

# Κύηση στις ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Γαλανόπουλος Γ.Ν.<sup>1</sup>, Γαλάζιος Γ.<sup>2</sup>, Ρογγανάκη Β.Α.<sup>1</sup>, Κοντομανώλης Ε.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

<sup>2</sup>Πανεπιστημιακή Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Αλληλογραφία: Εμ. Κοντομανώλης

Κιν: 6977-367245

E-mail: mek-2@otenet.gr

## Περίληψη

Η ανασκόπηση αυτή ασχολείται με τα παρακάτω ερωτήματα που συναντάμε στην αντιμετώπιση των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ).

**I. Σχετίζονται οι κήσεις (στειρότητα, αριθμός των κήσεων) και ο θηλασμός με τον κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας;**

**II. Παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών της κύησης στις γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα;**

**III. Επηρεάζει η κύηση και η αμέσως μετά τον τοκετό περίοδος την ενεργότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας;**

Λέξεις κλειδιά: ρευματοειδής αρθρίτιδα, κύηση

## Εισαγωγή

Η ανασκόπηση αυτή ασχολείται με τα παρακάτω ερωτήματα που συναντάμε στην αντιμετώπιση των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ).

**I. Σχετίζονται οι κήσεις (στειρότητα, αριθμός των κήσεων) και ο θηλασμός με τον κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας;**

**II. Παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών της κύησης στις γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα;**

**III. Επηρεάζει η κύηση και η αμέσως μετά τον τοκετό περίοδος την ενεργότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας;**

Θα ασχοληθούμε επίσης συνοπτικά με την αιτιοπαθογένεια της συσχέτισης μεταξύ της κύησης και της ΡΑ.

**I. Σχετίζονται οι κήσεις (η στειρότητα ή ο αριθμός των κήσεων) και ο θηλασμός με τον κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας;**

Αναφέρθηκε ότι η πρόωμη εμμηναρχή και η καθυστερημένη εμμηνόπαυση σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ<sup>1</sup>. Η απουσία κήσεων στις γυναίκες σχετίστηκε επίσης με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ<sup>2</sup>. Οι Hazes και συν-1990, μελετώντας 135 νεαρής ηλικίας γυναίκες με ΡΑ που τις συνέ-

κριναν με 378 μάρτυρες με οστεοαρθρίτιδα ή επώδυνες καταστάσεις των μαλακών μορίων του μυοσκελετικού συστήματος, διαπίστωσαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ στις γυναίκες που είχαν κήσεις συγκριτικά με τις γυναίκες που δεν έμειναν ποτέ έγκυες (σχετικός κίνδυνος= 0,49). Οι ερευνητές διαπίστωσαν επίσης ότι ο κίνδυνος αυτός ήταν χαμηλότερος όσο μικρότερη ήταν η ηλικία της πρώτης κύησης καθώς και μη συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου αυτού και τη χορήγηση κορτικοστεροειδών (ΚΣ), την παρουσία HLA-DR4 (σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ) και το οικογενειακό ιστορικό ΡΑ<sup>3</sup>.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει επίσης το γεγονός ότι η περίοδος μετά τον πρώτο τοκετό (περίπου 9 μηνών) σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ<sup>4</sup>. Πιθανόν (χωρίς να έχει απόλυτα τεκμηριωθεί) αυτό να σχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων προλακτίνης που παρατηρείται μετά τους πρώτους τοκετούς και έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ και πιθανόν της έξαρσης της ΡΑ την μετά τον τοκετό περίοδο<sup>5,6,7,8</sup>.

