

Streszczenie w języku polskim

„Występowanie wad zgryzu oraz nieprawidłowości zębowych u dzieci matek po transplantacji wątroby oraz matek po transplantacji nerek poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu w trakcie ciąży oraz w okresie poporodowym”.

Wstęp. Przeszczepianie narządów stanowi milowy krok w leczeniu schyłkowej niewydolności narządów mięszowych takich jak nerki, wątroba, płuca, serce. Transplantologia jest niezwykle dynamicznie rozwijającą się dziedziną medycyny. Choć transplantacja nie oznacza całkowitego wyleczenia choroby podstawowej, to daje możliwość znacznej poprawy jakości i długości życia. Szczególną grupę biorczyń organów stanowią młode kobiety w wieku rozrodczym, dla których przeszczepienie narządu oznacza szansę na macierzyństwo. Wszystkie ciąży u biorczyń przeszczepów narządowych uznaje się za szczególnie ryzykowne. Nadciśnienie tętnicze występuje u 30-70% ciężarnych biorczyń nerek. Stan przedrzucawkowy i rzucawka stanowi zagrożenie dla 30% chorych leczonych cyklosporyną A (CsA). Ponad połowa noworodków rodzi się przed 37 tygodniem ciąży z niską masą urodzeniową poniżej 2500g (, ang low birth weight, LBW). Warunkiem zachowania właściwej funkcji narządu przeszczepionego jest kontynuowanie leczenia immunosupresyjnego. Obecnie na świecie i w Polsce stosuje się cztery podstawowe grupy leków o działaniu immunosupresyjnym: glikokortykosteroidy (GS), inhibitory kalcyneuryny (CNI) - cyklosporyna A i takarolimus, antymetabolity- mykofenolan mofetilu(MMF), mykofenolan sodu (MPS), azatiopryna (AZA) oraz inhibitory mTOR (ang. mammalian target of rapamycin) - sirolimus i ewerolimus. Przewlekła immunosupresja wiąże się z podwyższonym ryzykiem powikłań infekcyjnych, bakteryjnych, wirusowych, jak również pierwotniakowych.

O ile coraz więcej wiadomo o przebiegu ciąży u kobiet po przeszczepieniu narządu oraz jej powikłaniach, o tyle rozwój ich dzieci w poszczególnych okresach rozwojowych jest wciąż przedmiotem badań.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono publikacji na temat rozwoju twarzoczaszki, występowania wad zgryzu i nieprawidłowości zębowych u dzieci biorczyń narządów.

Etiologia wad narządu żucia jest wieloczynnikowa. Rozróżniamy determinanty okresu prenatalnego: endogenne i egzogenne działające na płód poprzez organizm matki, jak również okresu pourodzeniowego. Wady zgryzu najczęściej są konsekwencją wzajemnego oddziaływania różnych grup czynników. Często niemożliwe jest jednoznaczne określenie udziału jednego czynnika w etiologii nieprawidłowości w obrębie narządu żucia lub części

twarzowej czaszki.

U dzieci matek po przeszczepieniu wątroby oraz po przeszczepieniu nerki trudne jest określenie zależności pomiędzy występowaniem poszczególnych wad zgryzu oraz nieprawidłowości zębowych a czynnikami etiologicznymi okresu ciąży, okresu okołoporodowego, czy pourodzeniowego. Wśród czynników etiologicznych okresu przedurodzeniowego mogących mieć wpływ na powstawanie wad zgryzu oraz nieprawidłowości zębowych należy wymienić farmakoterapię ciężarnych biorczyń nerki oraz wątroby, tj. leki immunosupresyjne, hipotensyjne, antybiotykoterapię. Większość leków immunosupresyjnych przechodzi przez łożysko i jest metabolizowana w jednostce maczyno-płodowej, działając potencjalnie teratogennie i immunosupresyjnie na płód.

Istotnym problemem okresu okołoporodowego w grupie pacjentek po przeszczepieniu narządów są porody przedwczesne w konsekwencji zagrażającego ciąży stanu przedrzucawkowego oraz porody noworodków z niską masą urodzeniową.

