



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ – ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ  
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ – ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»**

**Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ ΚΑΤΑ  
ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**

**ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΑΛΛΑΔΑΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

**ΛΑΡΙΣΑ, Οκτώβριος 2025**

## ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

|                                                       |                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1<sup>ος</sup> Εξεταστής</b><br><b>(Επιβλέπων)</b> | <b>Δημήτριος Μπόγδανος,</b><br>Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων Τμήματος<br>Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας |
| <b>2<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                       | <b>Αλέξανδρος Δαπόντε,</b><br>Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Τμήματος Ιατρικής<br>Πανεπιστημίου Θεσσαλίας         |
| <b>3<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                       | <b>Αντώνιος Γκαράς,</b><br>Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Τμήματος<br>Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  |

## THERAPEUTIC MANAGEMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DURING PREGNANCY

*"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.*

*Υπογραφή: "*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλα τα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής, κ. Δημήτριο Μπόγδανο, επιβλέπων της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας Καθηγητή Παθολογίας και Αυτοάνοσων νοσημάτων του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, τον Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Διευθυντή του μεταπτυχιακού προγράμματος κ. Αλέξανδρο Δαπόντε, τον επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας κ. Αντώνιο Γκαρά όπως και όλους τους Καθηγητές και Μέλη του συγκεκριμένου μεταπτυχιακού που με τον ακαδημαϊσμό τους, την αφοσίωση τους στην επιστήμη, αποτέλεσαν πρότυπα για την μετέπειτα πορεία μου σαν νέος ιατρός.

Παναγιώτης Κωνσταντίνος Παλλάδας

## Περίληψη

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος συγκαταλέγεται στην κατηγορία των αυτόάνοσων παθήσεων. Η ασθένεια αυτή εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό μας σύστημα επιτίθεται ακούσια σε υγιή κύτταρα και ιστούς. Τα κύρια όργανα που επηρεάζονται είναι οι αρθρώσεις, οι νεφροί, το δέρμα, ο εγκέφαλος και γενικότερα τα ζωτικά όργανα. Γνωρίζουμε επίσης, ότι ο γυναικείος πληθυσμός επηρεάζεται από το νόσημα σε μεγαλύτερη συχνότητα από ότι οι άνδρες. Συγκεκριμένα, μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα, ωστόσο συνήθως, προσβάλλει τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μεταξύ 20-40 ετών. Η εγκυμοσύνη σε συνάρτηση με τον Συστηματικό ερυθηματώδη λύκο συνεχίζουν να παρουσιάζουν μία περίπλοκη σχέση παρά την αυξανόμενη προσπάθεια προς την κατανόηση, την έγκαιρη διάγνωση και τη σωστή διαχείριση και αντιμετώπιση των επιπλοκών που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της κύησης. Το μεγαλύτερο ποσοστό των κυήσεων αυτών χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου λόγω των σημαντικών επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν όπως η αποβολή, ο πρόωρος τοκετός, η εμβρυϊκή δυσφορία, ο περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου και εξαιρετικά περίπλοκων καταστάσεων όπως ο Νεογνικός λύκος σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό.

Προκειμένου να αυξηθεί το ποσοστό επιτυχημένης εγκυμοσύνης σε ασθενείς με ΣΕΛ, έχουν θεσπιστεί σημαντικές οδηγίες και πρωτόκολλα προς αυτή την κατεύθυνση.

Με σκοπό να αποφευχθεί η εμφάνιση ισχυρών εξάρσεων και να μειωθεί ο κίνδυνος δυσμενών εκβάσεων για τη μητέρα και το νεογνό, η συγκεκριμένη μελέτη εξέτασε τα μέχρι σήμερα δεδομένα για το χρόνο σύλληψης, την παρακολούθηση της εγκυμοσύνης και τη βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση που έχουμε τη δυνατότητα να παρέχουμε στις ασθενείς μας.

**Λέξεις κλειδιά:** Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, ΣΕΛ, Θεραπεία, Εγκυμοσύνη, Κύηση, Αντισώματα, Β-λεμφοκύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα, Συμπτώματα, Παθοφυσιολογία, Επιπλοκές,, Νεογνικός Λύκος, Προεκλαμψία, Αντιφωσφωλιπιδικό Σύνδρομο, Θρόμβωση, Καθ' έξιν Αποβολές

## Summary

Systemic Lupus Erythematosus belongs to the category of the autoimmune diseases. This disease occurs when our own immune system unintentionally attacks healthy cells and tissues. The main organs affected are the joints, kidneys, skin, brain and vital organs in general. It is known that the female population is affected by this disease at a higher frequency than men. In particular, it can appear among any age group, however, it usually affects women of reproductive age between 20-40 years. Pregnancy in relation to SLE continues to present a complex relationship despite the increasing effort towards understanding, early diagnosis, proper management and treatment of complications that may occur during pregnancy. The greater percentage of these pregnancies are characterized as high risk due to the significant complications that may occur such as miscarriage, premature birth, fetal distress, fetal growth restriction and extremely complicated conditions such as Neonatal Lupus compared to the healthy population.

In order to increase the rate of successful pregnancy in patients with SLE, important guidelines and protocols have been established in this direction. This study aims to give information about preventing severe flare ups and reducing the risk of adverse outcomes for both the mother and the fetus. In order to achieve that focused attention was given at the current available data on timing of conception, pregnancy monitoring and the best treatment that we could provide to our patients.

**Key words: Systemic Lupus Erythematosus, SLE, Treatment, Management, Pregnancy, Antibodies, B-cells, T-cells, Symptoms, Pathophysiology, Complications, Neonatal Lupus, Preeclampsia, Antiphospholipid Syndrome, Thrombosis, Recurrent Abortions**

## Πίνακας Περιεχομένων

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

|                                         |           |
|-----------------------------------------|-----------|
| 1.1 Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος     | Σελ 9     |
| 1.2 Επιδημιολογία ΣΕΛ                   | Σελ 10    |
| 1.3 Παθοφυσιολογία ΣΕΛ                  | Σελ 11    |
| 1.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες          | Σελ 11-12 |
| 1.5 Γενετικοί παράγοντες                | Σελ 13    |
| 1.6 Διαταραχές του ανοσιακού συστήματος | Σελ 13-14 |

#### Κεφάλαιο 2

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| 2.1 Διαγνωστικά Κριτήρια ΣΕΛ    | Σελ 15-16 |
| 2.2 Εργαστηρική Διάγνωση ΣΕΛ    | Σελ 17-19 |
| 2.3 Γενικά Συμπτώματα           | Σελ 20    |
| 2.4 Δερματικές εκδηλώσεις       | Σελ 21    |
| 2.5 Μυοσκελετικές εκδηλώσεις    | Σελ 22    |
| 2.6 Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις | Σελ 23    |
| 2.7 Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις   | Σελ 24    |
| 2.8 Νεφρική Προσβολή            | Σελ 24-25 |

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### Κεφάλαιο 3

|                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.1 Εγκυμοσύνη και ΣΕΛ                                                | Σελ 26    |
| 3.2 Γονιμότητα και ΣΕΛ                                                | Σελ 26    |
| 3.3 Εισαγωγή της Εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) σε ασθενείς με Λύκο | Σελ 28    |
| 3.4 Μητρική ανοχή στο έμβρυο σε φυσιολογική εγκυμοσύνη                | Σελ 29    |
| 3.5 Εγκυμοσύνη ΣΕΛ vs φυσιολογική εγκυμοσύνη                          | Σελ 30-31 |

#### Κεφάλαιο 4

|              |        |
|--------------|--------|
| 4.1 Θεραπεία | Σελ 32 |
| 4.2 NSAIDS   | Σελ 32 |

|                                             |           |
|---------------------------------------------|-----------|
| 4.3 Κορτικοστεροειδή                        | Σελ 33    |
| 4.4 Υδροξυχλωροκίνη                         | Σελ 34    |
| 4.5 Αζαθειοπρίνη                            | Σελ 35    |
| 4.6 Κυκλοφωσφαμίδη                          | Σελ 36    |
| 4.7 Rituximab                               | Σελ 37    |
| 4.8 Belimumab                               | Σελ 38    |
| 4.10 Πίνακας, χρήση φαρμάκων κατά την κύηση | Σελ 39    |
| 4.11 Παρακολούθηση Εγκυμοσύνης              | Σελ 40-42 |

## **Κεφάλαιο 5**

|                                             |           |
|---------------------------------------------|-----------|
| 5.1 Σοβαρές επιπλοκές                       | Σελ 43    |
| 5.2 Νεογνικός λύκος                         | Σελ 43-44 |
| 5.3 Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο              | Σελ 44-46 |
| 5.4 Κίνδυνος Θρόμβωσης                      | Σελ 47-48 |
| 5.5 Καταστροφικό Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο | Σελ 49    |
| 5.6 Εγκυμοσύνη και Προεκλαμψία              | Σελ 50-52 |
| 5.7 Εκλαμψία                                | Σελ 53    |
| 5.8 Αντιμετώπιση Εκλαμψίας                  | Σελ 54    |

## **Κεφάλαιο 6**

|            |           |
|------------|-----------|
| Συμπέρασμα | Σελ 55-56 |
|------------|-----------|

## ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα εργασία αποτελεί μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την οποία χρησιμοποιήθηκαν και αναλύθηκαν στο σύνολο 87 άρθρα σχετικά με τον ερυθηματώδη λύκο και την κύηση. Για το σκοπό αυτό, τα άρθρα επιλέχθηκαν από τη μηχανή αναζήτησης Pubmed και από άλλα αξιόπιστα επιστημονικά περιοδικά. Σαν κριτήρια επιλογής χρησιμοποιήθηκαν, τα διαπιστευτήρια των συγγραφέων και η σχετική τους εμπειρία με τον τίτλο της εργασίας μας, εάν υπήρξε επαρκής αριθμός δείγματος ώστε τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν να βασίζονται σε έγκυρες μετρήσεις και τέλος αν η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε ήταν σωστά οργανωμένη, με διαφάνεια και κατάλληλη για το ερευνητικό ερώτημα. Αντίθετα απορρίφθηκαν άρθρα, κυρίως λόγω παλαιότητας τους αλλά και της γενικότερης ασάφειας των αποτελεσμάτων τους.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### 1.1 Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Ο Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος είναι μια χρόνια φλεγμονώδης, πολυσυστηματική, αυτό-άνοση διαταραχή. Σχετίζεται με ανωμαλίες του ανοσοποιητικού συστήματος και χαρακτηρίζεται από κυτταρική επίθεση που προκαλείται από την παρουσία αντισωμάτων και την εναπόθεση συμπλεγμάτων αντιγόνων-αντισωμάτων με αποτέλεσμα τη δημιουργία βλαβών ουσιαστικά σε οποιοδήποτε όργανο.<sup>1</sup>

Στην ασθένεια αυτή υπάρχει μια γυναικεία προδιάθεση η οποία επηρεάζει κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με αναλογία γυναικών προς άρρενες 9:1. Άξιο αναφοράς είναι ότι μπορεί να προσβάλει όλες τις φυλές του κόσμου με μεγαλύτερο ποσοστό τους ασιάτες, αφρικανοαμερικανούς και ισπανικής καταγωγής.<sup>2</sup>

Ακόμη, φαίνεται ότι η νόσος δεν κληρονομείται με το τυπικό Μεντελικό μοντέλο, αν και υπάρχει οικογενειακή κατανομή με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε συγγενείς πρώτου βαθμού και στο 25-50% των μονοζυγωτών διδύμων.

Η αιτία ανάπτυξης της ασθένειας παραμένει άγνωστη, αλλά μελέτες έδειξαν ότι το πιο πιθανό σενάριο είναι να οφείλεται σε έναν συνδυασμό γενετικών, περιβαλλοντικών και ορμονικών παραγόντων που συνεργάζονται για να προκαλέσουν τον ερυθματώδη λύκο.

Παρά τη σημαντική πρόοδο στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας, των οδών ενεργοποίησης, αλλά και την βέλτιστη ιατρική φροντίδα που προσπαθούμε να παρέχουμε στους ασθενείς, εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικά προβλήματα στη ποιότητα ζωής των ασθενών και υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Η έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων που συνοδεύεται από την έγκαιρη παρέμβαση και την κατάλληλη θεραπεία στοχεύει στη χαμηλή δραστηριότητα της νόσου και την παρατεταμένη κλινική ύφεση, προσφέρει τη δυνατότητα βελτίωσης της διαχείρισης της νόσου και της συνολικής ποιότητας ζωής του ασθενούς με ταυτόχρονη μείωση της πιθανότητας βλάβης των οργάνων με καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.

## **1.2 Επιδημιολογία**

Ο επιπολασμός και τα ποσοστά επίπτωσης του ΣΕΛ έχει αναφερθεί ότι ποικίλλουν, με τις διακυμάνσεις να σχετίζονται κυρίως με τις διακυμάνσεις του πληθυσμού. Σε καυκάσιες και αφροαμερικάνικες φυλές κυρίως τα μητρώα του λύκου αποκάλυψαν ποσοστά επιπολασμού από 72,1 έως 74,4 ανά 100.00 άτομα και επίπτωσης 5,6 ανά 100.000 το χρόνο. Τα ποσοστά είναι μεγαλύτερα μεταξύ των ασιατικών και ισπανόφωνων από ό,τι στους καυκάσιους, με τους αφροαμερικάνους να παρουσιάζουν τα υψηλότερα ποσοστά με 31.4 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού. Ο ΣΕΛ επηρεάζει κυρίως γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, με συνηθέστερη ηλικία έναρξης την τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής, σε αναλογία γυναικών προς άντρες 9 προς 1.

Ωστόσο, μετά την εμμηνόπαυση, ο κίνδυνος για τις γυναίκες μειώνεται αισθητά, παρόλο που εξακολουθεί να είναι διπλάσιος από τους άντρες. Μελέτες έχουν δείξει

ότι αν και είναι ασυνήθιστο και σπανιότερο, ο λύκος στους άντρες έχει συνήθως χειρότερη πρόγνωση. Παρατηρείται επίσης ότι η νεφρική νόσος, καρδιακή νόσος, υπέρταση και ο κίνδυνος θρόμβωσης εμφανίζονται πιο συχνά στους άντρες παρά στις γυναίκες.<sup>4,5</sup>

Η ηλικία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΕΛ. Η νόσος είναι πιο διαδεδομένη σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά έχει τεκμηριωθεί ευρέως και στον παιδιατρικό και γηριατρικό πληθυσμό.

Οι υφέσεις και οι εξάρσεις είναι χαρακτηριστικά της φυσικής πορείας της νόσου. Οι αιτίες θανάτου λόγω του ΣΕΛ ποικίλουν καθώς στη μακροχρόνια νόσο οι κύριες αιτίες είναι οξεία καρδιαγγειακά συμβάντα και ανεπάρκειες οργάνων λόγω συσσωρευτικών βλαβών, ενώ αντίθετα στα πρώτα χρόνια μετά την έναρξη της νόσου οι λοιμώξεις και η υψηλή ενεργότητα αποτελούν τα βασικά αίτια.

Όσον αφορά την Ελλάδα, η έρευνα ESORDIG που δημοσιεύτηκε το 2003 με 8547 συμμετέχοντες εκτίμησε ότι ο ΣΕΛ εμφανίζεται στο 0,05% του γενικού πληθυσμού, με περίπου 200 νέα περιστατικά ανά έτος.<sup>6,7</sup>

### **1.3 Αιτιοπαθογένεια**

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος είναι μια πολυσυστηματική νόσος με άγνωστη αιτιολογία. Ωστόσο, η αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών, ορμονικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου. Κατά την εγκυμοσύνη θέτει μοναδικές προκλήσεις τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο, λόγω της φύσης της νόσου και των φυσιολογικών αλλαγών που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης.

### **1.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες πιστεύεται ότι αποτελούν το αρχικό έναυσμα για τον ΣΕΛ και περιλαμβάνουν το υπεριώδες φως (UVA,UVB), λοιμώξεις όπως ο ιός του

Erstein Barr και ορισμένα φάρμακα (anti-TNFa, προκαΐναμίδη) που αυξάνουν το οξειδωτικό στρες.

Η αιτιολογία της νόσου είναι πολύπλοκη και όλοι αυτοί οι παράγοντες συνεργάζονται για να δημιουργήσουν τις υποκείμενες χαρακτηριστικές ανοσοβιολογικές διαταραχές.<sup>8,9</sup>

Η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και το υπεριώδες φως συνδέεται συχνότερα με την εμφάνιση του ΣΕΛ. Σε ένα ποσοστό άνω του 70% σε ασθενείς με εξάρσεις της νόσου, παρατηρείται ότι είχαν εκτεθεί σε επαρκή ποσότητα ηλιακής ακτινοβολίας. Η βλάβη που δημιουργείται φαίνεται ότι οδηγεί σε τροποποιήσεις της δομής του DNA, έχοντας ως αποτέλεσμα την παραγωγή αντί-DNA αντισωμάτων και την ενεργοποίηση αυτό-αντιδραστικών T-λεμφοκυττάρων.

Σε μικρότερες ηλικίες, ιογενείς και βακτηριακές μολύνσεις, ιδιαίτερα από τον ιό του Epstein-Barr συνδέονται ισχυρά με την έναρξη ή την κλινική επιδείνωση της νόσου.<sup>10</sup>

Ορισμένες θεραπείες και μία ομάδα φαρμάκων όπως η προκαΐναμίδη, η μεθυλντόπα, anti-TNFa παράγοντες, η ιντερφερόνη-α, η υδραλαζίνη φαίνεται να είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη ενός κλινικού συνδρόμου με παρόμοια χαρακτηριστικά με τον ΣΕΛ. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται «φαρμακευτικός λύκος» (drug induced lupus), τείνει να εμφανίζεται σε ένα ποσοστό 6-12% όλων των περιπτώσεων με τη νόσο.<sup>11</sup>

### **1.5 Ορμονικοί Παράγοντες**

Πολυάριθμες μελέτες καταγράφουν το ρόλο που διαδραματίζουν οι ορμόνες (οιστρογόνα) όπως και οι παράγοντες του χρωμοσώματος X στην παθογένεση του ΣΕΛ και στην εντυπωσιακή ανισότητα που εμφανίζεται μεταξύ των δύο φύλων.<sup>12</sup>

Η ασθένεια επηρεάζει την πλειονότητα των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας και συνήθως εκδηλώνεται με αυξημένη δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ενώ υφίσταται στην περίοδο της εμμηνόπαυσης. Υψηλότερα επίπεδα έκθεσης σε οιστρογόνα κατά τη διάρκεια της ζωής έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο. Η πρόωγη εμμηναρχή, η όψιμη εμμηνόπαυση και η παρατεταμένη χρήση αντισυλληπτικών χαπιών συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου.