Οι Brennan και συν-1994, σε μελέτη 187 γυναικών που εμφάνισαν ΡΑ στη διάρκεια του πρώτου έτους από τον τοκετό εξέτασαν το ρόλο του θηλασμού συγκρίνοντάς τες με 149 γυναίκες μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας από το γενικό πληθυσμό. Το ποσοστό του θηλασμού βρέθηκε υψηλότερο στις γυναίκες με τη ΡΑ (81% έναντι 50%, adjusted OR= 5,4). Ο κίνδυνος εμφάνισης ΡΑ ήταν χαμηλότερος στο θηλασμό μετά το δεύτερο τοκετό (OR= 2,0) και καθόλου μετά τον τρίτο ή τους επόμενους τοκετούς (OR= 0,6). Οι ερευνητές αναφέρουν επίσης ότι ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος στις γυναίκες με διαβρωτική αρθρική προσβολή καθώς και σε αυτές που ανιχνεύθηκε ρευματοειδής παράγοντας στον ορό τους<sup>6</sup>.

Οι Barrett και συν-2000, συγκρίνοντας την ενεργότητα της ΡΑ στη διάρκεια της κύησης και το πρώτο μετά τον τοκετό εξάμηνο 49 γυναικών με ΡΑ που δεν θήλασαν καθόλου με 38 γυναίκες με ΡΑ που θήλασαν για πρώτη φορά καθώς και ομάδα 50 παρόμοιων ασθενών που θήλασαν κατ' επανάληψη, αναφέρουν ότι ο θηλασμός σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο έξαρσης της ΡΑ το πρώτο εξάμηνο μετά τον τοκετό<sup>8</sup>.

Οι Silman και συν-1992, μελετώντας το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της έναρξης της ΡΑ και του πρώτου τοκετού 88 γυναικών με ΡΑ που συνέκριναν με 144 μάρτυρες γυναίκες διαπίστωσαν μείωση του κινδύνου έναρξης της νόσου στη διάρκεια της κύησης (adjusted OR= 0,30) αλλά σημαντική αύξηση το πρώτο τρίμηνο μετά τον τοκετό (OR= 5,6) που επέμενε μέχρι τους πρώτους

9 μήνες (OR= 2,6). Ο χαμηλός κίνδυνος έναρξης της νόσου στη διάρκεια της κύησης αφορούσε το σύνολο των κήσεων ενώ η αύξησή του μετά τον τοκετό περισσότερο την πρώτη κύηση<sup>5</sup>.

## II. Παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών της κύησης στις γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα;

Αναφέρθηκε αυξημένος, συγκριτικά με τις κήσεις των γυναικών από το γενικό πληθυσμό, κίνδυνος επιπλοκών στην κύηση των γυναικών με ΡΑ όπως προεκλαμψία ή υπέρταση της κύησης<sup>9,10</sup> όχι όμως από όλους τους ερευνητές<sup>11,12,13</sup>. Στις ασθενείς με ικανοποιητικά ελεγχόμενη ΡΑ η κύηση δεν συνοδεύτηκε από αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών της κύησης ή απώλειας εμβρύου συγκριτικά με τον κίνδυνο αυτόν στις κήσεις των γυναικών του γενικού πληθυσμού<sup>14,15</sup>. Στην περίπτωση όμως ενεργότητας της ΡΑ στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης ή/και χορήγησης ΚΣ αναφέρθηκε αυξημένος κίνδυνος πρόωρων τοκετών καθώς και γέννησης παιδιών με μικρότερο βάρος συγκριτικά με αυτό που αντιστοιχεί στη διάρκεια της κύησης<sup>16,17</sup>.

Αναφέρθηκε επίσης μικρή αύξηση του ποσοστού αυτόματων αποβολών<sup>18,19,11</sup> η οποία σχετίζεται με την ενεργότητα της ΡΑ καθώς και τη χορήγηση ΚΣ στη διάρκεια της κύησης<sup>20</sup>. Πιθανολογήθηκαν μια σειρά μηχανισμοί σχετικά με την ενεργότητα της ΡΑ στη διάρκεια της κύησης με το χαμηλό βάρος γέννησης του νεογνού, όπως:

1. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που σχετίζεται με μη φυσιολογική ανάπτυξη του πλακούντα η οποία ενοχοποιείται και για εμφάνιση υπέρτασης της κύησης<sup>21,22,23</sup>.

