



# Terhesség reumatológiai betegségekben – immunológiai vonatkozások



Kovács László

SZTE Reumatológiai és Immunológiai  
Klinika

Szeged, 2018. november 7.



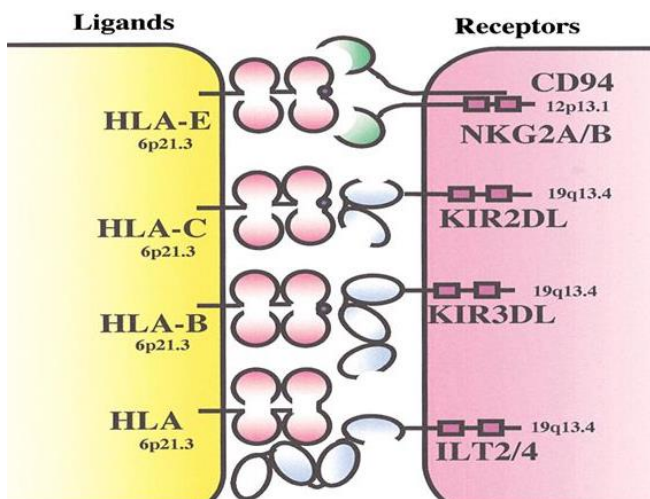
Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar



# Terhesség és immunrendszer

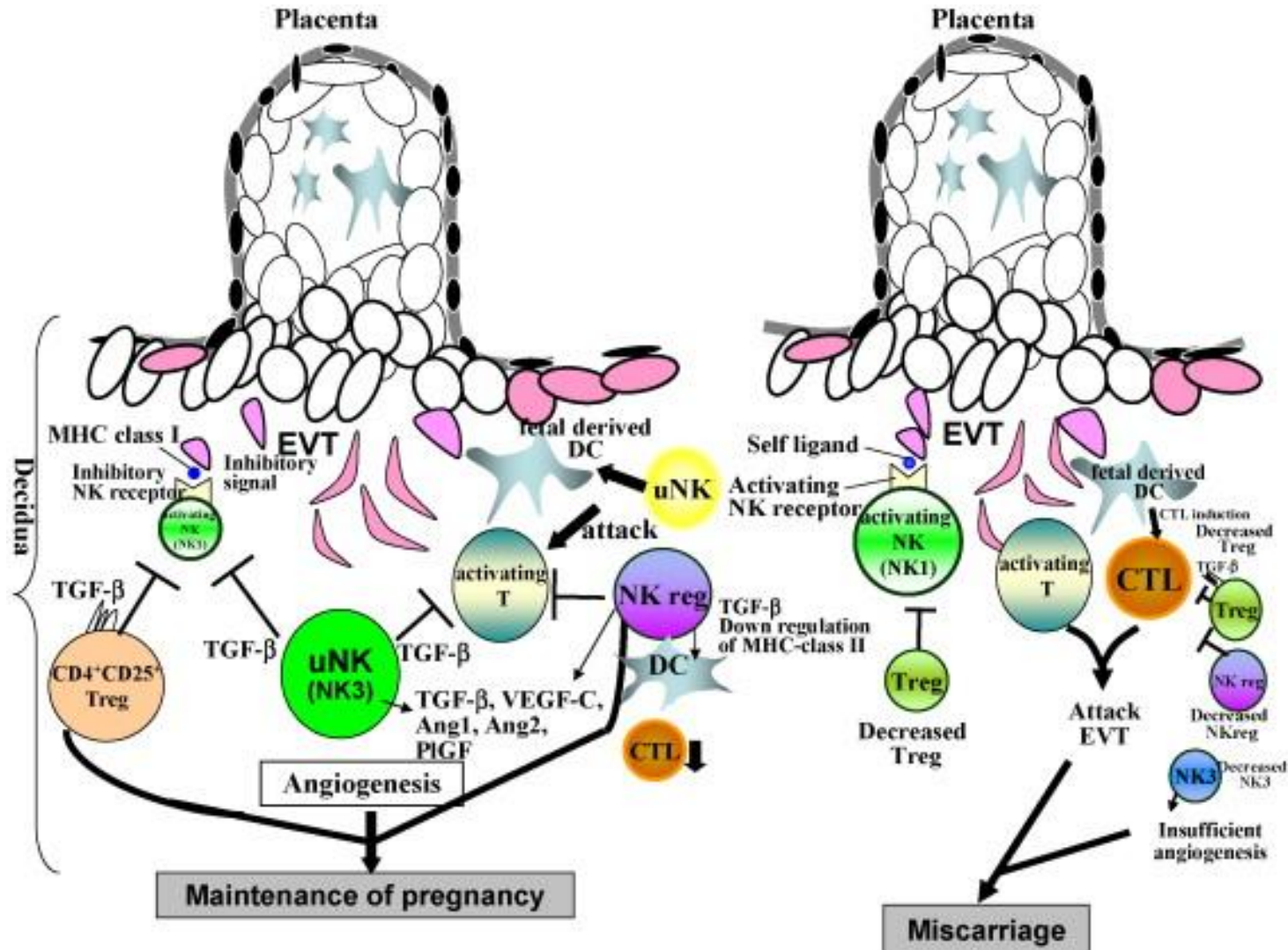
- A magzat egy „semiallograft”
- Terhesség fennmaradása: immuntolerancia
- Mechanizmusai:
  - I. Magzati HLA-A, -B és -D nem expresszálódik a trophoblast felszínén
    - Csak HLA-C expresszálódik, aminek a legkevesebb szerepe van a rejekcióban
    - Ha nagy a magzati-anyai eltérés (mismatch) – több Treg a decíduában
    - HLA-E, -F és -G: nem-polimorf fehérjék – NK-sejtek ismerik fel a KIR (killer immunglobulin-like receptor) révén
    - NK sejtek: I. és II. osztályú, polymorph HLA molekulák gátolják őket – „missing self” esetén „ölnek”
    - Vannak aktivátor és szuppresszív KIR-altípusok. Ezek aránya és a magzati HLA (C)-status hatással van a terhesség fennmaradására,



