

# Ρευματοειδής αρθρίτιδα και εγκυμοσύνη

Θανασάς Κ. Ιωάννης, Κώρης Γεώργιος

Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τριτάλων

Αλληλογραφία: Ιωάννης Κ. Θανασάς

Επιμελητής Β' Μαιευτικής & Γυναικολογίας, Συννοικισμός Αγίας Τριάδας 3, 42100 Τρίκαλα

Τηλ.: 2431029103 / 6944766469

E - Mail: thanasasg@hotmail.com

## Περίληψη

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα αποτελεί μία χρόνια αυτοάνοση γενικευμένη διαταραχή του συνεκτικού ιστού που προσβάλλει κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα αν και έχει σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών, ωστόσο δε φαίνεται να επηρεάζει την φυσιολογική εξέλιξη της εγκυμοσύνης και του τοκετού. Η κλινική διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνήθως δεν είναι εύκολη. Η πρόωμη αναγνώριση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη νόσο και η σωστή εφαρμογή της σύγχρονης εξελιγμένης τεχνολογίας επιτρέπουν σήμερα την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση εφαρμογή των πλέον κατάλληλων σύγχρονων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Η συντηρητική θεραπεία φαίνεται να αποτελεί την καλύτερη και ασφαλέστερη μέθοδο αντιμετώπισης και πρόληψης των σοβαρών επιπλοκών της νόσου. Στην παρούσα εργασία επιχειρείται με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών μια σύντομη ανασκόπηση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στην εγκυμοσύνη, αναφορικά κυρίως με τη διάγνωση, την επίδραση της κύησης στη νόσο, την επίδραση της νόσου στην κύηση και τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών.

Λέξεις κλειδιά: αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, εγκυμοσύνη, διάγνωση, αντιμετώπιση

## Εισαγωγή

Τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα είναι συχνά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ένα πολύπλοκο δίκτυο από κύτταρα και χυμικές ουσίες, του οποίου ο ρόλος είναι να προστατεύει τον οργανισμό και να αντιμετωπίζει τις διάφορες λοιμώξεις που είναι δυνατόν να προκληθούν από βακτήρια, ιούς και άλλους μικροοργανισμούς.

Τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα αποτελούν μια ομάδα παθήσεων στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται λανθασμένα εναντίον του ίδιου του οργανισμού στοχεύοντας στα κύτταρα, στους ιστούς και στα όργανά του (οργανοειδικά και συστηματικά νοσήματα).<sup>1</sup> Η εγκυμοσύνη είναι δυνατόν να επηρεάσει πολλά από τα νοσήματα αυτά,

ενώ ορισμένα μπορούν να επιδράσουν δυσμενώς και να επηρεάσουν την ομαλή εξέλιξη της κύησης. Η αλληλοεπίδραση αυτή μεταξύ της κύησης και των νοσημάτων του κολλαγόνου είναι αποτέλεσμα κυρίως των ανοσολογικών μεταβολών που προκαλούνται στη διάρκεια μιας φυσιολογικά εξελισσόμενης εγκυμοσύνης και του ανοσολογικού προφίλ αυτών των παθήσεων. Οι συνηθέστερες συστηματικές διαταραχές του συννεκτικού ιστού που επιπλέκονται με την εγκυμοσύνη και είναι δυνατόν να επηρεάζουν ή/και να επηρεάζονται από αυτή είναι ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ), η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ), η σκληροδερμία, και σπανιότερα, οι οροαρνητικές σπονδυλοαρθρίτιδες και διάφορες αγγειίτιδες.<sup>2,3</sup>

### Ρευματοειδής αρθρίτιδα κατά την κύηση

Η ΡΑ ανήκει στην κατηγορία των αυτοάνοσων νοσημάτων με κύριο γνώρισμα την φλεγμονή στις αρθρώσεις η οποία φαίνεται να ξεκινάει από τον αρθρικό υμένα. Είναι μια χρόνια αυτοάνοση διαταραχή στην οποία είναι δυνατόν να μεσολαβούν μεγάλα διαστήματα χωρίς συμπτώματα και χρονικές περιόδους με ενδιάμεσες κρίσεις (εξάρσεις και υφέσεις). Εκτός από την συμμετρική φλεγμονώδη αθροϋμενίτιδα μπορεί να προσβάλλει και άλλα όργανα του σώματος (εξωαρθρικά), για αυτό καλείται και συστηματική νόσος. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου υπολογίζεται ότι αφορά περίπου στο 1% - 2% του γενικού πληθυσμού με μια τάση συνεχόμενης αύξησης του ποσοστού τα τελευταία χρόνια. Προσβάλλει τις γυναίκες τρεις φορές περίπου συχνότερα από τους άνδρες και συνήθως εκδηλώνεται μεταξύ του 20ου και του 50ου έτους της ηλικίας.<sup>4-6</sup> Στην εγκυμοσύνη η συχνότητα εμφάνισης της ΡΑ υπολογίζεται ότι αφορά σε 1/1000 έως 1/2000 του συνόλου των κύησεων.<sup>7</sup>

