

# Trudnoća u bolesnica sa sustavnim eritemskim lupusom

## Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus

Felina Anić\*, Srđan Novak

**Sažetak.** Sustavni eritemski lupus (SLE) kronična je upalna autoimuna bolest. Najčešće obolijevaju žene fertile dobi, pa se međusoban utjecaj trudnoće i sustavnog eritemskog lupusa nameće kao značajan klinički i terapijski problem. Hormonski i imuni utjecaji koji se događaju u normalnoj trudnoći različito se reflektiraju na patogenetske mehanizme, tako da tijekom trudnoće može doći do pogoršanja osnovne bolesti, koje se prvenstveno manifestira u vidu kožnih i zglobnih manifestacija. U bolesnica sa SLE-om također je dokazana i veća učestalost opstetričkih komplikacija, kao što su spontani pobačaji, prijevremeni porodi, preeklampsija, porodi carskim rezom, kao i manja tjelesna masa novorođenčeta. Rizik od navedenih komplikacija je povećan, ako se radi o aktivnoj bolesti, ili je u bolesnica dokazana prisutnost antifosfolipidnih protutijela. Liječenje SLE-a u trudnoći predstavlja poseban izazov, te je trudnoću potrebno planirati u razdoblju kompletne remisije bolesti i to barem šest mjeseci od posljednje egzacerbacije bolesti. Bolesnice s blagim oblikom bolesti liječe se malom dozom prednizona. NSAR se može primjenjivati u trudnoći tijekom druge polovice prvog trimestra i tijekom drugog trimestra. Ako dođe do pogoršanja bolesti tijekom trudnoće, bolesnica se liječi većim dozama prednizona, uključujući pulseve glukokortikoida. Antimalarici (osobito hidroksiklorokin) mogu se primjenjivati u trudnoći radi korisnih učinaka na osnovnu bolest. U bolesnica koje imaju ponavljajuće pobačaje i pozitivna antifosfolipidna antitijela potrebno je primijeniti aspirin i/ili niskomolekularni heparin. Pažljivim planiranjem trudnoće, prvenstveno u fazi remisije bolesti, uz redovito praćenje i adekvatno liječenje, u bolesnica sa SLE-om moguće je izbjeći eventualne komplikacije povezane s trudnoćom.

**Ključne riječi:** aktivnost bolesti, antifosfolipidni sindrom, sustavni eritemski lupus, trudnoća

**Abstract.** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease. It primarily affects women in their reproductive years, making the issue of pregnancy important to doctors as a clinical and therapeutic problem. Due to the hormonal and immunological influence during pregnancy, an increase in disease activity can occur and manifest mostly as a musculoskeletal and cutaneous condition. Additionally, women with SLE have a larger number of complicated pregnancies which can result in miscarriage, preterm birth, preeclampsia, cesarean section and low birth weight. Increased lupus activity, or presence of antiphospholipid antibodies significantly increases the risk for these complications. Treatment of SLE in pregnancy represents a great challenge and the best prevention of lupus flare during pregnancy is to delay conception until the woman has had a period of quiescent disease for at least six months. Women who have mild SLE can be treated with low dose of prednisone. NSAIDs can be used during the latter part of the 1<sup>st</sup> trimester and during the 2<sup>nd</sup> trimester. If women develop lupus flare, they can be treated with higher doses of corticosteroids, including pulse steroid therapy. The antimalaric medications (especially hydroxychloroquine) may also be used during pregnancy to decrease the risk of SLE flare. Women with recurrent spontaneous abortion and antiphospholipid antibodies need to take aspirin and/or low molecular weight heparin. Careful planning, especially during remission, and appropriate treatment may be required to prevent possible complications that can happen during pregnancy.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, lupus activity, pregnancy, systemic lupus erythematosus

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju,  
Klinika za internu medicinu,  
KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 11. 10. 2011.

Prihvaćeno: 17. 2. 2012.

