

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200051



A.A.
610
SAR
2002

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
ΠΑΙΔΙΑΣ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΤΑΤΟΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
ΠΑΙΔΙΑΣ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΤΑΤΟΣ

A

328

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΠΑΙΔΙΑΣ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΤΑΤΟΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΠΑΙΔΙΑΣ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΤΑΤΟΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΠΑΙΔΙΑΣ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΤΑΤΟΣ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2002





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Δ/ντής: Καθηγητής Α.Α. Δρόσος

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και Κύηση

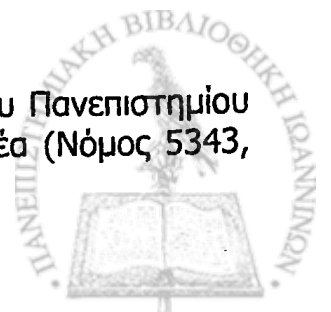
ΒΑΙΑ Μ. ΣΑΚΚΑ
ΜΑΙΕΥΤΗΡ – ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

Διδακτορική Διατριβή που υποβλήθηκε στην Ιατρική Σχολή
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2002



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (Νόμος 5343, άρθρο 202, §2).



Αίτηση εκπόνησης της Διδακτορικής Διατριβής: 17-6-1993

Ορισμός τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 30-6-1993

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας/Ρευματολογίας, επιβλέπων
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σκοπούλη Φωτεινή, Καθηγήτρια Παθολογίας/Ανοσολογίας, μέλος
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Δαλκαλίτσης Νικόλαος, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, μέλος
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ορισμός θέματος: 16-7-1993

Κατάθεση Διδακτορικής Διατριβής: 13-12-2002

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αγνάντη Νίκη, Καθηγήτρια Παθολογοανατομίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας/Ρευματολογίας, επιβλέπων
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας, μέλος
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σκοπούλη Φωτεινή, Καθηγήτρια Παθολογίας/Ανοσολογίας, μέλος
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Στέφος Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, μέλος
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αλαμάνος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, μέλος
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Δαλκαλίτσης Νικόλαος, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, μέλος
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μακρυδήμας Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, μέλος
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής: Άριστα



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής με θέμα «Κύηση και Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος» ήταν μία ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα και πολύτιμη εμπειρία για μένα. Μου δόθηκε η ευκαιρία να ασχοληθώ και να μελετήσω την αμφίδρομη σχέση της κύησης με το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ). Γνώρισα αυτοάνοσα νοσήματα και διδάχτηκα την επίδρασή τους στην κύηση. Είχα την ευκαιρία να παρακολουθήσω σε συνεργασία με το ρευματολογικό τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων την έκβαση της κύησης σε ασθενείς με ΣΕΛ και την επίδραση της κύησης στο ΣΕΛ.

Αισθάνομαι την ανάγκη να υποβάλω τις θερμές ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Παθοφυσιολογίας κ. Χαράλαμπο Μ. Μουτσόπουλο που μου ανέθεσε το θέμα, και μου έδωσε έτσι το έναυσμα να ασχοληθώ με αυτή την ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα μελέτη.

Ιδιαίτερη μνεία θα ήθελα να κάνω στη συμβολή του Καθηγητή Παιθολογίας/Ρευματολογίας κ. Αλέξανδρου Α. Δρόσου που με τις πολύτιμες συμβουλές του έγινε εφικτός ο σχεδιασμός της μελέτης και η πραγματοποίησή της. Επίσης, τον ευχαριστώ για το αμέριστο ενδιαφέρον του και τη συνδρομή του καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης αλλά και για την πολύτιμη κριτική του στη τελική διαμόρφωση της διδακτορικής διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω επίσης στην Καθηγήτρια Παθολογίας/Ανοσολογίας κα. Φωτεινή Ν. Σκοπούλη που με τις πολύτιμες συμβολές της βοήθησε στην αρτιότερη καταγραφή των αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής.

Δεν θα ήθελα να παραλείψω να ευχαριστήσω θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής/Γυναικολογίας κ. Νικόλαο Δαλκαλίτση για τη βοήθειά του στο μαιευτικό σκέλος της μελέτης.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τη γιατρό της ρευματολογικής κλινικής κα. Πελαγία Κατσιμπρή που η βοήθεια της συντέλεσε στην ολοκλήρωση της εργασίας.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά την κα. Ελένη Χόρτη που επιμελήθηκε την δακτυλογράφηση και εμφάνιση του κειμένου.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ι. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Ορισμός.....	1
Ιστορία.....	1
Επιδημιολογία.....	2
Αιτιολογία.....	2
Επίδραση των ιών.....	2
- Γενετικοί παράγοντες.....	3
Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	4
Ορμονικοί παράγοντες.....	5
Παθογένεια.....	5
Πορεία της νόσου στο χρόνο.....	7
Κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου.....	8
Κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.....	9
Γενικά συμπτώματα.....	9
Α) Κακουχία.....	9
Β) Απώλεια βάρους.....	11
Γ) Πυρετός.....	11
Δ) Άλλα γενικά συμπτώματα.....	12
Ειδικά συμπτώματα.....	12
Α) Μυοσκελετικό.....	12
Β) Βλάβες δέρματος βλεννογόνων.....	14
α) Δέρμα.....	14
β) Δισκοειδή εξανθήματα - Δισκοειδής λύκος.....	15
γ) Δερματικές βλάβες και ΥΔΛ.....	16
δ) Δερματικές βλάβες και λύκος υποδόριου ιστού (Υποδερματίτιδα-Panniculitis).....	17
ε) Αλωπεκία.....	17
στ) Φυσαλιδώδες - πομφολυγώδες αλλοιώσεις.....	18
ζ) Αγγειτιδικές βλάβες δέρματος.....	18
η) Βλάβες βλεννογόνων, στόματος - σιελαγόνων.....	19
θ) Δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren.....	19
Γ) Νεφροί και ΣΕΛ.....	19
Δ) Πνεύμονες και ΣΕΛ.....	21
Ε) Καρδιαγγειακό σύστημα και ΣΕΛ.....	22
ΣΤ) Πεπτικό σύστημα και ΣΕΛ.....	24
Ζ) ΚΝΣ και ΣΕΛ.....	25
Η) Οφθαλμοί και ΣΕΛ.....	26
Θ) Αιμοποιητικό και ΣΕΛ.....	26



Φαρμακευτικός λύκος.....	28
Παράγοντες που ευοδώνουν την εκδήλωση του ΣΕΛ.....	29

ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Αϋσολογικές διαταραχές στην κύηση.....	31
Επίδραση του ΣΕΛ στον κύκλο της γυναίκας – Επίπτωση στη γονιμότητα – Μέθοδοι αντισύλληψης.....	33
Κύηση και ΣΕΛ – Επίδραση της κύησης στη νόσο.....	34
Σύνδρομο αντιφωσφολιπιδίων και κύηση.....	35
Επίδραση του ΣΕΛ στο έμβρυο.....	37
Έκβαση εμβρύου.....	37
Η δραστηριότητα του λύκου στην έναρξη της κυήσεως.....	38
Νεφρική νόσος.....	38
Νεφρίτιδα του ΣΕΛ της μητέρας και απώλεια εμβρύου και προωρότητα.....	39
Πρόωρος τοκετός.....	39
Υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου.....	40
Σύνδρομο νεογνικού λύκου.....	40
Παθοφυσιολογία.....	41
Παρακολούθηση κυήσεως σε ασθενή με ΣΕΛ.....	42
Παρακολούθηση εμβρύου.....	43
Υπερηχογραφικός έλεγχος εμβρύου.....	43
Καρδιοτοκογραφικός έλεγχος [non stress test (NST)].....	43
Βιοφυσικό προφίλ.....	43
Doppler έλεγχος ομφαλικής και μητριαίων αρτηριών.....	44
Θεραπεία κατά την κύηση.....	44

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ. ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ

Σκοπός της μελέτης.....	47
Υλικό και μέθοδοι.....	47
Αποτελέσματα.....	50
Επίδραση του ΣΕΛ στην κύηση.....	51
Επίδραση της κυήσεως στο ΣΕΛ.....	54
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	57
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	61
SUMMARY.....	65
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	69



ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

CRP	<i>C-αντιδρώσα πρωτεΐνη</i>
GM-CSF	<i>Παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων μακροφάγων (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)</i>
HLA	<i>Ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (Human leukocyte antigens)</i>
IFN	<i>Ιντερφερόνη (Interferon)</i>
IL	<i>Ιντερλευκίνη (Interleukin)</i>
MCP	<i>Σύμπλεγμα συμπληρώματος-πρωτεΐνης (Membrane cofactor protein)</i>
PCR	<i>Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης</i>
SS	<i>Σύνδρομο Sjogren (Sjogren's syndrome)</i>
TNF	<i>Παράγοντας νέκρωσης των όγκων (Tumor necrosis factor)</i>
ANA	<i>Αντιπυρηνικά αντισώματα</i>
β_2 -GPI	<i>β_2 γλυκοπρωτεΐνη I</i>
ΗΠΑ	<i>Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής</i>
ΚΝΣ	<i>Κεντρικό νευρικό σύστημα</i>
ΣΕΛ	<i>Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος</i>
ΤΚΕ	<i>Ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών</i>
ΥΔΛ	<i>Υποξύς δερματικός λύκος</i>



Γενικό Μέρος



ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι μια χρόνια συστηματική αυτοάνοση νόσος άγνωστης αιτιολογίας. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου αφορούν ένα ή περισσότερα συστήματα του οργανισμού.

Η πορεία και η πρόγνωσή της ποικίλουν.¹ Ο ΣΕΛ είναι το πρότυπο των αυτοάνοσων νοσημάτων. Η παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι κάποιου αγνώστου αντιγονικού ερεθισμού που μπορούν να προκαλέσουν βλάβη σε σχεδόν όλα τα όργανα του οργανισμού, είναι το χαρακτηριστικό της νόσου. Ορισμένα από αυτά προξενούν βλάβη των οργάνων στόχων, ενώ άλλα συμμετέχουν στη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων και δεν γνωρίζουμε τον ακριβή παθογενετικό μηχανισμό τους.²

ΙΣΤΟΡΙΑ

Το όνομα «Λύκος» χρησιμοποιείτο από τη Μεσαιωνική εποχή για να περιγράψει διάφορα δακτυλιοειδή εξανθήματα. Η πρώτη περιγραφή του εξανθήματος έγινε από τον Bielt το 1833.³ Η πρώτη περιγραφή της νόσου αποδόθηκε στον Karosi ο οποίος περιέγραψε το σύνδρομο που εκδηλώνεται με πυρετό, απώλεια βάρους, λεμφαδενοπάθεια και ψυχιατρικές εκδηλώσεις της νόσου.

Φως στην παθογένεσή της έριξε η ανακάλυψη των κυττάρων του λύκου από τον Hargraves⁴ το 1948, και των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) από τον Friou.⁵ Η αναγνώριση της φλεγμονώδους και ανοσολογικής βλάβης των ιστών επέτρεψε τη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου.



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο ΣΕΛ συναντάται σε όλο τον κόσμο. Η επίπτωση της νόσου στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) κυμαίνεται από 15–50/100.000 κατοίκους, ενώ στην Αγγλία 12/100.000 κατοίκους και στη Σουηδία 32/100.000.² Στην Ελλάδα το 90% των περιπτώσεων αφορά γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας,¹ ενώ σε άλλες μελέτες το ποσοστό των γυναικών αφορά το 97%.^{6,5}

Στις ΗΠΑ έχει παρατηρηθεί ότι η νόσος είναι τρεις φορές συχνότερη στη Μαύρη απ' ό,τι στη Λευκή φυλή. Έχει δε αποδειχθεί ότι στη Μαύρη φυλή ανιχνεύονται πιο συχνά τα αντι-Sm και αντι-U₁RNP αντισώματα (πρωτεϊνικά συμπλέγματα πρωτεϊνών με μικρά RNAs), το δισκοειδές εξάνθημα του δέρματος και η ορογονιτιδα.⁶⁻⁸ Αναφέρεται σε μια μελέτη ότι η νόσος διεγνώσθη σε συχνότητα 1:245 σε γυναίκες της Μαύρης φυλής 15–54 ετών.⁹ Επίσης, η νόσος παρατηρείται σε μεγαλύτερη συχνότητα στους Αμερικανούς Ασιατικής καταγωγής.¹⁰ Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση και η μετανάστευση δεν φαίνονται να επηρεάζουν τη συχνότητά της.⁷

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία του ΣΕΛ είναι άγνωστη. Παρ' όλα αυτά όμως, πολλοί παράγοντες όπως είναι ιοί, γενετικοί, περιβαλλοντικοί και ορμονικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί. Ορισμένα φάρμακα επίσης προκαλούν μια μορφή λύκου που λέγεται «φαρμακευτικός λύκος». Κανείς ωστόσο από τους προαναφερθέντες παράγοντες δεν μπορεί από μόνος του να θεωρηθεί υπεύθυνος για την κλινική εκδήλωση της νόσου και να εξηγήσει την πορεία και τις ανοσολογικές της διαταραχές.

Επίδραση των ιών

Η συσχέτιση του ΣΕΛ με τους ιούς ξεκίνησε από την παρατήρηση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σε ιστούς ασθενών με διαγνωσμένο ΣΕΛ. Βρέθηκαν λοιπόν στα ιστολογικά παρασκευάσματα των ασθενών αυτών, σωληνώδεις σχηματισμοί που περιείχαν πυρηνικές νουκλεοπρωτεΐνες παραβλεννοϊών όπως π.χ. του ιού της ιλαράς.^{11,12} Μεταγενέστερες όμως μελέτες έδειξαν ότι τα ευρήματα αυτά

είναι μη ειδικά και δημιουργούνται στα προσβεβλημένα κύτταρα εξαιτίας των υψηλών επιπέδων της ιντερφερόνης α (IFNα) σε ασθενείς με ΣΕΛ.^{13,14}

Βέβαια, στον ορό των ασθενών με ΣΕΛ ανευρίσκονται συχνά σε υψηλούς τίτλους αντισώματα έναντι συνηθισμένων ιών όπως ιλαράς, ερυθράς, γρίπης, παρωτίτιδας και ιού Epstein Barr.¹⁵ Πιθανότατα τα αντισώματα αυτά είναι αποτέλεσμα μη ειδικής ενεργοποίησης των Β λεμφοκυττάρων και δεν οφείλονται σε αντιγονικό ερεθισμό.¹⁶

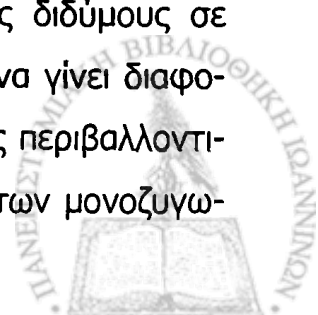
Ο Gallo και οι συνεργάτες του έχουν χαρακτηρίσει μια ομάδα ρετροϊών σαν ανθρώπινους λεμφοτρόπους ιούς. Οι ιοί αυτοί μπορούν να προκαλέσουν νόσο στον άνθρωπο. Οι μέχρι τώρα μελέτες όμως δεν κατάφεραν να απομονώσουν αντισώματα έναντι των ιών αυτών σε ασθενείς με λύκο.^{17,18} Ενώ έχει αποδειχτεί η παρουσία αντιγόνων ιών σε ιστούς ασθενών με ΣΕΛ,^{19,20} η απομόνωση ιών στους ιστούς αυτούς δεν έχει επιτευχθεί.²¹ Σήμερα χρησιμοποιούνται πλέον σύγχρονες τεχνικές όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) για την ανεύρεση των ιών σε ιστούς ασθενών με ΣΕΛ. Όμως, και αν ακόμα απομονωθούν ιοί στους ιστούς των ασθενών αυτών, θα πρέπει να αποδειχτεί ότι οι ιοί αυτοί είναι το αίτιο της νόσου και όχι το αποτέλεσμα της προσβολής των ιστών και της επακόλουθης ανοσοκαταστολής από τη νόσο.

Γενετικοί παράγοντες

Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και την εξέλιξη του ΣΕΛ.

Όπως έχει προαναφερθεί, η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται από 10–100 άτομα ανά 100.000 κατοίκους.^{7,22} Οι συγγενείς των ασθενών με ΣΕΛ φαίνεται να έχουν περισσότερες πιθανότητες κατά 0,4–5% να παρουσιάσουν τη νόσο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.^{23,24} Οι ανοσολογικές διαταραχές παρατηρούνται επίσης πιο συχνά σε οικογένειες που έχουν κάποιον ασθενή με ΣΕΛ σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό.^{25,26}

Η σύγκριση της επίπτωσης της νόσου σε μονοζυγωτικούς διδύμους σε σχέση με την επίπτωση σε διζυγωτικούς διδύμους χρησιμεύει για να γίνει διαφορική διάγνωση της επίδρασης των γενετικών παραγόντων από τους περιβαλλοντικούς. Η παρουσία αντι-DNA αντισωμάτων παρατηρείται στο 71% των μονοζυγω-



τικών διδύμων και η υπεργασφαιραναιμία στο 87% των μονοζυγωτικών διδύμων που ο δίδυμος εμφάνιζε τη νόσο.^{8,27} Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου στους διζυγωτικούς διδύμους δε διαφέρει από εκείνη των συγγενών πρώτου βαθμού.^{24,27}

Σε ορισμένες εθνότητες η νόσος φαίνεται να έχει σχέση με τα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (human leukocyte antigens: HLA) και ιδιαίτερα με συγκεκριμένους απλότυπους. Ένας τέτοιος απλότυπος είναι ο A1, B8, DR3, C4A*Q0, C4B*1, C2-C, BES. Σε μερικά αλληλία του τύπου DQB όπως τα DQB1, 0201, 0602 και 0302, που συνήθως κληρονομούνται μαζί με DR₂ ή DR₃, παρατηρείται μεγάλη παραγωγή IgG αντι-DNA αντισωμάτων και νεφρική προσβολή.^{28,29}

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο πληθυσμός μιας πόλης, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση και η μετανάστευση δεν φαίνεται να επηρεάζουν την επίπτωση της νόσου.⁷ Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, μπορεί να βοηθήσει στην εκδήλωση του υποξύ δερματικού λύκου (ΥΔΛ) και στην εμφάνιση δερματικής σημειολογίας σε ασθενείς με διαγνωσμένο ΣΕΛ.^{7,10,30}

Ορισμένα φάρμακα όπως η προκαΐναμιδη και η υδραλαζίνη φαίνεται να είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση του φαρμακευτικού λύκου.³¹ Ο μηχανισμός με τον οποίο δημιουργείται ο φαρμακευτικός λύκος παραμένει άγνωστος.

Άλλα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν φαρμακευτικό λύκο είναι η ισονιαζίδη, η χλωροπρομαζίνη, η Δ-πενικιλλαμίνη, η πρακτολόλη, η μεθυλντόπα, τα αντισυλληπτικά και πιθανόν οι υδαντοΐνες και η αιθουσουξαμίδη.¹

Οι διαιτητικές συνήθειες και η επίδρασή τους στην εκδήλωση και την πορεία της νόσου έχει μελετηθεί κυρίως σε πειραματόζωα. Έτσι, παρατηρήθηκε σε ποντίκια ότι η ελάττωση των θερμίδων και των λιπαρών τροφών καθυστερεί την παραγωγή αυτοαντισωμάτων και τη νεφρική εκδήλωση της νόσου.³² Αντίθετα, δίαιτα πλούσια σε τριγλυκερίδια βοηθά στην εκδήλωση των ανοσολογικών διαταραχών και στη νεφρική εκδήλωση της νόσου στα πειραματόζωα.^{32,33}



Ορμονικοί παράγοντες

Το 90% των ασθενών με ΣΕΛ είναι γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας.¹ Στα παιδιά και στα ηλικιωμένα άτομα η εμφάνιση της νόσου δεν σχετίζεται με το φύλο.³⁴ Σε άτομα με σύνδρομο Klinefelter, άτομα δηλαδή με καρυότυπο ΧΧΥ στο φυλετικό ζεύγος χρωμοσωμάτων, παρατηρείται ΣΕΛ πιο συχνά σε σχέση με άνδρες με φυσιολογικό καρυότυπο. Τούτο αποδίδεται στη χρόνια επίδραση των οιστρογόνων στα άτομα αυτά.³⁵

Ο Talal και συνεργάτες περιέγραψαν το 1980 το ρόλο των οιστρογόνων στην εκδήλωση του ΣΕΛ.³⁶ Οι ερευνητές αυτοί πραγματοποίησαν πειράματα σε πειραματόζωα (ποντίκια) και παρατήρησαν ότι η ωθηκεκτομή σε θήλεα πειραματόζωα είχε σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της συχνότητας της νόσου, ενώ αντίθετα η αφαίρεση των όρχεων σε αρρενα πειραματόζωα είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας της νόσου και τη συχνότητα των εξάρσεων της. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουν επίσης μεταγενέστεροι ερευνητές.³⁷

Παρατηρήθηκε επίσης ότι γυναίκες που πάσχουν από τη νόσο εάν συγκριθούν με υγιείς γυναίκες, εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων και χαμηλότερα επίπεδα ανδρογόνων.^{38,39}

Σε μία παλαιότερη μελέτη από τη Γαλλία αναφέρεται ότι η δραστηριότητα της νόσου είναι αυξημένη σε γυναίκες που λαμβάνουν προγεστερινοειδή (minipills) αντισυλληπτικά, όχι όμως αντισυλληπτικά με οιστρογόνα.⁴⁰ Υπάρχει επίσης άλλη εργασία που αναφέρει ότι η βαρύτητα της νόσου ελαττώνεται σε γυναίκες που λαμβάνουν αντιγοναδότροπα φάρμακα.⁴¹ Όλα τα παραπάνω τεκμηριώνουν ότι τα οιστρογόνα ευοδώνουν την εκδήλωση του ΣΕΛ, ενώ τα ανδρογόνα ελαττώνουν την πιθανότητα εμφάνισής της.

Χορήγηση παραγώγων ανδρογόνων (δεϋδροεπιανδροστερόνης) σε ασθενείς με ΣΕΛ αναφέρεται σε εργασία ότι βελτιώνει την πορεία της νόσου και ελαττώνει τη συχνότητα των εξάρσεων.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Στο ΣΕΛ υπάρχει παρουσία πληθώρας αυτοαντισωμάτων και παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων. Τα ανοσοσυμπλέγματα δημιουργούνται όταν υπάρχει αντι-



σωματική απόκριση σε περίσσεια αντιγόνου. Τα αντισώματα που ανιχνεύονται στο ΣΕΛ και οι κλινικές εκδηλώσεις που έχουν συσχετιστεί, παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Η ανεύρεση όμως στον ορό των ασθενών των αντισωμάτων δεν σημαίνει πάντα εκδήλωση της νόσου.² Τέτοιο παράδειγμα είναι η ανεύρεση αντισωμάτων κατά των ερυθροκυττάρων ή κατά των παραγόντων της πήξης χωρίς αιμόλυση ή χωρίς άλλες κλινικές εκδηλώσεις.

Πίνακας 1. Αυτοαντισώματα στο ΣΕΛ και κλινικές συσχετίσεις¹

Αντίσωμα	Συχνότητα (%)	Κλινικές εκδηλώσεις
Anti-dsDNA	60-90	Σπειραματονεφρίτιδα
Anti-ssDNA	90	
Αντιιστονικά H2A, H2B	50-70	Φαρμακογενής λύκος
Anti-Ro(SSA)	20-60	Υποξύς δερματικός λύκος, νεογνικός λύκος, δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren
Anti-La(SSB)	15-40	Υποξύς δερματικός λύκος, νεογνικός λύκος, δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren
Anti-Sm	10-30	Νεφρίτιδα, κεντρικό νευρικό σύστημα
Anti-nRNP	10-30	Εφιππεύοντα σύνδρομο
Anti-P	10-15	Ψύχωση του λύκου
Αντισώματα κατά φωσφολιπιδίων	10-30	Θρομβώσεις, απώλεια εμβρύου, θρομβοπενία
Αντιπηκτικό λύκου		
Αντικαρδιολιπίνες		

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες τα ανοσοσυμπλέγματα φαγοκυτταρώνονται από τα φαγοκύτταρα, επειδή αυτά φέρουν υποδοχείς για το Fc τμήμα των ανοσοσφαιρινών. Σε περίσσεια αντιγόνου όμως, σχηματίζονται μεγάλες ποσότητες ανοσοσυμπλεγμάτων που ξεπερνούν τις δυνατότητες φαγοκυττάρωσης. Τότε τα ανοσοσυμπλέγματα κυκλοφορούν στο αίμα και καταλήγουν στα μικρά τριχοειδή αγγεία και συσσωρεύονται εκεί. Από τη συσσώρευση αυτή ενεργοποιείται η κλασική οδός του συμπληρώματος, με την προσέλκυση πολυμορφοπύρηνων και

άλλων κυττάρων, με αποτέλεσμα ιστική βλάβη των αγγείων και των οργάνων στόχων.^{28,42} Το μέγεθός τους καθορίζει επίσης αν θα φαγοκυτταρωθούν γρήγορα ή αν θα κυκλοφορούν επί μακρόν.

Τα κυριότερα από τα ενδογενή αντιγόνα εναντίον των οποίων στρέφονται τα αντισώματα στο ΣΕΛ είναι κυρίως κυτταροπλασματικά και πυρηνικά συμπλέγματα μορίων και αφορούν τη μηχανή της πρωτεϊνοσύνθεσης του κυττάρου, δηλαδή τα πυρηνικά οξέα και τις πρωτεΐνες σε διάφορα συμπλέγματα όπως νουκλεοσώματα, ριβοσώματα και μικρά ριβονουκλεοπρωτεϊνικά σωματίδια που συμμετέχουν στην επεξεργασία του RNA. Διαπιστώθηκε μετά την ανάλυση της φύσης των αντιγόνων ότι τα αντισώματα κατά dsDNA αναγνωρίζουν άμεσα στη βασική μεμβράνη του σπειράματος, τη θειική ηπαράνη που χαρακτηρίζεται από ισχυρό αρνητικό φορτίο. Επειδή τα αντι-dsDNA αντισώματα είναι ισχυρά κατιονικά και προσκολλώνται στη βασική μεμβράνη του σπειράματος λόγω ηλεκτρικής αλληλεπίδρασης και όχι λόγω αναγνώρισης συγκεκριμένου αντιγόνου. Κάτι ανάλογο συμβαίνει με τα συμπλέγματα αντιιστονικών αντισωμάτων των ιστονών.

Έχει αποδειχτεί ότι τα αντισώματα κατά των αυτοαντιγόνων παρουσιάζουν έναν υψηλό βαθμό σωματικών μεταλλάξεων και τα Β-κύτταρα που τα παράγουν φαίνεται να έχουν υποβληθεί σε έντονη κλωνική έκπτυξη.

