

Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος και κύηση

Ιωάννης Γραμματικάκης, Γεώργιος Σαλαμαλέκης Νικόλαος Ευαγγελινάκης, Κωνσταντίνος Πατσούρας, Δημήτριος Κασσάνος

Γ' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν».

Αλληλογραφία: Γραμματικάκης Ιωάννης, Επιμελητής Β'

Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν»

Ρίμνι 1, 12464 Αθήνα

Τηλ.: 210-5832244, Fax: 210-5326447

E-mail: eteokris@otenet.gr

Περίληψη

Οι γυναίκες με Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο (ΣΕΛ) αντιμετωπίζουν αυξημένους κινδύνους κατά τη διάρκεια μίας εγκυμοσύνης. Η παρακολούθηση, ωστόσο, σε ένα εξειδικευμένο κέντρο βελτιώνει σημαντικά το περιγεννητικό αποτέλεσμα τόσο για τη μητέρα όσο και για το βρέφος. Μία εγκυμοσύνη σε ασθενή με ΣΕΛ θα πρέπει να προγραμματίζεται πάντα προσεκτικά μετά από συνεννόηση με την ασθενή προ της σύλληψης. Η εγκυμοσύνη φαίνεται ότι αυξάνει την πιθανότητα για νέα έξαρση του ΣΕΛ. Δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί ποια ασθενής και πότε θα εμφανίσει έξαρση της νόσου, αλλά σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι να ήταν ενεργός η νόσος 6 μήνες πριν από τη σύλληψη. Η επιδείνωση της πρωτεϊνουρίας κατά την κύηση μπορεί να προοιωνίζει μία έξαρση, αλλά στη διαφορική διάγνωση πρέπει να περιλαμβάνεται και μία φυσιολογική αντίδραση στην κύηση αλλά και η προεκλαμψία. Τα κορτικοστεροειδή, η υδροξυχλωροκίνη και η αζαθειοπρίνη είναι ασφαλή φάρμακα στην κύηση χωρίς να έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής παρενέργειες παρά τα πολλά χρόνια που χρησιμοποιούνται. Η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι σημαντική, επειδή η κατάλληλη θεραπεία των πασχουσών γυναικών κατά την κύηση βελτιώνει σημαντικά το περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Λέξεις κλειδιά: Συστηματικός Ερυθρηματώδης Λύκος, περιγεννητικό αποτέλεσμα, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

Εισαγωγή

Ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ) αποτελεί πολυσυστηματικό αυτοάνοσο νόσημα, που συνήθως προσβάλλει νέες γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία. Κατά το παρελθόν στις γυναίκες αυτές συστήνονταν η αποφυγή της εγκυμοσύνης, λόγω των πιθανολογούμενων επιπλοκών για τη μητέρα και το έμβryo. Με την πρόοδο του χρόνου επετεύχθη η

αντιμετώπιση της νόσου έτσι ώστε να υπάρχει επιτυχές περιγεννητικό αποτέλεσμα (Gordon et al., 2004). Η νέα γυναίκα που πάσχει από ΣΕΛ και η οποία επιθυμεί να τεκνοποιήσει, αντιμετωπίζει μία σειρά πιθανών επιπλοκών τόσο για την ίδια όσο και για το έμβryo. Δυστυχώς μία σοβαρή έξαρση της νόσου μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για τη ζωή της, ενώ

ταυτόχρονα τα χορηγούμενα φαρμακευτικά σκευάσματα είναι τερατογόνα και εμβρυοτοξικά. Οι κίνδυνοι αυτοί μπορούν να αντιμετωπιστούν με τον έγκαιρο προγραμματισμό τόσο της κύησης όσο και του μέγιστου θεραπευτικού αποτελέσματος προ της σύλληψης. Να σημειωθεί ότι σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν επιπρόσθετοι κίνδυνοι όπως σε νεφρική ανεπάρκεια, συνύπαρξη αντιφωσφολιπιδικών (aPL), anti-Ro ή anti-La αντισωμάτων.

Συμβουλευτική προ της κύησης

Συνήθως η γονιμότητα της γυναίκας δεν επηρεάζεται από το ΣΕΛ, δεδομένου ότι οι ωθηκές προσβάλλονται από τη νόσο εξαιρετικά σπάνια. Συχνότερα η υπογονιμότητα είναι αποτέλεσμα των χορηγούμενων ουσιών, όπως η κυκλοφωσφαμίδη. Ο κίνδυνος πρόκλησης έκπτωσης της ωθητικής λειτουργίας εξαρτάται από τη συνολικά χορηγούμενη δόση κυκλοφωσφαμίδης καθώς και από την ηλικία της γυναίκας (άνω των 35 ετών) (Boumpas et al., 2003). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη χορήγηση ωοθυλακιορρηκτικών ορμονών στα πλαίσια αντιμετώπισης της υπογονιμότητας λόγω του αυξημένου κινδύνου έξαρσης της νόσου και θρόμβωσης σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (Guballa et al., 2000).

