

Upalne bolesti crijeva i trudnoća

Marko BRINAR, dr. med., znanstveni novak
Nadan RUSTEMOVIĆ, doc. dr. sc. dr. med.,
specijalist internist-gastroenterolog
Silvija ČUKOVIĆ-ČAVKA, mr. sc. dr. med.,
specijalist internist-gastroenterolog
Rajko OSTOJIĆ, doc. dr. sc., dr. med.,
specijalist internist-gastroenterolog
Željko KRZNARIĆ, doc. dr. sc., dr. med.,
specijalist internist-gastroenterolog
Tomislav BRKIĆ, mr. sc., prim., dr. med.,
specijalist internist-gastroenterolog
Irena HRSTIĆ, mr. sc., dr. med.,
specijalist internist-gastroenterolog
Roland PULANIĆ, prof., dr. sc., dr. med.,
specijalist internist-gastroenterolog
Boris VUCELIĆ, prof., dr. sc., dr. med.,
specijalist internist-gastroenterolog
Milorad OPAČIĆ, prim., dr. sc., dr. med.,
specijalist internist-gastroenterolog

Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

Ključne riječi

upalne bolesti crijeva
ulcerozni kolitis
Crohnova bolest
trudnoća

Key words

inflammatory bowel diseases
ulcerative colitis
Crohn's disease
pregnancy

Primljeno: 2006–09–02

Received: 2006–09–02

Prihvaćeno: 2006–09–28

Accepted: 2006–09–28

Uvod

Upalne bolesti crijeva (IBD) kronične su bolesti nepoznate etiologije u koje ubrajamo ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest. Obje bolesti u osnovi su imunološki poremećaj, a nastaju kao rezultat složenih interakcija između genetskih faktora i faktora okoliša. Vršak incidencije upalnih bolesti crijeva je između 15. i 30. godine života, dok se

Prikaz bolesnika

Upalne bolesti crijeva često zahvaćaju žene generativne dobi. Često se postavlja pitanje utjecaja trudnoće na prirodni tijek bolesti, utjecaja same bolesti na tijek i ishod trudnoće te sigurnosti primjene lijekova u trudnoći. Žene s upalnom bolesti crijeva u pravilu mogu očekivati normalan tijek trudnoće te rađanje zdravog novorođenčeta. Aktivnost bolesti prilikom koncepcije najvažniji je čimbenik koji utječe na tijek i ishod trudnoće. Terapija koja se uobičajeno koristi za liječenje upalnih bolesti crijeva sigurna je za primjenu u trudnoći. Na temelju prikaza slučaja bolesnice s prvom manifestacijom ulceroznog kolitisa u trudnoći prikazati ćemo utjecaj bolesti na tijek i ishod trudnoće, utjecaj trudnoće na prirodni tijek bolesti te sigurnost primjene lijekova za liječenje upalnih bolesti crijeva u trudnoći.

Inflammatory bowel disease and pregnancy

Case report

Inflammatory bowel diseases often affect women during their reproductive age. The questions regarding the effect of pregnancy on the natural course of inflammatory bowel disease, effect of inflammatory bowel disease on the course and outcome of pregnancy and safety of medications used to treat inflammatory bowel disease during pregnancy arise quite often. In general, women with inflammatory bowel disease can expect to have a normal pregnancy with delivery of a healthy newborn. The most important factor influencing the effect of disease on the course of pregnancy is disease activity at conception. Medications routinely used for the treatment of inflammatory bowel diseases can be used safely during pregnancy. A case of first presentation of ulcerative colitis in pregnancy is presented with review of disease course during pregnancy, influence of disease on pregnancy course and outcome and safety of medications used to treat inflammatory bowel diseases during pregnancy.

drugi vršak javlja u kasnijoj dobi između 60 i 80 godina [1]. Stoga će se u velikom broju žena bolest javiti u generativnoj dobi i mnoge od njih će ostati trudne. Prirodni tijek bolesti u trudnoći, utjecaj bolesti na tijek i ishod trudnoće, te utjecaj terapije na razvoj ploda postaju važan i čest klinički problem. Dosadašnja su istraživanja pokazala da je odlučujući faktor za tijek i ishod trudnoće aktivnost bolesti pri koncepciji [2, 3, 4, 5, 6]. Također, prva mani-