### Διάγνωση

Η διάγνωση της ΡΑ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με βάση μόνο τα κλινικά ευρήματα δεν είναι εύκολη. Η κλινικοεργαστηριακή εικόνα της νόσου είναι ασαφής (πίνακας 1). Συμπτώματα, όπως είναι η εύκολη κόπωση, η αδυναμία, η γενικευμένη δυσκαμψία και οι μυαλγίες πριν από την εκδήλωση της διόγκωσης των αρθρώσεων αποτελούν τα κύρια χαρακτηριστικά κλινικά γνωρίσματα της νόσου. Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν αναιμία, ήπια λευκοκυττάρωση, αυξημένη ταχύτητα

#### Πίνακας 1. Κλινικοεργαστηριακά γνωρίσματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

- αδυναμία
- εύκολη κόπωση
- γενικευμένη δυσκαμψία
- μυαλγίες
- διόγκωση των αρθρώσεων
- αναιμία
- ήπια λευκοκυττάρωση
- αυξημένη ΤΚΕ
- παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα
- ανίχνευση αντιπυρηνικών αντισωμάτων

τα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) και στην πλειονότητα των περιπτώσεων την παρουσία τίτλων του ρευματοειδούς παράγοντα. Τα αντιπυρηνικά αντισώματα ανιχνεύονται συχνά σε ασθενείς με ΡΑ, αν και οι τίτλοι τους είναι συνήθως χαμηλοί σε σύγκριση με αυτούς που ανιχνεύονται στον ΣΕΛ.<sup>8</sup>

### Αλληλοεπίδραση της νόσου με την κύηση

Μια διαφορετική πορεία φαίνεται να έχει η ρευματοειδής αρθρίτιδα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κυρίως στη λοχεία. Οι σημαντικές μεταβολές που προκαλεί η εγκυμοσύνη στο ανοσοποιητικό σύστημα έχουν σαν αποτέλεσμα τη θετική της επίδραση στην πορεία της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, με μεγάλες προοπτικές μελέτες του πρόσφατου παρελθόντος αναδεικνύεται μια αισθητή βελτίωση της νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης, και ιδιαίτερα στο πρώτο τρίμηνο που ανέρχεται σε ποσοστό μέχρι και 95% (75% - 96%) των περιπτώσεων. Αντίθετα, ο κίνδυνος υποτροπών φαίνεται να αυξάνεται σημαντικά κατά την μετά τη γέννηση περίοδο (από 6 εβδομάδες έως και 6 μήνες).<sup>9,10</sup> Οι διάφορες θεωρίες που ερμηνεύουν τη διαφοροποίηση της νόσου στην εγκυμοσύνη εστιάζονται κυρίως στην ενδογενή παραγωγή ορμονών οι οποίες επηρεάζουν τον μηχανισμό των κυτταροκινών. Πιο συγκεκριμένα, η κύηση επεμβαίνει άμεσα στον μηχανισμό cell-mediated ανοσοποίησης καθώς και στην ύφεση των T1 λεμφοκυττάρων τα οποία είναι κυρίως υπεύθυνα για τη ΡΑ. Δηλαδή, έχουμε καταστολή των δραστικών λειτουργιών των T1 κυττάρων και στροφή προς απάντηση των T2 κυττάρων. Επίσης, στην εγκυμοσύνη η ύφεση των συμπτωμάτων οφείλεται στη μειωμένη δράση των πυρηνικών πολυμορφικών ουδετερόφιλων στο αρθρικό υγρό λόγω

**Πίνακας 2. Φάρμακα για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στη κύηση.**

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ FDA
Κορτικοστεροειδή	OXI	B
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη	OXI	B
Σουλφασαλαζίνη	OXI	B
Χλωροκίνη	NAI	C
Αζαθειοπρίνη	NAI	D
6 - μερκαπτοπουρίνη	NAI	D
Μεθοτρεξάτη	NAI	X
Λεφλουνομίδη	NAI	X
Anti - TNF φάρμακα	OXI	B