Η θεραπευτική προσέγγιση του ΣΕΛ θα πρέπει να ξεκινάει προ της κύησης, έτσι ώστε η κατάσταση της υγείας της πάσχουσας να είναι η βέλτιστη δυνατή κατά την έναρξη της εγκυμοσύνης. Η νόσος αυτή καθεαυτή δεν αποτελεί αντένδειξη για κύηση, παρά τις πιθανές επιπλοκές, όπως η νεφρική ανεπάρκεια ή η πνευμονική υπέρταση. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος έξαρσης της νόσου κατά την κύηση, η νόσος θα πρέπει να είναι ανενεργή για τουλάχιστον έξι μήνες προ της σύλληψης.

Σχετικά τώρα με τα χορηγούμενα φάρμακα θα πρέπει να είναι ασφαλή για την κύηση. Τέτοια είναι η πρεδνιζολόνη, η αζαθειοπρίνη, η κυκλοσπορίνη Α και η υδροξυχλωροκίνη. Ιδίως η υδροξυχλωροκίνη χρησιμοποιείται τελευταία ευρέως και αποτελεί πολλά υποσχόμενη ουσία (Buchanan et al., 1996; Levy et al., 2001; Temprano et al., 2003; Costedoat et al., 2003). Η μεθοτρεξάτη και η κυκλοφωσφαμίδη είναι τερατογόνες και θα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον τρεις μήνες προ της σύλληψης. Έτσι, θα πρέπει να αντικαθίστανται από αζαθειοπρίνη. Αντίθετα, η υδροξυχλωροκίνη μπορεί να χορηγείται καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης. Τα κλασικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη είναι κατά κανόνα ασφαλή κατά την κύηση (π.χ. ιβου-

προφένη, δικλοφαινάκη), θα πρέπει, όμως, να αποφεύγονται μετά την 34η εβδομάδα της κύησης λόγω του πιθανού κινδύνου πρόωρης σύγκλεισης του βοτάλλειου πόρου. Τα νεότερα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη όπως, π.χ. οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2, θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω του ότι υπάρχουν στοιχεία που τα καθιστούν επισφαλής κατά την κύηση. Η παρακεταμόλη και τα κωδεϊνούχα αναλγητικά προτιμώνται ως αναλγητικά και συχνά χορηγούνται στον ΣΕΛ. Τα αντιυπερτασικά που χορηγούνται είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Δυστυχώς, τα αντιυπερτασικά συσχετίζονται ενίοτε με νεφρική δυσλειτουργία του εμβρύου και συχνά αποφεύγεται η χρήση τους. Έτσι, η αντιυπερτασική αγωγή στα πλαίσια του ΣΕΛ θα πρέπει να περιλαμβάνει φάρμακα ασφαλή για την κύηση, όπως π.χ. μεθυλτόπα-λαβιταλόλη και νιφεδιπίνη, τα οποία χορηγούνται προ της σύλληψης ή στα αρχικά στάδια της κύησης.

Παρακολούθηση κατά την κύηση

Η παρακολούθηση θα πρέπει να γίνεται από ομάδα ατόμων που θα περιλαμβάνει μαιευτήρα-γυναικολόγο, υπερηχογραφιστή, ρευματολόγο και μαιά. Η καταγραφή των ασθενών θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Ο αριθμός των επισκέψεων εξαρτάται από τις εκάστοτε συνθήκες που διαμορφώνει η νόσος, όμως γενικότερα συνιστάται τουλάχιστον μία μηνιαία επίσκεψη μέχρι την 28η εβδομάδα, ακολούθως μία επίσκεψη ανά δεκαπενθήμερο μέχρι την 36η εβδομάδα και μετά μία επίσκεψη εβδομαδιαίως. Επίσης, σε όλες τις γυναίκες θα πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος της ανάπτυξης του εμβρύου, ενώ το Doppler των μηριαίων αρτηριών κατά την 20η-24η εβδομάδα αποτελεί χρήσιμο δείκτη για την πρόβλεψη πιθανής προεκλαμψίας, αλλά και πιθανής ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης (IUGR). Ο έλεγχος της αιματικής ροής στην ομφαλική αρτηρία είναι χρήσιμος σε περιπτώσεις IUGR εμβρύου. Τέλος, να επισημανθεί ότι η καταγραφή των εμβρυϊκών κινήσεων και ο καρδιοτοκογραφικός έλεγχος εξακολουθούν να αποτελούν αξιόπιστες μεθόδους παρακολούθησης της κατάστασης του εμβρύου (Gordon et al., 2004).

Σε περιπτώσεις κύησης, το συμπλήρωμα C3 και C4 μπορεί να αυξηθεί σε επίπεδα αρκετά υψηλότερα από τα φυσιολογικά, ενώ η έξαρση της νόσου με ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορεί να συνοδεύεται με φυσιολογικά επίπεδα C3 και C4. Αντι-

Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση αυξανόμενης προτεϊνουρίας σε εγκυμονούσες γυναίκες με ΣΕΛ

