

e-ISSN: 2345-0592

**Online issue**

Indexed in *Index Copernicus*

**Medical Sciences**

Official website:

[www.medicisciences.com](http://www.medicisciences.com)



## **Overview of etiology, symptoms, management and complications of systemic lupus erythematosus in pregnancy**

**Emilija Stulginskaitė<sup>1</sup>, Gabrielė Petlinskaitė<sup>1</sup>, Marija Ramanauskaitė<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences*

### **Abstract**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease caused by the interaction of immune, hormonal, genetic and environmental factors. The incidence of this disease is highest among women of reproductive age. One of the main signs of systemic lupus erythematosus during pregnancy is an increased rate in disease activity and exacerbation. SLE activity during pregnancy is monitored by examining renal function and serological markers. In the presence of similar clinical manifestations during pregnancy, it is necessary to differentiate from the exacerbation of SLE disease. It is safe to use antimalarial drugs during pregnancy to maintain control of disease activity. The use of other drugs should be limited, taking into account the harm-benefit interaction and the exacerbation of the disease. The number of pregnancy complications and poor outcomes is higher among patients with SLE compared to the healthy female population. In this article, we will review the systemic etiology of lupus erythematosus, characteristic clinical symptoms, treatment, and complications during pregnancy.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus; Pregnancy; Treatment.

# Sisteminė raudonoji vilkligė nėštumo metu: etiologijos, klinikos, gydymo ir komplikacijų apžvalga

Emilija Stulginskaitė<sup>1</sup>, Gabrielė Petlinskaitė<sup>1</sup>, Marija Ramanauskaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas

## Santrauka

Sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) yra autoimuninė liga, pasireiškianti dėl imuninių, hormoninių genetinių ir aplankos faktorių sąveikos. Šios ligos dažnis didžiausias yra tarp reprodukcinio amžiaus moterų. Vienas pagrindinių sisteminės vilkligės požymių nėštumo metu yra ligos aktyvumo ir paūmėjimų dažnio padidėjimas. SRV aktyvumas nėštumo metu sekamas tiriant inkstų funkciją bei serologinius markerius. Vyraujant panašioms klinikinėms išraiškoms nėštumo metu būtina diferencijuoti nuo SRV ligos paūmėjimo. SRV nėštumo metu saugus antimaliarinių vaistų vartojimas ligos aktyvumo kontrolei palaikyti. Kitų vaistų vartojimas turėtų būti ribojamas, atsižvelgiant į žalos ir naudos sąveiką bei ligos paūmėjimą. Nėštumo komplikacijų ir blogų baigčių skaičius yra didesnis tarp SRV sergančių pacienčių lyginant su sveikų moterų populiacija. Šiame straipsnyje apžvelgsime sisteminę raudonosios vilkligės etiologiją, būdingus klinikinius simptomus, gydymą bei komplikacijas nėštumo metu.

**Raktažodžiai:** sisteminė raudonoji vilkligė; Nėštumas; Gydymas.

## Įvadas

Sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) yra autoimuninė liga, kuria dažniausiai serga reprodukcinio amžiaus moterys [1]. Tam tikrais atvejais liga diagnozuojama tik nėštumo metu, nes nėštumas skatina SRV paūmėjimą. Vilkligės paūmėjimą kartais sunku nustatyti, nes pasireiškianti klinika gali imituoti nėštumo simptomus [2]. Dėl pagerėjusios ir ankstyvos SRV diagnostikos ir gydymo, šeimos planavimas įgavo didesnę reikšmę. Didelį susirūpinimą kelia nėštumo poveikis ligai, SRV aktyvumo poveikis vaisiaus

sveikatai ir vaistų saugumas nėštumo metu [3]. Nors nėštumo prognozė sergant SRV yra pagerėjusi, ši liga yra susijusi su padidėjusiu nėštumo komplikacijų dažniu lyginant su sveikų nėščiųjų populiacija [1]. Studijos rodo, kad nėščiosios, sergančios SRV turi žymiai didesnę riziką preeklampsijos/eklampsijos išsivystymui, priešlaikiniui gimdymui, abortui bei cezario pjūvio operacijai. Be to, liga susijusi ir su vaisiaus komplikacijomis, tokiomis kaip mažas gestacinis amžius, per mažas gimimo svoris, reikalinga priežiūra intensyviosios terapijos skyriuje po

gimimo, < 7 APGAR skalės balai per 1 ir 5 gimimo minutes [4]. Tam, kad išvengti SRV ligos sukeltų nėščiosios ar vaisiaus komplikacijų, būtinas nėštumo planavimas, rizikos veiksnių įvertinimas, pritaikytas stebėjimo ir gydymo planas prieš nėštumą ir nėštumo metu [3].