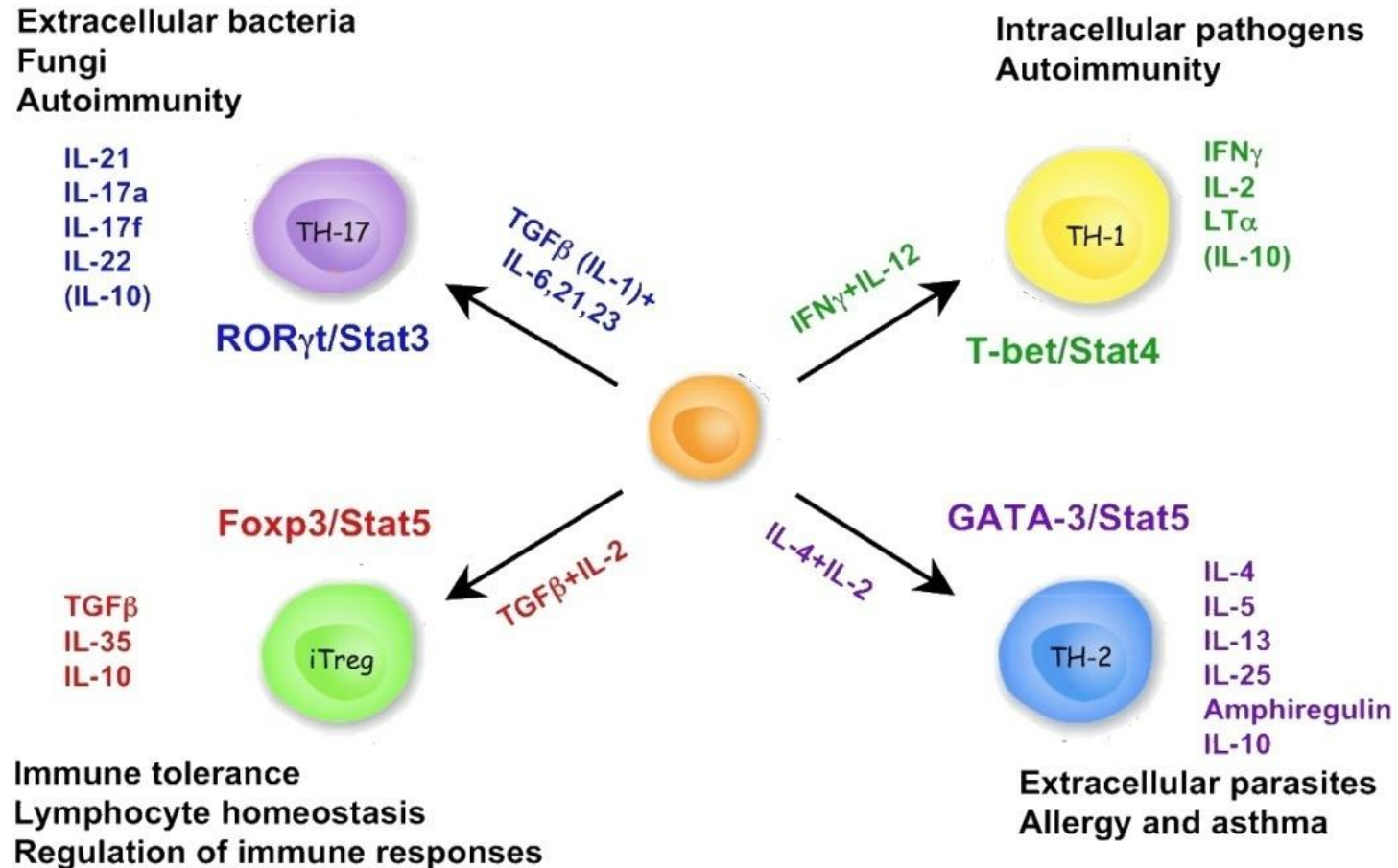
# A méh immunsejtjei terhesség során

- Uterinalis NK-sejtek (uNK)
  - Nem hasonlít a vér NK sejtjeihez
  - A decidua fehérvérsejtjeinek kb. 70%-a
  - Progészteronfüggő a proliferációja, funkciója
  - Alig cytotoxikus, inkább angiogén, mátrix-metalloproteinázt és immunregulátor citokineket termel – a trophoblast inváziójának szabályozója
- Macrophagok
  - Kb. 20%. M2 (immunregulátor) fenotípus dominál
  - TGF- $\beta$ -t termel – uNK sejt cytotoxicitásának gátlása
  - MMP-t, VEGF-t termel – „helyet csinál” a spirális artériáknak
  - Apoptotikus termékeket fagocitál
- T-sejtek
  - CD8 cytotoxikus sejtek – trophoblast invazivitását fokozzák
  - CD4 – főleg Treg sejtek – toleranciát fokozzák
- Dendritikus sejtek
  - Th2 irányú T-sejt differenciálódást segítik elő

# Immunsejtek és terhesség



# Naiv T-sejtek differenciálódásának útjai antigéninger után





# Terhesség és immunrendszer

- II. Th alcsoportok eltolódása
  - Th2 > Th1, elsősorban a méhnyálkahártyában, de szisztémásan is. IL4, IL10, IL13 termelés
  - Okozói: progeszteron, ösztrogén, PGD2...
  - Trophoblast, amnionsejtek, deciduális macrophagok, Th2 és Treg sejtek: IL10-et termelnek.
  - A Th2 sejtek extravasatióját elősegítő CRTH2 receptort kevésbé expresszáló egyének spontán vetélésre hajlamosak
  - Szülés megindulása előtt a Th1 citokinek upregulálódnak a méhben és szisztémásan is

# Th2 irányú eltolódás következményei

- Bizonyos fertőzések gyakoribbak lesznek
  - Influenza (H1N1) – 7x több hospitalizáció, 2x nagyobb halálozás
  - CMV – magzati malformációk
  - VZV – súlyosabb, pneumonia is gyakoribb
  - Listeria monocytogenes – 20x gyakoribb
  - Toxoplasma gondii – 2x gyakoribb, malformatio
- Autoimmun betegségek
  - SLE, dermatomyositis, ANCA-vasculitis, scleroderma, Hashimoto thyreoiditis, sclerosis multiplex – romlik
  - RA, JIA, arthritis psoriatica – javul
  - Allergia (rhinitis, asthma) - romlik

<b>Antifoszfolipid szindróma diagnosztikus kritériumai – 2006-os Sydney kritériumok (min. 1 klinikai és 1 laboratóriumi kritériumnak teljesülnie kell)</b>	
<i>Klinikai tünet</i>	<i>Laboratóriumi eltérés</i>
Egy vagy több, klinikai tünetet okozó artériás, vénás vagy kísér-thrombosis bármely szövetben vagy szervben	Lupus anticoaguláns (LAC) pozitivitás legalább két alkalommal, a két mérés között legalább 12 hét különbséggel
Morfológiailag normális magzat elhalása legalább egy alkalommal a 10. terhességi hét után	Anticardiolipin (aCL) antitest, IgG és/vagy IgM izotípusú, közepes vagy magas titerű (pl. >40 GPL vagy MPL) pozitivitása legalább két alkalommal, minimum 12 héttel a két mérés között
Morfológiailag normális magzati koraszülés a 34. terhességi hét előtt, legalább egy alkalommal, eclampsia vagy súlyos preeclampsia, vagy kimutatott placentaris keringési elégtelenség következtében	Anti-béta2-glycoprotein-I antitest, IgG és/vagy IgM izotípusú (>99 percentilis titerű) pozitivitása, legalább két alkalommal, minimum 12 héttel a két mérés között
Három vagy több, egymást követő, ismeretlen okú spontán vetélés a 10. terhességi előtt, amennyiben anyai anatómiai vagy hormonális, illetve apai vagy anyai kromoszoma rendellenességek kizárhatók	

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Hemost 2006;4:295-306.