	Φυσιολογικό	Προεκλαμψία	Νεφρίτιδα του λύκου
Αρτηριακή πίεση	Φυσιολογική	Υψηλή	Φυσιολογική- υψηλή
Αιμοπετάλια	Φυσιολογικά	Χαμηλά-φυσιολογικά	Χαμηλά-φυσιολογικά
Συμπλήρωμα	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό- χαμηλό	Χαμηλό
Anti-ds-DNA	Φυσιολογικά-σταθερά	Φυσιολογικά-σταθερά	Αυξανόμενα- υψηλά
Ουρικό οξύ	Φυσιολογικό	Υψηλό	Φυσιολογικό
Κρεατινίνη	Φυσιολογική	Φυσιολογική- αυξημένη	Φυσιολογική- αυξημένη
Αιματοουρία	Απούσα	Πιθανή	Παρούσα
Ενεργό ίζημα ούρων	Όχι	Όχι	Ναι
Εκδήλωση ΣΕΛ αλλού	Όχι	Όχι	Ναι
Ανταπόκριση στα στεροειδή	Όχι	Όχι	Ναι

θέτως, το συμπλήρωμα C3 και C4 μπορεί να είναι σε χαμηλά επίπεδα επί απουσίας έξαρσης. Πάντως εάν τα επίπεδα του C3 και C4 αυξηθούν περισσότερο από 25%, τότε μάλλον πρόκειται για ενεργό νόσο (Buyon et al., 1999). Η θρομβοκυτταροπενία μπορεί να αποτελέσει ένα δείκτη ενεργότητας της νόσου, παρατηρείται όμως και σε άλλες καταστάσεις της κύησης, όπως θεραπεία με ηπαρίνη, προεκλαμψία, σύνδρομο HELLP, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Για τους λόγους αυτούς συνιστάται η μηνιαία μέτρηση του συμπληρώματος, των αντισωμάτων ds-DNA καθώς και πλήρης βιοχημικός και αιματολογικός έλεγχος σε συνδυασμό με εξέταση ούρων.

Έξαρση της νόσου κατά την κύηση

Συχνά ο ΣΕΛ εμφανίζει εξάρσεις κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας. Τις περισσότερες φορές οι εξάρσεις είναι ήπιες και οι εκδηλώσεις περιορίζονται στο δέρμα (Khamastha et al., 1997; Ruiz et al., 2004). Η έξαρση της νόσου σχετίζεται με αυξημένη προωρότητα (Petri et al., 1997), ενώ η νεφρίτιδα που παρατηρείται φαίνεται ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα εμβρυϊκής θνητότητας (Rahman et al., 1998). Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη χορήγηση στεροειδών προφυλακτικά, ως προς τη μείωση της συχνότητας των εξάρσεων.

Η θεραπεία που χορηγείται στις περιπτώσεις εξανθήματος εξαρτάται από τη βαρύτητα της βλάβης και από τα όργανα που έχουν προσβληθεί. Έτσι, σε περιπτώσεις αρθρίτιδας μπορούν να χορηγηθούν ΜΣΑΦ, χαμηλές δόσεις πρεδνιζολόνης (έως 10mg/μέρα) ή υδροξυχλωροκίνη. Η ορογονίτιδα συνήθως ανταποκρίνεται σε χαμηλές δόσεις πρεδνιζολόνης. Άλλες εκδηλώσεις όπως νεφρικές βλάβες, νευροψυχιατρική συνδρομή ή άλλες σοβαρές

καταστάσεις, όπως δερματικές αγγειτίδες, χρήζουν επιθετικότερης αγωγής. Στις περιπτώσεις αυτές χορηγούνται υψηλότερες δόσεις πρεδνιζολόνης. Ωστόσο, η τοξικότητα των στεροειδών κατά την κύηση δεν θα πρέπει να αμελείται. Για το λόγο αυτό συνιστάται η αποφυγή υψηλών δόσεων στεροειδών για ορισμένες εβδομάδες. Η έγκαιρη χορήγηση αζαθειοπρίνης αποτελεί ιδανική λύση δεδομένου ότι είναι καλά ανεκτή και έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές έγκυες γυναίκες με αυτοάνοσα νοσήματα ή με μεταμοσχευμένα όργανα. Άλλοι συγγραφείς προτείνουν τη χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως, παρά το γεγονός ότι στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων γλυκόζης (Petri et al., 1998).

Νεφρίτιδα του λύκου

Γενικά οι γυναίκες με ΣΕΛ, ο οποίος δεν επιπλέκεται με υπέρταση και μη αναστρέψιμες νεφρικές αλλοιώσεις προ της σύλληψης, εμφανίζουν ομαλή πορεία καθ'όλη τη διάρκεια της κύησης και επιπρόσθετα η κύηση δεν επιβαρύνει τη νεφρική νόσο (Moroni et al., 2003; Carmona et al., 2005; Germain 2005). Αντίθετα, η προϋπάρχουσα νεφρίτιδα του λύκου αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τις έγκυες γυναίκες. Η ομάδα αυτή των γυναικών αντιμετωπίζει αυξημένο κίνδυνο απώλειας του εμβρύου (Oviasou et al., 1991). Ενεργή νόσος έξι μήνες προ της κύησης αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη. Επίσης, σημαντική προϋπάρχουσα μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη συσχετίζεται με φτωχό περιγεννητικό αποτέλεσμα, ενώ γυναίκες με νεφρωσικό σύνδρομο συχνά γεννούν πρόωρα (Oviasou et al., 1991; Lima et al., 1995). Ακόμη, εάν

Πίνακας 2. Προτεινόμενη θεραπεία σε εγκυμονούσες με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS)