Wśród czynników etiologicznych pourodzeniowych, które mogą mieć wpływ na rozwój twarzoczaszki oraz mogą determinować powstawanie wad nabytych są dysfunkcje, parafunkcje, choroba próchnicowa, jej powikłania, z przedwczesną utratą zębów włącznie, choroby ogólne oraz urazy.

Z uwagi na mnogość czynników ryzyka mogących odgrywać rolę w etiologii wad narządu żucia szczególnie istotna jest analiza ich występowania u dzieci matek po przeszczepieniu narządów.

Cel główny. Ocena rodzaju wad zgryzu i nieprawidłowości zębowych oraz częstości ich występowania u dzieci matek po przeszczepieniu nerki oraz po przeszczepieniu wątroby w porównaniu do dzieci grupy kontrolnej.

Cele dodatkowe:

1. Analiza czynników potencjalnie wpływających na powstawanie wad zgryzu i nieprawidłowości zębowych u dzieci matek po przeszczepieniu wątroby i nerki oraz u dzieci grupy kontrolnej:
 - a) Ocena czynników przedurodzeniowych (farmakoterapia kobiet ciężarnych, powikłania ciąży).
 - b) Ocena czynników okresu okołourodzeniowego (wczesniactwo, masa urodzeniowa).
 - c) Ocena czynników pourodzeniowych (karmienie sztuczne, dysfunkcje, parafunkcje).
2. Zbadanie korelacji pomiędzy poszczególnymi parametrami przebiegu ciąży matek dzieci po przeszczepieniu organów (MPPO), danymi z dokumentacji neonatologicznej

a występowaniem wad zgryzu oraz nieprawidłowości zębowych.

3. Zdefiniowanie profilaktyczno - leczniczych potrzeb ortodontycznych u dzieci matek po transplantacji narządów w poszczególnych okresach rozwojowych oraz opracowanie algorytmu postępowania ortodontycznego ze szczególnym uwzględnieniem profilaktyki ortodontycznej okresu pourodzeniowego.

Material i metody. Do badania zakwalifikowano 37 dzieci (18 chłopców oraz 19 dziewczynek) matek po przeszczepieniu nerki (DMPPN) oraz 45 dzieci (20 dziewczynek i 25 chłopców) matek po przeszczepieniu wątroby (DMPPW). Grupę kontrolną stanowiło 80 dzieci (38 chłopców oraz 42 dziewczynki) urodzonych przez matki grupy kontrolnej (DGK) w tym samym czasie w I Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM). Wiek badanych dzieci wynosił od 2 lat i 7 miesięcy do 16 lat. Wszystkie matki badanych dzieci pozostawały podczas ciąży oraz porodu pod opieką zespołu I Kliniki Położnictwa i Ginekologii WUM. Matki dzieci grupy badanej po przeszczepieniu narządów przebywają pod stałą kontrolą Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Instytutu Transplantologii WUM. Z tej grupy badania ortodontyczne w Zakładzie Ortodoncji WUM przeprowadzono u 30 dzieci matek po przeszczepieniu nerki, 30 dzieci matek po przeszczepieniu wątroby (łącznie 60 dzieci matek po przeszczepieniu organów, DMPPO) oraz 67 dzieci matek z grupy kontrolnej (DGK).

Badania przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej WUM (KB/193/2012) oraz pisemnej zgody matki/ojca badanych dzieci lub ich opiekunów prawnych.

Badania obejmowały:

1. Analizę retrospektywną dokumentacji ginekologicznej, położniczej oraz chirurgicznej z uwzględnieniem informacji dotyczących:
 - etiologii niewydolności narządu, okresu między przeszczepieniem narządu a zajściem w ciążę, pochodzenia transplantowanego narządu,
 - współwystępujących chorób ogólnoustrojowych: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca,
 - zakażeń: wirusowych (wirusowego zapalenia wątroby typu C - HCV, wirusowego zapalenia wątroby typu B - HBV, zakażenia wirusem cytomegalii- CMV); bakteryjnych (zapalenia układu moczowego); pierwotniakowych (toksoplazmoza-Toxoplasma gondii),
 - farmakoterapii kobiet ciężarnych po przeszczepieniu narządów,
 - przebiegu ciąży oraz sposobu jej ukończenia,
 - ocena stanu noworodka wg skali Apgar oraz wskaźników somatycznych noworodka.