Έχει αποδειχθεί ότι και στα δύο φύλα υπάρχει μη φυσιολογικός μεταβολισμός των οιστρογόνων.

Τα επίπεδα των ανδρογόνων του πλάσματος των γυναικών με ΣΕΛ είναι χαμηλότερα, συμπεριλαμβανομένων της τεστοστερόνης και της διυδροτεστοστερόνης, έχοντας σαν αποτέλεσμα την απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος επηρεάζοντας με αυτό τον τρόπο τη σοβαρότητα της νόσου.<sup>13</sup>

Ακόμη, μέσω των επιδράσεων που εμφανίζει στο ανοσοποιητικό σύστημα, τα αυξημένα επίπεδα της προλακτίνης έχουν ενοχοποιηθεί ως προδιαθετικοί παράγοντες εμφάνισης εξάρσεων, με την υπερπρολακτιναιμία εμφανίζεται στο 20-30% των ασθενών.<sup>14</sup>

## **1.5 Γενετικοί Παράγοντες**

### **Οικογενής Επίπτωση**

Δεδομένου ότι ο ΣΕΛ επηρεάζει συχνά πολλά μέλη της ίδιας οικογένειας, φαίνεται ότι η γενετική προδιάθεση συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη του.

Σε ποσοστό 10-12% των ασθενών με ΣΕΛ παρουσιάζουν κάποιο οικογενειακό ιστορικό (1<sup>ου</sup>-2<sup>ου</sup> βαθμού συγγένειας) με ΣΕΛ ή κάποιο άλλο αυτοάνοσο νόσημα. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυξάνεται ακόμα περισσότερο μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων 24-57%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους διζυγωτικούς διδύμους βρίσκεται στο 2-5%.<sup>15</sup>

Σύμφωνα με νεότερες μελέτες που αφορούσαν ολόκληρο το ανθρώπινο γονιδίωμα, βρέθηκε ότι ο αριθμός των γονιδίων που παρουσιάζουν συσχέτιση με προδιάθεση για ανάπτυξη λύκου ανέρχονται τα 30 και τυπικά κωδικοποιούν ανοσολογικούς παράγοντες, μεταξύ αυτών τους: HLA, IRF5, ITGAM, STAT4, BLK, CTLA4.

## **1.6 Διαταραχές του Ανοσιακού συστήματος στον ΣΕΛ**

Η κύρια ανασολογική ανωμαλία σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι η δημιουργία αυτό-αντισωμάτων. Τα αντισώματα αυτά στοχεύουν διαλυτά μόρια όπως το IgG και παράγοντες πήξης, καθώς και έναν αριθμό μορίων που υπάρχουν στην κυτταρική

επιφάνεια, το κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα. Πάνω από το 95% των ασθενών εμφανίζουν αντιπυρηνικά αντισώματα, τα οποία είναι τα πιο κοινά και διαδεδομένα, τα επίπεδα όμως των anti-dsDNA και anti-Sm αντισωμάτων είναι ειδικά για τη πάθηση.

Στην περίπτωση του ΣΕΛ παρατηρείται απορρύθμιση πληθυσμών των Τ και Β λεμφοκυττάρων με τελικό αποτέλεσμα την επαγωγή φλεγμονής.

Υπάρχει ένας επιλεγμένος πληθυσμός αυτοάνοσων βοηθητικών Τ-κυττάρων (T-helpers) ο οποίος υποβοηθάει την παραγωγή παθογόνων αυτό-αντισωμάτων από τα Β-λεμφοκύτταρα. Χωρίς την παρουσία των αυτό-αντιγόνων είναι αδύνατη η παραγωγή των αυτό-αντισωμάτων, μια διαδικασία που εξαρτάται ισχυρά από τα Τ-κύτταρα.

Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση των T-helper 17 (Th17) προάγει την απελευθέρωση της IL-17 μίας κυτταροκίνης που ενισχύει τη φλεγμονώδη απάντηση, επάγει τη στρατολόγηση των ουδετερόφιλων, συμβάλει στον πολλαπλασιασμό και την αυξημένη επιβίωση των Β-λεμφοκυττάρων, επιδεινώνοντας τον τραυματισμό ιστών και οργάνων.<sup>16</sup>

Ακόμη ένας πληθυσμός Τ-κυττάρων που επηρεάζεται αρνητικά είναι τα Τ-ρυθμιστικά (T-regs) που τείνουν να εμφανίζονται διαταραγμένα με ανώμαλη λειτουργία και σημαντικά ελαττωμένα. Έρευνες έχουν περιγράψει ποιοτικές και ποσοτικές διαφορές στα επίπεδα των T-regs σε ασθενείς με ΣΕΛ όμως τα αποτελέσματά τους ήταν αντικρουόμενα, με το ρόλο τους να παραμένει απροσδιόριστος, με νέες μελέτες να απαιτούνται.<sup>17,18</sup>

Επιπλέον, καθοριστικό ρόλο διαδραματίζουν μόρια που λειτουργούν συνεργιστικά, όπως οι ομάδες B7-CD28/CTLA4 και CD40-CD40L. Η πρώτη ομάδα αυτών των μορίων ενεργοποιεί τα Τ-κύτταρα, ενώ η δεύτερη διεγείρει τα Β-λεμφοκύτταρα βοηθώντας την παραγωγή αντισωμάτων.

Η έκφραση του μορίου CD40L και η παραγωγή κυτταροκινών αυξάνονται από την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων.

Οι ασθενείς με ΣΕΛ παρουσιάζουν ανώμαλη ενεργοποίηση Β κυττάρων και ειδικότερα ο αριθμός τους αυξάνεται στο περιφερικό αίμα εκείνων που παρουσιάζουν σημαντική ενεργότητα της νόσου.

Υπάρχει απόδειξη ότι τα Β κύτταρα από ασθενείς με ΣΕΛ ανταποκρίνονται περισσότερο στις διεγερτικές επιδράσεις κυτταροκινών όπως η IL-6 και της IL-10 σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Επομένως, φαίνεται ότι τα αντιγόνα, οι κυτταροκίνες και άλλα ερεθίσματα αυξάνουν την πιθανότητα να προκαλέσουν πολυκλωνική ενεργοποίηση των Β κυττάρων.

Την τελευταία δεκαετία ανακαλύφθηκε μια ομάδα μορίων που σχετίζονται ισχυρά με την εμφάνιση του ΣΕΛ και ονομάζονται Ιντερφερόνες τύπου Ι. Οι ιντερφερόνες είναι κυτταροκίνες οι οποίες επικοινωνούν με διαφορετικούς τύπους κυττάρων στο σώμα και κατέχουν ισχυρές λειτουργίες στην καταστολή των λοιμώξεων.

Οι κυτταροκίνες αποτελούνται από ένα σύνθετο σύνολο συνεργατικών και ανταγωνιστικών επιδράσεων που μπορεί να βλάψουν τον τοπικό ιστό.

Οι ασθενείς με λύκο εμφανίζουν τη λεγόμενη υπογραφή ιντερφερονών( Interferon signature) που στην πραγματικότητα είναι μια αύξηση στην έκφραση των γονιδίων που ενεργοποιούνται από το IFN-I.

Το χαρακτηριστικό αυτό των ιντερφερονών συσχετίζεται με την ενεργό νόσο και με το αυξημένο ποσοστό καταστροφής ιστού ειδικότερα στο σπειραματικό και αρθρικό ιστό.

Επίσης, τα δενδριτικά κύτταρα του πλάσματος είναι γνωστό ότι αποτελούν εργοστάσια ιντερφερόνης τύπου Ι ως απόκριση σε μία μόλυνση. Η ενεργοποίηση του συστήματος IFN-I στον ΣΕΛ οφείλεται στη συνεχή διέγερση των δενδριτικών κυττάρων από ενδογενή νουκλεϊκά οξέα, που με τη σειρά της οδηγεί σε παρατεταμένη παραγωγή ιντερφερονών. Η παρατεταμένη αυτή παραγωγή των IFN-I έχουν επιπτώσεις τόσο στο έμφυτο όσο και στο προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα, τα οποία συμβάλλουν στην διαδικασία της αυτό-άνοσης νόσου.<sup>19,20</sup>

## 2.1 Διαγνωστικά Κριτήρια Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου

Η διάγνωση του ΣΕΛ τίθεται με το συνδυασμό εργαστηριακών και κλινικών ευρημάτων. Συνήθως ξεκινάνε οι κλινικές εκδηλώσεις και στη συνέχεια γίνεται η διενέργεια του εργαστηριακού ελέγχου, αλλά η τελική επιβεβαίωση της νόσου να πραγματοποιείται με την ανεύρεση των αντισωμάτων που είναι ειδικά για τον ΣΕΛ. Το 1982 θεσπίστηκαν από το Αμερικανικό Κολλέγιο της Ρευματολογίας 11 διαγνωστικά κριτήρια για την ταξινόμηση του ΣΕΛ τα οποία αναθεωρήθηκαν το 1997. Τα κριτήρια ταξινόμησης δημιουργήθηκαν με πρωταρχικό στόχο την εύρεση και ομαδοποίηση των ασθενών για κλινικές μελέτες όμως αποτέλεσαν στη συνέχεια χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση στην κλινική πράξη.

Για την διάγνωση της νόσου με τη χρήση του 1997 ACR αναφέρεται ότι πρέπει να πληρούνται τα 4 από τα 11 κριτήρια, ωστόσο ο βασικός περιορισμός που παρουσίασε είναι η χαμηλή ευαισθησία 83% η οποία μειώνεται ακόμα περισσότερο στο 66% στην αρχή της ασθένειας, με αποτέλεσμα να αποκλείονται πιθανώς ασθενείς με πρόωρη ή περιορισμένη ασθένεια.<sup>21,22</sup>

Διαγνωστικά Κριτήρια 1997 ACR ΣΕΛ:

1. Οξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος( χαρακτηριστικό εξάνθημα σχήματος πεταλούδας στα ζυγωματικά)
2. Στοματικά έλκη
- 3.Φωτοευαισθησία
4. Αρθρίτιδα σε δύο ή περισσότερες αρθρώσεις
5. Τοπικό ή Εκτεταμένο δισκοειδές εξάνθημα
- 6.Νεφρική προσβολή
7. Περικαρδίτιδα- Πλευριτική συλλογή
- 8.Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)
9. Νευρολογικές διαταραχές α. Σπασμοί β. Ψύχωση
10. Αιματολογικές διαταραχές α. Αιμολυτική αναιμία β. Λεμφοπενία γ. Λευκοπενία δ. Θρομβοπενία
11. Ανοσολογικές διαταραχές α. anti-DNA β. anti-SM, γ. Θετικές δοκιμασίες για τη σύφιλη

Για το λόγο αυτό το 2012 παρουσιάστηκε από το Systemic Lupus International Collaboration Clinics ένα τροποποιημένο σύστημα ταξινόμησης βασισμένο σε 1400 περιστατικά. Το SLICC-12 σε σύγκριση με τα κριτήρια του ACR πρόσθεσε

περισσότερες δερματικές(οξύς, υποξύς, χρόνιος δερματικός λύκος) και νευρολογικές εκδηλώσεις(μονονευρίτιδα) στις ήδη υπάρχουσες ταυτόχρονα με την προσθήκη νέων ανοσολογικών διαταραχών( χαμηλό συμπλήρωμα C3/C4 ή CH50, Coombs χωρίς την παρουσία αιμολυτικής αναιμίας). Απαραίτητη προϋπόθεση είναι τουλάχιστον ενός κλινικού και ενός ανοσολογικού παράγοντα και δέχεται επιπλέον τη νεφρίτιδα του λύκου αποδεδειγμένη με βιοψία σε συνδυασμό με ανιχνεύσιμα ANA ή/και anti-dsDNA. Παρόλο που επιτυγχάνουν το στόχο να αυξήσουν την ευαισθησία στο 95% δείχνουν χαμηλότερη εξειδίκευση από τα κριτήρια του ACR.<sup>23</sup>

Σε μία νέα προσπάθεια αναθεώρησης των κριτηρίων, δημιουργήθηκε μία ομάδα ερευνητών μεταξύ των EULAR/ACR το 2019 που θέσπισε σαν κριτήριο ένταξης την ύπαρξη θετικού τίτλου ANA του ορού > 1:80 ακολουθούμενο από 7 κλινικές και 3 ανοσολογικές διαταραχές.

Η ευαισθησία και ειδικότητα των συγκεκριμένων κριτηρίων μετρήθηκαν στο 96.1% και 93.4% αντίστοιχα.<sup>24</sup>

## **2.2 Εργαστηριακή Διάγνωση**

### **I. Anti-dsDNA**

Η ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων έναντι των πυρηνικών συστατικών και των συστατικών της κυτταρικής μεμβράνης αποτελεί μία από τις κύριες ανοσολογικές ανωμαλίες στον ΣΕΛ. Οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις και η βλάβη οργάνων προκύπτουν από την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν αυτά τα αυτοαντισώματα. Στο 40-60% των ασθενών με ΣΕΛ, ανευρίσκονται αυτοαντισώματα κατά του δίκλωνου DNA.

Μπορούν να ανιχνευτούν ακόμη και 2 χρόνια πριν τη διάγνωση της κλινικής νόσου<sup>25</sup> όπως επίσης έχει εντοπιστεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ μίας ραγδαίας αύξησης των τίτλων των anti-dsDNA και μίας επακόλουθης έξαρσης της νόσου σε ένα χρονικό πλαίσιο 6 μηνών.<sup>26</sup>

Τα μοριακά χαρακτηριστικά τους παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια και ποικίλη σχέση όσο αφορά τη δραστηριότητα και τη σοβαρότητα της νόσου. Έχουν συνδεθεί με τη παθοφυσιολογία της νεφρίτιδας του λύκου, μια σημαντική αιτία νοσηρότητας

και θνησιμότητας στον ΣΕΛ.<sup>25</sup> Δεδομένης της υψηλής εξειδίκευσης τους στη νόσο, η παραγωγή και η ανίχνευση τους, τα κατατάσσει ως ένα από τα 11 κριτήρια ταξινόμησης που αναπτύχθηκαν από το Αμερικάνικο Κολλέγιο της Ρευματολογίας. Τα παθογόνα αντισώματα κατά του DNA έχουν τυπικά ισότοπο IgG αλλά και IgM. Στην κλινική πράξη όμως ανιχνεύονται τα IgG anti-dsDNA σε ασθενείς με υποψία για ΣΕΛ καθώς παρουσιάζουν μεγαλύτερη κλινική αξία.<sup>25</sup>

Οι τρέχουσες μεθοδολογίες για την ανίχνευση των anti-dsDNA περιλαμβάνουν:

- Την ραδιοανοσοδοκιμασία Farr, η οποία παρουσιάζει υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία ανίχνευσης, δίνοντας χρήσιμες πληροφορίες για την ενεργότητα της νόσου σε πρώιμο στάδιο και σε τυχόν υποτροπές. Πλέον, κλινικά δε συνηθίζεται η χρησιμοποίηση αυτής της τεχνικής λόγω των ραδιενεργών υλικών που απαιτούνται.
- Με τη μέθοδο CLIFT που περιλαμβάνει το σχηματισμό ενός εξαιρετικά ειδικού συνδυασμού αντισωμάτων anti-dsDNA χρησιμοποιώντας τον κινετοπλάστη του πρωτόζωου *Crithidia luciliae*. Αυτή η μέθοδος ανιχνεύει αποκλειστικά, μόνο anti-dsDNA. Ωστόσο, λόγω της φτωχότερης ευαισθησίας αυτής της μεθόδου σε σύγκριση με άλλες προσεγγίσεις, είναι ακατάλληλη η χρήση της ως τεστ προ συμπτωματικού ελέγχου.
- Η ανοσοενζυμική μέθοδος ELISA, είναι εύκολη στη χρήση και δεν απαιτεί χειριστές υψηλής εξειδίκευσης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, σταδιακά να έχει γίνει η πιο δημοφιλής τεχνική. Η ELISA ανιχνεύει αντισώματα ακόμα και αν υπάρχουν σε χαμηλή ποσότητα και αυτό το γεγονός την κατατάσσει σαν μέθοδο εκλογής για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και παρακολούθησης της εξέλιξης του ΣΕΛ. Σε ασθενείς που βρίσκονται υπό ανοσοκαταστολή λόγω θεραπείας τα αντισώματα συχνά δεν μπορούν να ανιχνευτούν. Το μοναδικό πρόβλημα αυτής της μεθόδου είναι ότι συχνά μπορεί να παρουσιάσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

## **II. Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)**

Το 97% των ατόμων με λύκο εμφανίζουν αντιπυρηνικά αντισώματα στο αίμα τους. Τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), που συχνά αναφέρονται ως αντιπυρηνικοί παράγοντες (ANF), είναι ανεπιθύμητα μόρια που συνδέονται και καταστρέφουν συγκεκριμένες πυρηνικές δομές. Η παρουσία ANAs είναι ένα κριτήριο για τη νόσο, αλλά το εύρημα αυτό δεν είναι παθογνωμικό, διότι είναι μη ειδικά αντισώματα και μπορούν να ανευρεθούν και σε υγιή άτομα (1-4%) ή και σε έναν μεγάλο αριθμό άλλων αυτό-άνοσων καταστάσεων. Εάν υπάρχει θετικότητα των ANA, θα πρέπει να συνεχιστεί ο έλεγχος με άλλα πιο ειδικά αντισώματα όπως τα anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB και τη ριβονουκλεο-πρωτεΐνη U1 (RNP). (1) Ένας θετικός τίτλος ANA ορίζεται ως 1:80 ή μεγαλύτερος.<sup>27</sup>

Η διάγνωση του ΣΕΛ είναι ασυνήθιστη αλλά όχι αδύνατη εάν πολλαπλές εξετάσεις ANA είναι σταθερά αρνητικές. Η βαρύτητα της νόσου δεν σχετίζεται με το ποσοστό θετικότητας των ANA. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές για τη μέτρηση τους, εκείνη που χρησιμοποιείται συχνότερα στην καθημερινή κλινική πράξη είναι η τεχνική του έμμεσου ανοσοφθορισμού FANA.