Κλινική εικόνα	Προτεινόμενη θεραπεία
aPL θετικές γυναίκες χωρίς ιστορικό θρομβώσεων ή απώλειες εγκυμοσύνης	Ασπιρίνη χαμηλής δοσολογίας, λόγω της χαμηλής τοξικότητας (δεν έχει, ωστόσο, αποδειχθεί η αξία της)
Γυναίκες με APS και προηγούμενη απώλεια εγκυμοσύνης 1ου τριμήνου	Ασπιρίνη χαμηλής δοσολογίας. Μετά από πρόσφατες μελέτες η προσθήκη ηπαρίνης ίσως ενδείκνυται, αν και το όφελος πέρα από την 13η εβδ. δεν είναι ξεκάθαρο.
Γυναίκες με APS και απώλεια εγκυμοσύνης 1ου ή 2ου τριμήνου, σοβαρή προεκλαμψία, IUGR ή αποκόλληση πλακούντα	Ασπιρίνη χαμηλής δοσολογίας προ της σύλληψης. Μετά τη σύλληψη προσθήκη ηπαρίνης im (Dalteparin 5000IU ή Enoxaparin 40 mg καθημερινά) καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
Γυναίκες με APS και προηγούμενη φλεβοθρόμβωση	Συνήθως οι γυναίκες αυτές λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή από του στόματος. Από τη στιγμή που η βαρφαρίνη αντενδείκνυται στο 1ο τρίμηνο, αλλαγή της σε ασπιρίνη συν ηπαρίνη im (Dalteparin 5000IU ή Enoxaparin 40 mg καθημερινά) η οποία θα διπλασιαστεί στις 16η-20η εβδ. Σε ορισμένες περιπτώσεις ίσως χρειαστεί μέτρηση anit-Xa επιπέδων
Γυναίκες με APS και θρόμβωση αρτηρίας (ιδιαίτερα με εγκεφαλικό επεισόδιο)	Εάν οι γυναίκες εμφανίζουν νευρολογική συμπτωματολογία, αύξηση της προφυλακτικής δόσης ηπαρίνης im (Dalteparin 5000IU ή Enoxaparin 40 mg καθημερινά) σε πλήρη αντιπηκτική αγωγή. Επί επιμονής στων συμπτωμάτων, επανεισαγωγή της βαρφαρίνης στο 2ο τρίμηνο της κύησης με στόχο INR 2,5. Απαιτείται στενή παρακολούθηση της αντιπηκτικής αγωγής για αποφυγή εμβρυϊκής αιμορραγίας.
Γυναίκες με APS και καθ' ἑξίν αποβολές παρά τη θεραπεία με ασπιρίνη και ηπαρίνη	Θεραπεία με iv ανοσοσφαιρίνη ή ακόμη χαμηλή δόση πρεδνιζολόνης ή αζαθειοπρίνης. Αυτές οι προσεγγίσεις είναι προς το παρόν πειραματικές.

τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού είναι μεγαλύτερα από 140 $\mu\text{mol/l}$ τότε το ποσοστό απώλειας της κύησης φτάνει το 50%, ενώ σε επίπεδα μεγαλύτερα από 400 $\mu\text{mol/l}$ το ποσοστό αυξάνεται σε 80% (Burkett et al., 2005). Γυναίκες με νεφρωσικό σύνδρομο χρήζουν χορήγησης ασπιρίνης χαμηλής δοσολογίας, λόγω του αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης. Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, ανεξάρτητα από την ύπαρξη αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

Γυναίκες με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο θα πρέπει να υποβάλλονται τουλάχιστον μηνιαίως σε 24ωρη συλλογή ούρων προκειμένου να μετρηθεί η κάθαρση κρεατινίνης και η πρωτεϊνουρία, ενώ παράλληλα θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα κρεατινίνης πλάσματος, τα αντισώματα ds-DNA και το συμπλήρωμα C3 και C4. Εάν κατά την εξέταση ούρων ευρεθεί πρωτεϊνουρία, τότε το δείγμα θα πρέ-

πει να αποστέλλεται προς μικροσκοπική εξέταση, προκειμένου να εξακριβωθεί η ύπαρξη ερυθροκυττάρων, τα οποία αποτελούν αποδεικτικό στοιχείο ενεργούς νεφρικής νόσου. Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ ΣΕΛ και φυσιολογικών μεταβολών της κύησης, καθώς και μεταξύ της ενεργού νεφρικής νόσου του ΣΕΛ από την προεκλαμψία, αποτελεί συχνή πρόκληση για τον κλινικό γιατρό. Ενίοτε, αυτές οι καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν, ενώ ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος αποτελεί κατά περίπτωση πιθανό βοήθημα (Πίνακας 1). Η νεφρίτιδα του λύκου χαρακτηρίζεται από αύξηση των αντισωμάτων ds-DNA, ελάττωση του συμπληρώματος, κλινικές ενδείξεις προσβολής και άλλων οργάνων καθώς και από χαρακτηριστικό ίζημα στο δείγμα ούρων. Αντίθετα, η προεκλαμψία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος και ηπατικών ενζύμων, καθώς και από μη ειδικό ίζημα στο