Τα αυτοδραστικά Β-λεμφοκύτταρα που παράγουν τα αυτοαντισώματα βοηθούνται από Τ-λεμφοκύτταρα τα οποία απέφυγαν την απαλοιφή τους στο θυμό αδένα. Φαίνεται μάλιστα ότι δεν χρειάζονται τόσα Τ-λεμφοκύτταρα βοηθοί, όσο και τα αυτοαντισώματα. Έτσι το ίδιο Τ-λεμφοκύτταρο μπορεί να βοηθήσει πολλά Β-λεμφοκύτταρα για την παραγωγή ποικίλων αντισωμάτων.

ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ

Φαίνεται ότι τα τελευταία χρόνια η επίπτωση της νόσου έχει σχεδόν τριπλασιαστεί.⁴³ Ταυτόχρονα όμως έχει βελτιωθεί η επιβίωση και η ποιότητα ζωής των ασθενών. Προφανώς αυτό οφείλεται στην ευκολότερη πλέον διάγνωση και στην καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση.⁴⁴



Κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου⁴⁵

Τα κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου είναι:

1. *Εξάνθημα δίκην πεταλούδας*. Επίπεδο ή υπεγειρμένο εξάνθημα που εντοπίζεται στις παρειές και εξαπλώνεται στις ρινοχειλικές πτυχές.
2. *Δισκοειδές εξάνθημα*. Ερυθηματώδεις υπεγειρμένες πλάκες με περιοχές κερατωσικής απολέπισης, θυλακιώδης απόφραξη και ατροφική ουλοποίηση που μπορεί να παρουσιαστεί σε παλαιότερες βλάβες.
3. *Φωτοευαισθησία*. Ερύθημα του δέρματος που οφείλεται στην έκθεση στο ηλιακό φως, αναφέρεται στο ιστορικό του ασθενούς ή διαπιστώνεται στη φυσική εξέταση.
4. *Έλκη βλεννογόνου*. Έλκη στο βλεννογόνο του στόματος ή της ρινοφαρυγγικής περιοχής, συχνά επώδυνα.
5. *Αρθρίτιδα*. Μη διαβρωτική αρθρίτιδα που περιλαμβάνει δύο ή περισσότερες περιφερικές αρθρώσεις και χαρακτηρίζεται από ευαισθησία, οίδημα ή συλλογή υγρού στην άρθρωση.
6. *Ορογονίτιδα*.
 - α) *Πλευρίτιδα*. Στο ιστορικό αναφέρεται πλευριτικός πόνος ή ήχος τριβής στην καρδιά στην κλινική εξέταση ή πλευριτική συλλογή.
 - β) *Περικαρδίτιδα*. Διαπιστώνεται κλινικά με ήχο τριβής, εμφανίζει ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές και με υπερηχογραφικό έλεγχο διαπιστώνεται συλλογή υγρού στον περικαρδιακό χώρο.
7. *Νεφρικές εκδηλώσεις*.
 - α) *Επίμονη πρωτεϊνουρία* με λεύκωμα ούρων 24ώρου πάνω από 0,5 gr ή >3+ στη γενική ούρων.
 - β) *Κυλινδρουρία*. Κύλινδροι ερυθρών κυττάρων, αιμοσφαιρίνης, κοκκώδεις ή υελοκοκκώδεις ή μικτοί.
8. *Νευρολογικές διαταραχές*.
 - α) *Επιληπτικές κρίσεις*. Εφόσον δεν ενοχοποιείται η λήψη φαρμάκων ή μεταβολικές διαταραχές όπως ουραιμία, κετοοξέωση ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές.
 - β) *Ψύχωση*. Εφόσον δεν ενοχοποιείται η λήψη φαρμάκων ή μεταβολικές διαταραχές όπως ουραιμία, κετοοξέωση ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές

9. *Αιματολογικές διαταραχές.*

α) *Αιμολυτική αναιμία και δικτυοερυθροκυττάρωση.*

β) *Λευκοπενία* με λευκά λιγότερα $4000/\text{mm}^3$ απόλυτη σε δύο τουλάχιστον εξετάσεις.

γ) *Λεμφοπενία* με λεμφοκύτταρα λιγότερα από $1500/\text{mm}^3$ σε δύο τουλάχιστον εργαστηριακές εξετάσεις.

δ) *Θρομβοπενία* με αιμοπετάλια λιγότερα από $100.000/\text{mm}^3$ χωρίς να ενοχοποιούνται φάρμακα γι' αυτή.

10. *Ανοσολογικές διαταραχές.*

α) *Ανεύρεση κυττάρων λύκου.*

β) *Αντι-dsDNA.* Αντισώματα έναντι της διπλής έλικας του φυσικού DNA σε παθολογικούς τίτλους.

γ) *Αντι-Sm.* Παρουσία αντισωμάτων στο Sm πυρηνικό αντίγονο.

δ) *Ψευδής θετική ορολογική αντίδραση σύφιλης* για 6 τουλάχιστον μήνες.

11. *ANA.* Παθολογικός τίτλος ANA χωρίς να ενοχοποιούνται φάρμακα σαν αυτά που προκαλούν φαρμακευτικό λύκο.

Η διάγνωση του ΣΕΛ τίθεται εάν υπάρχουν 4 ή περισσότερα από τα προαναφερθέντα κριτήρια.

Κλινικές εκδηλώσεις της νόσου

Τα κλινικά συμπτώματα και η συχνότητα με την οποία εμφανίζονται παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Γενικά συμπτώματα

Παρατηρούνται στο 55–95% των ασθενών.

A) Κακουχία

Αδυναμία και εύκολη κόπωση παρατηρείται στο 80% των ασθενών.^{46–48}

Είναι τις περισσότερες φορές το πρώτο σύμπτωμα της νόσου⁴⁶ και περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών το πιο ενοχλητικό σύμπτωμα.⁴⁹ Πριν ακόμα εμφανιστούν τα συμπτώματα της ενεργού νόσου η κακουχία εξασθενεί τους ασθενείς. Παρ' ό,τι δεν υπάρχει σαφής ορισμός για την κακουχία, είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου.⁴⁸ Βέβαια, αδυναμία και εύκολη κόπωση έχουν αισθανθεί κατά καιρούς όλοι

οι άνθρωποι. Όμως, στο λύκο οι ασθενείς έχουν μια διαρκή κακουχία και τις περισσότερες ώρες νιώθουν χωρίς λόγο αδυναμία και κόπωση.

Πίνακας 2. Συχνότητα κλινικών συμπτωμάτων στο ΣΕΛ

Συμπτώματα	% αναλογία
Κακουχία	80–100
Πυρετός	>80
Απώλεια βάρους	>60
Αρθραλγίες / αρθρίτιδα	25
Προσβολή δέρματος	>80
▪ Εξάνθημα πεταλούδας	>50
▪ Φωτοευαισθησία	>55
▪ Βλάβες βλεννογόνων	27–41
▪ Αλωπεκία	70
▪ Φαινόμενο Raynaud	17–30
▪ Πορφύρα	15
▪ Ουρτικαρία	8
Προσβολή νεφρών	50
Προσβολή γαστρεντερικού	38
Προσβολή αναπνευστικού	29
Πλευραλγία	45
Συλλογή υγρού – πλευρίτιδα	24
Προσβολή καρδιαγγειακού	46
▪ Περικαρδίτιδα	48
▪ Φυσήματα	23
▪ Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα	34–71
Λεμφαδενοπάθεια	50
Σπληνομεγαλία	10–20
Ηπατομεγαλία	25–50
Κεντρικό νευρικό σύστημα	25–75
Λειτουργικές διαταραχές	Συχνές
Ψύχωση	5–52
Σπασμοί	5–20

Είναι πολύ σημαντικό να διαφοροδιαγνωσθεί η κακουχία που οφείλεται στη νόσο από εκείνη που προκαλείται από άλλους παράγοντες όπως είναι ο υπερβολικός φόρτος εργασίας, η έλλειψη ύπνου, το άγχος, οι ανθυγιεινές συνήθειες, (π.χ. κάπνισμα, χρήση αλκοόλ, κακή διατροφή, καθιστική ζωή, κατάχρηση φαρμάκων),

κάποιες θεραπευτικές αγωγές (π.χ. χρησιμοποίηση κορτιζόνης), ή άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις που μπορούν να προκαλέσουν κακουχία.

Εάν η κακουχία συνοδεύεται και με κάποια εργαστηριακά ευρήματα λύκου (όπως ελάττωση C_3 , C_4),⁴⁶ τότε κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται στη νόσο.

Η κακουχία σε ασθενείς με λύκο βελτιώνεται με χορήγηση κορτιζόνης⁴⁶ και φυσική άσκηση.⁵⁰

Β) Απώλεια βάρους

Απώλεια βάρους χωρίς δίαιτα μεγαλύτερη από 5 κιλά έχει παρατηρηθεί στο 60% των ασθενών με ΣΕΛ τους τελευταίους μήνες πριν τη διάγνωση.⁴⁶ Η απώλεια βάρους συνήθως συνοδεύεται και από άλλα γενικά συμπτώματα. Ανορεξία ή γαστρεντερικές διαταραχές μπορεί να είναι η αιτία της απώλειας βάρους.

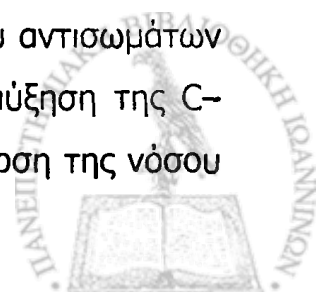
Επίσης, η απώλεια βάρους που οφείλεται στη νόσο θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από την απώλεια βάρους που οφείλεται στη χρήση διουρητικών φαρμάκων, καθώς επίσης και από την απώλεια βάρους που οφείλεται σε δίαιτα.

Γ) Πυρετός

Παρατηρείται στο 80% των ασθενών με ΣΕΛ σε κάποιο στάδιο της νόσου.^{46-48,51} Μπορεί να έχει τη μορφή πυρετίου, δεκατικής πυρετικής κίνησης ή πυρετού. Μπορεί να οφείλεται στη νόσο ή σε κάποια φλεγμονή που είναι επιπλοκή της νόσου. Επίμονος πυρετός μπορεί να οφείλεται σε νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ή στη δράση κάποιου φαρμάκου.⁴⁶

Σε μια παλαιότερη μελέτη 83 ατόμων με ΣΕΛ παρατηρήθηκε πυρετός σε 63 ασθενείς. Το 60% των περιπτώσεων οφειλόταν στη νόσο, το 23% σε κάποια φλεγμονή επιπλοκή της νόσου και το 17% σε άλλα αίτια.⁵²

Είναι πολύ σημαντικό να διαφοροδιαγνωσθεί εάν ο πυρετός οφείλεται στη νόσο ή σε λοίμωξη. Σε περίπτωση λοίμωξης ο πυρετός συνοδεύεται από ρίγος και λευκοκυττάρωση (εν αντιθέσει με τη λευκοπενία που παρατηρείται σε φάση έξαρσης της νόσου), αριστερή απόκλιση της λευκής σειράς. Σε έξαρση της νόσου παρατηρείται ελάττωση του συμπληρώματος και αύξηση του τίτλου αντισωμάτων αντι-dsDNA. Ένα άλλο σημαντικό εργαστηριακό εύρημα είναι η αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στη λοίμωξη, σε αντίθεση με την έξαρση της νόσου στο ΣΕΛ όπου η CRP είναι φυσιολογική ή λίγο αυξημένη.



Δ) Άλλα γενικά συμπτώματα

Άλλα συμπτώματα που παρατηρούνται είναι ανορεξία, ναυτία, εμετός, πονοκέφαλος, δημιουργούνται εύκολα μώλωπες, απώλεια τριχών κεφαλής. Όμως, όλα αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι αποτέλεσμα κάποιας άλλης νόσου και απαιτείται διαφορετική διάγνωση.

Ειδικά συμπτώματα

A) Μυοσκελετικό

Τα συμπτώματα από το μυοσκελετικό είναι πολύ συνηθισμένα στο ΣΕΛ. Μυαλγίες, αρθραλγίες και αρθρίτιδα παρατηρούνται στο 95% περίπου των ασθενών.^{46,47,49,51,53,54} Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να προηγούνται της διάγνωσης του λύκου για μήνες ή έτη ή ακόμη να έχουν ερμηνευτεί σαν συμπτώματα άλλου αυτοάνοσου νοσήματος.

Η αρθρίτιδα στο ΣΕΛ είναι μεταναστευτική, δηλαδή αφορά διαφορετική κάθε φορά άρθρωση. Παρατηρείται στα γόνατα, στις αρθρώσεις του καρπού, στα δάκτυλα και κυρίως στις εγγύς φαλαγγικές αρθρώσεις. Οι καρποί, οι αγκώνες, οι αστράγαλοι, οι ώμοι και τα ισχία πολύ σπάνια προσβάλλονται. Πρωινή δυσκαμψία παρατηρείται στο 50% των ασθενών και διαρκεί μόνο λίγα λεπτά.⁴⁶ Η αρθρίτιδα πολλές φορές δεν είναι τυπική και διαβρωτική. Συχνά η ένταση του πόνου είναι μεγαλύτερη από τα αντικειμενικά ευρήματα της φυσικής εξέτασης.

Παρ' ό,τι η αρθρίτιδα του λύκου δεν είναι τυπική παραμορφωτική αρθρίτιδα, έχουν παρατηρηθεί ωλένια απόκλιση των δακτύλων, ατροφία μαλακών μορίων και παραμόρφωση δίκην λαιμού κύκνου στο 15–50% των ασθενών.^{49,55,56} Οι παραμορφώσεις αυτές λέγονται αρθρίτιδα Jaccoud. Συλλογή μικρής ποσότητας αρθρικού υγρού μπορεί επίσης να παρατηρηθεί. Το υγρό είναι συνήθως καθαρό ή ελάχιστα θολερό τύπου I ή τύπου II.^{56–59}

Τενοντοθυλακίτιδα και φλεγμονή των συνδέσμων, των τενόντων και του αρθρικού υμένα έχει παρατηρηθεί στο 10–13% των ασθενών. Προσβάλλονται συνήθως οι σύνδεσμοι του γόνατος, του Αχιλλείου τένοντα, των δακτύλων των χεριών και της πελματιαίας περιτονίας.^{46,54}

Υποδόρια οζίδια έχουν παρατηρηθεί σε ποσοστό 5–7% των ασθενών, συνήθως στην έξαρση της νόσου.^{46,51,60,61}



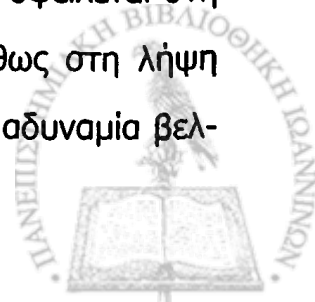
Οι ασθενείς με ΣΕΛ εξαιτίας της ανοσοκαταστολής (είτε εξαιτίας της νόσου, είτε εξαιτίας των φαρμάκων), έχουν πολλές πιθανότητες να εμφανίσουν σηπτική αρθρίτιδα. Έχουν απομονωθεί σε αυτές τις φλεγμονές μικρόβια όπως ο στρεπτόκοκκος, η σαλμονέλα, ο γονόκοκκος και ο μηνιγγιτιδόκοκκος.^{61,62}

Επίσης, σε ασθενείς με μακρά πορεία νόσου παρατηρείται άσηπτη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου. Το ποσοστό αυτό αφορά το 3-52% των ασθενών.^{49,63,64} Παρατηρείται κυρίως στην κεφαλή του βραχιονίου της κνήμης και στο σκαφοειδές οστόν. Πολλές φορές στην άσηπτη νέκρωση των οστών, τα συμπτώματα είναι ασαφή και η διάγνωση τίθεται με ακτινολογικό έλεγχο.^{63,65} Στη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου που απαντάται πιο συχνά, οι ασθενείς διαμαρτύρονται για πόνο και δυσκολία στη βάδιση. Η διάγνωση τίθεται με ακτινογραφία ισχίου, αξονική τομογραφία, σπινθηρογράφημα οστών και μαγνητική τομογραφία. Ο μηχανισμός με τον οποίο δημιουργείται η ισχαιμική νέκρωση των οστών δεν είναι γνωστός.

Αυξημένο κίνδυνο παρουσιάζουν αυτοί που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή, όσοι εμφανίζουν αγγειίτιδα και φαινόμενο Raynaud και οι ασθενείς που έχουν αντισώματα κατά φωσφολιπιδίων.

Η οστεοπόρωση είναι επίσης ένα συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με ΣΕΛ, ιδιαίτερα σ' αυτούς που έχουν μακρά πορεία νόσου και λαμβάνουν κορτικοστεροειδή. Γυναίκες εμμηνόπαυσιακές παρουσιάζουν πιο συχνά οστεοπόρωση (ιδιαίτερα γυναίκες με πρόωρη εμμηνόπαυση ή εμμηνόπαυση λόγω ολικής υστερεκτομής) σε σχέση με γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Προσβάλλονται πιο πολύ τα βραχέα και όχι τα μακρά οστά.⁶⁶

Μυαλγίες, μυϊκή ευαισθησία και μυϊκή αδυναμία παρατηρούνται επίσης περίπου στο 69% των ασθενών.^{46,49,57,67} Αντίθετα, μυοσίτιδα και μυϊκή ατροφική ίνωση παρατηρούνται σπάνια.⁶⁸ Η μυϊκή αδυναμία μπορεί επίσης να οφείλεται στη θεραπευτική αγωγή που ακολουθούν οι ασθενείς αυτοί και συνήθως στη λήψη κορτικοστεροειδών και ανθελονοσιακών. Αυτού του είδους η μυϊκή αδυναμία βελτιώνεται με τη μείωση της δόσης των φαρμάκων.^{42,69}



Β) Βλάβες δέρματος βλεννογόνων

α) Δέρμα

Βλάβες του δέρματος παρατηρούνται σε ποσοστό >80%.^{28,46,49,53,70,71}

Έχουν τη μορφή εξανθήματος τύπου πεταλούδας ή κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, δισκοειδές εξάνθημα, αγγειοιδικές βλάβες του δέρματος, δικτυωτή πελίωση, πορφυρικό εξάνθημα και αλωπεκία γυροειδής ή γενικευμένη.

Το εξάνθημα με μορφή πεταλούδας παρατηρείται περίπου στο 40% των ασθενών. Οφείλει το όνομά του στο σχήμα που παίρνει καθώς προσβάλλει τις παρειές, τη ράχη της μύτης και σπανιότατα την περιοχή του μετώπου, μεταξύ των φρυδιών και τα λοβία των αυτιών. Είναι επίπεδο ή εφημένο. Μετά από έκθεση σε ακτινοβολία μπορεί να παρουσιάσει έξαρση χωρίς να αφήσει ουλή. Μπορεί να παρατηρηθεί αρκετούς μήνες ή και έτη πριν την οριστική διάγνωση της νόσου. Το δέρμα παρουσιάζεται οιδηματώδες και θερμό. Εάν το εξάνθημα έλθει σε επαφή με αλκοόλ (που περιέχεται σε πολλά αντηλιακά) αυξάνει η ερυθρότητα του προσώπου. Το εξάνθημα διαρκεί ώρες ή και μέρες, εξαφανίζεται και επανεμφανίζεται.

Η φωτοευαισθησία παρουσιάζεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 58% σε ασθενείς με ΣΕΛ και πρόκειται για την εμφάνιση εξανθήματος με την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία,⁴⁹ ενώ σε μερικούς ασθενείς μπορεί να εμφανιστεί και με την έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία UVA και UVB.

Τα γυαλιά ηλίου προστατεύουν από την υπεριώδη ακτινοβολία Β και ελάχιστα από την υπεριώδη ακτινοβολία Α. Άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα, ξανθά και με μπλε μάτια εμφανίζουν συχνότερα φωτοευαισθησία σε σχέση με άτομα με σκουρόχρωμο δέρμα. Επίσης, στην πορεία της νόσου η ένταση του προβλήματος ποικίλει.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η υπεριώδης ακτινοβολία προκαλεί αλλοιώσεις στο δέρμα δεν είναι ξεκάθαρος.

Οι πιθανοί μηχανισμοί είναι τρεις:

1. Οι υπεριώδεις μηχανισμοί προκαλούν βλάβη στο DNA και στις πρωτεΐνες των κυττάρων του δέρματος. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό αντισωμάτων κατά των «αλλοιωμένων μορίων» του δέρματος (φαινόμενο απόπτωσης) και η αντίδραση «αντιγόνου-αντισώματος» προκαλεί τοπική φλεγμονή που οδηγεί στην καταστροφή του ιστού.⁷² Τα αντισώματα που δημιουργούνται είναι

Ro(SSA) και ANA. Πολύ πιο σπάνια μπορεί να παρατηρηθούν και άλλα αυτοαντισώματα όπως ρευματοειδής παράγοντας, αντι-dsDNA και La(SSB) αντισώματα.^{72,73} Τα Ro(SSA) αντισώματα δεσμεύονται στα κερατινοκύτταρα του δέρματος και η δέσμευση αυτή αυξάνει μετά την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία.⁷⁴ Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τοπική φλεγμονώδη επίδραση με κύτταρα χρόνιας φλεγμονής, εναπόθεση ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος, και τέλος απελευθέρωση κυτταροκινών που οδηγούν, όπως προαναφέρθηκε, στην καταστροφή ιστού και στην εμφάνιση του εξανθήματος.

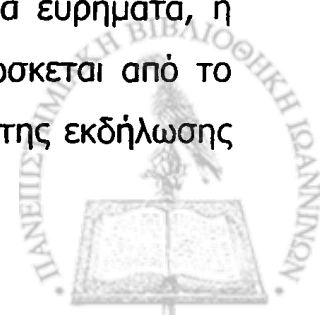
2. Η UV ακτινοβολία προκαλεί αλλοιώσεις στην κυτταρική μεμβράνη, στο μεταβολισμό των φωσφολιπιδίων και αυτό μπορεί να προκαλέσει φλεγμονώδη αντίδραση.
3. Η UV ακτινοβολία προκαλεί αύξηση στην παραγωγή και απελευθέρωση κυτταροκινών συμπεριλαμβανόμενης και της ιντερλευκίνης (IL) 1 (που προκαλεί πυρετό, τοπική φλεγμονή και αυξημένη παραγωγή αντισωμάτων) από τα κύτταρα του υποδορίου ιστού και τα κύτταρα Langerhans και διεγείρει την παραγωγή καταστολέων T-λεμφοκυττάρων.

Η βαρύτητα της βλάβης του δέρματος εξαρτάται από την ένταση της ακτινοβολίας, από την απόσταση στην οποία βρίσκεται ο ασθενής από την πηγή της UV ακτινοβολίας καθώς και από το χρόνο έκθεσης σ' αυτή.

Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα επίσης μπορεί να παρατηρηθεί στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές, συχνά δε, προηγείται των εξάρσεων της νόσου.²⁸

β) Δισκοειδή εξανθήματα - Δισκοειδής λύκος

Παρατηρούνται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 30% σε ασθενείς με ΣΕΛ^{49,70,71,75} και μπορεί να εμφανιστούν και απουσία κλινικών και ορολογικών ευρημάτων ΣΕΛ. Πρόκειται για μονήρεις κυκλικές βλάβες με ερυθματώδη ή και ελαφρά λεπιδώδη επιφάνεια με διήθηση του υποκείμενου δέρματος. Όταν δε, εκδηλώνονται στο τριχωτό της κεφαλής προκαλούν αλωπεκία η οποία δεν αποκαθίσταται. Όταν δεν συνοδεύονται από άλλα κλινικά και ορολογικά ευρήματα, η νόσος χαρακτηρίζεται σαν δερματικός λύκος και διαφοροδιαγιγνώσκεται από το ΣΕΛ. Το δισκοειδές εξάνθημα μπορεί να προηγείται πολλά χρόνια της εκδήλωσης του συστηματικού λύκου.



Οι βλάβες εντοπίζονται συνήθως στο πρόσωπο, στο λαιμό και στο κρανίο, αλλά επίσης μπορεί να παρατηρηθούν στα αυτιά και σπάνια στο ανώτερο μέρος του σώματος. Εξαιτίας της υπερκεράτωσης που εμφανίζουν, ορισμένες βλάβες συγχέονται με τη ψωρίαση⁴⁶ η οποία βελτιώνεται με την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, ενώ οι ασθενείς με ΣΕΛ πρέπει να την αποφεύγουν. Διαφορική διάγνωση τίθεται με βιοψία δέρματος.

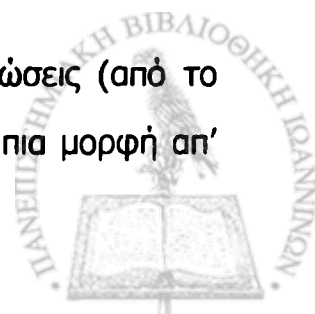
Οι ασθενείς με δισκοειδή λύκο όταν εκδηλώσουν ΣΕΛ έχουν καλύτερη πορεία νόσου.^{76,77} Το 5–10% των ασθενών με δερματικό λύκο μπορεί να εκδηλώσει ήπια μορφή ΣΕΛ.

γ) Δερματικές βλάβες και ΥΔΛ

Ο ΥΔΛ αντιπροσωπεύει μία ξεχωριστή ομοιογενή υποομάδα του ΣΕΛ και προτάθηκε από τον Suntheimer και συνεργάτες.⁷⁸

Οι δερματικές βλάβες στον ΥΔΛ είναι διάχυτες, δεν καταλείπουν ουλές ή ατροφία και παρουσιάζουν εξάρσεις και υφέσεις. Διαχωρίζονται από το οξύ εξάνθημα πεταλούδας του λύκου και τις χρόνιες δισκοειδείς βλάβες μορφολογικά και ιστοπαθολογικά.⁷² Περίπου το 50% των ασθενών με ΥΔΛ έχουν ήπιο ΣΕΛ και σχεδόν το 10% των ασθενών με ΣΕΛ έχουν τέτοιου είδους δερματικές αλλοιώσεις.⁷⁰ Τα σημεία και συμπτώματα στον ΥΔΛ είναι κυρίως από το δέρμα. Το εξάνθημα παρουσιάζεται κυρίως στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές και μπορεί να είναι διάχυτο ή εντοπισμένο. Οι βλάβες ξεκινούν σαν ερυθματώδεις βλατίδες ή μικρές πλάκες με απολέπιση και μπορεί να εξελιχθούν σε βλατιδολεπιδώδεις αλλοιώσεις – βλατιδολεπιδώδης μορφή – (ψωριασιόμορφο εξάνθημα) ή να δημιουργήσουν πολυκυκλικούς ή δακτυλιοειδείς σχηματισμούς – δακτυλιοειδής μορφή. Δεν παρατηρούνται υπερκεράτωση, θυλακιώδης απόφραξη και ατροφία του δέρματος. Μπορεί ωστόσο να παρατηρηθούν τηλεαγγειεκτασίες.