2. Kliniczne badanie ortodontyczne obejmowało badanie podmiotowe oraz przedmiotowe.

Badanie podmiotowe - wywiad przeprowadzony z matką/ojcem dzieci objętych badaniem.

Badanie przedmiotowe:

- badanie zewnątrzustne, ocena rysów twarzy pacjenta względem trzech płaszczyzn diagnostycznych: strzałkowej, czołowo-oczodołowej oraz frankfurckiej,
- badanie wewnątrzustne ze szczególnym uwzględnieniem warunków zwarciovych oraz nieprawidłowości zębowych,
- badanie czynnościowe narządu żucia.

3. U pacjentów przyjętych do leczenia w Zakładzie Ortodoncji WUM wykonano badania dodatkowe: analizę modeli diagnostycznych oraz ocenę zdjęć radiologicznych - pantomogramu oraz radiogramu bocznego głowy z analizą cefalometryczną.

Na podstawie wyników badań diagnostycznych u każdego dziecka postawiono rozpoznanie zgodnie z obowiązującą w Polsce klasyfikacją wad zgryzu wg Orlik-Grzybowskiej. Dane uzyskane z analizy dokumentacji medycznej oraz wyniki badań wprowadzono do specjalnie opracowanych kart badań oraz bazy danych na potrzeby analizy statystycznej.

Analiza statystyczna. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania PQStat v. 1.4.4. Analizowane zmienne miały charakter jakościowy oraz ilościowy (ciągły lub dyskretny). Ze względu na brak rozkładu normalnego dla niektórych zmiennych ilościowych, co weryfikowano testem Kołmogorowa-Smirnowa, zdecydowano się na stosowanie w analizie testów nieparametrycznych. Część opisowa analizy dla zmiennych jakościowych obejmowała policzenie wartości procentowych w poszczególnych podgrupach. Dla zmiennych ilościowych obliczano medianę i wartości pierwszego i trzeciego kwartyla oraz podawano wartości minimalne i maksymalne.

W analizie porównawczej stosowano test χ^2 dla parametrów jakościowych z poprawką Bonferroniego w przypadku analiz wielokrotnych oraz test U Manna-Whitneya i analizę wariancji testem ANOVA Kruskala-Wallisa z analizą post-hoc wg Dunna dla parametrów ilościowych.

Wyniki badań i ich omówienie. U DMPPO stwierdzono wyższą frekwencję wad zgryzu oraz nieprawidłowości zębowych u w porównaniu do DGK. Analizując występowanie wad zgryzu w odniesieniu do płaszczyzny czołowo-oczodołowej u DMPPO, wady zgryzu o charakterze

tyłozgryzu częściowego oraz rzekomego rozpoznano u 41,4% DMPPN w porównaniu do 16,7% u DMPPW. Frekwencja tej wady zgryzu była wyższa zwłaszcza w uzębieniu mieszanym oraz stałym i została rozpoznana u 32,1% DMPPO w porównaniu do 7,8% DGK (różnica istotna statystycznie). Stwierdzono ponadto częstsze występowanie tyłożuchwia czynnościowego w uzębieniu mlecznym w grupie DMPPO (23,3%) w porównaniu do DGK (3,3%). Dokonano analizy korelacji pomiędzy karmieniem sztucznym a frekwencją tyłozgryzu, poddając rozważaniu udział tego czynnika etiologicznego w utrwaleniu tyłożuchwia fizjologicznego. Zauważono, że tyłozgryz rozpoznano u 26,1% dzieci karmionych sztucznie, w porównaniu do 17,7% dzieci karmionych naturalnie. Choć różnica ta nie była znamienne statystycznie, wydaje się być istotna klinicznie.