Πίνακας 3. Πρακτικά θέματα

- Η εγκυμοσύνη μπορεί να μεταβάλει την ενεργότητα του ΣΕΛ και να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων
- Ο ΣΕΛ και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αυξάνουν την πιθανότητα αποβολής, καθυστέρησης ενδομήτριας ανάπτυξης και πρόωρου τοκετού
- Η εγκυμοσύνη θα πρέπει να προγραμματίζεται 6 τουλάχιστον μήνες μετά από την τελευταία έξαρση της νόσου
- Η υδροξυχλωροκίνη δεν πρέπει να διακόπτεται κατά την αρχή της κύησης δεδομένου ότι με αυτό τον τρόπο μπορεί να πυροδοτηθεί έξαρση
- Ο ΣΕΛ θα πρέπει καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης να ρυθμίζεται προσεκτικά. Τα κορτικοστεροειδή είναι τα φάρμακα εκλογής
- Συγγενείς καρδιοπάθειες συσχετίζονται στενά με την ύπαρξη anti-Ro/anti-La αντισωμάτων στη μητέρα
- Η ασπιρίνη και η ηπαρίνη είναι τα φάρμακα εκλογής στην πρόληψη αποβολής επί αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου
- Τακτική μαιευτική και ιατρική παρακολούθηση από έμπειρο προσωπικό καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης αυξάνει την πιθανότητα επιτυχούς έκβασης της κύησης

δείγμα ούρων. Παρόλα αυτά, η διάκριση μεταξύ νεφρίτιδος του λύκου και προεκλαμψίας δεν είναι πάντοτε εφικτή. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται εμπειρική θεραπεία και παρακολούθηση της ανταπόκρισης σε αυτή, ενώ η βιοψία του νεφρού μπορεί να χρειαστεί προκειμένου να ακολουθήσει θεραπευτική αγωγή (Chen et al., 2001). Η θεραπεία εκλογής είναι τα κορτικοστεροειδή.

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Περίπου 30-40% των γυναικών με ΣΕΛ εμφανίζουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Ένα ποσοστό από αυτές έχει ή πρόκειται να αναπτύξει αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Για να τεθεί η διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου θα πρέπει να υπάρχει ιστορικό θρόμβωσης ή επαναλαμβανόμενων επιπλοκών της κύησης σε συνδυασμό με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (Miyakis et al., 2006). Παρότι το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο περιγράφεται σε συνδυασμό με το ΣΕΛ, είναι δυνατόν είτε να είναι πρωτοπαθές είτε να συνδυάζεται με άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού (Gomez et al., 2005). Ειδικότερα, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο κατά την κύηση εκδηλώνεται με καθ' ἑξίν αποβολές, IUGR, ολιγάμνιο, προεκλαμψία, HELLP, αποκόλληση πλακούντα και εμβρυϊκό θάνατο (Branch et al., 2003). Το μαιευτικό ιστορικό αποτελεί σημαντικό βοήθημα για την πρόβλεψη μελλοντικών πιθανών μαιευτικών επιπλοκών στα πλαίσια της νόσου (Lima et al., 1995; Lima et al., 1996). Η απώλεια κύησης χαρακτηρίζει σε ποσοστό περίπου 50% γυναίκες με μέτρια έως αρκετά αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων IgG αντικαρδιολιπίνης (aCL), ενώ απαντάται συχνότερα σε γυναίκες με

ιστορικό τουλάχιστον ενός εμβρυϊκού θανάτου. Αντίθετα, ελαφρώς θετικά IgG aCL, καθώς και θετικές δοκιμασίες IgM ή IgA φαίνεται να συσχετίζονται λιγότερο με επιπλοκές κατά την κύηση (Branch et al., 2003). Επίσης, συχνά περιγράφονται πλακουντιακά έμφρακτα. Πάντως, σε ορισμένες περιπτώσεις η πλακουντιακή βλάβη δεν φαίνεται να είναι εξ ολοκλήρου το μοναδικό αίτιο της εμβρυϊκής δυσχέρειας (Stone et al., 2006). Συνήθως, τα αποβαλλόμενα έμβρυα είναι φυσιολογικά, ενώ μπορεί να έχουν και θετικά αντισώματα aCL. Ωστόσο, δεν φαίνεται οι επιπλοκές των νεογνών να οφείλονται σε αυτά τα αντισώματα.

Η αντιμετώπιση των εγκύων με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αποτελεί αντικείμενο αμφισβήτησης. Έτσι, πολλές απόψεις υπάρχουν σχετικά με το θέμα αυτό. Προτείνεται η αντιπηκτική αγωγή σε αντίθεση με τα κορτικοστεροειδή που παλαιότερα είχαν μεγαλύτερη εφαρμογή σε αυτές τις περιπτώσεις (Branch et al., 2003; Derksen et al., 2004; Stone et al., 2005). Οι σύγχρονες θεραπευτικές απόψεις αναφέρονται στη χορήγηση ασπιρίνης, ηπαρίνης ή και των δύο (Πίνακας 2). Έτσι, σε δύο προοπτικές μελέτες αναφέρεται ότι η χορήγηση ηπαρίνης σε συνδυασμό με ασπιρίνη χαμηλής δόσολογίας είναι περισσότερο αποτελεσματική συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση ασπιρίνης, προκειμένου να επιτευχθεί η γέννηση ζωντανών νεογνών σε γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και καθ' ἑξίν αποβολές πρώτου τριμήνου (Kutteh 1996; Rai et al., 1997). Αντίθετα, σε άλλη παρόμοια μελέτη δεν επιβεβαιώθηκαν τα αυτά αποτελέσματα (Farquharson 2002). Σε άλλη μελέτη με γυναίκες που είχαν θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, καθ' ἑξίν αποβολές αλλά αρνητικό ιστορι-