Adresa za dopisivanje:  
**\*Felina Anić, dr. med.**  
Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju  
Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka  
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka  
e-mail: inaanic@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Sustavni eritemski lupus (SLE) kronična je upalna autoimuna bolest nepoznata uzroka karakterizirana oštećenjem tkiva i stanica imunim kompleksima i patogenim autoprotutijelima. Klinički je tijek bolesti obilježen naizmjeničnim egzacerbacijama i remisijama. Najčešće započinje u trećem desetljeću života, dakle u reproduktivnom razdoblju žene. Klinička slika vrlo je raznolika. Bolest se može u početku pojaviti ili kao bolest jednog organa ili kao

Pažljivo planiranje trudnoće, prvenstveno u fazi remisije bolesti, redovno praćenje trudnica i tijeka trudnoće uz blisku suradnju reumatologa i ginekologa, daju veliku šansu za uspješan ishod graviditeta u bolesnica sa SLE-om.

multisistemska bolest. Praktično svi organski sustavi mogu biti zahvaćeni bolešću. Za postavljanje dijagnoze potrebno je ispuniti 4 od 11 kriterija koje je revidiralo Američko reumatološko društvo (engl. *American college of rheumatology*), pri čemu nije potrebno da su svi kriteriji istodobno prisutni. Sustavni simptomi su najčešći i obično su nespecifični u vidu opće slabosti, gubitka tjelesne težine, vrućice. Tegobe lokomotornog sustava najčešće su u obliku artralgijske i mialgijske te neerozivnog artritisa, uz povremenu zakočenost zglobova šaka. Od promjena na koži i sluznicama treba istaknuti pojavu leptirastog osipa, diskoidnog osipa, fotosenzitivnosti i oralnih ulceracija. Serozitis se najčešće očituje perikarditisom i pleuritisom, a rjeđe peritonitisom. Bubrežne promjene su čest i ozbiljan poremećaj u ovih bolesnica. Lupusni glomerulonefritis, koji nastaje taloženjem cirkulirajućih imunokompleksa ili stvaranjem imunokompleksa *in situ*, klinički se različito očituje: od nepostojanja simptoma do pojave brzonapredujućeg glomerulonefritisa koji u roku od nekoliko tjedana završava hemodijalizom. Bolesnici s trajno prisutnim patološkim nalazom urina (proteinurija, mikrohematurija, sterilna leukociturija, cilindurija), povišenim titrom anti-dsDNA protutijela i sniženim kompleksom imaju visok stupanj rizika za razvoj teškog oblika nefritisa. Bilo koji dio živčanog sustava može biti zahvaćen u SLE-u (mozak i moždane ovojnice,

leđna moždina, periferno živčevlje). Promjene mogu varirati od diskretnih promjena kognitivnih funkcija, preko glavobolja, do razmjerno rijetkih očitovanja kao što su cerebrovaskularni inzult, epilepsija i psihoza. Hematološki poremećaji očituju se hemolitičkom anemijom, leukopenijom i trombocitopenijom. Imunološke promjene u podlozi kliničkih očitovanja ubrajaju se u dijagnostičke kriterije. Uz odavno poznata i razmjerno nespecifična antinuklearna protutijela (ANA ili ANF) te protutijela protiv dvolančane DNA molekule (anti-dsDNA), u bolesnika se može naći niz drugih protutijela usmjerenih protiv komponenata jezgre, citoplazme, odnosno stanične membrane. Bolest može varirati od vrlo blaga do fulminantna oblika. Većina bolesnika tijekom života ima naizmjenične egzacerbacije i remisije bolesti. U sklopu SLE-a može se pojaviti antifosfolipidni sindrom koji se klinički očituje recidivirajućim arterijskim i venskim trombozama, spontanim pobačajima (najčešće u drugom tromjesečju trudnoće) i trombocitopenijom. U serumu bolesnika moguće je dokazati prisutnost antikardiolipinskih protutijela, anti  $\beta$ 2-glikoproteina-1 te je obično pozitivan test lupusnog antikoagulansa (LAC). Incidencija antifosfolipidnog sindroma u sustavnom eritemskom lupusu iznosi 20 – 30 %.

