

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος: Συμβουλευόντας την ασθενή που επιθυμεί κύηση

Γιαννούλης Γεώργιος, Σύνδος Μιχαήλ, Φωτεινόπουλος Παναγιώτης, Γρηγοριάδης Θεμιστοκλής, Παπαντωνίου Νικόλαος, Αντσακλής Αριστείδης

Α' Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα

Αλληλογραφία: Μιχαήλ Σύνδος
Απόλλωνος 10, Πεύκη, 15121, Αθήνα
Τηλ: 6972075848

Περίληψη

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι ένα πολυσυστηματικό, αυτοάνοσο νόσημα του συνδετικού ιστού, με ένα ευρύτατο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που χαρακτηρίζεται από περιόδους υφέσεων και εξάρσεων. Είναι μια δυνητικά θανατηφόρος νόσος, εφ' όσον επηρεαστούν ζωτικά όργανα από αυτή, αλλά συνήθως προκαλεί χρόνια, προοδευτική επιδείνωση της υγείας. Η σημαντική βελτίωση της επιβίωσης, τα τελευταία χρόνια, των ασθενών με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ) και η μείωση των εμβρυϊκών απωλειών στις κύσεις γυναικών με ΣΕΛ οδήγησε σε έναν διαρκώς αυξανόμενο αριθμό ασθενών με ΣΕΛ που επιθυμούν εγκυμοσύνη. Κάθε κύηση σε γυναίκα με ΣΕΛ είναι υψηλού κινδύνου τόσο για τη μητέρα όσο και για το κύημα. Η επικινδυνότητα της κύησης που συνδυάζεται με ΣΕΛ μπορεί να περιοριστεί σημαντικά αν η επιθυμούμενη εγκυμοσύνη προγραμματιστεί. Η συμβουλευτική στην γυναίκα με ΣΕΛ που επιθυμεί να τεκνοποιήσει πρέπει να περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα δεδομένων που αφορούν τη γονιμότητα και τις πιθανότητες σύλληψης, τις πιθανές επιπτώσεις της κύησης στην υγεία της, τις πιθανές επιπτώσεις της νόσου στο παιδί, την ανάγκη προγραμματισμού της εγκυμοσύνης και την τροποποίηση της αγωγής προ της σύλληψης. Πρέπει ακόμη να συζητηθούν οι επιλογές αντισύλληψης αν δεν επιθυμεί κύηση.

Λέξεις κλειδιά: Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, κύηση, συμβουλευτική

Εισαγωγή

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι ένα πολυσυστηματικό, αυτοάνοσο νόσημα του συνδετικού ιστού, με ένα ευρύτατο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που χαρακτηρίζεται από περιόδους υφέσεων και εξάρσεων. Είναι μια δυνητικά θανατηφόρος νόσος, εφ' όσον επηρεαστούν ζωτικά όργανα

από αυτή, αλλά συνήθως προκαλεί χρόνια, προοδευτική επιδείνωση της υγείας. Ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται από 28/100000 άτομα στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης μέχρι περίπου 160 /100000 σε άτομα Αφρικανικής καταγωγής¹. Η νόσος αφορά συνήθως νέους ενήλικες, με μέση ηλικία διά-

γνώσης μικρότερη των 40 ετών^{2,3}, γυναίκες, σε ποσοστό περίπου 85%⁴, κυρίως αναπαραγωγικής ηλικίας αφού η εμφάνιση του ΣΕΛ πριν την εφηβεία^{5,6} ή μετά την εμμηνόπαυση είναι ασυνήθης⁷⁻¹³.

Η επιβίωση των ασθενών με ΣΕΛ έχει βελτιωθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες. Από μια 4ετή επιβίωση σε ποσοστό 50% τη δεκαετία του '50¹⁴, σήμερα επιτυγχάνεται 15ετής επιβίωση σε ποσοστό 80%¹⁵. Η βελτίωση της επιβίωσης σε συνδυασμό με τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών με ΣΕΛ οδήγησε σε αύξηση του αριθμού των κήσεων σε γυναίκες με τη νόσο. Στο παρελθόν κοινή πρακτική ήταν η οδηγία για αποφυγή της εγκυμοσύνης λόγω των πιθανών επιπλοκών τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Με τη βελτίωση της αντιμετώπισης της νόσου, προοδευτικά αυξήθηκαν οι πιθανότητες επιτυχούς περιγεννητικού αποτελέσματος, με μια σημαντική μείωση των εμβρυϊκών απωλειών τα τελευταία 40 έτη από 40% το 1960-65 στο 17% το 2000-03¹⁶.

Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι ένας διαρκώς αυξανόμενος αριθμός γυναικών με ΣΕΛ να επιθυμεί και να προσπαθεί να επιτύχει εγκυμοσύνη. Παρά τη σημαντική πρόοδο, η εγκυμοσύνη σε γυναίκα που πάσχει από ΣΕΛ συνεχίζει να σχετίζεται με σημαντικές μητρικές και εμβρυϊκές επιπλοκές. Σε αυτό το άρθρο παρουσιάζεται η συμβουλευτική που πρέπει να παρέχεται στις γυναίκες με ΣΕΛ πριν εμπλακούν σε μια προσπάθεια επίτευξης εγκυμοσύνης.

Γονιμότητα και ΣΕΛ

Ένα από τα πρώτα θέματα που θα κληθεί ο γυναικολόγος να διευκρινίσει στη γυναίκα με ΣΕΛ που επιθυμεί εγκυμοσύνη είναι το κατά πόσον η ασθένεια έχει επηρεάσει τη γονιμότητά της. Συνήθως η γονιμότητα στις γυναίκες με τη νόσο δεν επηρεάζεται και παρουσιάζουν γονιμότητα ανάλογη με αυτή του γενικού πληθυσμού¹⁷. Υπογονιμότητα παρατηρείται σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο (π.χ. κρεατινίνη/Cr ≥ 3 mg/dl), σε όσες η νόσος είναι ιδιαίτερα ενεργή (προκαλείται ανοσοθλασσορρηξία), και σε όσες έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη. Έχει φανεί ότι η επίπτωση της έκπτωσης της ωθηκικής λειτουργίας σχετίζεται με την ηλικία έναρξης της θεραπείας με κυκλοφωσφαμίδη καθώς και από την αθροιστική δόση που έλαβε η ασθενής^{18,19}.

Η υποομάδα των ασθενών με ΣΕΛ που εμφανίζουν χρόνια νεφρική νόσο η οποία απαιτεί αιμοκάθαρση θα πρέπει να ενημερωθούν τόσο για τη σημαντικά μειωμένη πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης όσο και για τον τρόπο που θα αντιμετωπιστούν οι

αυξημένες απαιτήσεις της εγκυμοσύνης εφόσον επιτευχθεί. Έτσι θα απαιτηθεί σημαντική αύξηση των ωρών της αιμοκάθαρσης, πιο ελεύθερη αλλά προσεκτική διατροφή με μειωμένη προσληψη ύδατος και προσπάθεια διατήρησης των επιπέδων της ουρίας προ της αιμοκάθαρσης στα 40-55 mg/dL²⁰. Σε αντιστάθμισμα της κατάστασης υπερπηκτικότητας της εγκυμοσύνης θα απαιτηθεί αύξηση της αντιπηκτικής αγωγής για διατήρηση της προσβασιμότητας των γραμμών της αιμοκάθαρσης καθώς και αντιμετώπιση της αναιμίας με χορήγηση ερυθροποιητίνης και ενδοφλεβίως σιδήρου²⁰.

Γυναίκες με ΣΕΛ και προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια που παρουσιάζουν υπογονιμότητα θα πρέπει να ενημερωθούν ότι η μεταμόσχευση νεφρού πιθανά να αποκαταστήσει τη γονιμότητά τους. Συμβουλευόνται να επιδιώξουν εγκυμοσύνη τουλάχιστο δύο έτη μετά τη μεταμόσχευση. Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρούνται όταν η Cr < 2 mg/dl, ρυθμίζεται η αρτηριακή πίεση, η πρωτεϊνουρία περιορίζεται σε τιμές < 0.5 g/24ωρο, δεν υπάρχουν ενδείξεις οξείας αποβολής του μοσχεύματος και ο υπερχογραφικός έλεγχός του είναι φυσιολογικός²⁰. Καθ' όλη την πορεία της εγκυμοσύνης θα λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που θεωρούνται σχετικά ασφαλή στην εγκυμοσύνη, σε περιορισμένες δόσεις (π.χ. πρεδνιζολόνη, αζαθειοπρίνη)²⁰. Στην περίπτωση ασθενών με ΣΕΛ που εμφανίζουν υπογονιμότητα και επιθυμούν να καταφύγουν σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (ART/Assisted Reproductive Technology) η συμβουλευτική είναι δύσκολη και τα δεδομένα που μπορούμε να στηρίχουμε περιορισμένα. Οι ορμονικοί χειρισμοί που απαιτούνται κατά την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας μπορεί να εκθέσουν τις ασθενείς σε κινδύνους. Υπάρχουν αρκετές αναφορές για τον κίνδυνο έξαρσης της νόσου κατά την ελεγχόμενη ωθηκική υπερδιέγερση με υψηλά επίπεδα οιστρογόνων, συμπεριλαμβανομένων και περιπτώσεων με μοιραία κατάληξη για την ασθενή. Οι αναφορές αυτές εμφανίζουν διαφωνία για το κατά πόσο τελικά ο κίνδυνος για την ασθενή με ΣΕΛ είναι πράγματι αυξημένος και καμιά προοπτική μελέτη δεν είναι διαθέσιμη για το θέμα αυτό²¹⁻²⁹. Εάν θεωρηθεί ότι η ορμονική ωθηκική πρόκληση είναι η μόνη λύση, η καλύτερη διαχείριση θα ήταν η χορήγηση της χαμηλότερης δυνατής αποτελεσματικής δόσης γοναδοτροπινών και η προσπάθεια επίτευξης μονήρους κύησης, καθώς οι πολύδυμες κήσεις και το Σύνδρομο Υπερδιέγερσης των Ωθηκών (OHSS) μπορεί να είναι ιδιαίτερα επικίνδυνα για τις ασθενείς με ΣΕΛ³⁰. Ταυτόχρονα σε ασθενείς με θετικά αντι-

