

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος και κύηση

Α. Δέλκος
Α. Μамόπουλος
Γ. Μανροματίδης
Β. Καραγιάννης
Α. Ρούσσο

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι αυτοάνοση ρευματοειδής νόσος, που χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και παραγωγή αυτοαντισωμάτων, που οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή πολλαπλών οργάνων. Η αιτιολογία του είναι άγνωστη. Η συχνότητα του ΣΕΛ παρουσιάζει ευρεία ποικιλότητα ανά τον κόσμο. Σταθερό εύρημα αποτελεί το γεγονός ότι επηρεάζει κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με αναλογία γυναικών προς άνδρες 1/12, με συχνότερη εμφάνιση στη μη καυκάσια φυλή.

Στην παρούσα εργασία περιγράφεται περίπτωση εγκύου γυναικός με συστηματικό ερυθματώδη λύκο και με την ευκαιρία αυτή γίνεται ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Όροι ευρετηρίου: κύηση, συστηματικός ερυθματώδης λύκος.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι αυτοάνοση ρευματοειδής νόσος, που χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και παραγωγή αυτοαντισωμάτων, που οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή πολλαπλών οργάνων. Η αιτιολογία του είναι άγνωστη, αλλά πιστεύεται ότι είναι πολυπαραγοντική. Η συχνότητα του ΣΕΛ παρουσιάζει ευρεία ποικιλότητα ανά τον κόσμο και φαίνεται να αυξάνεται, αν και η αύξηση αυτή ενδέχεται να οφείλεται στην καλύτερη διάγνωση πιο ήπιων μορφών. Σταθερό εύρημα αποτελεί το γεγονός ότι επηρεάζει κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με αναλογία γυναικών προς άνδρες 1/12¹, με συχνότερη εμφάνιση στη μη καυκάσια φυλή, ενώ την υψηλότερη συχνότητα παρουσιάζουν οι μαύρες γυναίκες Αφρικανικής και Καραϊβικής προέλευσης^{1,2}. Στο Ηνωμένο Βασίλειο η συχνότητα είναι τέσσερις περιπτώσεις ανά 100.000 ανά έτος².

ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Η ασθενής Ζ.Σ., 30 ετών, οικοκυρά, αφροκαρραϊβικής προέλευσης, διαγνώστηκε ότι πάσχει από ΣΕΛ στο Whittington Hospital το 1998, ύστερα από πολλαπλά επεισόδια αρθραλγίας. Ύστερα από εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκαν θετικά ANA και αντικαρδιολιπιδικά αντισώματα. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται μία εισαγωγή στο ίδιο νοσοκομείο το Δεκέμβριο του 2005 για αιμόπτυση, η οποία απεδείχθη στη συνέχεια ότι οφειλόταν σε αναζωπύρωση της νόσου. Την πρωτοχρονιά του 2006, ενώ διένυε

Γ Μαιευτική και Γυναικολογική
Κλινική Α.Π.Θ.

Αλληλογραφία:
Καθηγητής Δ. Ρούσσο
Μητροπόλεως 46-48
546 22 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 285040
Κατατέθηκε: 25/01/10
Εγκρίθηκε: 25/01/10

την 22η εβδομάδα της έβδομης κύησης, εισήχθη στο νοσοκομείο με οξύ ψυχωσικό επεισόδιο και παρανοϊκές ιδέες. Αυτό θεωρήθηκε ως νευροψυχιατρικό επεισόδιο ΣΕΛ, και αντιμετωπίστηκε με υψηλές δόσεις στεροειδών μέχρι την αποδρομή των ψυχιατρικών συμπτωμάτων. Την πέμπτη ημέρα της εισαγωγής, παρουσίασε σοβαρά καρδιοαναπνευστικά προβλήματα και μεταφέρθηκε στην εντατική μονάδα, όπου, αφού αποκλείστηκε η πνευμονική εμβολή, της χορηγήθηκαν αντιβιοτικά και στεροειδή. Στην 23η εβδομάδα της κύησης και μετά από έξαρση της νόσου απέβαλε. Ύστερα από παραμονή 23 ημερών στο νοσοκομείο, η ασθενής πήρε εξιτήριο υπό αγωγή με πρεδνιζολόνη (15mg/24ωρο) και υδροχλωροκαΐνη (200mg/24ωρο). Από το μαιευτικό ιστορικό της αναφέρονται πέντε τελειόμηνοι φυσιολογικοί τοκετοί και μία αποβολή 1ου τριμήνου.

Στην 8η κύηση αναζήτησε ιατρική φροντίδα στην 23η εβδομάδα της κύησης, όπου διαπιστώθηκε δίδυμος διαμνιακή διχορionicή κύηση, με φυσιολογική ανάπτυξη και ανατομία των δύο εμβρύων. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Στο διάστημα αυτό, η ασθενής λάμβανε πρεδνιζολόνη (2,5mg/24ωρο) υδροχλωρακίνη (200mg/24ωρο), και ασπιρίνη (75 mg/24ωρο).

