

Szisztémás autoimmun betegségek és terhesség

Kiss Emese dr.^{1, 2} ■ Kiss Csaba György dr.³ ■ Poór Gyula dr.^{1, 2}

¹Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, II. Reumatológiai Tanszéki Csoport, Budapest

³Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Nonprofit Zrt., Veszprém

A szisztémás autoimmun betegségek és a terhesség együttes jelentkezése a háttérben zajló immunológiai és hormonális tényezők egymásra hatása következtében megváltoztatja mind az autoimmun kórkép, mind a terhesség lefolyását. Mivel az autoimmun betegek többnyire nők, sokszor fiatalok, fogamzóképes korban vannak és gyereket szeretnének, egyre inkább fel kell készülnünk erre a speciális helyzetre. Az elmúlt 30 évben jelentősen változott a betegek gyerekvállalásának a megítélése. Míg korábban szisztémás lupus erythematosusban a terhesség alatt és után akár 50%-ban is fellángolt a betegség, ez az arány az elmúlt időszakban jelentősen csökkent. Sokkal nagyobb gondot fordítunk arra, hogy a betegség a fogamzáskor ne mutasson aktivitást, ilyen esetben legalább felére csökken a betegség fellángolásának veszélye. A jobb eredményekhez hozzájárul a gondosabb betegvezetés, a kortikoszteroid megfontoltabb használata is. Antifoszfolipid-szindrómában adekvát antithromboticus kezelés hatására szignifikáns mértékben javult a sikeresen kiviselt terhességek aránya. Rheumatoid arthritisben a methotrexat bátrabb használata, a tumor nekrosis-faktor-alfa-gátlók alkalmazása megváltoztatta a betegség természetes lefolyását, egyre több beteg kerül remisszióba. Ez közvetett módon a terhesség vállalását, kiviselését is kedvezően befolyásolja. Jelen tanulmányban a szerzők áttekintik a gyakoribb szisztémás autoimmun betegségek és a terhesség kapcsolatát, valamint a terhesség alatt alkalmazható gyógyszeres kezelés lehetőségeit. Orv. Hetil., 2011, 152, 1715–1723.

Kulcsszavak: autoimmunitás, terhesség, vetélés, antifoszfolipid-antitest, anti-SS-A autoantitest

Systemic autoimmune disorders and pregnancy

The coincidence of systemic autoimmune diseases and pregnancy may modify the outcome of the disease and the pregnancy due to the background immunologic and hormonal processes. The great majority of patients with autoimmune diseases are young females in their reproductive ages willing to have babies. Consequently we have to prepare for this special situation. Our concept on childbearing in autoimmune women has changed within the last 30 years. Earlier, systemic lupus erythematosus flared in about 50% of patients during pregnancy, but the flare rate has significantly decreased recently. This improvement can be attributed to increased attention to low diseases activity at the time of conception, which might reduce to the half of the risk for flare. Tight control of patients and appropriate use of corticosteroids also contribute to the better results. The adequate use of anti-thrombotic agents resulted in a significant amelioration of pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome. The earlier use of methotrexate and the introduction of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis have changed the natural characteristics of the disease. The increase in remission rate indirectly has beneficial effect on the number of planned and carried out pregnancies. Authors review the connection between systemic autoimmune disorders and pregnancy as well as the possibilities of medical treatment of such diseases during pregnancy. Orv. Hetil., 2011, 152, 1715–1723.

Keywords: autoimmunity, pregnancy, fetal loss, antiphospholipid antibody, anti-SS-A antibody

(Beérkezett: 2011. július 27.; elfogadva: 2011. augusztus 23.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

ACPA = anticitrullinált peptid antigén; anti-b2GPI = béta-2-glikoprotein-I elleni antitest; anti-dsDNS = kettős szálú DNS elleni autoantitest; anti-SS-A = anti-Sjögren-szindróma antigén A; anti-SS-B = anti-Sjögren-szindróma antigén B; aKL = antikardiolipin-antitest; aPL = antifoszfolipid-antitest; APS = antifoszfolipid-szindróma; ASA = aszpirin; aXA = aktivált faktor X-aktivitás; AV = atrioventricularis; C3 = komplement faktor 3; C4 = komplement faktor 4; CD = cluster of differentiation; DHEA = dehidroepiandroszteron; FSH = folliculusstimuláló hormon; HLA = humán leukocita-antigén; IgG = immunoglobulin G; IIM = idiopathiás inflammatorikus myositis; IL = interleukin; INF = interferon; IUD = (intrauterin device) méhen belüli eszköz; IUGR = intrauterin növekedési retardáció; KIR = killer inhibitor receptor; LA = lupus antikoaguláns; LH = luteinizáló hormon; LMWH = alacsony molekulatömegű heparin; MHC = fő hisztokompatibilitási komplex; NK = (natural killer) természetes ölő; NLE = neonatalis lupus erythematosus; OCP = (oral contraceptive pill) orális fogamzásgátló; PIBF = progeszteronindukált blokkolófaktor; RA = rheumatoid arthritis; RF = reumafaktor; RR = relatív kockázat; SE = shared epitop; SLE = szisztémás lupus erythematosus; SLE-DAI = SLE-betegség-aktivitási index; Th = T helper; TNF- α = tumornekrózis-faktor-alfa

A szisztémás autoimmun betegségek döntően a nőket érintik és bár változó, hogy egy-egy kórkép mely életkorban manifesztálódik általában – például szisztémás lupus erythematosus (SLE) a 20–30-as éveikben, a rheumatoid arthritis (RA) 30–40, a primer Sjögren-kór 40–50 éves korban –, valamennyi érintheti a fertilis korú nőket. Mivel a szisztémás autoimmun kórképekben a túlélés és az életminőség is jelentősen javult az elmúlt évtizedek során, egyre inkább megnövekedett az igény az autoimmun betegek körében is a terhesség- és gyermekvállalás iránt. Ma már egyre többet tudunk meg mind az egyes betegségek patogenezisében, mind a terhesség megmaradásában szerepet játszó immunológiai folyamatokról. Szisztémás autoimmun beteg terhessége esetén ezek a folyamatok összegződnek és speciális helyzetet teremtenek. Elemeznünk kell ebben a vonatkozásban, hogy az adott szisztémás autoimmun betegség és a kezelésében alkalmazott gyógyszerek hogyan befolyásolják a fertilitást, a terhesség kimenetelét, illetve a magzat fejlődését, majd az utód életét, egészségét. Feltehető az a kérdés is, hogy a terhesség alatti hormonális változások és immunológiai történések milyen hatást gyakorolnak az anya betegségére. Mivel az autoimmun betegség remissziója, inaktív állapota rendszerint gyógyszeres kezeléssel érhető el és sok esetben csak gyógyszeres kezeléssel tartható fenn, szólnunk kell az említésre kerülő autoimmun betegségek kezelésében alkalmazott immunszuppresszív, immunmoduláns, illetve a betegség aktivitását módosító kémiai és biológiai úton előállított gyógyszerek terhességben való alkalmazhatóságáról.