## TRUDNOĆA I SUSTAVNI ERITEMSKI LUPUS

Trudnoća se u bolesnica sa SLE-om smatra rizičnom, no prema današnjim saznanjima ne i kontraindiciranom. U 1/3 bolesnica porod završava carskim rezom, u 1/3 porod je preuranjen, a 20 % trudnoća se komplicira razvojem preeklampsije<sup>1,2</sup>. Rizik od navedenih komplikacija značajno povećava aktivnost bolesti i prisutnost antifosfolipidnog sindroma. Hormonske i fiziološke promjene koje se normalno javljaju u trudnoći mogu potaknuti egzacerbaciju SLE-a. Utjecaj trudnoće na tijek bolesti ispitivan je u brojnim studijama, a učestalost pogoršanja zabilježena je kod 13 – 63 % trudnoća, međutim novije studije nedvosmisleno pokazuju kako bolest u remisiji prije začeća nosi znatno manji rizik od teških pogoršanja u tijekom trudnoće u odnosu na aktivni lupus. Pogoršanje bolesti najčešće se javlja u II. tromjesečju ili nakon poroda, a očituje se u većini slučajeva kožnim i zglobnim manifestacijama bolesti, a samo manji

broj bolesnica (10 – 20 %) ima ozbiljne manifestacije, npr. nefritis, psihozu ili trombocitopeniju. Pritom se trudnoća mora prekinuti zbog aktivnosti lupusa kod izrazito malog broja bolesnica. Pojava egzacerbacije bolesti povezuje se i s prekidom uzimanja antimalarika.

Posebno je značajan utjecaj trudnoće na tijek nefritisa, kao jedne od najozbiljnijih manifestacija sustavnog eritemskog lupusa. Fiziološke promjene u trudnoći, kao što je porast glomerularne filtracije i renalnog protoka plazme, potencijalno nose rizik od pogoršanja renalne bolesti. Pogoršanje lupusnog nefritisa javlja se u 20 – 30 % bolesnica tijekom trudnoće. Rizik od gubitka ploda značajno je povećan ako je lupus nefritis aktivan u vrijeme začeća, ako je prisutna proteinurija nefrotskog tipa, ako je povećan serumski kreatinin ili je istovremeno prisutna arterijska hipertenzija<sup>3-11</sup>. Hipertenzivne komplikacije – preeklampsija, HELLP sindrom (hemoliza, porast jetrenih enzima i smanjenje broja trombocita), eklampsija, trudnoćom uzrokovana hipertenzija, kronična hipertenzija javljaju se u 10 – 20 %<sup>12-15</sup> trudnica sa SLE-om, osobito u sklopu lupusnog nefritisa<sup>3</sup>. Učestalost preeklampsije u trudnica sa SLE-om kreće se od 5 – 38 %<sup>16</sup>, što je

više nego u trudnica bez SLE-a. Preeklampsiju karakterizira povećani arterijski krvni tlak i proteinurija koja započne u drugoj polovici trudnoće. Osobit problem predstavlja njezino preklapanje sa simptomima aktivnog lupusa. U razlučivanju ovih dvaju poremećaja koristimo fizikalne i laboratorijske nalaze uz razmatranje faktora rizika navedenih u tablici 1.