Πίνακας 1: Χρήση ανοσοκατασταλτικών κατά την κύηση⁵¹.

Φάρμακο	Προ της εγκυμοσύνης	Κατά την κύηση
Κορτικοστεροειδή	Δεν απαιτείται διακοπή	Δεν απαιτείται διακοπή. Περιορισμός χορήγησης πρεδνιζολόνης <20 mg/day.
Αζαθειοπρίνη	Δεν απαιτείται διακοπή	Δεν απαιτείται διακοπή. Περιορισμός χορήγησης σε 1.5-2 mg/kg/day.
Κυκλοσπορίνη	Δεν απαιτείται διακοπή	Δεν απαιτείται διακοπή.
Υδροξυχλωροκίνη	Δεν απαιτείται διακοπή	Δεν απαιτείται διακοπή.
Σουλφασαλαζίνη	Δεν απαιτείται διακοπή	Δεν απαιτείται διακοπή. Μέγιστο δοσολογίας τα 2 g.
IV Ανοσοσφαιρίνη	Δεν απαιτείται διακοπή	Σχετικά ασφαλής χορήγηση στην εγκυμοσύνη.
TNF-α ανταγωνιστές	Μικρός χρόνος ημίσειας ζωής.	Διακοπή με τον πρώτο μήνα καθυστέρησης. Διακοπή με τον πρώτο μήνα καθυστέρησης. Αδιευκρίνιστη η ασφάλεια χορήγησης κατά την εγκυμοσύνη.
Κυκλοφωσφαμίδη	Διακοπή προ της σύλληψης.	Αντενδείκνυται.
Λεφλουνομίδη	Διακοπή τουλάχιστον 9 μήνες προ της σύλληψης. Κύηση πρέπει να επιχειρείται όταν οι ενεργείς μεταβολίτες στο πλάσμα <0.02 mg/dl.	Αντενδείκνυται.
Μεθοτρεξάτη	Διακοπή τουλάχιστον 3 μήνες προ της σύλληψης. Παραμένει στους ιστούς 2 μήνες μετά τη διακοπή.	Αντενδείκνυται.
Μικοφеноλική Μοφετίλη	Διακοπή προ της σύλληψης.	Αντενδείκνυται.

φωσφολιπιδικά αντισώματα, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ιστορικό θρόμβωσης, OHSS ή ηλικία >40 ετών πρέπει να χορηγείται αντιπηκτική αγωγή προφυλακτικά³⁰. Διακόπτεται 24 ώρες πριν από την ωοληψία και γίνεται επανέναρξη 24 ώρες μετά τη λήψη των ωαρίων. Για να δοθεί μια σαφής απάντηση για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ART στις ασθενείς με ΣΕΛ απαιτούνται πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες.

Πιθανές μελλοντικές επιπτώσεις του ΣΕΛ στο παιδί

Βασικό ερώτημα της γυναίκας με ΣΕΛ που επιθυμεί να προχωρήσει σε εγκυμοσύνη είναι το κατά πόσον το παιδί της θα εμφανίσει και αυτό τη νόσο. Ο ΣΕΛ είναι μια νόσος πολυγονιδιακή με 100 του-

λάχιστον διαφορετικά γονίδια να παίζουν κάποιο ρόλο³¹. Η γενετική προδιάθεση φαίνεται όμως ότι δεν αρκεί για να εμφανιστεί ΣΕΛ. Δεν έχει απομονωθεί ένα ιδιαίτερο αίτιο για τον ΣΕΛ και θεωρείται ότι είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, όπου γονιδιακοί, ορμονικοί, ανοσολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ. υπεριώδης ακτινοβολία, σιλικόνη, υδράργυρος, ιός Epstein-Barr) δρουν συνεργικά για την πρόκληση της νόσου. Πιστεύεται ότι περίπου 2% των παιδιών από μητέρες με ΣΕΛ θα εμφανίσουν μελλοντικά τη νόσο³².