W ocenie względem płaszczyzny frankfurckiej zgryz otwarty częściowy przedni rozpoznano u 26,7% DMPPO w porównaniu do 10,4% DGK. Analizie poddano korelację pomiędzy karmieniem sztucznym a zgryzem otwartym częściowym przednim. Można zauważyć częstsze występowanie zgryzu otwartego częściowego przedniego wśród dzieci, które w okresie niemowlęcym były karmione sztucznie, choć różnica ta nie była znamienne statystycznie. Zgryz głęboki częściowy zdiagnozowano u 13,3% DMPPO, z wyraźną, istotną statystycznie przewagą w grupie DMPPW (23,3%). W tej grupie dzieci zauważono również częstsze występowanie retruzji siekaczy dolnych (26,7%).

W grupie wad względem płaszczyzny strzałkowej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania u DMPPO w porównaniu do DGK. Zgryz krzyżowy częściowy boczny występował u 25% DMPPO oraz u 31,3% DGK. Frekwencja zgryzu krzyżowego częściowego bocznego była większa u pacjentów z uzębieniem mieszanym i stałym zarówno w grupie DMPPO (31,0%) jak i w grupie kontrolnej (43,2%) w porównaniu do pacjentów z uzębieniem mlecznym. Zgryz krzyżowy całkowity charakteryzował się porównywalną częstością występowania na poziomie 6,7% DMPPO oraz 6,0% w grupie kontrolnej. Stwierdzono, że w grupie kontrolnej występowanie zgryzu krzyżowego częściowego bocznego było znamienne wyższe wśród dzieci oddychających przez usta w porównaniu do dzieci oddychających nosem (39,1% vs 14,3%).

U żadnego badanego dziecka nie zdiagnozowano wad rozwojowych w obrębie twarzoczaszki takich jak rozszczep podniebienia pierwotnego i/lub wtórnego. U dwóch pacjentów z grupy badanej zdiagnozowano wady szkieletowe o charakterze mikrognacji z progenią (wada szkieletowa klasy III), ale w wywiadzie stwierdzono rodzinne występowanie tej wady zgryzu, której etiologia ma podłoże genetyczne. Wadę szkieletową klasy III, stwierdzono także u jednego dziecka z grupy kontrolnej, a jej rodzinne występowanie

potwierdziła matka dziecka.

Wśród nieprawidłowości zębowych zauważono znamiennej statystycznie korelację pomiędzy terminem wyrzynania zębów mlecznych a tygodniem porodu jak również masą urodzeniową noworodka. Wcześnieństwo, które dotyczyło 50% badanych DMPPO może odgrywać rolę czynnika etiologicznego w opóźnionym wyrzynaniu zębów mlecznych oraz stałych.

Wszystkim pacjentom, u których rozpoznano wady zgryzu zaproponowano opiekę ortodontyczną w Zakładzie Ortodoncji WUM, jednak na leczenie zdecydowało się jedynie 4 pacjentów z 60 osobowej grupy DMPPO. Rezygnacja z możliwości leczenia wynikała w większości przypadków z dalekiej odległości Zakładu Ortodoncji od miejsca zamieszkania. W tych przypadkach zalecano zgłoszenie się do ortodonta w miejscu zamieszkania.

Dyskusja. Ciąża po transplantacji narządu jest zawsze traktowana jako ciąża wysokiego ryzyka. W piśmiennictwie odnotowuje się stale rosnącą liczbę publikacji na temat przebiegu ciąży u kobiet po przeszczepieniu narządu unaczynionego. Doniesienia dotyczące rozwoju dzieci biorczyń narządów są nieliczne. Poza rejonem zainteresowania badaczy znalazł się narząd żucia. Dokonany przegląd piśmiennictwa ujawnił brak badań dotyczących stanu uzębienia, występowania wad wrodzonych oraz nabytych w obrębie twarzoczaszki jak również oceny wad zębowych potomstwa matek po przeszczepieniu narządowych.

