

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και κύηση

Ιωάννης Θανασάς¹, Βασιλική Σταυροπούλου¹, Μιχαήλ Καλινδέρης¹, Βασιλική Σγουροπούλου², Δήμητρα Μαλλιάδη², Παναγιώτα Καρανάου², Κωνσταντίνος Κουτσογεωργόπουλος¹, Παύλος Κεσκερίδης¹

¹Μαιευτική - Γυναικολογική κλινική,

²Παιδιατρική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κοζάνης «Μαμάτσειο»

Αλληλογραφία: Ιωάννης Κ. Θανασάς, Επιμελητής Β' Μαιευτικής - Γυναικολογίας
Συνοικισμός Αγίας Τριάδας 3, 42100 Τρίκαλα
Τηλ.: 2431029103 / 6944766469
E - Mail: thanasas@hotmail.com

Περίληψη

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος είναι μια χρόνια αυτοάνοση γενικευμένη νόσος του συνεκτικού ιστού που προσβάλλει κυρίως νεαρές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η εγκυμοσύνη είναι δυνατόν να επιβαρύνει τη νόσο, αλλά και η νόσος μπορεί να επιδράσει δυσμενώς στην ομαλή πορεία της κύησης. Η παρουσία του περιστατικού μας αφορά σε έγκυο πρωτότοκο με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο σε ύφεση υπό φαρμακευτική αγωγή και επιτυχή έκβαση εγκυμοσύνης μετά από αυτόματη σύλληψη. Η εγκυμοσύνη υπό συστηματική παρακολούθηση εξελίχθηκε ομαλά χωρίς επιπλοκές για τη μητέρα και το έμβρυο. Με τη συμπλήρωση της 38ης εβδομάδας εκτελέστηκε προγραμματισμένη καισαρική τομή. Η πορεία της λοχείας ήταν ομαλή και οκτώ μήνες αργότερα η γυναίκα παρέμεινε σε πλήρη ύφεση. Στην παρούσα εργασία μετά την περιγραφή περίπτωσης επιτυχούς έκβασης κύησης με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο επιχειρείται με βάση τα σύγχρονα δεδομένα μια σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση της αυτοάνοσης αυτής συστηματικής διαταραχής στην εγκυμοσύνη, αναφορικά κυρίως με 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, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, εγκυμοσύνη

Εισαγωγή

Τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα είναι συχνά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.¹ 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. Οι συνηθέστερες συστηματικές διαταραχές

του συνεκτικού ιστού που επιπλέκονται με την εγκυμοσύνη και επηρεάζουν ή/και επηρεάζονται από αυτή είναι ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα των εφήβων και η σκληροδερμία. Η αλληλοεπίδραση αυτή μεταξύ της κύησης και των νοση-

μάτων του κολλαγόνου είναι αποτέλεσμα κυρίως των ανοσολογικών μεταβολών που προκαλούνται στη διάρκεια της κύησης και του ανοσολογικού προφίλ αυτών των παθήσεων.²

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι μια χρόνια πολυσυστηματική αυτοάνοση νόσος που προσβάλλει συνήθως γυναίκες νεαρής ηλικίας. Η πάθηση είναι 8 φορές πιο συχνή στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες και φαίνεται να προσβάλλει συχνότερα γυναίκες της μαύρης φυλής συγκριτικά με τις λευκές.³ Στην εγκυμοσύνη η συχνότητα εμφάνισης της νόσου κυμαίνεται από 1/700 έως 1/3000 κύησεις οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένα ποσοστά μητρικών επιπλοκών και αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.⁴

Περιγραφή Περίπτωσης

Η περιγραφή της περίπτωσης αφορά σε έγκυο πρωτότοκο ηλικίας 29 ετών η οποία προσήλθε στο τακτικό εξωτερικό μαιευτικό ιατρείο της κλινικής μας αναφέροντας δευτεροπαθή αμνηόρροια από 6 εβδομάδες περίπου. Το test κύησης ήταν θετικό. Με το διακολπικό υπερηχογράφημα διαπιστώθηκε η παρουσία ενδομητρίου κύησης με θετική καρδιακή λειτουργία. Από τη λήψη του ιστορικού προέκυψε ότι η έγκυος έπασχε από ΣΕΛ ο οποίος διαγνώστηκε προ δεκαετίας. Η νόσος υπό αγωγή με υδροξυχλωροκίνη και μεθυλπρεδνιζολόνη ήταν σε ύφεση. Το λοιπό ατομικό και κληρονομικό ιστορικό ήταν ελεύθερο. Δεν αναφέρθηκαν προηγούμενες κύησεις, εκτρώσεις ή ιστορικό υπογονιμότητας. Ο ανοσολογικός έλεγχος έδειξε αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα, θετικά ANA και αρνητικά anti - ds DNA. Το ENA screen έδειξε θετικά anti - Sm και anti - RNP, αρνητικά anti - Ro, anti - La, ant - scl - 70 anti - jo - 1. Από το συμπλήρωμα το C3 ήταν φυσιολογικό και το C4 ήταν ελαττωμένο. Επισημαίνεται η απουσία αντισωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