Πρέπει να τονιστεί ότι δεδομένα για τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στα παιδιά ασθενών με ΣΕΛ δεν υπάρχουν. Σύμφωνα με κάποιες αναφορές, παιδιά γυναικών με ΣΕΛ έχουν αυξημένη επίπτωση μαθησιακών δυσκολιών μεταξύ των 7 και 16 ετών. Ανάμεσα σε αυτές η δυσλεξία είναι η πλέον

συχνή³³. Άλλες αναφορές παρουσιάζουν μια πιθανή συσχέτιση της δυσλεξίας με την παρουσία μητρικών αντισωμάτων anti-Ro/SS-A και aPL^{34,35}. Με βάση αυτά τα ευρήματα συστήνεται μακροχρόνιο νευροφυσιολογικό follow-up αυτών των παιδιών, με σκοπό την πρόωπη διάγνωση και έγκαιρη αντιμετώπιση μαθησιακών δυσκολιών που θα εμφανιστούν κατά τη σχολική ηλικία.

ΣΕΛ και κύηση: Κύηση υψηλού κινδύνου

Τόσο η μέλλουσα μητέρα με ΣΕΛ άλλα και ο σύντροφος της θα πρέπει να κατανοήσουν ότι αν και ο Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος δεν αποτελεί αντένδειξη για εγκυμοσύνη κάθε κύηση σε γυναίκα με ΣΕΛ είναι υψηλού κινδύνου τόσο για τη μητέρα όσο και για το κύημα. Κατά την πορεία της εγκυμοσύνης η ασθενής μπορεί να παρουσιάσει εξάρσεις της νόσου και επιπλοκές, με πλέον επικίνδυνες αυτές που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία, εμφάνιση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας πνευμονικής υπέρτασης, υπέρταση της κύησης, θρομβωτικά και θρομβοεμβολικά επεισόδια ή θρομβοκυττοπενία του λύκου. Πρόσφατη αναδρομική μελέτη που αφορούσε 13555 εγκυμοσύνες σε ασθενείς με ΣΕΛ έδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας (odds ratio 3), Καισαρικής τομής (odds ratio 1.7) και 20-πλάσια μητρική θνησιμότητα σε σχέση με εγκυμοσύνες σε γυναίκες που δεν έπασχαν από ΣΕΛ³⁶.

Κατά την εξέλιξη της εγκυμοσύνης ανάλογο υψηλό κίνδυνο αντιμετωπίζει και το κύημα. Στις γυναίκες που νοσούν παρατηρείται αυξημένη συχνότητα ατόμων αποβολών και αιφνίδιος εμβρυϊκός θάνατος σε 5πλάσια συχνότητα από ότι στο γενικό πληθυσμό³⁷. Πρόωρος τοκετός συμβαίνει στο 20% περίπου των κύσεων σε γυναίκες με Λύκο, ενώ η καθυστέρηση της ενδομητρίου ανάπτυξης του εμβρύου έχει αυξημένη επίπτωση σε αυτές τις κύσεις και απαιτεί στενή παρακολούθηση³⁸. Μια άλλη σοβαρή επιπλοκή του ΣΕΛ είναι η εμφάνιση Νεογνικού Λύκου στο παιδί. Παρατηρείται στο 2% των κύσεων σε γυναίκες με θετικά Anti-Ro/SSA (Ro/SSA: ένα κυρίως κυτταροπλασματικό ριβονουκλεοπρωτεϊνικό σύμπλοκο) και anti-La/SSB (La/SSB: ένα κυρίως πυρηνικό ριβονουκλεοπρωτεϊνικό σύμπλοκο) αντισώματα και η σοβαρότερη και θανατηφόρα έκφρασή του είναι η ανάπτυξη μη αναστρέψιμου κολποκοιλιακού αποκλεισμού που απαιτεί μόνιμη βηματοδότηση³⁹.

Προγραμματισμός εγκυμοσύνης

Η επικινδυνότητα της κύησης που συνδυάζεται με ΣΕΛ μπορεί να περιοριστεί σημαντικά αν η επιθυμούμενη εγκυμοσύνη προγραμματιστεί. Στόχος είναι να επιτύχουμε την καλύτερη δυνατή πορεία της κύησης για τη μητέρα και το βέλτιστο περιγεννητικό αποτέλεσμα. Το ζευγάρι πρέπει να ενημερωθεί ότι η θεραπευτική προσέγγιση και η παρακολούθηση ξεκινάει προ της κύησης έτσι ώστε η κατάσταση της υγείας της πάσχουσας από ΣΕΛ να είναι η καλύτερη δυνατή κατά την έναρξη της εγκυμοσύνης και η πιθανότητα έκθεσης του κηρύματος σε τερατογόνα ή εμβρυοτοξικά φάρμακα ελαχιστοποιημένη. Η χρονική στιγμή της σύλληψης είναι καθοριστικός παράγοντας για το τελικό αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης στο ΣΕΛ. Ο προγραμματισμός της εγκυμοσύνης και η εξασφάλιση ότι η σύλληψη θα πραγματοποιηθεί σε περίοδο που η νόσος βρίσκεται σε ύφεση τουλάχιστον 6 μηνών δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα τόσο για το κύημα όσο και για τη μητέρα⁴⁰. Η συχνότητα των εξάρσεων και ο συνολικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες που η νόσος ήταν ενεργή το εξάμηνο που προηγείται της σύλληψης⁴¹. Ειδικότερα για τις γυναίκες με Νεφρίτιδα του Λύκου η συμβουλευτική προ της κύησης είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών από ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ χωρίς νεφρική νόσο. Οι περισσότερες μελέτες προτείνουν η σύλληψη να πραγματοποιείται μετά από 12-18 μήνες ύφεσης της νόσου⁴²⁻⁴⁵. Γυναίκες με νεφρική νόσο σε ύφεση για το παραπάνω χρονικό διάστημα θα πρέπει να ενημερώνονται ότι οι κίνδυνοι που αντιμετωπίζουν στην εγκυμοσύνη τους δε διαφέρουν από αυτούς που αντιμετωπίζουν ασθενείς με ΣΕΛ χωρίς νεφρική συμμετοχή, με την προϋπόθεση ότι η πρότερη πορεία της νόσου δεν έχει επηρεάσει σημαντικά τη νεφρική λειτουργία τους^{46,47}.