### **Epidemiologija**

Autoimuniniai susirgimai bei sisteminės uždegiminės ligos yra būdingos jauno amžiaus moterims, o ypač sisteminė raudonoji vilkligė, kuri dažniausia pradeda manifestuoti moters reprodukcinio amžiaus metu [5]. Kadangi vienas pagrindinių rizikos veiksnių SRV ligos atsiradimui išlieka lytis, vyrų ir moterų sergamumo santykis yra 1:9 [6].

### **Etiologija**

Sisteminės raudonosios vilkligės etiologija išlieka neaiški, tačiau daugybė stebėjimų rodo genetinių, hormoninių, imunologinių ir genetinių veiksnių sąveiką. SRV yra charakterizuojama imuninės sistemos sutrikimu, kuris pasireškia B limfocitų hiperaktyvacija, padidėjusiu skaičiumi ląstelių, kurios produkuoja antikūnius, hipergamaglobulinemija, auto - antikūnių produkcija ir imuninių kompleksu susidarymu. Auto - antikūnių produkcija yra laikoma svarbiausiu imuninės sistemos sutrikimu, sergant SRV. Šie auto-antikūniai yra nukreipti prieš savas ląstelių molekules, kurios yra branduolinėje medžiagoje, citoplazmoje bei tirpiose IgG ir krešumo faktorių molekulese. Antinukleariniai antikūniai (anti – DNR, anti - Sm) randami net 95% SRV sergančiųjų. Kadangi SRV pirmieji reiškiniai dažniausiai pasireškia po brendimo ir iki menopauzės, taigi reprodukcinio amžiaus moteriai, manoma, kad ligos vystymuisi įtaką daro

endogeniniai lytiniai hormonai. Sutrikęs estrogenų metabolizmas ir sumažėjusi androgenų (testosterono, dehidrotosterono ir dehidroepiandrosterono (DHEA)) koncentracija, taip pat gali lemti imuninės sistemos pokyčius. Atlikta studija rodo, kad peroralinių kontraceptikų ir pakaitinės hormonų terapijos vartojimas buvo asocijuojamas su padidėjusia SRV vystymosi rizika [7].

### **Ligos aktyvumas ir klinika nėštumo metu**

Sisteminė raudonoji vilkligė yra autoimuninė liga, kuri pažeidžia daugelį organų sistemų, tokias kaip mukokutaninė, muskuloskeletinė, inkstų, nervų, hematologinė bei kardiovaskulinė sistemos [8]. Dažniausiai liga pasireškia bendraisiais simptomais: nuovargiu, negalavimu, karščiavimu, artralgijomis, galvos skausmu, apetito sumažėjimu ir svorio kritimu [9]. Atliktuose atvejo kontrolės tyrimuose lyginant aktyvia vilklige sergančias nėščiąsias ir tik aktyvia SRV sergančias pacientes, buvo pastebėta, kad nepaisant dažnesnės paūmėjimų rizikos visuose 3 nėštumo trimestruose, reikšmingų klinikinių reiškinų skirtumų nebuvo [10]. SRV pacientėms, siekiant užtikrinti nėštumo saugumą ir mažinti komplikacijų riziką, rekomenduojama pastojimą planuoti laikotarpiu, kai liga yra neaktyvi. Didelis SRV aktyvumas per 6 mėn. nuo pastojimo net 4 kartus didina persileidimo riziką ir didina riziką atsirasti ligos paūmėjimui nėštumo metu [11]. Atliktos studijos teigia, kad pastojus, net ir praėjus 6 mėn. nuo aktyvios SRV, paūmėjimų dažnis vis tiek svyruoja nuo 7% iki 33%. Kita vertus, ligos paūmėjimo dažnis siekia 60%, pastojus aktyvios SRV metu [10].