της άλφα - φετοπρωτεΐνης, η δράση της οποίας φαίνεται να μειώνει τους δείκτες φλεγμονής. Ακόμη, άλλες μελέτες έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παράγονται αλλοαντισώματα κατά των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας HLA - DR της μητέρας. Τα αντισώματα αυτά μπλοκάρουν τη λειτουργία των HLA - DR αντιγόνων και καταστέλλουν την νόσο.<sup>11-13</sup> Η υποτροπή της νόσου στην κατά τη μετά τη γέννηση περίοδο οφείλεται πιθανότατα στη μείωση των επιπέδων των αντιφλεγμονωδών στεροειδών, στην αύξηση της προλακτίνης, στην αλλαγή του νευροενδοκρινικού άξονα καθώς και στην επιστροφή της υπεροχής των T1 κυττάρων.<sup>14,15</sup> Αν και γενικότερα η νόσος δε φαίνεται να επηρεάζει την φυσιολογική εξέλιξη της εγκυμοσύνης και του τοκετού, αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία περιπτώσεις που σχετίζουν τη ΡΑ με υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης προεκλαμψίας, γέννησης χαμηλού βάρους νεογνών, προωρότητας και αυξημένων ποσοστών καισαρικής τομής.<sup>16,17</sup> Παρόμοια, η ΡΑ δε φαίνεται να εμπλέκεται άμεσα στη γονιμότητα των πασχόντων γυναικών. Παρόλα αυτά όμως, έχουν καταγραφεί στη βιβλιογραφία χαμηλότερα ποσοστά γεννήσεων σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα των γυναικών συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό.<sup>18</sup>

### Αντιμετώπιση

Στις βασικές αρχές αντιμετώπισης της νόσου περιλαμβάνονται η συστηματική παρακολούθηση της εγκύου, η συνεχής εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου, η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής και η επιλογή του καταλληλότερου χρόνου και τρόπου του τοκετού. Η αντιμετώπιση πιθανής έξαρσης της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι κυρίως φαρμακευτική. Σήμερα υπάρχουν αρκετές κατηγορίες διαθέσιμων φαρμάκων, όπως φαίνονται

και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2). Τα αμιγώς αναλγητικά, τα γλυκοκορτικοστεροειδή, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και τα τροποποιημένα φάρμακα μαζί με τις βιολογικές θεραπείες έχουν θέση στη σύγχρονη θεραπευτική φαρέτρα της νόσου.<sup>19</sup> Το πιο διαδεδομένο φαρμακευτικό σχήμα είναι η χορήγηση χαμηλών δόσεων κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνη σε δόση 5 mg ημερησίως από το στόμα, με μέγιστη δόση τα 20mg) και ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ασπιρίνη σε δόση 3 gr/24ωρο), η χορήγηση της οποίας θα πρέπει να διακόπτεται μετά τη συμπλήρωση της 32ης εβδομάδας της κύησης.<sup>20</sup> Τα κορτικοστεροειδή θεωρούνται αρκετά ασφαλή στην εγκυμοσύνη φάρμακα και συμπεριλαμβάνονται στην κατηγορία Β σύμφωνα με την κατάταξη του Εθνικού Ιδρύματος Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Administration Drugs - FDA). Η αρτηριακή υπέρταση, το οίδημα, ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης, η οστεοπόρωση, η πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων, η έκλυση πρόωρου τοκετού, και η υποπλασία των επινεφριδίων, η πρόωρη ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου και τα χαμηλού βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης νεογνά αποτελούν επιπλοκές που αφορούν στην επίδραση των κορτικοστεροειδών στη μητέρα και το έμβryo, αντίστοιχα.<sup>21</sup> Παρόμοια, η ασφάλεια των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στην εγκυμοσύνη είναι αποδεδειγμένη (κατηγορία Β). Παρόλα αυτά όμως, η παράταση της εγκυμοσύνης και του τοκετού, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας στη διάρκεια της κύησης και στη λοχεία, ο κίνδυνος πρόκλησης αναιμίας στην έγκυο, αλλά και το ολιγάμνιο και ο αυξημένος κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας στο έμβryo καθιστούν τη χρήση τους προσεκτική στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>22</sup> Επιπλέον, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα θα πρέπει να διακόπτονται πριν από την 32η

εβδομάδα της κύησης για την αποφυγή του κινδύνου πρόωρης σύγκλισης του αρτηριακού πόρου και την πρόκληση πνευμονικής υπέρτασης στο νεογνό.<sup>23</sup>

