

ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

**Γεώργιος Πέτσας, Ουρανία Κούκουρα, Σταύρος Σηφάκης,
Γεώργιος Δελημπαλατάκης*, Ευγένιος Κουμαντάκης**

Περίληψη

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα - ΙΦΕΝ) αποτελούν μια νοσολογική ομάδα η οποία προσβάλλει τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας σχετικά συχνά. Προκύπτουν επομένως αρκετά ερωτηματικά που αφορούν την επίδραση των νοσημάτων αυτών στη γονιμότητα, καθώς και τις επιπτώσεις που μπορεί να έχουν στην πορεία και έκβαση της κύησης. Στην ανασκόπηση αυτή παρουσιάζονται οι επιπτώσεις που η εγκυμοσύνη μπορεί να έχει στην πορεία και βαρύτητα της νόσου αλλά και - αντίστροφα - οι επιδράσεις της νόσου στην έκβαση της κύησης. Επιπλέον παρουσιάζονται συνοπτικά ζητήματα που αφορούν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής θεραπείας σε εγκύους με ΙΦΕΝ. Παρά το γεγονός ότι οι κύσεις των γυναικών με ΙΦΕΝ απαιτούν στενή παρακολούθηση, οι νοσολογικές αυτές οντότητες δεν συνιστούν απαραίτητα λόγο για αποφυγή μιας εγκυμοσύνης, με εξαίρεση ίσως τις καταστάσεις εκείνες στις οποίες οι πάσχουσες γυναίκες ευρίσκονται σε αγωγή με μεθοτρεξάτη ή στην έξαρση της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα, ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, κύηση.

Εισαγωγή

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΕΝ) αποτελούν μια χρόνια διαταραχή. Προσβάλλουν νεαρά άτομα, συνεπώς στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας.¹ Οι δύο νοσολογικές οντότητες που χαρακτηρίζονται ως "ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου" - η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn - έχουν διαφορετική κλινική εικόνα, εντόπιση και πρόγνωση.

Η ελκώδης κολίτιδα προσβάλλει αρχικά το ορθό και επεκτείνεται στη συνέχεια κεντρικότερα. Οι βλάβες εντοπίζονται στο βλεννογόνο και στον υποβλεννογόνο χιτώνα του εντερικού τοιχώματος. Ο βλεννογόνος μακροσκοπικά είναι εύθροπος και οιδηματώδης. Σε σοβαρές περιπτώσεις σχηματίζονται ψευδοπολύποδες που αποτελούν τμήματα υπερπλαστικού και οιδηματώδους βλεννογόνου που περιβάλλονται από βαθιά έλκη. Η επέκταση της νόσου σε βαθύτερες στιβάδες του εντερικού τοιχώματος είναι εξαιρετικά σπάνια. Πανκολίτιδα - προσβολή όλου του παχέος εντέρου - μπορεί να συμβεί στο 10% των ασθενών. Το λεπτό έντερο δεν προσβάλλεται σχεδόν ποτέ. Όταν η νόσος μεταπέσει σε χρονιότητα δημιουργείται ίνωση του αυλού του παχέος εντέρου το οποίο δεν εμφανίζει πλέον τις χαρακτηριστικές κολικές κυψελίδες.¹

Η νόσος του Crohn, ή τελική ειλεΐτιδα, ή κοκκιωματώδης εντερίτιδα αποτελεί μία κατά τόπους κοκκιωματώδη φλεγμονώδη προσβολή του εντέρου που συνήθως περιλαμβάνει όλες τις στιβάδες του εντερικού τοιχώματος και όχι μόνο τις επιπολείς (βλεννογόνια και υποβλεννογόνια). Η επέκταση της νόσου του Crohn είναι ασυνεχής με υγιή τμήματα εντέρου μεταξύ των προσβεβλημένων περιοχών. Στο 40% περίπου των ασθενών η εντόπιση της νόσου αφορά τον ειλεό και το ορθό, στο 30% η ασθένεια περιορίζεται στο λεπτό έντερο, ενώ τέλος στο 25% η νόσος περιορίζεται στο παχύ έντερο. Χαρακτηριστικές και όχι σπάνιες είναι οι επιπλοκές από το ορθό όπως συρίγγια και αποστήματα, ενώ η φλεγμονώδης προσβολή του εντέρου έχει σαν αποτέλεσμα την ίνωση του.¹

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει συνοπτικά τα κύρια επιδημιολογικά, κλινικά και παθολογοανατομικά στοιχεία της διάγνωσης των δύο νοσολογικών οντοτήτων που χαρακτηρίζονται ως ΙΦΕΝ καθώς και της μεταξύ τους διαφορικής διάγνωσης.² Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις και των δύο παθήσεων περιλαμβάνουν ιριδίτιδα, επισκληρίτιδα, αρθρίτιδα, δερματικές βλάβες, περιχολαγειΐτιδα και σκληρυντική χολαγγειΐτιδα.

