

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marko Perčić

Sistemni eritematozni lupus u trudnoći

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Snježane Škrablin-Kučić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

SLE - sistemni eritematozni lupus

ANA - antinuklearna antitijela

Anti dsDNA - antitijela protiv dvostruke zavojnice

Anti Sm - anti Smithovo antitijelo

aCL - antikardiolipinsko antitijelo

LAC - lupus antikoagulans

FVC - forsirani vitalni kapacitet

HELLP - *heamolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*

(hemoliza, povišeni jetreni enzimi, niski trombociti)

MHC - kompleks tkivne podudarnosti

UVB - ultravioletne zrake B

RNA - ribonukleinska kiselina

SŽS - središnji živčani sustav

NSAID - nesteroidni antiupalni lijekovi

ACE - angiotenzin konvertirajući enzim

IUGR - *intrauterine growth restriction* (intrauterini zaostatak u rastu)

APS - antifosfolipidni sindrom

NLS - neonatalni lupus sindrom

LMWH - niskomolekularni heparin

1. SAŽETAK

SISTEMNI ERITEMATOZNI LUPUS U TRUDNOĆI

Marko Perčić

Sistemni eritematozni lupus (SLE) je autoimuna bolest od koje poglavito obolijevaju žene reproduktivske dobi. Trudnoća i njen ishod glavna su briga za većinu pacijenata. Rizik za egzacerbacijom bolesti u trudnoći i rizik gubitka ploda te prijevremenog poroda su viši, te je i povećana potreba za sigurnijim liječenjem. S napretkom razumijevanja patogeneze sistemnog eritematoznog lupusa i nužnosti upotrebe imunosupresivne terapije može se postići dobra kontrola bolesti i pacijentima je danas omogućena prilika da začnu i imaju djecu. Savjetovanje o trudnoći i uska suradnja s drugim specijalistima kao što su ginekolozi i reumatolozi ključna je za idealan ishod i majke i djeteta u trudnoći. U ovom radu raspravljene su važne teme poput planiranja trudnoće, kontracepcije, egzacerbacije bolesti u trudnoći i komplikacija, te ishod trudnoće. Isto tako prikazan je i sustavni plan praćenja takve trudnoće kao i pregled lijekova koji se danas koriste, te teme koje su usko povezane sa samom trudnoćom kao što su laktacija i neonatalni lupus.

Ključne riječi: trudnoća, SLE, komplikacije, lijekovi

2. SUMMARY

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN PREGNANCY

Marko Perčić

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that primarily affects women of reproductive age. Pregnancy and its outcome are the main concern for most patients. The risk of exacerbation of the disease during pregnancy and the risk of miscarriage and premature birth are higher, and the increased need for safer treatment. With the advancement of the understanding of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and the necessity of the use of immunosuppressive therapy can be achieved by good control of the disease and the patient is now provided an opportunity to conceive and have children. Advice on pregnancy and close cooperation with other specialists such as gynecologists and rheumatologists is essential for the ideal outcome of both mother and child during pregnancy. In this review, I have also discussed the important issues such as planning pregnancy, contraception, exacerbations of the disease in pregnancy, pregnancy complications and the outcome of pregnancy. Also shown is the systematic monitoring plan such as pregnancy and review of medicines used today, topics that are closely related to the pregnancy, such as lactation and neonatal lupus.

Key words: pregnancy, systemic lupus erythematosus, complications, drugs

SADRŽAJ

1.	SAŽETAK	
2.	SUMMARY	
3.	UVOD	1
3.1	Definicija sistemnog eritematoznog lupusa i epidemiologija	1
3.2	Etiologija i patogeneza	1
3.3	Klinička slika i dijagnostika	3
4.	SISTEMNI ERITEMATOZNI LUPUS I TRUDNOĆA	6
4.1	Fertilnost pacijentica sa SLE-om	6
4.2	Planiranje trudnoće i kontracepcija u žena sa SLE-om	6
4.3	Komplikacije u trudnoći	9
4.4	Ishod trudnoće	12
4.5	Liječenje SLE-a u trudnoći	12
4.6	Praćenje bolesnica u trudnoći	15
4.7	Trudnoća s pozitivnim anti-Ro antitijelima	16
5.	TRUDNOĆA S ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM	18
6.	BABINJE	20
6.1	Lijekovi i laktacija	20
6.2	Utjecaj dojenja na aktivnost bolesti	21
7.	NEONATALNI LUPUS	22
8.	ZAKLJUČAK	23
9.	ZAHVALE	24
10.	LITERATURA	25
11.	ŽIVOTOPIS	33

3. UVOD

3.1. Definicija sistemnog eritematoznog lupusa i epidemiologija

Sistemni eritematozni lupus (SLE, eng. *Systemic lupus erythematosus*) je kronična i sistemna upalna bolest nedovoljno razjašnjene etiologije i patogeneze.

Karakteriziraju ga stvaranje različitih autoantitijela, stvaranje imunokompleksa te za antigen specifične hiperreaktivnosti limfocita T i B. SLE dovodi do sustavnog oštećenja tkiva i nije organ-specifična bolest, iako su bolešću češće pogođeni određeni organski sustavi. Bolest je obilježena čestim egzacerbacijama i remisijama, iako do prave remisije dolazi tek u 20% ljudi. Neizlječiva je i doživotna bolest, s velikim utjecajem na trudnoću i njen ishod, iako se danas lijekovima može relativno dobro držati pod kontrolom.

Najčešće obolijevaju žene fertile dobi (90%), iako mogu oboljeti i muškarci te djeca i starije osobe, ali puno rjeđe. Danas je omjer oboljelih žena naspram muškaraca 9 : 1, te je omjer učestalosti 1 : 4000 u općoj populaciji, dok je u žena između 15 i 30 godina 1 : 700. Zanimljiva je činjenica da je sistemni eritematozni lupus mnogo učestaliji u crnačkoj populaciji. (Janjić & Kos 2011)

3.2. Etiologija i patogeneza

Etiologija bolesti do danas još nije u potpunosti razjašnjena. Iako je jasno da je sama pojava bolesti uvjetovana proizvodnjom autoantitijela, glavno je pitanje što pokreće takav val autoimunosti. Današnji stav struke je da na razvoj bolesti utječe genetska predispozicija i okolišni faktori.

Na genetičku predispoziciju upućuje češća pojava bolesti u monozigotnih (24 - 58%) nego u dizigotnih (0 - 6%) blizanaca. Također postoji korelacija između gena iz skupine glavnog sustava histokompatibilnosti (MHC) razreda II i III s pojavom različitih vrsta antitijela i pojave bolesti. Haplotipovi HLA kao što su HLA B8 i D3 imaju predispoziciju za razvoj SLE-a. Danas se kao glavni genetički biljeg uzima C4AQO, poremećeni alel razreda III koji kodira protein C4 komplementa.

Od okolišnih faktora najviše utjecaja na razvoj bolesti ima UVB zračenje jer više od 70% bolesnika pokazuje znakove fotosenzitivnosti. Kako komponente jezgre (npr. dvolančana DNA zavojnica) nisu imunogene same po sebi, vjeruje se da UVB zračenje oštećuje i mijenja sastavnice jezgre, dovodi do propadanja stanice te izlaska komponenata jezgre u krv koje zatim postaju antigeni i podražuju imunosti sustav. Reaktivacija nekih latentnih RNA virusa također se smatra potencijalnim uzrokom bolesti, jer je otkrivena velika sličnost između antigena Sm i virusa vezikuloznog stomatitisa, a to potkrjepljuju i oralni ulkusi u nekih bolesnika. U bolesnika je promijenjen metabolizam spolnih hormona. Estrogeni imaju određeni učinak na stvaranje antitijela. To potkrjepljuje činjenica da je bolest daleko češća u žena, naročito u fertilnoj dobi, te su česte egzacerbacije u trudnoći kod koje i normalno raste razina estrogena. (Marušić & Kovač 2011)

I neki lijekovi (prokainamid, hidralazin, izonijazid itd.) mogu dovesti do bolesti nalik na lupus (eng. *lupus like disease*), koja je prolazna i uglavnom benignijeg tijeka.