Τα τροποποιημένα φάρμακα τα οποία αποτελούν το θεμέλιο λίθο στην αντιμετώπιση της ΡΑ συνήθως δε χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία, αλλά σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες φαρμάκων. Η σουλφασαλαζίνη (κατηγορία Β), αν και έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση κάποιων δυσμορφιών στο έμβρυο θεωρείται φάρμακο αρκετά ασφαλές στην εγκυμοσύνη. Η χορήγησή της όμως πρέπει να διακόπτεται στο τέλος της κύησης, καθόσον έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο νεογνικού ίκτερου.<sup>24</sup> Η τοξικότητα των ανθελονοσιακών φαρμάκων (υδροξυχλωροκίνη) στο έμβρυο είναι δοσοεξαρτώμενη. Αν και η χορήγησή τους κατά τον παρελθόν στις έγκυες έχει συσχετισθεί με ορισμένα περιστατικά κώφωσης, διανοητικής καθυστέρησης και βλαβών στον αμφιβληστροειδή θεωρούνται σήμερα φάρμακα σχετικά ασφαλή στην εγκυμοσύνη (κατηγορία C).<sup>25,26</sup> Αντίθετα, η χορήγηση της αζαθειοπρίνης (κατηγορία D), όπως και του ενεργού της μεταβολίτη, της 6 - μερκαπτοπουρίνης (κατηγορία D) θα πρέπει να αποφεύγεται στην εγκυμοσύνη.<sup>27</sup> Παρόμοια, η μεθοτρεξάτη και η λεφλουνομίδη (κατηγορία X) έχουν τερατογόνο δράση στο έμβρυο και η χορήγησή τους στις έγκυες πρέπει να αντενδείκνυται αυστηρά. Πειραματικές και κλινικές μελέτες αναφέρουν σαφή κίνδυνο για το έμβρυο, ανεξάρτητα από το οποιοδήποτε όφελος για την ασθενή.<sup>28,29</sup> Σήμερα, η τοξικότητά τους τα καθιστά χρήσιμα κυρίως στην αντιμετώπιση γυναικών με βαριάς μορφής ΡΑ οι οποίες μακροπρόθεσμα και μελλοντικά επιθυμούν την επίτευξη εγκυμοσύνης.<sup>30-32</sup> Τέλος, όσον αφορά στη θεραπεία της ΡΑ των εγκύων γυναικών με βιολογικούς παράγοντες που στρέφονται κατά των κυτταροκινών (etanercept, adalimumad, infliximab) η εικόνα που μέχρι σήμερα έχουν επιδείξει τόσο σε πειραματικές μελέτες, όσο και στην καθημερινή κλινική πράξη τα καθιστά ασφαλή για την εγκυμοσύνη φάρμακα<sup>33,34</sup> (κατηγορία Β).

Η επιλογή του χρόνου και του τρόπου αποπεράτωσης του τοκετού εξαρτάται κυρίως από την παρουσία ή όχι επιπλοκών της νόσου στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε κάθε περίπτωση ενδομήτριας ασφυξίας του εμβρύου επιβάλλεται πρόκληση τοκετού με όλες τις πιθανές βλαβερές συνέπειες που μπορεί να συνεπάγεται η προωρότητα. Σε ασυμπτωματικές μορφές της νόσου και όταν δεν υπάρχουν σημεία εμβρυϊκής δυσχέρειας ο τοκετός προτιμάται κατά το δυνατόν στο τέρμα της κύησης. Αν και κατά καιρούς μεταξύ των διαφόρων ερευνητών

έχει εκφραστεί έντονη διχογνωμία και προβληματισμός ως προς την επιλογή του καταλληλότερου τρόπου του τοκετού (κολπικός τοκετός ή καισαρική τομή), συνήθως στις γυναίκες με ΡΑ κατά την εξέλιξη του τοκετού δεν προκύπτουν ιδιαίτερες δυσκολίες και προβλήματα, παρά μόνο σε περιπτώσεις σοβαρών αγκυλώσεων στις αρθρώσεις του ισχίου και του γόνατος, στις οποίες απαιτείται η εκτέλεση καισαρικής τομής. Σε κάθε περίπτωση όμως, η απόφαση για τον τρόπο διεκπεραίωσης του τοκετού πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τα μαιευτικά κριτήρια και τις σχετικές υποδείξεις ή οδηγίες της διεθνούς βιβλιογραφίας. Επίσης, σε περιπτώσεις υποτροπής της νόσου προς το τέλος της εγκυμοσύνης, για τις οποίες κρίνεται απαραίτητη η άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής γίνεται σύσταση μετά τον τοκετό για τη διακοπή του θηλασμού λόγω της αμφίβολης τοξικότητας των χορηγούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων.<sup>35,36</sup>