Terhesség alatti immunológiai folyamatok

A terhesség immunológiai szempontból sajátos helyzetnek tekinthető, mivel a magzat genetikai állományának felét apjától öröklő, s ezek apai antigéneket határoznak meg, vagyis a magzat az anya számára félig idegennek tekinthető szemiallograft. A terhes anya szervezete mégis kilenc hónapig tolerálja a magzatot, majd a 38–40. terhességi héten a szülés megindul, az allograft „kilöködik”. Többször szült nők szérumában humán leukocita-antigének (HLA) elleni antitesteket lehet kimutatni, ami arra utal, hogy az anya immunrendszere a magzat által megjelenített idegen antigéneket felismeri. Ha a felismerés megtörténik, és még sincs rejekció, akkor ezt csak aktív, antigén-specifikus immuntolerancia képes biztosítani. Ennek szükségességére utal az is, hogyha a párok között nagymértékű genetikai hasonlóság áll fenn, meddő házasságot eredményezhet [1]. Hogyan jön létre az immuntolerancia? Az anya immunrendszere és a magzat közötti határfelületet a syncitio-trophoblast képezi. Ez nem jelenít meg hagyományos I. és II. osztályú fő hisztokompatibilitási antigéneket (MHC I., II.), viszont kifejeződnek rajta az úgynevezett minor hisztokompatibilitási antigének. Ezek a HLA-G-csoportba tartozó antigének kevésbé polimorfak, mint a HLA A–B vagy C csoportba tartozók. Az MHC I. és II. hiánya gátolja a CD8+ citotoxikus és a CD4+ helper T-sejtek által közvetített effektor funkciókat, míg a HLA-G jelenléte a természetes ölősejtek (NK) aktiválódását akadályozza [2]. Az NK-sejtek fontos szerepet töltenek be a placentáció kontrollálásában és a szülés megindulásában, hovatovább fokozott aktivitásuk hozzájárulhat a terhesség idő előtti megszakadásához. A terhesség alatt az uterinalis NK-sejtek gátlóreceptorokat (KIR = killer inhibitor receptor) hordoznak, illetve aktivitásukat a citokinmilió is gátolja [3]. A jellegzetes citokinmintázat meghatározásában T-sejtek vesznek részt. A T-sejtek, felismerve az idegen antigéneket, aktiválódnak. Aktivitásuk mértékével arányosan progeszteronreceptort jelenítenek meg. A terhesség alatt magas koncentrációban jelen lévő progeszteron hatására progeszteronindukált blokkolófaktort (PIBF) termelnek, amelynek hatására csökken az NK-sejteket aktiváló hatású IL-12-szint. Ugyancsak ez irányba hat a fiziológiás ösztrogénkoncentráció által fenntartott T helper 1 típusú (INF- γ , IL-2, TNF- α) differenciálódással ellentétben a terhesség alatti (vagy exogén bevitel következtében) magas ösztrogénkoncentráció által előidézett T helper 2 (IL-4, -5, -6, -10) irányú differenciálódás és citokintermelés [4]. A Th2 típusú citokinek a humorális immunválaszt segítik. Ennek részeként a terhesség alatt úgynevezett aszimmetrikus antitestek jelennek meg, amelyek az antigénhez képesek hozzákapcsolódni, de effektor funkciót nem váltanak ki. A terhesség alatti Th2-dominancia azt is jelenti egyúttal, hogy a döntően Th2 típusú, autoantitestek által mediált szisztémás autoimmun betegségek (például SLE) a terhesség alatt romlanak, míg a döntően Th1 és proinflammatorikus

citokinek által közvetített kórképek (például RA) javulnak [5]. Mivel az egyes betegségek patogenezeise ennél sokkal összetettebb, a terhesség kapcsán is lényegesen árnyaltabb a helyzet. Ezért nézzük meg konkrétan, hogy mit mutatnak az elemzések meghatározott kórképek esetében a terhesség folyamán!

Szisztémás lupus erythematosus (SLE) és antifoszfolipid-szindróma (APS)

SLE és APS

Az SLE klasszikus szisztémás autoimmun kórkép, amely érintheti a bőrt, a savós hártyákat, a vesét, az idegrendszert, a vérképző rendszert és valamennyi szervrendszert [6]. Kialakulásában mind a természetes, mind az adaptív immunválasz kisiklásának szerepe van, azonban a patogenezis központjában az autoreaktív B-sejtek fokozott aktivitása és autoantitestek jelenléte áll [7]. A lupus klasszifikációs kritériumai szerint ezek közé az autoantitestek közé besorolják az antifoszfolipid- (aPL-) antitesteket is, mivel SLE-s betegek közel kétharmadában mutathatók ki aPL-antitestek, és a pozitív egyének felében kifejlődnek az antifoszfolipid-szindróma (APS) klinikai manifesztációi – artériás vagy vénás thrombosis, kóros kimenetelű terhességek egy jól meghatározott csoportja; leggyakrabban ismétlődő spontán vetélések, koraszülés – is [8, 9, 10]. Az APS primer formában is létezik, de más betegségekkel is társulhat. Az SLE-vel való szoros kapcsolata és a kóros kimenetelű terhességekben nem mindig elválasztható szerepe indokolja az APS és SLE együttes tárgyalását.

Ösztrogének és SLE, APS

In vitro vizsgálatok azt igazolták, hogy SLE-s betegek perifériás véréből származó mononukleáris sejtek ösztrogénre adott válaszként fokozottan termelnek anti-dsDNA-autoantitestet és IL-10-et [11]. *In vivo* megfigyelés ehhez hasonlóan azt jelezte, hogy SLE-s postmenopausalis betegeknél alkalmazott ösztrogénsubstitúció enyhe/közepesen súlyos fellobbanást eredményez, ezzel szemben a dehidroepiandroszteron (DHEA) csökkentette az SLE aktivitását [12, 13, 14]. A hormonális fogamzásgátló tabletták (OCP) az SLE kialakulásának ismert kockázati faktorai, különösen a tablettaszedés kezdeti szakaszában [15]. Egy tanulmány szerint OCP szedése 1,9-szeresére emelte az SLE kialakulásának relatív kockázatát (RR) [16]. Ismert SLE-ben az OCP-k nem vagy csak enyhe fellobbanást eredményeznek, és a relapsusráta nem magasabb OCP-t szedőkben [17, 18, 19]. Mielőtt továbblépnénk, itt kell megjegyeznünk, hogy az OCP-k növelik a thrombosis kockázatát, a relatív kockázat (RR) 2,3 [20]. Ennek egyik oka lehet, hogy OCP-szedők ~20%-ában aPL-antitestek jelennek meg [21]. Ennél is fontosabb, hogy az OCP-k és az aPL-

antitest-pozitivitás thrombogen hatása egymást megsokszorozza, a thrombosis kockázata (RR) ~50-szeresére nő [22].