Φθορίζουσα βαφή συνδέεται με αντισώματα κατά τη διάρκεια της δοκιμής, όπου γίνονται ορατά διάφορα μοτίβα: ομοιογενές, περιφερικό, σπικτικό, πυρηνισκικό, κεντρομεριδιακό, διάχυτο.

Στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο κυρίως απαντάται ο πυρηνισκικός τύπος.

### **III. Anti-Sm αντισώματα**

Τα αντισώματα anti-Sm βρίσκονται κυρίως μόνο σε ασθενείς με ΣΕΛ. Αν και η ευαισθησία τους δεν είναι τόσο υψηλή, αφού μπορούν να ανιχνευθούν μόνο στο 25-30%, η εξειδίκευσή τους κατά του αντιγόνου Smith (Sm) είναι ιδιαίτερα υψηλή, καθιστώντας τα τεστ για την ανίχνευση τους χρήσιμα για την επιβεβαίωση της ασθένειας.<sup>28</sup> Είναι γνωστό επίσης ότι εμφανίζονται συχνά σε συνδυασμό με αυτό-αντισώματα έναντι άλλων αντιγόνων. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του IgG anti-Sm και της δραστηριότητας της νόσου του λύκου, κάνοντας την μία χρήσιμη μεταβλητή στην παρακολούθηση και πρόβλεψη κάποιας έξαρσης της νόσου. Δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες αναφέρουν ότι τα αντισώματα αυτά σχετίζονται με

πολλαπλές από τις εκδηλώσεις της νόσου όπως νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, αιματολογικά φαινόμενα (αγγειίτιδες, αιμολυτική αναιμία) και εξαιρετικά συχνά με την νεφρική προσβολή.<sup>29</sup>

Υπάρχουν διάφορες τεχνικές που έχουν την ικανότητα να τα ανιχνεύσουν με επιτυχία.

Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για τον εντοπισμό των anti-Sm αντισωμάτων είναι η ανοσοκατακρήμνιση με τη χρήση ραδιενεργού ανοσοπροσδιορισμού (RIA). Στην καθημερινή κλινική πράξη χρησιμοποιούνται συχνότερα και άλλες τεχνικές όπως η ELISA, ALBIA, LIA, CLIA, FEIA.<sup>30</sup>

#### **IV. C3/C4 Συμπλήρωμα**

Τα επίπεδα του συμπληρώματος ορού φαίνεται ότι ανήκουν στις χρήσιμες εργαστηριακές εξετάσεις καθώς μπορούν να περιγράψουν τη δραστηριότητα της νόσου, την πρόβλεψη έξαρσης της νόσου και ειδικότερα στην περίπτωση νεφρίτιδας του λύκου. Τα επίμονα χαμηλά επίπεδα των c3/c4 στον ορό σχετίζονται με αυξημένη δραστηριότητα της νόσου.<sup>31-32</sup>

#### **2.3 Γενικά Συμπτώματα**

Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν γενικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένου τη καταβολή δυνάμεων/εξάντληση, λεμφαδενοπάθεια, απώλεια βάρους και πυρετό σε κάποια χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της νόσου.

Η κόπωση εμφανίζεται στο 80-100% των ασθενών και υπάρχει συσχέτιση με την ενεργότητα ή με τις εξάρσεις της νόσου.

Ο πυρετός αναφέρεται σε πάνω από το 50% των ασθενών με ΣΕΛ. Μπορεί να οφείλεται σε κάποια λοίμωξη σε συνθήκες ανοσοκαταστολής λόγω υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών ή να σχετίζεται με τη παθοφυσιολογία της νόσου και της παραγωγής πυρετογόνων (IL-6, TNF-α, IFN-α).

Αλλαγές στο σωματικό βάρος παρατηρούνται επίσης και σχετίζονται με τη νόσο και τη θεραπεία της. Η ακούσια απώλεια βάρους συμβαίνει συχνά πριν την επιβεβαίωση της διάγνωσης, όμως μπορεί να είναι και παρενέργεια των χορηγούμενων φαρμάκων

μειώνοντας σημαντικά την όρεξη. Η όποια αύξηση του βάρους σχετίζεται με το νεφρωσικό σύνδρομο και την κατακράτηση άλατος και νερού.<sup>33</sup>

## **2.4 Δερματικές Εκδηλώσεις**

Η δερματική προσβολή αποτελεί ένα από τα πιο γνωστά και αναγνωρισμένα κλινικά χαρακτηριστικά και επηρεάζει περισσότερο από το 80% των ασθενών με λύκο.

Το κλασικό εξάνθημα “δίκην πεταλούδας” το οποίο εμφανίζεται στην περιοχή των ζυγωματικών είναι σύνηθες και παρουσιάζεται περίπου στο 50% των ασθενών με ΣΕΛ. Ορίζεται ως σταθερό ερύθημα, ανυψωμένο είτε επίπεδο, πάνω από τις παρειές και στη ράχη της μύτης, που τείνει να αφήνει άθικτες τις ρινοχειλικές πτυχές. Πολλές φορές δημιουργεί προβλήματα στη διαφορική διάγνωση, κυρίως έναντι της δερματομυοσίτιδας και της ροδόχρου ακμής.<sup>34</sup>

Ο πιο διαδεδομένος τύπος χρόνιου δερματικού ερυθηματώδους λύκου είναι ο δισκοειδής ερυθηματώδης λύκος ή αλλιώς χρόνιος δισκοειδής λύκος (20%). Το δισκοειδές εξάνθημα χαρακτηρίζεται από ερυθηματώδεις πλάκες που εξαπλώνονται σε εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές, προς την περιφέρεια καταλείποντας κεντρικές περιοχές με ατροφία και μπορεί να βρεθεί εντοπισμένο στην περιοχή της κεφαλής, του λαιμού, στην εξωτερική επιφάνεια του ωτός ή να είναι εκτεταμένο στο υπόλοιπο κορμί. Όταν επηρεάζει το τριχωτό της κεφαλής, επουλώνεται αφήνοντας ουλές που συνδέονται με μόνιμη αλωπεκία. Οι ασθενείς με χρόνια δισκοειδή λύκο έχουν 5% πιθανότητα να αναπτύξουν συστηματικό ερυθηματώδη λύκο κατά τη διάρκεια της ζωής τους.

Ο υποξύς δερματικός λύκος εμφανίζεται σε περίπου 10% των ασθενών με ΣΕΛ. Τυπικά, οι βλάβες που είναι ενδεικτικές αυτής της πάθησης εμφανίζονται ως δακτυλιοειδείς ή κηλίδες που παρομοιάζουν με αυτές της ψωρίασης με εφελκιδώδη όρια σε περιοχές εκτεθειμένες στον ήλιο όπως στο θώρακα, στη ράχη και σπανίως στα κάτω άκρα, μη προκαλώντας ουλές και φαγούρα. Σε πολλές περιπτώσεις οι βλάβες αυτές αψηφούν τη θεραπεία με στεροειδείς κρέμες και ανθελonoσιακά φάρμακα και τα άτομα αυτά θα πρέπει να φοράνε αντιηλιακό και προστατευτικό ρουχισμό που θα αποτρέπει την έκθεση τους στον ήλιο, που θα μπορούσε να προκαλέσει το σχηματισμό περισσότερων αλλοιώσεων.<sup>35</sup>

Άλλες δερματικές εκδηλώσεις της νόσου που έχουν καταγραφεί είναι η δικτυωτή πελίωση μία αγγειακή ανωμαλία χαρακτηριζόμενη από πορφυροειδή αποχρωματισμό του δέρματος, που είναι περισσότερο αισθητό στα άκρα και συχνά ενισχύεται από την έκθεση σε χαμηλές θερμοκρασίες. Αν και η παρουσία της δικτυωτής πελίωσης δεν είναι ανησυχητική στις πλείστες των περιπτώσεων, μπορεί να συνδεθεί με θρομβωτικές διεργασίες στα πλαίσια του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.

Ακόμα μία διαταραχή γνωστή ως φαινόμενο Raynaud, το οποίο προκαλεί συστολή των αρτηριών που τροφοδοτούν τα δάκτυλα των χεριών-ποδιών, επηρεάζει περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με λύκο.<sup>36</sup>

## **2.5 Μυοσκελετικές εκδηλώσεις**

Σε κάποιο σημείο κατά τη διάρκεια της ασθένειας, το 80-90% των ασθενών εμφανίζουν μυοσκελετικά συμπτώματα, τα οποία μπορεί να ποικίλλουν από μικρές αρθραλγίες έως παραμορφωτική αρθρίτιδα.<sup>37</sup>

Οι αρθραλγίες συνήθως προηγούνται, πολλές φορές και χρόνια πριν την πλήρη έκφραση της νόσου.

Αν και οποιαδήποτε άρθρωση μπορεί να προσβληθεί, η αρθρίτιδα του λύκου επηρεάζει κυρίως τις μικροσκοπικές αρθρώσεις στα χέρια, τα γόνατα και τους καρπούς. Χαρακτηρίζεται σαν μία μη διαβρωτική, συμμετρική φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα. Η αρθροπάθεια Jaccoud, παρατηρείται σε μία υπομονάδα ασθενών με συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο, η οποία μοιάζει με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, προκαλείται από χαλάρωση των συνδέσμων και της αρθρικής κάψας και έχει σαν αποτέλεσμα επίμονες παραμορφωτικές, μη διαβρωτικές ανωμαλίες των χεριών, όπως ωλένια απόκλιση και υπεξάρθρωμα των μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων.<sup>38</sup> Υπάρχει ένα ποσοστό ασθενών λιγότερο από 10% που αναπτύσσουν φλεγμονώδη μυοπάθεια, η οποία εκδηλώνεται κατά 50% με μυαλγίες και έχει ιστολογικά χαρακτηριστικά συγκρίσιμα με την πολυμυοσίτιδα αλλά λιγότερο έντονα.

## **2.6 Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις**

Η διάγνωση του ΣΕΛ μπορεί να προηγείται , να εμφανίζεται ταυτόχρονα ή να ακολουθεί τις νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις. Η πλειονότητα των επεισοδίων, ωστόσο, λαμβάνουν χώρα λίγο μετά τη διάγνωση και συνοδεύονται και από παράλληλη δραστηριότητα της νόσου.

Το 30-40% ατόμων με ΣΕΛ εμφανίζουν νευροψυχιατρικά συμπτώματα που συνδέονται με την πάθηση, συχνά κατά τη στιγμή της έναρξης της νόσου ή εντός των 2 πρώτων ετών μετά τη διάγνωση. Μέχρι στιγμής, κανένας βιοδείκτης ή διαγνωστική εξέταση δεν είναι αρκετά συγκεκριμένοι για να συνδέσουν τη νευρολογική διάγνωση με τον ΣΕΛ. Η πλήρης εξάλειψη άλλων αιτιών είναι σχεδόν πάντα απαραίτητη για τη διάγνωση. Για τον αποκλεισμό δευτερογενών αιτιών νευροψυχιατρικών επεισοδίων, η αρχική διαγνωστική αξιολόγηση θα πρέπει να είναι πανομοιότυπη με αυτή των ασθενών χωρίς ΣΕΛ. Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί την καλύτερη τεχνική απεικόνισης για τον εντοπισμό ανωμαλιών και της σπονδυλικής στήλης. Η κατάσταση αυτή μπορεί να παρουσιαστεί με κλινικούς φαινότυπους που ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό, όπως με κεφαλαλγίες, ημικρανίες, ήπια διαταραχή αντίληψης και περιφερική νευροπάθεια. Τα συμπτώματα μπορεί επίσης να προκληθούν δευτερογενώς σαν αποτέλεσμα άλλων αιτιών του ΣΕΛ, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων του κεντρικού νευρικού συστήματος, μεταβολικές διαταραχές και φαρμακευτικές αντιδράσεις.

Πολυάριθμοι ανασολογικοί τελεστές, όπως οι κυτοκίνες, η κυτταρική φλεγμονή και τα αντιδραστικά στον εγκέφαλο αυτοαντισώματα, έχουν εμπλακεί στην παθογένεση των συμπτωμάτων.<sup>39</sup>

Συμπτώματα όπως η ψύχωση, οπτικά σκοτώματα, η νευροπάθεια των κρανιακών νεύρων, η εγκάρσια μυελίτιδα και κυρίως η άσηπτη μηνιγγίτιδα είναι εξαιρετικά σπάνια.

Οι αγγειακές διαταραχές του εγκεφάλου και οι επιληπτικές κρίσεις ανευρίσκονται στο 5-15 % των ασθενών αυτών.

## **2.7 Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις**

Οποιοδήποτε στρώμα της καρδιάς, όπως το περικάρδιο, το μυοκάρδιο, το ενδοκάρδιο, ακόμη και οι στεφανιαίες αρτηρίες, μπορούν να επηρεαστούν και αυτό γίνεται στο 50% των ασθενών.<sup>40</sup>

Το πιο συχνό καρδιακό σύμπτωμα είναι η περικαρδίτιδα με εξιδρωματικές περικαρδιακές συλλογές, σε ποσοστό 35%. Τα αντισώματα Anti-Ro/SSA συνδέονται με μυοκαρδίτιδα, η οποία είναι μια ασυνήθιστη κατάσταση. Για να αποκλειστεί η μυοκαρδιοπάθεια που σχετίζεται με την χρήση της υδροξυχλωροκίνης, υπάρχει η περίπτωση να απαιτηθεί βιοψία του ενδομυοκαρδίου.

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο σχετίζεται με βαλβιδικές ανωμαλίες, ιδιαίτερα με την ενδοκαρδίτιδα Libman-Sacks που αφορά τη μιτροειδή βαλβίδα και αυτές οι ανωμαλίες είναι περισσότερο συχνές.

Οι ασθενείς με ΣΕΛ διατρέχουν ιδιαίτερα μεγάλο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο λόγω της στεφανιαίας αγγειίτιδας ή της εκτεταμένης αθηροσκλήρωσης. Η καρδιαγγειακή συμμετοχή αυτής της ασθένειας, η οποία προκαλείται από συστηματική φλεγμονή, είναι μία από τις κύριες αιτίες θανάτου.

Ο ΣΕΛ θεωρείται ως ένας αυτόνομος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης και διαπιστώνεται στο 28-40%.<sup>40</sup>

Αποτελέσματα ερευνών έχουν δείξει ότι οι ασθενείς ΣΕΛ μπορεί να εμφανίσουν καρδιακή προσβολή 10 χρόνια νεότερα από ότι στον γενικό πληθυσμό και σε σύγκριση με τους ασθενείς με διαβήτη έχουν υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας μετά την πρώτη καρδιακή προσβολή.

## **2.8 Νεφρική Προσβολή**

Μία πολύ γνωστή και συχνή επιπλοκή του ΣΕΛ είναι η νεφρίτιδα του λύκου η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε έως και 75% των ασθενών, αποτελώντας σημαντική αιτία τελικού σταδίου νεφρικής νόσου. Συνήθως, εμφανίζεται εντός της 5ετίας από τη διάγνωση του ΣΕΛ.

Ένδειξη ενεργού νεφρικής προσβολής στοιχειοθετεί η παρουσία λευκοματουρίας μεγαλύτερης από 0.5 g/ημέρα με ή χωρίς αύξηση της κρεατινίνης ορού.

Σε κάθε κλινική εκτίμηση, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε εξέταση:

1. ούρων (μικροσκοπική αιματουρία ,ερυθρών αιμοσφαιρίων)
2. ελέγχου του επιπέδου λευκοματουρίας
3. ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης eGFR
4. αναλογία λευκωματίνης/ κρεατινίνης ούρων uACR
5. αναλογία πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων uPCR

για πιθανή ανάδειξη στοιχείων ενδεικτικών της νεφρικής προσβολής και έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Ο καθορισμός του τύπου και της έκτασης της νεφρικής βλάβης γίνεται με τη βιοψία νεφρού, με την εγκυμοσύνη να μην αποτελεί αντένδειξη για την απαιτούμενη βιοψία.<sup>41</sup>

Η θεραπεία συνήθως βασίζεται σε χορήγηση ισχυρής βραχυπρόθεσμης ανοσοκατασταλτικής αγωγής με μέγιστη διάρκεια από 3-6 μήνες, ακολουθούμενη από μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης, προκειμένου να αποτραπούν οι εξάρσεις και η εξέλιξη της νόσου.

Η εγκυμοσύνη που σχετίζεται με τον λύκο, ιδιαίτερα με τη νεφρίτιδα του λύκου, συνοδεύεται συχνά από ανησυχίες τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό η φροντίδα να ξεκινά πριν από τη σύλληψη για να επιτρέψει τον προσεκτικό σχεδιασμό, την βελτιστοποίηση του ιατρικού σχήματος, τη διακοπή εμβρυοτοξικών ουσιών και τη θεραπεία της ενεργής νόσου.

Τα αποτελέσματα της ιστοπαθολογικής έρευνας είναι πολύ χρήσιμα για την παροχή συμβουλών σχετικά με τη συνέχιση ή τη διακοπή της εγκυμοσύνης και τη σύσταση συγκεκριμένων τρόπων θεραπείας.

Οι εγκυμοσύνες έχουν συνήθως θετικά αποτελέσματα εάν η σύλληψη συμβεί μετά από τουλάχιστον 6 μήνες ή κατά προτίμηση μετά από 12-18 μήνες ύφεσης της νόσου.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 3.1 Εγκυμοσύνη και Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Όπως αναφέραμε ο ΣΕΛ έχει μία γυναικεία προδιάθεση. Περίπου 1,5 εκατομμύρια Αμερικανοί πάσχουν από αυτήν την ασθένεια και το 90% από αυτόν τον πληθυσμό αφορά γυναίκες. Ο ΣΕΛ μπορεί να επηρεάσει την εγκυμοσύνη σε οποιοδήποτε στάδιο και είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας δυσμενών εκβάσεων της εγκυμοσύνης και κάθε εγκυμοσύνη με ΣΕΛ θεωρείται υψηλού κινδύνου που απαιτεί στενή ιατρική παρακολούθηση.

Η απόφαση για να μείνει μια γυναίκα έγκυος θα πρέπει να λαμβάνεται με τη σύμφωνη γνώμη του γιατρού που την επιβλέπει διότι θα πρέπει να βρίσκεται σε πλήρη ύφεση η ασθένεια της και αν γίνεται λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων θα πρέπει να διακόπτεται για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα.

