

PAULIINA TUOMIKOSKI
dosentti, naistentautien ja
synnytysten erikoislääkäri
Helsingin yliopisto

AILA TIITINEN
professori, osastonyliääkäri
Helsingin yliopisto ja HYKS
Naistentaudit ja synnytykset

Systeemiset sidekudossairaudet, hedelmällisyys ja raskaus

- Systeemisissä sidekudossairauksissa hedelmällisyyteen, sikiöön ja raskauteen vaikuttavat sairauden aiheuttamat elinmuutokset, taudin aktiivisuus sekä hoitoon käytetyt lääkitykset.
- Systeemiset sidekudossairaudet voivat lisätä keskenmenon, sikiön pienipainoisuuden ja ennenaikaisen synnytyksen riskiä.
- Tyypillisesti Sjögrenin oireyhtymään liittyviä sikiön sydämen johtumishäiriöitä aiheuttavia vasta-aineita voi esiintyä myös muissa sidekudossairauksissa.
- Systeemisiin sidekudossairauksiin voi liittyä myös tukoksille altistavia fosfolipidivasta-aineita.
- Systeemistä sidekudossairautta sairastavan naisen raskauden suunnittelu ja seuranta tulee keskittää keskus- tai yliopistosairaaloihin.

Systeemiset sidekudossairaudet ovat etiologialtaan suurelta osin tuntemattomia, pääasiassa naisilla esiintyviä monimuotoisia autoimmuunitauteja, joissa elimistö muodostaa vasta-aineita joitain sidekudosten ja solujen ainesosia vastaan. Sidekudossairauksiin voi myös liittyä poikkeavaa tukostaipumus. Systeemisiin sidekudossairauksiin luetaan punahukka eli systeeminen lupus erythematosus (SLE), Sjögrenin oireyhtymä, sekamuotoinen sidekudossairaus (mixed connective tissue disease, MCTD) sekä erilaiset myosiitit ja skleroderma (taulukko 1).

Lähes kaikille sidekudostaudeille tyypillisiä ensioireita ovat väsymys sekä nivel- ja lihassärkyt

sien hoitoon käytettävät lääkkeet voivat olla riski sekä hedelmällisyydelle että raskauden kululle (14).

Hedelmällisyys

Sidekudossairautta sairastavan naisen hedelmällisyyteen voivat vaikuttaa itse sairaus, siihen liittyvät elinmuutokset tai sairauden hoidossa käytettävät lääkkeet. Sidekudossairauksiin esitetään myös liittyvän noin 2–3 %:n epämuodostumariski (15).

Erilaisia kuukautishäiriöitä on kuvattu yleisesti SLE:tä sairastavilla naisilla (16). SLE ei merkittävästi heikennä hedelmällisyyttä ainakaan, mikäli tauti pysyy rauhallisena eikä munasarjojen toimintaa heikentävää lääkitystä tarvita (16). Viime vuosikymmeninä SLE-potilaiden raskauden ennuste on parantunut eikä keskenmenoriski enää mainittavasti eroa muun väestön riskistä (17).

Skleroderma ei näytä lisäävän hedelmättömyyttä, mutta keskenmenojen riski on lisääntynyt. Raskaus päättyy keskenmenoon noin 8–32 %:lla sklerodermaa sairastavista naisista taudin aktiivisuuden mukaan vaihdellen. Myös vielä hedelmällisessä iässä terveillä mutta sklerodermaan myöhemmin sairastuvilla naisilla keskenmenon riski on kaksinkertainen ja hedelmättömyys kolme kertaa yleisempää kuin terveinä pysyvillä naisilla. Vaikeaa sklerodermaa sairastavista jopa puolella voi olla tukosriskiä lisääviä fosfolipidivasta-aineita, ja tämä voi osaltaan voi selittää toistuvia keskenmenoja (18).

Kaikki sidekudossairaudet voivat ilmetä hedelmällisessä iässä.

(2). Suun ja silmien kuivuus ovat tyypillinen oire Sjögrenin oireyhtymässä ja perhosihottuma sekä niveloireet SLE:ssä. Jopa puolella potilaista sidekudossairaus alkaa epäspesifisin oirein ja löydöksiin, mutta heistäkin lähes puolella täytyvät lopulta jonkin spesifisen sidekudostaudin kriteerit (13).

