

Νόσος του Crohn στην Εγκυμοσύνη

Ιωάννης Κ. Θανασάς

Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τριγιάλων

Αλληλογραφία: Ιωάννης Κ. Θανασάς

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

Τηλ.: 2431029103/6944766469

E – Mail: thanasasg@hotmail.com

Περίληψη

Η νόσος του Crohn προσβάλλει συνήθως γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας με αποτέλεσμα να σχετίζεται, όχι σπάνια, με προβλήματα της εγκυμοσύνης. Η διάγνωση της νόσου του Crohn στη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνήθως δεν είναι εύκολη. Τα διαγνωστικά διλήματα που αφορούν στην ασφάλεια της χρήσης του ενδοσκοπικού ελέγχου και στη δυσχερή εκτίμηση των διάφορων αιματολογικών παραμέτρων στις έγκυες δυσκολεύουν την εργαστηριακή επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης. Παρόλα αυτά όμως, η πρόωμη αναγνώριση των συμπτωμάτων και των παραγόντων κινδύνου 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. Στο παρόν άρθρο με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση της νόσου του Crohn κατά την εγκυμοσύνη, αναφορικά κυρίως με τη διαγνωστική προσέγγιση και τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών, η ορθή γνώση των οποίων είναι σε θέση να συμβάλλει στην κατά το μέγιστο δυνατό διασφάλιση της καλύτερης υγείας της μητέρας και του καλύτερου περιγεννητικού αποτελέσματος.

Λέξεις κλειδιά: ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, νόσος του Crohn, εγκυμοσύνη

Εισαγωγή

Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου. Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου είναι χρόνιες διαταραχές του πεπτικού συστήματος αυτοάνοσης αιτιολογίας οι οποίες συχνά συνοδεύονται από τοπικές και συστηματικές επιπλοκές. Η εγκυμοσύνη είναι δυνατόν να επιβαρύνει τις παθήσεις αυτές, αλλά και οι παθήσεις

μπορεί να επιδράσουν δυσμενώς και να επηρεάσουν την ομαλή πορεία της κύησης. Η αλληλοεπίδραση αυτή μεταξύ της κύησης και των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου είναι κυρίως το αποτέλεσμα των ανοσολογικών μεταβολών που προκαλούνται στη διάρκεια μιας φυσιολογικά εξελισσόμενης εγκυμοσύνης και του ανοσολογικού προφίλ αυτών των παθήσεων.¹

Η νόσος του Crohn αποτελεί μια χρόνια αυτοάνοση διαταραχή του πεπτικού συστήματος στην οποία είναι δυνατόν να μεσολαβούν μεγάλα διαστήματα χωρίς συμπτώματα και χρονικές περιόδους με ενδιάμεσες κρίσεις. Η νόσος του Crohn ή τελική ειλεειτίδα ή κοκκιωματώδης εντερίτιδα, όπως αλλιώς ονομάζεται χαρακτηρίζεται από μία κατά τόπους κοκκιωματώδη φλεγμονώδη προσβολή του λεπτού και του παχέος εντέρου η οποία συνήθως περιλαμβάνει όλες τις στοιβάδες του εντερικού τοιχώματος. Εκτιμάται ότι στο 40% περίπου των περιπτώσεων η νόσος του Crohn εντοπίζεται στον ειλέο και το ορθό, στο 30% των περιπτώσεων η εντόπιση της νόσου περιορίζεται στο λεπτό έντερο, ενώ στο 25% των ασθενών η νόσος αφορά στο παχύ έντερο.²

Η νόσος του Crohn προσβάλλει κυρίως άτομα ηλικίας 10 – 40 ετών, με μεγαλύτερη επίπτωση την ηλικία μεταξύ 15 και 20 έτη. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ασθενών η πάθηση φαίνεται να είναι το ίδιο συχνή στις γυναίκες και τους άνδρες και συχνότερη στη λευκή φυλή συγκριτικά με τη μαύρη. Η νόσος του Crohn είναι πιο σπάνια από την ελκώδη κολίτιδα (10,4/100000) και εκτιμάται ότι αφορά σε 5,6 περιπτώσεις ανά 100000 του γενικού πληθυσμού.^{3,4} Γενικά, υπολογίζεται ότι η επίπτωση της νόσου είναι υψηλότερη στις χώρες των ΗΠΑ και την Ευρώπη συγκριτικά με τους λαούς της Ασίας και της Αφρικής.⁵

Στο παρόν άρθρο με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση της νόσου του Crohn κατά την εγκυμοσύνη, αναφορικά με την επίδραση της νόσου στην κύηση, την επίδραση της κύησης στη νόσο, τη διαγνωστική προσέγγιση και κυρίως τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών, η ορθή γνώση των οποίων είναι σε θέση να συμβάλλει στην κατά το μέγιστο δυνατό διασφάλιση της καλύτερης υγείας της μητέρας και του καλύτερου περιγεννητικού αποτελέσματος.