Czynniki patogenne występujące w życiu płodowym, okołoporodowym oraz pourodzeniowym mogą w różnym stopniu wpływać na rozwój twarzowej części czaszki i narządu żucia.

Leki immunosupresyjne, stosowane w ciąży u kobiet po przeszczepie zaliczane są do kategorii C wg FDA. Doniesienia w piśmiennictwie potwierdzają, że ryzyko wystąpienia malformacji u noworodków matek przyjmujących cyklosporynęA (CsA) jest niskie i porównywalne z występowaniem u noworodków zdrowych ciężarnych. Również glikokortykosteroidy (GS) w dawkach terapeutycznych stwarzają minimalne ryzyko dla rozwijającego się płodu. W dotychczasowych badaniach nie zaobserwowano wzrostu ryzyka wad rozwojowych w obrębie twarzoczaszki o charakterze rozszczepów. W materiale własnym u potomstwa matek leczonych CsA oraz GS nie odnotowano żadnych strukturalnych wad rozwojowych.

Wśród głównych powikłań wywołanych immunosupresją u ciężarnych biorczyń organów wymienia się poród przedwczesny (PB) i niską masę urodzeniową (LBW), współwystępowanie nadciśnienia tętniczego, stanu przedrzucawkowego oraz cukrzycy

ciążowej. W raporcie NTPR (National Transplantation Pregnancy Registry) z 2007 roku częstość występowania przedterminowych porodów u biorczyń nerki wahała się między 52% a 54%, u biorczyń wątroby wynosiła 36%. W materiale własnym poród przedwczesny był najczęstszym powikłaniem ciąży po transplantacji narządów i dotyczył 67,6% matek po przeszczepieniu nerki (MPPN) oraz 35,6% matek po przeszczepieniu wątroby (MPPW). Wyższa (na poziomie znamionym statystycznie) frekwencja porodów przedwczesnych w grupie MPPN w porównaniu do grupy MPPW oraz matek DGK była bezpośrednio związana z częstszym występowaniem nadciśnienia tętniczego, które jest jednym z najczęstszych wskazań do ukończenia ciąży przed terminem. W zależności od stopnia wcześniactwa występowały następujące nieprawidłowości: niedobór masy ciała, niedobór wzrostu, zwiększone ryzyko infekcji, niedorozwój płuc (brak surfaktantu, uszkodzenie płuc, niewydolność oddechowa wymagająca intubacji), zaburzenia czynnościowe odruchu ssania i połykania u noworodków, schorzenia neurologiczne i rozwojowe. Zaburzenia obejmowały również kości twarzoczaszki oraz uzębienie mleczne i stałe. Wśród wcześniaków odnotowano większą częstość występowania zaburzeń morfologii podniebienia (podniebienie wysoko wysklepione, asymetria), zgryzu krzyżowego, jak również nieprawidłowości zębowych dotyczących morfologii oraz czasu wyrzynania się zębów w porównaniu do grupy kontrolnej dzieci urodzonych terminowo. W badanej grupie DMPPO zaobserwowano opóźnione wyrzynanie zębów mlecznych, średnio o 2 miesiące, w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie, co jest zgodne z wynikami badań innych autorów.

Wadami zgryzu najczęściej obserwowanymi u DMPPO były: tyłozgryz całkowity (28,8%), tyłozgryz częściowy/rzekomy (28,8%), szparowatość lub stłoczenia (93,3%). Wyniki badań własnych korespondują z wynikami opublikowanymi w raporcie „Monitoring zdrowia jamy ustnej: monitorowanie stanu zdrowia jamy ustnej populacji polskiej w latach 2013-2015: ocena stanu zdrowia jamy ustnej i jego uwarunkowań w populacji polskiej w wieku 3, 10 i 15 lat w 2015 roku”. W tym raporcie najczęściej występującymi wadami zgryzu były wady klasy II, które dotyczyły 26,6% badanej populacji.

