

Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου του Crohn στην εγκυμοσύνη

Ιωάννης Κ. Θανασάς

Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος του Crohn προσβάλλει συχνά γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας με αποτέλεσμα να σχετίζεται, όχι σπάνια, με προβλήματα της εγκυμοσύνης. Η διάγνωση της νόσου του Crohn στη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνήθως δεν είναι εύκολη. Τα διαγνωστικά διλήμματα που αφορούν στην ασφάλεια της χρήσης του ενδοσκοπικού ελέγχου και στη δυσχερή εκτίμηση των διάφορων αιματολογικών παραμέτρων στις έγκυες δυσκολεύουν την εργαστηριακή επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης. Παρόλα αυτά όμως, η πρόωμη αναγνώριση των συμπτωμάτων και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη νόσο και η σωστή εφαρμογή της σύγχρονης εξελιγμένης τεχνολογίας επιτρέπουν σήμερα την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση εφαρμογή των πλέον κατάλληλων σύγχρονων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Στο παρόν άρθρο με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση της νόσου του Crohn κατά την εγκυμοσύνη, αναφορικά κυρίως με τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών, η ορθή γνώση των οποίων είναι σε θέση να συμβάλλει στην κατά το μέγιστο δυνατό διασφάλιση της καλύτερης υγείας της μητέρας και του καλύτερου περιγεννητικού αποτελέσματος.

Λέξεις ευρητηρίου: ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, νόσος του Crohn, εγκυμοσύνη.

Παραπομπή

I. Θανασάς. Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου του Crohn στην εγκυμοσύνη. Επιστημονικά Χρονικά 2015;20(1):71-80

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου. Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου είναι χρόνιες διαταραχές του πεπτικού συστήματος αυτοάνοσης αιτιολογίας οι οποίες συχνά συνοδεύονται από τοπικές και συστηματικές επιπλοκές. Η εγκυμοσύνη είναι δυνατόν να επιβαρύνει τις παθήσεις αυτές, αλλά και οι παθήσεις μπορεί να επιδράσουν δυσμενώς και να επηρεάσουν την ομαλή πορεία της κύησης. Η

αλληλοεπίδραση αυτή μεταξύ της κύησης και των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου είναι κυρίως το αποτέλεσμα των ανοσολογικών μεταβολών που προκαλούνται στη διάρκεια μιας φυσιολογικά εξελισσόμενης εγκυμοσύνης και του ανοσολογικού προφίλ αυτών των παθήσεων [1].

Η νόσος του Crohn αποτελεί μια χρόνια αυτοάνοση διαταραχή του πεπτικού συστήματος στην οποία είναι δυνατόν να μεσολαβούν μεγάλα διαστήματα χωρίς συμπτώματα και χρονικές περιόδους με ενδιάμεσες κρίσεις. Η νόσος του Crohn ή

τελική ειλεΐτιδα ή κοκκιωματώδης εντερίτιδα, όπως αλλιώς ονομάζεται χαρακτηρίζεται από μία κατά τόπους κοκκιωματώδη φλεγμονώδη προσβολή του λεπτού και του παχέος εντέρου η οποία συνήθως περιλαμβάνει όλες τις στοιβάδες του εντερικού τοιχώματος. Εκτιμάται ότι στο 40% περίπου των περιπτώσεων η νόσος προσβάλλει τελικό ειλεό και παχύ έντερο (ειλεοκολίτιδα), στο 30% περίπου μόνο τον τελικό ειλεό, στο 25% περίπου μόνο το παχύ έντερο, ενώ η προσβολή του ορθού είναι σχετικά σπάνια [2].