Επιδημιολογία

Η επίπτωση και ο επιπολασμός των ΙΦΕΝ ποικίλουν στα διάφορα μέρη του κόσμου: είναι σημαντικά υψηλότε-

Πίνακας 1: Κύρια χαρακτηριστικά και διαφορική διάγνωση ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn².

Επίπτωση (ανά 100.000)	Ελκώδης κολίτιδα 70-150	Νόσος του Crohn 20-40
Ηλικία εμφάνισης (έτη)	20-40	15-30
Γενετικοί παράγοντες		
Δίδυμος κύηση	~ 50% (μονοζυγωτική)	Υψηλή
Οικογενειακό ιστορικό	~ 25%	~ 25%
Συσχετισμός με HLA	HLA-Bw35, HLA-B27	HLA-A2, HLA-B27
Εντερική συμμετοχή	Βλεννογόνος και υποβλεννογόνιος χιτώνας παχέος εντέρου	Βλεννογόνος λεπτού και παχέος εντέρου & βαθύτερες στιβάδες. Συχνή η συμμετοχή της μυϊκής στιβάδας
Κολonosκόπηση	Κοκκίωση και ερυθρότητα του βλεννογόνου με επιπολής εξέλκωση	Εικόνα μωσαϊκού
Συμπτώματα	Συμμετοχή του ορθού Αιματηρές κενώσεις Τεινεσμός	Περιπρωκτική νόσος. Κοιλιακές κράμπες & υδαρείς κενώσεις, έμετοι, κακή θρέψη, απώλεια βάρους
Κλινική πορεία	Εξάρσεις και υφέσεις (60-75%: οξεία πορεία με διακοπές. 15-20%: συνεχής & χρόνια πορεία χωρίς υφέσεις)	Εξάρσεις και υφέσεις, συνήθως χρειάζεται χειρουργική επέμβαση
Εξωεντερικές εκδηλώσεις	Αρθρίτιδα, πυόδερμα, οζώδες ερύθημα (10%)	Αρθρίτιδα, πυόδερμα, οζώδες ερύθημα (10%)
Επιπλοκές	Τοξικό megacolon (2%) Ενεργός αρθρίτιδα Σκληρυντική χολαγγειίτιδα Καρκίνος (3-5%)	Συρίγγιο Ενεργός αρθρίτιδα Τοξικό megacolon Μικρός κίνδυνος για καρκίνο
Αντιμετώπιση	Συντηρητική Ριζική πρωκτοκολεκτομή	Συντηρητική Τμηματική εκτομή εφόσον υπάρχει ένδειξη

ρες στις ΗΠΑ και την Ευρώπη συγκριτικά με την Ασία και την Αφρική.³ Αναλυτικότερα, Στις ΗΠΑ ο επιπολασμός ανέρχεται σε 200-300 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, ενώ γενικότερα στη Δύση σε 100-200 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους. Παρατηρείται γενικά μεγαλύτερος επιπολασμός στους λευκούς παρά στους μαύρους.³ Τέλος είναι ενδιαφέρουσα η γνώση ότι παρατηρείται αυξημένη εμφάνιση των ΙΦΕΝ μεταξύ των Εβραίων Ashkenazi.³

Γενετική βάση

Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν αύξηση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης νόσου του Crohn ή ελκώδους κολίτιδας σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με ΙΦΕΝ. Φαίνεται να υπάρχει ενός βαθμού επικάλυψη όσο αφορά την κληρονομικότητα (ή την κληρονομική επιβάρυνση) σε οικογένειες μέλη των οποίων παρουσιάζουν τη μια ή την άλλη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Η πιθανότητα απόκτησης πάσχοντος παιδιού από γονέα με νόσο είναι μικρή και για τις δύο παθολογικές οντότητες και εκτιμάται να είναι περίπου 3% (εμπειρικός κίνδυνος).⁴ Παλαιότερα είχε αναγνωρισθεί ένας γενετικός τόπος που συνδέεται με τη νόσο του Crohn αλλά όχι με την ελκώδη κολίτιδα. Συγκεκριμένα η παρουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο NOD2 αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ομοζυγώτου.³ Τα τελευταία χρόνια οι γνώσεις μας για το γενετικό υπόστρωμα των ΙΦΕΝ αυξάνουν συνεχώς. Τουλάχιστον 9 διαφορετικοί γενετικοί τόποι έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση ΙΦΕΝ και κυρίως με τη νόσο Crohn. Μεταλλάξεις σε γονίδια όπως το CARD15, ABCB1 κ.ά., αυξάνουν την πιθανότητα νόσησης.³