Kaikki sidekudossairaudet voivat ilmetä hedelmällisessä iässä, ja siksi on tärkeää tuntea sairauksien sekä niiden hoitojen vaikutukset lisääntymisterveyteen. Sidekudossairauk-

KIRJALLISUUTTA

- 1 Elfving P, Puolakka K, Kautiainen H, Virta LJ, Pohjolainen T, Kaipainen-Seppänen O. Incidence of systemic lupus erythematosus in Finland, 2000-2007, a nationwide study. Abstract. Clin Exp Rheumatol 2014;32:953-5.
- 2 Julkunen H. Systeminen lupus erythematosus. Duodecim 2012;128:51-61.
- 3 Carvalheiras G, Faria R, Braga J, Vasconcelos C. Fetal outcome in autoimmune diseases. Autoimmun Rev 2012;11:A520-30.
- 4 McCray CJ, Mayes MD. Update on systemic sclerosis. Allergy Asthma Rep 2015;15:25.
- 5 Patel R, Shanane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. Clin Epidemiol 2014;6:247-55.
- 6 Tani C, Carli L, Vagnani S ym. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. J Autoimmun 2014;48-49:46-9.
- 7 Rai R, Swetha T. Association of anti-phospholipid antibodies with connective tissue diseases. Indian Dermatol Online J 2015;6:89-91.
- 8 Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I ym. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. BMC Med 2013;11:93.
- 9 Mecacci F, Pieralli A, Bianchi B, Paidas MJ. The impact of autoimmune disorders and adverse pregnancy outcome. Semin Perinatol 2007;31:223-6.
- 10 Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, Martínez MA. Inflammatory myopathy: diagnosis and clinical course, specific clinical scenarios and new complementary tools. Expert Rev Clin Immunol 2015;11:737-47.
- 11 Hersh A, von Scheven E, Yelin E. Adult outcomes of childhood-onset rheumatic diseases. Nature Rev Rheumatol 2011;7:290-5.
- 12 Chopra S, Suri V, Bagga R, Thami MR, Sharma A, Rambery P. Autoimmune inflammatory myopathy in pregnancy. Medscape J Med 2008;10:17.
- 13 Mosca M, Tani C, Vagnani S, Carli L, Bombardieri S. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. J Autoimmun 2014;48-49:50-2.
- 14 Soh MC, Nelson-Piercy C. High-risk pregnancy and the rheumatologist. Rheumatol (Oxford). 2015;54:572-87.
- 15 Wallenius M, Salvesen KA, Dalteit AK, Skomsvoll JF. Secular trends of pregnancies in women with inflammatory connective tissue disease. Acta Obstet Gynecol Scand 2015;94:1195-202.
- 16 Hickman RA, Gordon C. Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. Rheumatol 2011;50:1551-8.

Sjögrenin oireyhtymän vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole vielä riittävästi tietoa (19), mutta vaikutuksia todennäköisesti on. Limakalvojen kuivuus ja yhdyntäkivut ovat tavallisia vaivoja Sjögrenin oireyhtymässä, mutta myös kuukautisten poisjäämistä ja vuotohäiriöitä on raportoitu (20). Oireyhtymässä esiintyy kyynel- ja sylkirauhasten vajaatoimintaa ja on esitetty, että myös kohdun limakalvon rauhasten toiminta voisi olla häiriintynyt ja tämä vaikeuttaisi alkion kiinnittymistä (21). Näyttöä tästä ei toistaiseksi ole.

Muista sidekudossairauksista ainakin dermatomyosiittia sairastavilla naisilla on havaittu viitteitä alkavasta munasarjojen vajaatoiminnasta (22,23) ja myosiitteihin liittyvällä kroonisella tulehdusreaktiolla voi olla kielteistä vaikutusta hedelmällisyyteen (11).

Systeemisten sidekudossairauksien hoidossa usein käytetty syklofosfamidi aiheuttaa kuukau-

tisten poisjäämistä 27-60 %:lle lääkitystä käyttävistä naisista (24). Potilaan ikä ja kumulatiivinen lääkeannos vaikuttavat syklofosfamidin munasarjatoksisuuteen, ja lääke voi myös aiheuttaa munasarjojen pysyvän vajaatoiminnan (16). Munasarjareservin suojaamiseksi syklofosfamidihoidon aikana onkin esitetty esimerkiksi GnRH-analogin käyttöä (25,26,27), mutta sen tehosta ei toistaiseksi ole näyttöä. Tulehduskipulääkkeet voivat estää munarakkulan kypsymistä, mutta onneksi vaikutus on ohimenevä, mikäli lääkkeen käyttö ei ole säännöllistä (28).