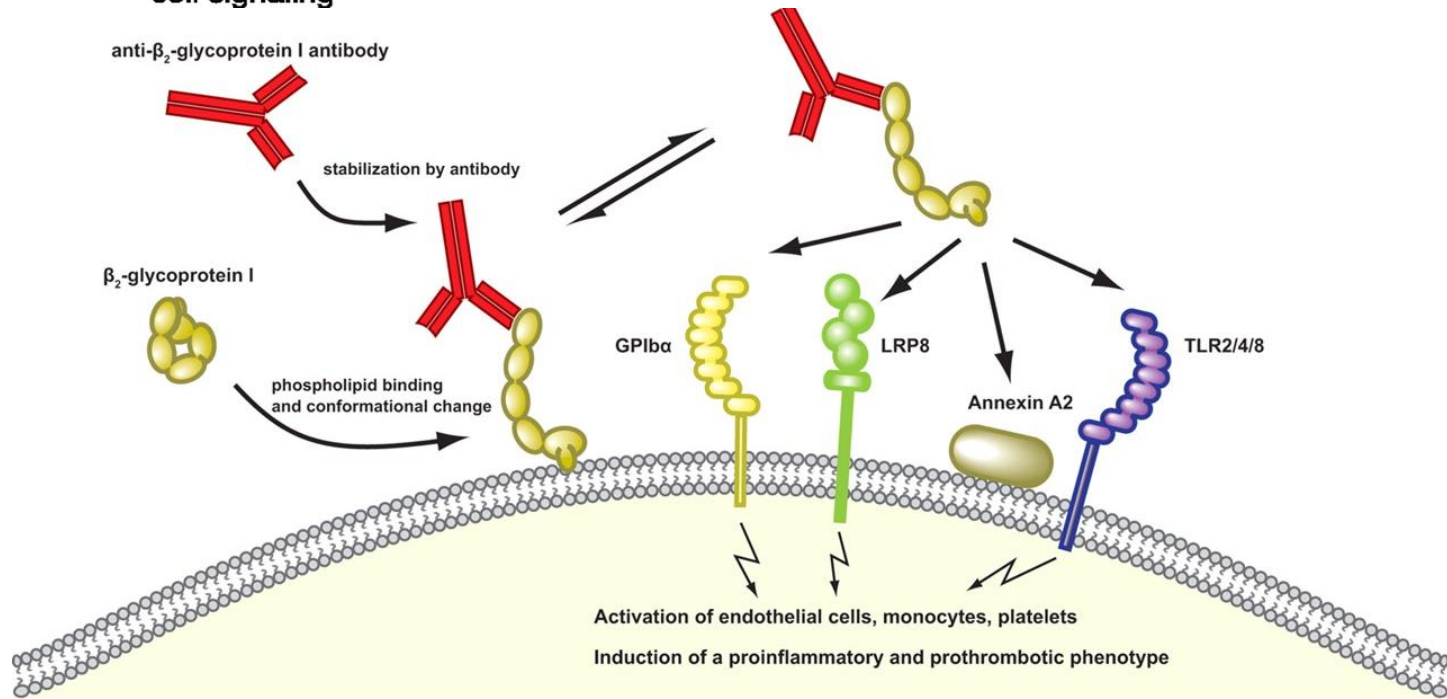
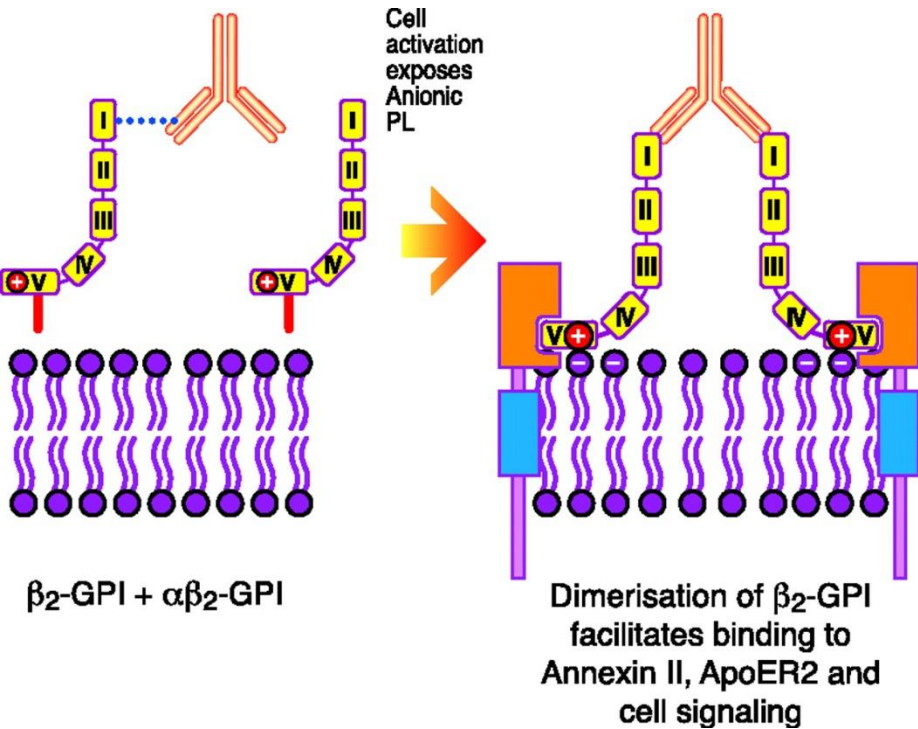