Επίδραση της νόσου στην εγκυμοσύνη και της εγκυμοσύνης στη νόσο

Η πάθηση συχνά επιπλέκεται με την εγκυμοσύνη και συνοδεύεται από σοβαρές μαιευτικές επιπλοκές οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν σοβαρά προβλήματα στην ομαλή εξέλιξη της κύησης και να αυξήσουν

σημαντικά την μητρική, και ιδιαίτερα την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα.⁶ Η πορεία της νόσου στις έγκυες εξαρτάται κυρίως από την δραστηριότητα αυτής κατά την σύλληψη, την εγκυμοσύνη και την περίοδο μετά τον τοκετό.⁷ Πολλοί συγγραφείς στο παρελθόν είχαν ταξινομήσει τις πάσχουσες από τη νόσο του Crohn έγκυες σε ομάδες με βάση τη δραστηριότητα της νόσου τη στιγμή της σύλληψης ή τον χρόνο πρωτοεκδήλωσης των συμπτωμάτων της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας. Προκύπτει ότι στα 2/3 περίπου των ασθενών με ενεργό νόσο κατά τη σύλληψη η νόσος θα παραμείνει ενεργός ή θα επιδεινωθεί κατά την εξέλιξη της κύησης, ενώ στο υπόλοιπο 1/3 των ασθενών αναμένεται να παρουσιασθεί ύφεση στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και ιδιαίτερα στο πρώτο τρίμηνο. Αντίθετα, αν η νόσος κατά τη σύλληψη βρίσκεται σε ύφεση στα 2/3 περίπου των εγκύων εκτιμάται ότι δεν αναμένεται επιδείνωση της νόσου, ενώ στο υπόλοιπο 1/3 των περιπτώσεων αναμένονται υποτροπές αυτής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τη λοχεία. Σε περίπτωση που η νόσος εκδηλωθεί για πρώτη φορά στη διάρκεια της κύησης η πορεία αυτής αναμένεται δυσμενής.^{8,9} Πιο πρόσφατα δημοσιεύθηκε ότι ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου του Crohn στην εγκυμοσύνη όταν αυτή είναι σε ύφεση κατά τη σύλληψη είναι 20% – 25%, – ποσοστό το οποίο περίπου είναι το ίδιο με τις μη έγκυες γυναίκες –, ενώ όταν η νόσος είναι ενεργός κατά τη σύλληψη ο κίνδυνος των υποτροπών διπλασιάζεται και ανέρχεται στο 50% περίπου των περιπτώσεων.^{10,11}

Η νόσος με τη σειρά της είναι δυνατόν να επιβαρύνει την εγκυμοσύνη αυξάνοντας τα ποσοστά της περιγεννητικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ο κίνδυνος εμβρυικής απώλειας εξαρτάται απόλυτα από την παρουσία ή μη ενεργού νόσου. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα αναδεικνύουν τη συσχέτιση που φαίνεται να υπάρχει ανάμεσα στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και την εμβρυική απώλεια, την προωρότητα, την καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου και τα αυξημένα ποσοστά καισαρικής τομής. Με βάση τις ερευνητικές μελέτες διαπιστώνεται ότι αν η γυναίκα συλλάβει όταν η νόσος είναι σε έξαρση, ο κίνδυνος προωρότητας ή ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης

ξης του εμβρύου είναι αυξημένος.^{12,13,14}

Κύρια ανησυχία των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου αποτελεί η σκέψη του κατά πόσο η ασθένειά τους επιδρά στους απογόνους. Δυστυχώς το οικογενειακό ιστορικό είναι ο ισχυρότερος δείκτης ανάπτυξης των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου. Εκτιμάται ότι εάν πάσχει από τη νόσο μόνο ο ένας γονιός, ο κίνδυνος για τους απογόνους είναι 2 – 13 φορές υψηλότερος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.^{15,16} Ο Yang και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα παλαιότερης μελέτης τους έδειξαν ότι οι κίνδυνοι ανάπτυξης ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου στους πρώτου βαθμού συγγενείς των οποίων οι γονείς έφεραν ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn ήταν 1.6% και 5.2%, αντίστοιχα, τιμές που ήταν αρκετά υψηλότερες σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.¹⁷ Αν και οι δύο γονείς πάσχουν από τη νόσο ο κίνδυνος για τα γεννηθέντα παιδιά να αναπτύξουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης ζωής τους εκτιμάται ότι είναι 36%.¹⁸ Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι ο θηλασμός μπορεί να προστατεύσει από την ανάπτυξη φλεγμονωδών νόσων του εντέρου στα παιδιά.¹⁹

Τέλος, το κατά πόσο οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου είναι δυνατόν να επηρεάσουν τη γονιμότητα στις γυναίκες μέχρι σήμερα δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί. Παλαιότερα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν ότι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn αποκτούν μικρότερο αριθμό παιδιών συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό.²⁰ Η ενεργότητα της νόσου με τα συνοδά χρόνια κοιλιακά άλγη, ο φόβος για τις επιπτώσεις της νόσου στο κύημα, τα συστηματικά αποτελέσματα της νόσου, όπως είναι η αδυναμία και η αναιμία, οι παρενέργειες της φαρμακευτικής θεραπείας, όπως των κορτικοστεροειδών στη libido και τα προβλήματα που σχετίζονται με τη σεξουαλική επαφή αποτελούν παράγοντες που είναι πιθανόν να οδηγήσουν σε εθελουσία αποφυγή τεκνοποίησης. Η μετεγχειρητική δυσπαρευνία μπορεί επίσης να επηρεάσει τη σεξουαλική δραστηριότητα και να αλλάξει τις πιθανότητες σύλληψης.²¹ Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι ενώ ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά υπογονιμότητας συγκριτικά με τον πληθυσμό ελέγχου (42% έναντι 28%),²⁰ από την άλλη

έχειδειχθεί ότι η γονιμότητα δεν επηρεάζεται στις περιπτώσεις των ασθενών που η νόσος είναι ανενεργός.²²

Διαγνωστική προσέγγιση

Η διάγνωση της νόσου του Crohn στις έγκυες δεν είναι εύκολη. Η διαγνωστική προσέγγιση της νόσου θα πρέπει να στηρίζεται στο ιστορικό και τα κλινικά ευρήματα και να επιβεβαιώνεται με ορθοσιγμοειδοσκόπηση με ή χωρίς την εκτέλεση βιοψίας του εντέρου. Παρόλα αυτά όμως, τα διαγνωστικά διλήμματα που αφορούν στην ασφάλεια της χρήσης του ενδοσκοπικού και απεικονιστικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η δυσχερής εκτίμηση των διάφορων αιματολογικών παραμέτρων στις έγκυες δυσκολεύουν την εργαστηριακή επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης.^{23,24} Στις συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου του Crohn περιλαμβάνονται οι χρόνιες διαρροϊκές κενώσεις με ή χωρίς πρόσμιξη αίματος ή βλέννας που αποτελούν και το κύριο χαρακτηριστικό κλινικό γνώρισμα, και επιπλέον, το κοιλιακό άλγος, ο πυρετός και η απώλεια σωματικού βάρους. Σε άλλες περιπτώσεις συχνότερα είναι τα συμπτώματα από την περιπρωκτική περιοχή, όπως συρίγγια, αποστήματα και ραγάδες. Ακόμη, στις εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνονται η περιφερική αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, οι δερματικές βλάβες, όπως είναι το οζώδες ερύθημα και το γαγγραινώδες πυόδερμα, οι οφθαλμικές βλάβες (επιπεφυκίτιδα, επισκληρίτιδα, ιριδίτιδα), οι στοματικές βλάβες (αφθώδη έλκη) και η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα,²⁵ όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1).