Jak wynika z publikacji czołowych badaczy dzieci przedwcześnie urodzonych, wadami zgryzu najczęściej występującymi w tej grupie dzieci są wady z grupy tyłozgryzów, zgryzy krzyżowe, otwarte i głębokie. W szczegółowej analizie wad zgryzu i nieprawidłowości zębowych w grupie DMPPO urodzonych przedwcześnie stwierdzono częstsze w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie występowanie zgryzu krzyżowego częściowego bocznego i tyłozgryzu częściowego oraz rzekomego, jak również wad pionowych o charakterze zgryzu otwartego częściowego przedniego.

W badanej grupie DMPPO stwierdzono częstsze występowanie dysfunkcji oddychania. U dzieci z ustnym torem oddychania stwierdzono częstsze w porównaniu do dzieci oddychających nosem, choć nieznamiennie statystycznie, występowanie zgryzu otwartego częściowego przedniego. Wielu badaczy podkreśla w swoich badaniach związek między wzorcem oddechowym a wzrostem i rozwojem twarzy. U dzieci z ustnym torem oddychania występuje posteriorotacja żuchwy(obrót żuchwy w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara na radiogramie bocznym głowy), stromy przebieg płaszczyzny zgryzowej, wydłużenie dolnej przedniej wysokości twarzy, zgryz otwarty oraz dotylna pozycja żuchwy w stosunku do szczęki.

DMPPO w 100% były karmione sztucznie, co zgodnie z badaniami predysponuje do rozwinięcia parafunkcji ssania smoczka lub palca odgrywających znaczną rolę w etiologii wad zgryzu. W badaniach własnych w grupie DMPPO częściej w porównaniu do DGK zaobserwowano parafunkcje (88,3% vs 56,7%), w tym na poziomie istotnym statystycznie parafunkcję ssania palca, policzka lub wargi (51,7% vs 16,7%). W grupie DMPPO, u których stwierdzono parafunkcję ssania smoczka, dwukrotnie częściej w porównaniu do DGK, występował tyłozgryz całkowity z protruzją siekaczy oraz zgryz krzyżowy częściowy boczny.

Wnioski.

1. U DMPPN i DMPPW frekwencja wad zgryzu oraz nieprawidłowości zębowych była znamienne statystycznie wyższa w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej, choć charakteryzowała się podobnym rozkładem procentowym jak w grupie kontrolnej i w populacji ogólnej.
2. Nie stwierdzono zależności pomiędzy immunoterapią matek podczas ciąży a występowaniem wad wrodzonych części twarzowej czaszki u dzieci.
3. U DMPPN oraz u DMPPW stwierdzono częstsze występowanie wad zgryzu i nieprawidłowości zębowych związanych z nadciśnieniem tętniczym matki, porodem przedwczesnym, niską masą urodzeniową oraz ukończeniem ciąży przez cesarskie cięcie.
4. U DMPPO karmionych sztucznie w okresie noworodkowym i niemowlęcym stwierdzono częstsze występowanie opóźnionego wyrzynania zębów, niezależnie od terminu porodu czy masy urodzeniowej, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, w której nieprawidłowość ta korelowała istotnie statystycznie z wcześniactwem i niską masą urodzeniową.
5. U DMPPO stwierdzono częstsze występowanie dysfunkcji i parafunkcji w obrębie

narządu żucia oraz związek powyższych nieprawidłowości z karmieniem sztucznym.

6. Ze względu na wyższą frekwencję potencjalnych czynników ryzyka wad zgryzu u DMPPO, takich jak wcześniactwo, niska masa urodzeniowa i karmienie sztuczne, konieczna jest wczesna diagnostyka ortodontyczna, objęcie dzieci wcześniejszą profilaktyką ortodontyczną oraz ustalenie wskazań do wczesnego leczenia ortodontycznego.
7. Istnieje potrzeba dalszych badań nad zagadnieniami rozwoju, budowy oraz czynności narządu żucia u dzieci matek po przeszczepieniu narządu.