Osnova patogeneze SLE-a je reakcija različitih autoantitijela (tablica 1) s komponentama jezgre, citoplazme, stanične membrane, fosfolipidima stanične membrane eritrocita, trombocita, limfocita itd.

Tablica 1. Protutijela u sustavnom eritemskom lupusu (modificirano prema: Vrhovac i suradnici, 2011, str. 1387)

Protutijelo	Učestalost (%)	Antigen	Kliničko značenje
ANA	98	Komponente jezgre	SLE
Anti-dsDNA	70	DNA	SLE
Anti-SM	30	Mali RNP	SLE
Anti-RNP	40	Dio U1RNP	MCTD, miozitis
Anti-Ro	30	RNA	Sjogrenov sindrom, NLS
Anti-La	10	Fosfoprotein	Sjogrenov sindrom
Antihistonska	70	Histoni	Lijekovima indiciran lupus
Antifosfolipidna	50	Fosfolipidi	APS

Antieritrocitna	60	Površina eritrocita	Hemoliza, anemija
Antitrombocitna		Površina trombocita	Trombocitopenija
Antilimfocitna	70	Površina limfocita	Limfopenija
Antineuronska	60	Površina neurona	Difuzni lupus SŽS-a
antiribosomska	20	Ribosomski protein	Psihoza, depresija

Mehanizmom citotoksičnosti izravno se napada određeni antigen (npr. antitrombocitna antitijela izravno napadaju antigene na staničnoj membrani trombocita dovodeći do trombocitopenije te antikardiolipinsko protutijelo i B2glikoprotein I na sinciciotrofoblastu koju vezani skupa remete implantaciju) i mehanizmom imunokompleksa, gdje antitijela i sastavnice jezgre tvore imunokomplekse koji se zatim odlažu po čitavom tijelu, pokreću aktivaciju komplementa, privlače polimorfonuklearne leukocite koji zatim stvaraju gomilu kemotaktičnih aktivnih tvari, citokina i enzima lizosoma, proizvode upalu i razaraju tkivo, modificiraju ekspresiju gena itd. Upravo je taloženje imunokompleksa važno u razvoju lupusnog nefritisa, endokarditisa, vaskulitisa itd. 98% bolesnika imaju u krvi pozitivna ANA (antinuklearna antitijela), koja mogu u niskom titru biti prisutna i u zdravih ljudi te nekim virusnim bolestima i drugim kolagenozama, te stoga nisu strogo specifična za SLE. Anti-dsDNA i anti-Sm protutijela strogo su specifična za SLE, ali nisu pozitivna u svih bolesnika. (Marušić & Kovač 2011; Janjić & Kos 2011)

3.3. Klinička slika i dijagnostika

Klinička slika je vrlo raznolika, sa širokim spektrom simptoma. Bolest u svojem početku može biti lokalizirana na samo jedan organ (npr. kožu) ili je bolest multisistemska sa zahvaćanjem više organskih sustava. Sustavni simptomi uglavnom su nespecifični, a uključuju febrilnost, opću slabost, gubitak tjelesne težine i anoreksiju. Tablica 2 sistematično prikazuje zastupljenost zahvaćanja određenih organskih sustava u SLE-u.

Kožne se promjene zbivaju u većine bolesnika. Najčešća kožna promjena svakako je fotodermatitis (70%), dok je „specifična“ promjena vezana uz lupus leptirasti eritem koji zahvaća 50% bolesnika. Mogu se pojaviti i teleangiektazije, urtikarija, mutiformni eritem te bule. UV zračenje utječe na veću pojavnost i opseg kožnih promjena.

Bubrezi su zahvaćeni u praktično svih bolesnika, no promjena je svjetlosnim mikroskopom uočljiva tek u oko 70% slučajeva. Lupisni nefritis je klinički signifikantan u 50% bolesnika, te oštećenje bubrega može biti blago (npr. mezangijski glomerulonefritis) i teško (npr. difuzni proliferativni glomerulonefritis) te ga je Svjetska zdravstvena organizacija klasificirala u šest kategorija prema histološkom nalazu. Lupusni nefritis često vodi u kroničnu renalnu insuficijenciju s redovitom potrebom za bubrežnom hemodijalizom.

Serozne membrane zahvaćene su vrlo često, te se najčešće manifestiraju kao perikarditis i pleuritis. Bolesnici se žale na bolove u prsištu (koja može biti promjenjivog intenziteta s obzirom na položaj bolesnika), zaduhu i bolove u truhu uz prisutan podražaj peritoneuma. Relativno je česta upala endokarda (Libman-Sacksov endokarditis).

Zglobne promjene u SLE-u ne ostavljaju trajne promjene kao npr. u reumatoidnom artritisu, te se stoga upala i naziva neerozivni sinovitis.

Važno je spomenuti i kako može biti zahvaćen svaki dio živčanog sustava, stoga promjene mogu varirati od diskretnih promjena kognitivnih funkcija preko glavobolja do relativno rijetkih komplikacija kao što su npr. cerebrovaskularni inzult.

Hematološki poremećaji očituju se anemijom (10%), leukopenijom (60%), trombocitopenijom (15%).

Tablica 2. Zahvaćeni organski sustavi u SLE-u (modificirano prema: Vrhovac i suradnici, 2008, str. 1387)

Zastupljenost zahvaćanja pojedinih organskih sustava u SLE	%
Umor, vrućica, anoreksija	95
mišićno-koštana (bolovi, miozitis, artritis)	95
kožne promjene (makulopapulozne, diskoidne)	80
kardiopulmonalna (serozitis, endokarditis)	60

renalna (lupusni nefritis)	50
neurološka i psihijatrijska	60
gastrointestinalna	45
tromboze	15
gubitak trudnoće	30
očna	15

Na dijagnozu SLE-a često posumnjamo na temelju kliničke slike, te se za postavljanje dijagnoze koriste revidirani kriteriji Američkog reumatološkog društva (tablica 1.3.). Potrebno je da bolesnik zadovolji četiri kriterija. Bolest je potrebno potvrditi laboratorijskom obradom te se radi serološka dijagnostika (ANA, anti-dsDNA, anti-Sm). U sklopu obrade bolesnika određuje se i kompletna krvna slika, biokemijski i koagulacijski parametri (Vrhovac et al. 2008)

Tablica 3. ACR-kriteriji (modificirano prema: Vrhovac i suradnici, 2008, str. 1387)

Revidirani dijagnostički kriteriji Američkog reumatološkog društva za sistemni eritematozni lupus
Leptirasti osip
Diskoidni osip
Fotosenzitivnost
Oralne ulceracije
Neerozivni artritis
Serozitis (pleuritis, perikarditis, peritonitis)
Bubrežni poremećaj (proteinurija, redukcija klirensa kreatinina ili stanični cilindri)
Neurološki/psihijatrijski poremećaj
Hematološki poremećaj
Imunosni poremećaj (anti dsDNA, anti Sm, aCL, LAC)
Antinuklerana antitijela (ANA)

4. SISTEMNI ERITEMATOZNI LUPUS I TRUDNOĆA

4.1. Fertilnost pacijentica sa SLE-om

Fertilnost pacijentica sa SLE-om obično nije smanjena (Khamashta & Hughes 1996). Prosječan broj trudnoća po pacijentici kreće se između 2 i 2,4 (Nossent & Swaak 1990). Ipak, određeni faktori mogu utjecati na fertilnost nekih pacijentica. Menstrualne iregularnosti s anovulatornim ciklusima mogu biti uzrokovane egzacerbacijom bolesti i terapijom kortikosteroidima. Nadalje, terminalni stadij kroničnog bubrežnog zatajenja uslijed lupusnog nefritisa redovito može doprinijeti razvoju amenoreje. Slabija funkcija jajnika može biti uzrokovana terapijom ciklofosfamidom, te je također važan uzrok neplodnosti (Langevitz et al. 1992). Incidencija trajne amenoreje nakon terapije ciklofosfamidom kreće se od 11% do 59%, te ovisi o kumulativnoj dozi ciklofosfamida i dobi pacijentice. Nadalje, rizik od disfunkcije jajnika veći je uz oralnu terapiju ciklofosfamidom od terapije intermitentnim intravenskim pulsanim dozama.