Επιδράσεις της κύησης στις ΙΦΕΝ

Η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn αποτελούν νόσους που προσβάλλουν γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας Η πορεία τόσο της ελκώδους κολίτιδας όσο και της νόσου του Crohn κατά τη διάρκεια της κύησης σχετίζεται κυρίως με το κατά πόσο η νόσος ευρίσκεται σε ενεργό φάση την περίοδο της σύλληψης. Έτσι στα 2/3 των ασθενών με ενεργό νόσο κατά την περίοδο αυτή, η νόσος θα παραμείνει ενεργός ή θα επιδεινωθεί, ενώ στο 1/3 των ασθενών αναμένεται να παρουσιαστεί ύφεση κατά τη διάρκεια της κύησης και ιδιαίτερα στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου.⁵ Αντίθετα αν η νόσος ευρίσκεται σε ύφεση στην αρχή της κύησης, στα 2/3 των εγκύων δεν αναμένεται επιδείνωση,

Πίνακας 2: Επίδραση της κύησης στην βαρύτητα εκδήλωσης της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου⁶.

Φάση της νόσου	Πορεία της νόσου κατά την κύηση (%)		Επιδείνωση
	Βελτίωση	Σταθερή	
<i>Ανενεργός νόσος κατά τη σύλληψη</i>			
Ελκώδης κολίτιδα (n=528)	-	66	34
Νόσος του Crohn (n=186)	-	73	27
<i>Ενεργός νόσος κατά τη σύλληψη</i>			
Ελκώδης κολίτιδα (n=227)	27	24	45
Νόσος του Crohn (n=93)	34	32	33

ενώ στο 1/3 αναμένεται υποτροπή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της λοχείας (Πίνακας 2).⁶ Δυσμενής πορεία νόσου έχουν επίσης τα περιστατικά στα οποία η νόσος εκδηλώνεται για πρώτη φορά στην κύηση.⁷ Σε 32% και 24% των εγκύων με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα αντίστοιχα η νόσος θα εμφανίσει έξαρση στη διάρκεια της κύησης.⁸ Επισημαίνεται πάντως ότι για πολλές περιπτώσεις όπου εμφανίζεται επιδείνωση στο πρώτο τρίμηνο της κύησης ευθύνεται η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής, που υπαγορεύεται κυρίως από ανησυχία ή φόβο για τυχόν τερατογόνες επιπτώσεις στο έμβρυο. Σε αυτές τις περιπτώσεις η επαναχορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής βελτιώνει την κλινική εικόνα.⁹ Συμπερασματικά είναι εξαιρετικά σημαντικό σε ζευγάρια όπου η γυναίκα πάσχει από ΙΦΕΝ, η κύηση να επιτευχθεί σε περίοδο ύφεσης της νόσου (προγραμματισμός κύησης).

Επίδραση της νόσου στην πορεία και έκβαση της εγκυμοσύνης

Παλαιότερα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν ότι ασθενείς με ΙΦΕΝ αποκτούν μικρότερο αριθμό παιδιών συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό.¹⁰ Παράγοντες που πιθανά να συμβάλουν σε αυτό αποτελούν κυρίως: η ενεργότητα της νόσου με τα συνοδά χρόνια κοιλιακά άλγη, ο φόβος για τις επιπτώσεις της νόσου στο κύημα, και τα προβλήματα που σχετίζονται με τη σεξουαλική επαφή και την εικόνα του σώματος γενικά.¹¹ Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι ενώ ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά υπογονιμότητας συγκριτικά με τον πληθυσμό ελέγχου (42% έναντι 28%)¹⁰, από την άλλη έχειδειχθεί ότι η γονιμότητα δεν επηρεάζεται στις περιπτώσεις ασθενών που η νόσος είναι ανενεργός.¹² Στις περιπτώσεις γυναικών με ελκώδη κολίτιδα, νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η νόσος δεν επηρεάζει τη γονιμότητα, με εξαίρεση ίσως τις περιπτώσεις εκείνες όπου οι γυναίκες έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση.¹³ Ο Ording και συν αναφέρουν μείωση της γονιμότητας έως και 80% μετά πρωκτοκολεκτομή και ειλεοορθική αναστόμωση, ενοχοποιώντας κυρίως τις ενδοπυελικές συμφύσεις.¹³