Ο προγεννητικός έλεγχος δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα. Καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χορηγήθηκαν σκευάσματα σιδήρου, φολικού οξέος και σε συνεννόηση με τον θεράποντα ρευματολόγο τέθηκε υπό αγωγή με υδροξυχλωροκίνη σε δόση 200 mg/ημέρα και μεθυλπρεδνιζολόνη σε δόση 6 mg/ημέρα. Η πορεία της κύησης υπό τακτική συστηματική παρακολούθηση με υπερηχογραφικό έλεγχο της εμβρυϊκής ανάπτυξης και του όγκου του αμνιακού υγρού, έλεγχο με Doppler της ροής του αίματος στα ομφαλικά αγγεία και καρδιοτοκογραφικό έλεγχο εξελίχθηκε φυσιολογικά χωρίς επιπλοκές για τη μητέρα ή το έμβρυο. Με τη συμπλή-

ρωση της 38ης εβδομάδας γέννησε με προγραμματισμένη καισαρική τομή ένα νεογνό ζων, θήλυ, βάρους 3050 γραμμάρια.

Μετά από ομαλή μετεγχειρητική πορεία η λεχωίδα εξήλθε από την κλινική μας με το νεογνό σε καλή γενική κατάσταση την έβδομη ημέρα νοσηλείας. Η πορεία της λοχείας ήταν ομαλή και οκτώ μήνες αργότερα η γυναίκα παραμένει σε πλήρη ύφεση.

Συζήτηση

Οι συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου μπορεί να περιλαμβάνουν εξάνθημα πεταλούδας, δισκοειδές εξάνθημα, φωτοευαισθησία, μη καταστροφική αρθρίτιδα, στοματικά έλκη, ορογονίτιδα, νεφρικές διαταραχές, νευρολογικές, αιματολογικές, ανοσολογικές διαταραχές και θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα (πίνακας 1). Η παρουσία τεσσάρων τουλάχιστον εκ των παραπάνω συμπτωμάτων ή εργαστηριακών ευρημάτων που υφίστανται ταυτόχρονα, είτε εκδηλώνονται διαδοχικά το ένα μετά το άλλο θέτει τη διάγνωση του ΣΕΛ.⁵ Το 30% - 40% των ασθενών εμφανίζει αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (APA), κυρίως αντιπηκτικό του λύκου (LA), αλλά και αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (ACA) που αντιδρούν με τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια και διευκολύνουν τη δημιουργία θρόμβων και την εκδήλωση θρομβοπενίας.⁶ Η θρομβοπενία αποτελεί σημαντικό εργαστηριακό εύρημα και παρατηρείται στο 14% - 26% των ασθενών. Συνήθως οφείλεται σε περιφερική καταστροφή των αιμοπεταλίων από αυτοαντισώματα ή ανοσοσυμπλέγματα τα οποία μπορούν να διαπεράσουν τον πλακούντα και να προκαλέσουν θρομβοκυτταροπενία στο έμβρυο.⁷

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η σημαντικότερη και σοβαρότερη εκδήλωση της νόσου είναι η προσβολή των νεφρών.⁸ Σε ασθενείς με ιστορικό νεφρικής συμμετοχής ο κίνδυνος σοβαρών μαιευτικών επιπλοκών είναι μεγαλύτερος σε σύγκριση με εκείνες που δε φέρουν νεφρική πάθηση. Επίσης, η διαφορική διάγνωση ανάμεσα σε προσβολή των νεφρών από τον ερυθματώδη λύκο και την προεκλαμψία είναι δυσχερής και μείζονος σημασίας, αν και σπανιότερα οι δύο καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν. Η προσεκτική λήψη του ιστορικού της ασθενούς και μόνο, και πριν την εκτέλεση οποιασδήποτε εργαστηριακής εξέτασης είναι δυνατόν να αποκλείσει την προεκλαμψία, αφού στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ο ΣΕΛ προϋπάρχει, ενώ η προεκλαμψία συνήθως εκδηλώνεται μετά την 20η εβδομάδα της κύησης.⁹ Γενικά, η εγκυμοσύνη επιβαρύνει τη νόσο με την εκδήλωση υποτροπών. Με