Η νόσος του Crohn προσβάλλει κυρίως άτομα ηλικίας 10 – 40 ετών, με μεγαλύτερη επίπτωση την ηλικία μεταξύ 15 και 20 έτη. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ασθενών η πάθηση φαίνεται να είναι το ίδιο συχνή στις γυναίκες και τους άνδρες και συχνότερη στη λευκή φυλή συγκριτικά με τη μαύρη. Η νόσος του Crohn είναι πιο σπάνια από την ελκώδη κολίτιδα (10.4/100000) και εκτιμάται ότι αφορά σε 5.6 περιπτώσεις ανά 100000 του γενικού πληθυσμού [3,4]. Γενικά, υπολογίζεται ότι η επίπτωση της νόσου είναι υψηλότερη στις χώρες των ΗΠΑ και την Ευρώπη συγκριτικά με τους λαούς της Ασίας και της Αφρικής [5].

Στο παρόν άρθρο με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται η ανασκόπηση της νόσου του Crohn κατά την εγκυμοσύνη, αναφορικά με τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών, η ορθή γνώση των οποίων είναι σε θέση να συμβάλλει στην κατά το μέγιστο δυνατό διασφάλιση της καλύτερης υγείας της μητέρας και του καλύτερου περιγεννητικού αποτελέσματος.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Στις βασικές αρχές αντιμετώπισης της νόσου του Crohn περιλαμβάνονται η συστηματική παρακολούθηση της εγκύου, η συνεχής εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου, η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, η χειρουργική αντιμετώπιση για τις περιπτώσεις εκείνες που η συντηρητική θεραπεία δεν επαρκεί, καθώς και η επιλογή του καταλληλότερου χρόνου και τρόπου του τοκετού. Γενικότερα, οι ασθενείς με νόσο του Crohn στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα όταν η πάθηση είναι σε έξαρση θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά από εξειδικευμένη ομάδα γιατρών που θα πρέπει να περιλαμβάνει γαστρεντερολόγο, χειρουργό και μαιευτήρα – γυναικολόγο. Σε κάθε περίπτωση επιβάλλεται η συνεχής και εντατική παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου λόγω του αυξημένου κινδύνου που απορρέει από τις υποτροπές κυρίως της νόσου οι οποίες είναι δυνατόν να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές στο έμβρυο και το νεογνό. Η υπερηχογραφική εκτίμηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και του όγκου του αμνιακού υγρού ανά τακτά χρονικά διαστήματα, ο έλεγχος με Doppler υπερηχογραφία της ροής του αίματος στα ομφαλικά αγγεία και ο καρδιοτοκογραφικός έλεγχος ηρεμίας μετά από την 28η εβδομάδα της εγκυμοσύνης και μέχρι τον τερματισμό αυτής, αποτελούν επιτακτική ανάγκη για κάθε πάσχουσα από τη νόσο έγκυο. Η θεραπευτική διακοπή της κύησης, σε αντίθεση με ότι είχε ειπωθεί παλαιότερα, σήμερα πιστεύεται ότι δεν έχει ευνοϊκή επίδραση στην πορεία της νόσου με αποτέλεσμα να μην έχει θέση στις σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές αντιμετώπισης της νόσου του Crohn στην εγκυμοσύνη. Επίσης, πολύ σημαντικός φαίνεται να είναι ο προγραμματισμός μιας πιθανής μελλοντικής εγκυμοσύνης στις γυναίκες που πάσχουν από

τη νόσο του Crohn, με δεδομένο ότι όταν η νόσος βρίσκεται σε ύφεση μειώνεται αισθητά ο κίνδυνος υποτροπής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τη λοχεία (πίνακας 1).

1. Συστηματική παρακολούθηση της εγκύου

- αιματολογικός έλεγχος
- έλεγχος νεφρικής λειτουργίας
- έλεγχος ηπατικής λειτουργίας

2. Συνεχής εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου

- βιομετρία
- εκτίμηση του όγκου του αμνιακού υγρού
- καρδιοτοκογραφικός έλεγχος ηρεμίας

3. Συντηρητική αντιμετώπιση

- αμινοσαλικυλικά
- κορτικοστεροειδή
- ανοσοκατασταλτικά
- αντιβιοτικά φάρμακα
- βιολογικά φάρμακα

4. Χειρουργική αντιμετώπιση

- ολική κολεκτομή με ειλεοστομία
- υφολική κολεκτομή με ειλεοστομία
- πρωκτοκολεκτομή με ειλεοστομία
- ταυτόχρονη καισαρική τομή

5. Επιλογή του καταλληλότερου χρόνου τοκετού

6. Επιλογή του καταλληλότερου τρόπου τοκετού

7. Προγραμματισμός μελλοντικής κύησης

Πίνακας 1. Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου του Crohn στην εγκυμοσύνη.