U odsutnosti bubrežnog zatajenja, aktivne bolesti, terapije ciklofosfamidom ili steroidima, pacijentice sa SLE-om imaju jednaku sposobnost začeća kao i zdrava populacija i ne trebaju bježati od trudnoće, iako moraju biti upoznate sa svim rizicima koje nosi trudnoća sa sistemnim eritematoznim lupusom (Mok et al. 1998).

4.2. Planiranje trudnoće i kontracepcija u žena sa SLE-om

S obzirom na to da je SLE bolest koja se danas relativno uspješno drži pod kontrolom te da je prevalencija bolesti daleko češća u žena, sve je više pacijentica koje s tom bolešću ulaze u trudnoću. Sam ishod trudnoće danas je također bolji, te se gubitak ploda u zadnjim godinama smanjio s 43% na 17% (Clark et al. 2005). Ipak, pacijentice sa SLE-om u prosjeku imaju manje djece od zdrave populacije i sama trudnoća u bolesnih pacijentica nosi veći rizik od komplikacija. Multidisciplinarni pristup s vrlo intenzivnim medicinskim, opstetričkim i neonatalnim monitoriranjem je

izuzetno bitan za dobar ishod trudnoće i babinja, te dobro napredovanje novorođenčadi (Yasmeen et al. 2001; Clowse et al. 2008).

Aktivni SLE u vrijeme začeća poznat je kao najviše štetan prognostički čimbenik u ishodu trudnoće (Lateef & Petri 2012). Stoga bi svaku trudnoću u tih žena trebali strogo planirati u vrijeme kliničke remisije bolesti. Iz toga valja zaključiti kako je kvalitetna kontracepcija izuzetno važna u planiranju trudnoće u tih bolesnica (Yazdani et al. 2011).

Danas se smatra kako je uporaba oralnih kontraceptiva sigurna u bolesnica sa SLE-om, dok se dugi niz godina smatralo kako oralni kontraceptivi negativno utječu na sam tijek bolesti, poglavito na njenu egzacerbaciju. Ova spoznaja potvrđena je u dvjema velikim kontroliranim randomiziranim studijama iz 2005. godine (Petri et al. 2005; Sanchez-Guerrero et al. 2005), iako su bolesnice s teškom i aktivnom bolešću bile isključene iz studije. Savjetuje se ipak kako koncentracija etinil-estradiola u piluli ne bi trebala prelaziti 20 – 30 mmg. Pacijentice s fosfolipidnim sindromom imaju veliki rizik od nastanka tromboze te bi ipak trebale izbjegavati oralne kontraceptive koji sadrže estrogen, pogotovo ako su i starije od 35 godina, puše ili imaju hipertenziju (Lateef & Petri 2012).

Kontraceptivi koji sadrže samo progesteronske derivate trebaju se koristiti razborito, iako su učinkoviti. Određeni pak lijekovi utječu na metabolizam oralnih kontraceptiva, što se posebno odnosi na mikofenolat mofetil.

Depo preparati su korisni, ali studije pokazuju kako negativno utječu na gustoću kosti (Shaarawy et al. 2006). Intrauterini ulošci danas se smatraju sigurnom opcijom za mnoge bolesnice sa SLE-om, iako postoji veća učestalost infekcija (Sanchez-Guerrero et al. 2005).

Postoje bolesnice u kojih je rizik od gubitka ploda izuzetno velik, te je u takvih bolesnica trudnoća kontraindicirana (tablica 4). Ako nema kontraindikacija, pacijentice trebaju proći prekonceptijsko savjetovanje. Upoznaju se s povećanim rizikom od gubitka ploda, mogućim komplikacijama te s eventualnom pojavom neonatalnog lupusa u novorođenčadi. Budućoj se trudnici valja detaljno objasniti kako je pravilno uzimanje lijekova u trudnoći vrlo važno kako bi se izbjegle komplikacije.

Nužna je i procjena majčinog i fetalnog rizika. Određuju se autoantitijela koja predstavljaju poseban rizik za fetus, kao što su antifosfolipidna antitijela, anti-Ro i anti-La antitijela. Također, bolest treba biti pod kontrolom barem 6 mjeseci prije začeća, a lijekovi u strogo određenoj i kontroliranoj dozi (Wagner et al. 2009). Isto tako aktivni lopusni nefritis predstavlja velik rizik kako za majku tako i za dijete, te rezolucija abnormalnog urinarnog sedimenta, proteinurija ispod 1 g dnevno i normalizacija komplementa C3 u plazmi dulje od 6 mjeseci smatraju se dovoljnim kriterijem za remisiju lopusnog nefritisa koju želimo postići (Boumpas & Balow 1998). Općenito vrijedi korelacija između duljine remisije bolesti prije koncepcije i trajanja trudnoće bez egzacerbacije bolesti.

Postoje i mnoge bolesnice s već prisutnim kroničnim bubrežnim zatajenjem, iako lopusni nefritis može biti u remisiji. U takvih je bolesnica prijevremeni porod uobičajena pojava, te je stoga nužno redovito praćenje vrijednosti kreatinina u krvi s ciljem sprječavanja uremije, te stroga kontrola arterijskog tlaka i prevencija mogućeg krvarenja. I sama je koncepcija u tih bolesnica otežana budući da su vrlo česti amenoreja, gubitak libida i ostali poremećaji menstrualnog ciklusa. Bolesnice na dijalizi trebaju posebno učestale i strogo kontrolirane hemodijalize kako bi se svi parametri u krvi držali u granicama normalnih vrijednosti.

Tablica 4. Kontraindikacije za trudnoću u žena sa SLE-om (modificirano prema: Lateef & Petri, 2013)

Kontraindikacije za trudnoću:
Teška plućna hipertenzija (sistolički pulmonalni tlak > 50 mm Hg)
Teška restriktivna plućna bolest (FVC < 1 L)
Progredirana bubrežna insuficijencija (kreatinin > 2,8 mg/dL)
Dekompenzirano srčano zatajenje
Prijašnja teška preeklampsija ili HELLP sindrom unatoč terapiji
Trudnoća treba biti odgođena:
Teška egzacerbacija bolesti unutar 6 mjeseci ili moždani udar unutar 6 mjeseci
Aktivni lopusni nefritis

4.3. Komplikacije u trudnoći

Jedan od glavnih problema u trudnoći je egzacerbacija SLE-a. Iako je odavno poznato kako trudnoća utječe na veću pojavu egzacerbacije, podaci o egzacerbaciji danas su različiti te se njena pojava kreće od 25 do 65%. (Carvalheiras et al. 2010; Gladmann et al. 2010; Ruiz et al. 1996). Nadalje, važno je i prepoznati normalne promjene u trudnoći od onih promjena koje nam sugeriraju na egzacerbaciju SLE-a (tablica 5) (Lateef & Petri 2013).