2. Στον πλακούντα το ένζυμο 11β- υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση αδρανοποιεί την κορτιζόλη της μητρικής κυκλοφορίας. Φαίνεται ότι τα χαμηλά επίπεδα του ενζύμου (από τη δράση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών που σχετίζονται με τη ΡΑ όπως του TNFα, της IL-6 και της IL-1β<sup>24</sup>), οδηγούν σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα της μητέρας σχετίζονται στο χαμηλό βάρος γέννησης<sup>25</sup>. Η πρεδνιζολόνη ασκεί έμμεση αρνητική δράση στο βάρος σώματος του νεογνού, μειώνοντας ουσιαστικά τη διάρκεια της κυοφορίας<sup>26</sup>. Παραθέτουμε αμέσως παρακάτω τα αποτελέσματα αριθμού προσφάτων μελετών που ασχοληθήκαν με την πιθανή εμφάνιση επιπλοκών της κύησης σε γυναίκες με ΡΑ.

- Οι Bowden και συν-2001, σε μελέτη 133 γυναικών με ΡΑ ή αδιαφοροποίητη φλεγμονώδη πολυαρθρίτιδα που τις συνέκριναν με 177 παρόμοιας

ηλικίας γυναίκες που παρακολούθησαν από το τελευταίο διάστημα της κύησης και στη διάρκεια του οκταμήνου μετά τον τοκετό διαπίστωσαν, μετά την εκτίμηση της επίδρασης μιας σειράς συγγυτικών παραγόντων, ότι οι πρώτες γέννησαν παιδιά μικρότερου σωματικού βάρους (μέση τιμή 3,3 kg  $\pm$  0,5 compared to 3,5 kg  $\pm$  0,4,  $p = 0,004$ ) ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά σχετικά με την περιμέτρο του κεφαλιού τους. Επίσης, οι γυναίκες που η αρθρίτιδά τους βρισκόταν σε ύφεση συγκριτικά με αυτές που εμφάνιζαν ενεργό αρθρίτιδα γέννησαν παιδιά με μεγαλύτερο σωματικό βάρος (μέση τιμή 3,5 kg  $\pm$  0,5 έναντι 3,3 kg  $\pm$  0,5,  $p = 0,04$ )<sup>17</sup>.

- Οι de Man και συν-2009, μελετώντας αναδρομικά τα δεδομένα 152 εγκύων γυναικών με ικανοποιητικά αντιμετωπιζόμενη PA δεν διαπίστωσαν διαφορά σχετικά με το βάρος γέννησης καθώς και το βάρος γέννησης που αντιστοιχούσε στην ηλικία της κύησης συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Σε στατιστική αξιολόγηση με πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση διαπίστωσαν ότι η χορήγηση ΚΣ σχετιζόταν με χαμηλότερο βάρος γέννησης ( $P = 0,025$ ) καθώς και με την πιθανότητα πρόωρων τοκετών (<37 εβδομάδων,  $P = 0,004$ )<sup>20</sup>.

- Οι Jorgensen και συν-2010, σε μελέτη 7017 γυναικών και 3041 ανδρών με PA που νοσηλεύτηκαν την περίοδο 1977-2004 αναφέρουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της PA σχετιζόταν με το ιστορικό υπέρτασης ( $RR = 1,70$ ) ή υπέρτασης στη διάρκεια της κύησης ( $RR = 1,49$ ) καθώς και την προεκλαμψία ( $RR = 1,42$ ). Οι ερευνητές διαπίστωσαν επίσης ότι η μη κύηση καθώς και το ιστορικό αποβολών δεν σχετιζόταν με τον κίνδυνο εμφάνισης PA. Συγκριτικά όμως με τις γυναίκες με έναν τοκετό οι γυναίκες με δύο ή τρεις τοκετούς εμφάνιζαν χαμηλότερο κίνδυνο ( $RR = 0,84$  και  $0,83$ , αντίστοιχα)<sup>26</sup>.