### Ligos aktyvumo biomarkeriai SRV nėštumo metu

Nėštumui specifiški SRV ligos aktyvumo matavimo rodikliai yra pakankamai jautrūs ir leidžia nustatyti ligos aktyvumo pakitimus bei diagnozuoti paūmėjimus [3]. Ligos aktyvumas vertinamas naudojant nėščiąjų sisteminės raudonosios vilkligės aktyvumo indeksą (SLEPDAI) arba visuotinę gydytojų vertinimo skalę (PGA) [12]. Tam tikri nėštumo metu vykstantys fiziologiniai pokyčiai gali būti klaidingai interpretuojami kaip ligos paūmėjimai, pavyzdžiui, delnų eritema, trumpalaikis veido paraudimas, padidėjusi proteinurija dėl padidėjusio glomerulų filtracijos greičio ir alopecija po gimdymo [13].

Pacientės nėštumą sekantis gydytojas turėtų žinoti, apie šiuos pokyčius ir interpretuoti juos atitinkamai. Aktyvi inkstų funkcijos veikla koreliuoja su SRV nėštumo komplikacijomis, todėl reikia nuolat monitoruoti serumo kreatinino lygį, glomerulų filtracijos greitį, atlikti šlapimo nuosėdų analizę. Serologiniai markeriai irgi leidžia monitoruoti ligos aktyvumą, sekant C3 ir C4 komplemento koncentracijos ir anti-DNR antikūnių titro kitimą [3].

### Gydymas

Aktyvi SRV liga nėštumo metu yra kenksminga motinai ir vaisiui, todėl būtina tinkamai įvertinti ligos kontrolės gydymo riziką ir naudą. Praktikoje įprasta, kad SRV sergančios moterys nutraukia vaistus prieš pastojimą, bijodamos toksiško vaistų poveikio vaisiui. Nutraukus vaistų vartojimą, ligos suaktyvėjimas didina nėštumo komplikacijų ir nepalankių nėštumo baigčių riziką, dėl šios priežasties būtinas atidus nėštumo planavimas [14]. Šiuo metu nėra pakankamai informacijos įvertinti SRV vaistų vartojimo saugumą nėštumo metu bei

riziką vaisiui ar naujagimiui. Dėl šios priežasties būtina pasverti ligos kontrolei skiriamų vaistų žalą ir naudą [11]. SRV gydyme plačiai naudojami antimaliariniai vaistai, o vienas pagrindinių šios vaistų grupės atstovų yra hidroksichlorachinas (HCQ). Šis vaistas turi imunomoduliacinį poveikį, padeda išvengti ligos paūmėjimų ir yra saugus vartoti nėštumo metu bei žindant [15]. Atsitiktinių klinikinių imčių, placebo kontroliuojami tyrimai teigia, kad HCQ naudojimas nėštumo metu yra naudingas siekiant kontroliuoti ligos aktyvumą ir ligos paūmėjimų prevencijai [3]. Įrodymų, kad antimaliariniai vaistai sukeltų teratogeninį poveikį nėra, tačiau HCQ vartojimas nėštumo metu gerina vaisiaus ir naujagimio galimas baigtis [11]. Artralgijos, mialgijos, krūtinės skausmo ir karščiavimo simptomų mažinimui yra naudojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) [16]. Yra prieštaringų įrodymų, kad NVNU vartojimas pirmojo trimestro metu gali didinti savaiminio persileidimo riziką. Po pirmojo nėštumo trimestro NVNU vartojimas galimas iki 30 nėštumo savaitės. Po 30 nėštumo savaitės gali sukelti priešlaikinį arterinio latakų uždarumą ir kitas komplikacijas, dėl to šių vaistų reiktų nevertoti [17]. Nektroliuojami tyrimai rodo teigiamą naudą ir rizikos santykį, naudojant gliukokortikoidus, azatiopriną ir kalcineurino inhibitorius (ciklosporinas A ir takrolimas) ir siekiant suvaldyti ligos aktyvumą nėštumo metu. Prednizolono vartojimas mažomis 5-10 mg/d dozėmis yra laikomas saugus [18]. Vidutinio ir sunkaus paūmėjimo gydymui gali būti svarstomas aukštos prednizolono dozės vartojimas (pulsterapija) ar intraveninio imunoglobulino skyrimas. Imunosupresantas ciklofosfamidą turėtų būti vartojamas tik kaip rezervinis vaistas sunkių, gyvybei pavojingų refrakterinių SRV manifestacijų metu ir tik antro ir trečio trimestro metu. Nėra pakankamai klinikinių duomenų padedančių

įvertinti biologinės terapijos belimumabu vartojimo riziką nėštumo metu, todėl belimumabas neturėtų būti vartojimas, jei galima žala didesnė už naudą. Dėl teratogeninio poveikio metotreksato, mikofenolio rūgšties vartoti negalima [11].