Terhesség hatása az SLE-re

Az ösztrogénhatásra vonatkozó megfigyelések vezettek ahhoz a korábban már vázolt feltételezéshez, miszerint a terhesség kedvezőtlen hatással van a lupusra; fogékony egyedben mint iniciatív tényező hozzájárulhat a betegség manifesztálódásához, kialakult SLE-ben trigger faktorként súlyosbíthatja a meglévő tüneteket vagy új szervi szövődmények kialakulását eredményezheti. Mit mutatnak a konkrét elemzések? Egy korábbi tanulmányban munkacsoportunk azt találta, hogy közel azonos arányban romlottak, nem változtak vagy javultak az SLE tüneteinek terhesség alatt [23]. Ruiz-Irastorza szerint a fellobbanás (lupus flare) nem súlyosabb terhesség alatt [24]. Petri azt észlelte, hogy terhesség során főként a lupus nephritis aktiválódik [25]. Urowitz munkacsoportja viszont prospektív vizsgálatban azt igazolta, hogy a lupus nephritis aktivitását jelző értékek és a vesefunkció romlása hasonlóan alakul terhes és nem terhes SLE-s betegekben [26]. Itt megjegyezzük azonban, hogy a terhesség ténye jelentősen korlátozza az alkalmazható gyógyszereket, így a kezelés esélyei, véleményünk szerint, rosszak. Összességében megállapíthatjuk, hogy a terhesség alatti hormonális és immunológiai változások kedvezőtlenül befolyásolják az SLE lefolyását.

Az SLE hatása a terhességre

A kapcsolat fordítva is kedvezőtlen. SLE-s betegekben nagyobb a vetélések, koraszülések, magzati intrauterin retardáció előfordulása, mint az átlagpopulációban. Az 1990-es évek végén Rahman közlése szerint SLE-s nők terhességeinek 60%-ából született terminusra élő, egészséges újszülött, a vetélés és koraszülés aránya 23,8% és 2,2% volt. 24,5%-ban éretlen újszülöttet segítettek világra, és közel 8% volt az intrauterin növekedési retardáció (IUGR) [27]. Saját betegeink körében is 60% körül volt abban a periódusban a terminusra bekövetkező élveszülési arány, azonban az SLE manifesztálódása előtti és utáni időszakban vizsgálva a terhességeket, igazoltuk, hogy míg a lupus jelentkezése előtt a terhességek közel 80%-át viselik ki sikeresen az asszonyok, addig az SLE kialakulását követően ez az arány közel 20%-ra csökken [23]. Mára ezek az arányok jelentősen javultak. Egy még nem lezárt tanulmány szerint SLE-ben, függetlenül az aPL-antitestek jelenlététől, a kedvezőtlen kimenetelű terhességek aránya 16% (vs. 2% az átlagnépességben), míg egy másik tanulmány szerint 15% (vs. 4% szisztémás sclerosisban) [28, 29]. A kedvezőtlen kimenetelű terhességek sorába nemcsak a korábban már említett vetélést és koraszülést sorolták, hanem a halvaszülést, az IUGR-t és praeeclamsiát. Az eddigi megfigyelések szerint úgy tűnik, hogy a terhesség kezdetén észlelt magas betegségak-

tivitas (SLE-DAI), magas anti-dsDNS-koncentráció, komplementaktivációt jelző alacsony C3- és C4-koncentráció, valamint a proteinuria, hypertonia, thrombocytopenia és aPL-antitest-pozitivitás előre jelezhetik a terhesség kedvezőtlen alakulását [25, 30]. Az aPL-antitestek közül a lupus antikoguláns (LA) bizonyult a legerőteljesebb negatív prognosztikai markernek. Korábbi munkánkban magunk is negatív összefüggést igazoltunk a spontán vetélések és az LA, valamint a b2-glikoprotein-I elleni autoantitest (anti-b2GPI) jelenléte között [31]. Később azt is igazoltuk, hogy APS-sel társuló SLE-s nők körében nemcsak a vetélők aránya, hanem a vetélések száma is szignifikánsan nagyobb volt [32].

APS és terhesség

Az APS klasszifikációs kritériumai szerint a 12 hét különbséggel ismételten is pozitív aPL-antitest (LA, anti-b2GPI vagy antikardiolipin [aKL]) jelenléte mellett legalább egy klinikai kritériumnak teljesülnie kell, amely lehet vénás vagy artériás thrombosis, de lehet kóros kimenetelű terhesség is [33]. Az idesorolható patológiás terhességeket definiálták (1. táblázat).

Az aPL-antitestek nemcsak placentáris thrombosis révén idézhetik elő a terhesség kóros kimenetelét, hanem komplementaktiváció révén a placenta ereinek vasculitisét hozzák létre, továbbá a prosztaciklintermelés és -felszabadítás gátlása következtében vasoconstrictív hatásuk is van. Ezenkívül a syncytiotrophoblastra gyakorolt direkt hatás révén már az implantációt is gátolhatják, így a meddőség hátterében is kóros szerepük lehet [34, 35]. Az eddigi megfigyelések arra utalnak, hogy APS-ben kedvezőtlen kimenetel leginkább akkor várható, ha korábban a betegnek már volt thromboticus eseménye, ha a beteg thrombocytopeniás vagy ha az APS lupushoz társul [36, 37]. Napjainkra az élveszülési arány adekvát aszpirin- és alacsony molekulatömegű heparin- (LMWH-) kezelés mellett 80% fölé emelkedett a korábbi kezeletlen betegekben igazolt közel 5%-hoz képest. Az APS-esetek 20%-ában azonban még ma is sikertelen a terhesség. Magas az IUGR, az elhalt terhesség, abruptio placentae előfordulása, továbbá SLE-hez hasonlóan APS-ben is