Γενικά, η θεραπεία της νόσου του Crohn στη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να ακολουθεί τις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες με τη θεραπεία σε μη έγκυες ασθενείς, καθόσον η διατήρηση της νόσου σε ανενεργό φάση ευνοεί την ομαλή έκβαση της κύησης. Η αντιμετώπιση πιθανής έξαρσης της νόσου

στην εγκυμοσύνη είναι κυρίως φαρμακευτική. Σήμερα υπάρχουν αρκετές κατηγορίες διαθέσιμων φαρμάκων, όπως είναι τα αμινοσαλικυλικά, τα κορτικοστεροειδή, τα ανοσοκατασταλτικά, τα αντιβιοτικά και τα βιολογικά φάρμακα που έχουν θέση στη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου του Crohn, όπως φαίνεται και στον πίνακα 1. Σχετικά με την ασφάλεια της χορήγησης αυτών των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη ακολουθείται η ταξινόμηση σε κατηγορίες, όπως αυτές ορίστηκαν από το United States Food and Drug Administration (FDA) (Reproduced with permission from: Lacy CF, Armstrong LL, Goldam MP, Lance LL, Lexi - Comp Drug Information Handbook, 20th Edition, Hudson, OH: Lexi - Comp, 2011), όπως φαίνεται και στον πίνακα 2.

Από τα γλυκοκορτικοειδή, η πρεδνιζόνη και η πρεδνιζολόνη (κατηγορία Β) διέρχονται σε ιδιαίτερα χαμηλό ποσοστό τον πλακούντα και εμφανίζονται στην εμβρυική κυκλοφορία σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Ο Carmichael και οι συνεργάτες του σε παλαιότερη μελέτη τους που περιελάμβανε 1092 νεογνά με συγγενείς ανωμαλίες από τα χείλη και την υπερώα του στόματος, το νευρικό σωλήνα και τα άκρα διαπίστωσαν αύξηση του κινδύνου των ανωμαλιών από τα χείλη και την υπερώα του στόματος στα νεογνά εκείνων των μητέρων οι οποίες έλαβαν γλυκοκορτικοειδή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και κυρίως στο πρώτο τρίμηνο [6]. Παρόμοια, ο Park - Wyllie και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα των μελετών τους έδειξαν ότι τα νεογνά εκείνων των γυναικών που έλαβαν γλυκοκορτικοειδή στη διάρκεια της εγκυμοσύνης εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο ανωμαλιών της υπερώας του στόματος [7]. Ωστόσο σε μια μεγάλη πρόσφατη μελέτη που περιελάμβανε 51873 κύσεις δεν