Kada je preeklampsija praćena prisutnošću toničko-kloničkih grčeva tijela, govorimo o eklampsiji. Trudnoćom uzrokovana hipertenzija pojam je koji označava povišen arterijski krvni tlak prvi put nakon 20. tjedna trudnoće i praćen je otocima i nalazom bjelančevina u urinu. Kronična hipertenzija odnosi se na povišen arterijski krvni tlak prije trudnoće ili ako se javi prije 20. tjedna trudnoće. Usprkos ovome, lupus nefritis u anamnezi nije kontraindikacija za trudnoću, osobito ako je došlo do začeća nakon najmanje šest mjeseci mirne faze bolesti<sup>17-21</sup>. U trudnica s aktivnim lupus nefritsom gubitak ploda javlja se u 36 – 52 % trudnoća<sup>22,23</sup>. U bolesnica s prethodnim lupus nefritsom, ali sa stabilnim kreatininom i minimalnom proteinurijom tijekom trudnoće, 11 – 33% trudnoća rezultira gubitkom ploda<sup>22,23</sup>. Procjenjuje se da će 25 % onih s pogoršanjem bubrežne funkcije

**Tablica 1.** Diferencijalna dijagnoza između preeklampsije i aktivnosti sustavnog eritemskog lupusa u trudnica (prema podacima Clowse i sur., 2007.<sup>28</sup>)

**Table 1.** The differential diagnosis between preeclampsia and activity of systemic lupus erythematosus in pregnant women (from Clowse et al., 2007.<sup>28</sup>)

Faktori rizika	Preeklampsija	Aktivnost bolesti
Prva trudnoća	Povećan rizik	Nema utjecaja
Preeklampsija u prethodnoj trudnoći	Povećan rizik	Nema utjecaja
Višestruka trudnoća	Povećan rizik	Nepoznat utjecaj
Lupus nefritis u anamnezi	Povećan rizik	Povećan rizik
Vrijeme pojavljivanja	Obično nakon 30. tj. trudnoće	Bilo koje vrijeme trudnoće
Laboratorijski nalazi	Preeklampsija	Aktivnost bolesti
Aktivni sediment urina	Obično negativan	Pozitivan
Coombsov test	Obično negativan	Može biti pozitivan
C <sub>3</sub> i C <sub>4</sub> komponente komplemента	Obično urednih vrijednosti	Mogu biti snižene
anti dsDNA	Obično negativan	Može biti pozitivan
Urična kiselina u serumu	Preko 5.5 mg/dL	Nepromijenjena
Kalcij u urinu	Nizak	Normalan
Fizikalni nalaz: simptomi i znaci	Preeklampsija	Aktivnost bolesti
Vaskulitični osip, diskoidni lupus, alopecija, afte	Nisu prisutni	Prisutni
Artritis	Nije prisutan	Prisutan
Serozitis	Nije prisutan	Prisutan

**Tablica 2.** Liječenje aktivnog lupusa u trudnoći (prema podacima Clowse i sur., 2007.<sup>28</sup>, modificirano prema www.drugs.com., 2010.)  
**Table 2.** Treatment of lupus activity in pregnancy (from Clowse et al., 2007.<sup>28</sup>, modified according to www.drugs.com., 2010.)

Lijek	FDA klasifikacija*	Preporuka
Multivitamini	A	Sve trudnice
Acetaminofen	A	Ako je potrebno za kontrolu bola
NSAR	B (1. i 2. trimestar) D (3. trimestar)	Ako je potrebno za kontrolu bola u kasnom 1. trimestru i 2. trimestru. Prekinuti u 3. trimestru
Prednizon i prednizolon	B	Ako je potrebno za kontrolu bolesti
Dexamethason i betamethason	C	Ne koriste se za liječenje lupusa. Ako je potrebno za liječenje fetusa.
Hidroksiklorokin	C	Za sve trudnice ako ga uzimaju na početku trudnoće ili za liječenje blage aktivnosti bolesti u trudnoći
IVIg	C	Ako je potrebno za kontrolu aktivnosti bolesti
Mikofenolat mofetil	D	Izbjegavati tijekom trudnoće, postoji rizik od kongenitalnih malformacija. Nedostaju istraživanja na ljudima.
Azatioprin	D	Nastaviti ako ga trudnica uzima na početku trudnoće. Može pomoći u liječenju pogoršanja bolesti
Ciklofosfamid	D	Jedino ako više nemamo terapijskih rješenja
Metotrexat	X	Kontraindiciran u trudnoći