Ερωτήματα σχετικά με το κατά πόσο η νόσηση από ΙΦΕΝ συνοδεύεται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης απασχολεί τη βιβλιογραφία ήδη από τη δεκαετία του 1950.¹⁴ Η πλειοψηφία των γυναικών με νόσο (80-90%) επιτυγχάνουν τελειόμηνες εγκυμοσύνες, ωστόσο παρατηρείται σχετικά αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών.⁵ Η πιθανότητα απουσίας επιπλοκών και η καλή έκβαση της κύησης είναι μεγαλύτερη όταν η νόσος παραμένει σε ύφεση. Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι έγκυες γυναίκες με ΙΦΕΝ δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο αποβολών, εμβρυϊκού θανάτου ή γέννηση θνησιγενών εμβρύων συγκριτικά με τον γενικό μαιευτικό πληθυσμό.⁵ Ωστόσο, ελεγχόμενες πληθυσμιακές μελέτες αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, γέννησης λιποβαρών νεογνών καθώς και μεγαλύτερη συχνότητα εκτέλεσης καισαρικών τομών σε γυναίκες με ΙΦΕΝ.^{5,15-18} Η επίδραση της νόσου στο βάρος γέννησης φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στην περίπτωση της νόσου Crohn. Αδιευκρίνιστο παραμένει ωστόσο, αν η γέννηση λιποβαρών νεογνών σχετίζεται με την ίδια την υποκείμενη νόσο, την ενεργό φάση της, ή τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής.⁹

Δεν αναφέρεται αυξημένη επίπτωση συγγενών ανωμαλιών στα νεογνά μητέρων με ΙΦΕΝ - τουλάχιστον στις περισσότερες μελέτες.^{19,21} Ωστόσο κάποιοι συγγραφείς όπως οι Dominitz και συν. αναφέρουν αυξημένη επίπτωση συγγενών ανωμαλιών σε κύσεις γυναικών με ελκώδη κολίτιδα, που περιλαμβάνουν χρωμοσωματικές ανωμαλίες, ορισμένα γενετικά σύνδρομα καθώς και ηπιότερες ή μεμονωμένες δυσπλασίες.¹⁸

Διάγνωση της νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης

Οι πιο κοινές εκδηλώσεις της νόσου του Crohn περιλαμβάνουν διάρροια, κοιλιακό άλγος, πυρετό, απώλεια βάρους, ενώ συχνά προεξάρχει η συμπτωματολογία από την περιπρωκτική περιοχή (συρίγγια, αποστήματα, ραγάδες). Το κύριο σύμπτωμα της ελκώδους κολίτιδας είναι οι διαρροϊκές κενώσεις - με ή χωρίς πρόσμιξη αίματος ή βλέννης. Συχνές στις ΙΦΕΝ είναι και οι εξωεντερικές εκδηλώσεις οι οποίες περιλαμβάνουν: περιφερική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, δερματικές βλάβες (οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδεσμα), οφθαλμικές βλάβες (επι-

πεφυκίτιδα, επισκληρίτιδα, ραγοειδίτιδα, ιριδίτιδα), στοματικές βλάβες (αφθώδη έλκη) και πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Συχνά κατά τη διάρκεια της κύησης παρατηρείται ανεπαρκής πρόσληψη βάρους που μπορεί να σχετίζεται με δυσασπορρόφηση ή με δυσανεξία στη λήψη τροφής λόγω των συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό σύστημα.

Στην διερεύνηση των συμπτωμάτων των ΙΦΕΝ η απλή ακτινογραφία κοιλίας μπορεί να απεικονίσει την ύπαρξη μεγάλου ή διάτασης του εντέρου και χρησιμοποιείται με ασφάλεια στην εγκυμοσύνη²². Έμμεσες πληροφορίες ενεργού φλεγμονής, όπως π.χ. ο σχηματισμός ενός αποστήματος ή η πάχυνση του εντερικού τοιχώματος, μπορεί εναλλακτικά να παράσχει η υπερηχογραφία⁷. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί με ακρίβεια να λύσει διαφοροδιαγνωστικά ζητήματα και εφαρμόζεται με μεγαλύτερη ευχέρεια και ασφάλεια στην εγκυμοσύνη, συγκριτικά με την αξονική τομογραφία ή την κλασική ακτινογραφία. Στην διερεύνηση των ΙΦΕΝ κατά τη διάρκεια της κύησης συχνά υπάρχουν διλήμματα που αφορούν την ασφάλεια του ενδοσκοπικού ελέγχου. Σύμφωνα με τον Carpell και συν. η σιγμοειδοσκόπηση μπορεί με ασφάλεια να πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης προκειμένου να επιβεβαιώσει τη διάγνωση μιας ενεργού κολίτιδας, σε αντίθεση με την κολonosκόπηση, η οποία είναι προτιμότερο να αναβάλλεται για μετά τον τοκετό²³. Ωστόσο νεότερα δεδομένα αναφέρουν πως η κολonosκόπηση, αν και έχει ένδειξη λιγότερο συχνά σε έγκυες γυναίκες, σε προσεκτικά επιλεγμένα περιστατικά μπορεί να εκτελεστεί με ασφάλεια και στη διάρκεια της κύησης. Θα πρέπει όμως να διενεργείται μετά από συνεργασία με τον μαιευτήρα, και με ταυτόχρονη καταγραφή της καρδιακής συχνότητας του εμβρύου αν πρόκειται για τελειόμηνη έγκυο ή για κύηση υψηλού κινδύνου.²⁴

Δυσχερής κατά τη διάρκεια της κύησης είναι και η εκτίμηση των διάφορων αιματολογικών παραμέτρων. Με την εξαίρεση των επιπέδων της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) που παραμένει σχετικά σταθερή κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής κύησης - επιτρέποντας έτσι τη χρησιμοποίησή της ως δείκτη ενεργότητας της νόσου - η αύξηση του όγκου του πλάσματος στην εγκυμοσύνη οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και της αλβουμίνης, δυσχεραίνοντας έτσι τη χρήση των παραμέτρων αυτών για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου⁷.

Φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της κύησης

Η θεραπεία των ΙΦΕΝ κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει γενικά να ακολουθεί τις ίδιες κατευθυντήριες γραμμές με τη θεραπεία στους υπόλοιπους ασθενείς, έχοντας πάντα υποψιν ότι η διατήρηση της νόσου σε μη ενεργό φάση ευνοεί την ομαλή έκβαση της εγκυμοσύνης. Έτσι, ασθενείς με ενεργό νόσο πρέπει να ενθαρρύνονται να συνεχίσουν τη φαρμακευτική τους αγωγή και κατά τη διάρκεια της κύησης παρά τους δισταγμούς και την απροθυμία που συχνά επιδεικνύουν. Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα σκευάσματα στην αντιμετώπιση των ΙΦΕΝ και οι ιδιαιτερότητες που συνοδεύουν τη χορήγησή τους στην διάρκεια της κύησης.

Αμινοσαλικυλικά

Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα από ασθενείς με ΙΦΕΝ είναι τα αμινοσαλικυλικά και κυρίως η σουλφασαλαζίνη και η μεσαλαμίνη (5-αμινοσαλικυλικό οξύ). Τα αμινοσαλικυλικά, τα οποία χορηγούνται τόσο στην ενεργό νόσο όσο και στη θεραπεία συντήρησης, μπορούν με ασφάλεια να χορηγηθούν και κατά τη διάρκεια της κύησης. Παρόλο που η σουλφασαλαζίνη διαπερνά τον πλακούντα, με αποτέλεσμα υψηλές συγκεντρώσεις στο κύημα²⁵, πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες δεν επιβεβαιώνουν τερατογόνο δράση ή επιβράδυνση της εμβρυϊκής ανάπτυξης.²⁶ Η σουλφασαλαζίνη ανήκει στην κατηγορία Β όσον αφορά την ασφάλεια χορήγησής της στην έγκυο ασθενή και θεωρείται πρώτης γραμμής θεραπεία για την αντιμετώπιση της ΙΦΕΝ στη διάρκεια της κύησης και στη λοχεία²⁷. Όσον αφορά τη χρήση της μεσαλαμίνης, δεν είναι γνωστό αν διαπερνά τον πλακούντα και μόνο ίχνη από τον ενεργό μεταβολίτη της (5-αμινοσαλικυλικό οξύ) ανιχνεύονται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Μελέτες σε πειραματόζωα με χορήγηση πολύ υψηλότερων δόσεων από τις συνήθεις κλινικά, δεν έδειξαν στοιχεία τερατογένεσης ή υπολειπόμενης ανάπτυξης. Με δεδομένο ότι σε έγκυες γυναίκες με ενεργό ελκώδη κολίτιδα το βάρος γέννησης του νεογνού ανα-

Πίνακας 3: Η ταξινόμηση σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης στην κύηση των συνηθέστερων σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των ΙΦΕΝ²⁷.

Φαρμακευτική ουσία	Κατηγορία
<i>Αντιδιαρροϊκά</i>	
Λοπεραμίδη (Imodium)	Κατηγορία Β
Χολεστυραμίνη (Questran)	Κατηγορία C
<i>Αμινοσαλικυλικά</i>	
Σουλφασαλαζίνη (Salopyrine)	Κατηγορία Β
Μεσαλαμίνη (Asacol, Salofalk, Pentasa)	Κατηγορία Β
Ολοσαλαζίνη (Dipentum)	Κατηγορία C
<i>Ανοσοκατασταλτικά</i>	
Αζαθειοπρίνη (Azathioprine)	Κατηγορία D
6-μερκαπτοπουρίνη	Κατηγορία D
Κυκλοσπορίνη (Cyclosporin)	Κατηγορία C
Μεθοτρεξάτη (Methotrexate)	Κατηγορία X
<i>Αναστολέας νέκρωσης όγκου</i>	
Ινφλιξιμάμπη	Κατηγορία C
Κορτικοστεροειδή	Κατηγορία Β