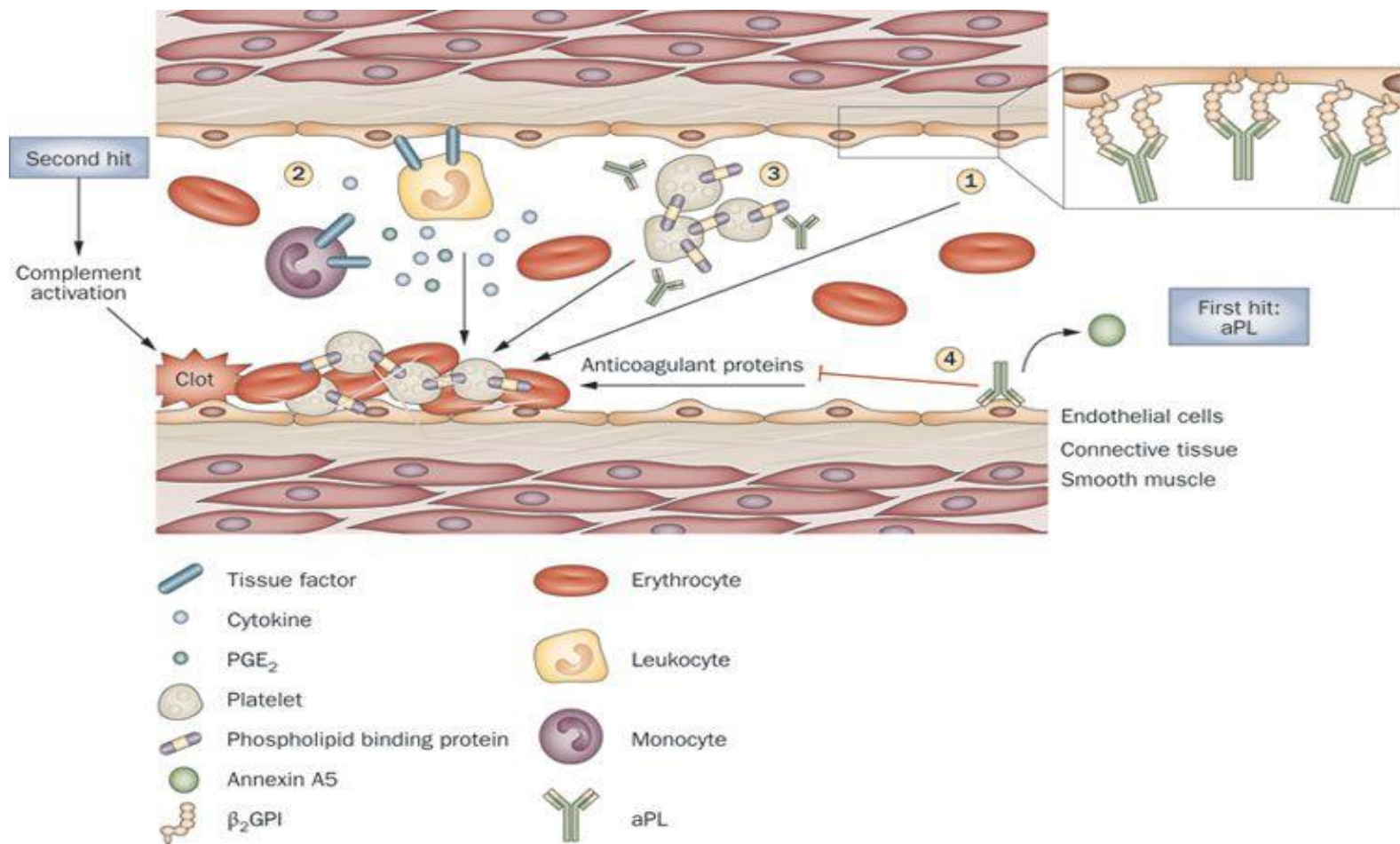
# Antifoszfolipid-mechanizmusú, de nem macrovascularis thrombotikus eltérések

- Központi idegrendszeri lupusban
  - Myelitis transversa
  - Epilepsia
  - Cognitív zavar
- Libman-Sacks endocarditis
- Aorta stenosis
- Livedo reticularis, súlyos Raynaud, ujjvasculitis, lupus pernio, gangraena, bőrfekély
- Migrén (?)
- Akcelerált atherosclerosis
- Thrombocytopenia egyes esetei
- Katasztrófa antifoszfolipid szindróma

# Anti- $\beta_2$ -GPI antitestek

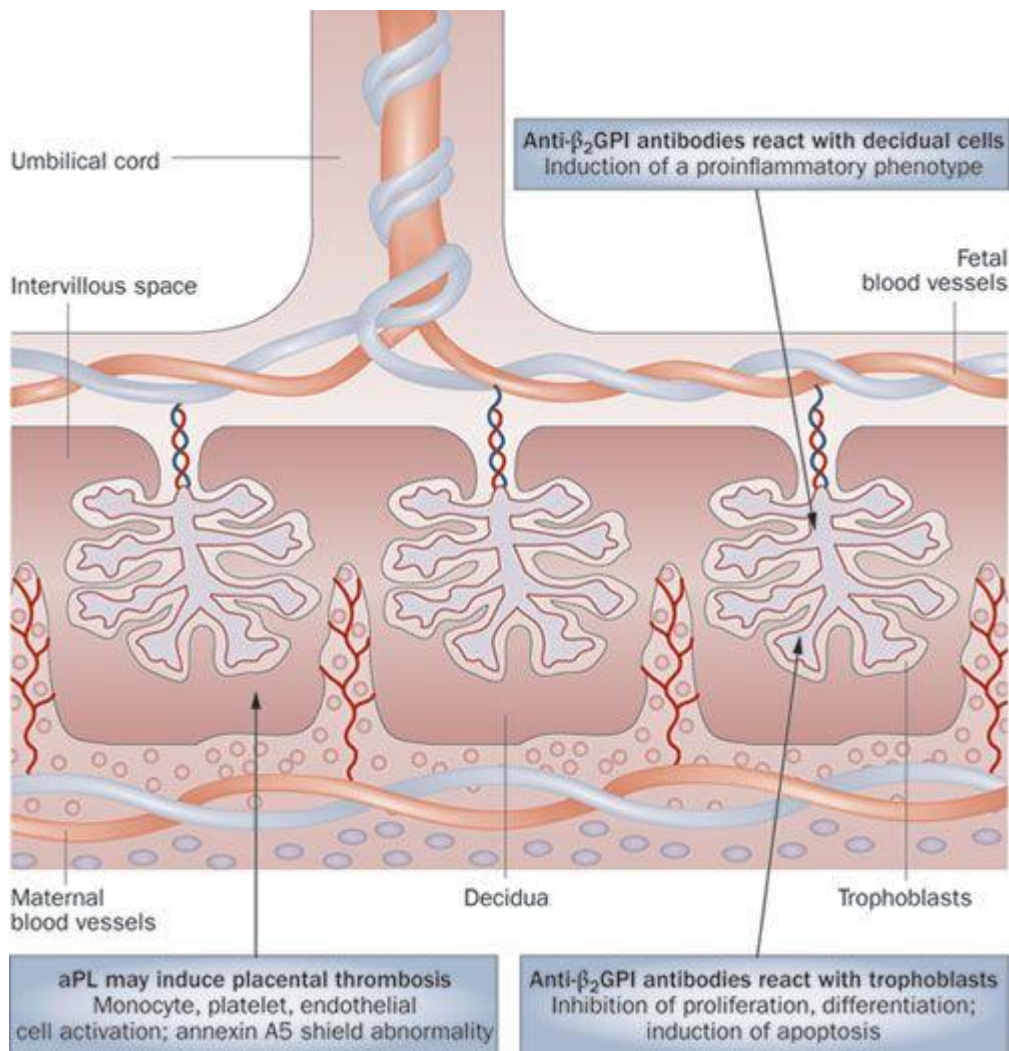
Natív (cirkuláris)  $\beta_2$ -GPI – foszfolipid réteghez kapcsolódva (pl. cardiolipin) „rejtett” epitópok szabaddá válnak  
 Anti-  $\beta_2$ -GPI kapcsolódni képes  
 Sejt felszínen maradván keresztül kereszt-kötések révén aktiválja a sejtet (endothel, thrombocytá)  
 Vagy immunkomplex formában: további sejteket aktivál