Hedelmöityshoitoja suunniteltaessa esimerkiksi SLE-potilaan taudin aktiivisuudella ja fosfolipidivasta-ainepitoisuuksien suuruudella on merkitystä. Taudin pahenemisvaiheiden riski on pieni, jos SLE on rauhallisessa vaiheessa ja munasarjojen stimulaatio on maltillinen (28,29). Mikäli fosfolipidivasta-ainelöydös on positiivinen, on suositeltu pienimolekyylistä he-

TAULUKKO 1.

Systeemisten sidekudossairauksien tyypillisiä oireita ja löydöksiä.

Sidekudostauti	Ilmaantuvuus/v	Oireet ja löydökset	Muuta
Systeeminen lupus erythematosus (SLE), hajapesäkkeinen punahukka	1,7/100 000 (1)	Nivelsärkyt ja -turvotukset, kuumeilu, perhosihoittuma, aurinkoherkkyys, pleuriitti (2)	30-40 %:lla fosfolipidivasta-aineita ja Sjögrenin oireyhtymän vasta-aineita (2,3)
Systeeminen skleroosi, jäljempänä skleroderma	275/1 000 000 (4)	Pienet verisuonet vaurioituvat ja iho ja sisäelimet fibrotoisoituvat → valkosormisuus (Raynaud'n oire), ihon paksuneminen ja kiristyminen, sormien haavaumat, nivelkivut ja nielemisvaikeudet (4)	Vaikeissa tapauksissa kehittyvä keuhkofibroosi ja keuhkoverenpainetauti sekä munuaistoiminnan heikkeneminen (4), sekundaarinen Sjögrenin oireyhtymä noin 20 %:lla (5)
Sekamuotoinen sidekudostauti (mixed connective tissue disease, MCTD)	2,1/1 000 000 (6)	Tyypillisiä oireita mm. sormien makkaramainen turvotus ja nivelsärkyt, elinmanifestaatioina interstitiaalinen keuhkosairaus, artriitti, gastroesofageaalisen toiminnan häiriöt ja pulmonaarihypertensio (6)	Fosfolipidivasta-aineita on raportoitu 13 %:lla (7), Sjögrenin oireyhtymän vasta-aineita noin 30 %:lla (5)
Sjögrenin oireyhtymä	4/100 000 (8)	Diagnosikriteereitä on esitetty useita, useimmin SSA- ja/tai SSB-vasta-ainepositiivisuus tai reumatekijä- ja tumavasta-ainepositiivisuus, kuivat silmät ja löydös sylkirauhaskiistosissa (8)	Esiintyy primaarisena ja yhdessä muiden sidekudossairauksien kanssa (SLE 10 %, skleroderma 1 %) (9), fosfolipidivasta-aineita noin 13 %:lla (5)
Poly- ja dermatomyosiitti	5-10/1 000 000 (10)	Vaikeusasteeltaan vaihtelevia tulehdusellisia sairauksia, joiden tyyppiore on lihasheikkous ja dermatomyosiitissa myös ihottumat (10)	Esiintymiskäyppöisyys 10-25-vuotiaat ja 30-60-vuotiaat (12)
Juveniili dermatomyosiitti	5-10/100 000 (11)		

- 17 Clark CA, Spitzer KA, Laskin KA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2005;32:1709–12.
- 18 Lidar M, Langevitz P. Pregnancy issues in scleroderma. *Autoimmun Rev* 2012;11:A515–9.
- 19 Carp HJA, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun* 2012;38:266–74.
- 20 Haga HJ, Gjesdal CG, Irgens LM, Ostensen M. Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *Abstract. Scand J Rheumatol* 2005;34:45–8.
- 21 Ishihara O, Saitoh M, Hayashi N, Kinoshita K, Takeuchi T. Successful treatment of embryo implantation failure in patients with the Sjögren syndrome with low-dose prednisolone. *Fertil Steril* 2001;75:640–1.
- 22 Aikawa NE, Sallum AM, Leal MM, Bonfá E, Pereira RM, Silva CA. Menstrual and hormonal alterations in juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:571–5.
- 23 de Souza FH, Shinjo SK, Yamakami LY ym. Reduction of ovarian reserve in adult patients with dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:44–9.
- 24 Hirshfeld-Cytron J, Gracia C, Woodruff TK. Nonmalignant diseases and treatments associated with primary ovarian failure: an expanded role for fertility preservation. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20:1467–77.
- 25 Mitchell KM, Kaul M, Clowse ME. The management of rheumatic diseases in pregnancy. *Scand J Rheumatol* 2010;39:99–108.

pariinia laskimotukosten estoon jo alkionsiirrosta alkaen (30). Hedelmöityshoitoihin joskus liittyvä komplikaatio, munasarjojen ylistimulaatio, on erityisen vaarallinen näille potilaille, sillä molempiin tiloihin liittyy tukosriski (29). Sidekudossairaudet ja niiden komplikaatiot voivat vaikeuttaa lapsettomuushoitoa ja joskus niistä onkin pidättäydyttävä (taulukko 2).