Tablica 5. Diferencijalna razlika fiziološkim promjena u trudnoći i promjena u egzacerbaciji SLE-a (modificirano prema: Lateef & Petri, 2013)

Promjene	Uzrokovano trudnoćom	Uzrokovano egzacerbacijom SLE
Koža i sluznice	Osip na licu Palmarni eritem Pospartalni gubitak kose	Fotosenzitivni osip Oralni ulkusi
Muskuloskeletalne	Artralgije Mialgije	Upalni artritis
Hematološke	Blaga anemija Blaga trombocitopenija	Leukopenija Limfopenija Hemolitička anemija
Bubrežne	Fiziološka proteinurija <300 mg/dnevno	Aktivni urinarni sediment Proteinurija >300 mg/dnevno
Imunološke	Viša razina komplementa	Snižena razina komplementa Porast titra anti-DNA
Druge	Umor Blagi edem Blaga dispneja	Vrućica Limfadenopatija Pleuritis

Incidencija pogoršanja bolesti u bolesnica s aktivnim lupusnim nefritisom kreće se pak između 7,4 i 63% (Bobrie et al. 1987). Nije nađena razlika u jačini egzacerbacije između trudnih pacijentica i onih koje to nisu (Wong et al. 1991). Različiti organski sustavi različito su i zahvaćeni egzacerbacijom bolesti, od čega daleko prednjače bubrežne komplikacije (Petri 2007). Prije svega tu valja istaknuti lupusni nefritis i naciepljenu preeklampsiju. Istraživanja pokazuju kako danas 16 - 30% trudnoća sa SLE-om prati naciepljena preeklampsija, onih s lupusnim nefritisom i preko 30%, dok je prije nekoliko godina udio bio i više od 50% (Bramham et al. 2011).

Predisponirajući čimbenici rizika za pojavu preeklampsije prikazani su u tablici 6 (Kwok et al. 2011).

Tablica 6. Predisponirajući rizika za pojavu preeklampsije u bolesnica sa SLE-om (modificirano prema Kwok et al. 2011)

Čimbenici rizika
Primigravida
Prisutna sistolička hipertenzija
Pušenje
Preeklampsije u prijašnjim trudnoćama
Preeklampsija u obitelji
Prethodni pobačaji
Antifosfolipidna protutijela

Osobit problem predstavlja diferencijalna dijagnoza bubrežnih bolesti u trudnoći. Lupusni nefritis i preeklampsiju u tih bolesnica gotovo da i ne možemo razlikovati, s obzirom na vrlo sličnu kliničku sliku (Verghese et al. 2012). Ipak, ustanovljeno je da se razina komponente C3 i C4 komplementa u serumu u preeklampsiji ne mijenja, dok u nefritisu pada (Lateef 2010). Pad komponenti komplementa i rast anti-dsDNA antitijela sugeriraju na pogoršanje lupusnog nefritisa (Clowse et al. 2011). Također, preeklampsija će se pogoršati liječenjem prednizolonom, dok će lupusni nefritis pozitivno reagirati na liječenje. Prisutnost pak leukocita i eritrocita u mokraćnom sedimentu uz aktivnost bolesti kao što su artritis, kožni vaskulitis, oralne ulceracije i limfadenopatija uz pogoršanje proteinurije sugerira na pogoršanje lupusnog nefritisa. Abnormalni *waveform* a. uterinae i prisutnost nekih biomarkera (tablica 1.6) pobuđuju

sumnju na preeklamsiju, iako je za sigurniji rezultat takvog nalaza bitna daljnja klinička evaluacija tih testova (Cnossen et al. 2008). Detaljnija analiza razlike preeklamsije i lupusnog nefritisa prikazana je u tablici 1.7. Veliki je i problem kronično bubrežno zatajenje, kojega u 50% slučajeva prati i hipertenzija i krvarenje. Od ostalih komplikacija svakako treba izdvojiti trombozu (naročito u žena s fosfolipidnim sindromom), infekcije, trombocitopeniju. Svaka komplikacija, u kombinaciji ili nezavisno, može dovesti i do smrti majke te prijevremenog poroda (Martinez-Rueda et al. 1996).

Tablica 7. Mogući biomarkeri za dijagnozu preeklamsije u trudnoći

(modificirano prema: Lateef & Petri, 2013)

Biomarkeri
PIGF
VEGF
sFLT1
sENG

Tablica 8. Razlike između preeklamsije i lupusnog nefritisa u trudnoći

(modificirano prema: Martinez-Rueda et al. 1996)

Klinički i laboratorijski pokazatelji	Preeklamsija	Lupusni nefritis
Hipertenzija	Nakon 20. tjedna gestacije	Bilo kada u trudnoći
Trombociti	Sniženi ili normalni	Sniženi ili normalni
Komplement	Normalan ili snižen	Snižen
Anti dsDNA	Odsutna ili nepromijenjena	Porast titra
Kreatinin	Normalan ili povišen	Normalan ili povišen
Mokraćna kiselina u serumu	Povišena (>5.5 mg/dl)	Normalna
24satni kalcij u urinu	<195 mg/dl	>195mg/dl
Sediment u urinu	Inaktivan	Aktivan
Drugi organi zahvaćeni	Povremeno SŽS ili HELLP	Da
Odgovor na steroide	Ne	Da

4.4. Ishod trudnoće

Glavni opstetrički problem u žena sa SLE-om je veća učestalost gubitka ploda. Incidencija pobačaja u trudnoći varira između 6 i 35%. Prijevremeni porod je također vrlo čest, te se danas oko 50% djece rađa prije termina. Intrauterino zaostajanje u rastu (IUGR) također je velik problem, s učestalošću od 10 do 30%. Danas je postotak živorođene djece daleko veći nego prije te se kreće između 80 i 90% (Carvalheiras et al. 2010). Aktivna bolest i lupusni nefritis najviše koreliraju s gubitkom ploda, iako su i hipertenzija, proteinurija, trombocitopenija i antifosfolipidna protijela također čimbenici rizika za gubitak ploda i loš ishod trudnoće (Cortes-Hernandez et al. 2002). Zapravo je gubitak ploda u prošloj trudnoći i jedan od glavnih kriterija za postavljanje fosfolipidnog sindroma, te je gubitak ploda najčešći u drugom i trećem trimestru. Prisutnost oba lupusna antikoagulantna i IgG antikardiolipinskih protutijela predstavljaju najveći rizik u žena s fosfolipidnim sindromom za gubitak ploda.

4.5. Liječenje SLE-a u trudnoći

Planiranje liječenja u trudnoći i savjetovanje o terapiji neobično je važno i prije same trudnoće. Nažalost, puno puta je strah od toksičnosti lijekova uzrok za prekid potrebne terapije što uzrokuje veću učestalost egzacerbacije i lošeg ishoda trudnoće. Iako je puno lijekova koji se koriste u SLE-u štetno i opasno u trudnoći, postoje lijekovi koji su danas potvrđeni kao sigurna terapija za trudnice.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) sigurni su za uporabu u drugom i trećem trimestru (Ostensen et al. 2006) iako je nedavno primijećena veza između uzimanja NSAID-a u prvom trimestru i fetalnih malformacija, kao i poremećaji fetalne renalne funkcije nakon 20. tjedna gestacije (Hernandez et al. 2012). Uzimanje NSAID-a nakon 32. tjedna može uzrokovati prerano zatvaranje duktusa arteriosusa, te se

stoga oni u tom periodu trebaju izbjegavati, kao i upotreba ciklooksigenaza 2 inhibitora o čijoj upotrebi ima malo podataka (Koren et al. 2006).