gyakori (~30%) a praeeclampsia [36]. Ennek egyik legfontosabb patogenetikai faktora a mindkét betegségben kimutatott endotheldiszfunkció [38]. Ezenfelül számos új tényező – genetikai polimorfizmusok, angiogenetikus tényezők, különféle enzimek – lehetséges szerepét tanulmányozzák jelenleg a praeeclampsia hátterében [39, 40]. Az aszpirin- (ASA-) és LMWH-kezelés gyakorlatát egy friss ajánlás differenciáltan alkalmazza, attól függően, hogy az aPL-pozitív terhes asszonynak volt-e már patológiás terhessége vagy sem. Előbbi esetben ASA + profilaktikus dózisú LMWH adása javasolt, míg utóbbi esetben kezelést nem tart indokoltnak. Azonban, ha az aPL-pozitív terhes nő anamnézisében korábbi thromboticus esemény szerepel, akkor terápiás LMWH-kezelést javasolnak aXA-monitorozás mellett. Ha az itt részletezett konvencionális terápia ellenére sem sikerül terhességet kiviselni, akkor antimaláriás szer, intravénás immunglobulin és kis dózisú kortikoszteroid is megpróbálható [41, 42]. Az aPL-antitest-pozitív terhességekből születő gyermekeknél gyakrabban figyeltek meg fejlődési, elsősorban idegrendszeri fejlődési zavart, magatartás- és figyelemzavart, tanulási nehézséget, diszlexiát. Az eddigiek szerint ezek inkább a kis születési súllyal és koraszülöttség státusszal, semmint az alapbetegséggel vagy a kezeléssel függenek össze, de ez további megerősítést és tanulmányokat igényel [43].

Primer Sjögren-kór, szekunder Sjögren-szindróma, neonatalis lupus

A szisztémás autoimmun betegségek más módon is háttással lehetnek az utódra. Ennek egyik klasszikus esete a neonatalis lupuszindróma. Klinikai szempontból átmeneti, de súlyos bőrtünetek, tranzitórius autoimmun hemolitikus anémia, thrombocytopenia, hepatosplenomegalia jellemzik, illetve legsúlyosabb szövődménye a congenitalis szívblokk [44]. Ez leggyakrabban III. fokú AV-blokkot jelent. A szívblokk intrauterin is gyakran jelentkezik, nemcsak a születés utáni hetekben észleljük, legnagyobb valószínűséggel a 18–24. intrauterin hét között lép fel, de a születés utáni 27. napig jelentkezhet. Hátterében az anyában termelődő IgG típusú anti-SS-A-autoantitest áll, amely a placentán át a magzatba jutva azt betegíti meg. Mivel az anyai immunglobulinok lebomlása körülbelül hat hónap, az ezt követően kialakuló hasonló tünetek biztosan nem a neonatalis lupus erythematosus (NLE) tünetei. Az anti-SS-A-pozitív terhességek mintegy 1–2%-ában alakul ki NLE, azonban ismétlődés már 15–20%-ban várható. Az anya rendszerint tünetmentes. Éppen az újszülött betegsége miatt kerül sor immunológiai vizsgálatra. Figyelmes kikérdezés és vizsgálat során enyhe sziccatünetekre, livedo reticularisra és fotoszenzitivitásra derülhet fény.

Az anti-SS-A-autoantitest az extrahálható nukleáris antitestek közé tartozik, és bár előfordul SLE-ben – kü-

1. táblázat | Kóros kimenetelű terhességek meghatározása

– Rekurrens spontán abortusz:	
Három vagy több, mással nem magyarázható vetélés a 10. terhességi hét előtt.	
– Koraszülés:	
Morfológiailag normális magzat esetén a 34. terhességi héten vagy azon belül meginduló szülés, súlyos praeeclampsia vagy placentaelégtelenség miatt.	
– Halvaszülés:	
Egy vagy több terhesség során a morfológiailag ép magzat mással nem magyarázható halála a 10. terhességi héten vagy azon túl.	
– Egyéb szövődmények:	
Eclampsia, abruptio placentae, intrauterin növekedési retardáció.	

lönösen szubakut lupusos bőrtünetekkel, fényérzékenységgel, ritkább és kevésbé súlyos belszervi érintettséggel –, jellemzően Sjögren-kórban és siccaszindrómában fordul elő [45]. A Sjögren-kór a külső elválasztású mirigyek gyulladásával járó autoimmun epithelitis. Obligát glandularis tünetei a keratoconjunctivitis sicca és a xerostomia. Emellett egyéb mirigyek érintettsége is panaszt okozhat a betegnek, és számos extraglandularis tünete (például mononeuritis, cutan vasculitis, renalis tubularis acidosis, interstitialis tüdőbetegség) is megjelenhet. A diagnózis felállításához szükséges az anti-SS-A- és/vagy anti-SS-B-autoantitest kimutatása, vagy kisnyálmirigy-biopszia során meghatározott hisztopatológiai eltérések (lymphocytás fókuszok) jelenléte. Sjögren-szindróma csaknem valamennyi más szisztémás autoimmun betegséghez (leggyakrabban RA, SLE) társulhat és egyéb autoimmun kórképekkel (például autoimmun thyreoiditis, autoimmun hepatitis, primer biliaris cirrhosis) is társulhat [46]. Terhességvállalás előtt éppen ezért a sziccatünetek objektivizálása és az anti-SS-A-vizsgálat nem mellőzhető. A terhes anya kezelése a magzat egészsége érdekében akkor is indokolt, ha az anya tünetmentes. Ez esetben célszerű a placentán jobban átjutó és nem metabolizálódó dexamethason vagy bethametason alkalmazása, amely minden más esetben kerülendő.

Egyéb szisztémás autoimmun betegségek

Egyéb szisztémás autoimmun betegségekben – valószínűleg azok ritkasága miatt – nincsenek ilyen részletes adataink a terhességet illetően.

Az *idiopathiás inflammatorikus myositisek* (IIM) kapcsán két nagyobb felmérés készült. Az egyik az 1980-as években, amely azt igazolta, hogy az IIM kialakulása előtti terhességek kimenetele nem különbözik az átlagpopulációs adatoktól, azonban az IIM kialakulását követően a spontán vetélés aránya 30%, koraszülés 50%-ban fordult elő és a perinatalis halálozás 25% [47]. A másik reprezentatív számú beteg adatainak retrospektív elemzéséről szóló közleményben 174 IIM-es beteg 186 terhességéből mindössze kilenc beteg 14 terhessége jött létre az IIM után, így jelentősebb következtetésre ez a felmérés nem adott lehetőséget. Kiemelendő azonban, hogy az IIM utáni terhességeknek alig a fele (6/14) fejeződött be terminusra élveszüléssel. Szignifikáns különbség volt a születési súlyok tekintetében is; az IIM nagyobb mértékben vezetett IUGR-hoz [48]. Néhány közlést olvashatunk az aktív myositis IVIG-gel történő eredményes kezeléséről a terhesség alatt. Felmerül a kérdés, hogy vajon az izomgyengeség okoz-e fájáselégelenséget IIM-es betegeknek és hogy gyakoribb-e emiatt a császármetszés aránya.