Θεραπευτική προσέγγιση

Στις βασικές αρχές αντιμετώπισης της νόσου του Crohn περιλαμβάνονται η συστηματική παρακολούθηση της εγκύου, η συνεχής εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου, η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, η χειρουργική αντιμετώπιση για τις περιπτώσεις εκείνες που η συντηρητική θεραπεία δεν επαρκεί, καθώς και η επιλογή του καταλληλότερου χρόνου και τρόπου του τοκετού. Γενικότερα, οι ασθενείς με νόσο του Crohn στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα όταν η πάθηση είναι σε έξαρση θα πρέπει να

Πίνακας 1. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου του Crohn

- διάρροια
 - κοιλιακό άλγος
 - πυρετός
 - απώλεια βάρους
 - συρίγγια
 - αποστήματα
 - ραγάδες
 - περιφερική αρθρίτιδα
 - αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
 - δερματικές βλάβες
 - οζώδες ερύθημα
 - γαγγραινώδες πυόδεσμα
 - οφθαλμολογικές βλάβες
 - επιπεφυκίτιδα
 - επισκληρίτιδα
 - ιριδίτιδα
 - στοματικές βλάβες
 - αφθώδη έλκη
- πρωτοπαθής σκληρυντική χολλαγγειίτιδα

παρακολουθούνται στενά από εξειδικευμένη ομάδα γιατρών που θα πρέπει να περιλαμβάνει γαστρεντερολόγο, χειρουργό και μαιευτήρα – γυναικολόγο. Σε κάθε περίπτωση επιβάλλεται η συνεχής και εντατική παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου λόγω του αυξημένου κινδύνου που απορρέει από τις υποτροπές κυρίως της νόσου οι οποίες είναι δυνατόν να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές στο έμβρυο και το νεογνό. Η υπερηχογραφική εκτίμηση της εμβρυικής ανάπτυξης και του όγκου του αμνιακού υγρού ανά τακτά χρονικά διαστήματα, ο έλεγχος με Doppler υπερηχογραφία της ροής του αίματος στα ομφαλικά αγγεία και ο καρδιοτοκογραφικός έλεγχος ηρεμίας μετά από την 28η εβδομάδα της εγκυμοσύνης και μέχρι τον τετακτισμό αυτής, αποτελούν επιτακτική ανάγκη για κάθε πάσχουσα από τη νόσο έγκυο. Η θεραπευτική διακοπή της κύησης, σε αντίθεση με ότι είχε ειπωθεί παλαιότερα, σήμερα πιστεύεται ότι δεν έχει ευνοϊκή επίδραση στην πορεία της νόσου με αποτέλεσμα να μην έχει θέση στις σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές αντιμετώπισης της νόσου του Crohn στην εγκυμοσύνη. Επίσης, πολύ σημαντικός

φαίνεται να είναι ο προγραμματισμός μιας πιθανής μελλοντικής εγκυμοσύνης στις γυναίκες που πάσχουν από τη νόσο του Crohn, με δεδομένο ότι όταν η νόσος βρίσκεται σε ύφεση μειώνεται αισθητά ο κίνδυνος υποτροπής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τη λοχεία.

Γενικά, η θεραπεία της νόσου του Crohn στη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να ακολουθεί τις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες με τη θεραπεία σε μη έγκυες ασθενείς, καθόσον η διατήρηση της νόσου σε ανενεργό φάση ευνοεί την ομαλή έκβαση της κύησης. Η αντιμετώπιση πιθανής έξαρσης της νόσου στην εγκυμοσύνη είναι κυρίως φαρμακευτική. Σήμερα υπάρχουν αρκετές κατηγορίες διαθέσιμων φαρμάκων, όπως είναι τα αμινοσαλικυλικά, τα κορτικοστεροειδή, τα ανοσοκατασταλτικά, τα αντιβιοτικά και τα βιολογικά φάρμακα που έχουν θέση στη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου του Crohn. Σχετικά με την ασφάλεια της χορήγησης αυτών των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη ακολουθείται η ταξινόμηση σε κατηγορίες, όπως αυτές ορίστηκαν από το United States Food and Drug Administration (FDA) (Reproduced with permission from: Lacy CF, Armstrong LL, Goldam MP, Lance LL, Lexi – Comp Drug Information Handbook, 20th Edition, Hudson, OH: Lexi – Comp, 2011).