Αντισώματα στο ΣΕΛ και κύηση

Στην αρχική εκτίμηση και ενημέρωση της ασθενούς με ΣΕΛ θα πρέπει να τονιστεί ότι η παρουσία Anti-Ro/SSA και anti-La/SSB αντισωμάτων σχετίζεται με την εμφάνιση Νεογνικού Λύκου του οποίου οι εκφράσεις κυμαίνονται από ακίνδυνες όπως του Δερματικού Νεογνικού Λύκου έως θανατηφόρες όπως ο πλήρης κοπλοκοιλιακός αποκλεισμός. Ασθενείς με θετικό αντιπηκτικό του λύκου (LA) ή αντικαρδιολιπίνες (aCLs) έχουν αυξημένες πιθανότητες επιπλοκών και εμβρυϊκής απώλειας. Τα aPLs (αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα) σχετίζονται

Πίνακας 2: Συστάσεις για χρήση Αντισύλληψης σε ασθενείς με ΣΕΛ.

Αντισύλληψη μπορεί να εξετασθεί σαν επιλογή αν:

1. Δεν υπάρχουν οι απόλυτες ή σχετικές αντενδείξεις που ισχύουν για τον γενικό πληθυσμό⁵⁷.
2. Απουσία ιστορικού θρόμβωσης.
3. Μη καπνίστρια.
4. Απουσία υπέρτασης.
5. Ανενεργής ή σταθερή ήπια νόσος.
6. Απουσία αντιπηκτικού του λύκου.
7. Απουσία υψηλών τίτλων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

- Για συνδυασμένο OC, προτείνεται η χρήση της μικρότερης δυνατής δόσης οιστρογόνων.
- Να εξετάζεται η επιλογή της από του στόματος χρήσης σκευάσματος αποκλειστικά προγεσταγόνου.
- Στην περίπτωση που εξετάζεται η χρήση IUD να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος λοίμωξης.

με αυξημένη πιθανότητα θρομβώσεων, πρώιμης και σοβαρής προεκλαμψίας και υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (IUGR-Intrauterine Growth Restriction) του εμβρύου⁴⁸. Ανάλογα με το ανοσολογικό προφίλ και το ιστορικό κάθε γυναίκας (αριθμός αποβολών, προηγούμενες θρομβώσεις κ.α.) θα απαιτηθεί αντιπηκτική θεραπεία που κυμαίνεται από ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις μέχρι χρήση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης.

Τροποποίηση αγωγής για ΣΕΛ πριν την κύηση

Η προετοιμασία για την κύηση θα πρέπει να τονιστεί ότι περιλαμβάνει αλλαγές και στη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει η ασθενής, με στόχο την ελαχιστοποίηση των επιδράσεων στο κύημα. Γυναίκες που ακολουθούν αντιπηκτική αγωγή με Βαρφαρίνη θα πρέπει να τη διακόψουν με τη διαπίστωση θετικού τεστ κύησης και πάντως πριν από την 6η εβδομάδα της κύησης, για να αποφευχθούν τερατογόνες επιδράσεις στο κύημα. Η αγωγή μετατρέπεται με χορήγηση Ηπαρίνης Χαμηλού Μοριακού Βάρους (ΗΧΜΒ) μια φορά ημερησίως αρχικά (π.χ. 40mg νατριούχου ενοξαπαρίνης), η οποία αυξάνεται σε δύο φορές ημερησίως από τις 16-20 εβδομάδες, ενώ συγχρηγείται από τη διακοπή της Βαρφαρίνης και μέχρι το πέρας της κύησης ασπιρίνη 75mg μία φορά ημερησίως⁴¹.