Uzimanje kortikosteroida u trudnoći trebalo bi se svesti na minimum, samo kada je to prijeko potrebno. Visoke doze kortikosteroida u trudnoći povezane su s većim rizikom od hipertenzije, dijabetesa, preeklampsije i preranog pucanja plodovih ovoja.

U slučaju egzacerbacije bolesti, preporučuju se kratkotrajne intravenozne visoke doze metilprednizolona, a ne dugotrajna terapija. Bolesnicama koje su prije trudnoće bile na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima preporučuje se stres doza metilprednizolona prije samog poroda. Fluorirani kortikosteroidi kao što su deksametazon i betametazon rezervirani su za fetalno dozrijevanje pluća ako prijeti prijevremeni porod. Ponavljano uzimanje fluoriranih kortikosteroida povezano je s poremećenim neuropsihičkim razvojem djece u kasnijoj dobi (Wapner et al. 2007).

Uzimanje hidroksiklorovina danas se smatra obaveznim i sigurnim liječenjem u SLE trudnoći. Potvrđeno je kako uzimanje hidroksiklorokvina smanjuje egzacerbaciju bolesti, dok prekidanje te terapije povećava rizik egzacerbacije i gubitka ploda. Hidroksiklorokvin također znatno smanjuje rizik od pojave neonatalnog lupusa i kongenitalnog srčanog bloka. (Levy et al. 2001; Sperber et al. 2009)

Azatioprin je jedan od rijetkih imunosupresiva kojem je potvrđena sigurnost za vrijeme trudnoće. Doza je ograničena na 2 mg/kg/dan kako bi se izbjegao rizik od fetalne citopenije i fetalne imunosupresije. (Marder et al. 2013)

Ostali imunosupresivi za koje se smatra da ne povećavaju fetalni rizik su tacrolimus, ciklosporin i blokatori kalcineurina. Iako se za leflunomid smatralo kako je teratogen, dvije nedavne kohortne studije nisu dokazale kako je on teratogen. Ipak, rutinska uporaba leflunomida u trudnoći se ne preporučuje. (Ostensen et al. 2008; Casina et al. 2012)

Uporaba ostalih imunosupresiva (ciklofosfamid, metatreksat, mikofenolat-mofetil) je kontraindicirana u trudnoći, te se oni moraju povući iz terapije barem 3 mjeseca prije začeća.

Sigurnost uporabe biološke terapije kao što su rituksimab ili belimumab nije potvrđena ili za nju postoji premalo dokaza, te se i takva terapija prije koncepcije treba zamijeniti drugom. (Ostensen et al. 2008)

Većina je i hipertenziva u trudnoći kontraindicirana ili se trebaju koristiti s iznimnim oprezom. ACE-inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora mogu prouzročiti tzv. ACE-inhibitor fetopatiju, neonatalnu arterijsku hipotenziju, bubrežno zatajenje, pa čak i smrt. Beta-blokatori povezani su s intrauterinim zaostajanjem rasta i bradikardijom, dok diuretici smanjuju majčin volumen krvi te mogu prouzročiti placentarnu hipoperfuziju. Sigurnim antihipertenzivima u trudnoći smatraju se hidralazin, metildopa, nifedipin i labetalol. (Mustafa et al. 2012)

Uporaba antiagregacijske i antikoagulacijske terapije važna je kako bi se preveniralo eventualno tromboziranje posteljice. Uporaba aspirina kao antiagregacijskog lijeka je sigurna, dok sigurnost za druge antiagregacijske lijekove nije potvrđena. Heparin se danas naširoko koristi u terapiji SLE-a u trudnoći zbog svojeg svojstva da ne može prijeći posteljicu, poglavito niskomolekularni heparin naspram nefrakcioniranog heparina. Upotreba varfarina treba se prekinuti prije trudnoće i zamijeniti niskomolekularnim heparinom, budući da varfarin naročito tijekom prvog trimestra može uzrokovati varfarinsku embriopatiju. Spoznaja o sigurnosti fondoparinuksa, direktnog inhibitora Xa faktora, nije do kraja potvrđena. Međutim zna se kako on isto kao i heparin ne prelazi posteljicu te je vjerojatno siguran. (Giannubilo et al. 2012; Abadi et al. 2002)

Od potporne terapije žene u trudnoći bi svakako trebale uzimati nadomjesnu terapiju kalcijem, osobito one koje se liječe heparinom ili kortikosteroidima zbog prevencije osteoporoze. Niska razina vitamina D u trudnoći povezana je s većim rizikom gestacijskog dijabetesa, preeklampsije i intrauterinog zaostajanja u rastu, te se i on preporučuje u terapiji (Wagner et al. 2013). Bisfosfonati kao jedni od osnovnih lijekova za osteoporozu u žena sa SLE-om trebaju biti isključeni iz terapije šest do dvanaest mjeseci prije začeća (Stathopoulos et al. 2011).

4.6. Praćenje bolesnica u trudnoći

Vođenje trudnoće u bolesnica sa SLE-om zahtijeva usku suradnju ginekologa i reumatologa. Posjeti ginekologu moraju biti znatno češći i detaljniji nego u zdravih žena. Podrazumijeva se da vođenje trudnoće sa SLE-om uključuje i sve što se prati u trudnoćama bez SLE-a, ali u ovom slučaju postoje posebne indikacije i za ostale dijagnostičke postupke. Reumatologu se bolesnice naručuju svaka 4 do 6 tjedna, češće u slučaju aktivne bolesti ili pogoršanja kliničke slike. Ginekološki pregledi vrše se jednom tjedno do 20. tjedna gestacije, zatim dvaput tjedno do 28. tjedna te nakon toga svaki tjedan do poroda. Svaki posjet ginekologu uključuje klinički pregled i laboratorijsku obradu te specifične testove s obzirom na pripadajuće rizike koje trudnice imaju. Laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku, serumsku razinu mokraćne kiseline, kreatinin u krvi, elektrolite, jetrene enzime, razinu komplementa i dsDNA antitijela u krvi te detaljnu analizu urina s omjerom proteina i kreatina (Lateef & Pietri 2013).

Ultrazvučni pregledi iznimno su važni zbog praćenja trudnoće te se prvi pregled ultrazvukom preporučuje čim ranije zbog utvrđivanja trudnoće i njenog trajanja. Ultrazvučni skrining na fetalne anomalije vrši se između 16. i 20. tjedna, dok se daljnji ultrazvučni pregledi preporučuju jednom mjesečno. Pri sumnji na fetalno zaostajanje u rastu (IUGR) proporcionalno češće naručujemo bolesnice na ultrazvuk. U slučaju prisutnosti anti-Ro antitijela indicirana je fetalna ehokardiografija jednom tjedno između 16. i 26. tjedna trudnoće, a zatim svaka dva tjedna do poroda. Ako se u trudnoći razvije preeklampsija, doppler je nezamjenjiva pretraga. Dopplerom se prate i mjere pulzacije arterije uterine od 20. tjedna jednom mjesečno, te fetalne umbilikalne arterije od 26. tjedna jednom tjedno. (Scisone et al. 2009; Kuc et al. 2011)

Fetalno monitoriranje, kao na primjer CTG, sastavni je dio ginekološkog pregleda nakon 26. tjedna i vrlo je vrijedna i jednostavna metoda kojom na vrijeme možemo detektirati eventualne znakove fetalne patnje.

