

REUMATOLOGIA

Mattioli 1885

EDITORS B. M. CANESI, A. BRUCATO

Gravidanza e reumatologia

*Malattie immunoreumatologiche
prima e durante la gestazione*

GUIDA PER LE PAZIENTI



p
o
c
k
e
t
b
o
o
k



Nel momento stesso in cui una donna desidera avere un figlio nasce in lei il desiderio che tutto proceda nel migliore dei modi e accanto a questo nascono preoccupazioni per il benessere del nascituro. Questo vale per qualunque donna intenda programmare una gravidanza, ma assume un significato del tutto particolare se questa stessa donna ha, fra le sue tante caratteristiche, anche quella di essere affetta da una patologia di origine autoimmune. Questo libro si ripromette appunto di fornire quelle informazioni che riteniamo essenziali, in questo campo, per una giovane donna che intenda affrontare il cammino per diventare madre.



B. M. CANESI, A. BRUCATO

Mattioli 1885 spa - Casa Editrice
Fidenza 2001

ISBN 88-86235-52-6

Questa pubblicazione è soggetta a copyright. Tutti i diritti sono riservati, essendo estesi a tutto e a parte del materiale, riguardando specificatamente i diritti di ristampa, riutilizzo delle illustrazioni, citazione, diffusione televisiva, riproduzione su microfilm o su altro supporto, memorizzazione su banche dati. La duplicazione di questa pubblicazione intera o di una sua parte è pertanto permessa solo in conformità alla legge italiana sui diritti d'autore nella sua eventuale versione, ed il permesso per il suo utilizzo deve sempre essere ottenuto dall'Editore. Qualsiasi violazione del copyright è soggetta a prosecuzione giudiziaria in base alla vigente normativa italiana sui diritti d'autore.

L'uso in questa pubblicazione di nomi e termini generali, nomi registrati, marchi commerciali, ecc., non implica, anche in assenza di una specifica dichiarazione, che essi siano esenti da leggi e regolamenti che ne tutelino la protezione e che pertanto siano liberamente disponibili per un loro utilizzo generale.

Indice

Introduzione	pag. 5
La Gravidanza <i>Maria Pia Pisoni, David Faden</i>	pag. 7
Piccola guida per comprendere la Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi <i>Angela Tincani, Marco Taglietti, Chiara Biasini Rebaioli, Roberto Gorla, Genesio Balestrieri, Mario Motta, Andrea Lojacono, Nicoletta Palai, David Faden</i>	pag. 11
Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e Gravidanza <i>Andrea Doria</i>	pag. 19
Artrite reumatoide e Sclerosi Sistemica Progressiva (Sclerodermia) <i>Bianca Canesi, Marina Muscarà</i>	pag. 27
Sindrome di Sjögren, Anticorpi anti-Ro/SSA, Lupus Neonatale e Blocco Cardiaco Congenito <i>Antonio Brucato, Gabriele Vignati, Franco Franceschini</i>	pag. 33
La Trombofilia e la Gravidanza <i>F. Baudo</i>	pag. 41
Terapia con farmaci Antireumatici in corso di Gravidanza e Allattamento <i>Angela Tincani, Gaetano Chirico, Marco Taglietti, Roberto Gorla, Micol Frassi, David Faden, Andrea Lojacono, Nicoletta Palai, Genesio Balestrieri, Mario Motta</i>	pag. 45
Il ruolo delle analisi di laboratorio nella gravidanza delle donne con malattie immunoreumatologiche <i>L. Catelli, B. Acaia, R. Pozzoli, R. Cimaz, B. Ambroso, PL. Meroni</i>	pag. 51
Il Monitoraggio Fetale <i>Maria Pia Pisoni, Maddalena Bozzo</i>	pag. 59
Gravidanza e malattie autoimmuni: il bambino <i>Rolando Cimaz, Antonio Brucato</i>	pag. 63
La Contraccezione nelle donne con malattie autoimmuni <i>Guido Marelli, David Faden</i>	pag. 67

Introduzione

Il desiderio di diventare genitori pone la coppia di fronte alla scelta di far nascere un bambino. Nella vita di tutte le famiglie questo è un evento molto importante e in particolare la decisione di "fare un figlio" è certamente una delle scelte più importanti nella vita di una donna.