μένεται χαμηλότερο, είναι αξιοσημείωτη η παρατήρηση ότι η χορήγηση μεσαλαμίνης οδηγεί σε ακόμη μικρότερο βάρους γέννησης²⁷. Ο Norgard και συν. σε πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη αν και υποστηρίζουν ότι η χορήγηση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κύησης σε γυναίκες με ελκώδη κολίτιδα δεν ενέχει τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών, παρατήρησαν αυξημένη συχνότητα πρόωρου τοκετού και γέννησης θνησιγενών εμβρύων²⁸. Πάντως τα παραπάνω μεμονωμένα στοιχεία δεν έχουν επιβεβαιωθεί και το φάρμακο υπάγεται στην κατηγορία Β όσον αφορά την ασφάλεια χορήγησής του στην διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επίσης θεωρείται ασφαλής η χορήγησή του στην διάρκεια του θηλασμού²⁷.

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή αν και διαπερνούν τον εμβρυοπλακουντιακό φραγμό, μεταβολίζονται ταχέως σε σχετικά ανενεργούς μεταβολίτες στο κύημα και έτσι φαίνεται να είναι γενικώς ασφαλή (κατηγορία Β)^{21,29-31}. Παρ' όλο που ορισμένες μελέτες αναφέρουν συσχέτιση μεταξύ χρήσης κορτικοστεροειδών και γέννησης θνησιγενών εμβρύων σε περιπτώσεις κύσεων με ΙΦΕΝ²⁶, ο Mogadam και συν. υποστηρίζουν ότι ο κίνδυνος υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης, αυτόματων αποβολών, γέννησης θνησιγενών εμβρύων και πρόωρου τοκετού, σχετίζεται περισσότερο με την ενεργό φάση της νόσου παρά με τη χορήγηση κορτικοειδών³².

Ανοσοκατασταλτικά

Στις περιπτώσεις που η ενεργός νόσος δεν ανταποκρίνεται στη θεραπευτική αγωγή με τις μέγιστες δόσεις σαλικυλικών και κορτικοστεροειδών, πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών. Σε αυτά που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των ΙΦΕΝ, ανήκουν κυρίως οι αντιμεταβολίτες άζαθειοπρίμη (ΑΖΑ) ή το παραγωγό της 6-μερκαπτοπουρίνης (6-MP), η κυκλοσπορίνη, η μεθοτρεξάτη και η ινφλιξιμάμπη. Τα παραπάνω σκευάσματα ενέχουν κινδύνους τερατογένεσης, υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης και επιπλοκών από το νεογνό. Η άζαθειοπρίμη και η 6-μερκαπτοπουρίνη ανήκουν στην κατηγορία D, άρα πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά τα υπέρ και τα κατά της ενδεχόμενης χορήγησής τους, ενώ η κυκλοσπορίνη και η ινφλιξιμάμπη θεωρείται ότι ανήκουν στην πιο ασφαλή κατηγορία C. Η μεθοτρεξάτη όμως είναι γνωστός τερατογόνος παράγοντας (κατηγορία X) και η χρήση της δεν επιτρέπεται - τουλάχιστον στο πρώτο ήμισυ της κύσεως²⁷.

Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με τη χρήση της ΑΖΑ και της 6-MP κατά τη διάρκεια της κύησης. Αν και η ΑΖΑ διαπερνά τον πλακούντα³³, η έλλειψη του ενζύμου που μετατρέπει την ΑΖΑ στους ενεργούς της μεταβολίτες από το εμβρυϊκό ήπαρ, φαίνεται να προστατεύει το κύημα από τις τερατογόνες της επιδράσεις³⁴. Ωστόσο σε πρόσφατες μελέτες χρήσης ΑΖΑ ή 6-MP κατά τη διάρκεια της κύησης αναφέρεται αυξημένη επίπτωση συγγενών ανωμαλιών, περιγεννητικής θνησιμότητας και πρόωρου τοκετού.³⁵ Αντίθετα, δεδομένα αναδρομικής μελέτης στην οποία συμμετείχε μεγάλος αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ που ελάμβαναν αγωγή με 6-MP, υποστηρίζουν ότι η επίπτωση αυτόματων αποβολών, συγγενών ανωμαλιών, νεοπλασίας ή συγγενών λοιμώξεων ήταν ίδια με την ομάδα ελέγχου.³⁶ Συνεπώς και με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία εάν τα φάρμακα αυτά είναι αναγκαία για τη διατήρηση της νόσου σε ύφεση, η αγωγή δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να διακόπτεται πριν τη σύλληψη ή στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρ' όλο που η χρήση της κυκλοσπορίνης κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει συσχετισθεί με σοβαρές για το κύημα επιδράσεις³⁷⁻³⁸, η νεφροτοξική, ηπατοτοξική και υπερτασιογόνος δράση του φαρμάκου στη μητέρα, περιορίζει τη χρήση του μόνο σε περιπτώσεις κεραινοβόλου ελκώδους κολίτιδας που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με στεροειδή³⁹.