- Οι Lin και συν-2010, συγκρίνοντας τα δεδομένα 1912 μητέρων με PA με αυτά 9560 μητέρων από το γενικό πληθυσμό αναφέρουν αύξηση σχετικά με τη γέννηση νεογνών με χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση, χαμηλό βάρος γέννησης ως προς την ηλικία της κύησης, προεκλαμψία και τοκετό με καισαρική τομή (adjusted odds 1,47, 1,20, 2,2 και 1,19, αντίστοιχα)<sup>27</sup>.

### III. Επηρεάζει η κύηση και η αμέσως μετά τον τοκετό περίοδος την ενεργότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας;

Σε ποσοστό περίπου 50%-89% των γυναικών με PA η ενεργότητα της νόσου μειώνεται στη διάρκεια της κύησης<sup>28,29,5,30</sup>. Η βελτίωση αυτή παρατηρείται από το πρώτο τρίμηνο και διαρκεί λίγες εβδομάδες

ή μήνες μετά τον τοκετό<sup>31</sup>. Η διάρκεια της PA, η λειτουργική ικανότητα των ασθενών καθώς και η ανίχνευση ρευματοειδούς παράγοντα δεν φαίνεται να επηρεάζει την πορεία της νόσου στη διάρκεια της κύησης<sup>31</sup>. Το ποσοστό όμως πλήρους ύφεσης δεν φαίνεται να είναι υψηλό. Οι Barrett και συν-1999 μελετώντας προδρομικά 140 εγκύους με PA που παρακολούθησαν από το τελευταίο τρίμηνο της κύησης και τον πρώτο και έκτο μήνα μετά τον τοκετό αναφέρουν πλήρη ύφεση της νόσου σε ποσοστό μόνον 16%<sup>32</sup>.

### Η δραστηριότητα της PA και στην αμέσως μετά τον τοκετό περίοδο

Οι Camacho και συν-2010, σε 631 γυναίκες με φλεγμονώδη πολυαρθρίτιδα με έναρξη πριν την ηλικία των 48 ετών (μέση περίοδος παρακολούθησης 7 έτη) διαπίστωσαν την έναρξη της νόσου σε 72 από αυτές<sup>33</sup>.

### Αιτιοπαθογένεια της σχέσης μεταξύ της κύησης και της ενεργότητας ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Στη συσχέτιση μεταξύ της ενεργότητας πιθανολογήθηκε ο ρόλος μιας σειράς παραγόντων όπως των ορμονών και των προφλεγμονωδών (ενισχύουν τη φλεγμονή) κυτταροκινών, της γαλακτοκοζυλίωσης της ανοσοσφαιρίνης G καθώς και του μικροχαιμερισμού.

1. Η αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων στη διάρκεια της κύησης αυξάνει τη σύνθεση του συμπληρώματος από το ήπαρ, μειώνει τη δραστηριότητα των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων, αυξάνει τα επίπεδα του υποδοχέα του διαλυτού παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (Tumor Necrosis Factor alpha: TNF $\alpha$ ) καθώς και τα επίπεδα του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1, κυτταροκινών με ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην έναρξη και διαιώνιση της φλεγμονώδους διαδικασίας στη PA<sup>34,35,36,37,38,39</sup>. Τα παραπάνω σχετίζονται με την υποχώρηση της ενεργότητας της PA στη διάρκεια της κύησης. Αναφέρθηκε επίσης ότι τα υψηλά επίπεδα της ιντερλευκίνης-640 και των οιστρογόνων<sup>41</sup> καθώς και της προλακτίνης<sup>42</sup> αυξάνουν τη γλυκοζυλίωση της ανοσοσφαιρίνης G (μέσα από την αύξηση της δραστηριότητας γλυκοζυτρανσφερασών και άλλων ισοενζύμων) που όπως θα αναφερθεί παρακάτω σχετίζεται με καταστολή της ενεργότητας της PA.

