

OBSERVAȚII PRIVIND BOALA LUPICĂ ȘI SARCINA

MONICA COSTESCU*, SIMONA ROXANA GEORGESCU*, ANA FĂCĂ*, CORINA STĂNILOIU*

București

Rezumat

Sarcina presupune o serie de modificări în statusul hormonal și imunologic. Instalarea și evoluția sarcinii la o pacientă cu boală lupică, se soldează în majoritatea cazurilor, cu completarea și agravarea tabloului clinico-biologic al bolii. Sarcina poate agrava și activa chiar formele stabilizate clinico-biologic. Pe fondul terenului gravidic, întreg sindromul clinic și biologic al bolii lupice poate înregistra agravări mai mult sau mai puțin pronunțate. Sarcina a fost acuzată de relevarea unei maladii lupice latente. Agravarea clinico-biologică a bolii lupice sistemice sub influența solicitărilor presupuse de actul nașterii este posibilă la cazurile cu leziuni viscerale constituite. Dacă se optează pentru păstrarea produsului de concepție, este de preferat un tratament cu corticoizi de-a lungul sarcinii, antimalaricele și citostaticele fiind din principiu prohibite în timpul sarcinii.

Cuvinte cheie: influența reciprocă, relevare boală, terapie adecvată.

Summary

Pregnancy implies a series of changes in the hormonal and immunological status. The onset and evolution of pregnancy in a patient with lupic disease often result in the completion and worsening of the clinical and biological status. Pregnancy may worsen or even activate stable forms of the disease. In the context of pregnancy, the whole clinical and biological syndrome of the lupic disease may suffer more or less severe aggravation. Pregnancy was presumably the cause of the activation of a case of latent lupus disease. The clinical and evolutive aggravation of systemic lupic disease due to the strain implied by the act giving birth is possible in case of pre-existing visceral lesions. If the options is for pregnancy continuation, corticosteroid treatment is preferred for the duration of the pregnancy, as antimalarials and cytostatics are formally prohibited during inception.

Keywords: reciprocal influence, disease evedence, adapted therapy.

DermatoVenerol. (Buc.), 53: 47-54

Orice sarcină la o femeie cu lupus eritematos sistemic, chiar stabilizat, trebuie considerată ca o sarcină cu risc crescut și supravegheată ca atare. Dacă remisiunea bolii durează de cel puțin 6 luni, sunt șanse mari ca sarcina să decurgă normal, iar copilul rezultat să nu fie deloc afectat [17].

Este bine cunoscut efectul negativ al hormonilor estrogeni asupra evoluției bolii lupice. Studiile arată totuși, date contradictorii privind influența sarcinii asupra evoluției bolii lupice. Până acum era unanim acceptat faptul că sarcina are efect net nefavorabil asupra lupusului eritematos sistemic. Practica clinică a demonstrat

însă abateri de la acest postulat. Astfel s-au semnalat numeroase cazuri în care starea de gravidie-puerperalitate agravează un lupus preexistent sarcinii, sau o afecțiune latentă, inaparentă clinic, a devenit manifestă odată cu apariția gravidității. Totuși, există și numeroase observații asupra remisiunii sau stabilizării lupus eritematos sistemic în perioada de gestație. Cauzele remisiunilor lupus eritematos sistemic gestaționale rămân necunoscute [7].

Sarcina produce exacerbarea bolii în orice perioadă dar mai ales postpartum (maxim în

* Spitalul Clinic de Dermatovenerologie „Prof. Dr. Scarlat Longhin” București.

primele 1-2 luni) [13]. Explicația că sarcina acționează negativ asupra evoluției lupusului ar putea fi dată de faptul că sarcina suprasolicită diverse mecanisme și sisteme deja afectate de lupus eritematos sistemic, care trebuie să-și adapteze funcțiile cerințelor mereu crescânde ale dezvoltării produsului de concepție [8]. Este semnificativ cazul în care lupus eritematos sistemic a fost depistat prima oară în perioada de graviditate sau postpartum. Se poate da astfel o explicație faptului că sarcina acționează negativ la nivel cardiovascular sau mai ales renal, în aceste situații pot apare decompensări severe. Cazurile de sarcină – lupus eritematos sistemic care au decurs normal, fără agravarea stării mamei și produs de concepție neafectat, sunt acelea la care rinichiul nu era atins de boală. Cazurile grave sau letale în sarcină asociată cu lupus eritematos sistemic au apărut la femeile la care aparatul renal era deja afectat de glomerulonefrită lupică.