festacija bolesti u trudnoći povezana je s agresivnijim kliničkim tijekom, slabim odgovorom na terapiju i većim postotkom komplikacija [7]. Glavnina lijekova koji se koriste u liječenju upalnih bolesti crijeva sigurni su i dobro se podnose u trudnoći [2, 4, 5, 7, 8]. Glavne su brige liječnika, koji prate ove bolesnice, planiranje trudnoće, sigurnost lijekova koji se koriste za održavanje remisije, te rizik za relaps bolesti u trudnoći. Na temelju prikaza bolesnice s prvom manifestacijom ulceroznog kolitisa u trudnoći i njenog kliničkog tijeka pokušat ćemo sažeti dosadašnje spoznaje o utjecaju trudnoće na prirodni tijek bolesti, o utjecaju bolesti na tijek i ishod trudnoće i liječenju upalnih bolesti crijeva u trudnoći.

Prikaz bolesnice

Dvadesetčetverogodišnja djevojka, do tada zdrava, prezentirala se s krvavosluzavim stolicama u svibnju 2005. godine, u sedmom mjesecu trudnoće. Po isključenju infektivne etiologije tegoba, učinjena je rektoskopija kojom je registrirana frijabilna sluznica uz kontaktno krvarenje. Postavljena je dijagnoza upalne bolesti crijeva i započeta je terapija aminosalicilatima i kortikosteroidima. Inicijalna ekstenzija bolesti nije bila poznata, budući da zbog trudnoće i trajne aktivnosti bolesti nije učinjena totalna kolonoskopija, a niti radiološka evaluacija tankog crijeva. U 07/2005. godine bolesnica je, u terminu, rodila zdravo žensko novorođenče uredne rodne težine i duljine. Tijek bolesti kompliciran je trajnom aktivnošću i rezistencijom na kortikosteroide, pa je u 10/2005. godine započeto liječenje azatioprinom. Tijek bolesti kompliciran je teškom anemijom koja je višestruko korigirana nadoknadom resuspendiranim eritrocitima. S obzirom na rezistenciju na azatioprin, uz trajno prisutne biokemijske i endoskopske znakove aktivnosti te izrazito pogoršanja kliničkog supstrata u 02/2006. godine, započeto je liječenje ciklosporinom. Nakon početnog parcijalnog pozitivnog odgovora, gubi se učinak, te je terapija prekinuta u 05/2006. Obzirom da su u bolesnice iscrpljene dostupne mogućnosti konzervativne terapije, u konzultaciji s kirurgom, u 06/2006. godine učinjena je proktokolektomija uz formiranje ilealnog rezervoara i zaštitnu ileostomu.

Diskusija

Simptomi upalnih bolesti crijeva u trudnoći ne razlikuju se od onih koji se javljaju izvan trudnoće. U trudnica se dodatno, uz uobičajene simptome, može pojaviti i neadekvatno dobivanje na tjelesnoj težini, kao simptom upalne bolesti crijeva. Dijagnostički slijed se također bitnije ne razlikuje od uobičajenog, uz napomenu, da se pri evaluaciji laboratorijskih nalaza moraju uzeti u obzir neke specifične promjene vezane uz trudnoću, kao što su niže vrijednosti hemoglobina, serumskog željeza i albumina i povišene vrijednosti alkalne fosfataze. Koristan marker

aktivnosti bolesti u trudnoći je C reaktivni protein, čije vrijednosti su stabilne u trudnoći te se koristi kao pouzdani marker aktivnosti bolesti [9]. Ukoliko je potrebna endoskopska evaluacija, sigmoidoskopija je sigurna metoda u trudnoći, ali ju treba pokušati izbjeći u trećem trimestru trudnoće, ako je moguće [10]. Kolonoskopija se izvodi samo ako je nužno potrebna, uz pažljivo monitoriranje ploda [11]. U slučaju naše bolesnice tijekom trudnoće nije učinjena totalna kolonoskopija iz dva razloga. Prvi je sama trudnoća i mogućnost ugrožavanja ploda, a drugi razlog je trajna aktivnost bolesti zbog koje totalna kolonoskopija nije učinjena postpartalno zbog opasnosti provociranja toksičnog megakolona.