Στην 26η εβδομάδα της κύησης έγινε καρδιολογικός υπερηχογραφικός έλεγχος των εμβρύων. Τα ευρήματα και στα δύο έμβρυα ήταν φυσιολογικά. Στο επόμενο μαιευτικό ραντεβού της 32ης εβδομάδος δεν προσήλθε, αλλά παρουσιάστηκε στο ρευματολογικό ιατρείο, όπου ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε ότι ο ΣΕΛ ήταν ενεργός, αφού τα ds DNA αντισώματα ήταν αυξημένα (>200IU/ml) και τα επίπεδα συμπληρώματος (C3 & C4) ήταν χαμηλά (60 και 7mg/dl, αντίστοιχα). Τα αντι La/SS, τα αντι Ro/SS και τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα ήταν αρνητικά, και η θεραπεία παρέμεινε η ίδια.

Όσον αναφορά τη μαιευτική παρακολούθηση, η κατάσταση παρέμεινε σταθερή, με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, πίεση αίματος εντός των φυσιολογικών ορίων, και ένα σταυρό πρωτεΐνης σε επαναλαμβανόμενες τυχαίες μετρήσεις ούρων. Η ανάπτυξη των εμβρύων ήταν συμμετρική έως την 28η εβδομάδα, όπου διαπιστώθηκε ότι η περίμετρος κεφαλής του 2ου εμβρύου ήταν στην 5η εκατοστιαία θέση, ενώ όλες οι παράμετροι ανάπτυξης του 1ου ήταν στην 25η εκατοστιαία θέση. Η περίμετρος κοιλίας του 2ου εμβρύου άρχισε να ελαττώνεται από την 32η εβδομάδα, αλλά ο δείκτης αμνιακού υγρού ήταν φυσιολογικός. Η τελοδιαστολική ροή στην ομφαλική αρτηρία παρέμεινε θετική και στα δύο έμβρυα, αλλά η PI της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας του 2ου έπεσε κάτω από την 5η εκατοστιαία θέση στην 35η εβδομάδα της κύησης. Λόγω της ελαττωμένης ανάπτυξής του, και των πρώιμων σημείων της ανακατανομής του αίματος στο έμβρυο, γινόταν καρδιοτοκογραφικός

έλεγχος δύο φορές την εβδομάδα και υπερηχογραφικός έλεγχος μία φορά την εβδομάδα.

Την 37η εβδομάδα της κύησης η ασθενής παρουσιάστηκε στα Εξωτερικά Ιατρεία, παραπονούμενη για άλγος επιγαστρίου και δυσφορία αναπνοής. Κατά την εξέταση, η αρτηριακή πίεση ήταν 140-150/102-103 και στη γενική ούρων βρέθηκαν δύο σταυροί λευκώματος. Κατά την κοιλιακή εξέταση βρέθηκε διαστολή τραχήλου 3cm και το θυλάκιο προέβαλε. Έγινε εισαγωγή, τοποθετήθηκε επισκληρίδιος καθετήρας, χορηγήθηκε ενδοφλέβια υδραλαζίνη και έγινε τεχνητή ρήξη εμβρυικών υμένων. Λίγες ώρες αργότερα, γεννήθηκε το 1ο έμβρυο με κεφαλική προβολή με κοιλιακό φυσιολογικό τοκετό (άρρεν, ζων με βάρος γέννησης 2.474gr). Η προβάλλουσα μοίρα του 2ου εμβρύου ήταν αρκετά υψηλά από τις ισχιακές άκανθες και χορηγήθηκε ενδοφλέβια οξυτοκίνη, αλλά η αυτόματη ρήξη των υμένων προκάλεσε πρόπτωση του ενός χεριού και η ασθενής υπεβλήθη σε επείγουσα καισαρική τομή με γενική αναισθησία (θήλυ ζων, βάρος σώματος γέννησης 2.012gr).

Κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης, η γενική κατάσταση επιδεινώθηκε με κύριο σύμπτωμα το κοιλιακό άλγος και τη διάταση της κοιλίας. Παρουσίασε ολιγουρία, υπεζωκοτική και περικαρδιακή συλλογή και υψηλό πυρετό. Αν και η αρχική διάγνωση ήταν σηψαιμία μετά τον τοκετό, όλα τα συμπτώματα αποδόθηκαν σε έξαρση του ΣΕΛ και ξεκίνησε αγωγή, με υψηλές δόσεις στεροειδών, ενδοφλεβίως (υδροκορτιζόνη 75mg/6ωρο), σε συνδυασμό με αντιβιοτικά. Η ασθενής παρουσίασε σταθερή βελτίωση της κλινικοεργαστηριακής της εικόνας. Τη 12η ημέρα ύστερα από τον τοκετό, παρουσίασε δύο επεισόδια σπασμών. Υπεβλήθη σε επείγουσα MRI, η οποία δεν ξείξε κάποια εγκεφαλική βλάβη ή θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων της σκληράς μήνιγγος. Η ασθενής μεταφέρθηκε στην εντατική όπου και άρχισε αγωγή με ενδοφλέβια έγχυση θειικού μαγνησίου. Προστέθηκε επιπλέον φαινυτοΐνη, και τα δύο φάρμακα διακόπηκαν δύο ημέρες αργότερα διότι παρέμενε χωρίς σπασμούς. Το αρχικό επεισόδιο των σπασμών αποδόθηκε σε έξαρση του ΣΕΛ. Για το λόγο αυτό παρέμεινε σε υψηλές δόσεις κορτιζόνης (100mg x 3/24ωρο), αντιυπερτασικών από το στόμα (Perindopril, bendopluaride και νιφεδιπίνη αργείας αποδέσμευσης). Την 18η ημέρα, παρουσίασε ήπια πυρετική κίνηση και αιμορραγίες στο 3ο και 4ο δάκτυλο και των δύο χεριών.