Σε περιπτώσεις ασθενών που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή με αναστολείς του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II (AMEA) ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, η διακοπή επιβάλλεται πριν από τη σύλληψη για την αποφυγή δυσπλασιών σε καρδιά, εγκέφαλο και νεφρούς του εμβρύου⁴⁹. Η διακοπή αυτή μπορεί να συνδιαστεί με επιδείνωση της υπέρτασης και αύξηση της πρωτεϊνουρίας, αλλά δεν υπάρχει εναλλα-

κτική λύση. Θα πρέπει να αντικατασταθούν με φάρμακα που θεωρούνται αποδεκτά στην εγκυμοσύνη, όπως μεθυλντόπα, υδραλαζίνη ή λαβιταλόλη. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι να καθοριστεί ποιο από τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορεί να συνεχίσει η ασθενής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της και σε τι δοσολογία. Για την απόφαση αυτή θα πρέπει να εκτιμηθεί τόσο ο κίνδυνος έξαρσης της νόσου όσο και ο κίνδυνος έκθεσης του κνήματος σε εμβρυοτοξικά φάρμακα. Γενική οδηγία είναι η συνέχιση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής από την ασθενή, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με νεφρική συμμετοχή⁵⁰. Η υψηλή δραστηριότητα του ΣΕΛ κατά την εγκυμοσύνη συνδιάζεται με αυξημένη συχνότητα πρόωρου τοκετού και περίπου 25% των κήσεων να καταλήγουν σε εμβρυϊκή απώλεια⁵⁰. Ο πίνακας που ακολουθεί δίνει περιληπτικά οδηγίες για την χρήση των συνηθέστερων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε σχέση με την κύηση⁵¹ (Πίνακας 1).

ΣΕΛ και αντισύλληψη

Στα πλαίσια της συμβουλευτικής προ της κύησης σε ασθενή με ΣΕΛ είναι πιθανό να πρέπει να αντιμετωπίσουμε την ανάγκη της γυναίκας για αντισύλληψη. Η ενημερωμένη ασθενής συνήθως δεν επιθυμεί να εκτεθεί στους πιθανούς κινδύνους μιας προγραμματιστής εγκυμοσύνης, ενώ σε άλλες περιπτώσεις επιθυμεί απλά να αποφύγει πλήρως το ενδεχόμενο της κύησης. Πέραν όμως αυτών λογική θα ήταν και η χορήγηση μιας ασφαλούς μορφής αντισύλληψης στις ασθενείς που λαμβάνουν εμβρυοτοξικά και τερατογόνα φάρμακα.

Για πολλά χρόνια η από του στόματος αντισύλληψη (oral contraceptives, OC) απαγορευόταν σε αυτές τις γυναίκες γιατί είχε συσχετιστεί με αυξημένη πι-

θανότητα εμφάνισης εξάρσεων της νόσου. Ένας επιπλέον λόγος ήταν το γεγονός ότι ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών με ΣΕΛ έχουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και η χρήση των αντισυλληπτικών θα αύξανε τον κίνδυνο θρόμβωσης σε ασθενής που έχουν ήδη ένα «υπερπηκτικό» προφίλ.

Τυχαιοποιημένες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία χρόνια (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)⁵², Sanchez-Guerrero et al.⁵³) έδωσαν δεδομένα που υποστηρίζουν την ασφάλεια της χορήγησης χαμηλής δοσολογίας συνδυασμένων OC σε ασθενείς με ΣΕΛ με ανενεργή ή ήπια σταθερή νόσο σε σχέση με τον κίνδυνο της έξαρσης της νόσου. Επιπρόσθετα η μελέτη των Sanchez-Guerrero et al δεν έδειξε κάποια διαφορά στην επικινδυνότητα ανάμεσα στη χρήση συνδυασμένων OC, OC αποκλειστικά προγεσταγόνου ή IUD. Σε αυτές τις μελέτες αποκλείστηκαν ασθενείς με ενεργή νόσο και ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Για ασθενείς με ενεργή νόσο δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα και έτσι δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Τα περασμένα χρόνια λόγω της απαγόρευσης των OC συχνή ήταν η χρήση αντισυλληπτικών με αποκλειστικά προγεστερόνη στις ασθενείς με ΣΕΛ, καθώς σε μελέτες με ποντίκια είχαν αποδειχθεί ασφαλή⁵⁴. Η χορήγηση από του στόματος προγεστεροειδών δεν είχε καλή συμμορφωσιμότητα από τις ασθενείς λόγω της απρογραμματίστης κολπικής αιμόρροιας και συχνά γινόταν μετατροπή της αγωγής σε σκευάσματα ενέσιμα depo-προγεστερόνης. Η μακροχρόνια χρήση (πέραν των δύο ετών) των ενέσιμων σκευασμάτων προάγει την οστεοπόρωση. Στην περίπτωση των ασθενών με ΣΕΛ οι οποίες λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή που προάγουν την οστεοπόρωση αυτό προκαλεί προβληματισμό και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Η χρήση IUD (χαλκού ή προγεστερόνης) έχει συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα λοιμώξεων στο γενικό πληθυσμό με αποτέλεσμα η χρήση τους στις ασθενείς με ΣΕΛ που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα να γίνεται με δισταγμό. Δεν υπάρχουν μελέτες που να προσπαθούν να διαπιστώσουν την ασφάλεια της χρήσης IUD σε γυναίκες με ΣΕΛ. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα διαφόρων μεθόδων αντισύλληψης σε ασθενείς με ΣΕΛ, η χρήση IUD δε συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν OC^{53,55}. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διαπιστωθεί η ασφάλεια χρήσης IUD σε γυναίκες με ΣΕΛ.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η χρήση OC από