### Συμπεράσματα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα αποτελεί μία χρόνια συστηματική αυτοάνοση διαταραχή του συνεκτικού ιστού που προσβάλλει κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Αν και έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία περιπτώσεις που σχετίζουν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα με αυξημένο κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών, η νόσος δε φαίνεται να επηρεάζει την φυσιολογική εξέλιξη της εγκυμοσύνης και του τοκετού. Ο συνδυασμός χαμηλών δόσεων κορτικοστεροειδών και ακετυλοσαλικυλικού οξέος εξακολουθεί να αποτελεί το ασφαλέστερο και το πιο διαδεδομένο θεραπευτικό σχήμα στην εγκυμοσύνη. Η χορήγηση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων θα πρέπει να διακόπτεται οκτώ εβδομάδες περίπου πριν από την πιθανή ημερομηνία του τοκετού, προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος αιμορραγιών και πνευμονικής υπέρτασης στο νεογνό. Τέλος, οι βιολογικές θεραπείες που στρέφονται κατά των κυτταροκινών με τα μέχρι σήμερα ερευνητικά δεδομένα θεωρούνται αρκετά ασφαλή στην εγκυμοσύνη φάρμακα και αναμένεται μελλοντικά να πάρουν επίσημα πρωταρχική θέση στη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση των πασχόντων από τη νόσο εγκύων γυναικών.<sup>37</sup>

## Rheumatoid arthritis and pregnancy

Thanasas I., Koris G.

Department of Obstetrics - Gynecology of General Hospital in Trikala

Correspondence: Thanasas I.,  
3 Sinikismos A. Triadas, 42100 Trikala, Greece  
Tel.: +30 2431029103 / +30 6944766469  
E - Mail: thanasasg@hotmail.com

### Summary

Rheumatoid arthritis is a chronic, autoimmune generalized disorder that may affect many tissues and organs but principally attacks synovial joints of young women at a reproductive age. Rheumatoid arthritis, although it has been associated with increased risk of obstetric complications, however, does not seem to affect the normal development of pregnancy and childbirth. The clinical diagnosis of rheumatoid arthritis during pregnancy is usually not easy. Early recognition of symptoms associated with the disease and the correct application of modern technology, allows early diagnosis and immediate application of modern treatment options. The conservative treatment seems to be the best and safest way to treat and prevent serious complications of the disease. In this report, after systematically quoting and elaborating on contemporary bibliographic reports, a quick review of this particular autoimmune systematic disorder in pregnancy is given. The report refers to the diagnosis and mainly to the impact of pregnancy on the disease, the impact of the disease on pregnancy and the basic principles of treating such pregnant women.

*Key words:* autoimmune rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, pregnancy, diagnosis, management

### Βιβλιογραφία

1. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(11): 1634 - 1640.
2. Andreoli L, Bazzani C, Taraborelli M, Reggia R, Lojaccono A, Brucato A, Meroni PL, Tincani A. Pregnancy in autoimmune rheumatic diseases: The importance of counseling for old and new challenges. *Autoimmun Rev* 2010; 10(1): 51 - 54.
3. Θανάσας Ι, Σταυροπούλου Β, Καλινδέρης Μ, Σγουροπούλου Β, Μαλλίδη Δ, Καρανάνου Π, Κουτσογεωργόπουλος Κ, Κεσσερίδης Π. Συστηματικός

ερυθηματώδης λύκος και κύηση. *Περγεννητική Ιατρική και Νεογνολογία* 2010, 5(2): 69 - 73.