Fosfolipidivasta-aineet ja fosfolipidivasta-aineoireyhtymä

Systeemisiin sidekudossairauksiin liittyy usein fosfolipidivasta-aineiden muodostumista. Fosfolipidivasta-aineet (lupusantikoagulantti, anti-kardioliipiini ja beeta-2-glykoproteiini) ovat hankinnaisia IgG-, M- tai IgA-luokan vasta-aineita, jotka tunnistavat solukalvoilla olevia fosfolipidejä. Vasta-aineiden muodostumisen syy on tuntematon, mutta perinnöllisillä tekijöillä on todennäköisesti merkitystä (31). Fosfolipidivasta-aineita löytyy myös noin 10 %:lta terveistä henkilöistä (14) ja pelkkä positiivinen fosfolipidivasta-ainelöydös laboratoriotutkimuksessa ei edellytä hoitoa (32).

Kliinisesti merkittävässä fosfolipidivasta-aineoireyhtymässä 2–3 vasta-aineen löydös on positiivinen ja potilaalla on lisäksi ollut verisuonitukos, keskenmeno tai muu raskauskomplikaatio (33). Potilaista, joilla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, noin 40 %:lla on SLE (34). Fosfolipidivasta-aineiden esiintyminen raskauden aikana lisää laskimo- ja valtimotukosten riskiä

sekä istukan muodostumisen häiriöitä, ja siten se lisää raskauskomplikaatioiden, kuten keskenmenojen, kohtukuolemien ja ennenaikaisen synnytyksen riskiä (35). Eurooppalaisessa 247 naisen kohorttitutkimuksessa (36) potilailla, joilta löytyi kaikki kolme vasta-ainetta, keskenmenon ja kohtukuoleman riski oli 6,8-kertainen. Varhain ilmaantuva raskausmyrkytys ja HELLP-oireyhtymä (hemolyysi, kohonneet maksa-arvot ja matala trombosyyttitaso raskaudessa) sekä ennenaikainen synnytys ja pienipainoisuus puolestaan yhdistyivät positiiviseen lupusantikoagulanttilöydökseen ja riski oli noin 2,5–2,9-kertainen (36). Muihin yksittäisiin vasta-ainepositiivisuuksiin ei sen sijaan liittynyt tilastollisesti merkittävää riskin lisääntymistä.

Tukosten ja raskauskomplikaatioiden ehkäisyä fosfolipidivasta-aineoireyhtymässä ei käsitellä tässä.

Systeemiset sidekudossairaudet ja raskaus

Punahukka (SLE)

Keskenmenojen ja muiden raskauskomplikaatioiden riski on SLE-potilaalla noin 2–3-kertainen terveiden naisten riskiin verrattuna (2). Naisilla, joiden tauti on aktiivinen, ennenaikaisen synnytyksen riski on kaksinkertainen rauhallisessa taudin vaiheessa olevien riskiin nähden (66 % vs. 33 %) (25). Jos kreatiniinitaso on koholla (125–180 µmol/l), pre-eklampsian ja sikiön kasvunhidasduman riski on 40 %, ennenaikaisen synnytyksen riski 60 % ja äidin munuaisten toiminnan pysyvän heikkenemisen riski 20 % (29). SLE:n pahenemisvaiheita esiintyy jopa 60 %:ssa raskauksista. Niiden erottaminen pre-eklampsiaasta voi olla vaikeata yhteisten oireiden vuoksi (proteïnuria, kohonnut verenpaine, päänsärky, pahimmillaan kouristukset) (14).

SLE:ssä fosfolipidivasta-aineista lupusantikoagulanttia esiintyy 20–30 %:lla potilaista, kardioliipinivasta-aineita 30–40 %:lla ja beeta-2-glykoproteiinivasta-aineita noin 37 %:lla (34). SLE:n ja fosfolipidivasta-aineiden esiintyminen samalla potilaalla aiheuttaa suuremman raskauskomplikaatioiden ja taudin pahenemisvaiheiden riskin kuin kumpikaan riskitekijä yksinään (3,29).

SLE:ta sairastavan naisen raskauden ennuste on yleensä hyvä, jos sairaus on ollut rauhallinen vähintään kuusi kuukautta ennen hedelmöitymistä, verenpaine on hoitotasolla, munuaisten

TAULUKKO 2.

Raskautta ei suositella seuraavissa tiloissa (14).