Οι ασθενείς με ΥΔΛ όταν εμφανίζουν συστηματικές εκδηλώσεις (από το ΚΝΣ, τα νεφρά, τα αγγεία, τις αρθρώσεις) τις εμφανίζουν σε πιο ήπια μορφή απ' ό,τι στο ΣΕΛ.



δ) Δερματικές βλάβες και λύκος υποδόριου ιστού

(Υποδερματίτιδα–Panniculitis)

Είναι σπάνια μορφή λύκου. Σε αυτή τη μορφή δημιουργούνται οζίδια κάτω από τις δερματικές αλλοιώσεις του λύκου. Όταν τα οζίδια αυτά παρατηρούνται χωρίς δερματικές αλλοιώσεις, ονομάζεται λύκος υποδόριου ιστού (Lupus Panniculitis).⁷¹

Τα οζίδια μπορεί να εμφανιστούν επιφανειακά στο δέρμα, πιο βαθιά στο δέρμα και στον υποδόριο ιστό. Πρόκειται για περιαγγειακή διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων. Παρατηρούνται στο κρανίο, στο πρόσωπο, στους βραχίονες, στο στήθος, στη ράχη, στους μηρούς και στους γλουτούς.^{70,71,79}

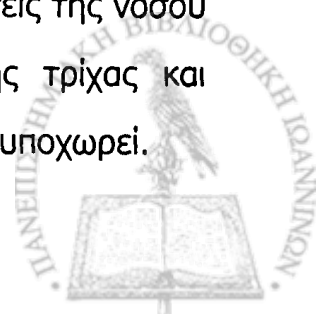
Ορισμένοι ασθενείς με λύκο υποδόριου ιστού δεν έχουν άλλα ευρήματα ΣΕΛ. Αυτοί λέγεται ότι πάσχουν από σύνδρομο Weber Christian.

ε) Αλωπεκία

Παρατηρείται στο 71% των ασθενών με ΣΕΛ.^{46,49} Η τριχόπτωση αφορά την κεφαλή, τα φρύδια, τα βλέφαρα, τη γενειάδα και πολλές φορές και το υπόλοιπο σώμα.⁷¹

Η τριχόπτωση μπορεί να συνοδεύεται και από άλλες εκδηλώσεις της νόσου και ορισμένες φορές με ουλοποίηση δέρματος. Όταν παρατηρείται ουλοποίηση δέρματος και δισκοειδής λύκος η τριχόπτωση είναι μόνιμη.

Η τριχόπτωση χωρίς ουλοποίηση έχει δύο μορφές. Η πρώτη αφορά την πρόωρη απόπτωση τριχών, όπου 3 μήνες περίπου μετά από κάποιο έντονο στρες (όπως έξαρση ΣΕΛ, έντονη συγκίνηση, κύηση και χρήση γλυκοκορτικοειδών),⁸⁰ παρατηρείται αραιώση των μαλλιών της κεφαλής και λέπτυνση των τριχών. Μετά την απομάκρυνση του στρεσογόνου παράγοντα η τριχόπτωση εξαφανίζεται. Ο άλλος τύπος είναι η «αλωπεκία του λύκου». Παρατηρείται στις εξάρσεις της νόσου και χαρακτηρίζεται από αραιώση του τριχώματος, λέπτυνση της τρίχας και ευθραυστότητα των τριχών. Η κατάσταση βελτιώνεται όταν η νόσος υποχωρεί.



βλάβες των ονύχων, εξελκώσεις και ονυχόλυση έχουν παρατηρηθεί στο 25% των ασθενών με ΣΕΛ.⁷⁷

στ) Φυσαλιδώδεις – πομφολυγώδεις αλλοιώσεις

Παρατηρούνται σπάνια σε συνδυασμό με τις προαναφερθείσες δερματικές βλάβες.^{70,71}

ζ) Αγγειοιδικές βλάβες δέρματος

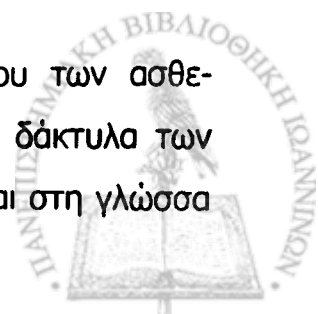
Αγγειοιδικές βλάβες δέρματος παρατηρούνται περίπου στο 50% των ασθενών με ΣΕΛ. Απαντώνται με τη μορφή περιονυχικού ερυθήματος, δικτυωτής πελίωσης, τηλεαγγειεκτασίας, φαινόμενο Raynaud και ποικίλες άλλες μορφές αγγειίτιδας.

Το περιονυχικό ερύθημα παρατηρείται περίπου στο 50% των ασθενών.^{46,70} Οφείλεται στην αγγειίτιδα των μικρών αγγείων στη βάση των ονύχων. Παρόμοιες βλάβες παρατηρούνται στο 12% περίπου των ασθενών στο άνω χείλος του στόματος.⁵³

Δικτυωτή πελίωση. Πρόκειται για μια κόκκινη – μπλε (κυανωτική) απόχρωση του δέρματος με δικτυωτό σχήμα. Εμφανίζεται στους βραχίονες, στα αντιβράχια μηρών, στις κνήμες, συνήθως όταν οι ασθενείς εκτίθενται στο κρύο. Το σύνδρομο οφείλεται στο σπασμό των μικρών αρτηριδίων του δέρματος ή σε μικροαποφράξεις αυτών. Σε προχωρημένες μορφές νόσου εξ' αιτίας των ισχαιμικών εμφράκτων παρατηρούνται νεκρώσεις του δέρματος και έλκη. Είναι κύριο χαρακτηριστικό εύρημα των ασθενών με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

Τηλαγγειεκτασίες. Είναι συνηθισμένο εύρημα σε ασθενείς με λύκο.^{70,71} Παρατηρούνται συνήθως στο πρόσωπο. Δημιουργούνται εξαιτίας της διαστολής των αγγείων του δέρματος. Δεν είναι χαρακτηριστικό κλινικό σημείο του ΣΕΛ και μπορεί να παρατηρηθούν χωρίς υποκείμενη νόσο σε ηλικιωμένα άτομα, σε ασθενείς με υπέρταση, αλκοολικούς, τοπικό ερεθισμό (π.χ. σε άτομα που φορούν γυαλιά), στο σακχαρώδη διαβήτη και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.

Το *φαινόμενο Raynaud* παρατηρείται στο 17–30% περίπου των ασθενών.^{47,49,70,81} Παρατηρείται λεύκανση στην κοίτη των ονύχων στα δάκτυλα των ποδιών και των χεριών και ορισμένες φορές στα αυτιά, στη μύτη και στη γλώσσα



που συνοδεύεται από πόνο. Εμφανίζεται μετά από έκθεση στο κρύο, στους καπνιστές και σε περιπτώσεις συγκινησιακού στρες. Οφείλεται στο σπασμό των αρτηριδίων του δέρματος. Σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις δημιουργούνται κυανωτικές περιοχές στο δέρμα. Σπανιότατα το φαινόμενο Raynaud έχει σαν αποτέλεσμα νεκρωτικές εστίες στο δέρμα.

Ουρτικάρια και πορφύρα μπορούν επίσης να παρατηρηθούν σε ασθενείς με ΣΕΛ.

Λευκές ατροφικές βλάβες έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΣΕΛ. Συνήθως συνοδεύουν τις τηλαγγειεκτασίες.

η) Βλάβες βλεννογόνων, στόματος – σιελογόνων

Βλάβες των βλεννογόνων παρατηρείται στο 27% περίπου των ασθενών με ΣΕΛ.^{46,49,53,70,71,82,83} Χαρακτηριστικές δισκοειδείς αλλοιώσεις με ερύθημα και ατροφία παρατηρούνται στα χείλη του στόματος.

Έλκη στόματος σαν μικρές αβαθείς ανώδυνες βλάβες. Παρόμοιες αλλοιώσεις μπορεί να παρατηρηθούν και στο βλεννογόνο της μύτης. Διόγκωση παρωτίδων και σιελογόνων αδένων μπορεί επίσης να παρατηρηθούν.²⁸

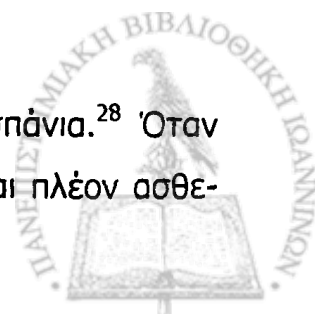
θ) Δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren

Το σύνδρομο Sjogren (SS) συσχετίστηκε με το ΣΕΛ για πρώτη φορά το 1959 από τον Heaton ο οποίος το περιέγραψε σαν ήπια μορφή του ΣΕΛ.⁸⁴ Στη συνέχεια όμως περιγράφηκε το SS σαν ξεχωριστό αυτοάνοσο νόσημα.⁸⁵ Όταν το SS συνοδεύει κάποιο άλλο αυτοάνοσο νόσημα, συνήθως ΣΕΛ και ρευματοειδή αρθρίτιδα, τότε λέγεται δευτεροπαθές SS.⁸⁵⁻⁸⁷

Τα κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου είναι ξηροστομία, ξηροφθαλμία, διόγκωση παρωτίδων. Προσβολή του βλεννογόνου του ανωτέρω αναπνευστικού συστήματος που μπορεί να προκαλέσει βράγχος φωνής έχει επίσης περιγραφεί σε περιστατικά με ΣΕΛ^{46,53} και δευτεροπαθές SS.

Γ) Νεφροί και ΣΕΛ

Η νεφρίτιδα ως αρχική εκδήλωση της νόσου δεν είναι σπάνια.²⁸ Όταν εμφανιστεί είναι καθοριστική για την πορεία της νόσου. Οι μισοί και πλέον ασθε-



νείς με ΣΕΛ προσβάλλονται τελικά από νεφρίτιδα.^{28,88-90} Νεφροπάθεια εμφανίζεται πιο συχνά σε άτομα με ηλικία έναρξης νόσου κάτω των 50 ετών.

Η έναρξη της νεφρικής προσβολής μπορεί να περάσει απαρατήρητη. Είναι όμως πολύ σημαντικό να διαγνωσθεί γιατί έχει πολλές φορές κακή πρόγνωση. Επίσης πρέπει να γνωρίζουμε ότι η βαρύτητα της νόσου ποικίλει από ασθενή σε ασθενή.

Η πρωτεϊνουρία είναι το πιο συχνό εύρημα και παρατηρείται περίπου στο 18% των ασθενών.⁴⁶ Επιπλέον, το 42% των ασθενών εμφανίζουν αιματουρία ή και μόνο πυουρία (περισσότερα από 5 κύτταρα κατά οπτικό πεδίο).⁴⁶

Οι περισσότερες εκδηλώσεις από τους νεφρούς παρατηρούνται 6 μήνες περίπου μετά τη διάγνωση. Αζωθαιμία παρατηρείται περίπου στο 30% των ασθενών, αλλά σε προχωρημένες μορφές της νόσου. Τα εργαστηριακά ευρήματα της νόσου είναι μικροσκοπική αιματουρία, επιμένουσα πρωτεϊνουρία, ελαττωμένη κάθαρση κρεατινίνης, αυξημένες τιμές κρεατινίνης ορού (>1,4 mg/dl) και ερυθροκυτταρικοί ή άλλοι κύλινδροι.

Το ίζημα των ούρων επιβάλλει την επανάληψη των δοκιμασιών, ενώ ίζημα ούρων όπου τα κυτταρικά στοιχεία επιμένουν, χρειάζεται διερεύνηση για πιθανή νεφροπάθεια με μέτρηση της κάθαρσης της κρεατινίνης, του λευκώματος των ούρων 24ώρου και βιοψία νεφρού.

Οι παθολογοανατομικές βλάβες του νεφρού, αφορούν διάφορες μορφές σπειραματονεφρίτιδας και έχουν ταξινομηθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ως εξής:

Τύπος I: φυσιολογικό σπείραμα με μικροσκόπιο φωτεινής δέσμης με ανοσοφθορισμό και με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

Τύπος II: αμιγής μεσαγγειακή νεφρίτιδα του ΣΕΛ.

Τύπος III: εστιακή, τμηματική σπειραματονεφρίτιδα.

Τύπος IV: διάχυτη υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα.

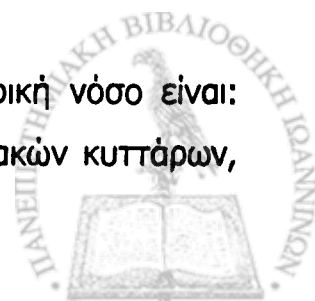
Τύπος V: μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα.

Τύπος VI: σκληρυντική σπειραματονεφρίτιδα.

Καμιά μορφή σπειραματονεφρίτιδας δεν είναι ειδική.

Παθολογοανατομικά ευρήματα που δείχνουν ενεργό νεφρική νόσο είναι:

1) η υπερπλασία των κυττάρων του μεσαγγείου ή των ενδοθηλιακών κυττάρων,



2) η καρυόρρηξη (εικόνα διασπασμένου πυρήνα), 3) η ινιδοειδής νέκρωση, 4) οι κυτταρικοί μηνοειδείς σχηματισμοί με εναποθέσεις υαλίνης και 5) τα φλεγμονώδη κύτταρα διάχυτα στο μεσάγγειο.

Παθολογοανατομικά ευρήματα που δείχνουν χρόνια νόσο είναι: 1) η σκλήρυνση των σπειραμάτων, 2) οι ινώδεις μηνοειδείς σχηματισμοί, 3) η σωληναριακή ατροφία και 4) η διάμεση ίνωση.

Η πρόγνωση των ασθενών με νεφρίτιδα του λύκου έχει βελτιωθεί πάρα πολύ τα τελευταία χρόνια και αυτό οφείλεται στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση. Πριν 30 χρόνια περίπου οι ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου είχαν προσδόκιμο επιβίωσης 1 έως 2 χρόνια. Σήμερα το 80% των ασθενών έχουν προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον 10 χρόνια.⁸⁹⁻⁹⁴ Ασθενείς με αυξημένη κρεατινίνη ορού και κυρίως νέοι άνδρες^{91,95} ή άτομα με σοβαρή σκλήρυνση και ίνωση στη νεφρική βιοψία έχουν περισσότερες πιθανότητες να οδηγηθούν σε νεφρική ανεπάρκεια.^{91,96} Ασθενείς με μεσαγγειακή ή μεμβρανώδη νεφρίτιδα λύκου σπάνια οδηγούνται σε νεφρική ανεπάρκεια.^{89,91,97,98} Υπέρταση, δίαιτα με μεγάλη περιεκτικότητα πρωτεϊνών και λιπιδίων, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια μπορεί να βοηθήσουν επίσης στο να εκδηλωθεί η νεφρική ανεπάρκεια.

Δ) Πνεύμονες και ΣΕΛ

Συμπτώματα από τους πνεύμονες, το αγγειακό σύστημα των πνευμόνων, τον υπεζωκότα και το διάφραγμα παρατηρούνται σε πολλούς ασθενείς με ΣΕΛ. Η συχνότητα με την οποία εμφανίζονται τα συμπτώματα από τους πνεύμονες ποικίλλει από 9% έως και 98% ενώ σύμφωνα με άλλες εργασίες εμφανίζεται στο 50% των περιπτώσεων.⁹⁹⁻¹⁰¹ Συμπτώματα όπως πleurίτιδα, βήχας και δύσπνοια είναι πολλές φορές η πρώτη ένδειξη της πνευμονικής εκδήλωσης του λύκου ή και η πρώτη ένδειξη του ΣΕΛ.

Άλγος του θώρακα είναι ίσως το πιο χαρακτηριστικό σύμπτωμα της προσβολής των πνευμόνων. Οι ασθενείς διαμαρτύρονται για πόνο στη βαθιά εισπνοή, στην κίνηση και στην αλλαγή θέσης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ο πόνος αυτός οφείλεται στην προσβολή των μυών, του συνδετικού ιστού του θώρακα και των οστεοχόνδρινων αρθρώσεων. Οι ασθενείς περιγράφουν τον πόνο αυτό σαν εξωτερικό πόνο και δεν τον αποδίδουν στην προσβολή των πνευμόνων.



Προσβολή του υπεζωκότα που παρατηρείται περίπου στο 50% των ασθενών με πνευμονική εκδήλωση της νόσου^{46,49,102,103} και η οποία επίσης έχει σαν κύριο σύμπτωμα άλγος του θώρακα. Όταν η προσβολή του υπεζωκότα συνοδεύεται με συλλογή πλευριτικού υγρού είναι εύκολο να διαγνωστεί. Εάν όμως δεν υπάρχει υγρό είναι δύσκολο να βρεθεί αν ο πόνος οφείλεται στην προσβολή του τοιχώματος του θώρακα και στην προσβολή του υπεζωκότα.

Επίσης συλλογή υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα πρέπει να διευκρινιστεί εάν οφείλεται στο ΣΕΛ ή σε άλλες παθολογικές καταστάσεις.

Πνευμονικό οίδημα παρατηρείται επίσης σε ασθενείς με ΣΕΛ.¹⁰² Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να εμφανίσουν και αμφοτερόπλευρη συλλογή υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Το πνευμονικό οίδημα πιθανόν να είναι δευτεροπαθές σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει νεφρική ανεπάρκεια εξαιτίας της νεφρικής προσβολής της νόσου ή να είναι ιατρογενές εξαιτίας της υπερφόρτωσης με υγρά.

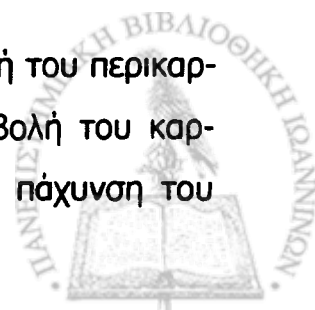
Οξεία πνευμονίτιδα λύκου μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΣΕΛ. Χαρακτηρίζεται από βήχα, πυρετό, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, ορισμένες φορές παρατηρείται αιμόπτυση και στον ακτινολογικό έλεγχο παρατηρείται πύκνωση, κυρίως στους κατώτερους λοβούς. Χρόνια πνευμονίτιδα λύκου είναι ακόμα πιο σπάνια^{102,104,105} και χαρακτηρίζεται από προϊούσα δύσπνοια και συλλογή στο διάμεσο χώρο. Τόσο η οξεία όσο και η χρόνια πνευμονίτιδα έχουν κακή πρόγνωση.

Πνευμονική υπέρταση μπορεί ορισμένες φορές να παρατηρηθεί στο ΣΕΛ, όχι όμως με τη συχνότητα που παρατηρείται σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.¹⁰²

Σύνδρομο συρρίκνωσης των πνευμόνων έχει περιγραφεί σε λίγους ασθενείς. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική μείωση του όγκου των πνευμόνων. Εκδηλώνεται με δύσπνοια και επιβεβαιώνεται με ακτινολογικό έλεγχο. Αιμορραγία από τους πνεύμονες χωρίς πάντα να συνοδεύεται από αιμόπτυση έχει επίσης παρατηρηθεί.¹⁰⁶ Η πρόγνωση στην περίπτωση αυτή είναι κακή.

Ε) Καρδιαγγειακό σύστημα και ΣΕΛ

Η πιο συχνή εκδήλωση από το καρδιαγγειακό είναι η προσβολή του περικαρδίου.^{99,107} Έχει παρατηρηθεί στο 50–80% των ασθενών με προσβολή του καρδιαγγειακού και μπορεί να είναι συλλογή υγρού στο περικάρδιο ή πάχυνση του



περικαρδίου ή ευρήματα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.^{37,108} Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις που η προσβολή του περικαρδίου είναι ασυμπτωματική. Συνήθως όμως οι ασθενείς διαμαρτύρονται για οπισθοστερνικό άλγος. Σε περίπτωση συλλογής μεγάλης ποσότητας υγρού μπορεί να έχουμε συμπτώματα επιπωματισμού.

Μυοκαρδίτιδα έχει παρατηρηθεί επίσης στο 8–25% των ασθενών με ΣΕΛ και μπορεί να είναι οξεία μυοκαρδίτιδα που συνοδεύει κάποιες μορφές λύκου, όπως περικαρδίτιδα ή χρόνια μυοκαρδίτιδα που εφόσον θεραπευτεί έχει σαν αποτέλεσμα ίνωση μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια.

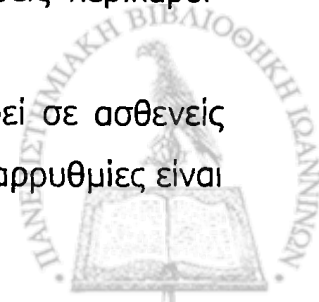
Στεφανιαία νόσος περιγράφεται στο 2–8% των ασθενών με λύκο.^{53,109} Στεφανιαία νόσος με κλινική εκδήλωση στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι συνήθως πρόβλημα που απαντάται σε νέους άνδρες ασθενείς με ΣΕΛ και ιδιαίτερα σε αυτούς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή. Υπέρταση που οφείλεται σε αθηρωμάτωση μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΣΕΛ. Ο μηχανισμός της αθηρωμάτωσης στο ΣΕΛ δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί.

Βαλβιδοπάθειες με κλινική συμπτωματολογία είναι ασυνήθεις. Συστολικά φυσήματα παρατηρούνται σε αρκετούς ασθενείς με ΣΕΛ χωρίς όμως να οφείλονται σε βλάβες των βαλβίδων και αποδίδονται σε αναιμία, πυρετό, ταχυκαρδία και μεγαλοκαρδία.^{49,53,109} Διαστολικά φυσήματα παρατηρούνται σπάνια σε ασθενείς με ΣΕΛ και οφείλονται σε ανεπάρκεια της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας. Κατεστραμμένες βαλβίδες μπορεί να είναι αιτία για βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα. Έτσι, περιστατικά με πυρετό και νέα φυσήματα σε ασθενείς με ΣΕΛ πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για να αποκλειστεί η βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα.

Θρομβοφλεβίτιδα παρατηρείται στο 10% σε ασθενείς με ΣΕΛ.⁴⁶ Αφορά κυρίως τις φλέβες των κάτω άκρων, ορισμένες φορές όμως προσβάλλει τις νεφρικές φλέβες και την κάτω κοίλη φλέβα.^{53,110} Η πνευμονική εμβολή δεν είναι σπάνια κυρίως σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.¹¹¹

Το σύστημα αγωγιμότητας της καρδιάς επηρεάζεται στο ΣΕΛ και παρατηρούνται ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές ιδιαίτερα σε περιπτώσεις περικαρδίτιδας και μυοκαρδίτιδας.

Πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός έχει περιγραφεί σε ασθενείς με ΣΕΛ, αλλά σοβαρότερου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός ή αρρυθμίες είναι



σπάνιες.^{49,53,112,113} Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει δοθεί στον κολποκοιλιακό αποκλεισμό που παρουσιάζουν τα νεογέννητα μητέρων με ΣΕΛ και περιγράφεται πιο κάτω.

Η υπέρταση είναι επίσης συχνό σύμπτωμα σε ασθενείς με ΣΕΛ, ιδιαίτερα σε κείνους που έχουν μακρά πορεία νόσου και λαμβάνουν κορτικοστεροειδή. Πολλοί από τους ασθενείς αυτούς έχουν νεφρική εκδήλωση της νόσου και έχουν θεραπευθεί με γλυκοκορτικοειδή. Έτσι δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος νεφρίτιδας, υπέρτασης και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.^{114,115}

ΣΤ) Πεπτικό σύστημα και ΣΕΛ

Συμπτώματα από το πεπτικό παρατηρούνται περίπου στο 50% των ασθενών^{47,116} με ΣΕΛ. Πολλά από τα συμπτώματα αυτό δεν είναι ειδικά και οφείλονται στην επίδραση άλλων παραγόντων όπως η λήψη φαρμάκων.¹¹⁷ Τα συμπτώματα από τα άλλα συστήματα, όπως δέρμα, νεφροί, αρθρώσεις, ΚΝΣ, αιμοποιητικό, καλύπτουν πολλές φορές τη συμπτωματολογία του πεπτικού.

Ο οισοφάγος μπορεί να προσβληθεί στο 1,5 έως και 25% των ασθενών.¹¹⁶ Η δυσκαταποσία είναι το κυριότερο σύμπτωμα, η οποία είναι περιστασιακή και παρατηρείται σε καταστάσεις ψυχολογικής υπερέντασης. Συνήθως οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν και φαινόμενο Raynaud. Χρήζει διαφορικής διάγνωσης από τη δυσφαγία που παρατηρείται σε άλλες καταστάσεις όπως γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαφραγματοκήλη και καντιντίαση οισοφάγου.

Δυσπεψία έχει αναφερθεί στο 50% των ασθενών, ενώ το 40% έχουν πεπτικό έλκος.⁵³ Άλλοι συγγραφείς περιγράφουν τη δυσπεψία σε πολύ μικρότερο ποσοστό ασθενών.¹¹⁸ Η δυσπεψία παρατηρείται συνηθέστερα σε ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή μη αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Έλκη κυρίως γαστρικά, οφείλονται είτε στη λήψη φαρμάκων, αλλά μπορεί να είναι και σύμπτωμα της νόσου.

Κοιλιακό άλγος, ναυτία και εμετοί έχουν επίσης αναφερθεί. Η λήψη των φαρμάκων έχει ενοχοποιηθεί πολλές φορές, ενώ άλλοτε τα συμπτώματα αυτά δεν μπορεί να δικαιολογηθούν.

Ασκίτης σπάνια παρατηρείται σε ασθενείς με ΣΕΛ και εμφανίζεται είτε στην έξαρση της νόσου είτε όταν δημιουργείται οξεία κοιλία εξαιτίας κάποιας επιπλοκής της νόσου. Χρόνιος ασκίτης χωρίς άλλα συμπτώματα ΣΕΛ είναι ακόμα πιο σπάνιος.



Αγγειίτιδα των μεσεντέριων αγγείων είναι μια σοβαρή επιπλοκή που μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με ΣΕΛ. Άλγος στο κατώτερο μέρος της κοιλίας που επιμένει για πολλούς μήνες πριν τη διάγνωση της οξείας κοιλίας. Η αγγειίτιδα προσβάλλει συνήθως μικρές αρτηρίες. Διατρήσεις οργάνων εξαιτίας της ισχαιμίας είναι σπάνιες, όταν όμως συμβούν είναι πολύ επικίνδυνες.