Πίνακας 1. Κριτήρια για τη διάγνωση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου. Για την εδραίωση της διάγνωσης της νόσου πρέπει η ασθενής να παρουσιάζει είτε ταυτόχρονα, είτε διαδοχικά τουλάχιστον τέσσερα από τα παραπάνω κριτήρια.

1. εξάνθημα πεταλούδας
2. δισκοειδές εξάνθημα
3. φωτοευαισθησία
4. μη καταστροφική αρθρίτιδα
5. στοματικά έλκη
6. ορογονίτιδα
7. νεφρικές διαταραχές
8. νευρολογικές διαταραχές
9. αιματολογικές διαταραχές
10. ανοσολογικές διαταραχές
11. θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα

βάση τα τελευταία βιβλιογραφικά στοιχεία υπολογίζεται ότι ο ρυθμός εκδήλωσης των υποτροπών παρατηρείται αυξημένος στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, καθώς και κατά τη διάρκεια της λοχείας.¹⁰ Παρόλα αυτά όμως, είναι γνωστό ότι όταν η νόσος βρίσκεται σε ύφεση για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των έξι μηνών από τη στιγμή της σύλληψης (δική μας περίπτωση), οι παροξύνσεις του ερυθματώδους λύκου τόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όσο και στη λοχεία είναι εξαιρετικά σπάνιες.¹¹ Η νόσος με τη σειρά της είναι δυνατόν να επιβαρύνει την εγκυμοσύνη αυξάνοντας σημαντικά τα ποσοστά της περιγεννητικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η εμβρυϊκή απώλεια στη διάρκεια της κύησης εξαρτάται απόλυτα από την παρουσία ή μη ενεργού ΣΕΛ και την προσβολή από τη νόσο των νεφρών. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν σχέση που φαίνεται να υπάρχει ανάμεσα στις αυτοάνοσες διαταραχές και τις αποβολές πρώτου και δευτέρου τριμήνου της κύησης. Η πρόκληση νεκρωτικών αλλοιώσεων στα αγγεία του πλακούντα και η εναπόθεση ανοσοσφαιρινών ως αποτέλεσμα της επίδρασης της νόσου στην εμβρυοπλακουντική μονάδα θεωρείται ως ο πιθανότερος αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης των αυτόματων αποβολών και των πάλινδρομων κύσεων σε γυναίκες με ερυθματώδη λύκο.¹² Επιπλέον, κατά την εξέλιξη της εγκυμοσύνης οι προκαλούμενες από τη νόσο αγγειακές πλακουντιακές αλλοιώσεις έχουν σαν αποτέλεσμα τη μείωση της προσαγωγής αίματος στο έμβρυο. Αυτό συνεπάγεται τη δημιουργία κατάλληλων προϋποθέ-

Πίνακας 2. Βασικές αρχές αντιμετώπισης εγκύου με συστηματικό ερυθματώδη λύκο. (όπου *: εξετάσεις ρουτίνας για την εγκύο που θα πρέπει να διενεργούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα ανάλογα με την ηλικία της κύησης και τη βαρύτητα της νόσου).

- γενική εξέταση αίματος*
- γενική εξέταση ούρων*
- προσδιορισμός των αιμοπεταλίων*
- έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας*
- έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας*
- συλλογή ούρων 24ώρου*
- καμπύλη σακχάρου του αίματος
- καρδιολογική εξέταση της εγκύου
- υπερηχογραφική εκτίμηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης*
- υπερηχογραφική εκτίμηση του όγκου του αμνιακού υγρού*
- έλεγχος με Doppler της ροής του αίματος στα ομφαλικά αγγεία*
- υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος του εμβρύου
- καρδιοτογραφικός έλεγχος ηρεμίας*
- φαρμακευτική θεραπεία
- επιλογή του καταλληλότερου χρόνου του τοκετού
- επιλογή του καταλληλότερου τρόπου του τοκετού