A *szisztémás sclerosis* a bőr, bőr alatti kötőszövet és a belszervek fibrosisával, immunológiai eltérésekkel és nem gyulladással vasculopathiával jellemezhető. Ez a vasculopathia ronthatja a placenta keringését is. Ezenkívül

a scleroderma renalis krízise és a kontrollálatlan pulmonalis artériás hypertonia a terhesség kiviselésének relatív ellenjavallatát képezik [49]. Egy prospektív vizsgálatban azt találták, hogy terhességmegszakadás 4%-ban fordult csupán elő, 25%-ban észleltek koraszülést és 1,5% volt a praeclampsia gyakorisága. Nem mutatkozott különbség a terhességek kimenetelében a limitált és diffúz bőrtünetekkel rendelkezők között. Az egyes szervek funkciója az esetek nagyobb hányadában stabil maradt [29].

A *primer szisztémás vasculitisek* heterogén, színes betegségcsoportokat ölelnek fel [50]. Általában nagyon ritkák, kisebb a nő:férfi arány, és vannak olyan formák, amelyek a fertilis kort követően alakulnak ki (például óriássejtes arteritis). Emiatt szisztematikus, megbízható adatokkal nem rendelkezünk ebben a betegségcsoportban. Friss felmérés adatai azt igazolják, hogy primer szisztémás nekrotizáló vasculitisekben nem ritka a vetélés és koraszülés. A terhességnek általában nincs hatása a vasculitis lefolyására, de a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel életveszélyes komplikációk rövid idő alatt kialakulhatnak [51].

Rheumatoid arthritis

A rheumatoid arthritis (RA) a lakosság 0,5–1%-át érinti az egész világon, így hazánkban is [52]. Női dominancia a jellemző, sokan fogamzóképes korban betegszenek meg. Kezelése a terhesség alatt kihívást jelent. Az RA patogenezise összetett folyamat, amelyet leginkább Th1 típusú, illetve a proinflammatorikus citokinek által irányított celluláris immunválasz jellemez. Terhesség során, a korábban már ismertetett immunológiai hatások eredményeként, a betegség aktivitása általában csökken [53]. A betegek körülbelül egynegyedénél azonban a betegség aktivitása a terhesség alatt nem változik vagy akár romlik [54]. Felmerül a kérdés, hogy a női nemi hormonok hatással vannak-e az RA lefolyására. Egyes esetekben a menstruációs ciklus alatt változik a betegség aktivitása. Ugyanakkor az RA-s betegek és egészséges nők szérumszintje között nem lehetett különbséget kimutatni [55]. Hormonpótló kezelésben részesült nőknél a betegség lefolyásában változás nem volt kimutatható [56]. A hormonális hatások szerepét bizonyítják azok az epidemiológiai vizsgálatok, amelyek kimutatták, hogy orális antikoncipienst szedő nőknél a betegség kialakulásának veszélye kisebb, és lehet, hogy e készítmények elterjedt használata az oka, hogy a betegség incidenciája fokozatosan csökken [57].

Terhesség hatása a rheumatoid arthritisre

Megállapításra került, hogy a betegek körülbelül 75%-a a terhesség alatt spontán javul [58]. A javulás általában az első trimeszterben kezdődik, és folytatódik a második

és harmadik trimeszter alatt is. A javulást több tényező is okozhatja. Az egyik a terhesség alatt megváltozott citokinmilió. Ez valószínűleg a terhesség alatt bekövetkező, a luteinizáló (LH) és a folliculusstimuláló hormon (FSH) koncentrációváltozásainak következménye [59]. Egy másik tényező lehet a HLA-különbségből adódó magzati mikrokimérizmus [60]. A terhesség által indukált remisszió harmadik releváns tényezője az IgG N-glikánok megnövekedett galaktozilációja lehet [61]. Visszatérve a mikrokimérizmushoz, meg kell jegyeznünk, hogy ma már egyértelműen igazolt tény az anyai és magzati sejtek kétirányú vándorlása terhesség során. Az elsők között éppen RA-ban igazolták, hogy például a „shared epitop” (SE) pozitív mikrokimérizmusnak szerepe lehet az RA etiopatogenezisében [62, 63]. Az SE nem más, mint a HLA-DR béta-láncának harmadik hipervariábilis régiójában öt aminosav-szekvenciát meghatározó szakasz, amely az RA egyik fogékonyági és egyben kedvezőtlen prognosztikai genetikai markere. A mikrokimérizmus jelentőségét más autoimmun kórképekben, így például szisztémás sclerosisban és SLE-ben is leírták [64]. Bár a terhesség alatt az RA tünetei általában javulnak, a teljes remisszió nem gyakori. Egy prospektív vizsgálatban a harmadik trimeszter végén a rheumatoid arthritises nőknek csupán 27%-a volt remisszióban [65]. Emiatt sokan szorúlnak a terhesség alatt gyógyszeres kezelésre. Összegezve: a terhesség alatt bekövetkező immunológiai és hormonális változások az RA aktivítását az esetek többségében kedvezően befolyásolják.

Rheumatoid arthritis hatása a terhességre

A jól kezelt rheumatoid arthritisben szenvedő nők terhességének kimenetele nem különbözik az átlagos populációtól. Magas betegségaktivitás és/vagy nagy kortikoszteroidigény mellett viszont gyakoribb az alacsony születési súly és a koraszülés [66].