Fertilitatea femeilor cu boală lupică este dificil de apreciat, pentru că ea nu depinde numai de boală ca atare. Se apreciază că fertilitatea la bolnavele cu boală lupică este comparabilă cu cea a populației generale.

În cazul în care efectul nefavorabil al bolii asupra sarcinii este evident, acesta se manifestă prin avorturi repetate, naștere prematură, subponderabilitatea și subdezvoltarea fătului. Lupus eritematos sistemic duce la întreruperea cursului sarcinii atât în lunile mici, cât și-n lunile mari. Rata avorturilor la femeile cu lupus eritematos sistemic variază între 20-50% (cifrele superioare mai ales la femeile cu boală activă și în special cu atinere renală) [11].

Femeile cu lupus eritematos sistemic în perioadă activă pierd sarcina mai ales în primele luni de gestație. Rata prematurității atinge cifra de 30-40%. Mecanismele care duc la întreruperea cursului sarcinii par a se datora în principal complexelor imune depuse în membrana bazală trofoblastică sau prin trecerea anticorpilor antifosfolipidici prin placentă.

Studiile imunologice ale placentei au mai arătat prezența fracțiunii C3 a complementului seric pe membrana bazală a trofoblastului. În mod normal, în sarcină această fracțiune este crescută iar orice scădere a C3 are rolul de a atrage atenția asupra unei evoluții nefavorabile. Tocmai de aceea, fracțiunea C3 pare a fi cel mai

indicat parametru biologic de urmărit la gravidele lupice.

La unele femei cu tendință la avorturi recurențiale sau nașteri de feți morți, s-a decelat în ser prezența anticoagulantului lupic, ca marker de boală latentă. Acest autoanticorp interferă cu acțiunea protrombinei și inhibă interacțiunea dintre factorii stenici în formarea cheagului și suprafețele de natură fosfolipidică. La unele gravide cu lupus eritematos sistemic, s-a semnalat asocierea paradoxală între creșterea valorii timpului de tromboplastimă parțială și tendința spre accidente trombotice. S-a presupus că reflectarea acestor tulburări ale hemostazei la nivelul unității fetoplacentare s-ar traduce printr-o deciuopatie și infarcte multiple placentare, care reduc debitul sangvin uter-placentă, explicând frecvențele cazuri de moarte intrauterină.

Modalitatea prin care este afectat fătul este trecerea transplacentară a elementelor specifice bolii lupice, fătul prezentând semnele acestei afecțiuni. Anticorpii antinucleari și celulele lupice trec bariera placentară și ajung la făt (s-au detectat celule lupice, incluzii limfocitare) [10].

În general se consideră că sarcina poate decurge normal la o gravidă la care boala lupică este stabilizată de cel puțin 6 luni.

Diagnosticarea lupus eritematos sistemic în timpul sarcinii implică o atentă urmărire a gravidei din punct de vedere clinic (semne cutanate, renale, cardiace, nervoase, articulare etc) și paraclinic (nivelul C₃, prezența celulelor lupice, prezența și titrul anticorpilor antinucleari – anticoagulant lupic, anticorpi antiribonucleo-proteine tisulare, tip Ro/SSA și La/SSB, autoanticorpi antinucleari, anti-ADN, prezența complexelor imune circulante, proteineuria, creatinina serică, modificarea testelor de coagulare pentru factorii plasmatici și trombocitari ai hemostazei. Se adaugă monitorizarea continuă a fătului.

Avortul terapeutic se recomandă doar în faza acută a bolii, necesitând un tratament susținut și adecvat.

Dacă lupusul redevine activ, cu amenințarea vieții pacientei, se indică întreruperea sarcinii. Întreruperea sarcinii constituie un factor susceptibil de apariția unui puseu acut de lupis, uneori cu înrăutățirea stării generale a mamei, dacă această manevră este dorită de pacientă în

remisiune clinică. Perioada postabortum este comparabilă cu perioada postpartum în privința posibilității reactivării lupusului eritematos sistemic. Un alt risc al întreruperii sarcinii la bolnave lupice este cel infecțios, cunoscută fiind posibilitatea apariției infecției pe teren imunodeprimat. Trebuie ținut cont și de posibile complicații hemoragice după avort, mai ales prin trombocitopenia din lupus eritematos sistemic. Numai în aceste condiții se pot lua decizii adecvate privind eventuala întrerupere a sarcinii.