- (1) Endothelsejt-aktiváció – sejt felszíni  $\beta_2$ GPI –anti- $\beta_2$ GPI kapcsolódás proinflammatorikus és procoaguláns fenotípust ad az endothelsejteknek
- (2) Az aPL upregulálja a szöveti faktor (TF) expresszióját az endothelsejtek és keringő monocyták felszínén
- (3) Ezáltal a leukocyták és utána a thrombocyták endothelhez rögzülését segítik elő, valamint cytokinek és PGE<sub>2</sub> szintézisét indukálják
- (4) Az aPL antitestek foszfolipid-kötő fehérjéket ismernek fel a thrombocyták felszínén – fokozza a TCT aggregációt
- (5) Az aPL antitestek alvadási és fibrinolitikus faktorokkal reagálnak – protein C-rezisztencia – Annexin-V (egy természetes antikoaguláns) funkcióját gátolja.
- (6) „First hit” – aPL antitestek. „Second hit”: infekció, trauma, műtét, stb. Complement aktiváció is elengedhetetlen – heparin egyik hatásmechanizmusa – anti-C5a mint potenciális gyógyszer

# Szülészeti APS mechanizmusai



1. Placentaris thrombosis – csak előrehaladottabb terhességben
2. β<sub>2</sub>GPI a trophoblast membrán foszfolipidjeihez kötődik, és anti-β<sub>2</sub>GPI jelenlétében:
  - Gátolja a syncitium-képződést – Annexin-V blokkolása – trophoblast invazivitása csökken
  - Gátolja a hCG termelést
  - Gátolja adhéziós molekulák expresszióját
  - Apoptosist indukál
  - Komplementet aktivál – gyulladás – neutrophil infiltráció – TNF az egyik fontos mediátor
3. A decidua sejtjeit aktiválja – proinflammatorikus irányú aktiváció

# Antifoszfolipid szindróma kezelése

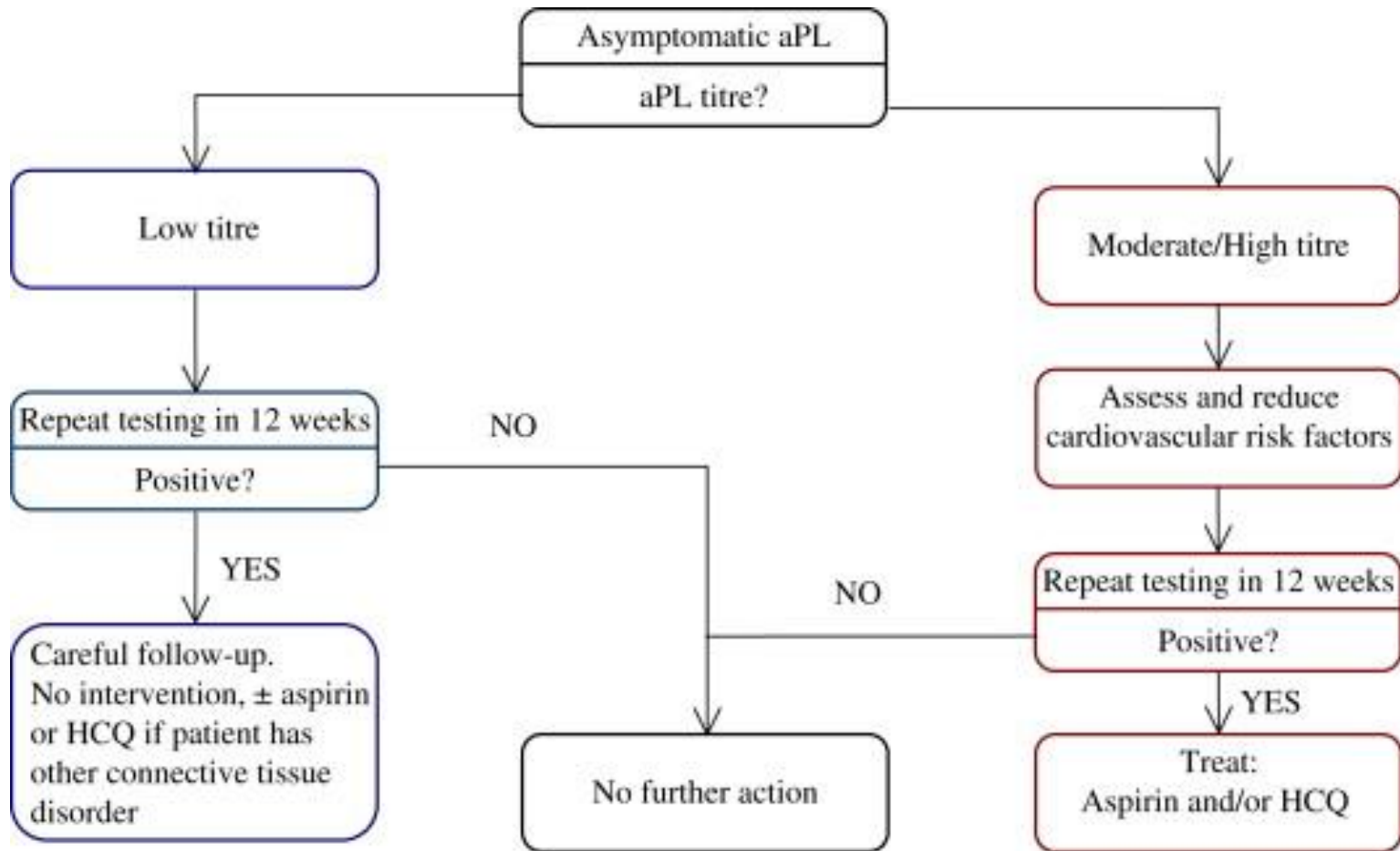
- Szülészeti (obstetric APS – OAPS)
  - Antitest-pozitivitás + legalább két korábbi spontán vetélés vagy egy késői placentaris eredetű szövődmény:
    - Aspirin (75-100 mg) + heparin (LMWH, de lehet frakcionálatlan heparin is)
    - Utóbbi adagja:
    - Profilaktikus (napi 1x 100 IU/tskg) ha thrombotikus vagy súlyos szülészeti esemény (késői kompl., vagy sok sp. AB) nem volt korábban, ill. nem magas az immunszerológiai rizikó
    - Teljes (2x100 IU/tskg) ha volt, ill. hármas pozitivitás (anti-CL, anti- $\beta$ 2GPI, LAC), ill. magas titerű IgG anti-CL vagy anti- $\beta$ 2GPI)
    - Aspirin a 35. hétig, LMWH a 12. postpartum hétig
  - Tünetmentes antitest-pozitivitás
    - Aspirin csak fokozott thrombosis-rizikó esetén, ez esetben akár profilaktikus LMWH is
    - Első (első két?) terhességben csak aspirin, ill. gyermekágyban + profilaktikus LMWH is
    - OAC, dohányzás nem
    - Ha SLE-s beteg: aspirin élethosszig