2. Η γαλακτοζυλίωση της ανοσοσφαιρίνης G (IgG) σχετίστηκε με μείωση της ενεργότητας της PA στη διάρκεια της κύησης<sup>43,44,45</sup>. Η μη γαλακτοζυλιωμέ-

νη IgG σχετίστηκε με την ευόδωση της φλεγμονώδους διαδικασίας. Αναφέρθηκε σύνδεση του ρευματοειδούς παράγοντα με το μόριό της<sup>46,41</sup> καθώς και συμμετοχή του στην ενεργοποίηση του συμπλέγματος του συμπληρώματος μέσα από τη σύνδεσή του με τη λεκτίνη που συνδέεται με μαννόζη [mannose-binding lectin (MBL)]<sup>47</sup>. Οι μελέτες αναφορικά με τα επίπεδα προλακτίνης στην PA δεν αποδεικνύουν πάντοτε αυξημένους τίτλους της προλακτίνης<sup>53</sup>. Η συχνότητα εμφάνισης και ενεργότητας της PA στην εγκυμοσύνη και στη λοχεία διαφέρει από ομάδα σε ομάδα και οφείλεται στις ορμονικές διακυμάνσεις των ασθενών-εγκύων<sup>54</sup>.

Οι van de Geijn και συν-2009, μελετώντας 148 ασθενείς εγκύους με PA και 32 υγιείς μάρτυρες στη διάρκεια της κύησης και μετά τον τοκετό διαπίστωσαν αύξηση των επιπέδων γλυκοζυλίωσης των IgG1 και IgG2, σε ασθενείς και μάρτυρες που σχετίζονταν με τη βελτίωση της ενεργότητας της PA στη διάρκεια της κύησης και το μικρότερο κίνδυνο εξάρσεων της στην μετά τον τοκετό χρονική περίοδο<sup>43</sup>.

Οι van de Geijn και συν-2011, σε μελέτη 216 ασθενών με PA και 31 υγιών μαρτύρων που μελέτησαν πριν, στη διάρκεια και μετά την κύηση δεν διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ των γονοτύπων της mannose-binding lectin (MBL) και της δραστηριότητας της PA, την εξέλιξη της κύησης καθώς και με τη γλυκοζυλίωση της IgG στη διάρκεια της νόσου και στην μετά τον τοκετό περίοδο<sup>48</sup>.

3. Ο μικροχειμερισμός (η διέλευση κατά την κύηση μητρικών κυττάρων από την κυκλοφορία του εμβρύου στην κυκλοφορία της μητέρας) σχετίστηκε με τη βελτίωση της PA στη διάρκεια της κύησης και την αμέσως μετά από αυτήν χρονική περίοδο<sup>49</sup>. Ο μικροχειμερισμός πιθανόν να έχει ευνοϊκή (μέσα από την ευόδωση της διόρθωσης της ιστικής βλάβης) ή μη ευνοϊκή επίδραση (λόγω του ότι η παρουσία των εμβρυϊκών κυττάρων στην κυκλοφορία της μητέρας πιθανόν να πυροδοτήσει την ενεργοποίηση ανοσιακών μηχανισμών που στρέφονται εναντίον τους) σχετικά με τη δραστηριότητα της PA στη διάρκεια της κύησης.

Ο μικροχειμερισμός των αλληλίων του HLA που σχετίζονται με την εμφάνιση PA, βρέθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό στις γυναίκες με PA συγκριτικά με τις γυναίκες χωρίς PA. Επίσης αναφέρθηκαν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του DNA του εμβρύου στην κυκλοφορία της μητέρας με τη χαμηλότερη ενεργότητα της PA στη διάρκεια της κύησης<sup>34</sup>.