\*FDA rizične kategorije u trudnoći:

- nema rizika uzimanja lijeka na tijek trudnoće u kontroliranim kliničkim istraživanjima na ljudima
- podaci dobiveni u kontroliranim kliničkim istraživanjima na ljudima uvjeravaju nas da na tijek trudnoće nema rizika uzimanja lijeka, ako nemamo navedenih podataka, a klinička istraživanja na životinjama nisu pokazala rizik uzimanja lijeka na tijek trudnoće
- nedostaju podaci kliničkih istraživanja na ljudima, a podaci kliničkih istraživanja na životinjama pokazuju rizik uzimanja lijeka na tijek trudnoće ili takva istraživanja nisu rađena
- postoji rizik uzimanja lijeka na tijek trudnoće, ali njegov pozitivan učinak može nadvladati rizik liječenja
- X – kontraindikacija u trudnoći

u trudnoći imati oštećenje bubrega i nakon poroda, usprkos adekvatnom liječenju<sup>28</sup>.

#### ISHOD TRUDNOĆE U BOLESNICA SA SUSTAVNIM ERITEMSKIM LUPUSOM

Ishod trudnoće u bolesnica sa sustavnim eritemskim lupusom praćen je visokim rizikom od neželjenog gubitka ploda, zastoja intrauterinog rasta fetusa, prijevremenog poroda i preeklampsije. U 20 % trudnica sa sustavnim eritemskim lupusom trudnoća završava spontanom pobačajem ili rađanjem mrtvog djeteta<sup>2</sup>. Rizik od spontanog pobačaja (gubitak trudnoće prije 20. tjedna) nije značajno povećan prema općoj populaciji. Rizik od gubitka trudnoće nakon 20. tjedna povećan je prema nekoliko studija. Proteinurija, trombocitopenija i hipertenzija u prvom trimestru trudnoće neovisni su čimbenici rizika za gubitak trudnoće. Rizik od preuranjenog poroda (prije 37. tjedna) je 33% u svih

trudnica s lupusom<sup>2</sup>. Mala porođajna težina (< 2500 g) novorođenčeta zabilježena je u 9.4 % od svih trudnica s lupusom<sup>2</sup>, što se tumači povećanom učestalošću placentalnih tromboza. Više je čimbenika rizika koji se povezuju s neuspješnim ishodom trudnoće, a to su aktivna bolest, naročito aktivni nefritis i arterijska hipertenzija, prisustvo antifosfolipidnih protutijela kao i protutijela na ribonukleoproteine SS-A (Ro) i SS-B (La).

#### SUSTAVNI ERITEMSKI LUPUS I ANTIFOSFOLIPIDNA ANTITIJELA

Prisutnost antifosfolipidnih antitijela (aPL) povezana je s pojavom spontanih pobačaja i intrauterinom smrću fetusa. Studije *in vitro* pokazale su da se aPL vezuje za stanice trofoblasta preko beta2-glikoproteina 1, a njihovo vezivanje dovodi do smanjene sinteze i sekrecije korionskog gonadotropina (hCG), čime se remeti proces placenta-

cije<sup>24</sup>. Gubitak ploda povezan s prisutnošću anti-fosfolipidnih antitijela može se pojaviti u bilo kojem stadiju trudnoće, premda je najčešći u II. i III. tromjesečju. Povezan je s razvojem placentalne tromboze koja izaziva placentalnu insuficijenciju i intrauterini zastoj rasta ploda, koji kulminira fetalnom smrću<sup>25</sup>.