4. Temprano K, Florea SC, Scarbrough E. Rheumatoid Arthritis and Pregnancy. *Emedicine article*. Updated: Jun 22, 2009 <http://www.emedicine.medscape.com/article/335186-oreview>
5. Boscarino JA, Forsberg CW, Goldberg J. A twin study of the association between PTSD symptoms and rheumatoid arthritis. *Psychosom Med* 2010; 72(5): 481 - 486.
6. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted country, minnesota, 1955 - 2007. *Arthritis Rheum* 2010; 62(6): 1576 - 1582.
7. Berstein PS, Kosciak KL. Rheumatoid Arthritis in Pregnancy. Updated: 22/05/2003 <http://www.medscape.com/viewarticle/448486>
8. Λάλης ΔΕ. Αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα και κύηση. Στο: Λάλης ΔΕ. *Γυναικολογία και Μαιευτική*, τόμος Βα. 2η Έκδοση, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρσιάνος, 2004: 479.
9. De Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum* 2008; 59(9): 1241 - 1248.
10. Ostensen M, Forger F, Nelson JL, Schuhmacher A, Heibisch G, Villiger PM. Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(6): 839 - 844.
11. Belcher C, Doherty M, Crouch SP. Synovial fluid neutrophil function in RA: the effect of pregnancy associated proteins. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(4): 379 - 380.
12. Straub RH, Buttgerit F, Cutolo M. Benefit of pregnancy in inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(6): 801 - 803.
13. Munoz - Valle JF, Vazques - Del Mercado M, Garcia - Iglesias T, Orozco - Barocio G, Bernard - Medina G et al. T(H)1/T(H)2 cytokine profile, metalloprotease - 9 activity and hormonal status in pregnant rheumatoid arthritis and systematic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Immunol* 2003; 131(2): 377 - 384.
14. Zoli A, Lizzio MM, Ferlisi EM, Massafra V, Mirone L et al. ACTH, cortisol and prolactin in active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2002; 21(4): 289 - 293.
15. Haupl T, Ostensen M, Grutzkau A, Radbruch A, Burmester GR, Villiger PM. Reactivation of rheumatoid arthritis after pregnancy: increased phagocyte and recurring lymphocyte gene activity. *Arthritis Rheum* 2008; 58(10): 2981 - 2992.
16. Lin HC, Chen SF, Chen YH. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(4): 715 - 717.

17. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy in women with rheumatoid arthritis in Washington State. *Matern Child Health J* 2006; 10(4): 361 - 366.
18. Katz PP. Childbearing decisions and family size among in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55(2): 217 - 223.
19. Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int* 2011; 31(4): 445 - 449.
20. Σαλαμαλέκης ΕΕ. Ρευματικά νοσήματα. Στο: Σαλαμαλέκης ΕΕ. Κηύσεις υψηλού κινδύνου. Ιατρικές Εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδης, Αθήνα 1995: 337 - 355.
21. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(2): 112 - 121.
22. Park - Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszek A, Moretti ME, Beique L et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta - analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62(6): 385 - 392.
23. Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5(7): 382 - 390.
24. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti - inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160(5): 610 - 619.
25. Costedoat - Chalumeau N, Amoura Z, Huong DL, Lechat P, Piette JC. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmun Rev* 2005; 4(2): 111 - 115.
26. Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Chirico G. Antimalarial agents in pregnancy. *Lancet* 2002; 359(9305): 524 - 525.
27. Teruel C, Lopez - San Roman A, Bermejo F, Taxonera C, Perez - Calle JL et al. Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(9): 2003 - 2008.
28. Martinez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(4): 678 - 684.
29. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R et al. Birth outcomes in women who have leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2010; 62(5): 1494 - 1503.
30. Sukenik - Halevy R, Sukenik S. Pregnancy and rheumatoid arthritis - rheumatic, obstetric and gynecologic aspects. *Harefuah* 2007; 146(4): 301 - 305.
31. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, Brucato A, Tincani A. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 Suppl 3: iii28-31.
32. Clowse ME. The use of anti - TNF a medications for rheumatologic disease in pregnancy. *Int J Womens Health* 2010; 2: 199 - 209.
33. Wiens A, Venson R, Correr CJ, Otuki MF, Pontarolo R. Meta - analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy* 2010; 30(4): 339 - 353.
34. Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL, BSRBR Control Centre Consortium, BSR Biologics Register. Anti - TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011 (in print).
35. Ostensen M, Motta M. Therapy insight: the use of antirheumatic drugs during nursing. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3(7): 400 - 406.
36. Ostensen M. Antirheumatic therapy and reproduction. The influence on fertility, pregnancy and breast feeding. *Z Rheumatol* 2006; 65(3): 217 - 220.
37. Vinet E, Pineau C, Clarke AE, Bernatsky S. Anti - TNF Therapy, Pregnancy Outcomes in Women With Inflammatory Arthritis: Case Series of Anti - TNF Therapies in Human Pregnancies. Updated: April 1, 2011 [http://www.medscape.com/viwaarticle/586961\\_7](http://www.medscape.com/viwaarticle/586961_7)