σεων για την εκδήλωση σοβαρών μαιευτικών επιπλοκών, όπως καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, πρόκληση πρόωρου τοκετού και πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων και ενδομήτριοι θάνατος.¹³ Η μετάδοση των IgG αντισωμάτων που ανιχνεύονται στον ορό των εγκύων που πάσχουν από ΣΕΛ γίνεται από την μητέρα στο έμβρυο διά της πλακουντιακής οδού συνήθως ανάμεσα στη 16η και 32η εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Η διάγνωση της αυτοάνοσης κατάστασης του προσβεβλημένου εμβρύου συνήθως τίθεται μετά τον τοκετό και αφορά σε μια ποικιλία επιπλοκών (δερματολογικές, αιματολογικές, καρδιακές) που συνιστούν το σύνδρομο του νεογνικού ερυθματώδους λύκου, λόγω της μετάδοσης anti - Ro και/ή anti - La αντισωμάτων από τη μητέρα. Η συχνότερη και η σοβαρότερη από τις επιπλοκές του συνδρόμου είναι ο πλήρης καρδιακός αποκλεισμός που σήμερα μπορεί να διαγνωσθεί και κατά τη διάρκεια της κύησης και έχει αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αντίθετα, το σύνδρομο του νεογνικού ερυθματώδους λύκου

που δεν συνοδεύεται από καρδιακές επιπλοκές έχει καλή πρόγνωση, με μια μικρή μόνο πιθανότητα κλινικής εκδήλωσης στην παιδική ηλικία.¹⁴

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 (πίνακας 2). Η γενική εξέταση αίματος, η γενική εξέταση ούρων, ο προσδιορισμός των αιμοπεταλίων, ο προσδιορισμός της ηπατικής λειτουργίας, της νεφρικής λειτουργίας και η συλλογή ούρων 24ώρου πρέπει να αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας για την έγκυο και να διενεργούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Απαραίτητη κρίνεται η καρδιολογική εξέταση και ο έλεγχος της ομοιοστασίας του σακχάρου του αίματος. Επίσης, 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 ακόμη και ενδομήτριο θάνατο. Η συχνή υπερηχογραφική εκτίμηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και του όγκου του αμνιακού υγρού, ο έλεγχος με Doppler υπερηχογραφία της ροής του αίματος στα ομφαλικά αγγεία, ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος του εμβρύου με σκοπό τη διάγνωση παρουσίας κολποκοιλιακού καρδιακού αποκλεισμού, καθώς και ο καρδιοτοκογραφικός έλεγχος ηρεμίας μετά την 28η εβδομάδα και μέχρι τον τετατισμό της κύησης αποτελούν επιτακτική ανάγκη για κάθε ασθενή.¹⁵

Από τα φαρμακευτικά σκευάσματα τη θεραπεία πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της νόσου στην εγκυμοσύνη αποτελούν τα κορτικοστεροειδή. Χορηγούνται στη μικρότερη δυνατή δόση, ώστε να επιτυγχάνεται η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και η πρόληψη των παροξύνσεων της νόσου. Το ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον έγκειται στην εμφάνιση πιθανών παρενεργειών που είναι δυνατό να εμφανίσει τόσο η μητέρα, όσο και το έμβρυο και το νεογνό. Αντιφλεγμονώδη και ανθελονοσιακά φάρμακα είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις εγκύων με μυοσκελετικές και δερματικές εκδηλώσεις, αντίστοιχα.¹⁶

Η 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 ή σοβαρής μορφής καρδιακού αποκλεισμού επιβάλλεται πρόκληση τοκετού με όλες τις συνέπειες που συνεπάγεται η προωρότητα. Σε ασυμπτωματικές μορφές της νό-

σου και όταν δεν υπάρχουν σημεία εμβρυϊκής δυσχέρειας ο τοκετός προτιμάται κατά το δυνατόν στο τέλος της κύησης. Η επιλογή του καταλληλότερου τρόπου του τοκετού έχει αποτελέσει αντικείμενο αντιπαράθεσης και διχογνωμίας. Σύμφωνα με πολλούς ερευνητές οι γυναίκες αυτές μπορούν να γεννήσουν φυσιολογικά, ενώ άλλοι προτείνουν προγραμματισμένη καισαρική τομή (δική μας περίπτωση). 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.^{17,18,19}