Αναφέρθηκε συσχέτιση μεταξύ της βελτίωσης των συμπτωμάτων της PA στη διάρκεια της κύησης και της διαφοράς του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμ-

βατότητας (HLA) μεταξύ του εμβρύου και της μητέρας<sup>50</sup>, όχι όμως από όλους τους ερευνητές<sup>51</sup>. Αυτό έχει να κάνει μάλλον με την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά των αντιγόνων του HLA κατηγορίας II ή την επαγωγή (ενεργοποίηση) ανοσοκατασταλτικών μηχανισμών. Οι Nelson και συν-1993, σε 57 κήσεις 41 γυναικών με PA με τη χρήση ορολογικών και DNA τεχνικών διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ της διαφοράς των HLA- DRB1, DQA, και DQB μεταξύ του εμβρύου και της μητέρας (στο 76% των κήσεων στις οποίες η PA βρισκόνταν σε ύφεση συγκριτικά με το 25%, odds ratio= 9,7, P= 0,003)<sup>50</sup>. Οι Brennan και συν-2000, μελετώντας κήσεις γυναικών με φλεγμονώδη πολυαρθρίτιδα δεν κατέληξαν σε ανάλογα συμπεράσματα. Δεν διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ της διαφοράς των HLA- DRB1, DQA, και DQA1 μεταξύ του εμβρύου και της μητέρας και της ύφεσης της PA στη διάρκεια της κύησης (remission ratio 0,7 για τα αλληλία DRB 1, 1,2 για τα αλληλία DQA και 0,8 για τα αλληλία DQA1)<sup>51</sup>.

## Pregnancy in patients with rheumatoid arthritis

Galanopoulos G.N.<sup>1</sup>, Galazios G.<sup>2</sup>, Rogganaki B.A.<sup>1</sup>, Kontomanolis E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Outpatient Department of Rheumatology of University General Hospital of Alexandroupolis, Greece

<sup>2</sup>University Obstetric and Gynaecology Department of University General Hospital of Alexandroupolis, Greece

Correspondence: Em. Kontomanolis

Mob.: +30 6977-367245

E-mail: mek-2@otenet.gr

### Summary

We attempt, based on the information of the literature, to answer to the follow important in the clinical practice questions.

I. Have been observed any relationship between the pregnancy (the infertility or the number of pregnancies) and the appearance of the rheumatoid arthritis?

II. Have been observed any increase of the risk of complications of the pregnancies in patients with rheumatoid arthritis?

III. Have been observed any effect of the pregnancy and the postpartum period on the activity of the rheumatoid arthritis?

*Key words:* rheumatoid arthritis, pregnancy

**Βιβλιογραφία**

1. Deighton CM, Sykes H, Walker DJ. Rheumatoid arthritis, HLA identity, and age at menarche. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:322.
2. Silman AJ. Parity status and the development of rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28:228.
3. Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, et al. Pregnancy and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1770.
4. OKA M. Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1953; 12:227.
5. Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:152.
6. Brennan P, Silman A. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:808.
7. Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G, et al. Excessive and dysregulated secretion of prolactin in rheumatoid arthritis: immunopathogenetic and therapeutic implications. *Br J Rheumatol* 1993; 32:445.
8. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1010.
9. Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgens LM, Baste V. Obstetrical and neonatal outcome in pregnant patients with rheumatic disease. *Scand J Rheumatol Suppl* 1998;107:109–112.
10. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:899–907.
11. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. *Matern Child Health J* 2006;10:361–366.
12. Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, Silman AJ. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *J Rheumatol* 2001;28:355–359.
13. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Association of rheumatologic disease with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1190–1193.
14. Morris WI. Pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1969; 9:136.
15. Ostensen M, Husby G. A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983; 26:1155.
16. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3196.
17. Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, Silman AJ. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *J Rheumatol* 2001; 28:355.
18. Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgens LM, Baste V. Pregnancy complications and delivery practice in women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:490–495.
19. Steen VD, Medsger TA Jr. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999;42:763–768.
20. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3196–3206.
21. Jaddoe VW, Witteman JC. Hypotheses on the fetal origins of adult diseases: contributions of epidemiological studies. *Eur J Epidemiol* 2006;21:91–102.
22. Wong M, Toh L, Wilson A, Rowley K, et al. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum* 2003;48:81–89.
23. Torry DS, Hinrichs M, Torry RJ. Determinants of placental vascularity. *Am J Reprod Immunol* 2004;51:257–268.
24. Kossintseva I, Wong S, Johnstone E, et al. Proinflammatory cytokines inhibit human placental 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity through Ca2 and cAMP pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E282–288.
25. Seckl JR. Glucocorticoid programming of the fetus: adult phenotypes and molecular mechanisms. *Mol Cell Endocrinol* 2001;185:61–71.
26. Jorgensen KT, Pedersen BV, Jacobsen S, et al. National cohort study of reproductive risk factors for rheumatoid arthritis in Denmark: a role for hyperemesis, gestational hypertension and pre-eclampsia? *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):358–363.
27. Lin HC, Chen SF, Lin HC, Chen YH. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):715–717.
28. Hench, PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrosis and intermittent hydrarthrosis. *Mayo Clin Proc* 1938; 13:161.
29. Perselin, RH. The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1977; 27:922
30. Ostensen M. The influence of pregnancy on blood parameters in patients with rheumatic disease. *Scand J Rheumatol* 1984; 13:203.
31. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:195.
32. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1219.
33. Camacho EM, Farragher TM, Lunt M, et al. The relationship between post-onset pregnancy and functional outcome in women with recent onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1834–1837.
34. Nelson JL. Maternal-fetal immunology and autoimmune disease: is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? *Arthritis Rheum* 1996; 39:191.
35. Da Silva JA, Spector TD. The role of pregnancy in the course and aetiology of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1992; 11:189.

36. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14:353.
37. Johnson U, Gustavii B. Complement components in normal pregnancy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C* 1987; 95:97.
38. Branch DW. Physiologic adaptations of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28:120.
39. Ostensen M, Förger F, Nelson JL, et al. Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:839.
40. Van Dijk W, Mackiewicz A: Interleukin-6-type cytokine-induced changes in acute phase protein glycosylation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1995, 762:319-330.
41. Axford JS. Glycosylation and rheumatic disease. *Biochimica et biophysica acta* 1999, 1455:219-229.
42. Bond A, Ratkay LG, Waterfield JD, Hay FC. Post-partum flare in MRL-lpr/lpr mice is associated with a parallel increase of acetylglucosamine on serum IgG. *British journal of rheumatology* 1997, 36:174-177.
43. van de Geijn FE, Wuhler M, Selman MH, et al. Immunoglobulin G galactosylation and sialylation are associated with pregnancy-induced improvement of rheumatoid arthritis and the postpartum flare: results from a large prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R193.
44. Alavi A, Arden N, Spector TD, Axford JS. Immunoglobulin G glycosylation and clinical outcome in rheumatoid arthritis during pregnancy. *J Rheumatol* 2000, 27:1379-1385.
45. Rook GA, Steele J, Brealey R, Whyte A, et al. Changes in IgG glycoform levels are associated with remission of arthritis during pregnancy. *Journal of autoimmunity* 1991, 4:779-794.
46. Imafuku Y, Yoshida H, Yamada Y. Reactivity of agalactosyl IgG with rheumatoid factor. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2003, 334:217-223.
47. Malhotra R, Wormald MR, Rudd PM, et al. Glycosylation changes of IgG associated with rheumatoid arthritis can activate complement via the mannose-binding protein. *Nat Med* 1995, 1:237-243.
48. van de Geijn FE, de Man YA, Wuhler M, et al. Mannose-binding lectin does not explain the course and outcome of pregnancy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011 Jan 31;13(1):R10.
49. Adams Waldorf KM, Nelson JL. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunol Invest* 2008;37:631-644.
50. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, et al. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1993; 329:466.
51. Brennan P, Barrett J, Fiddler M, et al. Maternal-fetal HLA incompatibility and the course of inflammatory arthritis during pregnancy. *J Rheumatol* 2000; 27:2843.
52. Yael A. de Man, Johanna M.W.Hazes, Hugo van der Heide, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight. *Arthritis&Rheumatism* 2009; 60:3196-3206.
53. Chuang E, Molitch ME. Prolactin and autoimmune diseases in humans. *Acta Bio Medica* 2007; 78: 255-261.
54. Kanik KS, Wilder RL. Hormonal alterations in rheumatoid arthritis, including the effects of pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:805-823.

---

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 20/05/2011 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 02/03/2012