Από τα γλυκοκορτικοειδή η πρεδνιζόνη και η πρεδνιζολόνη (κατηγορία Β) διέρχονται σε ιδιαίτερα χαμηλό ποσοστό τον πλακούντα και εμφανίζονται στην εμβρυική κυκλοφορία σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Μελέτες έδειξαν ότι τα νεογνά των γυναικών οι οποίες έλαβαν γλυκοκορτικοειδή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και κυρίως στο πρώτο τρίμηνο είχαν αυξημένο κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες από τα χείλη και την υπερώα του στόματος, το νευρικό σωλήνα και τα άκρα.^{26,27}

Η χορήγηση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (κατηγορία C) στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο πρόιμης σύγκλεισης του Βοταλείου πόρου. Πρόσφατα, ο Koren και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στις έγκυες συνοδεύεται από σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό πρόιμης σύγκλεισης του βοταλείου πόρου, ιδιαίτερα όταν η χορήγηση αφορά μετά την 32η εβδομάδα της

κύησης, συνοδευόμενη με σύγχρονη ελάττωση του αμνιακού υγρού.²⁸

Στα φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση της νόσου του Crohn κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός από την κορτιζόλη και τα αμινοσαλικυλικά ανήκει και η σουλφασαλαζίνη. Η σουλφασαλαζίνη (κατηγορία Β) η οποία μπορεί να χορηγηθεί τόσο στην ενεργό φάση, όσο και για θεραπεία συντήρησης θεωρείται ασφαλής στην κύηση και τη λοχεία.²⁹ Παρόλα αυτά όμως, πρόσφατα το 2008 οι Brar και Einarson σε ασθενείς με φλεγμονώδη εντεροπάθεια συσχέτισαν τη χορήγηση της σουλφασαλαζίνης με αυξημένο κίνδυνο γέννησης νεογνών με χαμηλό βάρος και μείζονες συγγενείς ανωμαλίες.³⁰

Στις περιπτώσεις εκείνες που η νόσος δεν ανταποκρίνεται στην θεραπευτική αγωγή με τις μέγιστες δόσεις αμινοσαλικυλικών και κορτικοστεροειδών θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη το ενδεχόμενο χορήγησης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη), με όλους τους πιθανούς κινδύνους τερατογένεσης, ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης του εμβρύου και άλλων επιπλοκών από το νεογνό που ενδέχεται να εγκυμονεί η χρήση τους στις έγκυες. Η κυκλοσπορίνη θεωρείται κατηγορία C φάρμακο στην κατάταξη της FDA. Κατά πόσο η κυκλοσπορίνη διέρχεται από τον πλακούντα και επηρεάζει την ανάπτυξη του κνήματος τα συμπεράσματα των μελετών αποκλίνουν σημαντικά μεταξύ τους. Πιο συγκεκριμένα, ο Reindl και οι συνεργάτες του αναφέρουν δύο ασθενείς με φλεγμονώδη εντεροπάθεια οι οποίες στη διάρκεια της εγκυμοσύνης έλαβαν κυκλοσπορίνη και γέννησαν υγιή νεογνά.³¹ Παρόμοια, ο Branche και οι συνεργάτες του σε οκτώ ασθενείς με ανθεκτική στα γλυκοκορτικοειδή φλεγμονώδη εντεροπάθεια η χορήγηση στη διάρκεια της κύησης κυκλοσπορίνης οδήγησε στον έλεγχο της νόσου και στη γέννηση υγιών παιδιών.³² Αντίθετα, ο Cornish και οι συνεργάτες του σε μετανάλυσή τους σε ασθενείς με φλεγμονώδη εντεροπάθεια που έλαβαν το φάρμακο στη διάρκεια της εγκυμοσύνης αναφέρουν διπλάσιο κίνδυνο πρόωρων τοκετών συγκριτικά με τις γυναίκες μάρτυρες που δεν τέθηκαν υπό αγωγή με κυκλοσπορίνη.¹⁴

Η αζαθειοπρίνη θεωρείται κατηγορία D φάρμακο

στην κατάταξη της FDA. Η αζαθειοπρίνη μεταβολίζεται στον πλακούντα στον ανενεργό μεταβολίτη της, το θειουρικό οξύ παρά στον ενεργό μεταβολίτη της, την 6 – μερκαπτοπουρίνη, οπότε εμφανίζεται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία με τη μορφή του ανενεργού της μεταβολίτη.³³ Σε πρόσφατες μελέτες γυναικών με φλεγμονώδεις εντεροπάθειες διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση της αζαθειοπρίνης δεν φαίνεται να σχετίζεται με σοβαρές επιπλοκές της εγκυμοσύνης ή μείζονες συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου.³⁴