Terminarea nașterii este preferabil să se facă pe căi naturale.

Nașterea pe căi naturale are câteva avantaje importante la o bolnavă cu boală sistemică lupică:

- apariția unui puseu postabortum este mai greu de suportat de o femeie operată;
- riscul infecțios este mai ridicat în condițiile unei cezariene, pe fond de imunodepresie;
- medicația anestezică poate fi contraindicată la o pacientă cu lupus eritematos sistemic.

Tratamentul de bază rămâne corticoterapia. Dozele inițiale sunt mai mari, cu scădere ulterioară în perioada sarcinii și postpartum. După unii practicieni, se indică doze mari, peste 100 mg intravenos la interval de 8 ore, în timpul travaliului și după expulzie. De asemenea avortul terapeutic necesită creșterea dozei de corticosteroizi, eventual și introducerea antimalaricelor de sinteză [9].

În cazurile cu evoluție severă, corticoterapia se poate asocia cu azathioprină sau alt imunosupresiv, medicamente puternic tanatogene (primul obiectiv fiind salvarea vieții mamei!). Ciclofosfamida trebuie evitată. Este necesară stabilirea, în toate situațiile a unui echilibru între dozele de corticosteroizi și alte imunosupresoare deoarece în caz de supradozaj pot fi favorizate infecțiile, de regulă grave, atât pentru femeia gestantă cât și pentru făt.

Anticoncepționalele nu sunt unanim acceptate să fie administrate la pacienta cu lupus eritematos sistemic. Eventual, trebuie să fie micronizate sau să conțină numai progesteron [13].

Aspectele legate de asocierea bolii lupice cu terenul gravido-puerperal au preocupat diverși autori, constituind subiectul mai multor studii, incidența variind de la autor la autor.

În practica medicală am întâlnit diverse situații clinice, paciente diagnosticate cu lupus

eritematos, atât forma cronică cât și acută și care la un moment dat în cursul bolii lupice au rămas însărcinate. A fost interesant de urmărit evoluția bolii lupice în contextul modificărilor la care a fost supus organismul lor în decursul perioadei de sarcină, a perioadei post-partum sau post-abortum.

E.J. 29 ani, mediu urban, casnică

Pacienta era cunoscută de cinci ani cu *lupus eritematos cronic discoid*, leziunile fiind localizate pe bărbie și obrazul stâng. În luna a 2-a de sarcină, se constată multiplicarea leziunilor cutanate cu extinderea lor pe decolteu, urechi, scalp, aspectul fiind aurelar policiclic. De asemenea, apare o stare de oboseală, fatigabilitate și somnolență accentuată, mialgii difuze.

Din investigațiile de laborator reținem: anemie (Hb 9,5g%) și apariția anticorpilor antinucleari la titru 1/100 și 1/200.

Pacienta întrunește 3 criterii ARA (erupție cutanată eritemato-scuamoasă, anemie ANF prezenți) plus semne nespecifice (oboseală accentuată, edeme periferice, mialgii) care sugerează și transformarea spre forma sistemică.

Sarcina se întrerupe prin avort spontan în luna a 3-a iar fenomenele clinico-biologice revin încet la normal, sub tratament cortizonic (aproximativ 45 zile). Tratamentul a fost administrat începând din luna a 2-a, imediat cum s-a constatat agravarea clinică a stării pacientei. În colaborare cu medicul curant obstetrician s-a căzut de acord asupra dozei de 20 mg/zi Prednison. Această doză a fost menținută și după întreruperea spontană a sarcinii, ținând cont de manifestările clinice și de posibilitatea agravării stării pacientei în perioada post-abortum. Cel mai corect diagnostic la această pacientă este de *lupus eritematos subacut*, declanșat de starea de graviditate.

Se poate afirma că sarcina a fost un factor sigur de agravare a bolii lupice, de transformare a formei cronice în forma subacută.