Systemic lupus erythematosus and pregnancy

I. Thanasas¹, V. Stavropoulou¹, M. Kalinderis¹, V. Sgouropoulou², D. Mallidi², P. Karananou², K. Koutsogeorgopoulos¹, P. Keskerides¹

¹Departments of Obstetrics - Gynecology and ²Pediatrics of General Hospital in Kozani "Mamatsio"

Correspondence: I. Thanasas

3 Agias Triadas str. 42100 Trikala, Greece

Tel.: +30 2431029103 / +30 6944766469

E-mail: thanasasg@hotmail.com

Summary

Systemic lupus erythematosus is a chronic auto-immune generalized disease of the connective tissue that mostly affects young women at reproductive age. Pregnancy is likely to aggravate the disease, but the disease can also have an adverse effect on the course of the gestation. The presentation of our case is about a pregnant woman carrying a first-born with systematic lupus erythematosus in remission under pharmaceutical treatment and with a successful pregnancy outcome after automatic conception. The pregnancy under systematic observation progressed smoothly without complications for the mother and fetus. By the end of the 38th week the scheduled caesarian section was performed. The course of the maternity was smooth and eight months later the woman remains in complete remission. In this project after the description of a case of a successful gestation outcome with systematic lu-

pus erythematosus we attempt based on modern data a brief review of the literature of this systematic disorder during pregnancy, mainly regarding the gestation's effect on the disease, the effect of the disease on the gestation and the main principles for treating these pregnant women.

Key words: autoimmune rheumatic diseases, systemic lupus erythematosus, pregnancy

Βιβλιογραφία

1. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(11): 1634 - 1640.
2. Warren JB, Silver RM. Autoimmune disease in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31(2): 345 - 372.
3. Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18(3): 359 - 379.
4. Gimovsky ML, Benner P, Montoro M, Platt LD, Berne T, Paul RH. Successful pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus, renal transplantation and chronic renal failure. *J Reprod Med* 1983; 28(10): 677 - 680.
5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9): 1725.
6. Kiss E, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101(2): 129 - 134.
7. Gari - Bai AR. Thrombocytopenia during pregnancy. *Ann Saudi Med* 1998; 18(2): 135 - 139.
8. Foocharoen C, Nanaqara R, Salanq L, Suwannaroj S, Mahakkanukrauh A. Pregnancy and disease outcome in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a study at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2009; 92(2): 167 - 174.
9. Olesinska M, Wiesik - Szewczyk E, Chwalinska - Sadowska H. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117(7): 312 - 316.
10. Szczepaniska M, Muszewska E, Szprynger K, Niwinska - Faryna B. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Wiad Lek* 2008; 61(4 - 6): 161 - 165.
11. Montoro M. Systemic lupus erythematosus during pregnancy. In: Clark S, Phelan J (eds): *Critical care obstetrics*. Economics Books Oradell NJ, 1987: 332.
12. Mtiraoui N, Borgi L, Hizem S, Nsiri B, Finan RR, Gris JC, Almawi WY, Mahjoub T. Prevalence of antiphospholipid antibodies, factor VG1691A (Leiden) and prothrombin G20210A mutations in early and late recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119(2): 164 - 170.
13. Gati T, Pajor A, Geher P, Nagy G. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Orv Hetil* 2008; 149(16): 723 - 731.
14. Kecelj N, Vizjak A, Dragos V, Lunder T. Neonatal erythematosus lupus. Case report. *Acta Dermatoven APA* 2003; 12(4): 137 - 142.
15. Kalayjian L and Goodwin M. Nervous system and autoimmune disorders in pregnancy. In: *Current Obstetrics and Gynecology Diagnosis and Treatment*. 10th Edition. Lang Medical Books. 2007. Pp. 397 - 405.
16. Khurana R, Wolf RE. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. Emedicine article. Update: Feb 14, 2008 <http://www.emedicine.medscape.com/article/335055-overview>.
17. Ji XH, Yu J, Su HH. Study on the time selection of pregnancy and delivery in women with systemic lupus erythematosus. *Zhogua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004; 39(8): 511 - 514.
18. Novackova M, Binder T, Jancikova B, Vlk R, Spalova I, Kulovany E, Marek J. Development of the pregnancy and labor in patient with systemic lupus erythematosus. *Ceska Gynecol* 2004; 69(3): 193 - 196.
19. Ruiz - Irastorza G, Khamashta MA. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Lupus* 2004; 13(9): 679 - 682.