Avere un figlio significa cambiare radicalmente la vita nel giro di pochi mesi, e per molti anni: con aspetti positivi di gran lunga preponderanti, a volte straordinari, ma anche spesso prevalentemente per la donna con importanti limitazioni nella vita lavorativa e nei rapporti sociali.

È quindi un passo da compiere non a cuor leggero, ma avendo un'idea il più possibile chiara di quello che esso comporterà, sotto diversi punti di vista. Nel momento stesso in cui una donna desidera avere un figlio, nasce in lei il desiderio che tutto proceda nel migliore dei modi e accanto a questo nascono preoccupazioni per il benessere del nascituro. Questo vale per qualunque donna intenda programmare una gravidanza, ma assume un significato del tutto particolare se questa stessa donna ha, fra le sue tante caratteristiche, anche quella di essere affetta da una patologia di origine autoimmune.

In questo caso la decisione di iniziare una gravidanza diventa ancora più impegnativa, e si devono prendere in considerazione tutta una serie di nuovi elementi: semplificando possiamo dire che le patologie autoimmuni e la gravidanza si influenzano reciprocamente; anche se questa influenza non deve più essere pensata, come nel passato, incompatibile con un buon esito per la madre e per il nascituro, poichè con opportuni controlli e terapie anche le donne affette da queste patologie possono immaginarsi con il loro bellissimo neonato fra le braccia, conoscere queste interferenze reciproche diventa indispensabile per potere operare una scelta consapevole. Questo libro si ripromette appunto di fornire quelle informazioni che riteniamo essenziali, in questo campo, per una giovane donna che intenda affrontare il cammino per diventare madre.

La Gravidanza

Maria Pia Pisoni, David Faden

Per chiarire quali aspetti dovranno essere osservati durante il periodo gestazionale e cercare di rendere meno incerto il cammino che vi state proponendo di seguire iniziamo con il descrivere cosa avviene quando inizia una gravidanza.

L'incontro e l'unione del patrimonio genetico dei genitori (l'ovocita della madre e lo spermatozoo del padre) intorno al 14° giorno del ciclo di una donna dà origine ad un nuovo individuo. Questo incontro avviene nell'apparato genitale femminile; l'ovocita liberato da una delle ovaie scende verso l'utero attraverso le tube e qui incontra gli spermatozoi. Se uno spermatozoo entra nell'ovocita, si uniscono i due patrimoni genetici (il DNA) ed ha origine un nuovo individuo che, moltiplicando il suo numero di cellule, inizia il suo viaggio verso l'utero materno. Pochi giorni prima del momento in cui la donna dovrebbe avere il mestruo, il nuovo individuo, che viene definito in termini scientifici "blastocisti", arriva nell'utero e inizia a mandare messaggi affinché l'organismo materno si modifichi per accettare e nutrire la gravidanza. La blastocisti, che possiamo immaginare come una bolla con una porzione della parete più spessa in cui è presente l'embrione, si impianta nel rivestimento interno dell'utero (endometrio) grazie all'attività di alcune sue cellule chiamate *sinciziotrofoblasto*. Questa struttura penetra nella parete uterina con dei gettoni, raggiungendo i vasi sanguigni materni ed ha inizio in questo modo la formazione della placenta, organo fondamentale per lo sviluppo dell'embrione prima e la crescita del feto successivamente.

Dobbiamo però pensare che l'organismo della madre non resta passivo e lascia fare al piccolo tutto ciò che gli pare, ma stabilisce una comunicazione con il nuovo individuo che non ha mai conosciuto prima; non dimentichiamoci che metà del patrimonio genetico del nascituro origina dal padre e questa metà non è ovviamente riconosciuta dalla madre come propria! Da questa comunicazione il sistema immunitario materno, progettato per difenderci dall'intrusione di elementi estranei, attraverso fini meccanismi non ancora completamente chiariti, invece di rigettare questo individuo ne favorisce la crescita. Ma se il sistema immunitario di una donna presenta delle alterazioni; se c'è una produzione di anticorpi anomali, questo può portare ad errori nel meccanismo di protezione della gravidanza e di formazione della placenta, e gli esiti possono essere negativi. Quindi troverete che in alcune malat-