Όπως προαναφέρθηκε, η ισχυρή μεταλλαξιγόνα και τερατογόνος δράση της μεθοτρεξάτης (ανωμαλίες ανάπτυξης του ΚΝΣ όπως ανεγκεφαλία, υδροκεφαλία και μυελομηνιγγοκήλη) δεν επιτρέπει τη χρήση της όχι μόνο κατά τη διάρκεια της κύησης, αλλά και - για ορισμένους συγγραφείς - για 6 μήνες πριν τον προγραμματισμό επίτευξης μιας εγκυμοσύνης⁴⁰⁻⁴¹.

Τα τελευταία χρόνια η χρήση της ινφλιξιμάμπης (μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο στρέφεται εναντίον του παράγοντα νέκρωσης των όγκων - TNF) έχει βελτιώσει τη ζωή πολλών ασθενών με νόσο Crohn⁴². Όσον αφορά τη χρήση της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν και οι περισσότεροι συγγραφείς αναφέρουν επιτυχή έκβαση κύσεων⁴³⁻⁴⁴, αναφέρεται στη βιβλιογραφία η περίπτωση θανάτου λόγω ενδοεγκεφαλικής και πνευμονικής αιμορραγίας πρόωρου νεογνού μητέρας με νόσο Crohn υπό αγωγή με ινφλιξιμάμπη αλλά και 5-ASA, ΑΖΑ, και μετρονιδαζόλη⁴⁵. Πρόσφατες αναφορές υποστηρίζουν ότι έκθεση στην ινφλιξιμάμπη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν δικαιολογεί την απόφαση για τετατισμό της κύησης καθώς το ποσοστό γεννήσεων υγιών νεογνών, και η συχνότητα αποβολών δεν διαφοροποιείται συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό εγκύων γυναικών στις Η.Π.Α.⁴⁶

Αντιβιοτικά

Συνήθως στη θεραπεία των ΙΦΕΝ χρησιμοποιούνται και αντιβιοτικά και κυρίως η μετρονιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη. Βραχείας διάρκειας χρήση τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δε φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο

κίνδυνο τερατογένεσης στον άνθρωπο⁴⁷⁻⁴⁸. Η μετρονιδαζόλη υπάγεται στην κατηγορία Β και η σιπροφλοξασίνη στην κατηγορία C.²⁷ Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει την ταξινόμηση σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης στην κύηση των συνηθέστερων σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των ΙΦΕΝ²⁷.

Χειρουργική αντιμετώπιση

Η χειρουργική αντιμετώπιση των ΙΦΕΝ αν και σπάνια απαιτείται κατά τη διάρκεια της κύησης, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται ακόμα και σε περίπτωση οξέων εκδηλώσεων της νόσου, λόγω του υψηλού ποσοστού εμβρυϊκού θανάτου (60% περίπου) που συνοδεύει τις σχετικές χειρουργικές επεμβάσεις⁴⁹⁻⁵⁰.

Τοκετός

Αν και δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τον τρόπο του τοκετού, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι σε ασθενείς με νόσο Crohn και ενεργό περιπρωκτική νόσο, καθώς και σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έχουν υποβληθεί σε ειλεοορθική αναστόμωση πρέπει να προτιμάται η καισαρική τομή, λόγω του κινδύνου δημιουργίας ορθοκολπικών συριγγίων και κάκωσης του σφιγκτήρα του πρωκτού αντίστοιχα που ενέχει η διενέργεια φυσιολογικού τοκετού και περινεοτομής⁵¹⁻⁵⁴.