**Pulmonaarihypertensio
aitikuoleman riski**

**Krooninen proteinuria > 1g/vrk
pre-eklampsian (n. 40 %) ja ennenaikaisen synnytyksen (54–80 %) riski
viisinkertainen perinataalimortaliteetin riski
munuaistoiminnan pysyvän heikkenemisen riski**

**Aktiivinen sidekudostauti
synnytyskomplikaatioiden riski suurentunut**

**Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä ja toistuvat istukakomplikaatiot, kuten kohtukuolema,
varhainen pre-eklampsia, HELLP-oireyhtymä, vaikea kasvunhidasduma huolimatta estohoidosta
ASA:lla ja pienimolekyylisellä hepariinilla**

Moni sidekudossairauksien hoitoon käytetyistä lääkkeitä on teratogeeninen.

- 26 Blumenfeld Z, Mischari O, Schultz N, Boulman N, Balbir-Gurman A. Gonadotropin releasing hormone agonists may minimize cyclophosphamide associated gonadotoxicity in SLE and autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:346–52.
- 27 Harward LE, Mitchell K, Pieper C ym. The impact of cyclophosphamide on menstruation and pregnancy in women with rheumatologic disease. *Lupus* 2013;22:81–6.
- 28 Andreoli L, Fredi M, Nalli C ym. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2012;38:J197–J208.
- 29 Ostensen M, Andreoli L, Brucato A. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2015;14:376–86.
- 30 Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertil Steril* 2009;92:1803–10.
- 31 Kutteh WH, Hinote CD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2014;41:113–32.
- 32 Devreese KM. Antiphospholipid antibodies: evaluation of the thrombotic risk. *Thromb Res* 2012;130:537–40.
- 33 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T ym. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
- 34 Giannakopoulos B, Krillis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:1033–44.
- 35 Tong M, Viall CA, Chamley LW. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Human Reprod Update* 2015;21:97–118.
- 36 Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A ym. (EUROAPS Study Group Collaborators). The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome. (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev* 2015;14:387–95.
- 37 Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A ym. Successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicentric study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1970–7.

toiminta on korkeintaan lievästi heikentynyt ja fosfolipidivasta-aineita ei ole tai niiden pitoisuudet ovat vähäisiä (2,14).

Skleroderma

Skleroderma on ilmiänsuhtaan varsin heterogeeninen tauti ja myös raskauteen liittyvät riskit voivat vaihdella. Tauti näyttää valtaosalla potilaista pysyvän stabiilina (25), mutta noin viidesosalla se joko lieventyy tai pahenee (18). Sidekudosten kovettumisesta johtuva gastroesofageaalinen refluksi usein pahenee kohdun kasvaessa, toisaalta Raynaud'n oire usein helpottaa (14).

Munuaistoiminnan heikkenemistä voi esiintyä kolmannen trimesterin aikana, ja se voi peittää alleen myös pre-eklampsiaa, kuten SLE:ssäkin (14). Sklerodermaan liittyvä munuaiskriisi kehittyy 5–10 %:lle raskaana olevista potilaista. Siihen liittyy äkillisesti kehittyy hypertensio, proteinuria ja munuaisten vajaatoiminta. Raskaus saattaa altistaa munuaiskriisille, erityisesti jos sairaus on puhjennut varhain ja etenee nopeasti (18). Myös antenataalinen kortikosteroidihoidon käyttö voinee ennakoida munuaiskriisiä. Pulmonaarihypertensiota esiintyy noin kymmenesosalla sklerodermapotilaista ja se on äitikuolleisuuden syy 17–33 %:ssa tapauksista (14). Ennenaikaiseen synnytykseen päättyy noin 39 % raskauksista ja noin puolet lapsista on pienipainoisia (18).

Skleroderma on harvinainen sairaus hedelmällisessä iässä ja tutkimusaineistot ovat pieniä. Italialaisessa 99 naisen kohortissa (109 raskautta vuosina 2000–11) skleroderma pysyi rauhallisena valtaosassa raskauksia, mutta neljässä tapauksessa tauti eteni vuoden kuluessa synnytyksestä. Kaikilla neljällä naisella oli sairaudelle tyypillinen Scl-70-vasta-ainelöydös positiivinen ja kolmella sairauden kesto alle kolme vuotta, ja tutkijat suosittelevatkin tällaisissa tapauksissa siirtämään raskautta myöhempään ajankohtaan (37).