### 3.2 Γονιμότητα και ΣΕΛ- Μέθοδοι αντισύλληψης

Συνήθως η γονιμότητα των γυναικών με τη νόσο βρίσκεται στα ίδια περίπου επίπεδα με αυτή του γενικού πληθυσμού.

Παρόλο που πλέον οι ασθενείς μας δεν αποθαρρύνονται για την επίτευξη της εγκυμοσύνης καθώς επωφελούνται από τις νεότερες διαγνωστικές μεθόδους και τα νεότερα θεραπευτικά σχήματα, υπάρχει ένα ποσοστό γυναικών με λύκο που έχουν τεκνοποιήσει λιγότερες φορές από το επιθυμητό.<sup>42</sup>

Εντούτοις, πολλαπλές μεταβλητές, οι οποίες μπορούν να δρουν χωριστά είτε συνδυαστικά συμβάλουν στη στειρότητα/υπογονιμότητα όπως:

- i) Ασθενείς με ΣΕΛ σε μεγαλύτερη ηλικία σε σύγκριση με υγιή πληθυσμό,
- ii) Σχετιζόμενη με τη νόσο υπογονιμότητα
- iii) Στειρότητα λόγω θεραπείας με γοναδοτοξικά φάρμακα
- iv) Ψυχολογικές μεταβλητές οι οποίες σχετίζονται με την ασθένεια

Παρατηρείται επίσης υπογονιμότητα σε ασθενείς με ενεργή νόσο προκαλώντας ανωοθυλακιωρρηξία, σε ασθενείς με αναπτυγμένη και χρόνια νεφρική νόσο όπου

απαιτείται τακτική αιμοκάθαρση και σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη (Endoxan) διότι έχει αποδειχθεί ότι δυνητικά μπορεί να βλάψει το έμβρυο.

### **Μέθοδοι Αντισύλληψης**

Παρά τους κινδύνους μίας απροσδόκητης εγκυμοσύνης στο πλαίσιο του ΣΕΛ, ένα μεγάλο ποσοστό γυναικών δεν χρησιμοποιεί με συνέπεια και αποτελεσματικά τις μεθόδους αντισύλληψης.

Ασθενείς με θετικά aPL αντισώματα ή με ιστορικό θρομβοεμβολισμού θα πρέπει να αποφεύγουν αντισυλληπτικά δισκία που περιέχουν οιστρογόνα καθώς έχουν κατηγορηθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν φαρμακευτικό λύκο (drug-induced lupus), να αυξήσουν περισσότερο το ρίσκο κάποιου επεισοδίου φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης και τέλος συντελούν στην έξαρση της νόσου όπως έχει προαναφερθεί.<sup>43</sup> Αντίθετα, τα αντισυλληπτικά δισκία τα οποία περιέχουν προγεστερόνη είναι συνήθως ασφαλή για την ασθενή αλλά θα πρέπει να χορηγούνται με συχνή παρακολούθηση λόγω πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών (μηνορραγία, ήπια υπέρταση).

Με τη σειρά τους οι ενδομήτριες συσκευές (IUDS) έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές και ασφαλείς και χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα σε γυναίκες που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες καθώς φαίνεται ότι δεν αυξάνουν το ρίσκο λοιμώξεων. Πιθανές παρενέργειες της μεθόδου αποτελούν: η εκδήλωση συχνότερων αιμορραγιών και για το λόγο αυτό αποφεύγεται η χρήση της σε γυναίκες με σοβαρή θρομβοπενία και η εμφάνιση ενδομητρίτιδας πιθανότατα λόγω της χρήσης στεροειδών φαρμάκων.<sup>43,44</sup>

Το σχετικά νέο εμφύτευμα προγεστίνης δεν έχει μελετηθεί ακόμα επαρκώς στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Τέλος, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και οι μέθοδοι φραγμού όπως τα προφυλακτικά που αν και παρουσιάζουν ελαττωμένη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τις υπόλοιπες μεθόδους καθώς υπάρχει ένα ποσοστό 15-20% μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης, ωστόσο παραμένει η μοναδική προστασία κατά των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων.

### 3.3 Εισαγωγή της Εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) σε ασθενείς με Λύκο

Η χρήση της εξωσωματικής γονιμοποίησης έχει δώσει σε πολλούς ανθρώπους την ευκαιρία να συλλάβουν με επιτυχία και ασφάλεια. Όταν η υπογονιμότητα δυσκολεύει την εγκυμοσύνη, πολλοί ασθενείς στρέφονται στην επιλογή της IVF. Συνολικά, οι ασθενείς με λύκο που χρησιμοποιούν αυτή τη τεχνική έχουν ποσοστά εγκυμοσύνης 28% και ποσοστά ζώντων γεννήσεων 85% παρόμοια δηλαδή με αυτά του γενικού πληθυσμού.

Η εξωσωματική γονιμοποίηση συνήθως είναι μια επιτυχής και ακίνδυνη διαδικασία, αλλά σε ορισμένες υποομάδες με λύκο και επιπρόσθετα ιατρικά προβλήματα όπως το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, μπορεί να παρουσιάσει επιπλοκές. Οι κίνδυνοι συνδέονται κυρίως με την ορμονοθεραπεία που χρησιμοποιείται στην διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης, που μπορούν να αυξήσουν τις ανωμαλίες στην πήξη του αίματος με δημιουργία θρομβώσεων, να αυξηθεί το ρίσκο των εξάρσεων της νόσου, όπως και να προκληθεί το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών λόγω των υψηλών τιμών των οιστρογόνων.<sup>45</sup>

Όσες γυναίκες επιλέξουν να ακολουθήσουν την εξωσωματική γονιμοποίηση θα λαμβάνουν συμβουλές και τακτική παρακολούθηση από τον ιατρό τους καθώς οι περισσότεροι κίνδυνοι μπορούν να αποφευχθούν και να αντιμετωπιστούν.

Η εξωσωματική γονιμοποίηση λειτουργεί καλύτερα στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Διατηρώντας χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας του λύκου για 6-12 μήνες πριν την έναρξη των θεραπειών IVF
- Ύστερα από αυστηρή τήρηση των πλάνων θεραπείας κατά του λύκου
- Πρεδνιζολόνη <10 mg/day
- Απουσία νεφρικής συμμετοχής της νόσου
- Απουσία πνευμονικών και καρδιακών καταστάσεων όπως η υπέρταση

Συμπερασματικά, η εξωσωματική γονιμοποίηση αποτελεί ένα σχετικά επιτυχημένο και ασφαλές μέσο για γυναίκες που πάσχουν από τη ασθένεια του λύκου και αγωνίζονται για να τεκνοποιήσουν.

### **3.4 Μητρική ανοχή στο έμβρυο σε φυσιολογική εγκυμοσύνη**

Κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης υπάρχουν διάφορα ανοσολογικά μόρια που συμμετέχουν στην καθιέρωση μίας ειδικής μητρικής ανοχής προς το ημι-αλλογενές έμβρυο.

Ενεργοποιούνται μητρικοί ανοσολογικοί παράγοντες που εμπλέκονται στη ρύθμιση της προσαρμοστικής ανοσίας όπως το T βοηθητικό κύτταρο (Th) , το ρυθμιστικό T κύτταρο (Treg) , το κυτταροτοξικό T (Tc) , τα B λεμφοκύτταρα και κάθε ένα από αυτά έχουν σημαντικό και διακριτό ρόλο στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη.

Προκειμένου να δημιουργηθεί ανοσολογική ανοχή της μητέρας σε ένα ημι-αλλογενές έμβρυο που εκφράζει τόσο μητρικά όσο και πατρικά αντιγόνα, η έγκυος κατάσταση χαρακτηρίζεται από ορμονικό έλεγχο τόσο της έμφυτης όσο και της προσαρμοστικής ανοσίας. Η ποσότητα των CD4+/CD25+ ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs) αυξάνεται κατά τη διάρκεια μίας υγιούς εγκυμοσύνης.<sup>46</sup> Αυτά τα κύτταρα υποστηρίζουν την εμβρυϊκή ανοχή και έχουν ισχυρή ανοσοκατασταλτική δράση. Η μητρική ανοσολογική ανοχή του εμβρύου επιτυγχάνεται με τη σχετική μείωση της ανοσίας που προκαλείται από Th1 κύτταρα.<sup>47</sup>

Ακόμα ένα χαρακτηριστικό υγιούς εγκυμοσύνης είναι η μετάβαση των υποπληθυσμών των T βοηθητικών κυττάρων από Th1 σε Th2. Σε αυτό το χαρακτηριστικό βοηθάνε τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης που προάγουν την μεσολαβούμενη από Th2 απάντηση, διεγείροντας την έκκριση IL-4, IL-10, TFG-β και IFN-γ, ελαττώνοντας ταυτόχρονα την παραγωγή TNF-α και τη δραστηριότητα των Th1 και Th17. Παράλληλα, αναφέρεται ότι μπλοκάρεται ο πολλαπλασιασμός των B κυττάρων ιδιαίτερα στο τρίτο τρίμηνο της κύησης.

### 3.5 Εγκυμοσύνη ΣΕΛ vs Φυσιολογική εγκυμοσύνη

Έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με ερυθματώδη λύκο έχουν διαφορετικά επίπεδα στεροειδών ορμονών κατά τη διάρκεια της κύησης σε σχέση με τις υγιείς γυναίκες. Μελέτες έδειξαν, ότι κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ΣΕΛ τα επίπεδα των οιστρογόνων και προγεστερόνης παρουσιάζονται πιο χαμηλά του φυσιολογικού. Η αδυναμία δημιουργίας μεγάλων συγκεντρώσεων αυτών των ορμονών θα μπορούσε να αποδοθεί σε πλακουντιακή ανεπάρκεια, η οποία με τη σειρά της έχει ενοχοποιηθεί με μεγαλύτερα ποσοστά απώλειας εμβρύων.<sup>48</sup>

Στην περιφερική κυκλοφορία εγκύων με ΣΕΛ, έχουν παρατηρηθεί αλλοιωμένα επίπεδα ορισμένων κυτταροκινών που εμπλέκονται στη χυμική ανοσοαπόκριση. Συγκεκριμένα, στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, τα επίπεδα της IL-6 στον ορό, η οποία είναι μια κυτταροκίνη απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία των T-helper και B λεμφοκυττάρων, είναι πολύ χαμηλότερα από τα αναμενόμενα. Σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό, βρέθηκε ότι ασθενείς με λύκο αναπτύσσουν υψηλότερα επίπεδα της IL-10 πριν τη σύλληψη, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό. Η υπερπαραγωγή αυτή της IL-10 διεγείρει συνεχώς τα B κύτταρα με τη σειρά της, έχοντας αρνητικό αντίκτυπο.

Μία από τις πιο σημαντικές αλλαγές στην ανοσολογική απόκριση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ του Th1:Th2, με ελαφρά μετατόπιση σε ανοσία τύπου Th2 που είναι αναγκαία για τη διατήρηση της εγκυμοσύνης. Αφ' ετέρου, γνωρίζουμε ότι ο ΣΕΛ είναι μία νόσος που προκαλείται από Th2 αλλαγές, οπότε η επικράτηση του συγκεκριμένου προφίλ ανοσίας έχει τη δυνατότητα να πυροδοτήσει την έναρξη της ασθένειας ή/και να αυξήσει τον κίνδυνο εξάρσεων κατά τη διάρκεια της κύησης.

Αρνητική επίδραση στην εγκυμοσύνη φαίνεται να έχει η σημαντική μείωση των κυττάρων Treg, που εκτός από τα λιγότερα κύτταρα, έρευνες δείχνουν να έχουν επίσης μειωμένη λειτουργία όπως μειωμένη ικανότητα μετανάστευσης. Ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου ή την χρήση θεραπείας η μείωση στον αριθμό των Treg ήταν εμφανής. Τα κύτταρα Treg είναι ζωτικής σημασίας σε όλα τα πρώτα στάδια της

εγκυμοσύνης και έχουν επιπτώσεις στην ανοσολογική ανοχή και αυτός είναι ένας κύριος λόγος που οι έγκυες εμφανίζουν δυσκολίες κατά την κύηση.

Αντίθετα με τη μείωση των Treg κυττάρων παρατηρείται αύξηση των τιμών της IL-17 και άλλων κυτοκινών της ομάδας των Th1.

Επιδημιολογικά η εγκυμοσύνη μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερα ποσοστά εξάρσεων της νόσου με 25-65% να εμφανίζονται πιο συχνά στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Επίσης, το ποσοστό των αποβολών αυξάνεται από το 10-15% του γενικού πληθυσμού στο 20-25% στις περιπτώσεις με ΣΕΛ.

Οι πιο συχνές μαιευτικές, μητρικές και εμβρυικές επιπλοκές είναι:

1. Μητρικός θάνατος
2. Αποβολή
3. Πρόωρος τοκετός
4. Πρόωρη ρήξη μεμβρανών
5. Προεκλαμψία
6. Εκλαμψία
7. Περιορισμός ενδομήτριας ανάπτυξης
8. Λοιμώξεις
9. Χαμηλά αιμοπετάλια και μετάγγιση αίματος
10. Καισαρική τομή (Απρογραμματίστη)
11. Νεογνικός Λύκος

Ο πρόωρος τοκετός πριν τις 37 εβδομάδες κύησης κυμαίνεται στο 20-54% των περιπτώσεων καθιστώντας τον το πιο κοινό μαιευτικό πρόβλημα σε αυτήν την κατηγορία του πληθυσμού.

Στις αιτίες πρόκλησης του πρόωρου τοκετού συγκαταλέγονται οι ενέργειες του μαιευτήρα έτσι ώστε να διασφαλιστεί η προστασία της ζωής της μητέρας και του εμβρύου και η αυτόματη πρόωρη ρήξη των υμένων.

Η απώλεια του εμβρύου παραμένει ένα σοβαρό μαιευτικό πρόβλημα αν και τα τελευταία χρόνια έχουν μειωθεί σημαντικά τα ποσοστά θνησιμότητας.

Ο κίνδυνος σήψης αυξάνεται κατά 20 φορές σε έγκυες με ΣΕΛ και ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου ή/και φλεβοθρόμβωσης αυξάνεται κατά 8 φορές.

Παράλληλα, σε ποσοστό 30% οι γυναίκες αυτές γεννούν με καισαρική τομή, τις περισσότερες φορές απρογραμματίστη λόγω επιπλοκών.

## 4.1 Θεραπεία

Τα καλύτερα μητρικά και εμβryo-νεογνικά αποτελέσματα επιτυγχάνονται μετά από συντονισμένη διεπιστημονική προσέγγιση. Η ομάδα θεραπείας σε ασθενείς με ΣΕΛ μπορεί να αποτελείται από μαιευτήρα γυναικολόγο, ρευματολόγο, νεφρολόγο, νεογνολόγο και εξειδικευμένη μαία.

Οι θεραπείες που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο περιλαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά, αντιφλεγμονώδη, αντιπηκτικά φάρμακα και βιολογικούς παράγοντες.

Δεδομένου ότι η πλειονότητα αυτών των φαρμάκων που λαμβάνουν οι ασθενείς μπορεί να έχουν τερατογόνο επίδραση στο έμβryo, καταλαβαίνουμε ότι είναι ζωτικής σημασίας η προσαρμογή της θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά το σχεδιασμό αυτής.

Η πενταετής επιβίωση έχει αυξηθεί από το 50% που βρίσκονταν στις αρχές της δεκαετίας του 50' στο 90 %, ωστόσο πολλές πτυχές της διαχείρισης των ενδείξεων και των συμπτωμάτων της νόσου απέχουν πολύ ακόμη από το βέλτιστο.

Οι καθυστερημένες αποφάσεις για την θεραπεία είναι ένα συνηθισμένο φαινόμενο στον ΣΕΛ λόγω της ποικίλης και μη ειδικής παρουσίας των συμπτωμάτων και της έλλειψης ευαίσθητων βιοδεικτών που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην ευκολότερη και γρηγορότερη διάγνωση. Επιπλέον, μέχρι σήμερα οι τρέχουσες θεραπείες βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στα κορτικοστεροειδή , παρόλο που η χρόνια χρήση τους σχετίζονται με βλάβες οργάνων και οι βλάβες αυτές τείνουν να συσσωρεύονται με την πάροδο του χρόνου.

## 4.2 NSAIDS

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορούν να έχουν βλαπτικές επιδράσεις στη γονιμότητα αν και ο κίνδυνος παραμένει χαμηλός.

Η χρήση τους είναι συχνή σε ασθενείς με ρευματική νόσο, και λαμβάνονται κατά κύριο λόγο σε καταστάσεις ήπιας έξαρσης, μυαλγίας, αρθραλγίας καθώς προσφέρουν αναλγητικές, αντιπυρετικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις.<sup>49,50</sup>

Γενικότερα στην αρχή της εγκυμοσύνης η χορήγηση τους δεν έχει συνδυαστεί με κάποιο σοβαρό πρόβλημα (μέχρι την 20<sup>η</sup> εβδομάδα), αλλά η συνέχιση τους προς το τέλος της εγκυμοσύνης και ειδικότερα στο τελευταίο τρίμηνο (μετά την 32<sup>η</sup> εβδομάδα) μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές, οι οποίες μπορεί να είναι θανατηφόρες για το έμβρυο όπως στένωση του εμβρυικού αρτηριακού πόρου, εμβρυική πνευμονική υπέρταση και εμβρυική νεφρική ανεπάρκεια. Λόγω της ικανότητας τους να διαπερνάνε τον πλακούντα μπορούν ακόμη επηρεάσουν τη φυσιολογική δράση των αιμοπεταλίων και να προκαλέσουν εγκεφαλικές αιμορραγίες στο έμβρυο.<sup>49,50</sup> Μπορούν να ξαναχρησιμοποιηθούν κατά τη διάρκεια του θηλασμού καθώς είναι ασφαλή.

### 4.3 Κορτικοστεροειδή

Τα μη φθοριωμένα κορτικοστεροειδή και η πρεδνιζόνη χρησιμοποιούνται σαν επιλογές στην προσπάθεια ελέγχου της νόσου. Τα φάρμακα αυτά σε χαμηλές δόσεις δεν φτάνουν στο έμβρυο και στην κυκλοφορία του αν και έχει φανεί ότι η παρατεταμένη χρήση τους μπορεί να περιορίσει την ανάπτυξη του εμβρύου.