Αντιμετωπίστηκε με βανκομυκίνη και γενταμυκίνη ενδοφλέβια, ενώ ταυτόχρονα πραγματοποιήθηκε επείγων καρδιολογικός υπερηχογραφικός έλεγχος, λόγω της πιθανότητας ενδοκαρδίτιδας. Ο έλεγχος δεν έδειξε κάτι παθολογικό, εκτός από μέτρια ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας. Οι καλλιέργειες αίματος ήταν αρνητικές, ο πυρετός υποχώρησε και έτσι διεκόπη η χορήγηση αντιβιοτικών. Η περιτονοπρίλη αντικαταστά-

θηκε από λεβταλόλη και η ενδοφλέβια υδροκορτιζόνη από πρεδνιζολόνη (30mg/24ωρο).

Την 22η ημέρα η ασθενής πήρε εξιτήριο και συνεστήθη παρακολούθηση σε Ρευματολογική Κλινική, σε οκτώ ημέρες γυναικολογικός έλεγχος και τοποθέτηση ενδομήτριου σπειράματος (Mirena) σε έξι εβδομάδες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανοσολογική οδός που οδηγεί στο ΣΕΛ παραμένει άγνωστη, αλλά πιστεύεται ότι γενετικά ατελή B-κύτταρα εκτίθενται σε αποθνήσκοντα συμπλέγματα DNA-ιστονών (histones), τα οποία τελικά υφίστανται μετάλλαξη που προκαλείται από αντιγόνα, η οποία οδηγεί στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Η ελάττωση των T-κυττάρων καταστολής, σε συνδυασμό με την ατελή ενεργοποίηση του συμπληρώματος, οδηγεί στην εναπόθεση του συμπλέγματος «αντίσωμα-αντιγόνου» στα όργανα στόχους². Η όλη διαδικασία χαρακτηρίζεται από μεγάλη απελευθέρωση των Th-2 κυτοκινών και ειδικά της IL-10, η οποία καταστέλλει την απάντηση μέσω των Th-1 κυττάρων.

Ο ΣΕΛ επηρεάζει πολλαπλά όργανα και έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς να εμφανίζονται με πολλά διαφορετικά συμπτώματα, με πιο κοινή εμφάνιση συνδυασμό παραπόνων από το δέρμα, το μυοσκελετικό σύστημα και ήπιες αιματολογικές και ορολογικές διαταραχές (Πίνακας 1)^{3,4}. Η διάγνωση του ΣΕΛ στηρίζεται στα κριτήρια της Αμερικανικής Ένωσης Ρευματολόγων (Πίνακας 2)⁵. Η κλασική μορφή του ΣΕΛ παρουσιάζεται με πολλαπλά διαγνωστικά κριτήρια, αλλά η οριστική διάγνωση του στηρίζεται στην παρουσία τουλάχιστον τεσσάρων από αυτά, τα οποία εμφανίζονται ταυτόχρονα ή το ένα να ακολουθείται από το άλλο⁶. Επειδή όμως αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εξαφανισθούν διαδοχικά και όχι ταυτόχρονα, και τα περισσότερα από αυτά δεν είναι ειδικά, η καθυστέρηση στη διάγνωση αποτελεί συχνό φαινόμενο, ειδικά σε ασθενείς με ήπια μορφή της νόσου⁵.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα αυτών των κριτηρίων είναι περίπου 96%⁶. Το test για τα ANA θεωρείται η καλύτερη διαγνωστική δοκιμασία για το ΣΕΛ, μια και είναι θετικό με υψηλούς τίτλους (>1:160) σε όλους τους ασθενείς με ΣΕΛ, ενώ η αρνητικά προγνωστική αξία είναι λιγότερο από 0,14%. Η σχέση που έχει παρατηρηθεί μεταξύ συγκεκριμένων αυτοαντισωμάτων και ειδικών κλινικών μορφών δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόγνωση της κλινικής πορείας της νόσου⁶.