# Antifoszfolipid szindróma kezelése

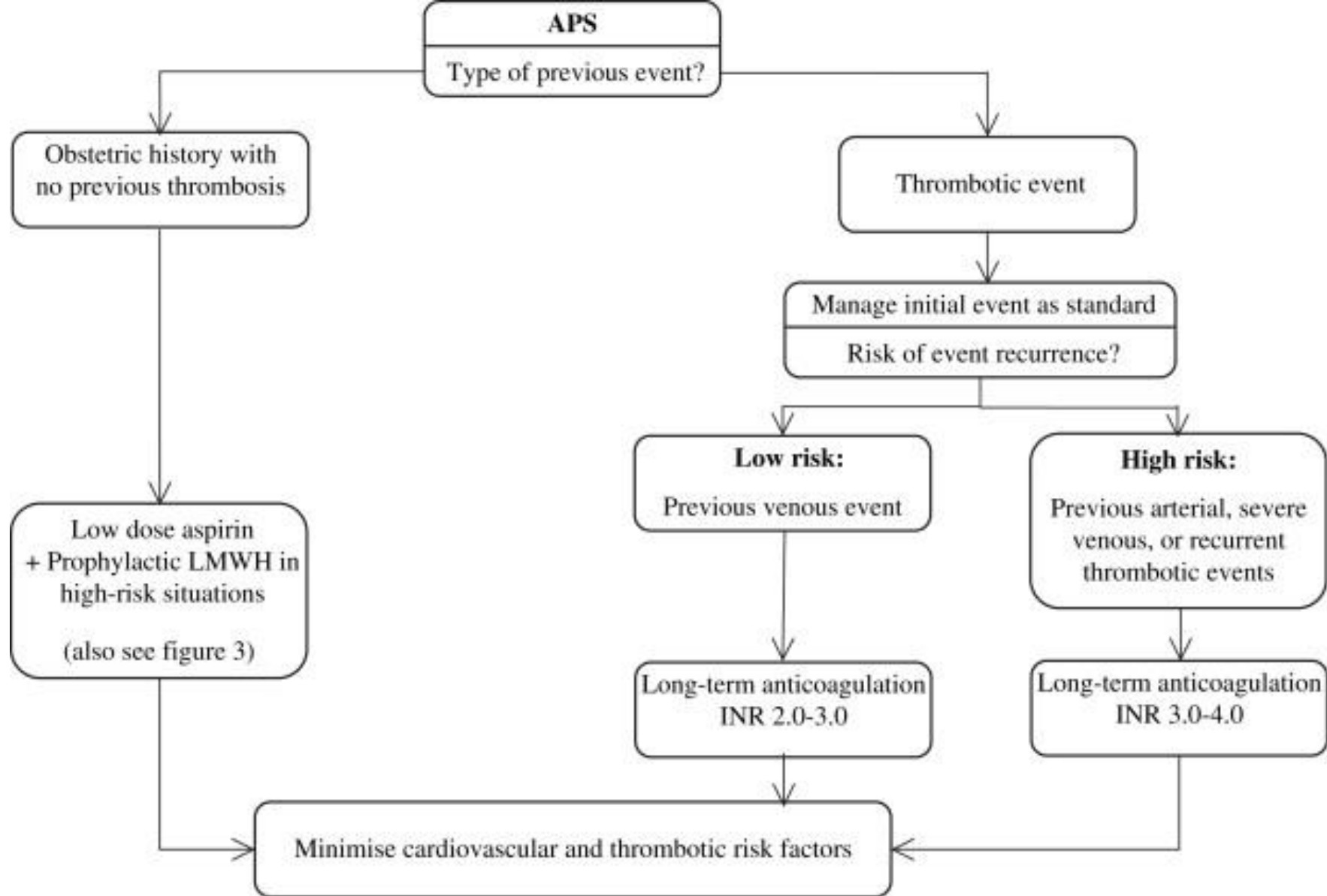
- Thrombotikus APS (TAPS)
  - Aspirin (elsősorban artériás thrombosisból véd, de APS-ben v.s. vénástól is kicsit)
  - Anticoagulálás
    - Élethosszig (cél INR: min. 2-2,5, max. 3,5)
    - NOAC?
  - Antimaláriás szer (chloroquin)
  - Egyéb rizikófaktorok felmérése, kiküszöbölése
  - Beteg-felvilágosítás: alarmírozó tünetek, rizikóhelyzetek, fertőzések
  - Gondozás:
    - Antitest-profil ellenőrzése – kezdetben fél-egy év
    - Szekunder APS – obs. főleg SLE irányában
    - Memória, neurol. st - esetleg MRI ismétlés, zörej - echocardiographia
    - Akut esemény esetén értesítést kérünk