Στις εγκύους, συνιστάται να χορηγούνται λιγότερα από 20 mg πρεδνιζόνης ημερησίως, που αποτελεί την ελάχιστη απαραίτητη δόση για τον έλεγχο της νόσου.<sup>51</sup>

Η άλλη κατηγορία των κορτικοστεροειδών, τα φθοριωμένα όπως η δεξαμεθαζόνη και η βηταμεθαζόνη πρέπει να αποφεύγονται διότι διαπερνάνε τον πλακούντα φθάνοντας στο έμβρυο και αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη κύησης, υπέρτασης, λοιμώξεων και αγγειακής νέκρωσης.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι αυτή η κατηγορία φαρμάκων χρησιμοποιείται αποκλειστικά στην περίπτωση πρόωρου τοκετού για την ωρίμανση των εμβρυικών πνευμόνων και δε συνιστώνται για συνήθη χρήση.

Οι υψηλές δόσεις έχουν κατηγορηθεί για αυξημένα ποσοστά εμφάνισης προεκλαμψίας, διαβήτη κύησης, πρόωρης ρήξης των μεμβρανών και υπολειπόμενης ανάπτυξης των εμβρύων.<sup>51-52</sup>

Ενώ υπήρξαν ορισμένες αναφορές χρήσης κορτικοειδών κατά το πρώτο τρίμηνο που συνδέεται με σχιστία χείλους και υπερώας, οι μεταγενέστερες μελέτες απέτυχαν να καταδείξουν με συνέπεια αυξημένο κίνδυνο αυτής της δυσπλασίας.<sup>51</sup>

Η χρήση τους κατά τη διάρκεια του θηλασμού έχει αποδειχθεί ασφαλής.

#### 4.4 Υδροξυχλωροκίνη

Η υδροξυχλωροκίνη χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τη θεραπεία της ελονοσίας και συγκεκριμένα χρησιμοποιείται για ελονοσία ευαίσθητη στη χλωροκίνη.

Αποτελεί μία πολύ χρήσιμη λύση για τη θεραπεία των δερματικών εξανθημάτων, όπως αυτά που εμφανίζονται στο δισκοειδές ΣΕΛ.

Η θειική υδροξυχλωροκίνη συνταγογραφείται ευρέως και οι δόσεις της κυμαίνονται από 200-400 mg/ημέρα.

Το φάρμακο αυτό δεσμεύεται στο DNA και διαταράσσει τις δραστηριότητες των κυστιδίων, αναστέλλει τον μεταβολισμό των φωσφολιπιδίων και καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα μπλοκάροντας τον ρευματικό παράγοντα.

Συνιστούμε στις περισσότερες έγκυες με ΣΕΛ να συνεχίσουν να λαμβάνουν υδροξυχλωροκίνη καθώς έχει φανεί ότι μειώνει τον κίνδυνο εξάρσεων. Μεγάλος αριθμός μελετών έχει δείξει ότι οι ασθενείς που συνεχίζουν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν λιγότερες εξάρσεις της νόσου και καλύτερα μαιευτικά αποτελέσματα.<sup>53</sup>

Μία τυχαιοποιημένη δοκιμή με 20 εγκύους θετικές σε ΣΕΛ δεν ανέφερε αλλαγές στη συχνότητα των εξάρσεων της νόσου, αν και οι ασθενείς που λάμβαναν υδροξυχλωροκίνη μπόρεσαν να μειώσουν τη δόση της πρεδνιζόνης. Επιπλέον σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, η ομάδα που λάμβανε υδροξυχλωροκίνη είχε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα δραστηριότητας της νόσου μετά τον τοκετό.<sup>54</sup>

Σύμφωνα με αποτελέσματα από μια μεγαλύτερη κλινική μελέτη (LUMINA) που περιλάμβανε 256 εγκυμονούσες, η διακοπή της υδροξυχλωροκίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνδέθηκε με υψηλότερη πιθανότητα έξαρσης από τις γυναίκες που είτε συνέχισαν τη χρήση του είτε δεν το λάμβαναν ποτέ.<sup>55</sup>

Επιπλέον, πρόσφατη μελέτη από την Αμερική (PATCH trial), η χορήγηση της υδροξυχλωροκίνης 400 mg/day σε έγκυο πληθυσμό θετικό σε anti-SSA/Ro με ή χωρίς

anti-SSB/La αντισώματα, έδειξε ότι μπορεί να μειώσει κατά 50% την υποτροπή του συγγενούς καρδιακού αποκλεισμού που προκαλείται στο έμβρυο.<sup>56</sup>

Εκτός από τον καλύτερο έλεγχο της νόσου, εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα ενδιαφέροντων χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένου της βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ, της πρόληψης θρομβωτικών επεισοδίων, της μείωσης της καρδιακής συμμετοχής και τέλος έχει θετικό αντίκτυπο στην οστική πυκνότητα.

Η χρήση της κατά τη διάρκεια του θηλασμού συστήνεται με ασφάλεια.

#### 4.5 Αζαθειοπρίνη

Η αζαθειοπρίνη είναι ένας κυτταροτοξικός αντιμεταβολίτης που χρησιμοποιείται στη πρόληψη της σύνθεσης των πουρινών, η οποία είναι ζωτικής σημασίας για τα λευκοκύτταρα και ειδικότερα για τα λεμφοκύτταρα.

Αποτελεί το ανοσοκατασταλτικό φάρμακο εκλογής κατά την εγκυμοσύνη.

Το φάρμακο αυτό δεν έχει αναγνωριστεί ως ανθρωπινο τερατογόνο, παρά το γεγονός ότι εμφανίστηκαν δυσπλασίες σε ζώα που εκτέθηκαν σε αυτό κατά την κύηση. Ο μεταβολισμός της αζαθειοπρίνης παρουσιάζει κάποιου βαθμού γενετικής παραλλαγής, παρόλο που δεν είναι τερατογόνο, και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τον καθορισμό των δόσεων, για την αποφυγή της μητρικής τοξικότητας. Η προτεινόμενη δόση που είναι συμβατή καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι  $\leq 2 \text{ mg/kg/day}$ .<sup>57</sup>

Σύμφωνα με τις ως τώρα διαθέσιμες πληροφορίες, δεν υπάρχουν στοιχεία που να συνδέουν την έκθεση της αζαθειοπρίνης με συγγενείς ανωμαλίες, αυθόρμητες αποβολές ή με θνησιγένεια εμβρύων.<sup>58</sup>

Πρόσφατα, υποστηρίχθηκε ότι η χρήση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κύησης, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανωμαλιών του κοιλιακού ή κοιλιακού διαφράγματος, αλλά είναι μία επιπλοκή που θα πρέπει να αξιολογηθεί σε σχέση με τις αρνητικές επιπτώσεις της διακοπής της αζαθειοπρίνης και την πιθανότητα υποτροπής της νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης.

Περίληπτικά, η αζαθειοπρίνη θεωρείται αρκετά ασφαλής και μπορεί να αντικαταστήσει φάρμακα με τερατογόνες ιδιότητες κατά τη διάρκεια της κύησης.

## 4.6 Κυκλοφωσφαμίδη

Η κυκλοφωσφαμίδη είναι ένα από τα πιο αποτελεσματικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα στην αγορά. Έχει μακρά ιστορία χρήσης στη θεραπεία σοβαρών συμπτωμάτων αυτοάνοσης και φλεγμονώδους νόσου. Είναι ένα προ-φάρμακο, που στο κυρίως στο ήπαρ αλλά και σε μικρότερο βαθμό και σε άλλα όργανα, μετατρέπεται στην ενεργό μορφή του.

Η πρόγνωση της δυσλειτουργίας μείζονος οργάνου σε ασθενείς με λύκο έχει βελτιωθεί με την επιθετική ανοσοκατασταλτική θεραπεία με χρήση κυκλοφωσφαμίδης.

Ο FDA κατατάσσει το φάρμακο στην κατηγορία D, που σημαίνει ότι έρευνες έχουν παρουσιάσει βλαπτικές επιδράσεις για την εγκυμοσύνη και κατ' επέκταση για το έμβρυο, όμως τα πιθανά οφέλη της χορήγησης του υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.<sup>59</sup>

Τα ευρήματα αναφέρουν ότι, η χορήγηση της θα πρέπει να διακόπτεται πριν τη σύλληψη και να αποφεύγεται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, καθώς έχει συνδεθεί με αυξημένο ποσοστό πρόωρων τοκετών και αποβολών, σε έγκυο πληθυσμό που λάμβανε θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη.<sup>60</sup>

Ως εκ τούτου, θα πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μόνο σε επικίνδυνη κατάσταση για τη ζωή της εγκυμονούσας.

Το κύριο μειονέκτημα στη χρήση της κυκλοφωσφαμίδης για τη νεφρίτιδα του λύκου είναι οι δυσάρεστες παρενέργειες που μπορεί να προκληθούν, όπως μολύνσεις, τοξικότητα της ουροδόχου κύστεως και των ωοθηκών, λευκοπενία και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Αυτές οι τοξικότητες μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με τη δοσολογία. Υψηλότερες αθροιστικές δόσεις του φαρμάκου σε συνδυασμό με μεγαλύτερη ηλικία των ασθενών έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας.

Χορηγείται με δύο τρόπους, η από του στόματος χορήγηση καθημερινώς και η ενδοφλέβια χορήγηση σε διαλείπουσα δόση 0.75-1 g/m<sup>2</sup> ανά 2 ή 4 εβδομάδες.

## 4.7 Rituximab

Το rituximab είναι ένα χημειοθεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 ανθρώπου-ποντικού που κατασκευάστηκε με τη τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA και χορηγείται σε αρκετές κατηγορίες ασθενειών με τις συνηθέστερες να είναι η λευχαιμία, το non-Hodgkin's λέμφωμα και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Το φάρμακο αυτό δρα έναντι των B-λεμφοκυττάρων και του μορίου CD20+.

Η δυνατότητα του rituximab να αναστέλλει των πολλαπλασιασμό των B κυττάρων ενώ ταυτόχρονα προκαλεί την απόπτωση τους, δημιούργησε ελπίδες για πιο αποτελεσματική και ασφαλέστερη θεραπεία στον ΣΕΛ.

Σε αυτό το πλαίσιο διενεργήθηκαν δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες έρευνες (EXPLORER, LUNAR), όπου δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ του πληθυσμού που λάμβανε το εικονικό φάρμακο και εκείνου που λάμβανε το rituximab.<sup>61-62</sup>

Σύμφωνα με τα μέχρι στιγμής δεδομένα, χρησιμοποιείται ως φάρμακο εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων (off-label), απόρροια του ότι η χορήγηση του βελτίωσε στο 91% των περιπτώσεων τουλάχιστον ενός τομέα της νόσου, με τα καλύτερα αποτελέσματα να έρχονται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρίτιδα του λύκου που δεν έχει ανταποκριθεί στη συμβατική θεραπεία και σε αυτούς με νευροψυχιατρικά συμπτώματα.<sup>63</sup>

Τα περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα που αφορούν τη χρήση του rituximab κατά τη διάρκεια της κύησης παραμένουν περιορισμένα καθώς έχει χρησιμοποιηθεί σε μικρό αριθμό ασθενών, σε εθελοντικές αναφορές και σε σειρές μη ελεγχόμενων περιπτώσεων.

Κατατάσσεται στην κατηγορία C σύμφωνα με τον FDA, με τον κίνδυνο τερατογένεσης να μην μπορεί να αποκλειστεί.

Κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης φαίνεται ότι δεν διαπερνάει τον πλακούντα, επομένως δεν αναμένονται τερατογόνες επιδράσεις, όμως συστήνεται η διακοπή του φαρμάκου τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την προγραμματισμένη κύηση και κατά τη διάρκεια του θηλασμού.<sup>64</sup>

## 4.8 Belimumab

Μέχρι τώρα για τον έλεγχο της νόσου βασιζόμασταν στη μη ειδική ανασοκαταστολή. Μετά από μία πολύ μία πολύ μεγάλη περίοδο χωρίς κάποια σημαντική βελτίωση, ένα νέο φάρμακο εγκρίθηκε το 2011 από τον FDA. Αυτό το φάρμακο ονομάζεται Belimumab και είναι το πρώτο φάρμακο μεταξύ των βιολογικών παραγόντων για τη θεραπεία του ΣΕΛ με πολλά υποσχόμενα χαρακτηριστικά που πιστεύεται ότι θα δημιουργήσει έναν τρόπο ανάπτυξης ακόμη πιο στοχευμένων θεραπειών κατά του ΣΕΛ.

Το Belimumab είναι ένα ανασυνδυασμένο πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα IgG1λ, το οποίο δεσμεύεται σε διεγέρτη B λεμφοκυττάρων. Ο διεγέρτης B-λεμφοκυττάρων συμμετέχει στην παθογένεση του ΣΕΛ και παίζει ιδιαίτερο ρόλο καθώς αναστέλλει την απόπτωση, προάγει την επιβίωση και την διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων σε κύτταρα που παράγουν ανασοσφαιρίνες με ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

Το Belimumab είναι μία τεράστια ανακάλυψη στην κοινότητα του λύκου καθώς είναι η πρώτη νέα θεραπεία που εγκρίθηκε μετά από 50 χρόνια έρευνας και πλέον χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σε ενήλικο πληθυσμό κατά της ενεργού νεφρίτιδας του λύκου.

Στοιχεία από τυχαιοποιημένες και παρατηρητικές κλινικές δοκιμές (BLISS-52, BLISS-76) μας έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας υπήρξε μεγάλη επίδραση στη μείωση της δραστηριότητας της νόσου, όπως και ο κίνδυνος για μελλοντικές σοβαρές εξάρσεις και φάνηκε ότι οι ασθενείς μπορούν να ανεχθούν το φάρμακο χωρίς να έχουν ανεπιθύμητες επιπλοκές.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρξε επίσης μείωση στα ποσοστά των anti-dsDNA, CD20+ αντισωμάτων και μείωση των επιπέδων των περιφερικών B λεμφοκυττάρων υποδηλώνοντας ότι το φάρμακο αυτό μπορεί να σταθεροποιήσει τη νόσο.<sup>65</sup>

Η νέα θεραπεία δίνει τη δυνατότητα στους ασθενείς να ελαχιστοποιήσουν τη χρήση κορτικοστεροειδών διαχειρίζοντας έτσι τα συμπτώματά τους χωρίς συσσώρευση βλαβών στα όργανα.

Σε πάρα πολλές περιπτώσεις ασθενών με ΣΕΛ ή Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που χρησιμοποιήθηκαν μέτριες δόσεις ριτουξιμάμπης,

αζαθειοπρίνης, πρεδνιζόνης και υδροξυχλωροκίνης έδειξαν ότι δεν έχουν την ικανότητα να ελέγξουν τη νόσο αλλά οδήγησαν και σε τοξικότητα που δεν ήταν ανεκτή από τους ασθενείς.

Έχει διαπιστωθεί ότι ο ενεργός ΣΕΛ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η θετικότητα για το αντιπηκτικό του λύκου και ακόμα περισσότερο η τριπλή θετικότητα μπορούν να αποφέρουν καταστροφικά αποτελέσματα στη μητέρα και στο έμβρυο. Η εγκυμοσύνη από μόνη της αποτελεί παράγοντα κινδύνου που μπορεί να ενεργοποιήσει τον ΣΕΛ και πολλές από τις τρέχουσες θεραπείες έχουν συνδεθεί με τερατογόνες επιδράσεις δυσχεραίνοντας το έργο μας και μειώνοντας τις διαθέσιμες επιλογές.

Νεότερες μελέτες παρέχουν στοιχεία για την ασφαλή χρήση του Belimumab σε έγκυες ασθενείς καθώς δεν παρατηρήθηκε αύξηση εμβρυικών ανωμαλιών<sup>66</sup>, ούτε αύξηση επικίνδυνων λοιμώξεων, αντίθετα παρατηρήθηκε μείωση των τιμών των αντισωμάτων anti-Ro/SSA και των anti-RO/SSB, αντισώματα που σχετίζονται με τον νεογνικό λύκο και με συγγενή καρδιακό αποκλεισμό.

Φυσικά απαιτούνται περισσότερα δεδομένα και μεγαλύτερες μελέτες έτσι ώστε να επικυρωθεί η ασφάλεια του και είναι απαραίτητη η προσεκτική και συχνή παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### 4.9 Χρήση φαρμάκων κατά την κύηση

| Φάρμακο          | Προ εγκυμοσύνης                               | Κατά την κύηση                                | Κατά το θηλασμό |
|------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|
| Κορτικοστεροειδή | Δεν απαιτείται διακοπή                        | Περιορισμός χορήγησης πρεδνιζολόνης <20mg/day | Συμβατό.        |
| Αζαθειοπρίνη     | Δεν απαιτείται διακοπή                        | Περιορισμός χορήγησης έως 2mg/kg/day          | Συμβατό         |
| Υδροξυχλωροκίνη  | Δεν απαιτείται διακοπή                        | Δεν απαιτείται διακοπή                        | Συμβατό         |
| Μεθοτρεξάτη      | Διακοπή τουλάχιστον 3 μήνες προ της σύλληψης. | Ισχυρή Αντένδειξη                             | Δε συνίσταται   |

|                    |                                     |                                                          |                   |
|--------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|
| TNF-α ανταγωνιστές | Σχετικά ασφαλής                     | Διακοπή κατά τον πρώτο μήνα της εγκυμοσύνης              | Συμβατό           |
| Κυκλοφωσφαμίδη     | Διακοπή πριν τη σύλληψη             | Αντενδείκνυται                                           | Αντενδείκνυται    |
| NSAIDS             | Συμβατό                             | Πρέπει να εξηγήσουμε τους πιθανούς κινδύνους             | Συμβατό           |
| Belimumab          | Διακοπή 3 μήνες πριν την εγκυμοσύνη | Αδιευκρίνιστη ασφάλεια. Ανάγκη για περισσότερες μελέτες. | Ελάχιστα δεδομένα |
| Rituximab          | Διακοπή 1 χρόνο πριν την κύηση      | Ανάγκη για περισσότερες μελέτες                          | Δε συνίσταται     |

#### 4.10 Παρακολούθηση εγκυμοσύνης

Η ομάδα παρακολούθησης της εγκυμοσύνης σε περιπτώσεις ΣΕΛ θα πρέπει να αποτελείται από έμπειρους γυναικολόγους, ρευματολόγους και νεφρολόγους, οι οποίοι θα συνεργάζονται με στόχο τα βέλτιστα μητρικά και έμβρυο-νεογνικά αποτελέσματα.