4.7. Trudnoća s pozitivnim anti-Ro antitijelima

Glavni problem trudnoće s pozitivnim anti-Ro antitijelima je velik rizik od razvoja kongenitalnog srčanog bloka. Najčešće se kongenitalni srčani blok razvija između 18. i 24. tjedna gestacije. Tome obično prethode početne smetnje provođenja koje se, uz adekvatno i pravovremeno liječenje, mogu ispraviti i tako se može prevenirati razvoj totalnog srčanog bloka. Ipak, smetnje provođenja mogu jako brzo napredovati te je često prvi detektirani poremećaj ritma upravo kongenitalni srčani blok (Buyon et al. 2009).

Dijagnostika poremećaja srčanog provođenja do danas je značajno napredovala te se u svrhu ranog otkrivanja koriste fetalna doppler ehokardiografija, fetalni kinetokardiogram i transabdominalna fetalna elektrogardiografija (Friedman et al. 2008; Sonesson et al. 2012)

Fetalna doppler ehokardiografija ostaje glavna dijagnostička metoda te se svi fetusi izloženi anti-Ro antitijelima tom metodom trebaju pregledavati jednom tjedno između 16. i 26. tjedna. Detekcija ranih poremećaja provođenja kao što je produljeni PR interval treba se shvatiti ozbiljno. Iako rani defekti provođenja mogu biti premonitorni znaci bloka, kongenitalni srčani blok je u najvećoj mjeri nepredvidljiva bolest (Buyon et al. 2009).

Profilaktičko liječenje treba se razmatrati ako PR interval ostaje produžen dulje vrijeme i nije došlo do popravka provođenja. Davanje fluoriranih kortikosteroida polučilo je uspjeha u nekim studijama. Ipak, rezultati nisu konstantni te treba odvagati eventualne koristi i rizik od fetalnog zaostajanja i prijevremenog poroda. Liječenje potpuno razvijenog kongenitalnog srčanog bloka još je manje zadovoljavajuće. Bolji ishodi zabilježeni su nakon transplacentarnog liječenja s deksametazonom i betaadrenergičkim agonistima u jednoj studiji, ali ti rezultati nisu naknadno ponovljeni (Breur et al. 2004; Friedman et al. 2009). Hidroksiklorokvin za vrijeme trudnoće smanjuje rizik od neonatalnog lupus sindroma u fetusima izloženim riziku. Rizik od razvoja kongenitalnog srčanog bloka u sljedećim trudnoćama nakon trudnoće u kojoj se razvio kongenitalni srčani blok značajno je veći. Taj se rizik može smanjiti uzimanjem hidroksiklorokvina što je zabilježeno u jednoj studiji. Intravenski imunoglobulini također se preporučuju davati u toj indikaciji, ali su dvije randomizirane kliničke studije opovrgnule korisnost takvog liječenja iako postoji

određena sumnja kako su na takav zaključak utjecali različiti oblici lijeka i različite doze. Na kraju je važno reći kako danas još uvijek ne postoji jedinstvena i efikasna terapija kod kongenitalnog srčanog bloka (Kaaja & Julkunen 2003).

5. TRUDNOĆA S ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM

Antifosfolipidni sindrom (APS) jest poremećaj koji se može pojaviti u sklopu SLE-a i drugih autimunih bolesti (sekundarni oblik bolesti), ili kao neovisan klinički sindrom (primarni oblik bolesti). Klinički se najviše očituje recidivnim arterijskim i venskim trombozama, recidivnim spontanim pobačajima (najčešće u drugom tromjesečju trudnoće) i trombocitopenijom. Čini se da se klinička očitovanja antifosfolipidnog sindroma (tablica 9) ne razlikuju u primarnom i sekundarnom obliku bolesti.

Pravodobno prepoznavanje antifosfolipidnog sindroma osobito je važno jer se jednostavnim terapijskim postupcima mogu spriječiti teške, nerijetko i fatalne, posljedice kao što su gubitak trudnoće, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult. (Vrhovac et al. 2008)

Tablica 9. Klinički i laboratorijski znakovi antifosfolipidnog sindroma

(modificirano prema: Vrhovac i suradnici, 2011, str. 1389)

Česti znakovi
Venske tromboze
Arterijske tromboze
Trombocitopenija
Spontani pobačaji
Rijetki znakovi
Vegetacije na srčanim zaliscima
Livedo reticularis
Ulcus cruris
Migrenske glavobolje
Transverzna mijelopatija i chorea
Laboratorijski znakovi
Antikardiolipinska protutijela (IgG, IgM, IgA)
Pozitivan lupusni antikoagulans

Prisutnost antifosfolipidnih antitijela (aPL) povezana je sa značajno većim rizikom za gubitkom ploda. Iako 25 do 50% bolesnica sa sistemnim eritematoznim lupusom ima antifosfolipidna antitijela, jedino ta populacija pacijentica može razviti antifosfolipidni

sindrom, koji je definiran prisutnošću visokog titra aPL-a (antikardiolipin, anti - $\beta 2$ glikoprotein, lupus antikoagulant) u dva laboratorijska testiranja u razmaku od 12 tjedana uz prisutnost kliničkog znaka tromboze ili bolesti u trudnoći (Miyakis et al. 2006). Ipak, i asimptomatske bolesnice s aPL-om koje ne zadovoljavaju kriterije za antifosfolipidni sindrom imaju znatno viši rizik za gubitak ploda. APL povećava rizik od preeklampsije, placentarne insuficijencije, fetalnog zaostajanja u rastu i prijevremenog poroda. Lupus antiokoagulant je više specifičan za predviđanje rizika od prijevremenog poroda od drugih aPL-ova (Lockshin et al. 2012).

Ishodi trudnoća izloženih aPL-u značajno su se popravili i udio živorođene djece je danas 80% (Cervera et al. 2009). Pristup trudnoći s aPL-om razlikuje se od trudnice do trudnice, vodeći računa o specifičnom riziku svake bolesnice. Niske doze aspirina (81 mg) preporučljive su za sve asimptomatske trudnice s pozitivnim antifosfolipidnim antitijelima (Petri & Qazi 2006). Za grupu pacijentica s ranijim pobačajima ili više kasnijih gubitaka ploda, ali bez znakova ranijih sistemskih tromboza kažemo da boluju od opstetričkog antifosfolipidnog sindroma. Aspirin, u kombinaciji s profilaktičkim dozama heparina (0,5 mg/kg/d niskomolekularnog heparina ili 5000 u nefrakcioniranog heparina dvaput dnevno s 81 mg aspirina) značajno smanjuju rizik gubitka trudnoće u toj grupi pacijentica (Empson et al. 2005). Niskomolekularni heparin (LMWH) ima istu učinkovitost kao i nefrakcionirani, ali mu je aplikacija puno jednostavnija (dvaput dnevno tijekom cijelog perioda trudnoće) (Sephton et al. 2003). Niskomolekularni se heparin treba zamijeniti nefrakcioniranim pred sam porod. Pacijentice s revidiranim sistemskim trombozama zahtijevaju punu terapijsku dozu heparina tijekom cijele trudnoće (1mg/kg enoksiparina svakih 12 h ili 10000 - 12000 u nefrakcioniranog heparina dvaput dnevno uz kontrolu anti-Xa faktora u krvi), dok se nakon poroda terapija heparinom provodi još 6 do 12 tjedana, bilo da su se u trudnoći pojavile tromboze ili ne. Doziranje antikoagulacijske terapije treba smanjiti ako postoji znatnije bubrežno oštećenje. (Bates et al. 2008)

Neke su pacijentice rezistentne na liječenje aspirinom i heparinom te su sklone ponavljanim pobačajima. Liječenje tih pacijentica zahtijeva u potpunosti individualizirani pristup koji uključuje jasan dogovor između liječnika, pacijentice i njenog partnera. Dodatak steroida popravlja ishod trudnoće, dok imunoglobulinska terapija i plazmafereza imaju određenog pozitivnog učinka na tijek trudnoće, ali su podaci o toj vrsti liječenja dosta ograničeni. (El-Haieg et al. 2007)

6. BABINJE

6.1. Lijekovi i laktacija

Većina se lijekova korištenih u liječenju sistemnog eritematoznog lupusa luči u mlijeku. Nakon jedne doze aspirina (450 – 650 mg), u 0,1 do 21% slučajeva dolazi do dojenčeta u roku od 24 h (Berlin et al. 1980). Vršna koncentracija salicilata u mlijeku pojavljuje se 2 sata nakon vršne koncentracije salicilata u krvi. Zbog nedovoljnog metabolizma lijekova u novorođenčeta se može razviti sindrom trovanja salicilatima ako je majka na kroničnoj terapiji aspirinom. Zbog tog razloga Američka pedijatrijska akademija (AAP, eng. American Academy of Pediatrics) preporučuje da aspirin treba koristiti s oprezom za vrijeme dojenja, a velike se doze trebaju izbjegavati (AAP 1994).