R.E. 26 ani, mediu urban, funcționară

Pacienta diagnosticată de la vârsta de 20 ani cu *lupus eritematos sistemic*, după o evoluție de aproape 5 ani a bolii, devine însărcinată. Sarcina evoluează normal, naște spontan un copil sănătos clinic. În timpul sarcinii nu a prezentat nici o agravare clinico-biologică fiind monitorizată pe

toată durata sarcinii. În momentul instalării stării de graviditate, pacienta era în remisiune clinică. În perioada imediat următoare nașterii, postpartum apare agravarea manifestărilor cutanate cu apariția unor placarde întinse eritemato-scuamoase la nivelul pielii capului (urmate de alopecie cicatriceală), toracelui și membrilor superioare. De asemenea la inspecția palmelor se constată eritem periungheal și pe fețele dorsale ale falangelor.

În schimb tabloul biologic nu este foarte afectat: VSH = 10/36 mm, Hb = 10,82g%, ANF 1/200 prezenți, celule lupice absente, complement seric în limite normale, anticorpi anti ADN dublu catenar absenți, examen de urină normal.

Nu a fost nevoie de administrarea medicației în cadrul bolii lupice, pacienta fiind în remisiune clinică și biologică.

P.A., 31 ani, mediu urban, funcționară

După expunerea prelungită la soare (concediu pe litoral) pacienta observă apariția unui eritem discret, nepruriginos, cu aspect de fluture, cuprinzând piramida nazală și obrazii.

Nu se constată modificări bioclinice și imunologice.

Examenul histologic tranșează diagnosticul de "*lupus eritematos cronic*" (1995).

În urma tratamentului local cu topice cortizonice, creme fotoprotectoare și antiinflamatoare nesteroidiene (Aspirină 3 gr/zi) erupția eritematoasă dispăre.

La 4 ani de la diagnosticul stabilit, pacienta revine pentru apariția unui eritem intens al întregii fețe, cu edeme palpabile, artralгии moderate ale articulațiilor mici de la mâini, fără tumefacții. Acest tablou clinic a apărut după întreruperea la cerere a evoluției unei sarcini.

Din datele de laborator reținem: Hb = 11,5 g%, VSH = 22 mm/1 oră, celule LE absente, C seric normal, ANF 1/100 rari, anticorpi anti ADN absenți.

După tratament cu Prednison 30 mg/zi, antiinflamatoare nesteroidice, topice cortizonice, episodul eruptiv se remite.

În anul 2000, după o nouă întrerupere de sarcină, pacienta se prezintă pentru stare generală mediu alterată, subfebrilitate, artralгии, eritem facial generalizat, alopecie recentă, difuză, a pielii capului.

Se depistează prezența celulelor lupice și anticorpii anti ADN 30 ui, VSH 58 mm/1 oră, ANF 1/200 prezenți, banda lupică prezentă la imunofluorescență directă în piele neexpusă la soare. Se stabilește diagnosticul "*lupus eritematos acut*", prin însumarea mai multor criterii ARA:

- eritem facial;
- artralгии;
- modificări imunologice: celule LE și anticorpi anti ADN dublu catenar prezenți;
- anticorpi ANF 1/200 prezenți.

Pacienta primește tratament cu Prednison 30 mg/zi, Ciclofosamidă 100 mg/zi, antiinflamatoare nesteroidine cu ameliorarea tabloului clinico-biologic.

Acest caz este semnificativ pentru ilustrarea sarcinii și în special al întreruperii acesteia ca factori agravanți de evoluție a bolii lupice, cu transformarea din forma cronică de boală în cea acută, după un interval de aproape 5 ani.

V.A., 39, mediu urban, muncitoare

Boala a debutat la vârsta de 33 ani (1996), cu sindrom reumatismal (artralгии intense, fără fenomene inflamatorii articulare, streptococ hemolitic prezent în căile respiratorii superioare, ASLO 600 UI, pentru care primește tratament cu penicilină injectabilă și antiinflamatoare nesteroidiene.

În a doua lună de boală apare eritemul facial în aripi de liliac, eritroză palmară și a pulpei degetelor, eroziuni ale mucoasei vaginale. Simptomatologia cutanată este însoțită de febră, stare generală alterată, polialtralгии cu tumefacții ale articulațiilor interfalangiene și ale pumnilor, suflu sistolic la baza cordului, fără modificări EKG.