Μέχρι την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης συστήνονται μηνιαίες επισκέψεις, με σκοπό την έγκαιρη αναγνώριση συμπτωμάτων έξαρσης ή πιθανών μαιευτικών επιπλοκών. Στη συνέχεια στο διάστημα μεταξύ 20-28 εβδομάδων προτείνεται οι επισκέψεις να γίνονται πιο τακτικές ανά 2 εβδομάδες και μετέπειτα να γίνονται εβδομαδιαίως μέχρι το τέλος της κύησης.

Τα χρονικά αυτά διαστήματα ποικίλουν, ανάλογα με την ενεργότητα της νόσου ή/και την παρουσία επιπλοκών.

Οι επισκέψεις περιλαμβάνουν:

- Εργαστηριακό έλεγχο: Γενική εξέταση αίματος (RBC, WBC, PLT, Hct, Hgb), ΤΚΕ, CRP, έλεγχος πήκτικού μηχανισμού (INR, aPTT)

- Ανοσολογικός έλεγχος: ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, C3-C4, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα IgG/IgM ( σε περίπτωση θετικότητας, επανάληψη της εξέτασης σε 12 εβδομάδες)
- Νεφρολογική Αξιολόγηση: Καλλιέργεια ούρων, μικροσκοπική ανάλυση ιζήματος ούρων, eGFR, κρεατινίνη ορού, λεύκωμα ούρων 24h.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος με Doppler είναι μία από τις πιο ευαίσθητες μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την έγκαιρη διάγνωση της προεκλαμψίας και της ενδομήτριας καθυστέρησης.

Συνηθέστερα πραγματοποιείται στην κατά την 20<sup>η</sup>-24<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης με στόχο την εκτίμηση της δραστηριότητας του πλακούντα, μέσω της αξιολόγησης της ομφαλικής αρτηρίας, μία διαδικασία που επαναλαμβάνεται μηνιαίως, καθώς φυσιολογικά αποτελέσματα αποτελούν προγνωστικά κριτήρια επιτυχούς μαιευτικής έκβασης.

Λόγω του υψηλού κινδύνου συγγενούς εμβρυϊκής καρδιοπάθειας σε ασθενείς με θετικά αντισώματα anti-Ro, anti-La συνιστάται να υποβάλλονται σε υπερηχογράφημα εμβρύου ξεκινώντας από την 16<sup>η</sup> εβδομάδα και στη συνέχεια ανά 2 εβδομάδες μετά την 26<sup>η</sup> εβδομάδα.

Παρακολούθηση εγκυμοσύνης

|                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Προγεννητική Συμβουλευτική:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Έλεγχος αρτηριακής πίεσης</li> <li>• Κλινική αξιολόγηση του ΣΕΛ</li> <li>• Εργαστηριακές εξετάσεις +anti-RO/SSA,anti-LA/SSB, aPL, LA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Σε περίπτωση αντενδείξεων προς εγκυμοσύνη, προτείνονται αποτελεσματικοί μέθοδοι αντισύλληψης</li> <li>• Σε περίπτωση επιθυμίας εγκυμοσύνης: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ξεκινάμε τη χορήγηση υδροξυχλωροκίνης εάν δεν υπάρχει αντένδειξη</li> <li>2. Γίνεται αλλαγή σε φάρμακα συμβατά με την εγκυμοσύνη</li> <li>3. Διακοπή των NSAIDS σε ασθενείς που παρουσιάζουν δυσκολίες σύλληψης</li> <li>4. Εξασφάλιση χαμηλής δραστηριότητας της νόσου ή ύφεσης για τουλάχιστον 6 μήνες</li> </ol> </li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b><u>Πρώτο Τρίμηνο Κύησης:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπερηχογράφημα για την επιβεβαίωση ενδομήτριας κύησης</li> <li>• Έλεγχος αρτηριακής πίεσης</li> <li>• Κλινική εξέταση + Κλινική αξιολόγηση του ΣΕΛ</li> <li>• Εργαστηριακός έλεγχος</li> <li>• Υπερηχογραφικός έλεγχος του εμβρύου για την εξασφάλιση ενδομήτριας εγκυμοσύνης και καθορισμό ηλικίας κύησης</li> </ul> <p><b><u>Δεύτερο Τρίμηνο Κύησης:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Έλεγχος αρτηριακής πίεσης</li> <li>• Κλινική εξέταση + Κλινική αξιολόγηση του ΣΕΛ</li> <li>• Εργαστηριακός έλεγχος+ Γενετικός έλεγχος</li> <li>• Υπερηχογραφικός έλεγχος εμβρύου μεταξύ της 16<sup>ης</sup> -25<sup>ης</sup> βδομάδας κύησης για ασθενείς με +anti-RO/SSA ή/και +anti-LA/SSB</li> <li>• Υπερηχογραφικός έλεγχος ώστε να αξιολογήσουμε την εμβρυϊκή ανάπτυξη, ποσότητα του αμνιακού υγρού, ανεπάρκεια πλακούντα</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Συνέχιση της υδροξυχλωροκίνης</li> <li>• Ξεκινάμε Ασπιρίνη 81mg/day</li> <li>• Σε ασθενείς με μαιευτικό APS ξεκινάμε προφυλακτική δόση ηπαρίνης</li> <li>• Σε ασθενείς με θρομβωτικό APS ξεκινάμε θεραπευτική δόση ηπαρίνης</li> <li>• Σε περίπτωση ενεργής νόσου ή έξαρσης προσθέτουμε Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (DMARDS)</li> </ul><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Ελέγχουμε την τήρηση της θεραπείας και την τροποποιούμε ανάλογα με τα δεδομένα</li> <li>• Σταματάμε τη χορήγηση NSAIDS μετά την 20<sup>η</sup> βδομάδα</li> <li>• Σε έμβρυα με 1<sup>ο</sup> ή 2<sup>ο</sup> βαθμό κολποκοιλιακού αποκλεισμού η δεξαμεθαζόνη 4mg/day PO χρησιμοποιείται για μερικές εβδομάδες με σκοπό τον περιορισμό της φλεγμονής</li> <li>• Σε περίπτωση εμβρύου με 3<sup>ο</sup> βαθμό εγκατάσταση Βηματοδότη</li> </ul> |
| <p><b><u>Τρίτο Τρίμηνο Κύησης :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Έλεγχος αρτηριακής πίεσης</li> <li>• Κλινική εξέταση + Κλινική αξιολόγηση του ΣΕΛ</li> <li>• Εργαστηριακός έλεγχος</li> <li>• Υπερηχογραφικός έλεγχος συχνότερα ώστε να αξιολογηθεί η εμβρυϊκή ανάπτυξη, ποσότητα του αμνιακού υγρού, ανεπάρκεια πλακούντα</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Έλεγχος της τήρησης της θεραπείας</li> <li>• Έλεγχος για τυχόν έξαρση της νόσου</li> <li>• Προετοιμασία για τον τοκετό: ο τρόπος και ο χρόνος τοκετού θα καθοριστούν από τις συνθήκες του εμβρύου και της μητέρας</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## 5.1 Ειδικά σενάρια υψηλού κινδύνου

## 5.2 Νεογνικός Λύκος

Ο νεογνικός λύκος συνιστά μία σπάνια επίκτητη αυτό-άνοση πάθηση που προκαλείται από την παθητική μεταφορά αυτοαντισωμάτων από τη μητέρα στο έμβρυο κατά του συνδρόμου Sjogren τύπου A (Ro/SSA) ή B (La/SSB) και U1RNP (n-RNP) και εμφανίζεται σε 1 στις 20.000 ζωντανών γεννήσεων.<sup>67</sup>

Τα μητρικά αντισώματα μεταφέρονται μέσω του πλακούντα στο έμβρυο τα οποία μπορούν να προκαλέσουν μία αλληλουχία φλεγμονωδών αντιδράσεων.<sup>67</sup> Τα αντισώματα αυτά βρίσκονται στον ορό της μητέρας ανήκουν στην ομάδα της ανοσοσφαιρίνης G (IgG) και εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος του εμβρύου την περίοδο που σχηματίζεται ο πλακούντας, κάτι που συμβαίνει γύρω στη 12<sup>η</sup> εβδομάδα της εγκυμοσύνης.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων και σχεδόν στο 95% αυτών, τα αντισώματα που ανιχνεύονται, είναι το Anti-Ro/SSA και το Anti-La/SSB προκαλώντας τις χαρακτηριστικές βλάβες του δέρματος και του καρδιακού ιστού.<sup>68</sup>

Ο νεογνικός λύκος δεν αποτελεί τη νεογνική εκδοχή της νόσου αλλά ονομάστηκε έτσι επειδή το δερματικό εξάνθημα που παρατηρείται στο νεογνό μιμείται αυτό του λύκου. Το προσβεβλημένο νεογνό ή παιδί δεν έχει συστηματικό ερυθματώδη λύκο και συχνά δεν υπάρχει ούτε στη μητέρα αν και αυξάνει κατά 20% την πιθανότητα να εμφανίσει την νόσο σε μελλοντικό στάδιο της ζωής της.

Ενώ ορισμένες μητέρες έχουν συστηματικό ερυθματώδη λύκο ή/και σύνδρομο Sjogren, σε πολλές περιπτώσεις η μητέρα είναι εντελώς ασυμπτωματική (40-60%) και λαμβάνουν γνώση της κατάστασης λόγω ανακάλυψης βραδυαρρυθμίας στο έμβρυο ή δερματικού εξανθήματος στο νεογνό.<sup>68</sup>

Το εξέχον σημάδι του νεογνικού λύκου είναι το δερματικό εξάνθημα που παρομοιάζει με αυτό του ΣΕΛ και αποτελείται από κοκκινωπές δερματικές βλάβες σε σχήμα δακτυλίου. Το εξάνθημα αυτό εμφανίζεται συνήθως κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής και εξαφανίζεται κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια των επόμενων μηνών. Η παραμονή του έχει προσωρινή διάρκεια, αν και έχει φανεί ότι οι δερματικές βλάβες μπορούν να διαρκέσουν και σε ολόκληρη την παιδική ηλικία.<sup>67-69</sup>

Η εμφάνιση του εξανθήματος συχνά παρατηρείται περίπου στις 6 εβδομάδες μετά τη γέννηση αλλά μπορεί και περιστασιακά να χρειαστούν έως και 3 μήνες.

Τις περισσότερες φορές, το πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής επηρεάζονται ενώ λιγότερο συχνά τα χέρια, τα πόδια και ο κορμός μπορεί να εμφανίσουν το χαρακτηριστικό εξάνθημα. Υποψία για τη διάγνωση της νόσου θέτουν η παρουσία χαρακτηριστικού ερυθρήματος της περί οφθαλμικής περιοχής τα «raccoon eyes» και οι δακτυλιοειδείς πλάκες.

Επίσης, παρατηρούνται ορισμένα βρέφη με ασυνήθιστη ευαισθησία στο ηλιακό φως (φωτοευαισθησία), η οποία μπορεί να είναι η αιτία για την εμφάνιση του εξανθήματος.<sup>70</sup>

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο θηλασμός δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης του εξανθήματος.

Την πιο σοβαρή επιπλοκή του νεογνικού λύκου αποτελεί ο συγγενής κολποκοιλιακός αποκλεισμός που συμβαίνει σαν αποτέλεσμα ενδομήτριας φλεγμονής, ασβεστοποίησης, ίνωσης του κολποκοιλιακού κόμβου και εμφανίζεται σε ένα ποσοστό μεταξύ 15-30% των πασχόντων νεογνών.<sup>71</sup>

Σε αντίθεση με τις δερματικές εμφανίσεις της ασθένειας ο καρδιακός αποκλεισμός εάν αναπτυχθεί, συνήθως είναι μη αναστρέψιμος.<sup>72</sup> Η πλειοψηφία των νεογνών έχει αποκλεισμό 3<sup>ου</sup> βαθμού και το 60% αυτών θα χρειαστούν εγκατάσταση βηματοδότη με το 20% εν τέλει να καταλήγουν κατά τη περιγεννητική περίοδο, ενώ στα νεογνά με 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> βαθμού αποκλεισμό κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της ζωής τους, έχει παρατηρηθεί λύση της καρδιακής συμμετοχής χωρίς την απαίτηση θεραπείας. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χρήση υδροξυχλωροκίνης στη διάρκεια της κύησης έχει προστατευτικό ρόλο για την εκδήλωση και την επανεμφάνιση του καρδιακού αποκλεισμού.<sup>73</sup>

Μεγάλο ποσοστό μπορεί επίσης να αναπτύξει καρδιομυοπάθεια, η οποία χαρακτηρίζεται από πάχυνση της μυϊκής επένδυσης των καρδιακών θαλάμων που προκαλείται από την αύξηση της ποσότητας του συνδετικού ιστού και των ελαστικών ινών υποστήριξης προκαλώντας ενδοκαρδιακή ινωδοελάστωση.

Στα νεογνά με καρδιακή συμμετοχή της νόσου η 10ετής θνησιμότητα φθάνει στο 35% και το ποσοστό επανεμφάνισης των συμπτωμάτων αυτών σε μελλοντικές εγκυμοσύνες αυξάνεται και αγγίζει το 18%.

### 5.3 Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι μια συστηματική επίκτητη αυτοάνοση διαταραχή ιδιαίτερου ενδιαφέροντος που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες αρτηριακές είτε φλεβικές θρομβώσεις, προκαλώντας σοβαρές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης όπως καθ'έξιν αποβολές και υψηλά ποσοστά θνησιμότητας.

Απαντάται σε ποσοστό 0,3 % μεταξύ του εγκύμονα πληθυσμού, έχοντας τη δυνατότητα να εμφανιστεί είτε πρωτοπαθώς είτε δευτερογενώς λόγω μίας άλλης υποκείμενης ρευματολογικής διαταραχής. Συνηθέστερα συνυπάρχει με τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο σε ποσοστό 30-40% επιδεινώνοντας έτσι την διαχείριση και τελικά την πρόγνωση.<sup>74</sup>

Ταυτόχρονα, διακρίνεται από την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL), με τα κυριότερα να αποτελούν:<sup>74</sup>

1. Τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (ACA) IgG ή IgM (ELISA)
2. Το αντιπηκτικό του λύκου (LA) (Λειτουργικές αναλύσεις)
3. Τα αντισώματα ενάντια της β2-γλυκοπρωτεΐνης Ι (β2-GPI) IgG ή IgM (ELISA)

Για ασθενείς με APS, τα προβλήματα εγκυμοσύνης εξακολουθούν να συνιστούν ένα τακτικό και δύσκολο ζήτημα. Γυναίκες με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, με ιστορικό καθ'έξιν αποβολών που δεν λαμβάνουν θεραπεία, το ποσοστό απώλειας των εμβρύων φτάνει μέχρι και στο 90%. Στις περισσότερες των περιπτώσεων αυτό συμβαίνει στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης. Αν και η πιο κοινή αιτία απώλειας του εμβρύου πριν τις 10 εβδομάδες κύησης οφείλεται σε γενετικές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες, υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστεί και σε ασθενείς με APS.<sup>75</sup>

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα επιτίθενται στον πλακούντα καθώς προσκολλώνται στην β2-γλυκοπρωτεΐνη Ι που εκφράζεται στην επιφάνεια των τροφοβλαστικών κυττάρων, διαταράσσοντας έτσι την απελευθέρωση

αγγειογενετικών παραγόντων κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ευνοώντας δυσμενή αποτελέσματα.

Η πρόληψη της θρόμβωσης αποτελεί τον κύριο στόχο της θεραπείας στις έγκυες γυναίκες, ωστόσο αυτή η στρατηγική είναι μόνο εν μέρει αποτελεσματική.

Πάνω από το 80% των κυήσεων σήμερα καταλήγουν σε επιτυχημένο τοκετό, ωστόσο παρά τη θεραπεία με φάρμακα όπως η ηπαρίνη και η χαμηλή δόση ασπιρίνης, αυτές οι εγκυμοσύνες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση προεκλαμψίας (ιδιαίτερα επικίνδυνη και σε πρώιμο στάδιο της κύησης) σε ποσοστό 18-40%, σε περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR) σε ποσοστό 5-15% και πρόωρο τοκετό 30-60%.

## **Κριτήρια Ταξινόμησης (Eleventh International Congress on Antiphospholipid Antibodies in Sydney in 2006)<sup>74</sup>**

### **Κλινικά Κριτήρια**

#### **1. Αγγειακή θρόμβωση**

- Ένα ή περισσότερα επεισόδια έκδηλης αρτηριακής ή φλεβικής θρόμβωσης ή θρόμβωσης μικρών αγγείων σε οποιοδήποτε ιστό ή όργανο, επιβεβαιωμένο με απεικόνιση ή ιστοπαθολογία (βιοψία)

#### **2. Νοσηρότητα κύησης**

- 3 ή περισσότερες ανεξήγητες διαδοχικές ξαφνικές αποβολές πριν την 10<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης με όλα τα χρωμοσωμικά, ανατομικά και ορμονικά αίτια να έχουν αποκλειστεί.
- Ένας ή περισσότεροι εμβρυικοί θάνατοι μετά τη 10<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης με φυσιολογική μορφολογία, τεκμηριωμένη είτε από υπερήχους είτε λόγω άμεσης εξέτασης του νεκρού εμβρύου.
- Ένας ή περισσότεροι πρόωροι τοκετοί μορφολογικά υγιών βρεφών πριν την 34<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης εξαιτίας εκλαμψίας ή σοβαρής προεκλαμψίας.

## Εργαστηριακά Κριτήρια

1. Αντι-καρδιολιπινικά αντισώματα IgG ή IgM μέτριο ή υψηλό τίτλο υπολογισμένα με τη χρήση της ELISA σε δύο διαφορετικές μετρήσεις με διαφορά τουλάχιστον 12 εβδομάδων.
2. Αντισώματα IgG ή IgM για τη β2-γλυκοπρωτεΐνη I (μέτριος ή υψηλός τίτλος) υπολογισμένα με τη χρήση της ELISA σε δύο διαφορετικές μετρήσεις με διαφορά τουλάχιστον 12 εβδομάδων.
3. Αντιπηκτικά αντισώματα του λύκου σε 2 διαφορετικές μετρήσεις με διαφορά τουλάχιστον 12 εβδομάδων

Η διάγνωση του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου απαιτεί μία κλινική και μία εργαστηριακή εκδήλωση.