### NEONATALNI LUPUS

Neonatalni lupus predstavlja pasivno stečenu autoimunu bolest nastalu transplacentalnim prijelazom anti-Ro/SS-A ili anti-La/SS-B autoantitijela klase IgG iz majčine cirkulacije. Najozbiljnija manifestacija neonatalnog lupusa je kompletni kongenitalni srčani blok, koji se tipično javlja *in utero* za vrijeme II. i III. tromjesečja, a posredovan je vezivanjem anti-Ro ili anti-La antitijela na stanice provodnog sustava srca uz popratnu upalnu, a potom fibroznu reakciju tkiva. Samo se 2 % prvih trudnoća bolesnica koje imaju navedena protutijela komplicira pojavom kompletnog srčanog bloka fetusa. S druge strane, kod bolesnica koje su prethodno imale dijete s kompletnim srčanim blokom, šansa da se ova pojava ponovi u sljedećoj trudnoći raste na 18 %. Naročito su patogena anti-52-kDa Ro antitijela, jer više od 30 % fetusa majki koje imaju ova antitijela razviju znakove srčanog bloka prvog stupnja *in utero*<sup>26</sup>. Kompletni srčani blok je ireverzibilna promjena povezana sa značajnim morbiditetom i mortalitetom ploda, odnosno novorođenčeta. Pažljivo praćenje učestalim fetalnim ehokardiografskim pregledima od 18. do 24. tjedna trudnoće može rano otkriti pojavu navedenog poremećaja koji se očituje u početku bradikardijom, a zatim asinhronijom u radu pretkljetki i kljetki srca. Pravovremenim liječenjem (primjena dexametazona u majke – 4 mg dnevno p.o.) moguće ga je ukloniti ili pak izbjeći pogoršanje funkcije srca fetusa. Kod trudnica koje su u prethodnoj trudnoći imale dijete s kompletnim srčanim blokom, dodatnu korist ima primjena intravenskih imunoglobulina, jer sprečava prijenos patogenih autoantitijela u fetus<sup>27</sup>. Druge pojave neonatalnog lupusa, kao što su eritemske kožne promjene, citopenije i kolestatski hepatitis prolaze spontano, a važno ih je poznavati kako bi se izbjegle pogreške.

### LIJEČENJE SUSTAVNOG ERITEMSKOG LUPUSA U TRUDNOĆI

Liječenje SLE-a u trudnoći predstavlja poseban izazov. Potrebno je trudnoću planirati u razdoblju kompletne remisije bolesti i to barem 6 mjeseci od posljednje egzacerbacije bolesti. S obzirom na to da su kompletne remisije bolesti izuzetno rijetke, većina bolesnica ulazi u trudnoću s malom dozom glukokortikoida koja služi kao terapija održavanja. Placentalne hidrosilaze inaktiviraju

U bolesnica sa SLE-om dokazana je veća učestalost opstetričkih komplikacija, kao što su spontani pobačaji, prijevremeni porodi, preeklampsija, porodi carskim rezom, kao i manja tjelesna masa novorođenčeta. S druge strane, hormonski i imuni utjecaji koji se događaju u normalnoj trudnoći mogu dovesti do pogoršanja osnovne bolesti koje se prvenstveno očituje u vidu kožnih i zglobnih manifestacija. Detaljnim kliničkim pregledom i laboratorijskim pretragama moguće je razlikovati pogoršanje bolesti od preeklampsije.

glukokortikoide i zbog toga manje od 10 % koncentracije lijeka u krvi majke dopijeva u cirkulaciju fetusa. Zato su male doze glukokortikoida (do 20 mg prednizona ili njegovog ekvivalenta) bezazlene za fetus. Profilaktična primjena većih doza glukokortikoida povećava rizik od preeklampsije i prijevremenog poroda, gestacijskog dijabetesa, osteoporoze i infekcija.