Većina NSAID-a ne doseže velike vrijednosti u mlijeku, te zato AAP preporučuje upotrebu ibuprofena, indometacina i naproksena kao siguran izbor za vrijeme dojenja. Treba se izbjegavati upotreba NSAID-a koji potiču enterohepatično kruženje, npr. Sulindac. Nadalje, NSAID-i su kontraindicirani u majki nedonoščadi zbog većeg rizika od razvoja kernikterusa. U svakom slučaju treba pažljivo razmotriti upotrebu zamjenskog analgetika kao što je paracetamol.

U mlijeku se mogu naći male doze kortikosteroida uslijed kortikosteroidne terapije, ali nije opažen negativan utjecaj na dijete. AAP smatra sigurnim uzimanje prednizona i prednizolona u vrijeme laktacije, dok za deksametazon i betametazon još uvijek nema dovoljno podataka. Ipak, neki kliničari preporučuju kako treba odgoditi dojenje četiri sata nakon primjene prednizona ako ekskrecija prednizona u krvi prelazi 20 mg/dan (Ost et al 1985).

Hidroksiklorokvin se u manjoj mjeri izlučuje u mlijeko i AAP ga smatra sigurnim za vrijeme dojenja, s potrebnim oprezom zbog moguće toksične akumulacije uslijed slabijeg izlučivanja hidroksiklorokvina u novorođenčeta.

Upotreba ciklofosfamida kontraindicirana je za vrijeme dojenja zbog jasnog izlučivanja ciklofosfamida u mlijeko i njegovog imunosupresivnog učinka na dijete. Ako je upotreba ciklofosfamida nužna zbog naravi bolesti, tada je dojenje kontraindicirano. Drugi imunosupresivni lijekovi se ne preporučuju također zbog

povećanog rizika od imunosupresije, zastoja rasta i razvoja neoplazmi u dojenčeta (AAP 1994).

6.2. Utjecaj dojenja na aktivnost bolesti

Prolaktin ima mnoge učinke na imunski sustav i ti su učinci prije svega stimulacijski (Reber 1993). Razina prolaktina normalno raste tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće. Hiperprolaktinemija perzistira nekoliko mjeseci u majki koje doje svoju djecu. Neke ranije studije ukazale su na povezanost akutne povišene razine prolaktina i akutne faze bolesti u bolesnica koje nisu trudne (Jara-Quezada et al. 1991; McMurray et al. 1994). Ipak, kasnije i veće studije nisu potvrdile taj rezultat (Pauzner et al. 1994). Povišena razina prolaktina možda može utjecati na povećanu učestalost egzacerbacija sistemnog eritematoznog lupusa, iako i povišena razina drugih hormona kao što su estrogen i progesteron ima utjecaja na egzacerbaciju bolesti. Jedna prospektivna studija pokazuje na veću učestalost aktivnosti reumatoidnog artritisa u prvorotkinja koje doje unutar prvih 6 mjeseci od onih koje ne doje. Hipoteza je bila da je razina reumatoidne aktivnosti povezana s prolaktinom koji je povišen za vrijeme dojenja. Još uvijek nema podataka koji povezuju dojenje s egzacerbacijom sistemnog eritematoznog lupusa, iako je bilo nekoliko zabilježenih slučajeva u bolesnica u kojih je bolest dugotrajno bila u remisiji. Mora se prije svega razjasniti utjecaj drugih hormona, a tek onda prolaktina (Barrett et al. 2000).

7. NEONATALNI LUPUS

Neonatalni lupus (NLS, eng. *Neonatal Lupus Syndrome*) je lupus u novorođenčeta nastao pasivnim prijenosom majčinih anti-Ro i anti-La antitijela u žena oboljelih od sistemnog eritematoznog lupusa, Sjogrenovog sindroma i ostalih reumatoloških bolesti u kojih postoje ta antitijela. Glavne manifestacije su kožni osip, jetrene abnormalnosti i hematološki poremećaji koji koreliraju s prisutnosti majčinih antitijela u krvi, te nestaju za šest do osam mjeseci života te su uglavnom blage do umjerene naravi.

Najteže komplikacije u neonatalnom lupusu su srčane komplikacije, nastale dugotrajnim štetnim učincima majčinih antitijela na srce *in utero*, te su takve promjene na srcu trajne (Hornberger & Al 2010). Od srčanih komplikacija najčešće su kardiomiopatije, strukturalne malformacije te defekti provođenja. Posebno je opasan totalni srčani blok koji komplicira 2% trudnoća u primigravida s anti-Ro antitijelima, dok se taj postotak penje na 20% u sljedećim trudnoćama. Totalni srčani blok povezan je s viskom mortalitetom, 15 - 30%, dok preživjela djeca imaju velike zdravstvene poteškoće i u velikoj većini slučajeva nužna je ugradnja *pacemakera*.

8. ZAKLJUČAK

Trudnoća u žena sa SLE-om je vrlo rizično stanje. Unatoč velikom napredovanju u uspješnosti liječenja, još uvijek prisutan veliki morbiditet i majke i fetusa ostaje značajnim problemom. Prepoznavanje egzacerbacija bolesti u trudnoći i preeklampsije ostaje izazovom u diferencijalnoj dijagnostici s još uvijek nedovoljno jasno definiranim kriterijima i nedovoljno jasno specifičnim dijagnostičkim testovima. Liječenje je često vrlo složeno zbog stalnog uspoređivanja moguće toksičnosti s korišću. Jedino se uskom suradnjom različitih medicinskih specijalnosti te visokom motiviranošću pacijentica može značajno smanjiti rizik od komplikacija i gubitka ploda.

9. ZAHVALE

Želim zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Snježani Škrablin-Kučić na prilici za izradu diplomskog rada, te strpljenju i stručnom vodstvu kroz pripremu rada.

Najveća hvala mojoj obitelji, partnerici i prijateljima na strpljenju, pomoći i razumijevanju tijekom cijelog studija.

Hvala mom prijatelju Ivanu Petričeviću koji mi je pomogao lektorirati ovaj rad.

10. LITERATURA

Abadi S, Einarson A, Koren G. Use of warfarin during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2002; 48:695–697.

Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, *et al*. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:1010–15.

Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* (8th). 2008; 133(6 Suppl):844S–886S. [PubMed: 18574280]

Berlin CM, Pascuzzi MJ, Yaffe SJ. Excretion of salicylate in human milk. *Clin Pharmacol Ther* 1980;**27**:245–8.

Bobrie G, Liote F, Houillier P, *et al*. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis* 1987;**9**: 339–43.