Η μεθοτρεξάτη θεωρείται κατηγορία D φάρμακο στην κατάταξη της FDA. Παλαιότερες και νεότερες μελέτες σε πειραματόζωα και τον άνθρωπο έδειξαν ότι η χορήγηση μεθοτρεξάτης συνοδεύεται από επιπλοκές της κύησης και σοβαρές ανωμαλίες του εμβρύου, όπως είναι ανωμαλίες από τον σκελετό, ανωμαλίες από την υπερώα του στόματος, υδροκεφαλία, μηνογομυελοπάθεια, ανεγκεφαλία και άλλες.^{35,36}

Η λεφλουνομίδη θεωρείται κατηγορία X φάρμακο στην κατάταξη της FDA Σε μελέτες σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο η χορήγηση της λεφλουνομίδης κατά τη διάρκεια ης εγκυμοσύνης φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανωμαλιών του εμβρύου,³⁷ αν και έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία γεννήσεις φυσιολογικών νεογνών.³⁸

Τέλος, τα αντιβιοτικά και τα βιολογικά φάρμακα συμπεριλαμβάνονται στη σύγχρονη συντηρητική θεραπευτική προσέγγιση της νόσου του Crohn στην εγκυμοσύνη. Τα αντιβιοτικά τα οποία είναι δυνατόν συχνά να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δε φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο τερατογένεσης στον άνθρωπο.³⁹ Επίσης, η ινφλιξιμάμπη θεωρείται κατηγορία Β φάρμακο στην κατάταξη της FDA και αποτελεί τον συχνότερα χρησιμοποιούμενο βιολογικό παράγοντα στην αντιμετώπιση της νόσου του Crohn κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η χρήση της ινφλιξιμάμπης (infliximab), αν και γενικά θεωρείται ασφαλές φάρμακο στην κύηση με καλά θεραπευτικά αποτελέσματα,^{40,41,42} εκτιμάται ότι ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της κύησης και συγγενών διαμαρτιών στο έμβρυο.^{43,44}

Η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου του Crohn, αν και σπάνια απαιτείται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ωστόσο όμως καλό είναι να αποφεύγεται λό-

γω του υψηλού ποσοστού εμβρυικής απώλειας που συνοδεύει αυτές τις χειρουργικές επεμβάσεις. Για τις περιπτώσεις εκείνες που η χειρουργική αντιμετώπιση κρίνεται απαραίτητη την εγχείρηση εκλογής, όπως και στις μη έγκυες γυναίκες, αποτελεί η ολική ή υφολική κολεκτομή με ειλεοστομία. Αν η αιμορραγία συνεχίζεται τότε συστήνεται η εκτέλεση πρωκτοκλεκτομής με μόνιμη ειλεοστομία. Στην περίπτωση που η έγκυος διανύει τον τελευταίο μήνα της εγκυμοσύνης, τότε η κολεκτομή είναι δυνατόν να συνδυασθεί με ταυτόχρονη καισαρική τομή.⁴⁵

Χρόνος και τρόπος τοκετού

Η καταλληλότερη επιλογή του χρόνου και του τρόπου αποπεράτωσης του τοκετού εξαρτάται κυρίως από την παρουσία ή όχι επιπλοκών της νόσου. Σε περίπτωση ενδομήτριας ασφυξίας του εμβρύου επιβάλλεται η άμεση πρόκληση τοκετού με όλες τις πιθανές σοβαρές συνέπειες που είναι δυνατόν 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. Η επιλογή του καταλληλότερου τρόπου του τοκετού έχει αποτελέσει αντικείμενο έντονης αντιπαράθεσης και διχογνωμίας στη σύγχρονη καθημερινή μαιευτική κλινική πράξη. Σύμφωνα με πολλούς ερευνητές οι γυναίκες αυτές μπορούν να γεννήσουν φυσιολογικά, ενώ άλλοι προτείνουν προγραμματισμένη καισαρική τομή. Οι περισσότεροι πάντως συμφωνούν ότι σε ασθενείς με ενεργό πρωκτική νόσο καλό είναι να προτιμάται η καισαρική τομή λόγω του κινδύνου δημιουργίας ορθοκολπικών συριγγίων που ενέχει η διενέργεια φυσιολογικού τοκετού.⁴⁶