# Primer thrombosis-preventio aPL antitestek jelenléte esetén

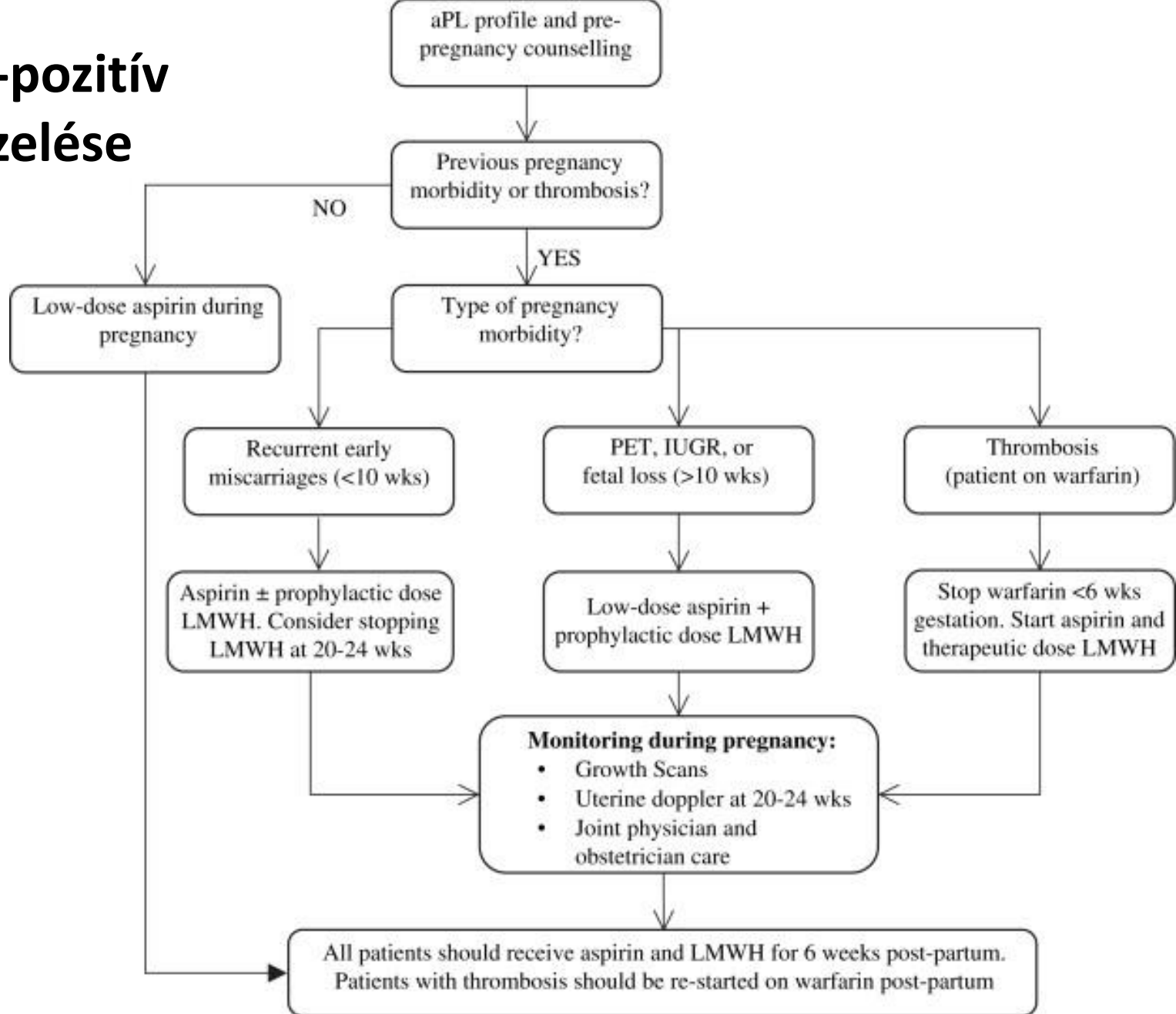






APS: antiphospholipid syndrome; LMWH: low molecular weight heparin; INR: international normalised ratio

# aPL antitest-pozitív terhesek kezelése



PET: pre-eclampsia; IUGR: intrauterine growth restriction; LMWH: low molecular weight heparin

# Reumatológiai betegségek és terhesség

- Terhesség hatása az anyai betegségre
  - Kinél, mikor lehet? Rizikótényezők?
  - Relapsus, progresszió kockázata?
- Betegség hatása a terhességre
  - Fertilitás
  - Magzati veszteség, szövődmények
    - Vetélés, intrauterin elhalás, koraszülés, IUGR, intrauterin vagy újszülöttkori betegségek (pl. neonatalis LE), congenitalis defectusok...
  - Anyai szövődmények
    - Preeclampsia, HELLP sy, császármetszés...
- Gyógyszerek terhesség alatt

# Betegség viselkedése terhesség alatt

Rheumatoid arthritis	Javulás: szeronegatív: 70%, szeropozitív: 40%-ban. Relapsus: 10-25%, de szülés után: nagyon gyakori
Spondylitis ankylopoetica	Átlagosan nincs változás, kezelés nélkül aktív. Relapsus: 50%
Arthritis psoriatica	Kissé gyakrabban javul, mint romlik
SLE	Flare rizikó emelkedett. Relapsus 25-65%. Enyhe aktivitás: 50-70%, súlyos (életfontos szerv: 11-25%). Rossz prognosztikai jel: terhesség kezdetén SLE nincs remisszióban (2-4x rizikó), hipertensio, veseelégtelenség, corticosteroid igény
Systemás sclerosis (scleroderma)	Kevés adat, nem egyértelmű, de valószínű kockázatfokozódás. Renalis crisis, vascularis tünetek romlása? Rossz prognosztikai jel: a. pulmonalis hypertonia, veseelégtelenség,

# Magzat elvesztésének kockázata

Rheumatoid arthritis	Nem emelkedett lényegesen
SLE	1,5-2,5x kockázat-fokozódás (10-30%). Rizikófaktorok: APS, aktív betegség (főleg nephritis), korábbi magzati veszteség. Ha SLE aktív 3 hónappal a fogantatás előtt: 4x nagyobb esély a sikertelen terhességre. Anti-SSA, SSB: intrauterin AV blokk
APS	Spontán vetélés kockázata 9,2x. Késői magzati elhalás (> 20 hét) előfordulásával még jobban korrelál az aPL jelenléte. 60% vetélés, 40% késői. Magas titerű aPL és legalább egy korábbi sikertelen terhesség esetén a következő terhességben 80% a magzat elvesztésének kockázata
Systemás sclerosis, systemás vasculitis	Nagyobb kockázat

# További terhességi szövődmények

Rheumatoid arthritis	Koraszülés, IUGR: kissé gyakoribb, leginkább első terhességben, és főleg aktív betegség ill. steroid th mellett. 28% koraszülés (okok?)
SLE	Nagyon gyakori (40% nephritis, 50% tartós steroid esetén). Ok: korai placenta insuff., IUGR, korai burokrepedés. Kockázat: aktív betegség, veseelégtelenség, relapsus, steroid, APS
APS	Preeclampsia: 30%, HELLP: 1-10%. Korábban, mint más terhességekben. IUGR: 15-43%. Koraszülés nagyon gyakori, neonatalis szövődmények is gyakoriak.
Systemás sclerosis	Korai placenta elégtelenség, IUGR, koraszülés: nagyon gyakori. 2-3. trimeszterben főleg: nagyon szoros monitorozás!