Istraživanja su pokazala da žene s upalnom bolesti crijeva nemaju učestalije spontane pobačaje, mrtvorodenja ili fetalne patnje, u usporedbi sa zdravim kontrolama ukoliko u trudnoću ulaze u fazi remisije bolesti [2, 3, 5, 6, 7]. Međutim, učestaliji je prijevremeni porod i rađanje djece manje rodne težine [2, 8, 13, 14]. Također su pojedina istraživanja pokazala da su djeca majki s Crohnovom bolešću mala u odnosu na gestacijsku dob [2, 14, 15, 16]. Naša bolesnica iznijela je trudnoću do termina i rodila zdravo žensko novorođenče uredne rodne težine i duljine. Sama trudnoća gotovo da nema utjecaja na učestalost i težinu relapsa Crohnove bolesti [2, 5]. Glavni čimbenik koji odlučuje o tijeku bolesti za vrijeme trudnoće aktivnost je bolesti prilikom koncepcije [2, 5]. Tako će žene s Crohnovom bolešću, koje su u remisiji prije trudnoće, u pravilu ostati u remisiji u tijeku trudnoće [2, 5]. U žena s aktivnom bolešću prilikom koncepcije, trećina će ostati trajno aktivna, u trećine će doći do pogoršanja bolesti, dok će u trećine nastupiti poboljšanje [4]. Slična je situacija i u žena s ulceroznim kolitisom. Ako je bolest na početku trudnoće u remisiji u oko 34 % slučajeva, doći će do relapsa bolesti. To se ne razlikuje od stope relapsa izvan trudnoće u periodu od godinu dana [3]. Većina relapsa javiti će se u prvom trimestru trudnoće što je zasigurno dijelom posljedica prekida terapije održavanja [6]. Nasuprot tomu, u naše se bolesnice bolest javila u sedmom mjesecu trudnoće, odnosno u trećem trimestru. Obzirom da je aktivna bolest u trudnoći povezana s povećanom učestalošću pobačaja, prijevremenog poroda i niske rodne težine, osobito je važno da trudnoća bude planirana u fazi remisije bolesti [8]. Rad Donaldsona i suradnika pokazao je dvostruko veći rizik spontanog pobačaja u žena s upalnom bolešću crijeva koja je bila aktivna u vrijeme koncepcije [17]. To dodatno naglašava važnost planiranja trudnoće u fazi remisije bolesti. Posebnu podskupinu predstavljaju žene s prvom manifestacijom upalne bolesti crijeva u trudnoći. Iako neuobičajena, prva pojava ulceroznog kolitisa u trudnoći povezana je s teškim i agresivnim kliničkim tijekom [7, 18]. Iz primjera naše bolesnice vidljivo je da je bolest bila trajno aktivna i rezistentna na svu primijenjenu i dostupnu konzervativnu terapiju. Tijekom trudnoće i nakon nje bolesnica je višestruko hospitalizirana zbog pogoršanja bolesti i teške anemije, te je naposljetku bilo potrebno

učiniti proktokolektomiju u svrhu kontrole aktivnosti bolesti.

Lijekovi koji se uobičajeno koriste za postizanje i održavanje remisije upalnih bolesti crijeva sigurni su za primjenu u trudnoći. Brojna su istraživanja pokazala sigurnost aminosalicilata u trudnoći bez značajnog porasta kongenitalnih malformacija, ili rađanja djece male rodne težine u skupini žena liječenih ovim preparatima [2, 3, 4, 5, 7, 8, 9]. U žena na sulfasalazinu potreban je oprez da bi se izbjegao deficit folata i s njim povezani defekti neuralne cijevi [18]. Tako se ženama koje uzimaju sulfasalazin treba savjetovati adekvatna nadoknada folata, ali svakako treba razmotriti i zamjenu lijeka mesalazinom. Istraživanja su pokazala da je mesalazin također siguran lijek u trudnoći [19]. U literaturi se navodi slučaj intersticijskog nefritisa u novorođenčeta majke na mesalazinu, što nije potvrđeno u većim studijama [20]. Kortikosteroidi su sigurni lijekovi u trudnoći i primjenjuju se u umjereno i teško aktivnoj bolesti [2, 4, 22]. Istraživanja su pokazala povezanost između izlaganja kortikosteroidima u prvom tromjesečju trudnoće i većoj učestalosti rascjepa usne, no navedena povezanost nije nađena u studijama na bolesnicama s upalnom bolesti crijeva [22, 23]. Od imunomodulatora za upotrebu u trudnoći siguran je azatioprin. Najveća iskustva o sigurnosti azatioprina u trudnoći dobivena su studijama na bolesnicama s transplantiranim bubregom. Ograničen je broj studija koje razmatraju sigurnost azatioprina u trudnoći žena s IBD-om, no ukazuju da je lijek siguran, bez povećane učestalosti kongenitalnih malformacija, spontanih pobačaja, prijevremenog poroda i male rodne težine u odnosu na kontrole [24]. Ciklosporin se koristi u liječenju teškog ulceroznog kolitisa koji ne reagira na visoke doze kortikosteroida primjenjene parenteralno. Iskustva s ciklosporinom većinom su stečena studijama na ženama nakon transplatacije organa. Ograničena iskustva, ali s rezervom, u žena s IBD-om upućuju da je primjena ciklosporina opravdana u slučajevima teškog ulceroznog kolitisa kako bi se dostigla gestacijska dob koja bi omogućila porađanje djeteta [25]. Metotreksat, koji se također koristi u liječenju Crohnove bolesti, dokazano je teratogeni lijek čija se upotreba treba prekinuti prije koncepcije zbog povećane učestalosti defekata neuralne cijevi u fetusa izloženih metotreksatu [26]. Biološka terapija, kao što je infliksimab, za sada se ne preporuča tijekom trudnoće.

