycophenolic acid products. Available at: <https://jdc.jefferson.edu/surgeryfp/62>.
28. Jones A, Clary MJ, McDermott E et al. Outcomes of pregnancies fathered by solid-organ recipients exposed to mycophenolic acid products. *Prog Transplant* 2013; 23(2): 153–157. doi: 10.7182/pit2013636.
29. Sirolimus package insert; 2012. Philadelphia: Pfizer 2012.
30. Jankowska I, Oldakowska-Jedynak U, Jabiry-Zieniewicz Z et al. Absence of teratogenicity of sirolimus used during early pregnancy. *Transplant Proc* 2004; 36(10): 3232–3233. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.11.102.
31. MabThera. Rituximab. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/mabthera-epar-summary-public_en.pdf.
32. Cowan SW, Davison JM, Doria C et al. Pregnancy After Cardiac Transplantation. *Cardiol Clin* 2012; 30(3): 441–452. doi: 10.1016/j.ccl.2012.05.001.

Doručeno do redakce: 18. 10. 2018

Přijato po recenzii: 24. 10. 2018

MUDr. Markéta Hegarová, Ph.D.

www.ikem.cz

mahg@ikem.cz

www.csnn.eu