# További terhességi szövődmények

- Anti-SSA, SSB hordozás:
  - SLE, SS, de gyakran addig tünetmentes nőkben
  - Intrauterin III. fokú AV-blokk – myocarditis
  - 16-26. hét: hetenkénti ultrahang, magzati szívfrekvencia pontos követése
  - Ha csökken: dexamethason
  - Neonatalis lupus:
    - bőrtünetek, hepato-splenomegalia, cytopenia, esetleg serositis
    - Általában kezelés nélkül 3-5. hónapra elmúlik
- Császármetszés:
  - Magzati indokkal gyakrabban kerülhet rá sor, ritkábban anyai indokkal is (HELLP, preeclampsia, súlyos relapsus)
  - Normál terhességi lefolyás esetén nem különbözik indikációja az egészségeseektől



# Gyógyszerek és terhesség

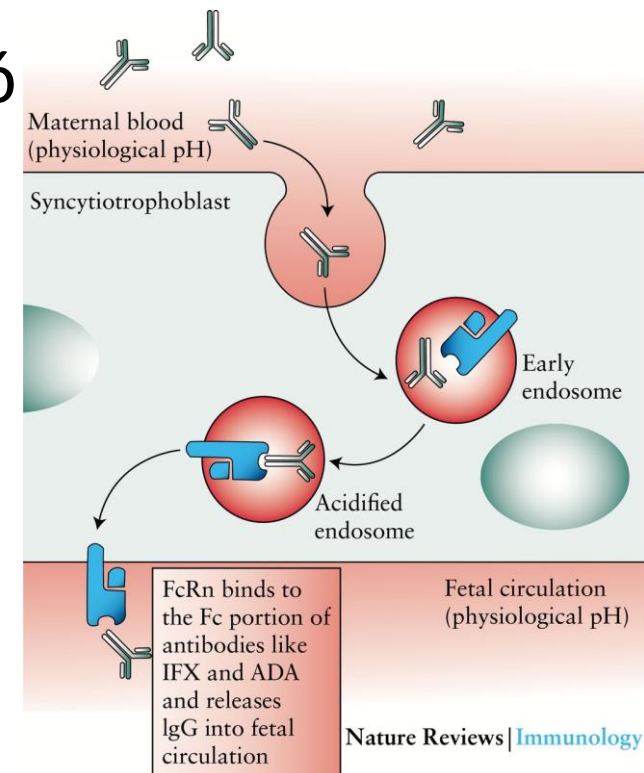
NSAID	2. trimeszter: biztonságos, első: kockázat-haszon, 32. hét után ellenjavallt	Prostaglandin a méhben: beágyazódás, d. Botalli záródás, szülés. Kis adag aspirin: 32. hétig adható
Corticosteroid	Pred, methylpred: 15 mg-ig nincs lényeges kockázat. Fluorozott (dexamethason, betamethason): átmegy a placentán	Nagyobb adagok: korai burokrepedés, placenta insuff., IUGR, koraszülés, neonatalis szövődmények, gestatiós diabetes...
Antimaláriás szerek	Adhatók	Minimális átjutás a magzatba. SLE relapsus kockázata nagyobb
Methotrexát, leflunomid, mycophenolát mofetil	Teratogén	MTX min. 3 hónappal, LEF 18 hónappal, vagy kimosással min. 3 hónappal fogantatás előtt elhagyandó

# Gyógyszerek és terhesség

Sulfasalazin	Adható	Minimális kockázat. Min. 0,4 mg/nap folsav szükséges mellé. Spermatogenesisist gátolhatja
Azathioprin	Adható	Minimális kockázat. Nagy részét a placenta metabolizálja. IUGR, koraszülés, icterus gyakoribb
Cyclophosphamid	Teratogén	
Calcineurin-inhibitorok (cyclosporin, tacrolimus)	Adható	Átjut, de nem teratogén. Szükséges minimális adag, gyógyszer-szint-monitorozás
Intravénás immunglobulin	Adható	Sok esetben az egyetlen hatékony lehetőség súlyos állapotokban (SLE, APS, dermatomyositis, egyes vasculitisek). Átjut a placentán (főleg 3. tm) – haemolysis?

# Biologicumok és terhesség ill. szoptatás

- Egyes betegségek (főleg IBD) másként nem kontrollálhatók terhesség során
- Anti-TNF
  - Certolizumab pegol a választandó
  - De: többi anti-TNF-ről sincs bizonyíték, hogy szövődményt okozna



# Biologicumok és terhesség ill. szoptatás

- Egyes ajánlások: infliximab, adalimumab álljon le a 16-20. héten, az etanercept pedig a 32. héten – neonatalis (ill. gyermekági) fertőzés kockázatának csökkentésére.
- Más ajánlások szerint nem muszáj
- Rituximab: második trimeszter elejétől kezdve nem ajánlott
- Élő vakcina (BCG!!) nem adható anti-TNF életideje alatt
- Abatacept, tocilizumab, IL17-gátlók – nincs kellő adat, nem javasolt

# Gyógyszerek és szoptatás

NSAID	Kockázat-haszon alapján	Rövid hatású szerek, pl. ibuprofen, utána legalább 4 óráig ne szoptasson
Corticosteroid	20 mg prednisolon adagig biztonságos. Felette kockázat-haszon alapján	> 20 mg bevétele után legalább 4 óráig szoptasson
Antimaláriás szer	Adható (napi 1x250 mg)	Átjut az anyatejbe, de toxicitás nem igazolódott
MTX, LEF, MMF	Ellenjavallt	
Sulfasalazin	Adható	Koraszülötteknek, icterusos újszülötteknek nem
Azathioprin	Adható	Csak ritkán és minimális mennyiségben jut át az anyatejbe

# Gyógyszerek és szoptatás

Calcineurin-inhibitorok - cyclosporin	Kockázat-haszon	Ellentmondásos ajánlások. Átjut az anyatejbe.
Calcineurin-inhibitorok – tacrolimus	Adható	
Cyclophosphamid	Ellenjavallt	
Intravénás immunglobulin	Adható	

# Terhességi tanácsadás

- Rheumatoid arthritis:
  - Teratogén szerek elhagyása – mtx, leflunomid
  - Remisszió elérése – kis adag steroid, sulfasalazin, anti-TNF, IL6R-gátló (preferált: certolizumab pegol)
  - Fogantatás után: remisszió esetén a biologikum leépítése
- Spondylarthritisek:
  - Remisszió, vagy legalább stabil alacsony aktivitás elérése, szisztémás gyulladákos tünetek nélkül – NSAID, anti-TNF (preferált: certolizumab pegol)
  - Fogantatás után: harmadik trimeszter elejétől a biologikum fokozatos leépítése



# Terhességi tanácsadás - SLE

- Legalább három hónap remisszió kell
- Előzőleg teratogén gyógyszereket el kell hagyni, steroidot le kell építeni minimális adagra (< 5, max 10 mg prednisolon)
- Antimaláriás szer legyen
- Súlyos rizikófaktor (veseelégtelenség, gyakori relapsusok, előrehaladott szervi károsodás)?
- Anti-SSA, SSB?
- Anti-foszfolipid antitestek? Ha igen: aspirin + LMWH