Ο συνδυασμός των συμπτωμάτων που κυριαρχούν κατά τα πρώτα έτη της νόσου τείνουν να υποελατύνουν στη συνέχεια³. Οι περισσότεροι ασθενείς, όμως, φαίνεται ότι υποφέρουν από αρθραλγία, κόπωση και εξάντληση, ενώ τα συμπτώματα του ΣΕΛ από τα νεφρά (νεφρίτις), του ΚΝΣ (εγκεφαλικό σπασμοί, νευροπά-

θειες, εγκάρσια μυελίτιδα) και το καρδιαγγειακό σύστημα (πρόωρη αθηρωματοσκλήρωση), θεωρούνται τα πιο σημαντικά από ιατρική άποψη. Ο μέσος όρος δεκαετούς επιβίωσης είναι 80% με 85% στο Δυτικό κόσμο, ενώ στην Ασία και Αφρική γύρω στο 60%⁷. Οι λοιμώξεις, οι θρομβώσεις και οι ενεργές μορφές της νόσου θεωρούνται οι συνηθέστερες αιτίες που οδηγούν σε θάνατο νωρίς, ενώ η αθηρωματοσκλήρωση αποτελεί την κυριότερη αιτία για εμφάνιση θανάτου αργότερα. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν νεφρική βλάβη, θρομβοκυτταροπενία και συμμετοχή των πνευμόνων. Ο ΣΕΛ αυξάνει τον κίνδυνο του θανάτου λόγω του δευτεροπαθούς αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου που αναπτύσσεται, ενώ στο 1% περίπου των ασθενών με αυτό το σύνδρομο εμφανίζονται σοβαρές διάσπαρτες θρομβώσεις⁵.

Η υδροξυχλωροκινίνη και τα στεροειδή αποτελούν την κύρια θεραπεία όσον αφορά τις ήπιου και μέτριου βαθμού περιπτώσεις. Η κυκλοφωσφαμίδη, η μεθοτρεξάτη, οι κυκλοσπορίνες και η αζαθειοπρίνη έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί σε διάφορες περιπτώσεις, κυρίως όταν υπάρχει συμμετοχή από τα νεφρά και το ΚΝΣ^{7,8}. Η Mycophenolate mofetil και η tacrolimus θεωρούνται υποσχόμενα και με λιγότερο τοξικά αποτελέσματα φάρμακα, ειδικά σε περιπτώσεις με νεφρίτιδα από ΣΕΛ⁸. Οι ανοσοδιαφοροποιητικοί παράγοντες (π.χ. Rituximab), οι αναστολείς της ιντερφερόνης (α/β) και οι ανταγωνιστές του αντι-TNFα είναι ακόμη υπό έρευνα. Η ηπαρίνη και η βαρφαρίνη πρέπει να χρησιμοποιούνται σε χρόνιους ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και με ιστορικό θρομβώσεων, καθώς ο κίνδυνος υποτροπής σε ασθενείς χωρίς θεραπεία είναι πολύ υψηλός⁷. Τιμές INR μεταξύ 2,0 ή 3,0 θεωρούνται μάλλον ικανοποιητικές στην προφύλαξη από περαιτέρω επεισόδια φλεβικής θρόμβωσης, ενώ ασθενείς με INR 3,0-4,5 θεωρούνται υψηλού κινδύνου για συχνά επεισόδια υποτροπής θρόμβωσης^{5,7}. Καθώς ο ΣΕΛ μπορεί να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα σε νεαρούς ασθενείς, συμβατικοί παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, πρέπει να ληφθούν υπόψη και να αντιμετωπισθεί το ενδεχόμενο χορήγησης αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων ή στατινών⁸.

Η επίδραση της εγκυμοσύνης στο συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο

Η επίδραση της εγκυμοσύνης στο ΣΕΛ παραμένει αντικρουόμενη, καθώς σε μερικές μελέτες παρουσιάζεται αύξηση του αριθμού των εξάρσεων του ΣΕΛ, ενώ σε άλλες όχι. Σε μελέτες, όπου η ομάδα ελέγχου ήταν μη έγκυες γυναίκες, δεν παρατηρήθηκε υπερβολική αναλογία και αύξηση των εξάρσεων στη διάρκεια της κύησης. Παρόλα αυτά, όταν οι ασθενείς χρησιμο-

Πίνακας 1. Τα συνηθέστερα συμπτώματα του συστηματικού ερυθριματώδους λύκου

Σύστημα	Κλινικά χαρακτηριστικά	Συχνότητα (%)
Γενικά	Εξάντληση, κόπωση	80-100
	Πυρετός	>50
Αρθρώσεις	Αρθραλγία, Αρθρίτιδα (μεταναστευτική ασύμμετρη μη διαβρωτική)	>90
Δέρμα	Φωτοευαισθησία, εξάνθημα πεταλούδας, δισκοειδείς βλάβες, φαινόμενο Raynaud's, αλωπεκία, πορφυρία	Οι περισσότερες
Αίμα	Λευκοπενία, αναιμία (νορμοκυτταρική ή αιμολυτική), θρομβοπενία	
ΚΝΣ	Κεφαλαλγίες	13-40
	Σπασμοί	6-50
	Νευροπάθεια	10-15
	Βλάβη εγκεφαλικών αγγείων	2-15
	Χορεία	
	Άσηπτη μηνιγγίτιδα	1-3
Ψυχιατρικό	Δυσλειτουργία συνειδητού	80
	Κατάθλιψη	2-54
	Ψύχωση	8
Νεφρικό	Πνευμονοφρίτιδα	50
Θωρακικό	Πλευρίτιδα, υπεζωκοτικές συλλογές	
	Πνευμονική υπέρταση	
Καρδιαγγειακό	Περικαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, βαλβιδικές βλάβες, καρδιομυοπάθειες	