Antimalarici se uvelike primjenjuju u SLE zbog korisnih učinaka na suzbijanje kožnih i zglobnih pojava. Smanjuju rizik od pojave egzacerbacije bolesti, poboljšavaju prognozu lupus nefritisa i preveniraju smrt<sup>29-31</sup>. Klorokin prolazi kroz placentu. Može se nakupljati u stanicama koje sadrže melanin, stoga su kod uzimanja doza većih od preporučenih zabilježene pojave poremećaja retine i unutarnjeg uha. Zbog dugog poluživota eliminacije prekid uzimanja lijeka na početku trudnoće ne sprečava izloženost fetusa izuzetno rijetkoj ototoksičnosti, a povećava šansu za pogoršanje bolesti, te se ne preporučuje ukidanje antimalarika u trudnoći, ako ih je bolesnica prethodno uzimala. Hidrosiklorokin se pokazao potpuno sigurnim za vrijeme trudnoće i laktacije<sup>28</sup>. Azatioprin



se smatra najsigurnijim imunosupresivom tijekom trudnoće. Jetra fetusa nema potreban enzim koji će metabolizirati lijek u njegov aktivni oblik. Premda nema dovoljno podataka o ishodu trudnoće u bolesnica koje uzimaju azatioprin, prema sadašnjim saznanjima preporučuje se nastaviti uzimanje tijekom trudnoće, ako je to potrebno da bi se lupus održao u remisiji. Također se u bolesnica koje su liječene mikofenolat mofetilom, s obzirom na njegov teratogeni učinak, preporučuje prijelaz na azatioprin prije začeća (tablica 2). Bolesnice s blagim oblikom bolesti tijekom trudnoće liječe se malom dozom prednizona (do 20 mg dnevno p.o.). NSAR se može koristiti tijekom druge polovice prvog trimestra i tijekom drugog trimestra.

Ako dođe do pogoršanja bolesti tijekom trudnoće, primjenjujemo veću dozu prednizona, uključujući pulseve glukokortikoida. Druga mogućnost su intravenski imunoglobulini koji naročito pomažu u kontroli hematološke i renalne bolesti<sup>32,33</sup>, a prema nekim studijama preveniraju ponavljajuće spontane pobačaje. Ciklofosfamid i mikofenolat mofetil izbjegavaju se tijekom trudnoće radi teratogenog učinka.

U bolesnica koje imaju antifosfolipidna antitijela i ponavljane spontane pobačaje, a nemaju u anamnezi podatak o trombozama, preporučuje se uzimanje antiagregacijskih doza aspirina u kombinaciji s nefrakcioniranim heparinom ili profilaktičke doze niskomolekularnog heparina s početkom uzimanja u antepartalnom razdoblju<sup>34</sup>. Ove preporuke baziraju se na rezultatima prospektivnih studija koje su pokazale dulje preživljenje djeteta koristeći kombinaciju aspirina i heparina<sup>35,36</sup> ili niskomolekularni heparin<sup>37,38</sup>.

Profilaksa i liječenje gravidnih žena sa SLE-om koje imaju antifosfolipidna antitijela ili prethodne kliničke manifestacije sekundarnog antifosfolipidnog sindroma sastoji se u primijeni antiagregacijskih doza aspirina i /ili profilaktičnih doza niskomolekularnog ili nefrakcioniranog heparina. Bolesnice koje su zbog trombotičkih manifestacija liječene oralnim antikoagulantima treba prije začeća prevesti na heparin ili najkasnije 2 tjedna od prvog izostanka menstrualnog ciklusa. Plućna hipertenzija, nekontrolirana arterijska hipertenzija i skorašnja tromboza (vremenski razmak kraći

od 6 mjeseci) predstavljaju kontraindikacije za trudnoća<sup>39</sup>.

## ZAKLJUČAK

Liječenje SLE-a u trudnoći predstavlja izazov i zahtijeva adekvatnu suradnju reumatologa i ginekologa na održanju trudnoće i rađanju zdravog djeteta. Prema novijim saznanjima SLE ne predstavlja kontraindikaciju za trudnoću. Potrebno je prije svega razmotriti vrijeme začeća, rizike za pogoršanje bolesti, kao i moguće majčine i fetalne komplikacije koje se mogu javiti tijekom trudnoće. Trudnoća ima najbolje ishode kada je bolest u mirnoj fazi, osobito kada je lupus nefritis u kliničkoj remisiji barem šest mjeseci. Pažljivo planiranje trudnoće, redovno praćenje trudnica i tjeka trudnoće uz blisku suradnju reumatologa i ginekologa, kao i pravilno liječenje bolesti i komplikacija povezanih s trudnoćom, daju veliku šansu za uspješan ishod graviditeta.