Κατηγορία Α	Ελεγχόμενες μελέτες δεν έδειξαν κίνδυνο. Ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους απέτυχαν να δείξουν κίνδυνο για το έμβρυο στο πρώτο τρίμηνο χωρίς να υπάρχει ένδειξη κινδύνου στο τελευταίο τρίμηνο. Δε φαίνεται να υπάρχει βλάβη για το έμβρυο.
Κατηγορία Β	Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους δεν έδειξαν κίνδυνο. Μελέτες σε ζώα που κυοφορούσαν δεν έδειξαν κίνδυνο για το έμβρυο, αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους, ενώ μελέτες σε ζώα που κυοφορούσαν έδειξαν μια παρενέργεια που δεν επιβεβαιώθηκε σε ελεγχόμενες μελέτες σε γυναίκες στο πρώτο τρίμηνο χωρίς να υπάρχει ένδειξη κινδύνου τα τελευταία τρίμηνα.
Κατηγορία C	Δεν είναι δυνατόν να αποκλεισθεί ο κίνδυνος. Μελέτες σε ζώα που κυοφορούσαν δεν έδειξαν παρενέργεια στο έμβρυο, αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε γυναίκες ή μελέτες σε γυναίκες και ζώα. Τα φάρμακα πρέπει να χορηγούνται μόνο αν τα δυνητικά οφέλη δικαιολογούν το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.
Κατηγορία D	Υπάρχει ένδειξη κινδύνου. Υπάρχει ένδειξη κινδύνου για το έμβρυο στον άνθρωπο, αλλά τα οφέλη από τη χρήση του φαρμάκου για την έγκυο κάνει πιθανόν τη χορήγηση αποδεκτή παρά τον κίνδυνο.
Κατηγορία Χ	Αντενδείκνυται στη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έδειξαν ανωμαλίες εμβρύου ή υπάρχει ένδειξη κινδύνου για το έμβρυο από την εμπειρία στον άνθρωπο ή αμφότερα τα παραπάνω και ο κίνδυνος από τη χρήση του φαρμάκου στην κύηση σε εγκύους εμφανώς υπερβαίνει κάθε δυνατό όφελος. Το φάρμακο Αντενδείκνυται στις γυναίκες που είναι ή πρόκειται να μείνουν έγκυες.

Πίνακας 2. Κατηγοριοποίηση των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη σύμφωνα με το United States Food and Drug Administration (FDA).

αναδείχθηκαν τα ίδια αποτελέσματα όσον αφορά τον κίνδυνο στοματοπροσωπικών ανωμαλιών στα νεογνά των μητέρων που έλαβαν κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [8].

Η χορήγηση αμινοσαλικυλικών φαρμάκων (κατηγορία C) στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο πρώιμης σύγκλεισης του βοταλείου πόρου. Πρόσφατα, ο Koren και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι συνοδεύεται από σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό πρώιμης σύγκλεισης του βοταλείου πόρου, ιδιαίτερα όταν η χορήγηση των φαρμάκων αφορά μετά την 32η εβδομάδα της κύησης, συνοδευόμενη με σύγχρονη ελάττωση του αμνιακού υγρού [9].

Στα φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση της νόσου του Crohn κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός από την

κορτιζόλη και τα αμινοσαλικυλικά ανήκει και η σουλφασαλαζίνη. Απαραίτητη κρίνεται η συγχορήγηση φυλλικού οξέος (2mg/ημέρα), καθώς η χορήγηση σουλφασαλαζίνης εμπλέκεται με την απορρόφηση του φυλλικού οξέος. Η σουλφασαλαζίνη (κατηγορία B) η οποία μπορεί να χορηγηθεί τόσο στην ενεργό φάση, όσο και για θεραπεία συντήρησης θεωρείται ασφαλής στην κύηση και τη λοχεία [10]. Το μόριο της σουλφασαλαζίνης και του μεταβολίτη της, της σουλφαπιριδίνης διέρχονται τον πλακούντα και εισέρχονται στην εμβρυική κυκλοφορία χωρίς να προκαλούν σε σημαντικό βαθμό διαταραχές στον μεταβολισμό της χολερυθρίνης, αλλά ούτε φαίνεται να αυξάνουν ιδιαίτερα τον κίνδυνο επιπλοκών της κύησης και εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στο νεογνό. Παρόλα αυτά όμως, πρόσφατα το 2008 οι Brar και Einarson σε ασθενείς με φλεγμονώδη εντεροπάθεια συσχέτισαν τη χορήγηση της

σουλφασαλαζίνης με αυξημένο κίνδυνο γέννησης νεογνών με χαμηλό βάρος και μείζονες συγγενείς ανωμαλίες [11].