Παγκρεατίτιδα έχει περιγραφεί στο 8% των ασθενών.¹¹⁹ Μπορεί να οφείλεται στην προσβολή των αγγείων του παγκρέατος, είτε στη λήψη φαρμάκων, όπως στεροειδή και αζαθειοπρίνη.

Ηπατομεγαλία έχει αναφερθεί σε περισσότερο από το 50% των ασθενών.^{46,116} Το ήπαρ δεν παρουσιάζει ευαισθησία στη ψηλάφηση. Ίκτερος παρατηρείται σπάνια και πιθανόν να είναι αιμολυτικός. Ο βιοχημικός έλεγχος του ήπατος δείχνει αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με έξαρση της νόσου. Τα φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς αυτοί μπορεί να είναι η αιτία της φαρμακευτικής ηπατίτιδας που εμφανίζουν.

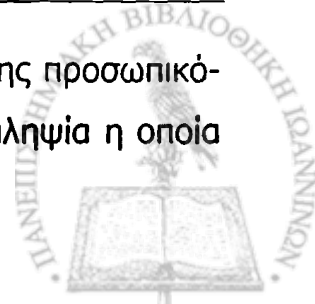
Ζ) ΚΝΣ και ΣΕΛ

Νευροψυχιατρικά συμπτώματα παρατηρούνται στο 25–75% των ασθενών με ΣΕΛ.^{28,46,120,121} Τα συμπτώματα ποικίλλουν και φαίνονται στον πίνακα 3. Μπορεί να προσβληθεί κάθε περιοχή του εγκεφάλου, οι μήνιγγες, ο νωτιαίος μυελός, τα κρανιακά και περιφερικά νεύρα.

Πίνακας 3. Νευροψυχιατρικά συμπτώματα

Λειτουργικής αιτιολογίας	Λειτουργικής ή οργανικής αιτιολογίας	Οργανικής αιτιολογίας
Κατάθλιψη	Ψύχωση	Επιληψία
Μανία	Δυσαισθησία	Νευροπάθεια
Αγχώδεις καταστάσεις	Πονοκέφαλοι	Διαταραχές κινητικότητας
Ευσυγκινησία		Οργανικά ψυχοσύνδρομα
Εναλλαγή διαθέσεως		Κώμα
Δυσκολία προσανατολισμού		Μηνιγγίτιδα

Η μικρού βαθμού νοητική δυσλειτουργία και οι διαταραχές της προσωπικότητας είναι οι πιο συχνές διαταραχές. Επίσης συχνά εμφανίζεται επιληψία η οποία μπορεί να προηγείται για χρόνια των άλλων εκδηλώσεων.



Άλλα συμπτώματα είναι ψυχώσεις, οργανικά ψυχοσύνδρομα, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, εξωπυραμιδικά σύνδρομα, χορεία, αθέτωση, δυσλειτουργία παρεγκεφαλίδας, δυσλειτουργία υποθαλάμου με απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, υπαραχνοειδής αιμορραγία, άσηπτη μηνιγγίτιδα, εγκάρσιες μυελίτιδες, με παραπληγία ή τετραπληγία, οπτική νευρίτιδα, παραλύσεις εγκεφαλικών συζυγιών και περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε πολλαπλή μονονευρίτιδα ή σε διαταραχές της αισθητικότητας τύπου γαντιού ή κάλτσας.

Η) Οφθαλμοί και ΣΕΛ

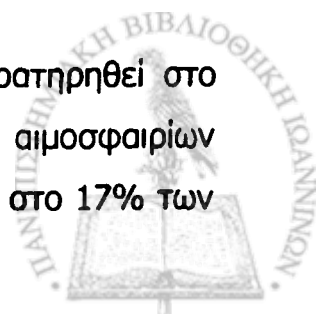
Τα κλινικά συμπτώματα από τους οφθαλμούς μπορεί να αφορούν το βλεννογόνο των βλεφάρων ή να εκδηλώνονται με τη μορφή δευτεροπαθούς SS (κερατίτιδα – επιπεφυκίτιδα),¹²² αγγειίτιδα των αγγείων του αμφιβληστροειδή και νευρίτιδα του οπτικού νεύρου.¹²³ Τα πιο συνηθισμένα ευρήματα από τον αμφιβληστροειδή στη βυθοσκόπηση είναι αιμορραγίες και οίδημα.

Θ) Αιμοποιητικό και ΣΕΛ

Η αναιμία είναι πολύ συνηθισμένο εύρημα σε ασθενείς με ΣΕΛ και παρατηρείται περίπου στο 50% των ασθενών.^{124,125} Η αναιμία μπορεί να οφείλεται σε πολλές αιτίες όπως αυτοάνοσος αιμολυτική αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια, απώλεια αίματος, κακή διατροφή, λήψη φαρμάκων. Επίσης, καταστολή της ερυθροποίησης εξαιτίας της χρόνιας φλεγμονής και της ουραιμίας σε ασθενείς με νεφρική προσβολή.

Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία παρατηρείται στο 10–20% των ασθενών με ΣΕΛ. Μπορεί να είναι το μοναδικό σύμπτωμα της νόσου ή να προηγείται για πολλά χρόνια από τη συστηματική εκδήλωση της νόσου.¹²⁶ Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου το οποίο εκφράζεται με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης, θρομβώσεις, θρομβοπενία και παλίνδρομες κυήσεις στις γυναίκες.¹²⁷

Λευκοπενία (αριθμός λευκοκυττάρων $<4.500/\text{mm}^3$ έχει παρατηρηθεί στο 50–60% των ασθενών,^{125,126} ενώ λευκοπενία με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων $<4000/\text{mm}^3$ που αποτελεί και κριτήριο ΣΕΛ, έχει παρατηρηθεί μόνο στο 17% των



ασθενών. Είναι αποτέλεσμα ανοσολογικών μηχανισμών, φαρμάκων και καταστολής του μυελού.

Αντίθετα, η λευκοκυττάρωση δηλώνει λοίμωξη ή οφείλεται σε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και σπάνια παρατηρείται σε φάση έξαρσης της νόσου.

Λεμφοπενία (αριθμός λεμφοκυττάρων $<1.500/\text{mm}^3$) αναφέρεται στο 84% των ασθενών ιδιαίτερα σ' αυτούς με ενεργό νόσο.^{118,119,128}

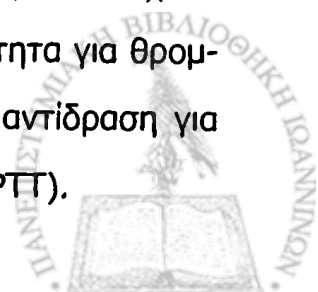
Μικρού βαθμού θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων από 100.000–150.000) παρατηρούνται στο 25–50% των ασθενών, ενώ σοβαρές θρομβοπενίες με αιμοπετάλια $<50.000/\text{mm}^3$ παρατηρούνται μόνο στο 10% των ασθενών.^{46,117,118} Πολλές φορές το πρώτο σύμπτωμα του ΣΕΛ είναι ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα και η νόσος εκδηλώνεται πολλά χρόνια αργότερα.

Λεμφαδενοπάθεια παρατηρείται στο 50% των ασθενών. Οι λεμφαδένες ψηλαφιούνται ελαστικοί χωρίς ευαισθησία και καθήλωση. Συνήθως πρόκειται για τους λεμφαδένες του αυχένα της μασχάλης και της βουβωνικής χώρας. Η λεμφαδενοπάθεια πρωτοπαρατηρείται στην εκδήλωση της νόσου και στη συνέχεια επανεμφανίζεται στις εξάρσεις της νόσου.

Σπληνομεγαλία παρατηρείται στο 10–20% των ασθενών, ιδιαίτερα σε εκείνους με ενεργό νόσο.^{46,117} Η σπληνομεγαλία δεν συνοδεύεται πάντα από αιμολυτική αναιμία. Παρ' ότι υπάρχει και η αντίληψη ότι ασθενείς με ΣΕΛ έχουν εξαιτίας της θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά περισσότερες πιθανότητες για λεμφώματα, αυτό δεν έχει τεκμηριωθεί.

Διαταραχές της πήξης αναφέρονται σε ασθενείς με ΣΕΛ που πολλές φορές έχουν σαν αποτέλεσμα αιμορραγίες. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται στην κυκλοφορία αντισωμάτων κατά των παραγόντων της πήξης.

Το πιο συνηθισμένο αντίσωμα είναι το λεγόμενο αντιπηκτικό του λύκου. Οι ασθενείς στους οποίους ανιχνεύεται δεν εμφανίζουν αιμορραγία εκτός και αν έχουν θρομβοπενία. Θεωρείται ότι τα άτομα αυτά έχουν αυξημένη πιθανότητα για θρομβοπενία, έχουν θετική αντίδραση Coombs και ψευδώς θετική την αντίδραση για σύφιλη. Επίσης έχουν αυξημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (αΡΤΤ).



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΣ ΛΥΚΟΣ

Δεν έχει ξεκαθαριστεί εάν τα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν έξαρση σε περιπτώσεις ΣΕΛ που έχει ήδη εκδηλωθεί ή να προκαλέσουν τη νόσο εφόσον υπάρχει προδιάθεση για αυτή. Η πενικιλίνη, οι σουλφοναμίδες και τα αντιεπιληπτικά ήταν τα πρώτα φάρμακα που ενοχοποιήθηκαν για τη νόσο.^{46,129,130}

Τα αντισυλληπτικά ήταν η επόμενη κατηγορία φαρμάκων^{40,131} που θεωρήθηκε υπεύθυνη για έξαρση της νόσου.

Πιο μελετημένη και ελεγμένη κατάσταση θεωρείται το σύνδρομο του φαρμακευτικού λύκου. Πρόκειται για κλινική συμπτωματολογία και ανοσολογικά ευρήματα παρόμοια με εκείνα του δερματικού λύκου.

Στον πίνακα 4 φαίνονται τα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν φαρμακευτικό λύκο.

Πίνακας 4. Φαρμακευτικός λύκος

Αποδεδειγμένη νόσος	Πιθανή νόσος	Σπάνια
Υδραλαζίνη	Ντιλανθίνη (Dilantin)	Γριζοφουλβίνη
Προκαϊναμίδη	Δ-Πενικιλλαμίνη	Φαινυλοβουταζόνη
Ισονιαζίδη	Αντισυλληπτικά	Άλατα χρυσού
Χλωροπρομαζίνη	Κινιδίνη	Πενικιλίνη
Μεθυλντόπα	Σουλφοναμίδες	Υδραζίνη
Μεθυδαντοΐνη	Προπυλοθειουρακίλη	
	Πρακτολόλη	
	Παράγωγα λιθίου	
	P-αμινοσαλικυλικά	
	Νιτροφουραντοΐνη	
	Ταρτραζίνη	
	Ατενολόλη	
	Μετοπρολόλη	
	Οξπρενολόλη	
	Τριμεθαδιόνη	
	Αιθουσοξιμίδη	
	Μεθιμιδαζόλη	
	Καπτοπρίλη	



Παρ' ότι τα συμπτώματα στον φαρμακευτικό λύκο είναι παρόμοια με το δερματικό λύκο, υπάρχουν οι εξής σημαντικές διαφορές:

1. Ο φαρμακευτικός λύκος είναι αναστρέψιμη κατάσταση. Τα συμπτώματα εξαφανίζονται με τη διακοπή του φαρμάκου.
2. Τα συμπτώματα είναι πιο ήπια και αφορούν το δέρμα, το μυοσκελετικό και ορισμένες φορές προκαλούν πλευρίτιδα και περικαρδίτιδα. Νεφροί, ΚΝΣ και αιμοποιητικό συνήθως δεν προσβάλλονται.
3. Το φύλο δεν παίζει ρόλο για την εμφάνιση του φαρμακευτικού λύκου.
4. Σπανιότατα έχει περιγραφεί φαρμακευτικός λύκος στη μαύρη φυλή.¹³²

Η νόσος συνήθως αρχίζει λίγους μήνες μετά την έναρξη του φαρμάκου. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ φαρμακευτικού λύκου και δερματικού γίνεται από την κλινική εικόνα και το ανοσολογικό προφίλ.

Και στις δύο περιπτώσεις ανιχνεύονται ANA και κύτταρα λύκου. Αντισώματα κατά της διπλής έλικας του DNA και αντι-Sm σπάνια ανιχνεύονται στο φαρμακευτικό λύκο. Αντισώματα κατά των ιστονών ανευρίσκονται συχνά σε ασθενείς με φαρμακευτικό λύκο, αλλά μόνο στο 25% των ασθενών με ΣΕΛ.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΥΘΩΝΟΥΝ ΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΟΥ ΣΕΛ

Πολλές φορές στο ιστορικό των ασθενών με ΣΕΛ περιγράφεται ένα τραυματικό γεγονός που πιθανόν να προκαλεί έναρξη της νόσου ή έξαρση αυτής. Πολλές φορές οι ασθενείς προσπαθούν να ταυτοποιήσουν το αίτιο αυτό. Λοιμώξεις που οφείλονται σε μικρόβιο ή ιούς έχουν ενοχοποιηθεί για την έναρξη της νόσου.^{46,49,53}

Επίσης η ψυχική υπερένταση θεωρείται ότι μπορεί να βοηθήσει στην έναρξη της νόσου ή να προκαλέσει έξαρση σε διαγνωσμένη νόσο. Δυστυχώς όμως δεν υπάρχει ορισμός για το ψυχικό stress εκτός και αν αυτό δημιουργεί ψυχοσωματικά σύνδρομα. Το ψυχικό stress μπορεί να οφείλεται στην απώλεια αγαπημένου προσώπου, σε κάποια σοβαρή αρρώστια, στην αντιμετώπιση δύσκολων κοινωνικών και οικονομικών συνθηκών. Ο μηχανισμός με τον οποίο το ψυχικό stress ευθύνει την εκδήλωση της νόσου δεν είναι γνωστός.



Η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, καθώς επίσης και σε άλλες μορφές υπεριώδους ακτινοβολίας μπορεί να βοηθήσει στην εκδήλωση ή στην έξαρση της νόσου. Η κύηση όπως περιγράφεται πιο κάτω μπορεί να ευοδώσει την έναρξη της νόσου ή να ευνοήσει την έξαρση αυτής.



ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Οι ανοσολογικές διαταραχές της κυήσεως σχετίζονται με την επιβίωση και την ανάπτυξη του εμβρύου. Στη διάρκεια της κυήσεως σε μια υγιή γυναίκα παρατηρούνται αλλαγές στις φυσιολογικές τιμές των αιματολογικών και ορολογικών εξετάσεων.¹³¹

Η αναιμία της κυήσεως παρατηρείται σε όλες τις υγιείς έγκυες γυναίκες. Εκδηλώνεται στο τέλος του πρώτου τριμήνου, επιδεινώνεται στο δεύτερο τρίμηνο και βελτιώνεται στο τέλος του τρίτου τριμήνου πριν τον τοκετό. Οφείλεται στην ανακατανομή του όγκου αίματος και τη δυσανάλογη αύξηση του πλάσματος. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων αυξάνει στη φυσιολογική κύηση, ενώ παρατηρείται ελάττωση της ανοχής γλυκόζης, αύξηση της έκκρισης της χολής και σημαντική ελάττωση της σύνθεσης των ηπατικών πρωτεϊνών και κυρίως αυτών που έχουν σχέση με την πήξη (εκτός των παραγόντων XI και XIII).¹³³

Το ινωδογόνο αυξάνει και αυτό συνεπάγεται αύξηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ). Η ΤΚΕ για τις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας κυμαίνεται από 0–20 mm/h, ενώ στη διάρκεια της κυήσεως αυξάνει σε 22 mm/h στο πρώτο τρίμηνο, 42 mm/h στο δεύτερο τρίμηνο και 36 mm/h στο τρίτο τρίμηνο.¹³²

Τα επίπεδα του συμπληρώματος (κυρίως το C₃) αυξάνουν στη διάρκεια της κυήσεως, αλλά παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων. Το συμπλήρωμα αυξάνει σαν μία πρωτεϊνη οξείας φάσης.¹³² Η μέση τιμή του συμπληρώματος C₃ είναι 117 mg/dl το πρώτο τρίμηνο, 145 mg/dl το δεύτερο τρίμηνο και 155 mg/dl το τρίτο τρίμηνο. Τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών ελαττώνονται μεταξύ πρώτου και τρίτου τριμήνου και αυξάνονται πάλι στα φυσιολογικά επίπεδα στην περίοδο

της λοχείας.¹³³ Η IgG ελαττώνεται 18%, η IgA 13% και η IgM 9%, ενώ η IgE μπορεί να αυξηθεί ή να ελαττωθεί.

Ο αριθμός των T και B λεμφοκυττάρων είναι φυσιολογικός. Παρατηρείται όμως μια αύξηση των καταστολέων CD₈-T λεμφοκυττάρων και μια ελάττωση των βοηθητικών CD₄-T λεμφοκυττάρων.

Υπάρχει επίσης αλλαγή στη λειτουργικότητα των λεμφοκυττάρων και αυτό σχετίζεται με την εμβρυοπλακουντιακή ανοχή. Η λεμφοκυτταρική αντίδραση σε ξένα αντιγόνα όπως η φυματιο-αντίδραση Mantoux είναι μειωμένη. Επίσης παρατηρείται ελαττωμένη απάντηση σε πολυκλωνικούς διεγέρτες ή μιτογόνα, όπως η φυτοαιμογλουτινίνη (PHA). Η ελαττωμένη λεμφοκυτταρική απάντηση οφείλεται στην παρουσία του λεμφοκυτταρικού κατασταλτικού παράγοντα μιας α₂ μακροσφαιρίνης, η οποία αυξάνει στη διάρκεια της κύησης και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα ένδεκα περίπου ημέρες μετά τον τοκετό.

Οι ορμόνες που εκκρίνονται εν αφθονία από τον πλακούντα αυξάνουν την έκκριση των κυτταροκινών.¹³³ Τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν την παραγωγή της IL-2 και ελαττώνουν την παραγωγή της IL-4. Η δεϋδροεπιανδροστερόνη αυξάνει την παραγωγή της IL-2. Οι ωθήκες και η μήτρα παράγουν IL-1 και IL-6 και άλλες κυτταροκίνες υπό την επίδραση τόσο των οιστρογόνων όσο και της τεστοστερόνης.¹³³

Οι κυτταροκίνες ασκούν ευοδωτική και ανασταλτική δράση στην αναπαραγωγή και έτσι επηρεάζουν την έκβαση της κύησης. IL-1, παράγοντας νέκρωσης των όγκων α [tumor necrosis factor α (TNFα)], IFN-γ, παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων μακροφάγων [granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)] και CSF-1 ανιχνεύονται εν αφθονία σε μητρικούς ιστούς και πλακούντες από την αρχή της κύησης.¹³³ Η IL-1 εμπλέκεται στην ωρίμανση των ωαρίων και στην ωορρηξία, αλλά δεν επηρεάζει σημαντικά την ωοθηκική στεροειδογένεση. Στο τέλος της κύησης οι IL-1, TNFα και IL-2 παίζουν ρόλο στην έναρξη του τοκετού.

Έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 4 τύποι τροφοβλάστης που έρχονται σε επαφή και προκαλούν ανοσολογική απάντηση από τη μητέρα.^{133,134}

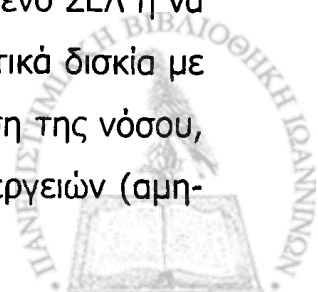
Ο τύπος I HLA-G εκφράζεται στην κυτοτροφοβλάστη στην έναρξη της κύησης. Δεν είναι γνωστός ο ρόλος και η ανοσολογική απάντηση από τη μητέρα στα

HLA-G. Φαίνεται ότι παίζει ρόλο στην κινητοποίηση καταστολέων T-λεμφοκυττάρων. Ένα ενδεικτικά τροφοβλαστικό αντιγόνο που ανιχνεύεται σε παθολογικές κυήσεις είναι το TLX αλλοαντιγόνο που αναγνωρίζεται σαν ένα σύμπλεγμα συμπληρώματος - πρωτεΐνης [membrane cofactor protein (MCP)] ή CD₄₆ μόριο. Ιδιοτυπική - αντιιδιοτυπική μητρική ανοσολογική απάντηση στη MCP από τη μητέρα λέγεται ότι έχει να κάνει με την καλή έκβαση της κύησης, ενώ άλλα αντιγονικά συστήματα, όπως οι ομάδες αίματος δεν φαίνεται να επηρεάζουν την πορεία της κύησης. Απαιτούνται ωστόσο μελέτες για να διευκρινιστεί πλήρως ο ρόλος αυτών των αντιγόνων στην επιβίωση του εμβρύου.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΕΛ ΣΤΟΝ ΚΥΚΛΟ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ – ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΣΤΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ – ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ

Οι γυναίκες που πάσχουν από ΣΕΛ μπορεί να παρουσιάσουν διαταραχές της εμμήνου ρύσεως με τη μορφή αραιομηνόρροιας ή αμηνόρροιας, που οφείλονται είτε στην έξαρση της νόσου, είτε στη χρήση κορτικοστεροειδών και κυτταροστατικών φαρμάκων.³⁵⁻³⁷ Επίσης πιθανόν να παρουσιάσουν κάποιες μηνορραγίες εξαιτίας της θρομβοπενίας, είτε ακόμη να διαμαρτύρονται για επίμονη δυσμηνόρροια. Η γονιμότητα στις ασθενείς με ΣΕΛ δεν διαφέρει από εκείνη του γενικού πληθυσμού, ενώ συστήνεται στις γυναίκες που επιθυμούν κύηση να την προγραμματίζουν σε φάση ύφεσης της νόσου,¹³⁵ για να εξασφαλίσουν έτσι την καλύτερη έκβαση και για την κύηση και για τη νόσο. Σε γυναίκα της αναπαραγωγικής ηλικίας που προσέρχεται με καθυστέρηση της εμμήνου ρύσεως και τεστ κύησης θετικό, πρέπει πάντα να έχουμε υπόψη την πιθανότητα του ψευδώς θετικού τεστ.¹³² Έτσι προτιμότερο είναι να μετράται η β-χοριακή γοναδοτροπίνη στον ορό του αίματος.

Σε ό,τι αφορά τις μεθόδους αντισύλληψης, αντισυλληπτικά δισκία που περιέχουν οιστρογόνα καλό είναι να αποφεύγονται, αφού όπως προαναφέρθηκε τα φάρμακα αυτά μπορεί να προκαλέσουν φαρμακευτικό λύκο.⁴⁰ Συγκεκριμένα, μπορεί να προκαλέσουν έξαρση της νόσου εάν χορηγηθούν σε διαγνωσμένο ΣΕΛ ή να επάγουν νόσο εφόσον δεν έχει ακόμα εκδηλωθεί. Για τα αντισυλληπτικά δισκία με προγεστερινοειδές μόνο, παρ' ό,τι δε θεωρείται ότι προκαλούν έξαρση της νόσου, πρέπει να χορηγούνται με επιφύλαξη εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών (αμη-



νόρροια, μηνορραγία, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, ήπια υπέρταση) πα-
μπορεί να επιβαρύνουν μια γυναίκα που πάσχει από ΣΕΛ. Τα ενδομήτρια σπειρά-
ματα (IUD) σε γυναίκες οι οποίες έχουν τεκνοποιήσει μπορεί να δημιουργήσουν
συχνότερα απ' ό,τι στις υγιείς γυναίκες ενδομητρίτιδα πιθανόν οφειλόμενη στη
ανοσοκαταστολή εξαιτίας των στεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ή να
εκδηλώσουν συχνές αιμορραγίες.

Έτσι απομένουν οι μέθοδοι φραγμού και φυσικά η απολίνωση των σαλπιν-
γων σε γυναίκες που δεν επιθυμούν περαιτέρω τεκνοποίηση.

ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΣΕΛ – ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ

Μέχρι σήμερα έχουν γίνει πολλές μελέτες σχετικά με την πορεία του ΣΕΛ
στη διάρκεια της κύησης και την επίδραση του ΣΕΛ στη μητέρα και το έμβρυο.
Ενώ σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα παρατηρείται ύφεση της νόσου στη διάρκεια
της κύησης,¹³⁶ η δραστηριότητα του ΣΕΛ στην κύηση ποικίλλει. Οι σημερινές
μελέτες στην κύηση και ΣΕΛ εστιάζουν σε δύο σημεία.

Το πρώτο είναι εάν η κύηση προκαλεί έξαρση της νόσου. Αν και οι παλαιό-
τερες μελέτες τόνιζαν την πιθανότητα για έξαρση της νόσου στη διάρκεια της
κύησης, οι σημερινές πλέον μελέτες δεν καταλήγουν στο ίδιο συμπέρασμα.¹³⁷⁻¹⁴⁰
Η άποψη ότι η κύηση προκαλεί έξαρση της νόσου βάλλεται από το γεγονός ότι ο
ΣΕΛ σαν χρόνια νόσος έχει περιόδους ύφεσης και έξαρσης.

Το δεύτερο σημείο είναι ότι ο πλακούντας και το έμβρυο μπορεί να γίνουν
στόχοι των μητρικών αυτοαντισωμάτων με αποτέλεσμα την κακή έκβαση της κυή-
σεως ή τη δημιουργία ειδικών συνδρόμων όπως το σύνδρομο του νεογνικού
λύκου.^{141,142} Οι περισσότερες μελέτες σήμερα καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η
κύηση έχει καλή έκβαση εάν στην έναρξη της κύησης η νόσος βρίσκεται σε
ύφεση για 6-12 μήνες.^{138,139}

Τα κλινικά σημεία που δηλώνουν έξαρση της νόσου είναι δερματικές εκδη-
λώσεις, αρθρίτιδα, αιματοουρία και πυρετός, που οφείλεται στη νόσο και όχι σε
λοίμωξη, λεμφαδενοπάθεια, λευκοπενία, ελάττωση του συμπληρώματος C₃ και
αύξηση του τίτλου αντισωμάτων κατά του dsDNA. Αντίθετα, αλωπεκία,
ερυθρότητα προσώπου, αρθραλγίες, μυοσκελετικά άλγη, ήπια αναιμία και καχεξία

μπορεί να οφείλονται στην κύηση και δεν είναι απαραίτητο να δηλώνουν έξαρση της νόσου. Επίσης η θρομβοπενία και πρωτεϊνουρία απαιτούν διαφορική διάγνωση από την προεκλαμψία.^{143,144}

Στις περισσότερες περιπτώσεις η έξαρση της νόσου στη διάρκεια της κυήσεως είναι ελαφριάς μορφής και παρατηρείται στο 25% των περιπτώσεων, εάν θεωρήσουμε σαν έξαρση όλες τις προαναφερθείσες κλινικές διαταραχές, και αφορά μόνο το 13% των κυήσεων εάν σαν έξαρση νόσου θεωρήσουμε τις ειδικές κλινικές διαταραχές του λύκου.¹⁴⁵ Σημαντικό ρόλο για την έκβαση της κυήσεως και για την πορεία του ΣΕΛ παίζει η νεφρική εκδήλωση της νόσου. Η νεφρική προσβολή εκδηλώνεται με λευκωματουρία με λεύκωμα ούρων 24ώρου άνω των 300 mg/24h. Η λευκωματουρία στη διάρκεια της κυήσεως απαιτεί διαφορική διάγνωση του ΣΕΛ από άλλες καταστάσεις που προκαλούν επίσης λευκωματουρία, όπως η προεκλαμψία. Επίσης η νεφρική προσβολή προκαλεί υπέρταση, η εμφάνιση της οποίας επίσης πρέπει να διευκρινιστεί ότι οφείλεται στη νόσο.¹⁴⁶

Τα εργαστηριακά ευρήματα που δηλώνουν έξαρση της νόσου είναι η ελάττωση του συμπληρώματος C₃, καθώς επίσης και η αύξηση των dsDNA αντισωμάτων στον ορό του αίματος.¹⁴⁷ Τα εργαστηριακά αυτά ευρήματα βοηθούν στη διαφορική διάγνωση της έξαρσης του ΣΕΛ από άλλες καταστάσεις που εκδηλώνονται με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας.