Sklerodermaa sairastavan naisen raskauden ja synnytyksen hoito vaatii moniammatillista osaamista ja yhteistyötä, sillä hankalimmillaan tauti voi vaurioittaa pehmytkudoksia ja tämä voi vaikeuttaa esimerkiksi intubaatiota tai keuhkoja

ja munuaisia. Seurauksena voi olla esimerkiksi pulmonaarihypertensio tai munuaiskriisi (18). Lisää tietoa skleroderman vaikutuksesta raskauteen on tulossa IMPRESS 2 -tutkimuksen tulosten valmistuessa (38).

Sekamuotoinen sidekudossairaus (MCTD)

Sekamuotoista sidekudossairautta sairastavilla ennenaikaisten synnytysten (37 %) ja pienipainoisena syntyvien lasten (63 %) yleisyys on samaa luokkaa kuin sklerodermapotilailla. Pienessä kohortissa (12 sklerodermapotilasta ja 8 MCTD-potilasta) äitien ja lasten sairastavuus eivät poikenneet taustaväestön tilanteesta eikä taudin pahenemisvaiheita juuri ollut (39). Koholla oleva keuhkoverenpaine lisää merkittävästi äitikuolleisuuden riskiä, mutta onnistuneesta raskauden hoidosta löytyy yksittäisiä tapauksellisuksia myös näissä tapauksissa (40,41).

Sjögrenin oireyhtymä

Aikaisemmin on esitetty, ettei primaarinen Sjögrenin tauti vaikuta raskauden kulkuun muuten kuin lisäämällä sikiön sydämen johtumishäiriön riskiä SSA- ja SSB-vasta-aineiden vuoksi (42). Sittenkin Sjögrenin oireyhtymää sairastavilla naisilla on raportoitu olevan spontaaneja keskenmenoja ja ennenaikaisia synnytyksiä noin 30 % enemmän kuin terveillä naisilla (43), ja myös sikiön kasvun hidastuma ja lasten pieni syntymäpaino on tavallisempi (44,45).

Myosiitit

Poly- ja dermatomyosiittien vaikutuksesta raskauden kulkuun on raportoitu vain pieniä potilassarjoja. Niissä on todettu suurentunut keskenmenon ja kohtukuoleman sekä kasvun hidastuman ja ennenaikaisen synnytyksen riski (12), mutta raskauden ennuste on hyvä, jos tauti on remissiossa ennen hedelmöitymistä (10,12,46). Sairauden pahenemisvaiheita esiintyy yleensä vasta synnytyksen jälkeen, mutta raskausaikana ilmetessään relapsi voi aiheuttaa hankalaa lihasheikkoutta erityisesti synnytyksessä (10).

Lääkitys raskauden aikana

Moni sidekudossairauksien hoitoon käytetyistä lääkkeitä on teratogeeninen (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti, leflunomidi ja mykofenolaatti) (14). Biologiset lääkkeet on arvioitu turvallisiksi alkuraskauden aikana, mutta niiden

- 38 http://www.raynauds.org.uk/images/Research/IMPRESS_2_STUDY_-_International_Multicentric_prospective_study_on_PREGnancy_in_Systemic_Sclerosis-2.pdf
- 39 Chung L, Flyckt RL, Colon I, Shah AA, Druzin M, Chakravarty EF. Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Lupus* 2006;15:595–9.
- 40 Hoshino T, Kita M, Takahashi T, Nishimura T, Yamakawa M. Management of two pregnancies in a woman with mixed connective tissue disease, pulmonary fibrosis, frequent pneumothorax and oxygen inhalation therapy along with a published work review. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:613–8.
- 41 Goya M, Mesequer ML, Merced C ym. Successful pregnancy in a patient with pulmonary hypertension associated with mixed collagen vascular disease. *J Obstet Gynaecol* 2014;342:191. doi: 10.3109/01443615.2012.706663.
- 42 Haga HJ, Gjesdal CG, Koksvis HS, Skomsvoll JF, Irgens LM, Ostensen M. Pregnancy outcome in patients with primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *J Rheumatol* 2005;32:1734–6.
- 43 De Carolis S, Salvi S, Botta A ym. The impact of primary Sjögren's syndrome on pregnancy outcome: our series and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014;13:103–7.
- 44 Hussein SZ, Jacobsson LTH, Lindquist PG, Theander E. Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjögren's syndrome compared with women in the general population: a nested case-control study. *Rheumatol* 2011;50:1612–7.
- 45 Skog A, Lagnefeldt L, Conner P, Wahren-Herlenius M, Sonesson S-E. Outcome in 212 anti-Ro/SSA-positive pregnancies and population-based incidence of congenital heart block. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:98–105.
- 46 Pinal-Hernandez I, Selva-O'Callaghan A, Fernandez-Codina A ym. Pregnancy in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy: report from a cohort of myositis patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:234–40.
- 47 Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun* 2012;39:15–26.
- 48 Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:301–12.