Στις περιπτώσεις εκείνες που η νόσος δεν ανταποκρίνεται στην θεραπευτική αγωγή με τις μέγιστες δόσεις αμινοσαλικυλικών και κορτικοστεροειδών θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη το ενδεχόμενο χορήγησης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη), με όλους τους πιθανούς κινδύνους τερατογένεσης, ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης του εμβρύου και άλλων επιπλοκών από το νεογνό που ενδέχεται να εγκυμονεί η χρήση τους στις έγκυες. Η κυκλοσπορίνη θεωρείται κατηγορία C φάρμακο στην κατάταξη της FDA. Σε μελέτες σε πειραματόζωα διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση κυκλοσπορίνης δε φαίνεται να συνοδεύεται από διαταραχές στην ανάπτυξη του κηήματος. Στον άνθρωπο κατά πόσο η κυκλοσπορίνη διέρχεται από τον πλακούντα και επηρεάζει την ανάπτυξη του κηήματος τα συμπεράσματα των μελετών αποκλίνουν σημαντικά μεταξύ τους. Πιο συγκεκριμένα, ο Reindl και οι συνεργάτες του αναφέρουν δύο ασθενείς με φλεγμονώδη εντεροπάθεια οι οποίες στη διάρκεια της εγκυμοσύνης έλαβαν κυκλοσπορίνη και γέννησαν υγιή νεογνά [12]. Παρόμοια, ο Branche και οι συνεργάτες του σε οκτώ ασθενείς με ανθεκτική στα γλυκοκορτικοειδή φλεγμονώδη εντεροπάθεια η χορήγηση στη διάρκεια της κύησης κυκλοσπορίνης οδήγησε στον έλεγχο της νόσου και στη γέννηση υγιών παιδιών [13]. Αντίθετα, ο Cornish και οι συνεργάτες του σε μετανάλυσή τους σε ασθενείς με φλεγμονώδη εντεροπάθεια που έλαβαν το φάρμακο στη διάρκεια της εγκυμοσύνης αναφέρουν διπλάσιο κίνδυνο πρόωρων τοκετών συγκριτικά με τις γυναίκες μάρτυρες που δεν τέθηκαν υπό αγωγή με κυκλοσπορίνη [14].

Η αζαθειοπρίνη θεωρείται κατηγορία D φάρμακο στην κατάταξη της FDA. Η αζαθειοπρίνη μεταβολίζεται στον πλακούντα στον ανενεργό μεταβολίτη της, το θειουρικό οξύ παρά στον ενεργό μεταβολίτη της, την 6 - μερκαπτοπουρίνη, οπότε εμφανίζεται στην εμβρυική κυκλοφορία με τη μορφή του ανενεργού της μεταβολίτη [15]. Σε πρόσφατες μελέτες γυναικών με φλεγμονώδεις εντεροπάθειες διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση της αζαθειοπρίνης δεν φαίνεται να σχετίζεται με σοβαρές επιπλοκές της εγκυμοσύνης ή μείζονες συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου. Πιο συγκεκριμένα, ο Langagergaard και οι συνεργάτες του μελετώντας 64 κύησεις γυναικών που έλαβαν αζαθειοπρίνη στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου ή έπαιρναν το φάρμακο μέχρι δύο μήνες πριν τη σύλληψη και σε 65 κύησεις γυναικών που συνέχισαν τη λήψη του φαρμάκου σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο αυτόματων αποβολών, χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών ή συγγενών ανωμαλιών του εμβρύου [16].

Η μεθοτρεξάτη θεωρείται κατηγορία D φάρμακο στην κατάταξη της FDA. Παλαιότερες και νεότερες μελέτες σε πειραματόζωα και τον άνθρωπο έδειξαν ότι η χορήγηση μεθοτρεξάτης συνοδεύεται από επιπλοκές της κύησης και σοβαρές ανωμαλίες του εμβρύου, όπως είναι ανωμαλίες από τον σκελετό, ανωμαλίες από την υπερώα του στόματος, υδροκεφαλία, μηνιγγομυελοπάθεια, ανεγκεφαλία και άλλες. Πιο συγκεκριμένα, ο Gao και οι συνεργάτες του σε 101 κύησεις μητέρων που έπαιρναν μεθοτρεξάτη διαπίστωσαν σε 20 κύησεις αυτόματη αποβολή και σε 18 κύησεις προκλητές αποβολές [17]. Παρόμοια, ο Martinez και οι συνεργάτες του σε μια πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μελετώντας 101 έγκυες που έπαιρναν

μεθοτρεξάτη διαπίστωσαν 18% προκλητές αποβολές, 23% αυτόματες αποβολές και στο 5% των περιπτώσεων διαπίστωσαν ελάσσονες συγγενείς ανωμαλίες των νεογνών [18].