Η νεφρική εκδήλωση της νόσου ή η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στη διάρκεια της κυήσεως αυξάνει τις πιθανότητες για πρόωρο τοκετό, για ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου και, στη διάρκεια του πρώτου τρίμηνου, για παλινδρόμηση της κυήσεως. Η βιοψία νεφρού πριν την έναρξη της κυήσεως δε βοηθά στην πρόληψη της νεφρικής εκδήλωσης.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδίων είναι μία χρόνια συστηματική αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από: α) υποτροπιάζουσες αρτηριακές ή φλεβικές θρομβώσεις, β) νοσηρότητα κυήσεως με σοβαρές επιπτώσεις για την υγεία και τη ζωή του εμβρύου, γ) αντισώματα κατά φωσφολιπιδίων ή/και αντιπηκτικό του λύκου και δ) θρομβοπενία, Coombs θετική και αιμολυτική αναιμία.¹⁴⁸ Το σύνδρομο αντι-

φωσφολιπιδίων μπορεί να εκδηλώνεται αυτόνομα σαν ξεχωριστή οντότητα (πρωτοπαθές σύνδρομο αντιφωσφολιπιδίων) ή μπορεί να συνοδεύει άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού και κυρίως το ΣΕΛ (δευτεροπαθές σύνδρομο αντιφωσφολιπιδίων).^{148,149}

Η εμφάνιση νόσου στη διάρκεια της κυήσεως για να είναι κριτήριο για τη διάγνωση του συνδρόμου αντιφωσφολιπιδίων πρέπει να παρουσιάζει τα εξής: 1) ένα ή περισσότερους ανεξήγητους θανάτους εμβρύου μετά την ηλικία των 10 εβδομάδων της κυήσεως, 2) ένα ή περισσότερους πρόωρους τοκετούς πριν την 34η εβδομάδα της κυήσεως λόγω βαριάς προεκλαμψίας ή εκλαμψίας ή σοβαρής πλακουντιακής ανεπάρκειας, και 3) τρεις ή περισσότερες ανεξήγητες αυτόματες εκτρώσεις πριν τη 10^η εβδομάδα της κυήσεως εφόσον στη μητέρα αποκλειστεί ορμονική ή ανατομική ανωμαλία ή χρωμοσωμική ανωμαλία στους γονείς.

Τα αντισώματα κατά φωσφολιπιδίων ανιχνεύονται με ανοσοενζυμική μέθοδο στερεάς φάσεως (ELISA) στην οποία ως αντίγονο χρησιμοποιείται το φωσφολιπίδιο «καρδιολιπίνη» που εκχυλίζεται από μυοκάρδιο βοός γι' αυτό και τα αντισώματα ονομάζονται επίσης και αντισώματα κατά καρδιολιπίνης. Σήμερα είναι γνωστό ότι τα αντισώματα αυτά δεν αναγνωρίζουν καρδιολιπίνη αλλά το σύμπλεγμα καρδιολιπίνης με μία πρωτεΐνη του ορού που λέγεται β₂ γλυκοπρωτεΐνη I (β₂-GPI).^{148,150,151} Επομένως, τα αντισώματα κατά φωσφολιπιδίων που σχετίζονται με το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδίων είναι αντι-β₂-GPI εξαρτώμενα. Αντίθετα αντισώματα κατά φωσφολιπιδίων που συνδέονται με καρδιολιπίνη ή άλλα φωσφολιπίδια ανεξαρτήτως της παρουσίας β₂-GPI συνοδεύουν λοιμώξεις και άλλες μη αυτοάνοσες καταστάσεις.

Η β₂ γλυκοπρωτεΐνη I παίζει σημαντικό ρόλο στην πήξη. Έχει αποδειχθεί ότι παίζει ανασταλτικό ρόλο στην πήξη. Όταν δεσμευτεί από τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα δημιουργούνται θρομβώσεις στα αγγεία της εμβρυοπλακουντιακής κυκλοφορίας που έχουν σαν αποτέλεσμα την απώλεια εμβρύου. Επίσης, στον πλακούντα μπορεί να δημιουργηθούν αθηρωματώδεις βλάβες των σπειροειδών αρτηριών και έτσι ελαττώνεται η παροχή αίματος από τη μητέρα στο έμβρυο με αποτέλεσμα υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου.¹⁵²

Το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδίων μπορεί να υπάρχει πολλά χρόνια σαν πρωτοπαθές και στη συνέχεια να εκδηλωθεί ΣΕΛ. Γυναίκες που έχουν μία φυσιο-

λογική κύηση πριν την εκδήλωση του συνδρόμου, έχουν καλύτερη πρόγνωση σε ό,τι αφορά την έκβαση της κυήσεως, απ' ό,τι γυναίκες που έχουν στο ιστορικό τους αυτόματες εκτρώσεις και σύμφωνα με τις μελέτες, ο κίνδυνος είναι ανάλογος με τον τίτλο αντισωμάτων.¹⁵⁰

Σε γυναίκες με ΣΕΛ και σύνδρομο αντιφωσφολιπιδίων η πορεία της κυήσεως δεν επηρεάζεται από το λύκο εκτός εάν έχουμε έξαρση της νόσου. Η έκβαση της κυήσεως στις γυναίκες αυτές εξαρτάται μόνο από το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδίων.^{149,150}

Η διάγνωση οριστικού συνδρόμου αντιφωσφολιπιδίων τίθεται όταν η ασθενής πληροί ένα κλινικό και ένα εργαστηριακό κριτήριο από τα παρακάτω:^{148,153}

Κλινικά

1. Αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση.
2. Νοσηρότητα κυήσεως.

Εργαστηριακά

1. Θετικά αντισώματα κατά καρδιολιπίνης (τάξη IgG ή IgM) με τίτλο μέσο προς υψηλό.
2. Θετικό αντιπηκτικό του λύκου στο πλάσμα.

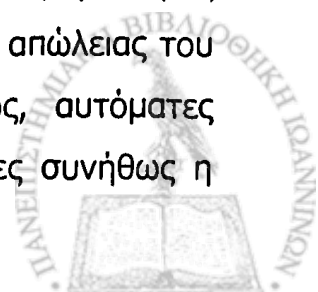
Θετικές εργαστηριακές παράμετροι πρέπει να ανιχνευθούν τουλάχιστον 2 φορές σε χρονικές στιγμές που απέχουν τουλάχιστον 6 εβδομάδες.

Σε γυναίκες που διαγιγνώσκεται αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο μπορεί να δοθούν θεραπευτικά: α) μικρές δόσεις πρεδνιζόνης (20 mg την ημέρα), β) 80 mg ασπιρίνης ημερησίως, γ) 10.000 IU ηπαρίνης δύο φορές την ημέρα και δ) ενδοφλέβια γ-σφαιρίνες. Τέλος μπορεί να γίνει συνδυασμός των παραπάνω φαρμάκων.¹⁵⁴⁻¹⁵⁸

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΕΛ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

Έκβαση εμβρύου

Η επίδραση της νόσου στο έμβρυο έχει μελετηθεί από πολλούς ερευνητές τόσο σε αναδρομικές όσο και σε πρόδρομες μελέτες. Η συχνότητα απώλειας του εμβρύου (fetal loss) (παλίνδρομος κύηση, ενδομήτριος θάνατος, αυτόματες εκτρώσεις) ποικίλει στις διάφορες μελέτες. Στις πρόδρομες μελέτες συνήθως η



συχνότητα είναι χαμηλότερη, ενώ στις αναδρομικές υψηλότερη και κυμαίνεται από 11-24%.^{145,159-162} Τα καλύτερα αποτελέσματα στις πρόδρομες μελέτες οφείλονται στο ότι τα περιστατικά είναι πρόσφατα και έτσι έχουν καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση και παρακολούθηση.

Πολλαπλοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην απώλεια του εμβρύου όπως: α) η δραστηριότητα του λύκου στην έναρξη της κύησης, β) η νεφρική προσβολή και κυρίως η λευκωματουρία και η ελαττωμένη κάθαρση κρεατινίνης, γ) το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, δ) το ιστορικό απώλειας εμβρύου στη μητέρα και ε) τα Ro(SSA) αντισώματα.

Η δραστηριότητα του λύκου στην έναρξη της κύησης

Οι παλαιότερες μελέτες για την απώλεια εμβρύου σε σχέση με την ενεργότητα της νόσου στη σύλληψη, έδιναν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έτσι, σε ορισμένες από αυτές η πιθανότητα παλινδρόμησης της κύησης ήταν υψηλή εάν ο λύκος ήταν ενεργός στη σύλληψη, ενώ σε άλλες η ενεργότητα της νόσου στη σύλληψη δεν επηρέαζε την απώλεια εμβρύου.^{161,163}

Αυτό οφείλεται στο ότι στις μελέτες αυτές δεν δινόταν σαφής ορισμός της ενεργότητας της νόσου και δεν λαμβανόταν υπόψη άλλοι παράγοντες, όπως το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και η νεφρική λειτουργία. Έτσι δεν είναι δυνατόν να συμπεράνουμε από τις παλαιότερες μελέτες πότε ο ΣΕΛ είναι περισσότερο επικίνδυνο να είναι ενεργός: στην αρχή της κύησης ή αργότερα.¹⁶⁴ Επίσης μελέτες αυτού του είδους έχουν το μειονέκτημα να μην λαμβάνουν υπόψη την εκδήλωση του ΣΕΛ στα ζωτικά όργανα όπως οι νεφροί.

Νεφρική νόσος

Σε γυναίκες με νεφρική εκδήλωση της νόσου το 92% είχε καλή έκβαση της κύησης εάν αυτές είχαν φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Στον πίνακα 5 φαίνεται η επίδραση της νεφρικής νόσου σε 12 μελέτες από το 1965 έως το 1992.

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων στις μελέτες αυτές δυσχεραίνεται εξαιτίας του διαφορετικού βαθμού νεφρικής βλάβης και την έλλειψη δεδομένων για την απώλεια εμβρύου σε ομάδες ελέγχου στα κέντρα αυτά.



Νεφρίτιδα του ΣΕΛ της μητέρας, απώλεια εμβρύου, προωρότητα.

Στον πίνακα 5 που ακολουθεί παρουσιάζεται πως επηρεάζει η νεφρίτιδα του ΣΕΛ της μητέρας την απώλεια του εμβρύου και την προωρότητα σύμφωνα με τις διάφορες μελέτες.

Πίνακας 5. Μελέτες για την νεφρίτιδα του ΣΕΛ της μητέρας και τις επιπτώσεις της στην έκβαση της κύησης

Μελέτη	Κυήσεις	Τελειόμηνες	Πρόωρες	Απώλεια εμβρύου
Estes 1965	9	3 (33%)	2 (22%)	4 (44%)
Boelaert 1974	5	4 (80%)	0 (0%)	1 (20%)
Bear 1976	6	3 (50%)	3 (50%)	0 (0%)
Devoe 1979	3	1 (33%)	2 (67%)	0 (0%)
Hay slett 1980 ήπια νόσος	10	9 (90%)	0 (0%)	1 (10%)
Σοβαρή νεφρική νόσος	5	2 (40%)	0 (0%)	3 (60%)
Houser 1980	7	1 (14%)	3 (43%)	3 (43%)
Fine 1981	41			4 (10%)
Jungers 1982	94	70 (76%)	8 (9%)	16 (17%)
Imbasciati 1984	24	6 (25%)	10 (42%)	8 (33%)
Packham 1992	65	24 (37%)	19 (29%)	22 (34%)

Πρόωρος τοκετός

Πρόωρος τοκετός είναι ο τοκετός πριν την 36η εβδομάδα της κύησης. Από πολύ παλιές μελέτες φάνηκε ότι οι γυναίκες με ΣΕΛ έχουν περισσότερες πιθανότητες για πρόωρο τοκετό σε σχέση με τις υγιείς γυναίκες. Τα αποτελέσματα της προωρότητας κυμαίνονταν σε παλαιότερες μελέτες από 17–57%.^{161,165,166} Ωστόσο, στις μελέτες αυτές δεν έχουν εξεταστεί οι αιτίες που προκαλούν πρόωρο τοκετό σε γυναίκες με ΣΕΛ.

Οι αιτίες που προκαλούν πρόωρο τοκετό σε γυναίκες με ΣΕΛ είναι:

1. *Πρόωρος ρήξη υμένων* δηλαδή, ρήξη υμένων πριν την έναρξη του τοκετού.
2. *Προεκλαμψία*. Πρόκειται για μία κατάσταση που εκδηλώνεται με υπέρταση (αρτηριακή πίεση > 140/90 mmHg), λευκωματουρία (λευκωμα ούρων 24ώρου > 3 gr) και οιδήματα.



3. *Σύνδρομο HELP* (syndrome hemolysis–liver–platelet). Πρόκειται για μορφή εκλαμψίας στην οποία παρατηρείται αιμόλυση, ηπατική ανεπάρκεια και θρομβοπενία.

4. *Εμβρυϊκή δυσφορία*

Στις πρόδρομες μελέτες η συχνότητα προωρότητας κυμαίνεται από 19–49% σε κυήσεις μετά τη διάγνωση του λύκου.^{142,145,159} Σε πρόσφατη μελέτη από το John Hopkins της Αμερικής η συχνότητα της προωρότητας ανέρχεται στο 45%.^{164,167}

Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται για τον πρόωρο τοκετό είναι:

1. Η ενεργότητα της νόσου που μπορεί να εκφράζεται με κλινική σημειολογία, ορολογικές μεταβολές ή να επηρεάζεται από τη θεραπευτική δόση της πρεδνιζόνης.
2. Η νεφρική νόσος.
3. Τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα.
4. Η υπέρταση.
5. Το φαινόμενο Raynaud.
6. Η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση της εγκύου που συνήθως συνεπάγεται και κακή παρακολούθηση.

Υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου

Σε γυναίκες με ΣΕΛ μπορεί να παρατηρηθεί υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου σε ένα ποσοστό 18%.¹⁶⁸ Στις γυναίκες αυτές οι παράγοντες που συμβάλουν στην υπολειπόμενη ανάπτυξη είναι: 1) το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο,¹⁶² 2) η νεφρική εκδήλωση της νόσου και 3) η υπέρταση.¹⁶⁹

Σύνδρομο νεογνικού λύκου

Ο νεογνικός λύκος παρατηρείται σε νεογνά μητέρων με ΣΕΛ και οφείλεται στη διαπλακουντιακή μεταφορά μητρικών αυτοαντισωμάτων IgG από τη μητέρα στο έμβryo.¹⁷⁰ Στο 95% των περιπτώσεων τα αυτοαντισώματα είναι αντι-Ro(SSA), αλλά μπορεί επίσης να είναι και αντι-La(SSB) ή αντι-U₁RNP και τέλος αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα.^{170,171}



Αναφέρονται ωστόσο περιπτώσεις νεογνικού λύκου όπου στα ιστολογικά παρασκευάσματα δεν ανιχνεύεται κανένα μητρικό αντίσωμα.¹⁷² Αυτό σημαίνει ότι σε μερικές περιπτώσεις το σύνδρομο του νεογνικού λύκου δεν οφείλεται στα προαναφερθέντα αντισώματα και οφείλεται σε κάποιους παράγοντες που δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί. Σε περιπτώσεις που ανιχνεύονται μόνο τα αντι-U₁RNP αντισώματα έχουμε μόνο δερματική εκδήλωση του συνδρόμου.¹⁷³

Ένα παιδί μπορεί να εμφανίσει νεογνικό λύκο και μόνο εάν η μητέρα στη διάρκεια της κυήσεως έχει αντι-Ro(SSA) αντισώματα. Ο νεογνικός λύκος εκδηλώνεται στο 1% των νεογνών με μητέρα θετική για αντι-Ro(SSA) αντισώματα.²⁴ Εάν μια μητέρα με αντι-Ro(SSA) αντίσωμα έχει γεννήσει νεογνό που εμφάνισε νεογνικό λύκο, έχει πιθανότητες 25% να γεννήσει και δεύτερο νεογνό με σύνδρομο νεογνικού λύκου.²⁴

Η κλινική εικόνα του συνδρόμου είναι δερματικές βλάβες που εκδηλώνονται με ψωριασιόμορφο ή δακτυλιοειδές εξάνθημα, αιμολυτική αναιμία ή και θρομβοπενία, ηπατίτιδα και τέλος συγγενή κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Ο συγγενής κολποκοιλιακός αποκλεισμός παρατηρείται στο 15-30% των προσβληθέντων νεογνών και το 50-70% των νεογνών αυτών χρειάζεται μόνιμο βηματοδότη.¹⁷³ Δερματικές βλάβες και κολποκοιλιακός αποκλεισμός παρατηρείται σε λιγότερο από το 10% των ασθενών με νεογνικό λύκο. Οι δερματικές βλάβες παρουσιάζονται τους δύο πρώτους μήνες της ζωής και εξαφανίζονται 4-6 μήνες μετά τη γέννηση όταν εξαφανίζονται και τα μητρικά αντισώματα. Σπάνια μπορεί να παραμείνουν τηλαγγειεκτασικές βλάβες.⁸⁰

Παθοφυσιολογία

Οι μηχανισμοί που προκαλούν βλάβη στο έμβρυο, υπολειπόμενη ανάπτυξη, σύνδρομο νεογνικού λύκου και πρόωρο τοκετό είναι:

1. Αγγειίτιδα, η οποία προσβάλλει τις σπειροειδείς αρτηρίες του πλακούντα, με αποτέλεσμα ελάττωση της αιματικής ροής, ισχαιμία και νέκρωση του εμβρύου ή υπολειπόμενη ανάπτυξη του.¹³⁹
2. Η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων κυρίως της τάξης των IgG τα οποία προκαλούν τοπικές θρομβώσεις στα αγγεία του πλακούντα με αποτέλεσμα ισχαιμία και νέκρωση των ιστών.¹⁵⁰



3. Η ύπαρξη αντισωμάτων και κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων κατά της τροφολάστης που προκαλεί βλάβη και καταστροφή του εμβρύου.
4. Τέλος, η παρουσία αντι-Ro(SSA) και αντι-La(SSB) αντισωμάτων και η παθητική δίοδος μέσω του πλακούντα προκαλούν το σύνδρομο του νεογνικού λύκου.^{172,173}

Παρακολούθηση κήσεως σε ασθενή με ΣΕΛ

Μεγάλη σημασία έχει η σωστή ενημέρωση των γυναικών αυτών. Πρέπει να γνωρίζουν τις συνέπειες της νόσου, τη βοήθεια που μπορεί να έχουν, τη σωστή τήρηση των θεραπευτικών σχημάτων. Πρέπει επίσης να προγραμματίζουν την κύηση όταν η νόσος βρίσκεται σε ύφεση για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών. Η έγκυος που νοσεί από ΣΕΛ πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον μια φορά το μήνα τόσο από μαιευτήρα όσο και από ρευματολόγο.¹³⁷ Οι επισκέψεις πρέπει να γίνονται πιο συχνές, εάν η νόσος εμφανίσει έξαρση ή παρατηρηθούν οποιοσδήποτε επιπλοκές όπως υπέρταση κήσεως και προεκλαμψία. Είναι σημαντικό σε κάθε επίσκεψη, εκτός των συνηθισμένων εξετάσεων για την κύηση, να παρακολουθείται η έγκυος για την ενεργότητα της νόσου και να γίνεται ανοσολογικός έλεγχος.¹³⁸ Η αρτηριακή πίεση και η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται σχολαστικά.

Συμπτώματα που οφείλονται στην κύηση, όπως μητρικό χλόασμα, μυοσκελετικά συμπτώματα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκονται από τη σημειολογία του λύκου. Εκτός από το συνήθη εργαστηριακό έλεγχο που γίνεται μια φορά το μήνα, στην έγκυο απαιτείται πλήρης ανοσολογικός έλεγχος και κυρίως έλεγχος αντι-dsDNA, αντι-Ro(SSA) και αντι-La(SSB) καθώς και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Επίσης έλεγχος C₃ και C₄, λεύκωμα ούρων 24ώρου και αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας με συνοδό γενική εξέταση των ούρων.

Δε θα πρέπει να ξεχνάμε ότι τα εργαστηριακά ευρήματα επηρεάζονται από την κύηση, όπως η ΤΚΕ που είναι αυξημένη, τα κλάσματα C₃ και C₄ του συμπληρώματος που σε κύηση σε υγιή γυναίκα αυξάνουν. Επίσης, η κάθαρση της κρεατινίνης σε φυσιολογική κύηση παρουσιάζεται αυξημένη. Έτσι τα εργαστηριακά ευρήματα πρέπει να αξιολογούνται ανάλογα.



Παρακολούθηση εμβρύου

Υπερηχογραφικός έλεγχος εμβρύου

Αυτός καθορίζει την ακριβή ηλικία κύησης όταν γίνεται στο πρώτο τρίμηνο, ενώ στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μας δίνει πληροφορίες για τη σωστή ανάπτυξη του εμβρύου.¹⁶⁸ Στο τρίτο τρίμηνο ο βαθμός ωρίμανσης του πλακούντα μπορεί να θεωρηθεί σαν προγνωστικό σημείο για την εμφάνιση επιπλοκών.¹⁶² Οι πλακούντες αυτοί παρουσιάζουν πρόωρη γήρανση εξαιτίας της αγγειίτιδας, των θρομβώσεων και της εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων. Έτσι, σε κύσεις 34 – 35 εβδομάδων μπορεί να απεικονιστεί υπερώριμος πλακούντας (Grade IV) που έχει σαν αποτέλεσμα υπολειπόμενη ενδομήτριο ανάπτυξη και αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα.

Επιπλέον έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου με υπέρηχους και Doppler είναι επιβεβλημένος ιδιαίτερα σε μητέρες με HLA-DR₃ που έχουν στον ανοσολογικό έλεγχο αντι-Ro(SSA) και αντι-La(SSB) αντισώματα.¹⁷⁰ Τα έμβρυα αυτά εκτίθενται στον κίνδυνο καταστροφής του συστήματος αγωγής της καρδιάς και εμφανίζουν βραδυκαρδία συνήθως τους τελευταίους 2 μήνες της κύησης, μολονότι οι βλάβες έχουν επέλθει κατά την 20^η-22^η εβδομάδα της κύησης.¹⁷⁰

Καρδιοτοκογραφικός έλεγχος [non stress test (NST)]

Ο καρδιοτοκογραφικός έλεγχος στις κύσεις αυτές αρχίζει στην 26 εβδομάδα της κύησης¹⁷⁴ για να ανιχνευτεί εμβρυϊκή δυσφορία. Επίσης, η δοκιμασία πρόκλησης συστολών της μητέρας με ωκυτοκίνη (OCT) χρησιμεύει για την ανίχνευση της εμβρυϊκής δυσφορίας.

Βιοφυσικό προφίλ

Μετά την 26^η εβδομάδα, η παρακολούθηση του βιοφυσικού προφίλ του εμβρύου μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση της εμβρυϊκής δυσφορίας.¹⁷⁵

Οι παράμετροι που εκτιμώνται στο βιοφυσικό προφίλ είναι:

- α. καρδιοτοκογράφημα (NST)*
- β. εμβρυϊκός τόνος*
- γ. αναπνοές εμβρύου*



δ. εμβρυϊκές κινήσεις

ε. ποσότητα αμνιακού υγρού

Doppler έλεγχος ομφαλικής και μητριάων αρτηριών

Πρόκειται για τρόπο εκτίμησης της καλής κατάστασης της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας με τη βοήθεια Doppler. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί από την 14^η εβδομάδα της κύησης και έχει ιδιαίτερη αξία σε μητέρες με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και αντι-Ro(SSA) και αντι-La(SSB) αντισώματα.¹⁷⁶

Θεραπεία κατά την κύηση

Η θεραπευτική αντιμετώπιση κατά τη διάρκεια της κύησης καθορίζεται από τη βαρύτητα της νόσου, ενώ λαμβάνεται πάντοτε υπόψη η επίδραση των φαρμάκων στο έμβρυο. Η επίδραση των φαρμάκων στο έμβρυο φαίνεται στον πίνακα 6. Έτσι, σε ήπια μορφή νόσου, νόσο σε ύφεση, εάν απαιτείται θεραπεία προτιμώνται μικρές δόσεις στεροειδών όπως πρεδνιζόνη 5–15 mg την ημέρα.^{177,178}

Σε πιο σοβαρή νόσο, εκτός των στεροειδών, μπορεί να χορηγηθούν κυκλοσπορίνη-A και αζαθειοπρίνη^{178,179} ενώ όταν κινδυνεύει η ζωή της μητέρας χορηγούνται υψηλές δόσεις στεροειδών, κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη και κυκλοφωσφαμίδη.^{178,180} Θεραπευτική έκτρωση συστήνεται στη μητέρα όταν στην έναρξη της κύησης παρατηρηθεί νεφρική εκδήλωση της νόσου ή όταν στην πορεία της κύησης παρατηρηθεί έξαρση της νόσου η οποία θέτει σε κίνδυνο τη ζωή της μητέρας.