ποιήθηκαν και ως ομάδες ελέγχου, παρουσιάστηκε αύξηση των εξάρσεων στη διάρκεια της κύησης^{2,9}. Η αιτία για τα παραπάνω αποτελέσματα μπορεί να είναι ο διαφορετικός ορισμός της έξαρσης, η δυσκολία διαχωρισμού της υπέρτασης της κύησης από την έξαρση, και η διακοπή της υδροξυχλωροκίνης ή των στεροειδών σε μερικούς ασθενείς στη διάρκεια της κύησης⁹. Είναι πιθανότερο να παρουσιασθούν οι εξάρσεις όταν ο ΣΕΛ είναι ενεργός στη διάρκεια των 6 μηνών πριν από τη σύλληψη, καθώς και όταν στους προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται χαμηλά επίπεδα άλβουμίνης, αντι-dsDNA αντισωμάτων, λευκωματουρία και λήψη πρεδνιζόνης στη διάρκεια της κύησης^{9,10}. Οι εξάρσεις του ΣΕΛ ενδέχεται να εμφανισθούν με παρόμοια συχνότητα σε όλα τα τρίμηνα της εγκυμοσύνης και στη διάρκεια αμέσως ύστερα από τον τοκετό, επηρεάζοντας κυρίως το μυοσκελετικό σύστημα και το δέρμα^{2,9}. Τα επεισόδια αυτά είναι συχνότερα σε ασθενείς που διακόπτουν την προληπτική ανθελανοισιακή θεραπεία ή δεν λαμβάνουν προληπτικά κορτικοστεροειδή².

Η εγκυμοσύνη προσθέτει έναν επιπλέον επιβαρυν-

τικό παράγοντα στη νεφρική λειτουργία της γυναίκας, αλλά δεν φαίνεται να θέτει σε κίνδυνο την μακροπρόθεσμη πρόγνωση. Εντούτοις, η βλάβη της νεφρικής λειτουργίας σχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα κρεατινίνης πριν από την εγκυμοσύνη. Σε ποσοστό έως 70%, οι ασθενείς με συστηματικό ερυθριματώδη λύκο με ενεργό νεφρίτιδα πριν από τη σύλληψη, εμφανίζουν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ειδικά όταν ανιχνεύονται αντιφωσφολιδικά αντισώματα^{10,11}. Είναι δύσκολο να τεθεί η διάγνωση της έξαρσης του λύκου στη διάρκεια της κύησης, καθώς πολλά από τα συμπτώματά του μπορούν να βρεθούν στη διάρκεια μιας φυσιολογικής κύησης (πόννοι του μυοσκελετικού συστήματος, καταβολή, πτώση τριχών κεφαλής, ερύθημα). Μια από τις πιο ενδιαφέρουσες προοπτικές, όμως, είναι η διαφοροδιάγνωση μιας υποτροπής νεφρίτιδας που οφείλεται στο λύκο από την προεκλαμψία, καθώς η υπέρταση, η λευκωματουρία, η ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας και η θρομβοπενία μπορούν να βρεθούν και στις δύο καταστάσεις. Αύξηση του τίτλου των dsDNA αντισωμάτων, πτώση των συγκεντρώσεων του C3 και C4 και μικροσκοπική

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια του συστηματικού ερυθματώδους λύκου

Σύστημα	Συμπτώματα
Βλεννογόνοι	Εξάνθημα πεταλούδας στο πρόσωπο, δισκοειδείς βλάβες, φωτοευαίσθητο εξάνθημα δέρματος, στοματικά/ρινοφαρυγγικά έλκη
Αρθρώσεις	Μη διαβρωτική αρθρίτιδα σε πάνω από δύο περιφερικές αρθρώσεις
Νεφρικό	Πρωτεϊνουρία >0,5g/ημ., κυτταρικοί κύλινδροι στα ούρα
ΚΝΣ	Ψύχωση/σπασμοί
Αιματολογικό	Ένα από: Αιμολυτική αναιμία Λευκοπενία (<4.000/mm ³) πάνω από 2 περιπτώσεις Λεμφοπενία (<1.500/mm ³) πάνω από 2 περιπτώσεις Θρομβοπενία (<100.000 mm ³)
Ανοσολογικό	Ένα από: Παθολογικοί τίτλοι αντισωμάτων κατά απαντώντος στη φύση DNA (διπλής έλικας) Αντισώματα αντι-Sm κατά του Sm πυρηνικού αντιγόνου Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (IgG ή IgM αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και του αντιπηκτικού του λύκου)

αιματοουρία είναι χαρακτηριστικά έξαρσης του λύκου και όχι της προεκλαμψίας^{2,9}.