### SRV nėštumo komplikacijos

Nėštumas gali sukelti SRV atsinaujinimą arba paūmėjimą, o tai gali pakenti tiek motinos tiek vaisiaus būklei. Dėl šio priežasties nėštumas, sergant SRV yra laikomas aukštos rizikos. Kartu su SRV nėštumo metu gali pasireikšti antifosfolipidinis sindromas, jam būdingos arterijų ir venų trombozės [19]. SRV ligos komplikuotas nėštumas gali baigtis persileidimu, priešlaikiniu gimdymu, negyvygyvio gimimu, priešlaikiniu vaisiaus dangalų plyšimu, vaisiaus augimo sulėtėjimu, naujagimių vilklige, preeklampsija/eklampsija [10]. Atliktos kohortinės studijos teigia, kad sergant SRV preeklampsijos rizika siekia nuo 13% iki 35% ir yra susijusi su placentos kraujotakos sutrikimu [20].

### Aptarimas

SRV diagnozę nustatčius reprodukcinio amžiaus moteriai, turėtų būti aptartas nėštumo planavimas. Būtina atkreipti dėmesį, kad tai yra aukštos rizikos nėštumas, dėl to reikalingas nuolatinis bendradarbiavimas su gydytoju ir pacientės ir vaisiaus būklės monitoravimas. Pastojimas turėtų būti planuojamas atsižvelgiant į ligos aktyvumą, nes tai gali lemti ligos paūmėjimo atsiradimą nėštumo metu bei su liga susijusių komplikacijų atsiradimu. Viso nėštumo metu turėtų būti sekamas ligos aktyvumas, serologiniai markeriai. SRV ligos kontrolės gydymas turėtų būti tęsiamas atsižvelgiant į naudos ir žalos santykį.

### Literatūra

1. Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: a meta-analysis of studies published between years 2001–2016. *J Autoimmun.* 2017;79:17-27.
2. Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8(5):439-453.
3. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):476-485.
4. He WR, Wei H. Maternal and fetal complications associated with systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis of the most recent studies (2017-2019). *Medicine(Baltimore).* 2020;99(16):e19798.
5. Roberta Vagelli, Chiara Tani, Marta Mosca. Pregnancy and menopause in patients with Systemic Lupus Erythematosus and/or Antiphospholipid Syndrome: practical guide from EULAR. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(2): 115-121.
6. Bae SC, Fraser P, Liang MH. The epidemiology of systemic lupus erythematosus in populations of African ancestry: a critical review of the “prevalence gradient hypothesis” *Arthritis Rheum.* 1998; 41:2091–9.

7. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol.* 2003;56(7):481-490.
8. Cervera R, Doria A, Amoura Z, Khamashta M, Schneider M, Guillemain F, Maurel F, Garofano A, Roset M, Perna A, Murray M, Schmitt C, Boucot I. Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. *Autoimmun Rev.* 2014;13(6):621-9.
9. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Buchar)* 2011;6:330-6.
10. Yang H, Liu H, Xu D, et al. Pregnancy-related systemic lupus erythematosus: clinical features, outcome and risk factors of disease flares--a case control study. *PLoS One.* 2014;9(8):e104375.
11. Sammaritano, L. R.. Management of Systemic Lupus Erythematosus During Pregnancy. *Annu. Rev. Med.* 2017; 68:271-285.
12. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al.. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. *Ann. Int. Med.* 2015; 163:153-63.
13. Mok CC, Wong RWS. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgraduate Medical Journal* 2001;77:157-165.
14. Lateef A, Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheumatic Diseases Clinics of North America.* 2017;43:215-226.
15. Akhavan, P. S. et al. The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2013; 40(6):831-41.
16. Gordon C, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology* 2018; 57:e1-45.
17. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab.* 2012;13(4):474-490.
18. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE). *Eur J Intern Med.* 2016; 32: 7-12 .
19. Santamaria JR, Badziak D, Barros MF, Mandelli FL, Cavalin LC, Sato M. Síndrome antifosfolípide. *An Bras Dermatol.* 2005; 80: 225-239.
20. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(2):237-v.