Fig. 1



Fig. 2

Diagnosticul clinic este *lupus eritematos acut*, confirmat de ANF 1/200 numeroși, celule lupice, VSH 56 mm/1h, Hb=10,2 g%, leucocite 4100 elem./mm³, anticorpi antiADN nativ 50-300 ui, serologia pentru sifilis fals pozitivă.

Examenul histologic arată modificări tipice pentru lupus eritematos acut.

Se observă că pacienta întrunește numeroase criterii ARA:

- eritem vespertilio;
- eritem diseminat discoid;
- ulceratii ale mucoasei vaginale;
- artrită neerozivă;
- hematologic: Hb=10,2g%; L=4100/m³;VSH 56 mm/1h;
- imunologic: celule LE prezente,serologie sifilis fals pozitivă, anticorpi anti ADN 50-300 ui,
- anticorpi ANF 1/200 prezenți.

Tratamentul constă în administrarea de Prednison 100 mg/zi, Aspirină 3g/zi, topice cortizonice, medicație adjuvantă (vitamine, protectoare gastrice, preparate cu fier, sedative). Răspunsul clinic pozitiv se observă după aproximativ 30 de zile de tratament intensiv.

După 6 luni pacienta se reinternază pentru hiperglicemie (140 mg%), diabet cortizonic, candidoză vaginală și a pliurilor inghinale și interfesier. Din simptomatologia bolii lupice persistă eritemul palmar, alopecia difuză (puțin evidentă la prima internare).

Din investigațiile paraclinice am reținut ANF 1/100 rari, VSH 80 mm/1h, celule LE prezente, anticorpi anti ADN dublu catenar 50-350 ui prezenți.

După încă 6 luni pacienta revine, fiind însărcinată în luna a 2-a, cu hematurie, cilindurie, uree sangvină 78 mg%, celule LE prezente, anticorpi anti ADN dublu catenar 300 ui.

Se întrerupe terapeutic sarcina, la cererea pacientei, în acord cu medicul obstetrician, și ținând cont de afectarea renală. Evoluția post-abortum este nefavorabilă, în ciuda tratamentului administrat: Metilprednisolon i.v.1000 mg/zi (3 zile), urmat de Prednison 50 mg/zi și Ciclofosamidă 100 mg/zi.

După aproape 3 luni de la acest episod, pacienta prezintă stare generală alterată, febră prelungită 39-39,5°C, oligurie, edeme generalizate. Reapar eritemul generalizat al feței, eritroza palmară, polialtralgii.

Examinările nefrologice confirmă insuficiența renală (albuminurie 3,5 g%, hematurie, uree = 92 mg%, creatinină sangvină 7,8 mg%). Cu tot tratamentul stabilit pacienta decedează.

La acest caz este clar demonstrată influența nefavorabilă a sarcinii asupra bolii lupice, cu agravare în perioada post-abortum. De asemenea, se confirmă prognosticul sever al leziunii renale, care a răspuns puțin la tratament și a evoluat spre insuficiență renală terminală.

Aceste cazuri prezentate, impun specularea relației sarcină-boală lupică [8, 2].

Pe fondul terenului gravidic pot fi notate:

1. transformarea unui lupus eritematos cronic (LEC) în lupus eritematos sistemic (LES) în timpul sarcinii
2. agravarea LES preexistent sarcinii.
3. absența oricărei influențe
4. relevarea unei boli lupice necunoscute
5. influența LES asupra sarcinii
6. influența nașterii asupra bolii lupice
7. influența perioadelor post-partum și post-abortum asupra bolii lupice
8. conduita medicală terapeutică.

1. Transformarea unui LEC în LES în sarcină

Diverși autori apreciază transformarea formei cronice de lupus eritematos în forma acută, sistemică în jurul valorii de 10-15 %, după o

evoluție variabilă de timp, în general peste minim 5 ani, valori apreciate la o populație generală. Sarcina este unul din factorii favorizanți ai conversiei bolii, alături de stări infecțioase, scăderea imunității datorată altor boli ce apar pe parcurs. Într-un studiu personal 12 paciente din 130 diagnosticate cu LEC au prezentat transformarea în forma acută (9,25%). O singură pacientă din acestea a fost însărcinată, cu transformare LEC în LES (1/130=0,76%).