## 5.4 Κίνδυνος Θρόμβωσης

Το αντιπηκτικό του λύκου παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με επαναλαμβανόμενες αποβολές πριν από την 24<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης<sup>77</sup>. Σε σύγκριση με τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα ή τα αντισώματα έναντι ης β2-γλυκοπρωτεΐνης I κινδύνου για την δημιουργία θρομβώσεων και δυσμενής πρόγνωσης της κυήσεως και για αυτό το λόγο οι θετικοί ασθενείς στο αντιπηκτικό του λύκου αξίζουν ειδικής αναφοράς.

Η κατάσταση όμως που έχει αναδειχθεί ως ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου θρομβωτικών επεισοδίων, είναι αυτό που ονομάζουμε ως τριπλή θετικότητα που σημαίνει ότι η ασθενής μας βρέθηκε θετική για όλα τα προαναφερόμενα αντισώματα, φέροντας άσχημη πρόγνωση για το έμβρυο, ακόμα και για τη μητέρα. Ακόμη και με τη χορήγηση της τυπικής θεραπείας με χαμηλή δόση ασπιρίνης και ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, το ποσοστό των ζώντων γεννήσεων βρίσκεται στο 30%.<sup>78</sup>

Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η εγκυμοσύνη αποτελεί μια κατάσταση υπερπηκτικότητας και ο κίνδυνος θρόμβωσης επιδεινώνεται σε περίπτωση θρομβοπενίας πριν την

εγκυμοσύνη αυξάνοντας τους κινδύνους εμφάνισης προεκλαμψίας, αποβολής, αποκόλλησης του πλακούντα και τέλος του εμβρυικού θανάτου στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης.<sup>79</sup>

Ακόμη και με τις υπάρχουσες θεραπείες η νοσηρότητα και η θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παραμένουν σημαντικό πρόβλημα και η απόφαση για τον τρόπο διαχείρισης πρέπει να εξετάζεται πολύ προσεκτικά, καθώς έχει τεράστια επίδραση στην ψυχολογία και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

### Πρωτόκολλο Θεραπείας Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου (Πίνακας 3)

| Ιστορικό                                                                                                                   | Θεραπεία                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Όχι ιστορικό θρόμβωσης, αποβολής ή κάποιας ανεπιθύμητης έκβασης της εγκυμοσύνης (ασυμπτωματικοί ασθενείς)                  | Χορήγηση ασπιρίνης 75mg πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης                                                                                                                                                                                                                          |
| Προηγούμενο ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης                                                                                    | Χορήγηση ασπιρίνης και ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους μόλις επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη                                                                                                                                                                                          |
| Προηγούμενο ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης                                                                                  | Χορήγηση ασπιρίνης και ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους δύο φορές την ημέρα μόλις επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη                                                                                                                                                                      |
| Επαναλαμβανόμενες αποβολές <10 εβδομάδες<br>Χωρίς αντιπηκτική θεραπεία ή<br>Αποβολή όταν βρίσκεται σε θεραπεία με ασπιρίνη | Ξεκινάμε με χορήγηση ασπιρίνης 75mg πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης και προσθέτουμε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους μόλις επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη και εξετάζεται η διακοπή της ηπαρίνης μετά τις 20 εβδομάδες κύησης εάν η κυματομορφή της μητριάας αρτηρίας είναι φυσιολογική |

|                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Απώλεια εμβρύου αργά κατά την κύηση, νεογνικό θάνατο ή/και ανεπιθύμητες καταστάσεις λόγω προεκλαμψίας ή αποκόλλησης | Χορήγηση ασπιρίνης 75 mg πριν τη σύλληψη και προσθέτουμε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους μόλις η εγκυμοσύνη επιβεβαιωθεί και τη συνεχίζουμε μέχρι τη γέννηση.<br><br>+ Plaquenil |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 5.5 Καταστροφικό Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο

Μία ασυνήθιστη αλλά δυνητικά θανατηφόρα ασθένεια που ονομάζεται καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (CAPS) μπορεί να προκληθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο πιο σοβαρός τύπος APS είναι γνωστός ως καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή αλλιώς Ronald Asherson, προκαλεί εκτεταμένη πηκτικότητα μαζί με ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL). Η πολυοργανική ανεπάρκεια είναι αποτέλεσμα της καταστροφής κυρίως των μικροσκοπικών αρτηριών που τροφοδοτούν τα όργανα.

Παρουσιάζεται σε λιγότερο από το 1% των ασθενών με APS, το οποίο μπορεί να πυροδοτηθεί από την εγκυμοσύνη. Η σωστή διάγνωση και η άμεση επιθετική θεραπεία είναι ζωτικής σημασίας, καθώς παρά το γεγονός ότι εμφανίζεται σε πάρα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών, το ποσοστό της θνησιμότητας μπορεί να φθάσει στο 33%.<sup>80-81-82</sup>

Δυστυχώς μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να μας καθοδηγούν με ασφάλεια στη θεραπεία αυτής της νόσου και οι μοναδικές συστάσεις που ακολουθούμε προέρχονται από εμπειρικές γνώμες ειδικών ή από απλές παρουσιάσεις περιστατικών καθώς δεν έχουν πραγματοποιηθεί τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.<sup>80-83</sup>

Συνήθως οι έγκυες ασθενείς λαμβάνουν συνδυασμένη τριπλή θεραπεία με κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά και πλασμαφαίρεση.<sup>82-83-84</sup> Τα παθολογικά αντισώματα και άλλες προ-φλεγμονώδεις και προ-θρομβωτικοί παράγοντες μπορούν να εξαλειφθούν με την πλασμαφαίρεση ενώ έχει αποδειχθεί ότι η μέθοδος αυτή βοηθάει σημαντικά στη βελτίωση της θνησιμότητας<sup>81</sup>. Η τυπική διαδικασία απαιτεί

την αφαίρεση έως 3L την ημέρα για 3-5 ημέρες σε διάρκεια. Εναλλακτικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε περιπτώσεις που είναι ανθεκτικές και δεν απαντάνε στη θεραπεία. Η υδροξυχλωροκίνη είναι μία επιλογή λόγω των πολυάριθμων ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων και της σχετικής της ασφάλειας.

Νεότερα δεδομένα, υπογραμμίζουν την πιθανή αποτελεσματικότητα μονοκλωνικών αντισωμάτων όπως το Rituximab και το Eculizumab όπου παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών.<sup>83-85</sup>

#### Κριτήρια ταξινόμησης CAPS

1. Προσβολή  $\geq 3$  οργάνων, συστημάτων ή ιστών.
2. Ταυτόχρονη ανάπτυξη των εκδηλώσεων ή σε λιγότερο από μία βδομάδα.
3. Παθολογοανατομική επιβεβαίωση της απόφραξης μικρών αγγείων σε τουλάχιστον 1 όργανο ή ιστό.
4. Εργαστηριακή επιβεβαίωση της παρουσίας αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων.

Για την οριστική διάγνωση του καταστροφικού αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου απαραίτητη είναι η παρουσία και των 4 κριτηρίων.

## 5.6 Εγκυμοσύνη και Προεκλαμψία

Η προεκλαμψία είναι μια διαταραχή που εμφανίζεται αποκλειστικά σε έγκυες γυναίκες. Παρατηρείται, συνήθως μετά τις 20 εβδομάδες κύησης και σε ορισμένες περιπτώσεις αναπτύσσεται έως και 4-6 εβδομάδες μετά τον τοκετό, αν και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων υποχωρεί στο πρώτο 48ωρο μετά τον τοκετό.

Κατατάσσεται διεθνώς στις τρεις βασικότερες αιτίες μητρικής και εμβρυϊκής νοσηρότητας, επιπλέκεται στο 5-8% όλων των κυήσεων και ευθύνεται για παραπάνω από 50.000 μητρικούς θανάτους το χρόνο.<sup>86</sup>

Ως νόσος εμφανίζεται σαν νέα υπέρταση μετά από την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, με συνοδό λευκωματουρία  $>300\text{mg}/\text{ημέρα}$  ή/και συμπτώματα από ζωτικά όργανα (εγκέφαλο, ήπαρ, πνεύμονες).<sup>87</sup>

Τείνει να εμφανίζεται πιο συχνά κατά τη διάρκεια πρώτης εγκυμοσύνης, σε εγκυμοσύνες με πολύδυμη κύηση ή σε μητέρες 35 ετών και άνω.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου, περιλαμβάνουν την προϋπάρχουσα υπέρταση, τον διαβήτη, παχυσαρκία, χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας.<sup>86</sup>

Η ακριβής αιτία εμφάνισης της πάθησης παραμένει ακόμα ασαφής, ωστόσο ένα βασικό χαρακτηριστικό είναι η ανάπτυξη ενός μη φυσιολογικού πλακούντα. Κακής ποιότητας πλακουντοποίηση στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης φαίνεται πως ενεργοποιούν ανοσοποιητικούς μηχανισμούς της μητέρας.

Κανονικά, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οι σπειροειδείς αρτηρίες διαστέλλονται 5-10 φορές από το κανονικό τους μέγεθος και εξελίσσονται σε μεγάλες μητροπλακουντιακές αρτηρίες ικανές να μεταφέρουν μεγάλες ποσότητες αίματος στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Στην προεκλαμψία αυτές οι μητροπλακουντιακές αρτηρίες φλεγμαίνουν και γίνονται ινώδεις, προκαλώντας τη στένωση τους που έχει σαν αποτέλεσμα λιγότερη ποσότητα αίματος να φθάνει στον πλακούντα. Ένας υπολειπургικός πλακούντας μπορεί να οδηγήσει σε περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης και ακόμη και σε εμβρυικό θάνατο σε σοβαρές περιπτώσεις.

Προφλεγμονώδεις πρωτείνες αρχίζουν να απελευθερώνονται και να εισέρχονται στη μητρική κυκλοφορία προκαλώντας δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων που επενδύουν τα αιμοφόρα αγγεία. Η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων προκαλεί αγγειοσυστολή/στένωση των αιμοφόρων αγγείων.

Κατά τη διάγνωση της προεκλαμψίας, η υπέρταση ορίζεται ως: ΣΑΠ  $\geq 140$ mmHg ή ΔΑΠ  $\geq 90$ mmHg. Σε σοβαρές περιπτώσεις η συστολική αρτηριακή πίεση μπορεί να ξεπεράσει τα 160 mmHg και η διαστολική να είναι μεγαλύτερη από 110 mmHg. Αυτές οι ακραίες τιμές πιέσεων μπορούν να οδηγήσουν σε αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια ή σε αποκόλληση του πλακούντα, κατά την οποία ο πλακούντας αποκολλάται πρόωρα από το τοίχωμα της μήτρας.

Περίπου το 15-30% των γυναικών με ΣΕΛ αναπτύσσουν προεκλαμψία και εμφανίζεται συχνότερα σε εγκύους με ενεργή νόσο. Αρκετοί δείκτες στον μητρικό ορό όπως ο αυξητικός παράγοντας του πλακούντα, ο VEGF και η διαλυτή κινάση της τυροσίνης sFlt-1, έχουν βρεθεί ότι είναι παράγοντες πρόγνωσης της προεκλαμψίας σε ασθενείς με λύκο. Σε έναν ταχέως αναπτυσσόμενο πλακούντα τα χαμηλότερα από

τα αναμενόμενα επίπεδα των προ-αγγειογενετικών παραγόντων VEGF, PlGF και τα υψηλότερα επίπεδα του αντι-αγγειογενετικού παράγοντα sFlt-1 φαίνεται να αντανakλούν στην ελαττωμένη αιμάτωση του πλακούντα και στην περιορισμένη αγγειογένεση.

Συνιστούμε λοιπόν, τη χρήση χαμηλής δόσης ασπιρίνης καθημερινώς, καθώς έχει φανεί ότι επηρεάζει θετικά τις κυήσεις μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης της προεκλαμψίας. Άλλες φαρμακευτικές επιλογές για τη διαχείριση των συμπτωμάτων αποτελούν:

- Αντί-υπερτασικά φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης όπως IV Labetalol ή Hydralazine
- Αντί-σπασμωδικά φάρμακα, όπως το Magnesium sulphate (θειικό μαγνήσιο) που βοηθάει στην πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων
- Κορτικοστεροειδή για την προώθηση της ανάπτυξης των πνευμόνων του εμβρύου

Η μοναδική και οριστική θεραπεία αυτής της πάθησης είναι η γέννηση του εμβρύου και του πλακούντα. Ο πρωταρχικός στόχος της αντιμετώπισης πρέπει να είναι πάντα η ασφάλεια της μητέρας. Οποιαδήποτε άλλη θεραπευτική αντιμετώπιση που έχει διατυπωθεί έχει σαν στόχο τη σταθεροποίηση της κατάστασης και την ομαλή συνέχιση της κύησης.

Αν και η πρόκληση τοκετού είναι πάντα ο κατάλληλος για τη μητέρα, μπορεί να μην είναι βέλτιστος για ένα εξαιρετικά πρόωρο έμβρυο.

Γενικά, σε γυναίκες με ήπια νόσο που αναπτύσσεται κατά την κύηση >37 εβδομάδων, παρατηρούνται παρόμοια αποτελέσματα με μία φυσιολογική κύηση.

Σε έγκυες γυναίκες μικρότερες από 37 εβδομάδες κύησης, ο τοκετός περιστασιακά μπορεί να καθυστερήσει εάν δεν υπάρχουν σοβαρές επιπλοκές και χαρακτηριστικά της νόσου όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, νεφρική προσβολή, προβλήματα όρασης, σοβαροί και συχνοί πονοκέφαλοι και κοιλιακό άλγος.

Σε γυναίκες 34 εβδομάδων κύησης ή λιγότερο, προσπαθούμε να καθυστερήσουμε τον τοκετό για λίγες μέρες, χορηγώντας στεροειδή που βοηθάνε και επιταχύνουν την

ανάπτυξη των πνευμόνων του εμβρύου. Τα στεροειδή αυτά χορηγούνται με διαφορά 24 ωρών σε 2 δόσεις και έχουν σαν αποτέλεσμα την μείωση του κινδύνου επιπλοκών που αφορούν τους πνεύμονες και σχετίζονται με την προωρότητα. Η πρόκληση τοκετού συνιστάται σε όσες βρίσκονται μετά την 34<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης με παρουσία σοβαρών συμπτωμάτων της νόσου, ρήξη των μεμβράνων και εμβρυϊκή δυσχέρεια καθώς η μητέρα βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο για αποκόλληση του πλακούντα ή την εξέλιξη της ασθένειας στην σοβαρότερη της μορφή την εκλαμψία.

Η καλύτερη μέθοδος τοκετού δεν έχει ακόμα καθοριστεί, καθώς υπάρχουν έρευνες με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, αν και κλινικές μελέτες παρατήρησης υποδηλώνουν την ανωτερότητα του κοιλιακού τοκετού έναντι της καισαρικής τομής.

## **5.7 Εκλαμψία**

Η εκλαμψία αποτελεί την πιο τρομακτική επιπλοκή της προεκλαμψίας και χαρακτηρίζεται από σπασμούς έως και κώμα. Οι σπασμοί αυτοί εμφανίζονται στο 50% κατά τη διάρκεια του τοκετού, 25% πριν τον τοκετό και 25% μετά τον τοκετό. Το φαινόμενο αυτό παρουσιάζεται σε 1/2000 κυήσεις και το 75% των γυναικών αυτών είχαν αναπτύξει βαριάς μορφής προεκλαμψία που δεν απαντούσε στη θεραπεία.

Πρόδρομα συμπτώματα πριν την έναρξη των σπασμών:

1. Ισχυρός Πονοκέφαλος (83%)
2. Υπερκινητικά αντανάκλαστικά (80%)
3. Έντονη πρωτεινουρία (52%)
4. Γενικευμένο οίδημα (49%)
5. Διαταραχές στην όραση-σκοτώματα (44%)
6. Επιγαστρικός πόνος (19%)

Η κλασσική παρουσίαση ενός περιστατικού:

Μία έγκυος γυναίκα προς το τέλος της εγκυμοσύνης ή λίγες εβδομάδες μετά τον τοκετό, εισέρχεται στο νοσοκομείο με σπασμούς. Τις περισσότερες φορές έχει προηγηθεί έντονος πονοκέφαλος και διαταραχές στην όραση πριν το επεισόδιο. Η γυναίκα εμφανίζει κρίσεις grand mal μία ή περισσότερες. Χωρίς την άμεση θεραπεία οι σπασμοί μπορούν να συνεχίσουν για αρκετή ώρα και να καταλήξουν σε κώμα.

## 5.8 Αντιμετώπιση Εκλαμψίας

Κύριος στόχος μας είναι η σταθεροποίηση της ασθενούς μας διότι ο άμεσος και αποτελεσματικός έλεγχος των σπασμών παραμένει ζωτικής σημασίας.

Η γυναίκα τοποθετείται σε αριστερή πλάγια θέση με σηκωμένες τις πλαϊνές προστατευτικές μπάρες, στην ασθενή χορηγείται οξυγόνο 100% μέσω μάσκας προσώπου, καθετήρας Foley τοποθετείται στην κύστη για την παρακολούθηση της ποσότητας των αποβαλλόμενων ούρων ανά ώρα, διότι η ολιγουρία μπορεί να οφείλεται σε νεφρική ανεπάρκεια ή λόγω της τοξικότητας των φαρμάκων που χορηγήσαμε.

Το θειϊκό μαγνήσιο (magnesium sulfate) είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής για τον έλεγχο και την αναστολή της επιληπτικής δραστηριότητας. Μία αρχική δόση 4-6 g χορηγείται bolus ενδοφλεβίως σε διάστημα 20 λεπτών και στη συνέχεια ανά μία ώρα θα χορηγείται η δόση συντήρησης που αντιστοιχεί στα 2g. Απαραίτητη είναι η παρακολούθηση των αντανακλαστικών, των τιμών της κρεατινίνης, της ποσότητας των ούρων καθώς το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα, οδηγώντας σε καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος, αναπνευστική παράλυση, ακόμη και καρδιακή προσβολή. Σε περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται στο μαγνήσιο και οι κρίσεις συνεχίζονται οι βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά είναι η επόμενη επιλογή.

Ταυτόχρονα, θα πρέπει να ελέγξουμε τις υψηλές τιμές της αρτηριακής πίεσης με τη χρήση των Hydralazine 5-10mg IV ή Labetalol 20 mg IV. Η διαδικασία θα πρέπει να γίνει με μεγάλη προσοχή ώστε να μην προκαλέσουμε υπόταση που θα έχει σαν αποτέλεσμα εμβρυική δυσφορία λόγω της μη επαρκούς αιμάτωσης.