A posztpartális időszak és szoptatás

Korábbi megfigyelés szerint a szülést követő időszakban, különösen az első három hónapban a betegek 90%-ában visszaesés következik be. Ez az időszak a szülést követő körülbelül kilencedik hónapig tart [67]. Újabb adatok alapján a posztpartális relapsus már csak 41%-ra tehető. Úgy tűnik, hogy sem a javulás, sem a relapsus nem függ össze a citrullinált peptidek elleni autoantitestek (ACPA) – mint az RA specifikus markerei – és a reumafaktor (RF) szintekkel. Az RF- és ACPA-negatívak azonban nagyobb eséllyel javultak a terhesség alatt [68]. Egyes vizsgálatok szerint ebben az időszakban az RA kialakulása ötször gyakoribb, mint máskor [69]. A szülést követő fellángolásnak több oka is lehet: 1. az endogén hormonok szintjének csökkenése, 2. a citokinprofil Th1 irányá-

ba való eltolódása, 3. a prolaktinszint emelkedése [70]. Egy vizsgálat ezzel egybehangzóan azt találta, hogy szoptató nőknél a rheumatoid arthritis fellángolása a gyakoribb [71]. Az esetek többségében a betegség fellángolása miatt a gyógyszeres kezelés indítását nem lehet elkerülni. Ez a szoptatás leállítását teheti indokolttá.

Egyéb tényezők

RA-ban gyógyszeres kezelés mellett biztonságos fogamzásgátlásra kell törekedni. Legjobb tapasztalatok a kombinált orális fogamzásgátlással vannak. Immunszuppresszív kezelés esetén RA és egyéb autoimmun betegségekben is az IUD alkalmazását lehetőség szerint kerülni kell [72]. Szülésnél a csípőízületi érintettséget figyelembe kell venni, ezekben az esetekben császármetszés szükséges. Nyaki panaszok esetén az altatás miatt esetleges atlantoaxialis sublaxatio fennállását minden-képpen tisztázni kell.

Gyógyszerek

A jelen irodalmi áttekintés által nyújtott lehetőségeket meghaladja, hogy a terhesség alatt és a gyermekágyas időszakban alkalmazható gyógyszerekkel kapcsolatos tapasztalatokról részletesen szóljunk. Általánosságban említjük, hogy a szisztémás autoimmun betegségek kezelése önmagában is kihívást jelent. Még nehezebb a feladat fiatal nőbetegek esetében, akik betegségük mellett gyereket szeretnének vállalni. Ilyenkor figyelembe kell vennünk a kezeletlen alapbetegség terhességre gyakorolt hatása mellett a gyógyszereknek nemcsak az anya szervezetre kifejtett nem kívánt mellékhatásait, hanem az alkalmazott készítményeknek a fertilitást befolyásoló szerepét és a magzatkárosító mellékhatásait is. Ezért nagyon fontos a terhességek gondos tervezése, az anyai alapbetegség aktivitásának előzetes csökkentése és stabilizálása. A tervezésnek ki kell terjednie a terhesség előtti gyógyszerek megválasztásától kezdve, közvetlenül a terhbe esés előtti és a terhesség alatti gyógyszeres kezelésen keresztül a szülést követő, majd a gyermekágyas időszakban alkalmazott terápiáig. Ismernünk kell az alkalmazható és az alkalmazott gyógyszerek tulajdonságait, terhességben való alkalmazásuk biztonságosságát. Ugyanez vonatkozik a szülést követő időszakra, és a szoptatás alatt alkalmazható szerek ismeretére. Alapvető elv, hogy csak olyan beteget szabad terhességbe „beengedni”, akinek a betegsége egyensúlyban van. Így van a legnagyobb esély arra, hogy a terhesség biztonságosan telik el és a magzat is egészséges lesz. Természetesen előfordulhat nem várt terhesség, amely a beteg és az orvos számára egyaránt kihívást jelent. Az autoimmun és gyulladásos reumatológiai kórképekben alkalmazott gyógyszerekre vonatkozó részletes adatok legfontosabb elemeit a 2. táblázatban összegezzük.

2. táblázat | Autoimmun betegségek és gyulladásos reumatológiai kórképek kezelésében alkalmazott gyógyszerek terhesség és szoptatás alatti alkalmazhatóságáról

Gyógyszer	Hatás	Terhességben	Szoptatás alatt	Főbb nem kívánt hatások
Nem szteroid gyulladásgátlók	Ciklooxygenáz-gátló	Rövid ideig adható, gyors felezési idejű. Az utolsó két hónapban nem szabad. 100 mg aszpirin végig adható	Rövid ideig adható	Infertilitás (implantáció gátlása), ductus arteriosus korai záródása
Kortikoszteroidok	Összetett gyulladásgátló, immunmoduláns	Napi 15 mg-ig biztonsággal adható, nagyobb adagban a haszon-kockázat mérlegelésével	Kockázat-haszon mérlegelésével adható	Intrauterin növekedési zavar, korai burokrepedés, nagy dózis mellett magzati malformáció
Methotrexat	Folsavantagonista	Tilos	Tilos	Magzati malformáció, mieloszuppresszió
Leflunomid	Orotsav-dehidrogenáz-gátló	Nem adható	Nem adható	Magzati malformáció
Szulfaszalazin	Folsavgátló	Biztonságosan adható	Biztonságosan adható	?
Antimaláriás szerek	Immunmoduláns	Biztonságosan adható	Biztonságosan adható	Kis százalékban magzati rendellenesség
Ciklosporin A	Immunmoduláns	Biztonságosan adható	Biztonságosan adható	?
Azathioprin	Purinantagonista	Kockázat-haszon mérlegelésével adható	Adható	Kis százalékban magzati rendellenesség
Ciklofoszfamid	Antiproliferatív	Tilos	Tilos	Teratogén
Intravénás immunglobulin	Immunmoduláns	Biztonságos	Biztonságos	?
TNF-alfa-gátlók	TNF-alfa gátlása	Nincs elegendő adat, nem adható	Nincs elég adat, nem adható	Magzati malformáció, immunszuppresszió lehetséges
Egyéb hatású biológiai szerek	B-sejt-depléción, kostimulációgátlás	Nem adható	Nem adható	Immunszuppresszió, ?