2. Agravarea LES preexistent sarcinii

Instalarea și evoluția sarcinii la o pacientă lupică cunoscută se soldează în majoritatea cazurilor, cu completarea și agravarea tabloului clinico-evolutiv al bolii. În raport cu vârsta sarcinii, acest fenomen se notează frecvent în primele 20 săptămâni. Sarcina poate agrava și reactiva chiar și formele stabilizate clinico-biologic, dar acest fenomen este întâlnit în special la cazurile la care boala lupică este deosebit de activă înainte de starea de graviditate. Acest lucru a fost evident în studiu, la gravidele cu LES: astfel pacienta gravidă care a decedat prin insuficiență renală, a prezentat fenomene renale importante anterior instalării sarcinii. Obișnuit, exacerbarea bolii pe fondul terenului gravidic este sinonimă cu agravarea nefritei lupice sau instalarea ei în forma gravă. Observația are o legitimă acoperire în faptul că sarcina reprezintă cel mai sever test pentru funcțiile vasculo-renale ale organismului iar în cadrul LES leziunile vasculare sunt un element fundamental și nefropatici lupică este una dintre cele mai frecvente și grave manifestări clinice.

Evident pe fondul terenului gravidic, întreg sindromul clinic și biologic al LES poate înregistra agravări mai mult sau mai puțin pronunțate [14, 15].

Fenomenul este explicabil în condițiile în care modificările adaptive, în cadrul hemeostaziei gravidice, interesează cvasitotalitatea organelor, aparatelor și sistemelor iar LES este o afecțiune generală caracterizată prin afectarea țesutului conjunctiv sistemic.

Indiscutabil, suprasolicitarea unor aparate și sisteme legate în cadrul bolii lupice, deci cu capacitate adaptativă limitată, reprezintă doar

una din căile prin care terenul gravidic agravează lupusul preexistent sarcinii.

3. Absența oricărei influențe

Acest lucru a fost evident în cadrul formei cronice de boală lupică, unde 3 din 4 paciente au evoluat clinic-biologic normal pe tot parcursul sarcinii, nașterii și postpartum. De asemenea, nici sarcina nu a fost influențată negativ de boala lupică. Explicația ar fi aceea că în LEC leziunile cele mai importante sunt doar cutaneo-mucoase, cu atingeri minime ale organelor interne.

Stresul adaptativ al organismului este mai mic decât în formele sistemice. În LEC organismul trebuie să se adapteze preponderent modificărilor fiziologice impuse de starea de gestație, o stare fiziologică fără adaptări suplimentare, ale organelor, sistemelor și aparatelor, deja lezate ca în cazul lupusului acut.

4. Relevarea unei boli lupice necunoscute în timpul sarcinii

Sarcina a fost frecvent acuzată de conspirarea unei maladii lupice latente. Debutul afecțiunii poate avea loc în orice moment al evoluției sarcinii, după cum poate fi înregistrat cu ocazia primei sarcini sau după mai multe sarcini duse la termen fără incidente. În marea majoritate a cazurilor debutul bolii este semnalat de apariția eritemului lupic. Creșterea fiziologică a fotosensibilității cutanate în cursul sarcinii ar putea reprezenta o explicație a acestui fenomen. De asemenea boala lupică s-a depistat prin manifestări renale. S-au notat și cazuri la care debutul afecțiunii a fost marcat de manifestări clinice mai puțin obișnuite, trombo-flebita crurogambieră.

5. Influența LES asupra sarcinii

Acest aspect este strâns și logic corelat cu momentul instalării sarcinii în raport cu debutul bolii, cu existența și gravitatea atingerilor viscerale și statutul evolutiv al afecțiunii. La cazurile la care maladia debutează în cursul evoluției sarcinii, influența acesteia asupra gestației este insignifiantă, uneori chiar în absența diagnosticului și a unei terapii corespunzătoare.

La cazurile la care maladia lupică preexistă sarcinii, cu leziuni viscerale constituie, cu recăderi și exacerbări pe fondul terenului gravidic, lupusul reprezintă o serioasă agresiune pentru complexul feto-placentar, evoluția sarcinii fiind

frecvent complicată prin avort spontan, făt mort reținut, naștere prematură, disgravidie de tip eclampsie. Rata avorturilor spontane la femeile cu LES variază între 20-50% (cifrele superioare sunt la femeile cu lupus activ și mai ales cu atingere renală: 50%). Femeile cu LES activ pierd sarcina în primele luni de gestație [8]. Mecanismele prin care se întrerupe evoluția sarcinii sunt multiple [4]:

A. Leziunile placentare. Explicația rezidă fie într-un proces de placentare precară, fie într-o senescență placentară foarte precoce cu o pronunțată insuficiență morfofuncțională. Modificările placentei la gravidele cu LES sunt asemănătoare cu leziunile vasculare tipice de LES.