Επίδραση του Συστηματικού Ερυθματώδη Λύκου στην εγκυμοσύνη

Μολονότι η γονιμότητα δεν επηρεάζεται από το ΣΕΛ, ο αριθμός των εγκύων που οδηγούνται σε τοκετό με τελειόμηνο υγιές νεογνό, θεωρείται σημαντικά μικρότερος σε σχέση με το γενικότερο πληθυσμό. Η αναλογία των αυτόματων αποβολών είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΣΕΛ και φαίνεται να συνδέεται με την παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, που βρίσκονται στο 37% αυτών των γυναικών¹². Το ποσοστό των νεκρών εμβρύων φθάνει το 3% και σχετίζεται απευθείας με την ύπαρξη αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, νεφρίτιδας από λύκο, υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας, ενεργής νόσου, είτε κατά τη διάρκεια της κύησης είτε κατά την περίοδο της σύλληψης^{2,9,12}. Οι παραπάνω παράγοντες, και ειδικά η νεφρίτιδα και η υπέρταση, μπορούν να αυξήσουν ουσιαστικά τον κίνδυνο για προεκλαμψία (μέχρι 66% των ασθενών με ενεργό νεφρίτιδα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης) και τη γέννηση μικρών για τη διάρκεια κύησης νεογνών (IUGR)^{5,9,10}. Αναφέρεται, επίσης, αυξημένη συχνότητα πρόωρου τοκετού (μέχρι 38% σε εγκυμονούσες με ΣΕΛ), χωρίς

όμως να υπάρχει σύνδεση με την ενεργό μορφή της νόσου². Ποσοστό 40%, περίπου, αυτών των περιπτώσεων ήταν ιατρογενείς, λόγω επιπλοκών από τη μητέρα ή το έμβryo. Ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας που συνδεόταν με αυξημένη συχνότητα πρόωρης ρήξης υμένων ήταν η χρήση υψηλών δόσεων στεροειδών². Ο ΣΕΛ δεν παρουσιάζει υψηλότερο ρίσκο συγγενών ανωμαλιών. Τα παιδιά των μητέρων με ΣΕΛ έχουν φυσιολογικό δείκτη ευφυΐας, αν και αναφέρεται αυξημένο ποσοστό με μαθησιακές δυσκολίες^{12,13}.

Ο νεογνικός συστηματικός ερυθματώδης λύκος (NLE) είναι κατάσταση που αιτιολογείται από τη διαπλακουντιακή μεταφορά παθολογικών μητρικών αντισωμάτων, τα οποία κατευθύνονται ενάντια στις ενδοκυττάρια ριβονουκλεοπρωτεΐνες Ro, La και, περιστασιακά, U₁. Η παρουσία του anti-Ro, με ή χωρίς anti-La αντισώματα, συνδέεται με νεογνικό ερυθματώδη λύκο². Ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των μητέρων με επηρεασμένα νεογνά έχουν anti-Ro και 50-70% έχουν anti-La. Περίπου το 30% των ασθενών με ΣΕΛ είναι anti-Ro θετικοί.

Τα μεξίονα χαρακτηριστικά του NLE περιλαμβάνουν:

- Συγγενή καρδιακό αποκλεισμό (CHB), ο οποίος αποτελεί την πιο σημαντική ανωμαλία και επηρεάζει το

1,2-2,0% των νεογνών που γεννιούνται από μητέρες με τα προαναφερόμενα αντισώματα. Η συχνότητα αυξάνεται στο 10-20% εάν υπάρχει προηγούμενη επηρεασμένη εγκυμοσύνη, και φθάνει στο 50% εάν υπάρχουν δύο προηγούμενα παιδιά που γεννήθηκαν με νόσο^{2,9}. Πιστεύεται ότι η σύνδεση αυτών των αντισωμάτων με τα παραπάνω αντιγόνα που βρέθηκαν στο καρδιακό εμβρυϊκό σύστημα αγωγής, αποτελεί την αιτία για τη μη αναστρέψιμη βλάβη. Μπορεί να παρουσιασθεί νωρίς, στη μέση του 2ου τριμήνου, με τη μορφή χαμηλού καρδιακού ρυθμού του εμβρύου ή με παρατεταμένο Q-T διάστημα σε εμβρυϊκό υπερηχοκαρδιογράφημα. Γυναίκες, των οποίων τα έμβρυα παρουσιάζουν τέτοια ευρήματα, πρέπει να αντιμετωπίζονται με δεξαμεθαζόνη (4mg ημερησίως για 6 ή παραπάνω εβδομάδες) ή βηταμεθοζόνη, προκειμένου να αποκατασταθεί η καρδιακή εμβρυϊκή αγωγιμότητα^{9,10}. Πάνω από το 60% των εμβρύων με CHB θα χρειαστούν μόνιμους βηματοδότες και περίπου 10% θα αναπτύξουν σοβαρή μυοκαρδιοπάθεια⁹.