Következtetések

A különböző szisztémás autoimmun betegségek a terhesség alatt és közvetlenül utána különbözőképpen viselkedhetnek. Minden betegre vonatkozik azonban, hogy terhességet csak tervezetten vállalhat a saját és a magzat biztonsága érdekében. Olyan esetben lehet a terhességet vállalni, amikor a betegség egyensúlyban van már legalább hat hónappal a fogamzás előtt. A gyógyszeres kezelést a terhesség előtt, a gyógyszerek terhessegre és magzatra gyakorolt hatásának függvényében módosítani kell. A terhesség alatt szoros nyomon követés szükséges, ilyenkor a gyógyszeres kezelést a lehetőség szerint a minimálisra kell csökkenteni. Amennyiben a betegség a terhesség alatt fellángol, akkor rövid távon a szteroidterápia a megfelelő választás, 15–20 mg/nap prednisolon alatti adag veszély nélkül alkalmazható, amennyiben az nem elégséges, átmenetileg rövidebb időre, két–három hétre magasabb adagok is alkalmazhatók. Végző soron az anya élete és egészsége érdekében a terhesség megszakítása is szükségessé válhat. A kortikoszteroidkészítmények közül a prednisolont vagy a metilprednisolont kell előnyben részesíteni. Amennyiben a magzatot kívánjuk kezelni, akkor a szinтетikus készítmények a választandó szerek. A szülést követően a szisztémás autoimmun betegségek fellángol-

hatnak. Tanácsos a terhesség előtt erre a beteget és a családját felkészíteni, hogy ne érjen senkit váratlanul egy esetleges kórházi kezelés vagy a szoptatás felfüggesztése, a tejelválasztás mesterséges megszüntetése. Ha a beteg szoptat, akkor figyelembe kell vennünk, hogy milyen gyógyszerek milyen mennyiségben választódnak ki az anyatejbe, és ez mennyire lehet káros az újszülöttre vagy csecsemőre. A gondos tervezés, a beteg, a beteg családjának és az orvosainak a szoros együttműködésével e betegeknek is reális esély van a problémamentes terhességre és szülésre.

Köszönetnyilvánítás

Az első szerző köszönettel tartozik *Szegedi Gyula* akadémikusnak, amiért lehetősége volt irányításával számos, SLE-ben és APS-ben szenvedő beteget sikeres terhességhez és egészséges gyermekhez segíteni.

Irodalom

- [1] Pennesi, G., Brioli, G., Lulli, P. és mtsai: HLA and complement factors alleles sharing in Italian couples with recurrent spontaneous abortions. *Human Immunol.*, 1998, 59, 382–386.
- [2] Szekeres Barthó J.: A reprodukciós rendszer immunológiai betegségei. In: *Klinikai Immunológia*. Szerk.: Petrányi Gy. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2000, 662–675.
- [3] King, A., Loke, Y. W., Chaouat, G.: NK cells and reproduction. *Immunol. Today*, 1997, 18, 64–66.

- [4] *Raghupathy, R.*: Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol. Today*, 1997, 18, 478–482.
- [5] *Ostensen, M., Brucato, A., Carp, H. és mtsai*: Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50, 657–664.
- [6] *Kiss E.*: Szisztémás lupus erythematosus. In: A belgyógyászat alapjai. II. kötet. Szerk.: Tulassay Zs. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2007, 1196–1204.
- [7] *Kiss E.*: Szisztémás lupus erythematosus. In: A reumatológia tankönyve. Szerk.: Poór Gy. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2008, 156–163.
- [8] *Hochberg, M.*: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40, 1725–1743.
- [9] *Kiss E., Zeher M., Szegedi Gy.*: A szisztémás lupus erythematosus diagnosztikája és klasszifikációja. *Magyar Immunol.*, 2002, 1, 38–40.
- [10] *Tarr, T., Lakos, G., Bhattoa, H. P. és mtsai*: Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: a 5-year follow-up. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2007, 32, 131–137.
- [11] *Kanda, N., Tsuchida, T., Tamaki, K.*: Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42, 328–337.
- [12] *Buyon, J. P., Petri, M. A., Kim, M. Y. és mtsai*: The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2005, 142, 953–962.
- [13] *Bhattoa, H. P., Bettembuk, P., Balogh, A. és mtsai*: The effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporosis Int.*, 2004, 15, 396–404.
- [14] *Barry, N. N., McGuire, J. L., van Vollenhoven, R. F.*: Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus: relationship between dosage, serum levels, and clinical response. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 2352–2356.
- [15] *Bernier, M. O., Mikaeloff, Y., Hudson, M. és mtsai*: Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2009, 61, 476–481.
- [16] *Sanchez-Guerrero, J., Karlson, E. W., Liang, M. H. és mtsai*: Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40, 804–808.
- [17] *Petri, M., Kim, M. Y., Kalunian, K. C. és mtsai*: OC-SELENA Trial.: Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 2550–2558.
- [18] *Buyon, J. P.*: Oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *Ann. Med. Interne (Paris)*, 1996, 147, 259–264.
- [19] *Julkunen, H. A.*: Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: side-effects and influence on the activity of SLE. *Scand J. Rheumatol.*, 1991, 20, 427–433.
- [20] *Julkunen, H. A., Kaaaja, R., Friman, C.*: Contraceptive practice in women with systemic lupus erythematosus. *Br. J. Rheumatol.*, 1993, 32, 227–230.
- [21] *Vad, S., Lakos, G., Kiss, E. és mtsai*: Antiphospholipid antibodies in young women with and without oral contraceptive use. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2003, 14, 57–60.
- [22] *Culwell, K. R., Curtis, K. M., del Carmen Cravioto, M.*: Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet. Gynecol.*, 2009, 114, 341–353.
- [23] *Kiss E., Szegedi Gy.*: Systemas lupus erythematosusos betegeknek terhességeinek elemzése. *Allergol. Klin. Immunol.*, 1998, 4, 190–197.
- [24] *Ruiz-Irastorza, G., Khamashta, M. A.*: Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus*, 2008, 17, 416–420.
- [25] *Petri, M.*: The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in the management. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2007, 33, 227–235.
- [26] *Tandon, A., Ibanez, D., Gladman, D. D. és mtsai*: The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, 3941–3946.
- [27] *Rahman, P., Gladman, D. D., Urowitz, M. B.*: Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 1526–1530.
- [28] *Salmon, J., Kim, M. A., Rana, S.*: Angiogenic factor imbalance in pregnant SLE patients may explain increased risk for complications. *Arthritis Rheum.*, 2009, 60, s655.
- [29] *Steen, V. D.*: Pregnancy in scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2007, 33, 345–358.
- [30] *Clowse, M. E. B., Magder, L. S., Petri, M.*: The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2011, 38, 1012–1016.
- [31] *Kiss, E., Bhattoa, H. P., Bettembuk, P. és mtsai*: Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2002, 101, 129–134.
- [32] *Tarr, T., Lakos, G., Bhattoa, H. P. és mtsai*: Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus*, 2007, 16, 39–45.
- [33] *Miyakis, S., Lockshin, M. D., Atsumi, T. és mtsai*: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.*, 2006, 4, 295–306.
- [34] *Sebire, N. J., Backos, M., El Gaddal, S. és mtsai*: Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet. Gynecol.*, 2003, 101, 253–263.
- [35] *Tincani, A., Cavazzana, I., Ziglioli, T. és mtsai*: Complement activation and pregnancy failure. *Clin. Rev. Allergol. Immunol.*, 2010, 39, 153–159.
- [36] *Rotar, Z., Rozman, B., de Grooth, P. G. és mtsai*: Sixth meeting of the European Forum on antiphospholipid antibodies. How to improve the understanding of the antiphospholipid syndrome? *Lupus*, 2009, 18, 53–60.
- [37] *Dadhwaj, V., Sharma, A. K., Deka, D. és mtsai*: The obstetric outcome following treatment in a cohort of patients with antiphospholipid antibody syndrome in a tertiary care center. *J. Postgrad. Med.*, 2011, 57, 16–19.
- [38] *Kiss, E., Soltesz, P., Der, H. és mtsai*: Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients. *J. Autoimmun.*, 2006, 27, 211–217.
- [39] *Foidart, M., Schaaps, J. P., Chantraine, F. és mtsai*: Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia – a step forward but not the definitive answer. *J. Reprod. Immunol.*, 2009, 82, 106–111.
- [40] *Lampé, R., Szucs, S., Adány, R. és mtsai*: Granulocyte superoxide anion production and regulation by plasma factors in normal and preeclamptic pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 2011, 89, 199–206.
- [41] *Erkan, D., Patel, S., Nuzzo, M. és mtsai*: Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers. *Rheumatology*, 2008, 47 (Suppl. 3), iii23–iii27.
- [42] *Giannakopoulos, B., Krilis, S. A.*: How to treat the antiphospholipid syndrome? *Blood*, 2009, 114, 2020–2030.
- [43] *Neri, F., Chimini, L., Bonomi, F. és mtsai*: Neuropsychological development of children born to patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2004, 13, 805–811.
- [44] *Bucato, A., Doria, A., Frassi, M. és mtsai*: Pregnancy outcome is 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SS-A anti-