B. Mecanism imunologic. Evident, în ambianța unei maladii autoimune, avortul spontan poate reprezenta și o veritabilă respingere imunologică a grefei fetoplacentare, diversele mecanisme imunologice care asigură protecția grefei fetoplacentare putând fi perturbate. Studii imunologice asupra placentei au arătat prezența de imunoglobuline și complement seric (fracțiunea C3) pe membrana bazală a trofoblastului.

De menționat că fracțiunea C3 crește fiziologic în timpul sarcinii, o scădere a C3 are semnificația unui puseu activ.

C. Mecanismul direct prin care LES are efect nefavorabil asupra sarcinii. În sprijinul acestei afirmații vine faptul că s-au descoperit anticorpi și celule lupice în sângele cordonal al nou-născutului.

6. Influența nașterii asupra bolii lupice

Agravarea clinico-evolutivă a bolii lupice sistemice sub influența solicitărilor presupuse de actul nașterii este posibilă la cazurile cu leziuni viscerale constituite. În toate cazurile prezentate în stuiul care face obiectul acestei lucrări, toate gravidele care au dus la bun sfârșit sarcina au născut spontan.

Cazurile de LES nu au fost influențate de naștere pe când în cazul pacientei cu LES nașterea a avut un impact negativ asupra bolii.

Terminarea nașterii este de preferat să se facă pe căi naturale pe cât posibil. Hemostaza care urmează unei nașteri pe căi naturale este superioară celei din cezariană, cu incizii multiple, hemostază care poate pune probleme la o parturientă cu modificări ale factorilor de coagulare, modificări date de lupus.

Riscul infecțios este crescut după cezariană, risc care și așa este mare pe fondul de imunodepresie din LES. Stresul operator și anestezic nu sunt factori de neglijat. Apariția unui puseu acut postpartum este mai greu de suportat de o femeie operată.

7. Influența perioadelor post partum /post abortum asupra bolii lupice

Lehuzia reprezintă o perioadă deosebit de critică pentru prognosticul evolutiv al bolii și chiar pentru prognosticul vital al pacientei respective.

Una din pacientele gravide cu LES a avut o evoluție normală a sarcinii, cu naștere necomplicată și fără exacerbarea bolii pe perioada celor 9 luni de gestație. În schimb, imediat post partum a apărut deteriorarea stării generale, cu acutizarea bolii lupice. De asemenea, cealaltă pacientă gravidă cu LES a încheiat sarcina prin avort spontan, cu evoluție rapidă spre deces prin complicațiile renale apărute.

Factorii care concură la aceste grave exacerbări ale LES în perioada post partum/post abortum sunt incerti:

- eliminarea factorilor supresori imunologici din sarcină (duc la agravarea bolii)
- scăderea nivelului de corticoizi
- influxul antigenelor fetale - formarea complex. imun.; anticorpi preexistenți; activarea sistemului imun
- activarea celulelor B policlonale
- creșterea anticorpilor antilinfatici datorată scăderii absorbției antigenilor trofoblastici.

Trebuie reținută această ipoteză a descătușării mecanismelor imunoreacțiuni ale organismului gestant prin prăbușirea suportului hormonal gravidic considerat ca imunosupresiv. Ipoteza este susținută de posibilitatea prevenirii sau limitării agravărilor din post-partum printr-o cortico-terapie parenterală intensivă pre-, retro-, și post-partum.

De asemenea se înregistrează agravarea bolii și în perioada post-abortum, atât în cazul avortului spontan cât și-n cazul avortului terapeutic probabil prin aceleași mecanisme mai sus menționate.

8. Conduita terapeutică la gravida cu boală lupică

Influențele reciproce dintre boala lupică și sarcină impun adoptarea unei veritabile tactici terapeutice. La elaborare trebuie să contribuie

atât dermatologul, internistul, obstetricianul și neonatologul.