käyttö suositellaan lopettamaan ennen kolmatta trimesteriä syntyvän lapsen infektiokerkkyyden vähentämiseksi (14,25). Usein käytetyt prednisoloni, atsatiopriini ja hydroksiklorokiini ovat turvallisia sekä raskauden että imetyksen aikana (29). Soh'n ja Nelson-Piercyn (14) katsausartikkelissa esitetään monien sidekudossairauksissa käytettävien lääkkeiden vaikutuksia raskauteen ja imetykseen.

Äidin sidekudossairaus ja sikiön sydämen johtumishäiriöt

SSA- ja SSB-vasta-aineet ja lisäksi reumatekijä, anti-ds-DNA-, anti-Smith- (SLE) ja RNP-vasta-aineet (MCTD) ovat olleet yhteydessä sikiön sydämen johtumishäiriöiden ilmaantumiseen (48). Primaarista Sjögrenin oireyhtymää sairastavilla SSA- ja SSB-vasta-aineet ovat varsin yleisiä (47). Niitä esiintyy myös noin 30 %:lla potilaista, joilla on SLE (3) tai sekamuotoinen sidekudossairaus (5). Sekundaarista Sjögrenin oireyhtymää on raportoitu esiintyvän noin 20 %:lla sklerodermaa sairastavista (5). SSA- ja SSB-vasta-aineet voivat aiheuttaa vastasyntyneen lupuksen. Se ilmenee ihottumana, joka yleensä häviää noin kuuden kuukauden ikään mennessä, mutta voi ennakoita myöhempää sairastuvuutta autoimmuunisairauksiin (14). Myös maksaaurioita ja sytopenioita voi ilmetä (48).

Vasta-aineet läpäisevät istukan jo raskausviikosta 11 lähtien ja vahingoittavat rakenteellisesti terveen sydämen johtumisratoja siten, että sikiölle kehittyy johtumishäiriö eteisten ja kammioiden välille. Yli 80 %:ssa tapauksissa johtumishäiriö on vaikeinta muotoa eli täydellinen katkos, jolloin eteisistä ei johdu kammioihin yhtään impulssia ja kammioiden syketaajuus on alle 100/min. Tätä esiintyy noin 2 %:ssa SSA/SSB-positiivisten äitien raskauksista (14). Yli puolelle sikiöistä johtumishäiriö ilmaantuu raskausviikoilla 20–24, mutta kansainvälisten tutkimusten mukaan kolmannes tapauksista tulee ilmi vielä tämän jälkeenkin. Vain pieni osa diagnooseista selviää vasta lapsen syntymän jälkeen (48).

Tuoreen katsauksen (48) mukaan äideistä, joiden sikiöille kehittyi johtumishäiriö, 13 %:lla oli SLE, 13 %:lla Sjögrenin oireyhtymä ja noin 1,5 %:lla jokin muu autoimmuunisairaus. Yli puolella naisista tauti oli oireeton ja 14 %:lla autoimmuunisairaus ei täyttänyt mitään kriteerejä (48). Ruotsalaisessa kohortissa taas äidin

Sjögrenin tautiin liittyi selvästi suurempi täydellisen eteis-kammiokatkoksen riski kuin SLE:hen (45). Sikiön sydämen johtumishäiriö voi myös olla ensioire äidille vasta vuosien kuluttua kehityvästä autoimmuunisairaudesta (29).

Sikiön täydellisen eteis-kammiokatkoksen oireenmukaisena hoitona käytetään mm. suonensisäistä immunoglobuliinihoitoa, suurinannoksista kortisonihoitoa ja beetasympatomiemeetteja. Vasta-aineiden aiheuttamia mahdollisia lisäkomplikaatioita ovat sikiön sydämen endokardiaalinen fibroelastoosi (EFE) ja läppäviat, jotka voivat johtaa sikiön sydämen vajaatoimintaan. Sikiöistä, joille kehittyi EFE, noin puolet menehtyy. Huonon ennusteen merkkejä ovat myös syketaajuus alle 55/min, läppävuodot ja sikiölle sydämen vajaatoiminnan merkinä kehittyvä hydrops (48).

Valtaosa (noin 81 %) johtumishäiriön saaneista sikiöistä syntyy elävinä, keskimäärin raskausviikoilla 34–37 (48). Suomalaisessa 91 lapsen kohortissa vuosilta 1950–98 kokonaiskuolleisuus sikiöaikaiseen eteis-kammiokatkokseen oli 16 %. Seurantatietoa lapsista löytyi keskimäärin yhdeksän vuoden ikään asti (n = 75) ja 72 % lapsista oli oireettomia (49).