tie autoimmuni il rischio di aborto, cioè l'interruzione della gravidanza nelle prime fasi, quando il feto non ha possibilità di vita autonoma, è aumentato; che l'iposviluppo fetale, cioè la nascita di un bambino piccolo per insufficiente apporto di nutrienti, è aumentata; e che anche la frequenza della nascita di bambini prematuri è aumentata. Questo ci fa capire che l'osservazione e le terapie adeguate devono essere messe in atto fin dai primi giorni della gravidanza e anzi che un buon esito si ottiene quando la gravidanza inizia in un periodo in cui la malattia di base è ben controllata. Sul versante materno la presenza di un elemento che stimola il sistema immunitario può agire come riacutizzatore della malattia con danni sulla salute della madre.

Alcune letture o notizie riguardanti queste complicanze, se non discusse con i propri medici possono comportare un atteggiamento di rifiuto, o una rimozione del problema, come se la prospettiva di una maternità non fosse alla portata di una persona con patologia autoimmune e il parlarne stesso fosse di per sé una cosa sconveniente. Questo non è, evidentemente, il vostro caso: se state iniziando a leggere questo libro è infatti perché state valutando la possibilità di avere un bambino, o comunque volete saperne di più. Uno dei principali scopi che ci proponiamo è proprio quello di sfatare tutta una serie di convinzioni errate su questo punto, purtroppo molto più diffuse di quanto si creda, non solo fra i vostri amici, parenti e conoscenti, ma anche nello stesso ambiente medico.

È infatti possibile (anzi, quasi certo) che da qualche parte abbiate sentito, o che qualcuno vi abbia detto, che la gravidanza non fa per voi, perché ad esempio siete affette da Lupus. Questa credenza va assolutamente smontata: è vero che, in passato, la gravidanza presentava effettivamente grossi problemi per le donne con Lupus, ma questo non è più vero oggi, nella maggior parte dei casi.

Se in un passato anche recente le complicanze sia per la madre che per il nascituro erano estremamente gravi, questa situazione si è lentamente modificata negli anni, man mano che miglioravano le conoscenze e le modalità di trattamento, sia in campo ostetrico che in campo reumatologico.

Fortunatamente oggi abbiamo capito una cosa fondamentale, cioè che l'elemento determinante per un buon esito della gravidanza in una donna con patologia autoimmune è uno stretto controllo della patologia, sia prima del concepimento che durante l'intera gestazione attraverso terapie adeguate e un'attenta valutazione della crescita e del benessere fetale, al fine di programmare le modalità e i tempi del parto.

Anche se la frequenza di gravidanze coronate da successo fra le donne con malattie immunoreumatologiche è migliorata moltissimo, ci sono ancora alcuni problemi con i quali dobbiamo confrontarci e che saranno discussi all'interno di ogni capitolo.

Ci vuole impegno

Come abbiamo già detto, le possibilità di iniziare e portare a termine con successo una gravidanza, sono oggi di gran lunga maggiori che in passato. Seguendo un preciso programma di trattamento, infatti, ci sono tutte le premesse per poter dare alla luce un bambino perfettamente sano. Ma da parte vostra è necessario un notevole impegno nell'affrontare la gravidanza, e sarà certamente di aiuto il pieno coinvolgimento anche del vostro partner. Questo impegno dovrebbe partire, innanzitutto, dalla consapevolezza di quello che è necessario per raggiungere il vostro scopo; in altre parole, dovete avere chiaro che in questo periodo particolare della vostra vita avrete bisogno di un tipo di gestione della malattia diversa dal solito: più articolata e più intensa.

Avrete bisogno di un programma di assistenza che vi aiuti ad ottenere un buon controllo della patologia utilizzando farmaci che non danneggino il feto, e permetta un attento monitoraggio dei progressi del vostro bambino. Un simile programma richiede incontri regolari con il vostro curante e con gli altri membri dell'équipe che si occuperà della vostra salute. Il programma comprenderà anche vari esami di laboratorio. È anche possibile che nel corso della gestazione si renda necessario il ricovero in ospedale, ma solamente nel caso che insorga qualche problema.