τις ασθενείς με ΣΕΛ θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σαν μια πιθανότητα αντισυλληπτικής θεραπείας με εξατομίκευση της κάθε περίπτωσης. Η τελική απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική εκτίμηση του οφέλους και των κινδύνων που συνεπάγεται η χρήση τους. Γενικές οδηγίες για την αντισυλληπτική πρακτική που θα πρέπει να ακολουθείται σε γυναίκες με ΣΕΛ, όπως αυτές προτείνονται στη ανασκόπηση των Catia Duarte και Luis Inês δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 2)⁵⁶.

Συμπέρασμα

Οι γυναίκες με ΣΕΛ που επιθυμούν εγκυμοσύνη είναι απαραίτητο να υποβάλλονται σε πλήρη εκτίμηση πριν τη σύλληψη και να τους προσφέρεται εκτεταμένη συμβουλευτική προ της κύησης. Μόνο μετά από πλήρη ενημέρωση έχουν τη δυνατότητα να πάρουν μια απόφαση η οποία θα βασίζεται στα ατομικά τους δεδομένα και στον εξατομικευμένο κίνδυνο που αντιμετωπίζουν πριν προχωρήσουν σε μια εγκυμοσύνη. Τους δίνεται έτσι η δυνατότητα να διαπιστώσουν τις πιθανότητες σύλληψης που έχουν, να μεταβάλλουν την αγωγή τους πριν από τη σύλληψη και να προγραμματίσουν τη καλύτερη χρονική περίοδο για την εγκυμοσύνη τους. Ο μόνος τρόπος για να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα είναι να προγραμματιστεί η εγκυμοσύνη και να σχεδιαστεί ένα πλάνο διαχείρισης πριν από τη σύλληψη και σε πλήρη συμφωνία με την ασθενή.

Systemic lupus erythematosus: Consultation for the patient who wants to become pregnant

Giannoulis G., Sindos M., Fotinopoulos P., Grigoriadis T., Papantoniou N., Antsaklis A.

1st Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Alexandra Hospital, Greece

Correspondence: Michael Sindos, 10 Apollonos street, 15121 Pefki, Athens, Greece.
Tel: 0030 6972075848

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem, autoimmune, connective tissue disorder with a

broad range of clinical presentations. It is characterized by periods of remission and flares. SLE is a potentially life threatening condition, when major organs are affected. More often it causes a chronic, progressive deterioration of health. Over the last few years, the significant improvement in survival and the improved pregnancy outcomes in patients with SLE resulted to a growing number of women with SLE who wish to become pregnant. Pregnancy in women with SLE is a high risk pregnancy. Appropriate timing of pregnancy can minimize the complications of pregnancy in women with SLE. Consultation in women with SLE who wish to become pregnant should include a broad range of information on fertility, the effect of pregnancy on Lupus, pre-conception modification of medication regimens, potential consequences on the offspring, and the necessity of appropriate timing of pregnancy. Contraceptive options must be thoroughly discussed.