Τέλος, τα αντιβιοτικά και τα βιολογικά φάρμακα συμπεριλαμβάνονται στη σύγχρονη συντηρητική θεραπευτική προσέγγιση της νόσου του Crohn στην εγκυμοσύνη. Τα αντιβιοτικά τα οποία είναι δυνατόν συχνά να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δε φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο τερατογένεσης στον άνθρωπο. Παρόλα αυτά όμως, η μετρονιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη καλό θα ήταν να αποφεύγονται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης σύμφωνα με τις οδηγίες της ECCO [19]. Επίσης, η ινφλιξιμάμπη, μονοκλωνικό αντίσωμα που στρέφεται κατά της δράσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων - α (TNF - α: Tumor Necrosis Factor - α) θεωρείται κατηγορία Β φάρμακο στην κατάταξη της FDA και αποτελεί τον συχνότερα χρησιμοποιούμενο βιολογικό παράγοντα στην αντιμετώπιση της νόσου του Crohn κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η χρήση της ινφλιξιμάμπης (infliximab), αν και γενικά θεωρείται ασφαλές φάρμακο στην κύηση με καλά θεραπευτικά αποτελέσματα [20,21,22], εκτιμάται ότι ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της κύησης και συγγενών διαμαρτιών στο έμβρυο [23]. Πιο συγκεκριμένα, ο Katz και οι συνεργάτες του μελετώντας 96 κύσεις μητέρων από τις οποίες το 7% έλαβαν infliximab μέχρι την έναρξη της κύησης, το 26% των περιπτώσεων το τελευταίο τρίμηνο από τη σύλληψη και το 60% και/ή στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης διαπίστωσαν πρόωρο τοκετό στο 19% των περιπτώσεων, ενώ στο 15% των εγκύων διαπιστώθηκε αυτόματη αποβολή. Σε δύο νεογνά διαπιστώθηκαν μείζονες συγγενείς ανωμαλίες [24]. Παρόμοια κρίνεται

η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του adalimumab, βιολογικός παράγοντας που χρησιμοποιείται εξίσου συχνά με το infliximab στην αντιμετώπιση της νόσου του Crohn. [25,26]. Επιπλέον, με πρόσφατη μελέτη (PIANO) αναδεικνύεται η σχετική ασφάλεια των βιολογικών παραγόντων κατά την κύηση [27]. Τέλος, κρίνεται αναγκαία η χορήγηση προφυλακτικής αγωγής με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη σε γυναίκες με έξαρση νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς τόσο η ενεργός νόσος, όσο και η ίδια η κύηση αποτελούν καταστάσεις υψηλού κινδύνου για θρομβώσεις [28,29].

Η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου του Crohn, αν και σπάνια απαιτείται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ωστόσο όμως καλό είναι να αποφεύγεται λόγω του υψηλού ποσοστού εμβρυικής απώλειας που συνοδεύει αυτές τις χειρουργικές επεμβάσεις. Για τις περιπτώσεις εκείνες που η χειρουργική αντιμετώπιση κρίνεται απαραίτητη την εγχείρηση εκλογής, όπως και στις μη έγκυες γυναίκες, αποτελεί η ολική ή υφολική κολεκτομή με ειλεοστομία. Αν η αιμορραγία συνεχίζεται τότε συστήνεται η εκτέλεση πρωκτοκολεκτομής με μόνιμη ειλεοστομία. Στην περίπτωση που η έγκυος διανεί τον τελευταίο μήνα της εγκυμοσύνης, τότε η κολεκτομή είναι δυνατόν να συνδυασθεί με ταυτόχρονη καισαρική τομή [30].

ΧΡΟΝΟΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΤΟΚΕΤΟΥ

Η καταλληλότερη επιλογή του χρόνου και του τρόπου αποπεράτωσης του τοκετού εξαρτάται κυρίως από την παρουσία ή όχι επιπλοκών της νόσου. Σε περίπτωση ενδομήτριας ασφυξίας του εμβρύου επιβάλλεται η άμεση πρόκληση τοκετού με όλες τις πιθανές σοβαρές συνέπειες που είναι δυνατόν να συνεπάγεται η προωρότητα. Σε

ασυμπτωματικές μορφές της νόσου και όταν δεν υπάρχουν σημεία εμβρυϊκής δυσχέρειας ο τοκετός προτιμάται κατά το δυνατόν στο τέρμα της κύησης. Η επιλογή του καταλληλότερου τρόπου του τοκετού έχει αποτελέσει αντικείμενο έντονης αντιπαράθεσης και διχογνωμίας στη σύγχρονη καθημερινή μαιευτική κλινική πράξη. Σύμφωνα με πολλούς ερευνητές οι γυναίκες αυτές μπορούν να γεννήσουν φυσιολογικά, ενώ άλλοι προτείνουν προγραμματισμένη καισαρική τομή. Οι περισσότεροι πάντως συμφωνούν ότι σε ασθενείς με ενεργό περιπρωκτική νόσο καλό είναι να προτιμάται η καισαρική τομή λόγω του κινδύνου δημιουργίας ορθοκολπικών συριγγίων που ενέχει η διενέργεια φυσιολογικού τοκετού [31].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η νόσος του Crohn είναι μία χρόνια αυτοάνοση διαταραχή του πεπτικού συστήματος που προσβάλλει κυρίως νεαρά άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας. Η κατανόηση της σχέσης της νόσου του Crohn με την εγκυμοσύνη μέχρι σήμερα δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Η εξαγωγή ασφαλών

συμπερασμάτων που αφορούν στις συνέπειες της νόσου κατά την εξέλιξη της κύησης παραμένει δύσκολη. Σε αρκετές περιπτώσεις η εκτίμηση του ισοζυγίου οφέλους της υγείας της μητέρας και της ασφάλειας σχετικά με τη γέννηση υγιούς παιδιού είναι ιδιαίτερα δύσκολη, δημιουργώντας ταυτόχρονα δύσκολα ηθικά, νομικά και θεραπευτικά προβλήματα. Η επίδραση της νόσου του Crohn στην εγκυμοσύνη και τη λοχεία αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα το οποίο θα πρέπει να απασχολεί τόσο τις ίδιες τις έγκυες, όσο και τους θεράποντες ιατρούς. Η πλειονότητα των φαρμάκων που απαιτούνται για τη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου στην εγκυμοσύνη θεωρούνται χαμηλού κινδύνου για την υγεία του εμβρύου, αλλά ο κίνδυνος μαιευτικών επιπλοκών παραμένει σχετικά υψηλός. Η επιτυχής έκβαση της κύησης προϋποθέτει τη διατήρηση της νόσου του Crohn σε κατάσταση ύφεσης και απαιτεί την ύπαρξη εξειδικευμένης ιατρικής ομάδας αποτελούμενη από γαστρεντερολόγο, χειρουργό και μαιευτήρα - γυναικολόγο σε στενή συνεργασία, προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή παρακολούθηση αυτών των ασθενών και να διασφαλισθεί κατά το μέγιστο δυνατό το καλύτερο περιγεννητικό αποτέλεσμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gutkowski K, Hrtled M. Inflammatory bowel diseases in pregnancy. *Ginecol Pol* 2009; 80: 379 – 382.
2. McQuaid K. Inflammatory bowel disease. In: *Current Medical Diagnosis and Treatment*. Edited by: Tierney L, McPhee S, Papadakis M. Lange Medical Books 44th Edition, McGraw – Hill, 2005: 602 – 612.
3. Binder V. Epidemiology of IBD during the twentieth century: integrated view. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 463 – 479.
4. Loffus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504 – 1517.