Συμπεράσματα

Η νόσος του Crohn είναι μία χρόνια αυτοάνοση διαταραχή του πεπτικού συστήματος που προσβάλλει κυρίως νεαρά άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας. Η κατανόηση της σχέσης της νόσου του Crohn με την εγκυμοσύνη μέχρι σήμερα δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων που αφορούν στις συνέπειες της νόσου κατά την εξέλιξη της κύησης παραμένει δύσκολη. Σε αρκετές περιπτώσεις η εκτίμηση του ισοζυγίου οφέλους της υγείας

ας της μητέρας και της ασφάλειας σχετικά με τη γέννηση υγιούς παιδιού είναι ιδιαίτερα δύσκολη, δημιουργώντας ταυτόχρονα δύσκολα ηθικά, νομικά και θεραπευτικά προβλήματα. Η επίδραση της νόσου του Crohn στην εγκυμοσύνη και τη λοχεία αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα το οποίο θα πρέπει να απασχολεί τόσο τις ίδιες τις έγκυες, όσο και τους θεράποντες ιατρούς. Η πλειονότητα των φαρμάκων που απαιτούνται για τη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου στην εγκυμοσύνη θεωρούνται χαμηλού κινδύνου για την υγεία του εμβρύου, αλλά ο κίνδυνος μαιευτικών επιπλοκών παραμένει σχετικά υψηλός. Η επιτυχής έκβαση της κύησης προϋποθέτει τη διατήρηση της νόσου του Crohn σε κατάσταση ύφεσης και απαιτεί την ύπαρξη εξειδικευμένης ιατρικής ομάδας αποτελούμενη από γαστρεντερολόγο, χειρουργό και μαιευτήρα – γυναικολόγο σε στενή συνεργασία, προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή παρακολούθηση αυτών των ασθενών και να διασφαλισθεί κατά το μέγιστο δυνατό το καλύτερο περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Crohn's disease in pregnancy

Thanasas K. I.

Department of Obstetrics & Gynecology of General Hospital of Trikala

Correspondence: Thanasas I.

3 Sinikismos A. Triadas, 42100 Trikala, Greece

Tel.: +30 2431029103, +30 6944766469

E - mail: thanasasg@hotmail.com

Summary

The Crohn's disease mainly affecting young women at a reproductive age is associated with problems in pregnancy. The diagnosis of Crohn's disease in pregnancy is usually not easy. The diagnostic dilemmas concerning the safety of using endoscopic control and the difficulty of various hematological parameters in pregnancy make it difficult for laboratory confirmation of clinical diagnosis. Yet, early recognition of symptoms and risk factors associated with these conditions and correct application of modern technology

now allow early diagnosis and prompt implementation of the most appropriate current treatment options available. In this report, after systematically quoting and elaborating on contemporary bibliographic reports, a short review of Crohn's disease during pregnancy is given. The report refers mainly to the diagnosis and the basic principles of treating such pregnant women. The proper knowledge of these principles can help as much as possible to ensure better health of mothers and better perinatal outcome.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, pregnancy.