Key words: Systemic lupus erythematosus, Pregnancy, Consultation

Βιβλιογραφία

- Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15: 308-18.
- Hochberg MC. The incidence of systemic lupus erythematosus in Baltimore, Maryland, 1970-1977. *Arthritis Rheum* 1985;28:80-6.
- McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus: race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995;38:1260-70.
- Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:223-43.
- Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology and outcome. *Br J Rheumatol* 1995;34:866-72.
- White PH. Pediatric systemic lupus erythematosus and neonatal lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:119-27.
- Ho CTK, Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis* 1998;57:437-40.
- Wilson HA, Hamilton ME, Spyker DA, Brunner CM, O'Brien WM, Davis IV JS, et al. Age influences the clinical and serological expression of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981;24:1230-5.
- Baker SB, Rovira JR, Campion EW, Mills JA. Late onset systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1979;66:727-32.
- Koh ET, Boey ML. Late onset lupus: a clinical and immunological study in a predominantly Chinese population. *J Rheumatol* 1994;21:1463-711.
- Font J, Pallares L, Cervera R, Lopez-Soto A, Navarro M, Bosch X, et al. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1991;50:702-5.
- Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus. Differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum* 1982;25:55-60.
- Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Pujol R. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. *Lupus* 1999;8:462-5.
- Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1955;1:12-32.
- Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995;22:1265-70.
- Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2005; 32: 1709
- Khamashta MA, Hughes GRV. Pregnancy in SLE. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 424-429
- Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:366-9
- Ostensen M, Khamashta M et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8(3):209.
- A. Smyth, V.D. Garovic. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Minerva Urol Nefrol* 2009; 61:457-474.
- Ben-Chetrit A, Ben-Chetrit E. Systemic lupus erythematosus induced by ovulation induction treatment. *Arthritis Rheum* 1994;37:1614-7.
- Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC et al. Risks of ovulation-induction therapy in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996;35:1184-6.
- Casoli P, Tumiati B, La Sala G. Fatal exacerbation of systemic lupus erythematosus after induction of ovulation. *J Rheumatol* 1997;24:1639-40.
- Wechsler B, Le Thi Huong D, Vauthier-Brouzes D, Lefebvre G, Gompel A, Piette JC. Can we advise ovulation induction in patients with SLE? *Scand J Rheumatol Suppl* 1998;107:53-9.
- Macut D, Micic D, Suvajdzic N et al. Ovulation induction and early pregnancy loss in a woman susceptible to

- autoimmune diseases: a possible interrelationship. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:153-7.
26. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin MD. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43:550-6.
 27. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D et al. Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:174-88.
 28. Tsunoda S, Takano H, Inoue K, Yoshikawa T. A case of lupus peritonitis and cystitis after ovulation induction therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:888-9.
 29. Le Thi Huong D, Wechsler YY, Piette JC. Ovulation induction therapy and systemic lupus erythematosus. *Ann Med Interne* 2003;154:45-50.
 30. M.Costa, D.Colia. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology* 2008;47:iii38-iii41
 31. Sullivan KE. Genetics of systemic lupus erythematosus. Clinical implications. *Rheum Dis Clin North Am* May;2000 26(2):229-256. v-vi.
 32. M. Petri. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: Ten Key Issues in Management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 May ; 33(2): 227-v.
 33. Doria A, A. Tincani, M. Lockshin Challenges of lupus pregnancies *Rheumatology* 2008;47:iii9-iii12.
 34. Ross G, Sammaritano L, Nass R, Lockshin M. Effects of mothers' autoimmune disease during pregnancy on learning disabilities and hand preference in their children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:397-402.
 35. Tincani A, Danieli E, Nuzzo M et al. Impact of in utero environment on the offspring of lupus patients. *Lupus* 2006;15:801-7.
 36. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:127e1-6.
 37. Dhar JP, Essenmacher LM, Ager JW, Sokol RJ. Pregnancy outcomes before and after a diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1444-1455.
 38. Hayslett JP. Maternal and fetal complications in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1991;17:123-126.
 39. Mevorach D, Elchalal Ur, Rein A.J. Prevention of complete heart block in children of mothers with anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies: detection and treatment of first-degree atrioventricular block. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:478-482.
 40. Boumpas DT, Balow JE. Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. *Lupus* 1998;7:622-629.
 41. Gordon P, Beedham T, Khamashta M, D'Cruz D. Systemic lupus erythematosus in pregnancy *The Obstet & Gyn* 2004;6:80-87.
 42. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 89-94.
 43. Moroni G, Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J Nephrol* 2003; 16: 161-167.
 44. Cervera R, Font J, Carmona F et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 354-359.
 45. Huong DI, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D et al. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2001 60: 599-604.
 46. Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R, et al. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus* 1993;2(2):125-131.
 47. Wagner SJ, Craici I et al. Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Patients with Active Lupus Nephritis. *Lupus*. 2009; 18(4): 342-347.
 48. Kong NCT. Pregnancy of a lupus patient-a challenge to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 268-272.
 49. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354(23):2443-2451.
 50. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005;52:514-521.
 51. Ostensen M. Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. *Lupus* 2004;13:746-750.
 52. Petri M, Kim MY, Kalunian KC et al (OC-SELENA Trial). Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005 15; 353:2550-2558.
 53. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353:2539-2549.
 54. Keisler LW, Kier AB, Walker SE. Effects of prolonged administration of the 19-nor-testosterone derivatives norethindrone and norgestrel to female NZB/W mice: comparison with medroxyprogesterone and ethinyl estradiol. *Autoimmunity* 1991;9(1):21-32.
 55. Julkunen HA, Kaaja R, Friman C. Contraceptive practice in women with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993; 32:227-230.
 56. C_tia Duarte, Lu_s Inês. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus: What should we advise to our patients? *Acta Reumatol Port*. 2010;35:133-140.
 57. WHO. Selected practice recommendations for contraceptive use: 2008 update.2008(www.who.int/reproductive.health/publications/sps/spr_2008_update.pdf.)