## LITERATURA

1. Clowse MEB, Jamison MG, Myers E, James AH. National study of medical complication in SLE pregnancies. *Arthritis Rheum* 2006;54 Suppl 9:263.
2. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:2127-32.
3. Rahman FZ, Rahman J, Al-Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in lupus nephropathy. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:222-6.
4. Petri M. Pregnancy in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12:449-76.
5. Hayslett JP. Maternal and fetal complications in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1991;17:123-6.
6. Le Thi Huong D, Wechsler B, Godeau P. Epidemiologic study of pregnancy complicated by lupus. *Ann Med Interne (Paris)* 1990;141:239-43.
7. Bobrie G, Liote F, Houillier P, Grunfeld JP, Jungers P. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis* 1987;9:339-43.
8. Burkett G. Lupus nephropathy and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1985;28:310-23.
9. Hayslett JP. Effect of pregnancy in patients with SLE. *Am J Kidney Dis* 1982;2:223-8.
10. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttent F, Tron F, Lesavre P et al. Problems posed by pregnancy in women with lupus nephropathy. *Presse Med* 1983;12:345-9.
11. 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;41:643-50.

12. Boumpas DT, Balow JE. Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. *Lupus* 1998;7:622-9.
13. Carmona F, Font J, Cervera R, Munoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;83:137-42.
14. 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.
15. Dhar JP, Essenmacher LM, Ager JW, Sokol RJ. Pregnancy outcomes before and after a diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1444-55.
16. Kitridou RC. The mother in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds). *Dubois' lupus erythematosus*, 5th edition, Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:967-1002.
17. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis ad renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006;15:148-55.
18. Anderson JC, Dhar P, Essenmacher L, Ager J, Sokol R. Determinants of thrombophilia in an urban systemic lupus erythematosus population. *Blood* 2005;106:4134.
19. Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzin ML, Lockshin MD. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:226-34.
20. Ogishima D, Matsumoto T, Nakamura Y, Yoshida K, Kuwabara Y. Placental pathology in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies. *Pathol Int* 2000;50:224-9.
21. Moroni G, Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J Nephrol* 2003;16:161-7.
22. Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufile H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2001;60:599-604.
23. Moroni G, Quaglini S, Banfi G. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:713-20.
24. Di Simone N, Luigi MP, Marco D. Pregnancies complicated with antiphospholipid syndrome: the pathogenic mechanism of antiphospholipid antibodies: a review of the literature. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:505-14.
25. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thromb Res* 2003;109:73-81.
26. Sonneson SE, Salomonsson S, Jacobson LA, Bremme K, Wahren-Herlenius M. Signs of first degree heart block occurs in one third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro52 antibodies. *Arthritis Rheum* 2005;50:1253-61.
27. Izmirly PM, Rivera TL, Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:267-85.
28. Clowse MEB. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:237-52.
29. Kasitanon N, Fine DM, Hass M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus* 2006;15:366-70.
30. Alarcon GS, McGwin G Jr, Bastian HM. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups.VII (correction of VIII). Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum* 2001;45:191-202.
31. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-4.
32. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29:219-28.
33. Rauova L, Lukac J, Levy Y, Rovensky J, Shoenfeld Y. High-dose intravenous immunoglobulins for lupus-nephritis – a salvage immunomodulation. *Lupus* 2001;10:209-13.
34. 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 Practise Guidelines. *Chest* 2008;133:844-86.
35. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1584-9.
36. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:257.
37. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomised pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:729-34.
38. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: recommendations of the American Society of Hematology. The American Society of Hematology ITP Practise Guideline Panel. *Ann Intern Med* 1997;126:319-26.
39. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:287-97.