Este de preferat un tratament cu corticoizi de-a lungul sarcinii. În cazul formei cronice acest lucru nu este obligatoriu (tratament sistemic), din contră. Tratamentul sistemic va fi administrat doar la cel mai mic semn de agravare sau transformare a bolii [5].

În cazul gravidei cu LES, dispunem de două posibilități, fie întreruperea terapeutică a sarcinii, fie instituirea tratamentului medicamentos. Întreruperea de principiu a sarcinii nu pare opțiunea cea mai fericită, exacerbarea bolii în post-abortum fiind constantă și redutabilă. Este în schimb necesară la cazurile cu LES evolutiv, cu agravare clinico-biologică a afecțiunii pe fondul terenului gravidic.

În cazurile în care sarcina se întrerupe spontan prin avort sau naștere prematură este necesară creșterea dozelor de corticoizi parenteral.

Dacă se optează pentru păstrarea produsului de concepție, este de preferat un tratament sistemic cu corticoizi de-a lungul întregii sarcini, antimalaricele și citostaticele fiind prohibite de principiu în cursul sarcinii.

Doza zilnică va fi în jur de 15-20 mg/zi Prednison sau chiar 5-10 mg/zi la cazurile stabilizate clinic și biologic [12].

Această doză trebuie mărită în travaliu și post partum la 50-100 mg/zi Prednison.

Terapia cu corticoizi își află locul și în cazul puseelor acute în postpartum, post-abortum, în formele cu complicații renale. Dozele vor fi crescute la 100-200 mg/zi Prednison sau se preferă administrare infectabilă de Dexametoză, alți corticoizi injectabili, la doze echivalente cu cele de Prednison.

Tratamentul cu salicilați trebuie restrâns pe cât posibil de teama apariției hemoragiilor digestive.

Intrat în redacție: 12 februarie 2008

Bibliografie

1. Beeson PB – Age and sex associations of 40 autoimmune diseases. In *American Journal of Medicine*. 96: 457-62, 1994.
2. Buchanann NM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Hughes GR – Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 55:486-8, 1996.
3. Cernea SS, Kihara SM, Sotto MN, Vilela MA – Lupus mastitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 29:343-6, 1993.
4. De Brandt M, Ribard P, Meyer O, Kahn MF, Grossin M, Gachot B – Lupus mastitis disclosing systemic lupus with antiphospholipid syndrome. *Annales de Medicine Interne*. 144:147-50, 1993.
5. Kelly, Harris, Ruddy-Slegge – *Textbook of Rheumatology*. Section VIII, capter 60 and 61, 1993.
6. Khamashta MA, Buchanon NM, Hughes GR – The use of hydroxychloroquine in lupus pregnancy: the British experience. *Lupus*. 5 Suppl.1:S 56, 1996.
7. Klippel JH – Systemic lupus erythematosus – Demographic, prognosis and outcome. *J. Rheum*. 48: 67-71, 1997.
8. Luca V – Diagnostic și conduită în sarcina cu risc crescut. *Ed. Medicală*, 316, 1989.
9. Meng C, Locksin M – Pregnancy in lupus. *Curr. Opin. Rheum*. 11:348-51, 1999.
10. Mok CC, Wong RWS, Lan CS – Ovarian failure and flares of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 42:1274-80, 1999.
11. Niandet T – Lupus érythémateux disséminé. Prieur A.M. *Rheumatologie pédiatrique*. Paris: *Médecine - Sciences*, Flammarion. 1999.
12. Parke A, Rithfiels NF – Systemic Lupus Erythematosus in “Diagnostic and Management of Rheumatic Diseases”, 2 nd Ed. *Katz Lippincot*. 1990.
13. Petri M, Robinson C – Oral contraceptions and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 40:797-809, 1997.
14. Schur PH – Systemic lupus erythematosus in *Rheumatology and Immunology*, 2 nd Ed. *Cohen Bennett (Eds) Grune Straton*. 1986.
15. Schur PH – *Text book of Rheumatologie* 61:1039, 1998.
16. Sim E – Drug induced immune complex disease. *Complement Inflaum*. 6:119-26, 1989.
17. Stainforth J, Goodfield MJ, Taylor PV – Pregnancy-induced chilblain lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Dermatology*. 18:449-51, 1993.