- bodies: a prospective controlled study. *Lupus*, 2002, 11, 716–721.
- [45] Kiss E.: Szubakut cutan lupus erythematosus (SCLE). In: *Betegség enciklopédia*. Szerk.: Kornya L. Springer Kiadó, Budapest, 2002, 1101–1102.
- [46] Kiss E.: Sjögren-szindróma. In: *A reumatológia tankönyve*. Szerk.: Poór Gy. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2008, 168–170.
- [47] Gutiérrez, G., Dagnino, R., Mintz, G.: Polymyositis/dermatomyositis and pregnancy. *Arthritis Rheum.*, 1984, 27, 291–294.
- [48] Váncsa, A., Ponyi, A., Constantin, T. és mtsai: Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatol. Int.*, 2007, 27, 435–439.
- [49] Chakravarty, E. F.: Vascular complications of systemic sclerosis during pregnancy. *Int. J. Rheumatol.*, 2010, 2010. pii: 287248. Epub. 2010 Aug 11.
- [50] Sharma, P., Sharma, S., Baltaro, R. és mtsai: Systemic vasculitis. *Am. Fam. Physician*, 2011, 83, 556–565.
- [51] Pagnoux, C., Le Guern, V., Goffinet, F. és mtsai: Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: report on 12 women and their 20 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50, 953–961.
- [52] Kiss, C. G., Lövei, C., Sütő, G. és mtsai: Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *J. Rheumatol.*, 2005, 32, 1688–1690.
- [53] Persellin, R. H.: The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. *Bull. Rheum. Dis.*, 1976–1977, 27, 922–927.
- [54] Drossaers-Bakker, K. W., Zwinderman, A. H., van Zeben, D. és mtsai: Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 405–408.
- [55] Masi, A. T.: Sex hormones and rheumatoid arthritis: cause or effect relationships in a complex pathophysiology? *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1995, 13, 227–240.
- [56] Liang, M. H., Karlson, E. W.: Female hormone therapy and the risk of developing or exacerbating systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Proc. Assoc. Am. Physicians*, 1996, 108, 25–28.
- [57] Oliver, J. E., Silman, A. J.: Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 2006, 35, 169–174.
- [58] Nelson, J. L., Ostensen, M.: Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 1997, 23, 195–212.
- [59] Kass, A. S., Lea, T. E., Torjesen, P. A. és mtsai: The association of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone with cytokines and markers of disease activity in rheumatoid arthritis: a case-control study. *Scand. J. Rheumatol.*, 2010, 39, 109–117.
- [60] Guthrie, K. A., Dugowson, C. E., Voigt, L. F. és mtsai: Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.*, 2010, 62, 1842–1848.
- [61] Van de Geijn, F. E., Wubrer, M., Selman, M. H. és mtsai: Immunoglobulin G galactosylation and sialylation are associated with pregnancy-induced improvement of rheumatoid arthritis and the postpartum flare: results from a large prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.*, 2009, 11, R193.
- [62] Yan, Z., Aydelotte, T., Gadi, V. K. és mtsai: Acquisition of the rheumatoid arthritis HLA shared epitope through microchimerism. *Arthritis Rheum.*, 2011, 63, 640–644.
- [63] Rank, J. M., Maestroni, L., Balandraud, N. és mtsai: Transfer of the shared epitope through microchimerism in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2009, 60, 73–80.
- [64] Galeazzi, M., Morozzi, G., Piccini, M. és mtsai: Dosage and characterization of circulating DNA: present usage and possible application in systemic autoimmune disorders. *Autoimmun. Rev.*, 2003, 2, 50–55.
- [65] De Man, Y. A., Dolhain, R. J., van de Geijn, F. E. és mtsai: Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.*, 2008, 59, 1241–1248.
- [66] De Man, Y. A., Hazes, J. M., van der Heide, H. és mtsai: Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.*, 2009, 60, 3196–3206.
- [67] Hazes, J. M., Man, de Y. A.: Pregnancy. In: *Oxford textbook of rheumatology*. 3rd ed. Eds: Isenberg, D. A., Maddison, P. J., Woo, P., Glass, D., Breedveld, F. C. Oxford University Press, United States, 2004, 117–125.
- [68] De Man, Y. A., Bakker-Jonges, L. E., Goorbergh, C. M. és mtsai: Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69, 420–423.
- [69] Kaaja, R. J., Greer, I. A.: Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA*, 2005, 294, 2751–2757.
- [70] Matera, L., Mori, M., Geuna, M. és mtsai: Prolactin in autoimmunity and antitumor defence. *J. Neuroimmunol.*, 2000, 109, 47–55.
- [71] Barrett, J. H., Brennan, P., Fiddler, M. és mtsai: Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, 1010–1015.
- [72] Clowse, M. E.: Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2010, 24, 373–385.

Kiss Emese dr.,
Budapest, Frankel Leó út 38–40., 1023
e-mail: drkisseemese@freemail.hu