Βιβλιογραφία

- Gutkowski K, Hrtled M. Inflammatory bowel diseases in pregnancy. *Ginecol Pol* 2009; 80(5): 379 – 382.
- McQuaid K. Inflammatory bowel disease. In: *Current Medical Diagnosis and Treatment*. Edited by: Tierney L, McPhee S, Papadakis M. Lange Medical Books McGraw – Hill, 44th Edition, 2005: 602 – 612.
- Binder V. Epidemiology of IBD during the twentieth century: integrated view. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18(3): 463 – 479.
- Loffus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126(6): 1504 – 1517.
- On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Johns Hopkins University, 2005.
- Lukas K, Parizek A, Kotlas J, Novotny A. Inflammatory bowel disease an pregnancy. *Cas Lek Cesk* 2010; 149(4): 163 – 164, 166 – 172.
- Molnar T, Farkas K, Nagy F, Lakatos PL, Miheller P, Nyari T, Horvath G, Szepes Z, Marik A, Wittmann T. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case – control study. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45(11): 1302 – 1306.
- Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1986; 79(4): 221 – 225.
- Kornfeld D, Cnattingius S, Ekbom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a population – based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(4): 942 – 946.
- Goettler CE, Stellato TA. Initial presentation of Crohn's disease in pregnancy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(3): 406 – 410.
- Kane S, Kisiel J, Shih L, Hanauer S. HLA disparity determines disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(8): 1523 – 1526.
- Bush MC, Patel S, Lapinski RH, Stone JL. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15(4): 237 – 241.
- Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, Falcoker H, Ekbom A, Sorensen HT, Norgaard M. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(6): 509 – 515.
- Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, Tekkis PP. A meta – analysis of the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56(6): 830 – 837.
- Orholm M, Fonager K, Sorensen HT. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(11): 3236 – 3238.
- Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324(2): 84 – 88.
- Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34(4): 517 – 524.
- Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991; 100(6): 1638 – 1643.
- Klement E, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(2): 486.
- Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 1986; 27(7): 821 – 825.
- Trachter AB, Rogers AI, Leiblum SR. Inflammatory bowel disease in women: impact on relationship and sexual health. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8(6): 413 – 421.
- Hudson M, Flett G, Sinclair TS. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 58(2): 229 – 237.
- Siddiqui U, Denise Proctor D. Flexible sigmoidoscopy and colonoscopy during pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006; 16(1): 59 – 69.
- Subhani JM, Hamilton MI. The management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1039 – 1053.
- William A Rowe. Inflammatory Bowel Disease. Emedicine article. Updated: Sep 17, 2010 <http://www.emedicine.medscape.com/article/179037-oreview>
- Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999; 86(3): 242 – 244.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME,

- Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav – Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta – analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62(6): 385 – 392.
28. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boscovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antimflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a Meta – analysis. *Am J Pharmaco Ther* 2006; 40(5): 824 – 829.
29. Weiner C, Buhimschi C. *Drugs for pregnant and lactating women*. Churchill Livingstone, Philadelphia PA, 2004.
30. Brar H, Einarson A. Effects and treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Can Fam Physician* 2008; 54(7): 981 – 983.
31. Riendl W, Schmid RM, Huther W. Cyclosporine A treatment of steroid – refractory ulcerative colitis during pregnancy: report of two cases. *Gut* 2007; 56(7): 1019.
32. Branche J, Cortot A, Bourreille A, Coffin B, de Vos M, de Saussure P, Seksik P, Marteau P, Lemann M, Colombel JF. Cyclosporine treatment of steroid – refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(7): 1044 – 1048.
33. Saarikoski S, Seppala M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115(8): 1100 – 1106.
34. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Norgard B, Sorensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: A Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(1): 73 – 81.
35. Gao Y, Zhao M. Drug – induced antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Nefrology* 2009; 14: 33 – 41.
36. Marti nez 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.
37. Fukushima R, Kanamori S, Hirashiba M, Hishikawa A, Muranaka RI, Kaneto M, Nakamura K, Kato I. Teratogenicity study of the dihydroorotate – dehydrogenase inhibitor and protein tyrosine kinase inhibitor Leflunomide in mice. *Reprod Toxicol* 2007; 24(3 – 4): 310 – 316.
38. Heine K, Poets CF. A pair of twins born after treatment exposure to leflunomide. *J Perinatol* 2008; 28(12): 841 – 842.
39. Morency AM, Bujold E. The effect of second – trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(1): 35 – 44.
40. Wilhelm SM, McKenney KA, Rivait KN, Kale – Pradhan PB. A review of infliximad use in ulcerative colitis. *Clin Ther* 2008; 30(2): 223 – 230.
41. Chakravarty EF, Sanchez – Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003; 30(2): 241 – 246.
42. Burt MJ, Frizelle FA, Barbezat GO. Pregnancy and exposure to infliximab (anti – tumor necrosis factor – alpha monoclonal antibody). *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(4): 465 – 466.
43. Angelucci E, Cocco A, Viscido A, Caprilli R. Safe use of infliximab for the treatment of fistulizing Crohn’s disease during pregnancy within 3 months of conception. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(3): 435 – 436.
44. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn’s disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12): 2385 – 2392.
45. Hag AI, Sahai A, Hallwoth S, Rampton DS, Dorudi S. Synchronous colectomy and caesarean section for fulminant ulcerative colitis: case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21(5): 465 – 469.
46. Ferguson C, Mahsud – Dornan S, Patterson RN. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *BMJ* 2008; 337: a427.