Πίνακας 6. Επίδραση των φαρμάκων στη μητέρα και στο έμβρυο

Φάρμακο	Εμβρυοτοξικό	Μητέρα	Έμβρυο	Θηλασμός
Γλυκοκορτικοειδή	OXI	Πρόωρη ρήξη υμένων Υπέρταση Αύξηση ανοχής γλυκόζης Οστεοπόρωση Οστεονέκρωση	Υποπλασία επινεφριδίων Πρόωρη ωρίμανση πνευμόνων Μικρά έμβρυα για την ηλικία κυήσεως	Περνάνε ελάχιστα στο μητρικό γάλα και δεν δημιουργούν ιδιαίτερα προβλήματα
Υδροξυγλωρακίνη	NAI	Δεν έχει εξακριβωθεί	Σκελετικές ανωμαλίες	ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ
Χλωραμβουκίλη	NAI	Δεν έχει εξακριβωθεί	Σκελετικές ανωμαλίες Μικρά έμβρυα	ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ
Κυκλοφωσφαμίδη	NAI	Ελαττωμένη γονιμότητα	Μικρά έμβρυα Αγενεσία στεφανιαίων αγγείων Όψιμη καρκινογένεση Ελαττωμένη γονιμότητα	ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ
Αζαθειοπρίνη	NAI	Δεν έχει εξακριβωθεί	Ελαττωμένη γονιμότητα	ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ
6-Μερκαπτοουρίνη	NAI	Δεν έχει εξακριβωθεί	Μικρά έμβρυα Πρωρότης Υπολειπόμενη ενδομήτριος ανάπτυξη	Δεν έχει ελεγχθεί
Μεθοτρεξάτη	NAI	Δεν έχει εξακριβωθεί	Σκελετικές ανωμαλίες Ανωμαλίες προσώπου	ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ
Κυκλοσπορίνη Α	NAI	Νεφρική βλάβη	Παλινδρομη κύηση	ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ
Ενδοφλέβιος ανοσοσφαιρίνη	Δεν έχει διεκρινισθεί	Δεν έχει διεκρινισθεί	Μικρά έμβρυα ΑΥΤΟΣΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	Δεν έχει ελεγχθεί



Ειδικό Μέρος



Η ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ. ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ

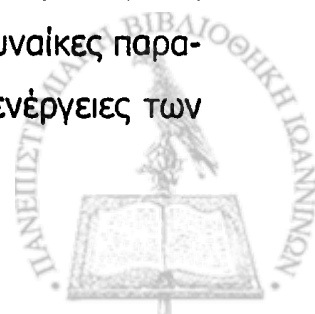
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όπως αναφέρθηκε, η κύηση στο ΣΕΛ θεωρείται υψηλού κινδύνου γιατί παρατηρείται πολύ συχνά απώλεια του εμβρύου, πρόωρος τοκετός, αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα και νεογνικός λύκος. Η συχνότητα απώλειας του εμβρύου στις διάφορες μελέτες κυμαίνεται από 11–24%. Από την άλλη μεριά, τα αποτελέσματα σχετικά με την έξαρση της νόσου κατά την κύηση και τα όργανα τα οποία προσβάλλονται, είναι αμφιλεγόμενα. Γι' αυτό στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε την αμφίδρομη σχέση μεταξύ ΣΕΛ και κυήσεως με έμφαση στην επίπτωση της νόσου αφενός στην ασθενή και αφετέρου στο έμβρυο και στο νεογέννητο.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Από το 1982 μέχρι το Δεκέμβριο του 1997 παρακολουθήσαμε την πορεία 352 ασθενών με ΣΕΛ οι οποίοι παρακολουθούνταν στο Ρευματολογικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και την αμφίδρομη σχέση μεταξύ κυήσεως και λύκου. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια για τη νόσο σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας.⁴⁵

Γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας που επιθυμούσαν κύηση ενημερώθηκαν για τις πιθανές επιπλοκές στη διάρκεια της κυήσεως και την πιθανή επίδραση της κυήσεως στην ενεργότητα της νόσου. Οι υποψήφιες για κύηση γυναίκες παρακολουθήθηκαν για την ενεργότητα της νόσου και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων κατά τη διάρκεια της νόσου.



Οι εργαστηριακές εξετάσεις που έγιναν στις γυναίκες αυτές κατά τακτά χρονικά διαστήματα ήταν: γενική αίματος, ΤΚΕ, βιοχημικές εξετάσεις αίματος όπως: σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ και γενική ούρων. Επιπλέον έγινε ανοσολογικός έλεγχος [ANA, dsDNA, αντι-Ro(SSA), αντι-La(SSB), αντισώματα κατά καρδιολιπίνης και συμπλήρωμα ορού C₃ και C₄].

Συνολικά 47 γυναίκες πέτυχαν 59 κυήσεις. Ο μέσος όρος ηλικίας των γυναικών αυτών ήταν $24,3 \pm 2,5$ έτη. Οι έγκυες με ΣΕΛ παρακολουθήθηκαν τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την κύηση και 6 μήνες μετά τον τερματισμό της. Σε όλες τις γυναίκες εκτός μίας η νόσος βρισκόταν σε ύφεση στην έναρξη της κύησης. Είκοσι έξι γυναίκες έπαιρναν χαμηλή δόση πρεδνιζόνης (≤ 10 mg/ημέρα), 8 γυναίκες έπαιρναν υδροξυχλωροκίνη (200 mg/ημέρα) και μια γυναίκα αζαθειοπρίνη (100 mg/ημέρα). Η έξαρση της νόσου αντιμετωπίστηκε με πρεδνιζόνη (≤ 60 mg/ημέρα). Η νεφρική εκδήλωση μετά τον τοκετό θεραπεύτηκε με ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης (Πίνακας 7).

Ο ΣΕΛ θεωρήθηκε ενεργός εφόσον παρατηρήθηκαν δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα:

1. Αρθρίτιδα που διαγιγνώσκεται στην κλινική εξέταση.
2. Πλευρίτιδα ή περικαρδίτιδα που διαπιστώνεται με ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχογράφημα καρδιάς ή ακτινολογικό έλεγχο.
3. Ψυχιατρική εκδήλωση ή εκδήλωση από το ΚΝΣ.
4. Θρομβοκυτοπενία (αιμοπετάλια $< 90.000/mm^3$), λευκοπενία (λευκά αιμοσφαίρια $< 4000/mm^3$) ή θετική αντίδραση Coombs.
5. Δερματικές βλάβες ή βλάβες βλεννογόνων.
6. Πυρετός που δεν οφείλεται σε λοίμωξη.
7. Νεφρική εκδήλωση με ευρήματα στην εξέταση ούρων ή/και πρωτεϊνουρία και χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος.

Σαν έξαρση της νόσου ορίστηκε η εκδήλωση της νόσου από κάποιο νέο όργανο.

Χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία δύο ομάδες ελέγχου. Αρχικά συγκρίθηκαν οι έγκυες με ΣΕΛ με 59 μη έγκυες ασθενείς με ΣΕΛ (μέσος όρος ηλικίας $31,9 \pm 7,7$ έτη). Οι δύο ομάδες ασθενών με ΣΕΛ επιλέγησαν έτσι ώστε να έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά σε ό,τι αφορά την πορεία της νόσου, τη διάρκειά της και την

ενεργότητα. Οι μη έγκυες γυναίκες με ΣΕΛ παρακολουθήθηκαν κλινικά και εργαστηριακά το ίδιο χρονικό διάστημα όπως και οι έγκυες με ΣΕΛ και έγινε σύγκριση των ευρημάτων. Οι έγκυες με ΣΕΛ συγκρίθηκαν επίσης με 57 υγιείς έγκυες γυναίκες (μέσος όρος ηλικίας $27,2 \pm 6,2$ έτη), οι οποίες παρακολουθούνταν στο Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα». Η παρακολούθηση των γυναικών αυτών έγινε τόσο από ρευματολόγο όσο και από γυναικολόγο για το χρονικό διάστημα από το 1982–1997. Για κάθε έγκυο γυναίκα με ΣΕΛ αντιστοιχούσε μια υγιής παραπλήσιας ηλικίας και μία μη έγκυος με ΣΕΛ. Τόσο οι έγκυες με ΣΕΛ πριν την κύηση όσο και οι ασθενείς με ΣΕΛ είχαν παρόμοια πορεία νόσου και δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα.

Πίνακας 7. Θεραπεία ΣΕΛ

Έγκυες με ΣΕΛ	Μη έγκυες με ΣΕΛ				
	Δόση* (mg/ημέρα)	Αριθμός γυναικών	Δόση* (mg/ημέρα)	Αριθμός γυναικών	
Πριν την κύηση					
Πρεδνιζόνη	≤ 20	36	Πρεδνιζόνη	≤20	40
Υδροξυχλωροκίνη	200	15	Υδροξυχλωροκίνη	200	16
Αζαθειοπρίνη	100	3	Αζαθειοπρίνη	100	1
Κυκλοφωσφαμίδη	Ενδοφλέβια χορήγηση σε ώσεις	1	Κυκλοφωσφαμίδη	Ενδοφλέβια χορήγηση σε ώσεις	7
Στη διάρκεια της κύησης					
Πρεδνιζόνη	≤10	26	Μεθοτρεξάτη	≤10**	5
Υδροξυχλωροκίνη	200	8			
Αζαθειοπρίνη	100	1			
Έξαρση νόσου στη διάρκεια της κύησης					
Πρεδνιζόνη	≤60	8			
Έξαρση νόσου μετά τον τοκετό					
Κυκλοφωσφαμίδη	Ενδοφλέβια χορήγηση σε ώσεις	6			

* καμία ασθενής δεν πήρε δόση μεγαλύτερη από αυτή που αναγράφεται

** mg/εβδομάδα

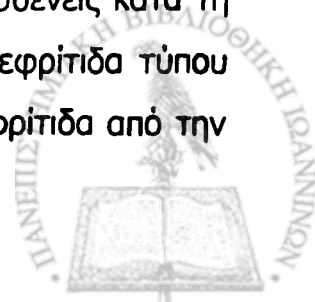


Οι υγιείς έγκυες γυναίκες παρακολουθήθηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης και 6 μήνες μετά τον τοκετό με τον ίδιο τρόπο όπως και οι έγκυες με ΣΕΛ.

Για λόγους ταξινόμησης, ορίστηκε σαν «θεραπευτική έκτρωση» η διακοπή της κύησης κατόπιν ιατρικής σύστασης και «τεχνητή έκτρωση» ο τερματισμός της κύησης που ζήτησαν οι ασθενείς για κοινωνικοοικονομικούς λόγους. Παλινδρομος κύηση ορίστηκε η «παλινδρόμηση» της κύησης και η απώλεια εμβρύου πριν την 24^η εβδομάδα. «Πρόωρος τοκετός» ορίστηκε ο τοκετός από την 24^η μέχρι την 37^η εβδομάδα και «τελειόμηνος κύηση», η κύηση από την 38^η έως την 40^η εβδομάδα. Επίσης «ενδομήτριος θάνατος», ο θάνατος του εμβρύου μετά την 24^η εβδομάδα της κύησης. Σαν «συνολική απώλεια εμβρύου» θεωρείται το άθροισμα των εκτρώσεων (παλινδρομων – θεραπευτικών) και των ενδομήτριων θανάτων και χαμηλό βάρος γεννήσεως, βάρος εμβρύου <2500 gr. Σε όλα τα νεογννήτα έγινε αιμοληψία και πλήρης αιματολογικός και ανοσολογικός έλεγχος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παρατηρήθηκαν συνολικά 59 κύσεις από 47 γυναίκες με ΣΕΛ. Οι 35 από αυτές είχαν μία κύηση και 12 είχαν 2 κύσεις. Από τις 59 κύσεις γεννήθηκαν 36 τελειόμηνα νεογνά (61%) και 3 πρόωρα (5%). Επέζησαν τα 38 (65%). Η περιγεννητική θνησιμότητα υπολογίστηκε στο 15,8% (9 αυτόματες αποβολές, 1 ενδομήτριος θάνατος και 1 πρόωρο), ενώ 10 γυναίκες υποβλήθηκαν σε θεραπευτική ή τεχνητή έκτρωση. Αύξηση των ANA παρατηρήθηκε σε ένα νεογνό και μείωση των C₃ και C₄ σε 2 νεογνά και κανένα νεογνό δεν είχε αντισώματα έναντι των πυρηνικών αντιγόνων Ro(SSA) και La(SSB), ούτε εμφάνισε νεογνικό λύκο (πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, εξάνθημα, θρομβοπενία). Σταθερή πορεία της νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης παρατηρήθηκε σε 32 από τις 59 κύσεις (80%) ενώ 20% των ασθενών παρουσίασαν έξαρση της νόσου που αντιμετωπίστηκε με αύξηση των στεροειδών. Ήπια νεφρική προσβολή (σπειραματονεφρίτιδα τύπου I κατά WHO) παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς κατά τη διάρκεια της κύησης ενώ 3 ασθενείς παρουσίασαν σπειραματονεφρίτιδα τύπου III και IV μετά τον τοκετό, ενώ μία ασθενής εμφάνιζε ενεργό νεφρίτιδα από την έναρξη της κύησης.



Επίδραση του ΣΕΛ στην κύηση

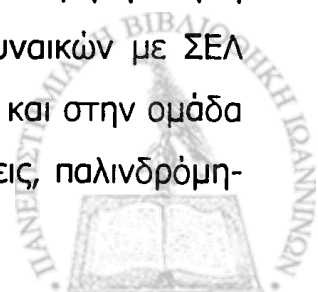
Τα ευρήματα στη διάρκεια της κυήσεως συγκρίθηκαν στις δύο ομάδες, δηλαδή στην ομάδα των 47 γυναικών με ΣΕΛ και στην ομάδα των 57 υγιών εγκύων. Από τις 59 κυήσεις στις γυναίκες με ΣΕΛ, 36 (61%) κατέληξαν σε φυσιολογικό τοκετό τελειόμηνης κυήσεως, ενώ παρόμοιος αριθμός τελειόμηνων κυήσεων (76%) παρατηρήθηκε στις υγιείς έγκυες. Δεν υπήρξαν στατιστικά αξιολογήσιμες διαφορές στις δύο ομάδες στη συχνότητα των πρόωρων τοκετών, των ενδομήτριων θανάτων και του χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών. Αντίθετα, θεραπευτικές εκτρώσεις, παλίνδρομες κυήσεις και συνολική απώλεια εμβρύου παρατηρήθηκε πολύ συχνότερα στις γυναίκες με ΣΕΛ.

Όπως φαίνεται στο σχήμα, το 61% των κυήσεων σε γυναίκες με ΣΕΛ κατέληξε σε τελειόμηνη κύηση ενώ το 76% των υγιών εγκύων κατέληξε επίσης σε τελειόμηνη κύηση. Στην ομάδα των υγιών εγκύων το υπόλοιπο 24% είχαν πρόωρο τοκετό σε ποσοστό 19% και μόνο το 3% είχαν παλίνδρομο κύηση και 2% ενδομήτριο θάνατο εμβρύου. Έτσι, στην ομάδα ελέγχου η συνολική απώλεια εμβρύου αφορά μόνο το 5% των κυήσεων.

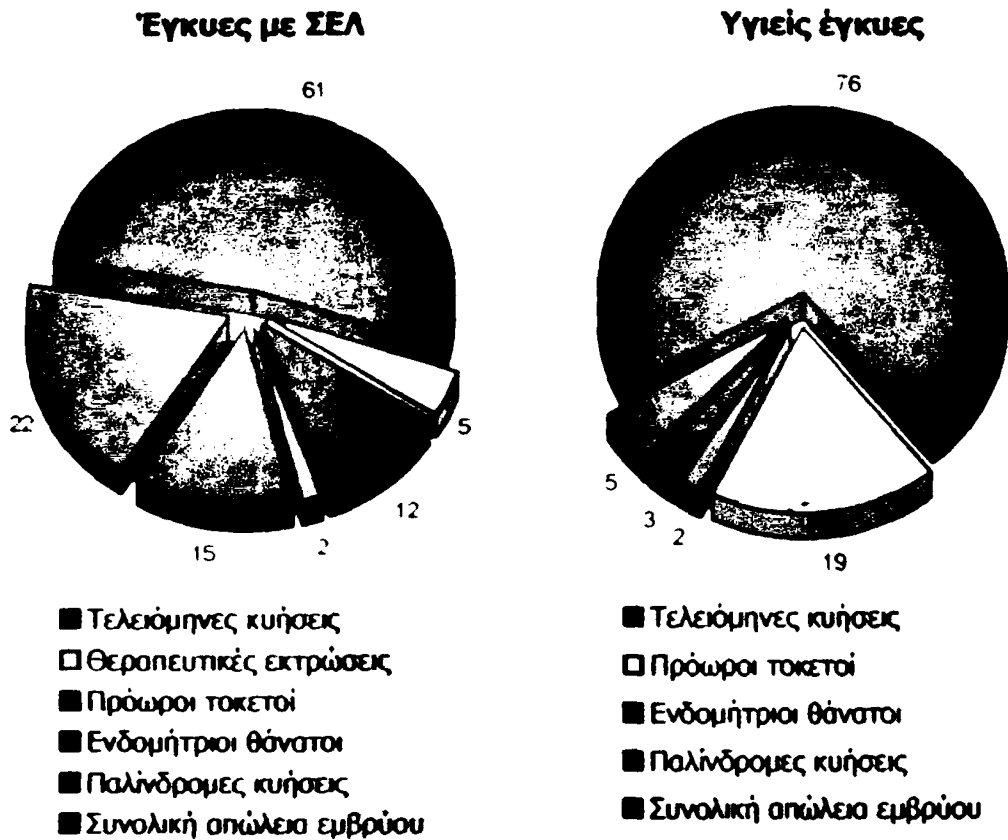
Αντίθετα, στην ομάδα των γυναικών με ΣΕΛ το 22% είχε απώλεια εμβρύου ($P < 0,001$). Αυτό οφείλεται στην αυξημένη συχνότητα παλινδρόμησης της κυήσεως (15% των κυήσεων), στις θεραπευτικές εκτρώσεις (5% των κυήσεων) και στους ενδομήτριους θανάτους (2% των κυήσεων). Οι τεχνητές εκτρώσεις (12%) που έγιναν για κοινωνικοοικονομικούς λόγους δεν υπολογίστηκαν στην απώλεια εμβρύου.

Υπήρξαν 8 έγκυες με ενεργό νόσο. Έξι από τις οκτώ έγκυες που είχαν ενεργό νόσο εκδήλωσαν νεφρίτιδα του λύκου. Αναλυτικότερα, μια γυναίκα είχε νεφρίτιδα λύκου στην έναρξη της κυήσεως, δύο γυναίκες διαγνωσμένη νεφρίτιδα στη διάρκεια της κυήσεως και τρεις γυναίκες εκδήλωσαν νεφρίτιδα λύκου μετά τον τοκετό. Η έκβαση της κυήσεως στις γυναίκες αυτές φαίνεται στον πίνακα 8.

Η μόνη παράμετρος ενεργότητας της νόσου που επηρέασε την έκβαση της κυήσεως ήταν η νεφρίτιδα του λύκου. Παρατηρήθηκε μόνο μια τελειόμηνη κύηση στις οκτώ κυήσεις με ενεργό λύκο (12,5%) ενώ στην ομάδα γυναικών με ΣΕΛ χωρίς ενεργό λύκο παρατηρήθηκαν 35 τελειόμηνες κυήσεις (69%) και στην ομάδα υγιών εγκύων 45 (76%). Επιπλέον έγιναν 3 θεραπευτικές εκτρώσεις, παλινδρόμη-



σαν δύο κυήσεις και συνέβησαν δύο ενδομήτριοι θάνατοι. Έτσι η συνολική απώλεια εμβρύου αφορά το 75% (έξι στις οκτώ κυήσεις) στις έγκυες με ενεργό νόσο και νεφρίτιδα λύκου. Το ποσοστό αυτό είναι σαφώς μεγαλύτερο στην ομάδα των εγκύων με ενεργό ΣΕΛ σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες (14% απώλεια εμβρύου σε γυναίκες με ΣΕΛ χωρίς νεφρική εκδήλωση και 5% στις υγιείς έγκυες).



Σχήμα. Σύγκριση αποτελεσμάτων ανάμεσα σε έγκυες με ΣΕΛ και υγιείς έγκυες (%)

Πίνακας 8. Έκβαση της κυήσεως σε γυναίκες με ενεργό ΣΕΛ

	Έγκυες με ενεργό ΣΕΛ		Έγκυες με ΣΕΛ χωρίς ενεργό ΣΕΛ		Υγιείς έγκυες	
	n	%	n	%	n	%
Συνολικός αριθμός κυήσεων	8		51		59	
Τελειόμηνες κυήσεις	1	12,5	35	69*	45	76**
Πρόωροι τοκετοί	1	12,5	2	4	8	19
Θεραπευτικές εκτρώσεις	3	37,5	-	-	-	-
Παλίνδρομες κυήσεις	2	25	7	14	2	3
Ενδομήτριοι θάνατοι	1	12,5	-	-	1	2
Συνολική απώλεια εμβρύου	6	75	7	14	3	5

*P <0,01, **P <0,001



Οι θεραπευτικές εκτρώσεις ανεβάζουν σημαντικά τη συνολική απώλεια εμβρύου στην πρώτη ομάδα. Οι θεραπευτικές εκτρώσεις έγιναν για να αποφευχθεί περαιτέρω επιδείνωση της νόσου και για να βοηθηθεί η θεραπεία της ασθενούς.

Μελετήθηκε επίσης η πορεία της κύησης σε σχέση με την παρουσία αυτοαντισωμάτων. Στην ομάδα των εγκύων με ΣΕΛ ανιχνεύτηκαν αντι-dsDNA αντισώματα σε 28 κύσεις, σε 17 ανιχνεύτηκαν αντι-Ro(SSA) και αντι-La(SSB) και σε 10 αντισώματα κατά καρδιολιπίνης. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην έκβαση της κύησης που να έχουν σχέση με την ανίχνευση ή όχι των αυτοαντισωμάτων. Κανένα από τα 39 νεογνά που οι μητέρες τους έπασχαν από ΣΕΛ δεν εκδήλωσε νεογνικό λύκο (κολποκοιλιακό αποκλεισμό, θρομβοπενία, δερματικές βλάβες). Δεν ανιχνεύτηκαν επίσης στα νεογνά αυτά αντι-Ro(SSA) και αντι-La(SSB) αυτοαντισώματα (Πίνακας 9).

Πίνακας 9. Παρουσία αυτοαντισωμάτων στη μητέρα με ΣΕΛ και έκβαση της κύησης

Έκβαση κύησης	Αριθμός κύσεων	dsDNA	Ro(SSA)	La(SSB)	aCL
Σύνολο κύσεων	59	28	17	4	10
Τελειόμηνες κύσεις	36	23	13	1	6
Πρόωροι τοκετοί	3	1	0	-	1
Θεραπευτικές εκτρώσεις	3	1	1	1	0
Παλίνδρομες κύσεις	9	2	2	1	2
Ενδομήτριοι θάνατοι	1	1	1	1	1

aCL= αντισώματα κατά καρδιολιπίνης

Αυξημένοι τίτλοι ANA βρέθηκαν σε ένα νεογνό και ελαττωμένα επίπεδα συμπληρώματος C₃ και C₄ σε δύο νεογνά. Νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης είχαμε σε δύο πρόωρους τοκετούς (το ένα γεννήθηκε από μητέρα με ενεργό νόσο και το άλλο από μητέρα χωρίς ενεργό νόσο). Επίσης παρατηρήθηκε ένας ενδομήτριος θάνατος εμβρύου σε μητέρα με νεφρίτιδα λύκου στην οποία ανιχνεύτηκαν αντι-dsDNA, αντι-Ro(SSA), αντι-La(SSB) και αυτοαντισώματα κατά καρδιολιπίνης από την έναρξη της κύησης.



Επίδραση της κήσεως στο ΣΕΛ

Για να ελέγξουμε αν η πορεία του λύκου επηρεάζεται από την κήση, συγκρίναμε τα κλινικά και ανοσολογικά ευρήματα μεταξύ των εγκύων γυναικών με ΣΕΛ και των μη εγκύων γυναικών με ΣΕΛ (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Κλινικά ευρήματα γυναικών με ΣΕΛ

	Έγκυες ασθενείς (n=59)		Μη έγκυες ασθενείς (n=59)	
	N	%	N	%
Αρθραλγίες, αρθρίτιδα	48	81*	11	19
Πυρετός	28	47*	3	5
Δερματικές βλάβες	55	93*	13	22
Νεφρίτιδα	6	10	9	15
Ορογονίτιδα	5	8	2	3,5
Εκδήλωση από το ΚΝΣ	2	3,5	3	5
Αιματολογικές διαταραχές	6	10	11	19

*P <0,001

Αρθραλγίες και αρθρίτιδα, πυρετός, δερματικές βλάβες και υψηλοί τίτλοι ANA παρατηρήθηκαν συχνότερα στην ομάδα των εγκύων γυναικών (P <0,001). Η ορογονίτιδα ήταν επίσης πολύ πιο συχνή στις έγκυες, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην εκδήλωση από το ΚΝΣ, στη θρομβοπενία, στη λευκοπενία, στη νεφρίτιδα και στα ανοσολογικά ευρήματα μεταξύ της ομάδας των εγκύων και της ομάδας των μη εγκύων γυναικών με ΣΕΛ. Στην ομάδα των εγκύων γυναικών με ΣΕΛ, έξαρση της νόσου παρατηρήθηκε στις οκτώ από τις 59 έγκυες γυναίκες (13,5%), ενώ η έξαρση εκδηλώθηκε στις 13 από τις 59 μη έγκυες γυναίκες με ΣΕΛ (22%) (Πίνακας 11).

Παρότι πυρετός και ορογονίτιδα παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις έγκυες γυναίκες, στην έξαρση της νόσου δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Τα σημαντικότερα κλινικά ευρήματα της νόσου στη διάρκεια της κήσεως, όπως αρθραλγίες, αρθρίτιδα, δερματικές βλάβες, πυρετός και νεφρίτιδα παρατηρήθηκαν στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κήσεως (57% των ασθενών). Το 13% των εγκύων με ΣΕΛ παρουσίασαν ορογονίτιδα, πυρετό και αιματολογικές δια-

ταραχές στη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου. Παρόμοιο ποσοστό (13%) παρουσίασε τα ευρήματα αυτά στο τρίτο τρίμηνο. Επίσης ένα ποσοστό 19% παρουσίασε κλινικά συμπτώματα λύκου αμέσως μετά τον τοκετό (νεφρίτιδα, δερματικές βλάβες, πυρετός). Νεφρική εκδήλωση της νόσου παρατηρήθηκε σε τρεις έγκυες γυναίκες. Μια από αυτές τις γυναίκες είχε εκδηλώσει τη νόσο τρεις μήνες πριν τη σύλληψη, χωρίς ωστόσο να έχει νεφρική εκδήλωση. Συνεστήθη σ' αυτή θεραπευτική έκτρωση στην 8^η εβδομάδα της κύησης. Στη βιοψία νεφρού που πραγματοποιήθηκε στον ίδιο χρόνο, διαπιστώθηκε διάχυτη υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Η δεύτερη ασθενής δεν είχε εκδήλωση νεφρικής νόσου πριν την κύηση. Η βιοψία νεφρού σ' αυτή την ασθενή, κατόπιν της θεραπευτικής έκτρωσης, έδειξε εστιακή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Και οι δύο γυναίκες στη συνέχεια θεραπεύτηκαν με ενδοφλέβια χορήγηση κατά ώσεις κυκλοφωσφαμίδης. Η τρίτη ασθενής εμφάνισε ενεργό νεφρίτιδα λύκου στη σύλληψη και διάχυτη σπειραματονεφρίτιδα. Παρ' ότι συνεστήθη στην ασθενή θεραπευτική έκτρωση, εκείνη αποφάσισε να συνεχίσει την κύηση. Η έκβαση της κύησης αυτής ήταν ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου. Στη συνέχεια η ασθενής αντιμετωπίστηκε με τη χορήγηση ενδοφλέβιας χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης σε ώσεις, υψηλές δόσεις κορτιζόνης και πλασμαφαίρεση. Ωστόσο η ασθενής απεβίωσε.