κό θρομβώσεων ή ΣΕΛ παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα (~80%) σχετικά με τη γέννηση ζωντανών νεογνών, μετά από χορήγηση είτε ασπιρίνης χαμηλής δοσολογίας είτε placebo (Pattison et al., 2000). Συμπερασματικά, παρά το γεγονός ότι η ιδανική αντιμετώπιση των γυναικών με μία ή περισσότερες απώλειες κύησεων (2ου -3ου τριμήνου) και με αρνητικό ιστορικό θρομβώσεων εξακολουθεί να είναι αμφοβητούμενη, οι περισσότεροι μελετητές πρότειναν το συνδυασμό χορήγησης ηπαρίνης με ασπιρίνη χαμηλής δοσολογίας (Branch et al., 2003; Derksen et al., 2004).

Η ανοσοσφαιρίνη ενδοφλεβίως (IVIG) σε συνδυασμό με ηπαρίνη και ασπιρίνη χαμηλής δοσολογίας, έχει επίσης χορηγηθεί σε γυναίκες με πτωχό μαιευτικό ιστορικό ή σε γυναίκες με απώλειες κύησεων παρά τη χρήση ηπαρίνης (Clark et al., 1999). Σε μεγάλη πάντως σχετική μελέτη, η επιπλέον χορήγηση IVIG δεν φαίνεται να έχουν επιπλέον οφέλη συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση ασπιρίνης - ηπαρίνης (Branch et al., 2000).

Προσεκτικά θα πρέπει να γίνεται η χορήγηση βαρφαρίνης σε γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και ιστορικό θρόμβωσης. Εάν στις γυναίκες αυτές υπάρχει επιθυμία κύησης θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η εμβρυοπάθεια που προκαλείται στο έμβρυο ιδιαίτερα μεταξύ των εβδομάδων 6-12 της κύησης. Έτσι, οι γυναίκες αυτές θα πρέπει αντί της βαρφαρίνης, να λαμβάνουν ηπαρίνη υποδορίως όσο το δυνατόν νωρίτερα. Σύμφωνα με ορισμένους μελετητές, η μετατροπή αυτή θα πρέπει να γίνεται προ της σύλληψης, ενώ κατ' άλλους με την αρχή της κύησης (Hunt et al., 2003; Ruiz et al., 2005). Στις περιπτώσεις αυτές η ηπαρίνη θα πρέπει να λαμβάνεται καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, αλλά και μετά έως ότου χορηγηθεί εκ νέου βαρφαρίνη. Τέλος, και οι δύο αυτές επιτρέπονται στη γαλουχία.

Νεογνικός ΣΕΛ

Ο νεογνικός ΣΕΛ συσχετίζεται με μητρικά αντισώματα anti-Ro και anti-La. Μπορεί να εμφανιστεί σε νεογνά μητέρων με τα αντισώματα αυτά, ανεξάρτητα από το εάν η μητέρα εμφανίζει κλινικές εκδηλώσεις. Η συχνότερη επιπλοκή που παρατηρείται είναι ο συγγενής καρδιακός αποκλεισμός (congenital heart block) σε ποσοστό 2%, ενώ το ποσοστό υποτροπής σε επόμενη κύηση είναι 16% (Buyon et al., 1998; Brucato et al., 2001; Gordon et al., 2004). Ο νεογνικός ΣΕΛ συσχετίζεται με ποσοστό θνητότητας 24%. Τα νεογνά που επιβιώνουν χρήζουν σε ποσοστό περίπου 50% τοποθέτησης βηματοδότη

κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής. Ο αποκλεισμός συμβαίνει μεταξύ της 18ης και 30ης εβδομάδος και μπορεί να ανιχνευτεί έγκαιρα με τη χρήση ηχοκαρδιογραφίας. Εφόσον ανιχνευθεί ο αποκλεισμός, δεν μπορεί πλέον να αναστραφεί, αναφέρονται, όμως, περιπτώσεις όπου ο αποκλεισμός δευτέρου βαθμού μετατράπηκε σε πρώτο μετά από χορήγηση δεξαμεθαζόνης (Saleeb et al., 1999).

Επίσης, εάν αναπτυχθεί εμβρυϊκός ύδρωπας μπορεί να χορηγηθεί δεξαμεθαζόνη, σαλβουταμόλη ή διγοξίνη, πάντα όμως λαμβάνοντας υπ' όψιν και τους πιθανούς κινδύνους για τη μητέρα. Προκειμένου να αποφευχθεί νέος καρδιακός αποκλεισμός του εμβρύου σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό, χορηγείται κατά ορισμένους ερευνητές IVIG μεταξύ 12ης και 24ης εβδομάδος κύησης (Hughes et al., 2004).