5. On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Johns Hopkins University, 2005.
6. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999; 86: 242 - 244.
7. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta - analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385 - 392.
8. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011; 183: 796 - 804.
9. Koren G, Florescu A, Costei AM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a Meta - analysis. *Am J Pharmacother* 2006; 40: 824 - 829.
10. Weiner C, Buhimschi C. *Drugs for pregnant and lactating women*. Churchill Livingstone, Philadelphia PA, 2004.
11. Brar H, Einarson A. Effects and treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Can Fam Physician* 2008; 54: 981 - 983.
12. Riendl W, Schmid RM, Huther W. Cyclosporine A treatment of steroid - refractory ulcerative colitis during pregnancy: report of two cases. *Gut* 2007; 56: 1019.
13. Branche J, Cortot A, Bourreille A, et al. Cyclosporine treatment of steroid - refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Imflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1044 - 1048.
14. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A Meta - analysis of the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830 - 837.
15. Saarikoski S, Seppala M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 1100 - 1106.
16. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, et al. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: A Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 73 - 81.
17. Gao Y, Zhao M. Drug - induced antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Nefrology* 2009; 14: 33 - 41.
18. Martinez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 678 - 684.
19. Morency AM, Bujold E. The effect of second - trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 35 - 44.

20. Wilhelm SM, McKenney KA, Rivait KN, et al. A review of infliximad use in ulcerative colitis. *Clin Ther* 2008; 30: 223 – 230.
21. Chakravarty EF, Sanchez – Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003; 30: 241 – 246.
22. Burt MJ, Frizelle FA, Barbezat GO. Pregnancy and exposure to infliximab (anti – tumor necrosis factor – alpha monoclonal antibody). *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 465 – 466.
23. Angelucci E, Cocco A, Viscido A, et al. Safe use of infliximab for the treatment of fistulizing Crohn’s disease during pregnancy within 3 months of conception. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 435 – 436.
24. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn’s disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385 – 2392.
25. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23; (1):CD006893. doi: 10.1002/14651858.CD006893.
26. Cozijnsen M, Duif V, Kokke F, et al; Dutch PIBD Working Group Kids with Crohn and Colitis Adalimumab therapy in children with Crohn disease previously treated with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(2): 205 – 210.
27. Mahadevan U, Martin C, Sandler RS, et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with ibid exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2012; 142: S149.
28. Bröms G, Granath F, Linder M, et al. Complications from inflammatory bowel disease during pregnancy and delivery. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10:1246 – 1252.
29. Magro F, Soares JB, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 4857 – 4872.
30. Hag AI, Sahai A, Hallwoth S, et al. Synchronous colectomy and caesarean section for fulminate ulcerative colitis: case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 465 – 469.
31. Ferguson C, Mahsud – Dornan S, Patterson RN. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *BMJ* 2008; 337: a42

Modern therapeutic approach to Crohn's disease during pregnancy

Ioannis K. Thanasas

Department of Obstetrics & Gynecology of General Hospital of Trikala, Greece

ABSTRACT

Crohn's disease mainly affecting young women at a reproductive age is associated with problems in pregnancy. The diagnosis of Crohn's disease in pregnancy is usually not easy. The diagnostic dilemmas concerning the safety of using endoscopic control and the difficulty of various hematological parameters in pregnancy make it difficult for laboratory confirmation of clinical diagnosis. Yet, early recognition of symptoms and risk factors associated with these conditions and correct application of modern technology now allow early diagnosis and prompt implementation of the most appropriate current treatment options available. In this report, after systematically quoting and elaborating on contemporary bibliographic reports, a short review of Crohn's disease during pregnancy is given. The report refers mainly to the basic principles of treating such pregnant women. The proper knowledge of these principles can help as much as possible to ensure better health of mothers and better perinatal outcome.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, pregnancy

Citation

I. Thanasas. Modern therapeutic approach to Crohn's disease during pregnancy. Scientific Chronicles 2015;20(1): 71-80