Boumpas DT, Balow JE. Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. *Lupus* 1998;**7**:622–9.

Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, Germain S, Calatayud I, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol*. 2011; 38(9):1906–1913.

Breur JM, Visser GH, Kruize AA, Stoutenbeek P, Meijboom EJ. Treatment of fetal heart block with maternal steroid therapy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 24(4):467–472.

Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009; 5(3):139–148.

Carvalho G, Vita P, Marta S, Trovao R, Farinha F, Braga J, Rocha G, Almeida I, Marinho A, Mendonca T, *et al*. Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical

features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010; 38(2-3):302– 306.

Cassina M, Johnson D, Robinson L, Braddock S, Xu R, Lopez-Jimenez J, Mirrasoul N, Salas E, Luo Y, Jones K, et al. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2012

Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, Zeher MM, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(9):1428–1432.

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(9):1709–1712.

Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199(2):127, e121–126.

Clowse ME, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2011; 38(6):1012–1016.

Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict Lateef and Petri Page 12 Best Pract Res Clin Rheumatol. Author manuscript; available in PMC 2014 June 01. NIH-PA Author Manuscript NIH-PA Author Manuscript NIH-PA Author Manuscript pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable metaanalysis. *CMAJ*. 2008; 178(6):701–71

Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;**93**:137–50.

Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(6):643–650.

De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (2):CD008873. [PubMed: 2

EI-Haieg DO, Zanati MF, El-Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 99(3):236–241.

Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2):CD002859.

Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CK, Glickstein JS, Buyon JP. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation*. 2008; 117(4):485–493.

Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Llanos C, Davis C, Buyon JP. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol*. 2009; 103(8):1102–1106.

Giannubilo SR, Tranquilli AL. Anticoagulant therapy during pregnancy for maternal and fetal acquired and inherited thrombophilia. *Curr Med Chem*. 2012; 19(27):4562–4571.

Gladman DD, Tandon A, Ibanez D, Urowitz MB. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol*. 2010; 37(4):754–758.

Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(3):228, e221–228.

Izmirly PM, Llanos C, Lee LA, Askanase A, Kim MY, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk of subsequent congenital heart block. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(4):1153–1157.

Jara-Quezada L, Graef A, Lavalle C. Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; **18**:349–53.

Kaaja R, Julkunen H. Prevention of recurrence of congenital heart block with intravenous immunoglobulin and corticosteroid therapy: comment on the editorial by Buyon et al. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(1):280–281. author reply 281-282.

Khamashta MA, Hughes GRV. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1996;**8**:424–9.

Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(5):824–829.

Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2011; 66(4):225–239.

Kwok LW, Tam LS, Zhu T, Leung YY, Li E. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011; 20(8):829–836.

Langevitz P, Klein L, Pras M, *et al*. The effect of cyclophosphamide pulses on fertility in patients with lupus nephritis. *Am J Reprod Immunol* 1992;**28**:157–8.

Lateef A, Magder L, Petri M. Decrease in Complement (C3) Levels during Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy is Associated with Higher Rates of Pre-eclampsia. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(10):S193.

Lateef A, Petri M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2012; 38(2-3):J170–176.

Lateef A, Petri M. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8(12):710–718.

Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, Albuquerque EM, Jesus NR. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001; 10(6):401–404.

Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, Clancy RM, Friedman DM, Kim MY, Buyon JP. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(10):3091–3097.

Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, Petri M, Porter F, Sammaritano L, Stephenson MD, *et al*. Lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, predicts adverse pregnancy outcome in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2012;10.1002/art.34402

Marder W, Ganser MA, Romero V, Hyzy MA, Gordon C, McCune WJ, Somers EC. In utero azathioprine exposure and increased utilization of special educational services in children born to mothers with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65(5):759–766.

Martinez-Rueda JO, Arce-Salinas CA, Kraus A, *et al*. Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;**5**:113–19.

McMurray RW, Allen SH, Braun AL, *et al*. Longstanding hyperprolactinemia associated with systemic lupus erythematosus: possible hormonal stimulation of an autoimmune disease. *JRheumatol* 1994;**21**:843–50.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, PG DEG, Koike T, Meroni PL, *et al*. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4(2):295–306.

Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998;**41**:831–7.

Mok CC, Wong RWS, Lau CS. Systemic lupus erythematosus exacerbated by breast-feeding. *Lupus* 1998;**7**:569–70. dialysis. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1994;**8**:48

Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J Pregnancy*. 2012; 2012:105918.

Nossent HC, Swaak TJ. Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J Rheumatol*

Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, *et al*. Prednisone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985;**106**:1008–11.

Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, Doria A, Rai R, Meroni P, Cetin I, *et al*. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(3):209.

Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, Brucato A, Tincani A. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive antirheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(3):iii28–31.

Pauzner R, Urowitz MR, Gladman DD, *et al*. Prolactin in systemic lupus erythematosus. *J.Rheumatol* 1994;11:2064–7.

Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum*. 1991; 34(12):1538–1545.

Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, Lockshin M, Merrill JT, Belmont HM, Askanase AD, *et al*. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005; 353(24):2550–2558.

Petri M, Qazi U. Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006; 32(3):591–607.

Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007; 33(2):227–235. v.

Reber PM. Prolactin and immunomodulation. *Am J Med* 1993;295:637–44.

Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR, Buchanan NM. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol*. 1996; 35(2):133–138.

Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, Cravioto MD. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005; 353(24):2539–2549.

Sciscione AC, Hayes EJ. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201(2):121–126.

Sephton V, Farquharson RG, Topping J, Quenby SM, Cowan C, Back DJ, Toh CH. A longitudinal study of maternal dose response to low molecular weight heparin in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003; 101(6):1307–1311.

Shaarawy M, El-Mallah SY, Seoudi S, Hassan M, Mohsen IA. Effects of the long-term use of depot medroxyprogesterone acetate as hormonal contraceptive on bone mineral density and biochemical markers of bone remodeling. *Contraception*. 2006; 74(4):297–302.

Sonesson SE. Diagnosing foetal atrioventricular heart blocks. *Scand J Immunol*. 2010; 72(3):205– 212.

Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2009; 7:9.

Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A, Trovas G, Lyritis GG, Papaioannou NA, Tournis S. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones (Athens)*. 2011; 10(4):280–291.

Vergheze L, Alam S, Beski S, Thuraisingham R, Barnes I, MacCallum P. Antenatal screening for pre-eclampsia: evaluation of the NICE and pre-eclampsia community guidelines. *J Obstet Gynaecol*. 2012; 32(2):128–131.

Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, Hulsey TC, Ebeling M, Robinson C, Hamilton SA, Hollis BW. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: A combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013

Wagner SJ, Craici I, Reed D, Norby S, Bailey K, Wiste HJ, Wood CM, Moder KG, Liang KP, Liang KV, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus*. 2009; 18(4):342–347.

Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Malone F, Caritis SN, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med*. 2007; 357(12):1190–1198.

Wong KL, Chan FY, Lee CP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Arch Intern Med* 1991; **151**:269–73.

Yasmeeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med*. 2001; 10(2):91–96.

Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, Schmajuk G, Gillis JZ, Chakravarty E, Schwarz EB. Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: a gap in health care quality? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(3):358–365.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 3. srpnja 1990. godine. 2005. godine završio sam Osnovnu školu Rudeš, te sam 2009. godine završio 2. gimnaziju u Zagrebu. Te sam iste godine upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2011. primio sam Dekanovu nagradu za uspjeh. 2011. i 2012. obavljam funkciju demonstratora na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju. Od 2013. do 2015. radio sam na Odjelu intenzivne i postintenzivne njege Klinike za plućne bolesti KBC-a Zagreb kao demonstrator kliničke propedeutike.

Služim se engleskim i francuskim jezikom.