Täydellistä eteis-kammiokatkosta esiintyy onneksi harvoin (noin 2 % SSA- ja SSB-positiivisten äitien raskauksista), mutta uusimisriski seuraavissa raskauksissa on 15–20 % (14). Toistaiseksi ei ole löydetty hoitoa, jolla tila saataisiin kääntymään normaalirytmiksi. Lievempien johtumishäiriöiden korjaantumisesta lääkehoidolla on jonkin verran näyttöä (50). Meneillään on tutkimus, jossa selvitetään, voisiko täydellistä eteis-kammiokatkosta ehkäistä hydroksiklorokiinilla (51); lääkkeen tehosta on jo näyttöä katkoksen toistumisen estossa seuraavassa raskauksessa (14,50,52).

Kun sikiö on saanut johtumishäiriön, raskauden hoito vaatii synnytyslääkärin, sisätautilääkärin ja lasten kardiologien tiivistä yhteistyötä.

Lopuksi

Systeemiset sidekudossairaudet vaikuttavat naisen lisääntymisterveyteen monin tavoin, ja potilaiden hyvään hoitoon tarvitaan useiden erikoisalojen asiantuntemusta. Potilas voi myös tarvita neuvontaa esimerkiksi raskauden ehkäisystä tai hedelmällisyyden säilyttämisestä. Joissakin tilanteissa raskautta ei suositella lainkaan. Tarvittaessa potilas voidaan lähettää arvioon hedel-

- 49 Eronen M, Sirén M-K, Ekblad H, Tikanoja T, Julkunen H, Paavilainen T. Short- and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn. *Pediatrics* 2000;106:86–91.
- 50 Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, Buyon JP, Friedman DM. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block. *Cardiol Rev* 2014;22:263–7.
- 51 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01379573>
- 52 Gleicher N ja Elkayam U. Preventing congenital neonatal heart block in offspring of mothers with anti-SSA/Ro and SSB/La antibodies: A review of published literature and registered clinical trials. *Autoimmun Rev* 2013;12:1039–45.

SIDONNAISUUDET

Pauliina Tuomikoski, Aila Tiitinen:
Ei sidonnaisuuksia.

mällisyysneuvontaan perehtyneelle gynekologian poliklinikalle.

Harvinaisuutensa vuoksi systeemistä sidekudossairautta sairastavan naisen raskauden suunnittelu ja sen seuranta kannattaa keskittää keskus- tai yliopistosairaaloihin. Moniammatillista yhteistyötä vaativat erityisesti perussairauden pahenemisvaiheet ja muun muassa verisuonitukosten riskin arvio liittyen mahdolliseen fosfolipidivasta-aineoireyhtymään. Pediatrien arviota ja tiivistä seuranta tarviataan jo raskausaikana, mikäli sikiölle on kehittynyt sydämen johtumishäiriö.

Raskauskomplikaatioiden kehittyminen ennakoi myös myöhempää suurempaa sairastavuutta sydän- ja verisuonisairauksiin ja niiden ehkäiseminen on tärkeää. ●

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Systemic connective tissue diseases, fertility and pregnancy

PAULIINA TUOMIKOSKI
M.D., Specialist in Obstetrics and
Gynaecology, Adjunct Professor
Helsinki University
E-mail: tuomikoski.pauliina@
gmail.com

AILA TIITINEN

Systemic connective tissue diseases, fertility and pregnancy

Connective tissue diseases, such as mixed connective tissue disease (MCTD), scleroderma and inflammatory myositis rarely affect women of reproductive age, whereas systemic lupus erythematosus (SLE) and Sjögren's syndrome may occur in fertile women.

Fertility in women with connective tissue diseases is negatively affected mainly by disease severity and by the possible use of alkylating agents, such as cyclophosphamide. However, subfertility, pregnancy loss and pregnancy complications have been reported in association with these diseases.

Antiphospholipid antibodies are present in many patients with connective tissue diseases and they may both increase the risk for miscarriage and complicate pregnancy by increasing the risk of blood clots and pre-eclampsia.

Some antibodies that are characteristic for connective tissue diseases increase the risk of fetal congenital heart block. All connective tissue diseases have been associated with this condition.

Pre-pregnancy counselling and medical care during pregnancy of a woman with a connective tissue disease require collaboration between an internist and obstetrician. The care of these women should be concentrated in tertiary hospitals.