Πίνακας 11. Κλινικά ευρήματα σε ασθενείς με ΣΕΛ σε έξαρση

	Έγκυες ασθενείς (n=8)		Μη έγκυες ασθενείς (n=13)	
	N	%	N	%
Υμενίτιδα	0	0	1	8
Ορογονονίτιδα	5	62,5	2	15
Εκδηλώσεις από το ΚΝΣ	2	25	3	23
Αιματολογικές διαταραχές	3	37,5	4	31
Δερματικές βλάβες	7	87,5	8	62
Πυρετός	7	87,5	3	23
Νεφρίτιδα	6	75	8	62

Άλλες τρεις ασθενείς παρουσίασαν νεφρίτιδα του λύκου αμέσως μετά τον τοκετό. Η βιοψία νεφρού σ' αυτές τις γυναίκες έδειξε εστιακή υπερπλαστική σπει-



ραματονεφρίτιδα σε δύο ασθενείς, ενώ μία είχε διάχυτη υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Όλες θεραπεύτηκαν επιτυχώς με ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης σε ώσεις.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κύηση σε γυναίκες που νοσούν από ΣΕΛ θεωρείται κύηση υψηλού κινδύνου και αυτό γιατί σ' αυτές τις κυήσεις παρατηρείται συχνότερα απώλεια εμβρύου, πρόωροι τοκετοί, νεογνικός λύκος και αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα.^{132,138,167,170}

Στις διάφορες μελέτες η απώλεια εμβρύου κυμαίνεται από 11 έως 24%.^{138,140,145} Η διαφορά αυτή οφείλεται σε πολλούς παράγοντες όπως εάν οι μελέτες αυτές είναι αναδρομικές ή προοπτικές, στον τρόπο με τον οποίο επιλέγησαν οι ασθενείς, στη θεραπεία την οποία πήραν και στη χρησιμοποίηση ή όχι των σύγχρονων μεθόδων της μαιευτικής στην παρακολούθηση του εμβρύου. Στην παρούσα μελέτη η συνολική απώλεια του εμβρύου είναι 22%, ενώ η συχνότητα παλινδρόμησης κυήσεως 15%. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε άλλες μελέτες.^{160,163,167} Τα αποτελέσματα αυτά είναι σαφώς μεγαλύτερα εάν συγκριθούν με τις αντίστοιχες μελέτες στις υγιείς έγκυες.

Η ενεργότητα του ΣΕΛ, η νεφρική προσβολή και η ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων παίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση της συχνότητας απώλειας εμβρύου στις ασθενείς με ΣΕΛ. Ωστόσο πολλές πρόδρομες μελέτες δείχνουν σήμερα ότι η ενεργότητα της νόσου δεν επηρεάζει σημαντικά την έκβαση της κυήσεως.^{139,145,181}

Αντίθετα οι Mintz et al¹⁴³ και Petri¹⁶⁴ παρουσιάζουν στις εργασίες τους συσχέτιση μεταξύ της ενεργότητας της νόσου και της προωρότητας. Παρ' ότι στην παρούσα μελέτη έξαρση της νόσου στην κύηση παρουσίασε μικρός αριθμός γυναικών, φαίνεται ότι η ενεργότητα της νόσου μειώνει τον αριθμό των τελειόμωνων κυήσεων και αυξάνει την απώλεια εμβρύου.



Οι κυήσεις σε ασθενείς με νεφρική προσβολή έχουν κακή πρόγνωση. Η απώλεια εμβρύου σε γυναίκες με ήπια νεφρική νόσο είναι 10%, ενώ σε εκείνες με προχωρημένη νεφρική νόσο φτάνει το 60%.¹⁶⁴ Στην παρούσα μελέτη παρατηρήσαμε ότι στις τρεις γυναίκες με νεφρική εκδήλωση στη διάρκεια της κυήσεως, δύο έκαναν θεραπευτική απόξεση και μία είχε ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου στην 28^η εβδομάδα της κυήσεως. Επίσης είδαμε ότι η εκδήλωση νεφρίτιδας του λύκου στη λοχεία δεν επηρεάζει σημαντικά την πορεία της κυήσεως.

Σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη στον ελληνικό πληθυσμό, βρέθηκε ότι το 21,7% έχει αντισώματα κατά καρδιολιπίνης.¹⁸² Στη μελέτη αυτή το 17% των εγκύων γυναικών με ΣΕΛ είχαν αντισώματα κατά καρδιολιπίνης. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση των αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης με την απώλεια εμβρύου. Σε παλαιότερες μελέτες σε γυναίκες με αντισώματα αντικαρδιολιπίνης περιγράφηκε αυξημένη απώλεια εμβρύου τόσο σε ασθενείς με ΣΕΛ όσο και σε ασθενείς χωρίς ΣΕΛ.^{183,184} Σε νεότερες όμως μελέτες, τόσο αναδρομικές όσο και προοπτικές, δεν φαίνεται να αυξάνει η απώλεια εμβρύου σε γυναίκες με αντισώματα κατά καρδιολιπίνης.^{142,144,163} Τα αντίθετα αποτελέσματα ανάμεσα στις παλαιότερες και νεώτερες μελέτες πιθανόν να οφείλονται στην προληπτική χορήγηση φαρμάκων (πρεδνιζόνης, ασπιρίνης και ηπαρίνης) στις ασθενείς με δευτεροπαθές σύνδρομο αντικαρδιολιπίνης και ιστορικό απώλειας εμβρύου και έτσι βελτιώνεται η έκβαση της κυήσεως σε μελλοντικές κυήσεις.

Η συχνότητα εμφάνισης νεογνικού λύκου σε νεογνά μητέρων με αντι-Ro(SSA) αντισώματα κυμαίνεται στο 1-2%.^{170,171,185} Σε παλαιότερη μελέτη του Watson et al¹⁸⁶ υποστηρίχθηκε ότι η απώλεια εμβρύου σχετίζεται με την ανίχνευση αντι-Ro(SSA) αντισωμάτων μόνο στις γυναίκες της μαύρης φυλής. Σήμερα όμως πιστεύεται ότι δεν υπάρχουν διαφορές, τόσο στη γονιμότητα όσο και στην έκβαση της κυήσεως, μεταξύ των γυναικών στις οποίες ανιχνεύεται το αντι-Ro(SSA) αντισωμα και σε εκείνες στις οποίες δεν ανιχνεύεται. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η ανίχνευση αντι-Ro(SSA) αντισωμάτων δεν επηρεάζουν την έκβαση της κυήσεως στις γυναίκες με ΣΕΛ. Η Buyon et al¹³³ στη μελέτη της αναφέρει ότι τα νεογνά μητέρων με ΣΕΛ που εμφανίζουν κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή νεογνικό λύκο προέρχονται από μητέρες στις οποίες ανιχνεύονται αντι-Ro(SSA) αντισώματα.



Το γεγονός ότι οι ασθενείς με θετικό αντι-Ro(SSA) αντίσωμα διαφέρουν γονιδιακά από τους άλλους στο ότι δεν αναγνωρίζουν το 52kDa πολυπεπτίδιο που είναι υπεύθυνο για το νεογνικό λύκο, είναι η πιθανή ερμηνεία για τη χαμηλής συχνότητας δυσμενή έκβαση της κήσεως σε ασθενείς με ΣΕΛ και θετικό αντι-Ro(SSA) αντίσωμα.

Κλινική εκδήλωση από το δέρμα και τις αρθρώσεις είναι η συνηθέστερη εκδήλωση του ΣΕΛ στη διάρκεια της κήσεως.¹⁸⁷ Στην παρούσα μελέτη, αρθραλγίες, αρθρίτιδα, δερματικές βλάβες και πυρετός ήταν τα πιο συνηθισμένα κλινικά συμπτώματα στις έγκυες με ΣΕΛ. Δεν παρατηρήσαμε επίσης υμενίτιδα στις ασθενείς αυτές. Τα παραπάνω συμπτώματα δεν οφείλονται όλα στην ενεργότητα της νόσου γιατί γνωρίζουμε ότι το ερύθημα των παλαμών, όπως και δερματικά συμπτώματα καθώς και το οίδημα των αρθρώσεων συναντώνται και στις υγιείς έγκυες.

Ένα μικρό ποσοστό ασθενών, όπως φαίνεται στις περισσότερες πρόδρομες μελέτες, εμφανίζουν σοβαρότερη κλινική εκδήλωση της νόσου στη διάρκεια της κήσεως, όπως νεφρίτιδα (10%), συμπτώματα από το ΚΝΣ (3,5%), ορογονίτιδα (8%) και αιματολογικές διαταραχές (10%).^{138,142,144,163}

Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε έξαρση της νόσου στη διάρκεια της κήσεως στο 13,5% των γυναικών. Τα ευρήματα αυτά της παρούσας μελέτης συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες.^{137,142} Η έξαρση της νόσου εκδηλώνεται συνήθως με πυρετό, νεφρική εκδήλωση ή δερματικά συμπτώματα.

Σε πρόσφατες αναδρομικές μελέτες υποστηρίζεται ότι η κύηση δεν προκαλεί νεφρική εκδήλωση νόσου, έστω και αν πριν την κύηση η ασθενής είχε νεφρική νόσο, εφόσον στη σύλληψη δεν έχουμε ενεργό νόσο.^{188,189} Σύμφωνα με τις μελέτες αυτές, η κύηση σε γυναίκες που δεν έχουν παρουσιάσει νεφρική εκδήλωση δεν θα έπρεπε να αποθαρρύνεται.

Εξαιτίας του μικρού αριθμού των εγκύων με νεφρική εκδήλωση της νόσου στη μελέτη μας, δεν μπορούμε να συζητήσουμε περισσότερο για την επίδραση της κήσεως στην πρόκληση νεφρικής εκδήλωσης της νόσου. Ωστόσο σε μια ασθενή με μια ενεργό νεφρίτιδα πριν την κύηση δεν μπορέσαμε να αποφύγουμε την έξαρση της νόσου με επιδείνωση της νεφρικής εκδήλωσης.



Επίσης, τόσο στην παρούσα μελέτη όσο και σε κάποιες άλλες μελέτες, παρατηρήθηκε έξαρση της νόσου με νεφρική εκδήλωση στη λοχεία.³² Η πιθανή εξήγηση που μπορεί να δοθεί είναι ότι οι διαταραχές της πηπτικότητας που οφείλονται στην κύηση προκαλούν μικροθρομβώσεις που οδηγούν σε νεφρική βλάβη. Μία άλλη εξήγηση μπορεί να είναι ότι οι ανοσολογικές αλλαγές της κυήσεως παραμένουν και στην περίοδο της λοχείας.¹⁸⁵

Σε όλες τις μελέτες συμπεριλαμβανομένης και της παρούσας, η έξαρση της νόσου δεν είναι εντονότερη στη διάρκεια της κυήσεως, εάν συγκριθεί με εξάρσεις εκτός κυήσεως.^{137,138} Αυτό ίσως οφείλεται στη συχνότερη χρήση των στεροειδών αντί των ανθελονοσιακών φαρμάκων στις έγκυες γυναίκες με ΣΕΛ και έξαρση, αλλά όχι στις γυναίκες μάρτυρες με λύκο και ήπια έξαρση.

Κατόπιν όλων αυτών συμπεραίνουμε ότι η κύηση σε γυναίκες με ΣΕΛ είναι κύηση υψηλού κινδύνου και έχει περισσότερες πιθανότητες για απώλεια εμβρύου και παλινδρόμηση της κυήσεως. Η ενεργότητα της νόσου επηρεάζει τη συνολική απώλεια εμβρύου και προδιαθέτει για προωρότητα. Η κύηση δεν προκαλεί συμπτωματολογία που να απειλεί τη ζωή της εγκύου και η νόσος εκδηλώνεται κυρίως με πυρετό, αρθρίτιδα, αρθραλγίες και δερματικές βλάβες.

Για να έχουμε την καλύτερη δυνατή έκβαση της κυήσεως είναι σημαντικό να ελέγχουμε τη δραστηριότητα της νόσου. Στενή παρακολούθηση των ασθενών και σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση πριν τη σύλληψη θα βελτιώσει τη βιωσιμότητα των εμβρύων και θα ελαττώσει τη συχνότητα της έξαρσης.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι μία χρόνια συστηματική αυτοάνοση νόσος που προσβάλλει κυρίως τις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη, μπορεί όμως να εκδηλωθεί για πρώτη φορά μετά από έντονη ψυχική υπερένταση, μετά από κάποια ιογενή λοίμωξη, κατά τη διάρκεια της κυήσεως ή της λοχείας, ή τέλος κατά τη διάρκεια λήψης ορισμένων φαρμάκων.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου αφορούν το δέρμα με συμπτώματα όπως: αλωπεκία, φαινόμενο Raynaud, εξάνθημα πεταλούδας, δισκοειδές εξάνθημα, δακτυλιοειδές ή ψωριασιόμορφο εξάνθημα. Επίσης αρθρίτιδα, έλκη στόματος και βλεννογόνων μπορεί να παρατηρηθούν. Η προσβολή των εσωτερικών οργάνων είναι επίσης συχνή σε ασθενείς με ΣΕΛ. Η νεφρίτιδα του λύκου είναι η σημαντικότερη αιτία θανάτου στους ασθενείς αυτούς. Η προσβολή των νεφρών εκδηλώνεται κυρίως με σπειραματονεφρίτιδα. Η νόσος μπορεί να έχει επίσης εκδηλώσεις από το κεντρικό ή περιφερικό νευρικό σύστημα με τη μορφή μηνιγγίτιδας, επιληψίας, οργανικού ψυχοσυνδρόμου κατάθλιψης και νευρίτιδας. Ορογονίτιδα είναι επίσης συχνό εύρημα και αφορά το περικάρδιο, τον υπεζωκότα και το περιτόναιο. Άλλες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν πυρετό, αδυναμία, καταβολή θρομβοφλεβίτιδα, δερματική νεκρωτική αγγειίτιδα, ηπατοσπληνομεγαλία.

Από τα εργαστηριακά ευρήματα οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν αναιμία χρόνιας νόσου και αύξηση της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών. Επίσης λευκοπενία, θρομβοπενία ή/και αιμολυτική αναιμία. Οι ανοσολογικές διαταραχές εκδηλώνονται με υπεργαμμασφαιριναιμία, ανίχνευση αυτοαντισωμάτων στο περιφερικό αίμα όπως ρευματοειδής παράγοντας, αντιπυρηνικά αντισώματα, αντισώματα κατά διπλής έλικας DNA, αντισώματα κατά πυρηνικών κυτταρικών αντιγόνων όπως Ro(SSA) και La(SSB), Sm, U₁RNP και τέλος αντισώματα κατά φωσφολιπιδίων.

Κατά την περίοδο έξαρσης της νόσου υπάρχει αύξηση των αντι-dsDNA αντισωμάτων και χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος (C₃, C₄).

Η διάγνωση του ΣΕΛ γίνεται με βάση τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας. Για να τεθεί η διάγνωση του ΣΕΛ απαιτούνται 4 ή περισσότερα κριτήρια. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ΣΕΛ είναι αντιφλεγμονώδη μη στεροειδή, ανθελονοσιακά, στεροειδή και κυτταροστατικά.

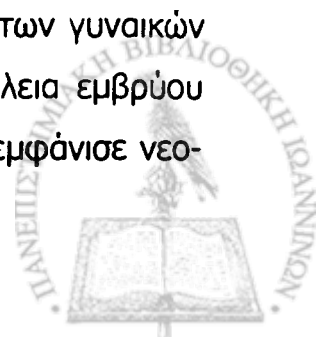
Παρότι η κύηση ευοδώνει την εκδήλωση του ΣΕΛ, η νόσος δεν επηρεάζει τη γονιμότητα των γυναικών που πάσχουν. Η συχνότητα όμως των τελειόμηνων κυήσεων ελαττώνεται λόγω της απώλειας εμβρύου που παρατηρείται σε γυναίκες με ΣΕΛ. Η συχνότητα απώλειας εμβρύου (ενδομήτριος θάνατος, αυτόματες ή θεραπευτικές εκτρώσεις) κυμαίνεται στις μελέτες από 8–39%. Οι καθοριστικοί παράγοντες για την απώλεια εμβρύου είναι: 1) η ενεργότητα της νόσου στη σύλληψη και τη διάρκεια της κυήσεως, 2) η νεφρική προσβολή στη διάρκεια της κυήσεως και 3) η παρουσία υψηλών τίτλων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

Η παρακολούθηση των ασθενών με ΣΕΛ πρέπει να γίνεται κάθε μήνα από μαιευτήρα και γυναικολόγο. Θα πρέπει να γίνεται πλήρης κλινικός, εργαστηριακός και ανοσολογικός έλεγχος. Επίσης θα πρέπει να γίνεται σωστή ενημέρωση των ασθενών για τη νόσο, τα φάρμακα και τις παρενέργειες τους.

Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε την αμφίδρομη σχέση μεταξύ ΣΕΛ και κυήσεως με έμφαση στην επίπτωση της νόσου αφενός στην ασθενή και αφετέρου στο έμβρυο και στο νεογέννητο. Μελετήθηκαν συνολικά 59 κυήσεις σε 47 γυναίκες με ΣΕΛ. Όλες οι ασθενείς, εκτός από μία, παρουσίαζαν ύφεση της νόσου στην έναρξη της κυήσεως.

Τα αποτελέσματα της μελέτης συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα μίας ομάδας 57 υγιών εγκύων γυναικών στις οποίες παρατηρήθηκαν 59 κυήσεις. Επίσης τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με άλλη ομάδα 59 μη εγκύων γυναικών με ΣΕΛ.

Η θεραπευτική αγωγή που δινόταν στις έγκυες με ΣΕΛ ήταν χαμηλές δόσεις πρεδνιζόνης (≤ 10 mg/ημέρα, 26 ασθενείς), υδροξυχλωροκίνη (200 mg/ημέρα, 8 ασθενείς) και αζαθειοπρίνη (100 mg/ημέρα, μία ασθενής). Το 61% των γυναικών με ΣΕΛ είχε τελειόμηνο κύηση και το 5% πρόωρο τοκετό. Η απώλεια εμβρύου ήταν αυξημένη στις έγκυες με ΣΕΛ. Κανένα από τα 39 νεογνά δεν εμφάνισε νεογνικό λύκο.



Σε 8 από τις 59 κυήσεις οι ασθενείς εμφάνισαν έξαρση της νόσου (13.5%). Νεφρική προσβολή παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς με ΣΕΛ στη διάρκεια της κυήσεως και της λοχείας.

Καταλήξαμε έτσι στο συμπέρασμα ότι η κύηση σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι κύηση υψηλού κινδύνου χωρίς ωστόσο να θέτει σε κίνδυνο τη ζωή της εγκύου. Για καλύτερη πορεία κυήσεως και νόσου, η κύηση θα πρέπει να προγραμματίζεται σε φάση ύφεσης της νόσου.



UNIVERSITY OF IOANNINA
MEDICAL SCHOOL
DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE
DIVISION OF RHEUMATOLOGY
Director: A.A. Drosos, MD, FACR, Professor of Medicine/Rheumatology

Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy

VAIA M. SAKKA
OBSTETRICIANS-GYNEGOLOGIST

IOANNINA 2002



SUMMARY

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune rheumatic disease of unknown cause, characterized by the production of multiple autoantibodies. It predominantly affects young women in the childbearing age.

The American College of Rheumatology revised criteria require the presence of any four at any time interval or sequence, for classification as SLE.

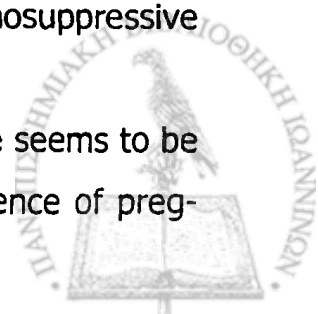
Clinical manifestations of SLE include arthritis and a variety of skin manifestations as alopecia, butterfly erythema, vasculitis in the form of palpable purpura, erythematous digital lesions, urticaria and less commonly digital gangrene. Oral ulcers and Raynaud phenomenon are also noted.

Internal organs can be affected. Nephritis is an important cause of morbidity and mortality in SLE.

Neuropsychiatric involvement consists most commonly of psychosis with or without brain syndrome, seizures, vascular headaches and conceivable neurologic abnormalities individually or in combination. Pleuritis, pericarditis and peritonitis may occur. Fever, fatigue, vasculitis, hepatosplenomegaly can also occur.

A great deal of immunologic abnormalities are noted in lupus patients. Multiple antinuclear antibodies are produced in lupus patients including the following: anti-dsDNA, rheumatoid factor, anti-Ro(SSA), anti-La(SSB), anti-Sm, anti-U₁RNP and phospholipid antibodies. During the disease exacerbation there is elevation of anti-dsDNA and low levels of C₃, C₄. Therapy of lupus is non-steroidal anti-inflammatory drugs, antimalarial drugs, steroid and immunosuppressive drugs.

Patients with SLE frequently become pregnant. However, there seems to be little consensus about the effect of SLE on pregnancy and the influence of preg-



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harrison's principles of internal medicine. 12th ed. Wilson JD, et al (eds), USA, 1991;1432-7.
2. Klippel JH. Systemic lupus erythematosus. Treatment-related complications Superimposed on chronic disease. JAMA 1990;263:1812-5.
3. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. Rheum Dis Clin North Am 1988;14:1-14.
4. Isenberg DA, Liang MH. CNS lupus—where do we go from here? Lupus 1999;8:1-2.
5. Panush RS, Schur PH. Is it lupus? Bull Rheum Dis 1997;46:3-8.
6. Ward MM, Studenski S. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influences. Arch Intern Med 1990;150:849-953.
7. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. Arthritis Rheum 1995;38:1260-70.
8. Clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). Rheumatology, St Louis, Mosby, 1994;6.2:1-20.
9. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. Arch Intern Med 1974;134:1027-35.
10. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center I. Causes of death. J Rheumatol 1995;22:1259-64.
11. Fresco R. Virus-like particles in SLE. N Eng J Med 1970;283:1231.



nancy on SLE. Women with SLE have frequently been reported as having high-risk pregnancies due to an increased frequency of fetal loss, premature births, neonatal lupus and prenatal mortality.

Several studies have found the frequency of fetal loss to vary between 8-36%. SLE activity, renal disease and antiphospholipid antibodies may play a causal role in the increased frequency of fetal loss in SLE.

In our study we investigated the reciprocal relationship between SLE and pregnancy. The outcome of pregnancy in SLE patients compared to healthy pregnant controls. A group of 47 pregnant SLE patients with 59 pregnancies was closely monitored in comparison with that of 57 healthy control women and 59 pregnancies. The results were also compared to those of 59 non-pregnant control SLE patients.

All pregnant SLE patients except one were in remission of the onset of pregnancy and were being treated with low doses of prednisone (≤ 10 mg/day, 26 patients), hydroxychloroquine (200 mg/day, 8 patients) or azathioprine (100 mg/day, one patient).

Sixty-one percent of SLE patients were delivered at term and 5% had premature deliveries. The rates of spontaneous abortion and total fetal loss were significantly higher among than in the control population ($p < 0.001$ and $p < 0.01$ respectively).

None of the 39 neonates from SLE mothers had neonatal lupus, anti-Ro(SSA) or anti-La(SSB) antibodies. Eight out of 59 pregnancies of SLE mothers (13.5%) were characterized by disease exacerbation. Arthralgias or arthritis, fever and skin lesions were observed more frequently among the mothers with SLE patients during pregnancy and in three after delivery.

We came to the conclusion that pregnant women with SLE are at high risk of fetal loss and spontaneous abortion. Pregnancy does not cause life-threatening manifestation of the disease. Thus, for a better outcome of lupus pregnancy it is essential to control disease activity and to achieve clinical remission.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harrison's principles of internal medicine. 12th ed. Wilson JD, et al (eds), USA, 1991;1432-7.
2. Klippel JH. Systemic lupus erythematosus. Treatment-related complications Superimposed on chronic disease. JAMA 1990;263:1812-5.
3. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. Rheum Dis Clin North Am 1988;14:1-14.
4. Isenberg DA, Liang MH. CNS lupus—where do we go from here? Lupus 1999;8:1-2.
5. Panush RS, Schur PH. Is it lupus? Bull Rheum Dis 1997;46:3-8.
6. Ward MM, Studenski S. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influences. Arch Intern Med 1990;150:849-953.
7. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. Arthritis Rheum 1995;38:1260-70.
8. Clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). Rheumatology, St Louis, Mosby, 1994;6.2:1-20.
9. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. Arch Intern Med 1974;134:1027-35.
10. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center I. Causes of death. J Rheumatol 1995;22:1259-64.
11. Fresco R. Virus-like particles in SLE. N Eng J Med 1970;283:1231.