- Ο νεογνικός ΣΕΛ του δέρματος εμφανίζεται στο 16% των περιπτώσεων με θετικά anti-Ro ή anti-La αντισώματα. Εκδηλώνεται δακτυλοειδής φλεγμαίνουσα βλάβη στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής, που εμφανίζεται μέσα στις δύο πρώτες εβδομάδες ζωής ύστερα από την έκθεση στον ήλιο και εξαφανίζεται αυτόματα μέσα σε 6 μήνες¹³.
- Ποσοστό έως 27% των νεογνών με anti-Ro/La αντισώματα θα παρουσιάσει ουδετεροπενία, αναιμία ή θρομβοπενία. Συνήθως παραμένουν ασυμπτωματικά και τα μη φυσιολογικά ευρήματα εξαφανίζονται αυτόματα μέσα στον πρώτο χρόνο της ζωής².
- Ποσοστό έως 25% των νεογνών, των οποίων οι μητέρες έχουν ΣΕΛ, θα παρουσιάσει στον εργαστηριακό έλεγχο διαταραχές των ηπατικών λειτουργιών, οι οποίες εξαφανίζονται μέσα σε ένα χρόνο².

Αντιμετώπιση κήσεων που επιπλέκονται από συστηματικό ερυθθηματώδη λύκο

Πρέπει να γνωστοποιηθεί στην ασθενή ότι η σύλληψη πρέπει να γίνει ύστερα από τουλάχιστον 6 μήνες από την ύφεση της νόσου, καθόσον μόνον έτσι ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος για τη μητέρα και την πορεία του εμβρύου. Φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν το έμβρυο, όπως κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, ACE αναστολείς, ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης-II και micophenolate mofetil, πρέπει να διακόπτονται, εάν είναι εφικτό. Η κορτιζόλη και τα κορτικοστεροειδή μεταβολίζονται στον πλακούντα και ποσοστό μικρότερο από 10% του ενεργού φαρμάκου φθάνει στο έμβρυο, χωρίς όμως να αυξάνει τον κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες ή άλλα μη επιθυμητά αποτελέσματα¹⁴.

Η χρήση της υδροξυχλωροκίνης θεωρείται ασφα-

λής στην εγκυμοσύνη και δεν πρέπει να διακόπτεται, καθώς ο κίνδυνος για έξαρση του λύκου, σε αυτήν την περίπτωση, αυξάνεται ουσιαστικά^{2,14}. Στην παρακολούθηση πρέπει να περιλαμβάνεται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας (ηλεκτρολύτες, αλβουμίνη ορού, κλάσμα πρωτεΐνης/κρεατινίνης), της ηπατικής λειτουργίας, της ανοσολογικής κατάστασης (anti-Ro, anti-La αντισώματα, anti-dsDNA αντισώματα, επίπεδα C3-Lu, αντικαρδιολιπιδικά αντισώματα, αντιθρομβωτικά του λύκου) καθώς και αιματολογικός (γενική αίματος) έλεγχος.

Ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα πρέπει να συμβουλευούνται να αρχίσουν 75mg ασπιρίνης ημερησίως, από τη στιγμή που έχουν θετικό test εγκυμοσύνης, καθώς και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση, εάν υπάρχει ιστορικό φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης, καθ' ἑξιν εκτρώσεων ή μη επιθυμητής μαιευτικής πορείας (προεκλαμψία, σοβαρή IUGR ή αποκόλληση πλακούντα)^{2,10}. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση τόσο από ρευματολόγο όσο και από μαιευτήρα, με εξειδίκευση σε κήσεις υψηλού κινδύνου, μια φορά το μήνα για τα πρώτα δύο τρίμηνα της κύησης και μία φορά την εβδομάδα για το τελευταίο. Η πίεση αίματος πρέπει να ελέγχεται αυστηρά, εάν εμφανισθεί υπέρταση. Επίσης, πρέπει να πραγματοποιείται εργαστηριακός έλεγχος του ΣΕΛ τουλάχιστον μία φορά στο κάθε τρίμηνο ή πιο συχνά, εάν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις. Συχνά εμβρυϊκά υπερηχοκαρδιογραφήματα από την 16η εβδομάδα της κύησης συνιστώνται σε κήσεις, όπου οι μητέρες είναι θετικές σε anti-Ro ή Anti-La αντισώματα.