Ο νεογνικός ΣΕΛ εκδηλώνεται γρήγορα παρόμοια με τους ενήλικους μετά από έκθεση στον ήλιο ή σε υπεριώδη ακτινοβολία κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες της ζωής. Εξαφανίζεται δε ταχύτατα αυτομάτως εντός έξι μηνών. Θεραπευτικά μπορεί να χορηγηθούν στεροειδή τοπικά. Τηλαγγειεκτασίες μπορεί να επιμείνουν μέχρι και δύο χρόνια, σπάνια όμως παραμένουν ουλές (Neiman et al., 2000). Τέλος, άλλες σπανιότερες εκδηλώσεις του νεογνικού ΣΕΛ είναι παθολογικές τιμές των ηπατικών δοκιμασιών και θρομβοκυτταροπενία. Πρόκειται για παροδικές εκδηλώσεις οι οποίες μετά το πρώτο έτος υποστρέφουν.

Συμπέρασμα

Με την πρόοδο της διάγνωσης αλλά και της θεραπείας ασθενών με ΣΕΛ, η πρόγνωση βελτιώθηκε κατά τα τελευταία χρόνια. Έτσι, οι προοπτικές επιτυχούς έκβασης της εγκυμοσύνης είναι πλέον περισσότερο δυνατή σε σχέση με παλαιότερα. Παρά ταύτα εξακολουθεί να υπάρχει σημαντική νοσηρότητα τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Με την έγκαιρη συμβουλευτική προ της σύλληψης, με την προσεκτική και διαρκή παρακολούθηση της ασθενούς και με την καλή συνεργασία των ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων, επιτυγχάνεται το βέλτιστο περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Γενικά, κύησεις που επιπλέονται με ΣΕΛ εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο αυτόματων αποβολών, προεκλαμψίας, IUGR, εμβρυϊκού θανάτου και πρόωρου τοκετού. Ο βαθμός του κινδύνου για την εκδήλωση αυτών των επιπλοκών είναι συνισταμένη διαφόρων παραγόντων, όπως π.χ. η παρουσία ή όχι νεφρίτιδος του λύκου, υπέρτασης, αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, ενεργού νόσου κατά την κύηση.

Γυναίκες με ΣΕΛ, συνήθως, χρρίζουν αγωγής κατά την κύηση. Είναι πάρα πολύ σημαντική η σωστή θεραπευτική προσέγγιση προ και μετά την εγκυμοσύνη, έτσι ώστε να επιτευχθεί το βέλτιστο περιγεννητικό αποτέλεσμα. Μέχρι σήμερα τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιήθηκαν εκτεταμένα και με ασφάλεια κατά την κύηση. Επίσης, αρκετή εμπειρία υπάρχει και στη χορήγηση υδροξυχλωροκίνης και αζαθειοπρίνης κατά την κύηση. Στα φάρμακα αυτά δεν έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών, σε αντίθεση με τη μεθοτρεξάτη και την κυκλοφωσφαμίδη που αντεδεικνύονται κατά την κύηση (Πίνακας 3).

Επίσης, τα αντιθρομβωτικά φάρμακα βελτιώνουν το περιγεννητικό αποτέλεσμα, σε περιπτώσεις με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Πάντως, ακόμη δεν έχουν αποσαφηνιστεί τόσο οι δόσεις, όσο και το διάστημα χορήγησης της ασπιρίνης και ηπαρίνης. Τέλος, μία σπάνια κατάσταση εμφυζικού καρδιακού αποκλεισμού συσχετίστηκε με αντισώματα anti-Ro και anti-La στη μητέρα.

Systemic lupus erythematosus and pregnancy

Grammatikakis J., Salamalekis G., Evagelinakis N., Patsouras K., Kassanos D.

3rd Dept. of Obstetrics & Gynecology University of Athens, "Attikon" Hospital, Athens, Greece

Correspondence: Grammatikakis J.,
3rd Dept. of Obstetrics & Gynecology
University of Athens, "Attikon" Hospital
1 Rimini str. 12464 Athens, Greece
Tel.: +30 210-5832244, Fax: +30 210-5326447
E-mail: eteokris@otenet.gr

Summary

Women with systemic lupus erythematosus (SLE) face significant risks when embarking on a pregnancy, but attending a multidisciplinary clinic staffed by an experienced team can improve pregnancy outcome for women and their babies. Pregnancy in SLE should be planned and a management strategy should be agreed in full consultation with the patient, prior to conception. Pregnancy increases the likelihood of a lupus flare. It is not possible to predict when, or if, an individual patient will flare, al-

though flare is more likely if disease has been active within 6 months of conception. Worsening of proteinuria in pregnancy could herald a lupus flare, but the differential diagnosis also includes the physiological response to pregnancy and pre-eclampsia. Corticosteroids, hydroxychloroquine and azathioprine are safe to use in pregnancy, with no adverse fetal effects reported despite many years of experience with their use. Correct identification of patients with antiphospholipid syndrome is important because treatment of affected women during pregnancy can improve fetal and maternal outcome.