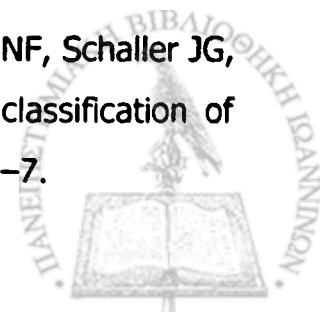
12. Gyorkey F, Sinkovics JG, Min KW, Gyorkey P. A morphologic study on the occurrence and distribution of structures resembling viral nucleocapsids in collagen disease. *Am J Med* 1972;53:148–58.
13. Schaff Z, Barry DW, Grimley PM. Cytochemistry of tubuloreticular structures in lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus and in cultured human lymphoid cells: comparison to a paramyxovirus. *Lab Invest* 1973;29:577–86.
14. Koh Dow Rhon, Urowitz MB, Glodman DD, Gough J. Lost to follow up. Study in SLE (abstract) *Arthritis Rheum* 1993; 36(supp.9): 5272.
15. Phillips PE. The roles of viruses in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheum Dis* 1975;1:505.
16. Rothfield NF, Evans AS, Niederman JC. Clinical and laboratory aspects of raised virus antibody titres in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1973;32:238–46.
17. McDougal JS, Kennedy MS, Kalyanaraman VS, McDuffie FC. Failure to demonstrate (cross-reacting) antibodies to human T lymphotropic viruses in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1985;28:1170–4.
18. Koike T, Kagami M, Takabayashi K, Maruyama N, Tomioka H, Yoshida S. Antibodies to human T cell leukemia virus are absent in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985;28:481–4.
19. Lewis RM, Tannenbergs W, Smith C, Schwartz RS. C-type viruses in systemic lupus erythematosus. *Nature* 1974;252:78–9.
20. Markenson JA, Phillips PE, Brinkmann JP, et al, Type C virus related antigens on the surface of Lymphocytes from normals and patients with SLE *Arthritis Rheum* 1976; 28: 809.
21. Hicks JT, Aulakh GS, Mc Grath PP, Washington GC, Kim E, Alepa FP. Search for Epstein–Barr and type C oncornaviruses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979;22:845–57.
22. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship and country of birth. *Arthritis Rheum* 1995;38:551–8.



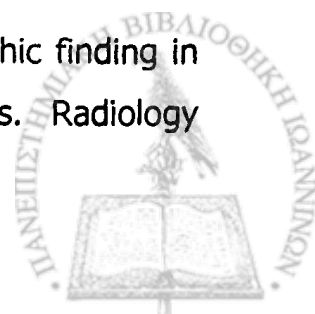
23. Arnett FC, Shulman LE. Studies in familiar systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:313-22.
24. Provost TT, Watson R, Simmons-O'Brien E. Significance of the anti-Ro(SS-A) antibody in evaluation of patients with cutaneous manifestations of a connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:147-69.
25. Miller KB, Schwartz RS. Familiar abnormalities of suppressor-cells function in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1979;301:803-9.
26. Winchester RJ, Nunez-Roldan A. Some genetic aspects of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:833-7.
27. Block SR, Lockshin MD, Winfield JB, Weksler ME, Imamura M, Winchester RJ, Mellors RC, Christian CL. Immunologic observations on 9 sets of twins either concordant or discordant for SLE. *Arthritis Rheum* 1976;19:545-54.
- 28.- Μουτσόπουλος ΧΜ. Ανοσολογία (Αυτοάνοσα Ρευματικά Νοσήματα). Ιατρικές εκδόσεις, Λίπσας, Αθήνα 1992.
29. Janeway CA, et al: *Immunobiology (The Immune system in Health and Disease)* 4th ed. Churchill Livingstone, 1999.
30. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Nottingham UK 1989-1990. *Br J Rheumatol* 1993;32:110-5.
31. Pisetsky DS. Systemic lupus Erythematosus: A epidemiology pathology and pathogenesis. *Primer on the Rheumatic Diseases*, 11th ed. Atlanta, Arthritis Foundation 1997;246-51.
32. Fernandes G, Alonso DR, Tanaka T, Thaler HT, Yunis EJ, Good RA. Influence of diet on vasculal lesions in autoimmune-prone B/W mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;80:874-7.
33. Kelley VE, Ferretti A, Izui S, Strom TB. A fish oil diet rich in eicosapentanoic acid reduces cyclooxygenase metabolites, and suppresses lupus in MRL-1pr mice. *J Immunol* 1985;134:1914-9.
34. Lahita FG. Sex age and systemic lupus erythematosus. In: *Systemic lupus erythematosus*. Edited by RG Lahita, New York, Churchill Livingstone, 1992.



35. Sanchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995;122:430-3.
36. Siiteri PK, Jones LA, Roubinian J, Talal N. Sex steroids and the immune system—I. Sex difference in autoimmune disease in NZB/NZW hybrid mice. *J Steroid Biochem* 1980;12:425-32.
37. Collins RL, Turner RA, Nomeir AM, Hunt R, Johnson AM, McLean RL, Watts LE. Cardiopulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus *J Rheumatol* 1978;5:299-306.
38. Lahita RG, Bradlow L, Fishman J, Kunkel HG. Estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus: patients and family members. *Arthritis Rheum* 1982;25:843-6.
39. van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. Results of a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1995;38:1826-31.
40. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:804-8.
41. Jungers P, Kuttann F, Liote F, Pelissier C, Athesa N, Laurent MC, Viriot J, Dougatos M, Bach JF. Hormonal modulation in systemic lupus erythematosus. Preliminary clinical and hormonal results with cyproterone acetate. *Arthritis Rheum* 1985;28:1243-50.
42. Eadie MJ. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966;29:331.
43. Uramoto KM, Michet CJ Jr, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:46-50.
44. Urowitz MB, Gladman DD, Abu-Shakra M, Farewell VT. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center III. Improved survival over 24 years. *J Rheumatol* 1997;24:1061-5.
45. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.



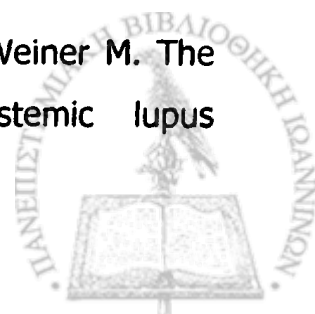
46. Southern Assosiation for Primary Care. Systemic lupus Erythematosus: Clinical Manifestations and Diagnosis. Clin Rev Summer 1998;29-33.
47. Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus – B' Clinical and laboratory features. Primer on the Rheumatic Diseases, 11th Ed. Atlanta, Arthritis Foundation 1997;251-7.
48. Ward MM, Pyan E, Studenski S. Long term survival in systemic lupus erythematosus patient characteristics associated with poor outcomes Arthritis Rheum 1995;38:274-83.
49. Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus (Review). Rheum Dis North Am 1990;16:617-39.
50. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. Is there an association of malignancy with SLE? An analysis of 276 patients. Presented at the American College of Rheumatology, 63rd Annual Scientific Meeting, November 12-12, 1999 (Abstact 1266).
51. Hahn BH, Yardley JH, Stevens MB. "Rheumatoid" modules in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1970;72:49-58.
52. Stahl NJ, Klippel JH, Decker JL. Fever in systemic lupus erythematosus. Am J Med 1979;67:935-40.
53. Update on SLE and related syndromes: Antiphospholipid Syndrome, Sjogrents syndrome and Myositis Robert I Fox. Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology, 2000.
54. Buyon JP, Zuckerman JD. Articular manifestution of systemic lupus erythematosus. New York, John Wiley and sons, 1987.
55. Labowitz R, Schumacher, HR Jr. Articular manifestations of systemic lupus erythematisus. Ann Intern Med 1971;74:911-21.
56. Esdaile JM, Danoff D, Rosenthal L, Gutkowski A. Deforming arthritis in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1981;40:124-6.
57. Pekin TJ Jr, Zvaifler NJ. Synovial fluid findings in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1970;13:777-85.
58. Weissman BN, Rappoport AS, Sosman JL, Schur PH. Radiographic finding in the hands in patients with systemic lupus erythemotosus. Radiology 1978;126:313-7



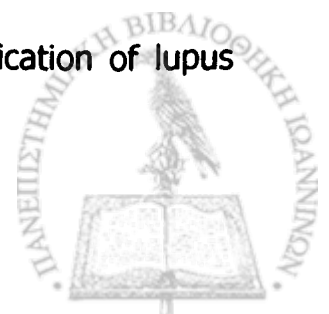
59. A sequel to the joint involvement of systemic lupus erythematosus *Clin Rheum Dis* 1975;1:125.
60. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly S, Hay E, et al. Systemic lupus international collaborative clinics: development of a damage index in systematic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:1820-1.
61. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and clinical validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989;32:1107-18.
62. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg PA, Maddison P, Snaith ML, Symmons DP, Viner N, Zoma A. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993;86:447-58.
63. Zizic TM, Marcoux C, Hungerford DS, Danseréau JV, Stevens MB. Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1985;79:596-604.
64. Ficat RP, Arlet J. Ischemia and Necrosis of bone. Baltimore, Williams & Wilkins 1988.
65. Stoll T, Stucki G, Malik J, Pyke S, Isenberg DA. Association of the systemic lupus erythematosus. International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index with measures of disease activity and health status in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24:309-13.
66. Stevens MB. Musculoskeletal manifestation. In: Schur PH (ed) *The clinical management of SLE*. Orlando Florida, Grune and Stratton, 1983.
67. Isenberg DA, Snaith ML. Muscle disease in SLE. A study of its mature, frequency and cause. *J Rheumatol* 1981;8:917.
68. Tsokos GC, Moutsopoulos HM, Steiberg AD. Muscle involvement in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1981;246:766-8.
69. Sibrans DF, Holley HL. Vacuolar myopathy in a patient with positive LE cell preparations. *Arthritis Rheum* 1967;10:141-50.



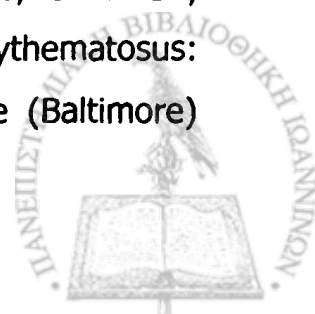
70. Gilliam JN. Systemic lupus erythematosus and the skin. In: Lahita RG (ed) Systemic lupus erythematosus. New York, John Wiley and sons, 1987.
71. Provost TT, Dove N. Cutaneous manifestations. In: Schur PH (ed). The clinical management of SLE. Orlando Florida, Grune and Stratton, 1983.
72. Callen JP, Klein J. Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical serologic, immunogenetic, and therapeutic considerations in seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 1988;31:1007-13.
73. Callen JP, Kulick KB, Stelzer G, Fowler JF. Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical, serologic, and immunogenetic studies of forty-nine patients seen in a nonreferral setting. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1227-37.
74. Hall RP 3rd, Lawley TJ, Katz SI. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:797-9.
75. Bullous eruption in lupus erythematosus (letter). *Ann Intern Med* 1983;98:261.
76. Prystowsky SD, Gilliam JN. Discoid lupus erythematosus as part of a larger disease spectrum. Correlation of clinical features with laboratory findings in lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1975;111:1448-52.
77. Urowitz MB, Gladman DD, Chalmers A, Ogryzlo MA. Nail lesions in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1978;5:441-7.
78. Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979;115:1409-15.
79. Diaz-Jouanen E, DeHoratius RJ, Alarcon-Segovia D, Messner RP. Systemic lupus erythematosus presenting panniculitis (lupus profundus) *Ann Intern Med* 1984;82:376-9
80. Thornton CM, Eichenfield LF, Shinall EA, Siegfried E, Rabinowitz LG, Esterly NB, Lucky AW, Friedlander SF. Cutaneous telangiectases in neonatal lupus erythematosus. *Am Acad Dermatol* 1995;33:19-25.
81. Dimant J, Ginzler E, Schlesinger M, Diamond H, Kaplan D, Weiner M. The clinical significance of Raynaud's phenomenon in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979;22:815-9.



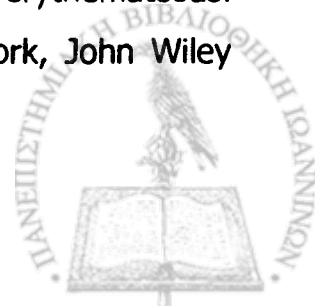
82. Urman J, Lowenstein MB, Abeles M, Weinstein A. Oral mucosal ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978;21:58–61.
83. Jonsson R, Heyden G, Westberg NG, Nyberg G. Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus—a clinical, histopathological and immunopathological study. *J Rheumatol* 1984;11:38–42.
84. Heaton JM. Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1959;1:466–9.
85. Steinberg AD, Talal N. The coexistence of Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1971;74:55–61.
86. Andonopoulos AP, Skopouli FN, Dimou GS, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990;17:201–4.
87. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL, Klippel JH, Fauci AS, Frank MM, Lawley TJ, Hamburger MI. Sjogren's syndrome (Sicca syndrome): current issues. *Ann Intern Med* 1980;92(2 Pt 1):212–26.
88. Pollak VC, Kant KS. Systemic lupus erythematosus and the kidney. In: Lohita RG (ed): *Systemic lupus erythematosus*. New York, John Wiley and sons, 1987.
89. Rothfield NF. Renal Disease. In: Schur PH (ed): *The clinical Management of Systemic Lupus Erythematosus*. Orlando Florida, Grune and Stratton, 1983.
90. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* 1992;1:636–42.
91. Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983;75:382–91.
92. Morel-Maroger L, Mery JP, Droz D, Godin M, Verroust P, Kourilsky O, Ricket G. The course of lupus nephritis: contribution of serial renal biopsies. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1976;6:79–118.
93. Pollak VE, Dosekun AK. Evaluation of treatment in lupus nephritis: effects of prednisone. *Am J Kidney Dis* 1982;2 (1 Suppl 1):170–1.
94. Baldwin DS. Clinical usefulness of the morphological classification of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1982;2(1 suppl 1):142–9.



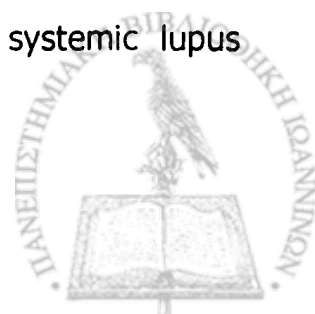
95. Whiting-O'Keefe Q, Henke JE, Shearn MA, Hopper J Jr, Biava CG, Epstein WV. The information content from renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982;96 (6 Pt 1):718-23.
96. Carette S, Klippel JH, Decker JL, Austin HA, Plotz PH, Steinberg AD, Balow JE. Controlled studies of oral immunosuppressive drugs in lupus nephritis. A long-term follow-up. *Ann Intern Med* 1983;99:1-8.
97. Couser WG, Salant DJ, Madaio MP, Adler S, Groggel GC. Factors influencing glomerular and tubulointerstitial patterns of injury in SLE. *Am J Kidney Dis* 1982;2 (Suppl 1):126-34.
98. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 1977;62:12-30.
99. Rothfield NF. Cardiopulmonary manifestations. In: Schur PH (ed). *The clinical management of systemic lupus erythematosus*. Orlando Florida, Grune and Stratton, 1983.
100. Gross M, Esterly JR, Earle RH. Pulmonary alterations in systemic lupus erythematosus. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:572-7.
101. Pines A, Kaplinsky N, Oichovsky D, Rozenman J, Frankl O. Pleuro-pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features of its subgroups. Prognostic and therapeutic implications. *Chest* 1985;88:129-35.
102. Lawrence EC. Systemic lupus erythematosus and the lung. In: Lahita RG (ed): *Systemic lupus erythematosus*. New York, John Wiley and sons 1987.
103. Turner-Stokes L, Turner-Warwick M. Intrathoracic manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis* 1982;8:229-42.
104. Bulgrin JG, Debois EH, Jacobson G. Chest recent genographic changes in systemic lupus erythematosus. *Radiology* 1960;74:42.
105. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 1971;50:85-95.
106. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, Stanford RE, Gupta RC, Sahn SA, Steigerwald JC. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:397-409.



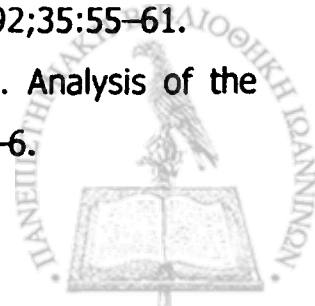
106. Eagen JW, Memoli VA, Roberts JL, Matthew GR, Schwartz MM, Lewis EJ. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:545-60.
107. Stevens MB. Systemic lupus erythematosus and the cardiovascular system. In: Lahita RG (ed). *Systemic lupus erythematosus*. New York, John Wiley and sons, 1987.
108. Elkayam U, Weiss S, Laniado S. Pericardial effusion and mitral valve involvement in systemic lupus erythematosus. Echocardiographic study. *Ann Rheum Dis* 1977;36:349-53.
109. Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, Wasner C, Medsger TA Jr, Ziegler G, Klippel JH, Hadler NM, Albert DA, Hess EV, Spencer-Green G, Grayzel A, Worth D, Hahn BH, Barnett EV. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum* 1982;25:612-7.
110. Hamilton CR Jr, Tumulty PA. Thrombosis of renal veins and inferior vena cava complication of lupus nephritis. *JAMA* 1968;206:2315-7.
111. Gladman DD, Urowitz MB. Venous syndromes and pulmonary embolism in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1980;39:340-3.
112. Wray R, Iveson M. Complete heart block and systemic lupus erythematosus. *Br Heart J* 1975;37:982-3.
113. Bharati S, de la Fuente DJ, Kallen RJ, Freij Y, Lev M. Conduction system in systemic lupus erythematosus with atrioventricular block. *Am J Cardiol* 1975;35:229-304.
114. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975;58:243-64.
115. Budman DR, Steinberg AD. Hypertension and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1976;136:1003-7.
116. Mayer LF. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG (ed): *Systemic lupus erythematosus*. New York, John Wiley and sons, 1987.



117. Hoffman BI, Katz WA. The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1980;9:237-47.
118. Cassileth PA, Myers A. Erythroid aplasia in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1973;55:706-10.
119. Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, Chuong JH, Kovacs JE, Walsh MB. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:25-32.
120. Weinstein A. Lupus syndromes induced by drugs. In: Schur PH (ed). *The clinical management of S.L.E.* Orlando Florida, Grune and Stratton, 1983.
121. Harris EN, Hughes GR. Cerebral disease in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol* 1985;8:251-66.
122. Drosos AA, Petris CA, Petroutsos GM, Moutsopoulos HM. Unusual eye manifestations in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol* 1989;8:49-53.
123. Kalogeropoulos CD, Spyrou P, Stefaniotou MI, Tsironi EE, Drosos AA, Psilas KG. Anticardiolipin antibodies and occlusive vascular disease of the eye: prospective study. *Doc Ophthalmol* 1998;95:109-20.
124. Kokori SI, Ioannidis JA, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2000;108:198-204.
125. Keeling DM, Isenberg PA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev* 1993;7:199-201.
126. Gorden C. Rheumatic disease in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 1995;5:163-8.
127. Harris NE, Chan JK, Asherson RA, Aber VR, Ghahavi AE, Hughes GR. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986;146:2153-6.
128. Morimoto C, Reinherz EL, Schlossman SF, Schur PH, Mills JA, Steinberg AD. Alterations in immunoregulating T cell subsets in active systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1980;66:1171-4.



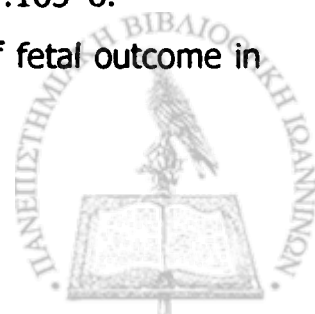
129. Walchner M, Plewig G, Messer G. Lupus miliaris disseminatus faciei evoked during pregnancy in a patient with cutaneous lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1998;37:864-7.
130. Hess EV. Drug-related lupus: The same or different? In: Lahita RG (ed): *Systemic lupus erythematosus*. New York, John Wiley and sons, 1987.
131. Branch DW. Physiologic adaptations of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:120-2.
132. Kitridou RC, Mintz G. The mother in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds). *Dubois. Lupus Erythematosus*. Lea and Febiger, Philadelphia 1993;487-507.
133. Buyon JP, Yaron M, Lockshin MD. First international conference on rheumatic disease in pregnancy. *Arthritis Rheum* 1993;36:59-64.
134. Roubenoff R, Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. In: Bellamy N, (ed): *Prognosis in rheumatic diseases*. Lancaster United Kingdom, Kluwer Academic Publisher 1991;192-212.
135. Kaufman RL, Kitridou RC. Pregnancy in mixed connective tissue disease: comparison with systemic lupus erythematosus *J Rheum* 1982;9:549-55.
136. Buyon JP, Nelson JL, Lockshin MD. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;78:99-104.
137. Lockshin MD, Reinitz E, Druzin ML, Murrman M, Estes D. Lupus pregnancy. Case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med* 1984;77:893-8.
138. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991;34:1538-45.
139. Urowitz MB, Gladmon DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993;36:1392-7.
140. Lockshin MD. Does lupus flare during pregnancy? *Lupus* 1993;2:1-2.
141. Buyon JP, Tamerius J, Ordorica S, Young B, Abramson SB. Activation of the alternative complement pathway accompanies disease flares in systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1992;35:55-61.
142. Nossent JC, Swaak AJ. Systemic lupus erythematosus VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J Rheumatol* 1990;17:771-6.



143. Mintz J, Niz J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, Karchmer S. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach *J Rheumatol* 1986;13:732-9.
144. Tincani A, Faden D, Tarantini M, Lojaco A, Tanzi P, Gastaldi A, Di Mario C, Spatola L, Cattaneo R, Balestrieri G. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: a prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:439-46.
145. Lockshin MD. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum* 1989;32:665-70.
146. Imbasciati E, Surian M, Bottino S, Cosci P, Colussi G, Ambroso GC, Massa E, Minetti L, Pardi G, Ponticelli C. Lupus nephropathy and pregnancy. A study of 26 pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus and nephritis. *Nephron* 1984;36:46-51.
147. Buyon JP, Seligman S, Clancy R, Belmont HM, Young B, Abramson S. Increased serum nitrite levels in lupus pregnancies. *Arthritis Rheum* 1994;37:S324.
148. Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome. In: *European handbook of dermatological treatment*. Katsampas, Lotti (eds), Springer Verlag, Berlin 1999;45-50.
149. Qureshi F, Yang Y, Jaques SM, Johnson MP, Naparstek Y, Ulmansky R, Schuger L. Anti-DNA antibodies cross-reacting with laminin inhibit trophoblast attachment and migration: implications for recurrent pregnancy loss in SLE patients *Am J Reprod Immunol* 2000;44:136-42.
150. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4120-4.
151. Roubey RA, Pratt CW, Buyon JP, Ninfield JB. Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon beta 2-glycoprotein I. *J Clin Invest* 1992;90:1100-4.
152. Branch DW. Thoughts on the mechanism of pregnancy loss associated with the anti-phospholipid syndrome. *Lupus* 1994;3:275-80.



153. Vlachoyiannopoulos PG, Petrovas C, Tektonidou M, Krilis S, Moutsopoulos HM. Antibodies to beta 2-glycoprotein I: urea resistance, binding specificity, and association with thrombosis. *J Clin Immunol* 1998;18:380-91.
154. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992;80:614-20.
155. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:102-7.
156. Clark Soloninka CA, Spitzer KA, Laskin CA. Lupus anticoagulant - negative results? Substrate problem? *Fertil Steril*, 1999;72:187-8.
157. Huhle G, Geberth M, Hoffmann U, Heene DL, Hareiberg J. Management of heparin-associated thrombocytopenia in pregnancy with subcutaneous r-hirudin. *Gynecol Obstet Invest* 2000;49:67-9.
158. Munoz Rodriguez FJ, Font J, Cervera R, Reverter JC, Tassies D, Espinos G. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:182-90.
159. Wechsler B, Huong Du LT, Piette JC. Is there a role for antithrombotic therapy in the prevention of pregnancy loss? *Haemostasis* 1999;29 (suppl S1):112-20.
160. Carmona F, Font J, Cervera R, Munoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999;83:137-42.
161. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttann F, Tron F, Lesavre P, Bach JF. Lupus nephropathy and pregnancy: Report of 104 cases in 36 patients. *Arch Intern Med* 1982;142:771-6.
162. Alexander GR, Himes JH, Kanfman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996;87:163-8.
163. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998;25-8.



164. Petri M, Hellmann D, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinical setting. *J Rheumatol* 1992;19:53-9.
165. Bobrie G, Liote F, Houillier P, Grunfeld JP, Jungers P. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis* 1987;9:339-43.
166. Siamopoulou-Mavridou A, Manoussakis MN, Mavridis AK, Moutsopoulos HM. Outcome of pregnancy in patients with autoimmune rheumatic disease before the disease onset. *Ann Rheum Dis* 1988;47:982-7.
167. Petri M. Pregnancy in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12:449-76.
168. Witter FR, Petri M. Antenatal detection of intrauterine growth restriction in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Gynecol Obstet* 2000;71:67-8.
169. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;25:1526-30.
170. McKinlay JR, Cooke LM, Cunningham BB, Gibbs NF. Neonatal lupus Erythematosus *J Am Board Fam Pract* 2001;14:68-70.
171. Neonatal lupus erythematosus. In: Hurwitz S (ed): *Clinical Pediatric dermatology: a text book of skin disorders of childhood and adolescence*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders 1993:567-9.
172. Crowley E, Frieden IJ. Neonatal lupus erythematosus: an unusual congenital presentation with cutaneous atrophy, erosion, alopecia, and pancytopenia. *Pediatr Dermatol* 1998;15:38-42.
173. Buyon JP. Neonatal Lupus: bedside to bench and back. *Scand J Rheumatol* 1996;25:271-6
174. Schifrin BS, Lapidus M, Doctor GS, Leviton A. Contraction stress test for antepartum fetal evaluation. *Obstet Gynecol* 1975;45:433-48.
175. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:787-95.
176. Mari G, Wasserstum N. Flow velocity waveforms of the fetal circulation preceding fetal death in a case of lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:776-8.
177. Bermas BL, Hill JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995;38:1722-32.



178. McCune WJ, Friedman AW. Immunosuppressive drug therapy for rheumatic disease. *Curr opinion Rheumatol* 1993;5:282-92.
179. Steinberg AD. Chlorambucil in the treatment of patients with immune-mediated rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1993;36:325-8.
180. Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, Schick B, Rose NC, Koren G. Methotrate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994;49:79-81.
181. Le Thi-Huong D, Wechsler B, Piette JC, Bletry O, Godeau P. Pregnancy and its outcome in systemic lupus erythematosus. *QJM* 1994;87:721-9.
182. Mavragani CP, Dafni UG, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Pregnancy outcome and anti-Ro/SSA in autoimmune diseases. A retrospective cohort study. *Br J Rheumatol* 1998;37:740-5.
183. Harris EN, Gharavi AE, Hughes GR. Anti-phospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 1985;11:591-609.
184. Carreras LO, Defreyn G, Machin SJ, Vermeylen J, Deman R, Spitz B, Van Assche A. Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus" anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981;31:244-6.
185. Lee LA. Neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1993;100:9S-13S.
186. Watson RM, Braunstein BL, Watson AJ, Hochberg MC, Provost TT. Fetal Wastage in women with anti-Ro(SSA) antibody. *J Rheumatol* 1986;13:90-4.
187. Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:15-30.
188. Julkunen H, Kaaja R, Palosuo T, Gronhagen-Riska C, Teramo K. Pregnancy in lupus nephropathy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:258-63.
189. Packham DK, Lam SS, Nicholls K, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Lupus nephritis and pregnancy. *QJM* 1992;83:315-24.