Σε περιπτώσεις εμβρυϊκού καρδιακού stress, πρέπει να γίνεται χορήγηση δεξαμεθαζόνης, 4mg ημερησίως¹⁰. Στενή παρακολούθηση πρέπει να ξεκινήσει όταν η κύηση φθάσει στην 23η-24η εβδομάδα και το έμβρυο είναι θεωρητικά βιώσιμο, με σειρά υπερηχογραφικών ελέγχων της εμβρυϊκής ανάπτυξης, της εμβρυϊκής καρδιακής λειτουργίας και του όγκου του αμνιακού υγρού. Εβδομαδιαία καρδιοτοκογραφήματα (CTG) πρέπει να ξεκινήσουν από την 32η εβδομάδα^{15,16}. Παρόλο που καμία από τις παραπάνω προσεγγίσεις δεν έχει δοκιμασθεί σε κλινικές έρευνες που αναφέρονται σε ασθενείς με ΣΕΛ, η χρήση τους πιθανώς δικαιολογείται^{9,14}.

Οποιαδήποτε έξαρση της νόσου πρέπει να αντιμετωπισθεί με υψηλές δόσεις στεροειδών και πιθανώς με αζαθειοπρίνη, η οποία θεωρείται ασφαλής στην εγκυμοσύνη^{9,14}. Ο τρόπος τοκετού πρέπει να επιλεγεί με βάση τον όσο το δυνατό μικρότερο βαθμό τραυματισμού για τη μητέρα και το έμβρυο, ενώ ο ΣΕΛ από μόνος του δεν αποτελεί ένδειξη για καισαρική τομή. Ο θηλασμός δεν αντενδείκνυται, αρκεί να μη χρησιμοποιούνται κυτταροτοξικά ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η υδροξυχλωροκίνη και οι χαμηλές δόσεις στεροειδών (λιγότερο από 10mg ημερησίως) φαίνεται να είναι ασφαλείς για

τα νεογνά^{9,13}. Όσον αφορά την αντισύλληψη, παρόλο που η σχέση μεταξύ οιστρογόνων και έξαρσης του ΣΕΛ δεν έχει τεκμηριωθεί, η χρήση των αντισυλληπτικών δεν προτείνεται. Είναι προτιμότερο να χορηγηθεί μόνο προγεστερόνη ή ενδομήτριο σπείραμα MirenaTM.

Summary

Delkos D, Mamopoulos A, Mavromatides G, Karagiannis V, Rouso D

Systemic lupus erythematosus and pregnancy

Hellen Obstet Gynecol 22(4):200-206, 2010

SLE is an autoimmune rheumatic disorder characterized by autoantibody production and a dysfunctional immune system that result in chronic inflammation affecting multiple organ systems. Its aetiology is unknown. The incidence of SLE presents a wide variability across the world. A consistent finding has been that it affects mainly women of reproductive age with a female-to-male ratio of 12:1.

Key words: pregnancy, systemic lupus erythematosus.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Danchenko N, Satina JA, Anthony MS. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15:308-18.
2. Dhanjal MK, Nelson-Piercy C. Maternal inflammatory conditions and pregnancy in DM Peebles, L Myatt (eds) *Inflammation and pregnancy*. Informa Ltd., Oxford, UK 2006; pp 107-34.
3. Schur PH. Overview of the clinical manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in adults. *UptoDate Ver.14.3*, Jan 2006.
4. Bruns A, Meyer O. Neuropsychiatric manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Joint Bone Spine* 2006; 73:639-45.
5. D'Cruz DP. Systemic Lupus Erythematosus. *BMJ* 2006; 332:890-94.
6. Schur PH. Diagnosis and differential diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *UptoDate Ver.14.3*, Aug 2006.
7. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA et al. Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet* 2001; 357:1027-32.
8. Sibia J. Treatment of Systemic Lupus Erythematosus in 2006. *Joint Bone Spine* 2006; 73:591-98.
9. Dhar JP, Sokol RJ. Lupus and Pregnancy: Complex yet manageable. *Clin Med Res* 2006; 4(4):310-21.
10. Molad Y. Systemic Lupus Erythematosus and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18:613-17.
11. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006; 15:148-55.
12. Tinrani A, Bompane D et al. Pregnancy, lupus and antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Lupus* 2006; 15:156-60.
13. Schur PH, Bermas BL. Pregnancy in women with Systemic Lupus Erythematosus. *UptoDate Ver.14.3*, May 2006.
14. Ostensen M, Khamashta M et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:209-13.
15. Branch DW. Pregnancy in patients with rheumatic diseases: obstetric management and monitoring. *Lupus* 2004; 13:696-98.
16. Γραμματικάκης Ι, Σαλαμαλέκης Γ, Ευαγγελινάκης Ν, Πατσούρας Κ, Κασσάνος Δ. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και κύηση. *Ελλ Περ Γυν & Μαιευτ* 2009; 8(3):187-94.

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το περιοδικό θα εκδίδεται από το 2011 δύο φορές το χρόνο. Ένα τεύχος δυνατόν να είναι ανασκοπικό. Επίσης από το 2011 κάθε συγγραφέας θα πρέπει να καταβάλει μετά την αποδοχή της εργασίας συγκεκριμένο ποσό στην Εταιρεία που εκδίδει το περιοδικό στην παρακάτω διεύθυνση: ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ
Λ. Μεσογείων 215, 11525 Ν. Ψυχικό, Τηλ.: 210 6777590, Fax: 210 6756352, e-mail: kafkas@otenet.gr