Key words: systemic lupus erythematosus; obstetric outcome; antiphospholipid syndrome

Βιβλιογραφία

- Boumpas, D.T., Austin, H.A., Vaughan, E.M. et al. (1993) Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 119,366-369.
- Branch, D.W. & Khamashta, M.A. (2003) Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet. Gynecol.* 101, 1333-1344.
- Branch, D.W., Peaceman, A.M., Druzin, M. et al. (2000) A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182,122-127.
- Brucato, A., Frassi, M., Franceschini, F. et al. (2001) Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthr. Rheum.* 44, 1832-1835.
- Buchanan, N.M., Toubi, E., Khamashta, M.A. et al. (1996) Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann. Rheum. Dis.* 55,486-488.
- Burkett, G. (1985) Lupus nephropathy and pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 28,310-323.
- Buyon, J.P., Hiebert, R., Copel, J. et al. (1998) Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 31,1658-1666.
- Buyon, J.P., Kalunian, K.C., Ramsey-Goldman, R. et al. (1999) Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus*, 8,677-684.
- Carmona, F., Font, J., Moga, I. et al. (2005) Class III-IV proliferative lupus nephritis and pregnancy: a study of 42 cases. *Am. J. Reprod. Immun.* 53,182-188.
- Chen, H.H., Lin, H.C., Yeh, J.C. et al. (2001) Renal biopsy in pregnancies complicated by undetermined renal disease. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 80,888-893.
- Clark, A.L., Branch, D.W., Silver, R.M. et al. (1999) Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome: outcomes with intravenous immunoglobulin therapy.

- Obstet. Gynecol. 93,437-441.
- Costedoat-Chalumeau, N., Amoura, Z., Duhaut, P. et al. (2003) Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthr. Rheum.* 48,3207-3211.
- Derksen, R.H., Khamashta, M.A. and Branch, D.W. (2004) Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthr. Rheum.* 50,1028-1039.
- Farquharson, R.G., Quenby, S. and Greaves, M. (2002) Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomised, controlled trial of treatment. *Obstet. Gynecol.* 100, 408-413.
- Germain, S. and Nelson-Piercy, C.(2006) Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus*, 15, 148-155.
- Gomez-Puerta, J.A., Martin, H., Amigo, M.C. et al.(2005) Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore)*, 84,225-230.
- Gordon, P., Khamashta, M.A., Rosenthal, E. et al. (2004) Anti-52 kDa Ro, anti-60 kDa Ro, and anti-La antibody profiles in neonatal lupus. *J. Rheumat.* 31,2480-2487.
- Gordon, P.A., Beedham, T., Khamashta, M.A. et al. (2004) Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Obstet. Gynaecol.* 6,80-87.
- Guballa, N., Sammaritano, L., Schwartzman, S. et al.(2000) Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthr. Rheum.* 43,550-556.
- Hughes, G. (2004) The eradication of congenital heart block. *Lupus*, 2004; 13,489.
- Hunt, B.J., Gattens, M., Khamashta, M. et al. (2003) Thromboprophylaxis with unmonitored intermediate-dose low molecular weight heparin in pregnancies with a previous arterial or venous thrombotic event. *Blood Coagul. Fibrin.* 14,735-739.
- Khamashta, M.A., Ruiz-Irastorza, G. and Hughes, G.R.V. (1997) Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 23,15-30.
- Kutteh, W.H.(1996) Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am. J. Obstet. Gynec.* 174,1584-1589.
- Levy, R.A., Vilela, V.S., Cataldo, M.J. et al.(2001) Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*, 10,401-404.
- Lima, F., Buchanan, N.M., Khamashta, M.A. et al. (1995) Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Sem. Arth. Rheum.* 25,184-192.
- Lima, F., Khamashta, M.A., Buchanan, N.M. et al. (1996) A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin. Exp. Rheum.* 14,131-136.
- Miyakis, S., Lockshin, M.D., Atsumi, T. et al. (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 4,295-306.
- Moroni, G. and Ponticelli, C. (2003) The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J. Nephrol.* 16,161-167.
- Neiman, A.R., Lee, L.A., Weston, W.L. et al.(2000) Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J. Ped.* 137,674-680.
- Oviasu, E., Hicks, J. and Cameron, J.S. (1991) The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus*, 1,19-25.
- Pattison, N.S., Chamley, L.W., Birdsall, M. et al. (2000) Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomised controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183,1008-1012.
- Petri, M. (1997) Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987 to 1996. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 23,1-13.
- Petri, M. (1998) Pregnancy in SLE. *Baillie're's Clin. Rheum.* 12,449-476.
- Rahman, P., Gladman, D.D. and Urowitz, M.B. (1998) Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J. Rheum.* 25,1526-1530.
- Rai, R., Cohen, H., Dave, M. et al. (1997) Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *B.M.J.* 314,253-257.
- Ruiz-Irastorza, G. and Khamashta, M.A. (2005) Management of thrombosis in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann. New York Acad. Scie.* 1051,606-612.
- Ruiz-Irastorza, G., Khamashta, M.A., Gordon, C. et al.(2004) Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arth. Rheum. (Arthritis Care and Research)* 51,78-82.
- Saleeb, S., Copel, J., Friedman, D. et al. (1999) Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthr. Rheum.* 42,2335-2345.
- Stone, S., Hunt, B.J., Khamashta, M.A. et al. (2005) Primary antiphospholipid syndrome in pregnancy: an analysis of outcome in a cohort of 33 women treated with a rigorous protocol. *J. Thromb. Haemost.* 3,243-245.
- Stone, S., Pijnenborg, R., Vercruysse, L. et al. (2006) The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome. *Placenta*, 27,457-467.
- Temprano, K.K., Bandlamudi, R. and Moore, T.L. (2005) Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Sem. Arthr. Rheum.* 35,112-121.