Zaključak

Trudnoća u žena s upalnim bolestima crijeva, tijekom ishoda trudnoće kao i utjecaj lijekova na razvoj ploda važan su i čest klinički problem. Za tijek i ishod trudnoće važno je da trudnoća bude planirana, budući da tijek bolesti u trudnoći najviše ovisi o aktivnosti bolesti prilikom koncepcije. Prva pojava upalne bolesti crijeva u trudnoći povezana

je s teškom kliničkom slikom, agresivnim kliničkim tijekom i slabim odgovorom na terapiju. Široko primjenjivani lijekovi u upalnoj bolesti crijeva poput kortikosteroida i aminosalicilata sigurni su u trudnoći. U bolesnica s teško postignutom remisijom treba nastaviti s primjenom azatioprina u trudnoći uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje.

Literatura

- [1] Vucelić B. Upalne bolesti crijeva. U: Vucelić B, ur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska Naklada, 2002, 723-60.
- [2] Caprilli R, Gassull MA, Escher JC i sur. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55 (suppl 1):i36-58.
- [3] Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1986; 79:221-5.
- [4] Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980;21:469-74.
- [5] Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984;25:52-6.
- [6] Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:735-42.
- [7] MacDougall I. Ulcerative colitis and pregnancy. *Lancet* 1956; 271:641-43.
- [8] Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS. Crohn's disease and pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1990;33:869-73.
- [9] Porter RJ, Stirrat GM. The effects of inflammatory bowel disease on pregnancy: a case controlled retrospective analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1124-31.
- [10] Subhani JM, Hamilton MI. Review article: The management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1039-53.
- [11] Cappell MS, Sidhom OA. Multicenter, multiyear study of safety and efficacy of flexible sigmoidoscopy during pregnancy in 24 females with follow up of fetal outcome. *Dig Dis Sci* 1995;40:472-9.
- [12] Cappell MS, Colon VJ, Sidhom O. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci* 1996;41:2353-61.
- [13] Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3165-70.
- [14] Kornfeld D, Nnattingius S, Ekbohm A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease-a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:942-6.
- [15] Fonager K, Sorensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2426-30.
- [16] Moser MA, Okun NB, Mayes DC, Bailey RJ. Crohn's disease, pregnancy and birth weight. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1021-6.
- [17] Donaldson RM. Management of medical problems in pregnancy - inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1985;312:1616-9.

- [18] Anderson JB, Turner GM, Williamson RC. Fulminant ulcerative colitis in late pregnancy and the puerperium. *J R Soc Med* 1987;70:492–94.
- [19] Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832–5.
- [20] Diav-Citrin O, Park YH, Veerasingharam G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998;114:23–8.
- [21] Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, et al. Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? *Lancet* 1994;344:620–1.
- [22] Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981;80:72–6.
- [23] Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case control study. *Teratology* 1998;58:2–5.
- [24] Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99:443–6.
- [25] Marion JF, Rubin PH, Lichtiger S, et al. Cyclosporine is safe for severe colitis complicating pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1975.
- [26] Donnenfield AE, Pastuszak A, Noah JS, Schick B, Rose NC, Koren G. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994;49:79–81.