Εν τω μεταξύ θα πρέπει να ξεκινήσει καρδιοτοκογράφημα για την αξιολόγηση και παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου.

Η οριστική αντιμετώπιση είναι ο τοκετός αλλά μόνο μετά την σταθεροποίηση της ασθενούς, συνήθως εντός 4-6 ωρών. Σε εγκύους <34 εβδομάδων κύησης κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται εάν οι περιστάσεις το επιτρέπουν για την ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου. Σε εγκυμοσύνες >34 εβδομάδων όπου οι ιατρικοί χειρισμοί δεν επιφέρουν σημαντική βελτίωση στην εικόνα της μητέρας ή του εμβρύου η καλύτερη λύση είναι η πρόκληση τοκετού με τη χορήγηση οξυτοκίνης.

## 6.Συζήτηση

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος αποτελεί μία χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδη νόσο. Χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερη ποικιλομορφία κλινικών συμπτωμάτων και εργαστηριακών ευρημάτων, τα οποία οφείλονται στην γενικευμένη διαταραχή του ανοσιακού συστήματος.

Μία πιο εμπεριστατωμένη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που καθορίζουν το ΣΕΛ κατέστη δυνατή χάρη στη γρήγορη επέκταση της γνώσης στους κλάδους της ανοσολογίας και της μοριακής βιολογίας, χωρίς ωστόσο να μας οδηγήσει στην τελική και οριστική διευκρίνιση της αιτιολογίας της νόσου.

Επί του παρόντος, πιστεύεται ότι η επίδραση ενός εξωγενούς παράγοντα όπως: περιβαλλοντικοί παράγοντες, μικρόβια και ιοί μπορούν να οδηγήσουν στη διάσπαση της ανοσολογικής ανοχής, με κύριο αποτέλεσμα τη δημιουργία παθολογικών ανοσοσυμπλεγμάτων, που εν τέλει προκαλούν ιστικές βλάβες σε πληθυσμό με γενετική προδιάθεση.

Η κύηση σε γυναίκες που νοσούν από τη συγκεκριμένη ασθένεια, κατατάσσεται στις υψηλού κινδύνου, καθώς σε αυτού του τύπου τις κυήσεις καταγράφονται συχνότερες επιπλοκές, όπως η απώλεια εμβρύου, το ποσοστό της οποίας κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί από 17% έως 29,7%. Τα αποτελέσματα αυτά αν συγκριθούν με τα αντίστοιχα του υγιούς πληθυσμού είναι σαφώς μεγαλύτερα. Στους παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν αρνητικά την έκβαση της εγκυμοσύνης συγκαταλέγονται η νεφρική προσβολή (νεφρίτιδα λύκου, νεφρική ανεπάρκεια), η ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και η αυξημένη ενεργότητα της νόσου 6 μήνες πριν την σύλληψη ή/και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Επιπρόσθετα, 2 μεγάλες μελέτες ανέφεραν τα υψηλά ποσοστά περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR), πρόωρου τοκετού και ενδομήτριου θανάτου εμβρύων σε πάσχοντα πληθυσμό με ΣΕΛ.

Σε αντίθεση με τα προϋπάρχοντα πρωτόκολλα και τις προηγούμενες συμβουλές των επαγγελματιών υγείας, οι περισσότερες ασθενείς με ΣΕΛ πλέον μπορούν να τεκνοποιήσουν και να έχουν βελτιωμένα μαιευτικά αποτελέσματα, χάρη στις νέες στοχευμένες θεραπείες, στη χρήση ασφαλέστερων φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και γενικότερα λόγω της σωστότερης διαχείρισης της νόσου. Είναι λοιπόν, σημαντικό οι ασθενείς να ενημερώνονται σχετικά με όλους τους πιθανούς κινδύνους κατά την κύηση και τη σημασία της συμμόρφωσης με την προτεινόμενη αγωγή όπως και να συγκροτηθεί μία ομάδα θα περιλαμβάνει επαγγελματίες υγείας με εμπειρία σε επείγουσες καταστάσεις.

Εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη, όλες οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν υδροξυχλωροκίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς οι ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της την καθιστούν ιδιαίτερα ασφαλή και η χρήση της μειώνει σημαντικά τη δραστηριότητα της νόσου και τις συνακόλουθες μαιευτικές επιπλοκές. Η ικανότητα της να προλαμβάνει τον τραυματισμό ιστών και να επαναφέρει την ομαλή λειτουργία του ενδοθηλίου μειώνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας.

Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο προεκλαμψίας συνιστούμε την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής με χαμηλή δόση ασπιρίνης κατά το πρώτο τρίμηνο.

Ομοίως, τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να βοηθήσουν στη διαχείριση των εξάρσεων, θα πρέπει όμως να χρησιμοποιούνται στη χαμηλότερη δυνατή δόση, για τη μικρότερη δυνατή χρονική διάρκεια, διότι έχει φανεί ότι η παρατεταμένη χρήση τους και σε υψηλές δόσεις μπορεί να περιορίσει την ανάπτυξη του εμβρύου.

Στην υποομάδα των γυναικών που η συνεχιζόμενη ανασοκαταστολή είναι αναγκαία για τον έλεγχο της νόσου χορηγούμε θεραπεία συμβατή με την εγκυμοσύνη (αζαθειοπρίνη) και η σύλληψη προτείνεται σε περίπτωση ύφεσης της νόσου για τουλάχιστον 6 μήνες. Κατατάσσεται στα σχετικά ασφαλή φάρμακα, καθώς αν και διαπερνάει τον πλακούντα, το εμβρυϊκό ήπαρ δεν έχει το απαιτούμενο ένζυμο για την ενεργοποίηση του φαρμάκου, καθιστώντας το μη ανιχνεύσιμο στο νεογνικό αίμα και κατ'επέκταση ασφαλές.

Φάρμακα που έχει αποδειχθεί ότι έχουν τερατογόνες δράσεις και αυξάνουν τον κίνδυνο απώλειας του εμβρύου, όπως η μεθοτρεξάτη και το μυκοφαινολικό οξύ θα πρέπει να διακόπτονται τρείς μήνες και έξι εβδομάδες αντίστοιχα πριν την αναμενόμενη σύλληψη.

## **Βιβλιογραφία:**

[1]. Buyon JP. Systemic Lupus Erythematosus. A. Clinical and laboratory features. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. Primer on the rheumatic diseases. 13th ed. New York. Springer; 2008.

[2] Rees F, Doherty M, Grainge MJ, et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. Rheumatology (Oxford). 2017;56(11):1945-1961.

[3] Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley KA, Drenkard C. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: The Georgia Lupus Registry. Arthritis Rheumatol. 2014;66:357-68.

[4] Munoz-Grajales C, Gonzalez LA, Alarcon GS, Acosta-Reyes J. "Gender differences in disease activity and clinical features in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients." Lupus 2016

[5] Tan TC, Fang H, Magder LS, Petri MA. "Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population." J Rheumatol 2012; 39: 759–769

[6] Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. J Rheumatol. 2003;30:1589-601

[7] Alamanos Y, Voulgari PV, Siozos C et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest Greece 1982-2001. J Rheumatol. 2003;30:731-5.

[8] Crispín JC, Liossis SN, Kis-Toth K et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. Trends Mol Med. 2010;16:47-57.

- [9] Gualtierotti R, Biggioggero M, Penatti AE, Meroni PL. Updating on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010;10:3-7.
- [10] Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:370516
- [11] Rubin RL. Drug-induced lupus. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Mar;14(3):361-78. doi: 10.1517/14740338.2015.995089. Epub 2015 Jan 2. PMID: 25554102.
- [12] Cunningham M, Gilkeson G. Estrogen receptors in immunity and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40:66–73
- [13] Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Sep;28(5):497-505
- [14] Yang J, Li Q, Yang X, Li M. Increased serum level of prolactin is related to autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2016;25:513–9.
- [15] Lewandowski, L.; Scott, C.; Gomez-Martin, D.; Silverman, E.D.; Aksentijevich, I.; Deng, Z.; Siegel, R.M.; Rider, L.G.; Hasni, S.; Kaplan, M.J. GG-10 Imagine SLE: International multi-site assessment of genetics and inflammation in early onset and familial systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci. Med.* 2016, 3 (Suppl. S1), A32.
- [16] Lopez, P.; Rodriguez-Carrio, J.; Caminal-Montero, L.; Mozo, L.; Suarez, A. A pathogenic IFN $\alpha$ , BlyS and IL-17 axis in Systemic Lupus Erythematosus patients. *Sci. Rep.* 2016, 6, 20651.
- [17] Bonelli, M.; Savitskaya, A.; von Dalwigk, K.; Steiner, C.W.; Aletaha, D.; Smolen, J.S.; Scheinecker, C. Quantitative and qualitative deficiencies of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Int. Immunol.* 2008, 20, 861–868

- [18] La Cava, A. Tregs in SLE: An Update. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2018, 20, 6.
- [19] Rönnblom L, Alm GV, Eloranta ML. Type I interferon and lupus. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:471-7.
- [20] Lauwerys BR, Ducreux J, Houssiau FA. Type I interferon blockade in systemic lupus erythematosus: Where do we stand? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1369-76
- [21] Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725
- [22] Hartman E.A.R., van Royen-Kerkhof A., Jacobs J.W.G., Welsing P.M.J., Fritsch-Stork R.D.E. Performance of the 2012 systemic lupus international collaborating clinics classification criteria versus the 1997 American college of rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev.* 2018;17:316–322
- [23] Aringer M., Leuchten N., Johnson S.R. New Criteria for Lupus. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2020;22:18
- [24] Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019;49:S14–S17
- [25] Wang X and Xia Y (2019) Anti-double Stranded DNA Antibodies: Origin, Pathogenicity, and Targeted Therapies. *Front. Immunol.* 10:1667
- [26] Pan N, Amigues I, Lyman S, et al. A surge in anti-dsDNA titer predicts a severe lupus flare within six months. *Lupus.* 2014;23(3):293-298
- [27] Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Oct;16(10):565-579

- [28] Yaniv G, Twig G, Shor DB, Furer A, Sherer Y, Mozes O, Komisar O, Slonimsky E, Klang E, Lotan E, Welt M, Marai I, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev*. 2015 Jan;14(1):75-9
- [29] Janwityanuchit S, Verasertniyom O, Vanichapuntu M, Vatanasuk M. Anti-Sm: its predictive value in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 1993 Sep;12(3):350-3
- [30] Llorente MJ, Jiménez J, González C, Alarcón I, Alsina M, Casas LM, Benedito JE, Luis Araquistain J, Farre V, González-Buitrago JM; Biochemistry Commission for Immunological Diseases of the Spanish Society of Clinical Chemistry. Effectiveness of different methods for anti-Sm antibody identification. A multicentre study. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(7):748-52
- [31] Weinstein, A.; Alexander, R.V.; Zack, D.J. A Review of Complement Activation in SLE. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2021, 23, 4–11
- [32] Leffler, J.; Bengtsson, A.A.; Blom, A.M. The Complement System in Systemic Lupus Erythematosus: An Update. *Ann. Rheum. Dis*. 2014, 73, 1601–1606
- [33] Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Bucur)*. 2011 Oct;6(4):330-6
- [34] Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007 Dec;5(12):1124-37
- [35] Kole AK, Ghosh A. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus in a tertiary referral center. *Indian J Dermatol*. 2009;54(2):132-6. doi: 10.4103/0019-5154.53189

- [36] Wu Z, Li X, Qin H, Zhu X, Xu J, Shi W. Ultraviolet B enhances DNA hypomethylation of CD4+ T cells in systemic lupus erythematosus via inhibiting DNMT1 catalytic activity. *J Dermatol Sci*. 2013 Sep;71(3):167-73
- [37] Zoma A. Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):851-3
- [38] Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Aug;23(4):495-506. doi: 10.1016/j.berh.2009.04.003
- [39] Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Mar;15(3):137-152
- [40] McMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011 Mar;7(2):227-41
- [41] Musa R, Brent LH, Qurie A. Lupus Nephritis. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan
- [42] Bermas, B.L., Sammaritano, L.R. Fertility and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Fertil Res and Pract* 1, 13 (2015)
- [43] Sammaritano LR. Contraception in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2014 Oct;23(12):1242-5
- [44] Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2550-8

- [45] Lao, M., Dai, P., Luo, G. et al. Pregnancy outcomes in patients receiving assisted reproductive therapy with systemic lupus erythematosus: a multi-center retrospective study. *Arthritis Res Ther* 25, 13 (2023)
- [46] Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, Drayson MT. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology*. 2004 May;112(1):38-43
- [47] Abu-Raya B, Michalski C, Sadarangani M, Lavoie PM. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Front Immunol*. 2020 Oct 7;11:575197
- [48] Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, Zampieri S, Vescovi F, Sulli A, Giusti M, Piccoli A, Grella P, Gambari PF. Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr 15;47(2):202-9
- [49] Kassaw C, Wabe NT. Pregnant women and non-steroidal anti-inflammatory drugs: knowledge, perception and drug consumption pattern during pregnancy in ethiopia. *N Am J Med Sci*. 2012 Feb;4(2):72-6
- [50] Dao KH, Bermas BL. Systemic Lupus Erythematosus Management in Pregnancy. *Int J Womens Health*. 2022 Feb 15;14:199-211
- [51] Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Aug;43(3):489-502
- [52] Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209

[53] Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20–28

[54] Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, Albuquerque EM, Jesús NR. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001;10(6):401-4

[55] Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, Reveille JD, Vilá LM; Lumina Study Group. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun 15;61(6):830-9

[56] Izmirly P, Kim M, Friedman DM, Costedoat-Chalumeau N, Clancy R, Copel JA, Phoon CKL, Cuneo BF, Cohen RE, Robins K, Masson M, Wainwright BJ, Zahr N, Saxena A, Buyon JP. Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-SSA/Ro-Positive Mothers. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul 21;76(3):292-302

[57] Julia Flint, Sonia Panchal, Alice Hurrell, Maud van de Venne, Mary Gayed, Karen Schreiber, Subha Arthanari, Joel Cunningham, Lucy Flanders, Louise Moore, Amy Crossley, Neetha Purushotham, Amisha Desai, Madeleine Piper, Mohamed Nisar, Munther Khamashta, David Williams, Caroline Gordon, Ian Giles, on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group, BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids, *Rheumatology*, Volume 55, Issue 9, September 2016, Pages 1693–1697

[58] Alami Z, Agier MS, Ahid S, Vial T, Dautriche A, Lagarce L, Toutain A, Cherrah Y, Jonville-Bera AP. Pregnancy outcome following in utero exposure to azathioprine: A French comparative observational study. *Thérapie*. 2018 May-Jun;73(3):199-207

- [59] Brzezińska-Wciśło L, Zbiciak-Nylec M, Wciśło-Dziadecka D, Salwowska N. Pregnancy: a therapeutic dilemma. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017 Oct;34(5):433-438
- [60] Lannes G, Elias FR, Cunha B, et al. Successful pregnancy after cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(Suppl 1):61-5
- [61] Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. (2010) 62:222–33
- [62] Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuca R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215-26
- [63] Sans-Pola C, Danés I, Bosch JÀ, Marrero-Álvarez P, Cortés J, Agustí A. Off-label use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity: a retrospective study and literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 25;10:1159794
- [64] Perrotta K, Kiernan E, Bandoli G, Manaster R, Chambers C. Pregnancy outcomes following maternal treatment with rituximab prior to or during pregnancy: a case series. *Rheumatol Adv Pract*. 2021 Jan 4;5(1):rkaa074
- [65] Wise LM and Stohl W (2020) Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents. *Front. Med*. 7:303
- [66] Kao JH, Lan TY, Lu CH, Cheng CF, Huang YM, Shen CY, Hsieh SC. Pregnancy outcomes in patients treated with belimumab: Report from real-world experience. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Oct;51(5):963-968

- [67] Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus syndromes. *Current Opinion in Rheumatology*. 2003;15(5):535–541
- [68] Shahian M, Khosravi A, Anbardar MH. Early cholestasis in neonatal lupus erythematosus. *Annals of Saudi Medicine*. 2011;31(1):80–82
- [69] Liu J, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Clinical characteristics of neonatal lupus erythematosus. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2001;34(4):265–268
- [70] Wisuthsarewong W, Soongswang J, Chantorn R. Neonatal lupus erythematosus: clinical character, investigation, and outcome. *Pediatric Dermatology*. 2011;28(2):115–121
- [71] Hon KL, Leung AK. Neonatal lupus erythematosus. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:301274
- [72] Lee LA. Cutaneous lupus in infancy and childhood. *Lupus*. 2010;19(9):1112–1117
- [73] Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, Friedman D, Llanos C, Piette JC, Buyon JP. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012 Jul 3;126(1):76-82
- [74] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306

- [75] Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod.* 1995;10:3301–3304
- [77] Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol.* 2006;33:2214–21
- [78] Bramham K, Hunt BJ, Germain S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2010;19:58–64
- [79] Barco S, Nijkeuter M, Middeldorp S. Pregnancy and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* (2013) 39:549–58
- [80] Silver RM. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Semin Perinatol.* 2018 Feb;42(1):26-32
- [81] Hoayek JG, Moussa HN, Rehman HA, Nasab SH, Blackwell SC, Sibai BM. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy, a diagnosis that should not be missed. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec;29(24):3950-5
- [82] Makatsariya AD, Khizroeva J, Bitsadze VO. Catastrophic antiphospholipid syndrome (Ronald Asherson syndrome) and obstetric pathology. *J Perinat Med.* 2018 May 24;46(4):387-400
- [83] Rovere-Querini P, Canti V, Erra R, Bianchi E, Slaviero G, D'Angelo A, Rosa S, Candiani M, Castiglioni MT. Eculizumab in a pregnant patient with laboratory onset of catastrophic antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct;97(40):e12584
- [84] Hakman E, Mikhael S. Clinical Report of Probable Catastrophic Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018 Apr 3;2018:4176456

[85] Zikos TA, Sokolove J, Ahuja N, Berube C. Eculizumab Induces Sustained Remission in a Patient With Refractory Primary Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2015 Sep;21(6):311-3

[86] Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019 May;15(5):275-289

[87] Brown, M.A.; Magee, L.A.; Kenny, L.C.; Karumanchi, S.A.; McCarthy, F.P.; Saito, S.; Hall, D.R.; Warren, C.E.; Adoyi, G.; Ishaku, S. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension* 2018, 72, 24–43