Θηλασμός

Υπάρχει σχετικός προβληματισμός σχετικά με την δυνατότητα των λεχωίδων που λαμβάνουν αγωγή με φάρμακα κατά των ΙΦΕΝ να θηλάζουν με ασφάλεια τα νεογνά τους. Γυναίκες που βρίσκονται υπό αγωγή με σαλικυλικά και κορτικοστεροειδή θεωρείται ότι μπορούν να θηλάζουν⁵⁵⁻⁵⁶. Αντίθετα, ο θηλασμός δε συνιστάται στην περίπτωση μητέρων που λαμβάνουν AZA και 6-MP καθώς και σε περίπτωση λήψης κυκλοσπορίνης και μεθοτρεξάτης, λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου ανοσοκαταστολής, ουδετεροπενίας, και αναστολής της ανάπτυξης του νεογνού⁵⁷.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McQuaid K. Inflammatory bowel disease. In: *Current Medical Diagnosis & Treatment*. Edited by: Tierney L, McPhee S, Papadakis M. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 44th Edition, 2005, pp 602-12.
2. Williams Obstetrics. Edited by Cunningham FG, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hauth J, Wenstrom K. McGraw-Hill, 21st edition, chapter 48, pp 1277-80.
3. On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Johns Hopkins University, 2005.
4. Harper P. Practical genetic counseling. 6th Edition, Oxford University Press, 2004
5. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:942-6.
6. Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: A review. *J R Soc Med* 1986;79:221-5
7. Subhani JM, Hamilton MI. The management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1039-53.
8. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2002; 78:23-6.
9. Katz J. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastr* 2004;20:328-32
10. 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;27:821-5.
11. Trachter AB, Rogers AI, Leiblum SR. Inflammatory bowel disease in women: impact on relationship and sexual health. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:413-21.
12. Hudson M, Flett G, Sinclair TS. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58:229-37.
13. Ording KO, Juul S, Berndtsson I. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;122:15-9.
14. Abramson D, Jankelson IR, Milner LR. Pregnancy in idiopathic ulcerative colitis. *Am J Obstet Gynecol* 1951;61:121-9.
15. Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: A follow up study based on a linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2426-30.
16. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3165-70.
17. Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Inflammatory bowel disease in mother or father and neonatal outcome. *Acta Paediatr* 2002;9:145-51.
18. Dornitz JA, Young JCC, Boyoko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:641-8.
19. Willoughby MA, Truelove SC. Crohn's disease, pregnancy and birth weight. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1021-6.
20. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980;21:469-74.
21. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:735-42.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Obstetrics Practice: Guidelines for diagnostic-imaging during pregnancy. ACOG Committee opinion no. 158, 1995, Washington, DC
23. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study of 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci* 1996;41:2353-261.
24. Katz JA. Endoscopy in the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:635-46.

25. Jarnerot G, Into-Malberg MB, Esbjorner E. Placental transfer of sulphasalazine and sulphapyridine and some of its metabolites. *Scand J Gastroenterol* 1981;16:693-7.
26. Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case control study of the safety of sulphasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:483-6.
27. Weiner C, Buhimschi C. *Drugs for pregnant and lactating women*. Churchill Livingstone, Philadelphia PA, 2004.
28. Norgard B, Fonager K, Pedersen L. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003; 52:243-247.
29. Fielding JF, Cooke WT. Pregnancy and Crohn's disease. *BMJ* 1970;2:76-7.
30. Jarnerot G. Management of IBD in pregnancy. *Res Clin Forum* 1993 ;15:137-43.
31. McEwan HP. Ulcerative colitis in pregnancy. *Proc R Soc Med* 1972;65:279-81.
32. Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981;80:72-6.
33. Saarikoski S, Seppala M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:641-8.
34. Janssen NM, Genta SG. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160:610-19.
35. Norgard B, Pedersen L, Fonager K. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:827-34.
36. Francella A, Dayan A, Bodian C. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9-17.
37. Bernas BL, Hill JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995;17:1722-32.
38. Radomski JS, Ahlswede BA, Jarrell BA. Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver and heart transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;27:1089-90.
39. Alstead EM, Nelson-Piercy C. IBD in pregnancy. *Gut* 2003;52:159-61.
40. Milunsky A, Graef JW, Gaynor MF. Methotrexate-induced congenital malformations. *J Pediatr* 1968;72:790-5.
41. Powell HR, Ekert H. Methotrexate-induced congenital malformations. *Med J Aust* 1971;2:1076-7.
42. Feagan BG, Yan S, Bao W. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroent* 2003;98:2232-8.
43. Burt MJ, Frizelle FA, Barbezat GO. Pregnancy and exposure to infliximab (anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody). *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:465-6.
44. James RL, Pearson LL. Successful treatment of pregnancy-triggered Crohn's disease complicated by severe recurrent life-threatening gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2001;296:S295.
45. Srinivasan R. Infliximab treatment and pregnancy outcome in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:2274-2275.
46. Katz JA, Keenan GF, Smith De. Outcome of pregnancy in patients receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2003;124:A7.
47. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:525-9.
48. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:535-8.
49. Hill J, Clark A, Scott NA. Surgical treatment of acute manifestations of Crohn's disease during pregnancy. *J R Soc Med* 1998;90:64-6.
50. Martimbeau PW, Welch JS, Weiland LH. Crohn's disease and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:746-9.
51. Friedman S, Regueiro MD. Pregnancy and nursing in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:265-73.
52. Ihnyckyj A, Blanchard JF, Rawsthorne P. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroent* 1999;94:3274-8.
53. Kitayama T, Funayama Y, Fukushima K. Anal function during pregnancy and postpartum after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Surg Today* 2005;35:211-5.
54. Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR. Ileal-pouch anal anastomosis function following childbirth. An extended evaluation. *Dis Colon Rectum* 1995;38:159-65.
55. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasantharam G. The safety of mesalazine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998;114:23-8.
56. Burakoff R, Oppen F. Pregnancy and nursing. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:689-98.
57. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-9.