Infine, l'assistenza alla donna con patologia autoimmune durante la gravidanza va considerata di alta specializzazione. Per questa ragione, è necessario che vi sia un'équipe sanitaria multispecialistica che si prenda cura di voi. Cosa si intende, in questo caso, per équipe sanitaria? È un gruppo di professionisti specializzati nei diversi aspetti della assistenza alle malattie autoimmuni in gravidanza. Questa équipe dovrebbe includere:

- Un ostetrico specializzato nelle gravidanze ad alto rischio e nel monitoraggio fetale;
- Un reumatologo che sia esperto nel trattamento durante la gravidanza;
- Un ematologo per le possibili complicanze trombotiche;
- Un neonatologo e poi un pediatra che conosca e sappia affrontare i particolari problemi che possono insorgere in un neonato;
- Un cardiologo pediatrico qualora insorgessero complicanze nel feto legate agli anticorpi anti-Ro.

Anche con l'aiuto di questo gruppo di professionisti, seguire un buon programma di cura durante i lunghi nove mesi della gravidanza non sarà facile. Richiederà molto tempo da dedicarvi, e in certi momenti potrà essere frustrante. Tuttavia tutto il tempo, l'energia, e gli sforzi che vi dedicherete potranno essere determinanti per la salute del vostro bambino.

Piccola guida per conoscere e comprendere la Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi

Angela Tincani, Marco Taglietti, Chiara Biasini Rebaioli, Roberto Gorla, Genesis Balestrieri, Mario Motta, Andrea Lojacono, Nicoletta Palai, David Faden

La Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi è una entità clinica di recente definizione. Consiste nella associazione fra trombosi (arteriose o venose) e/o poliabortività, e la presenza nel siero di anticorpi antifosfolipidi (anticardiolipina, lupus anticoagulant ecc.).

La sua identificazione ha portato ad una politica terapeutica-assistenziale che, anche se attualmente non completamente "standardizzata", ha permesso a moltissime pazienti di affrontare con serenità una gravidanza prima carica di problemi non risolvibili. È sottinteso che la gestione di queste gravidanze deve essere affidata ad una équipe poli-specialistica.

La Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (la cui abbreviazione inglese è APS- *Antiphospholipid Syndrome*) è una patologia descritta nel 1983 ed è clinicamente caratterizzata da trombosi arteriose e/o venose e poliabortività in presenza di anticorpi antifosfolipidi. Può manifestarsi con diversi sintomi, coinvolgenti il sistema cardio-circolatorio, la coagulazione del sangue, il sistema nervoso e la gravidanza. Viene definita sindrome "gprimaria" qualora si presenti come entità isolata o "gsecondaria", se associata ad una malattia più complessa, quale ad esempio il Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

Affrontiamo il problema con un po' di realismo:

Il coinvolgimento dei diversi organi ed apparati sopra descritto, può verificarsi in modo diverso da paziente a paziente. Certamente non tutte le persone presenteranno i sintomi peggiori!

Ma andiamo con ordine: cosa sono i fosfolipidi?

I fosfolipidi rappresentano i principali componenti delle membrane cellulari dell'intero organismo. Queste molecole, quando si trovano in fase acquosa (ad esempio l'interno e l'esterno della cellula), interagiscono tra di loro disponendosi in un doppio strato (bilayer) dello spessore di circa 7 nanometri. I principali fosfolipidi di membrana sono sostanzialmente quattro: la fosfatidilserina, la fosfatidiletanolamina, la fosfatidilcolina e la sfingomielina (v. figura 1).

La Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi è caratterizzata da manife-

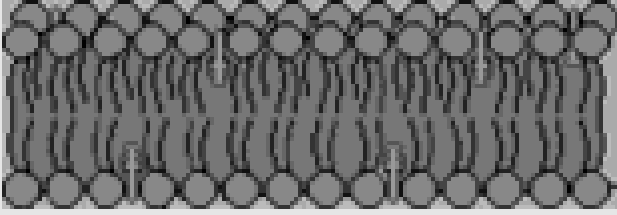


Figura 1- Il bilayer fosfolipidico

stazioni cliniche peculiari, dovute alla presenza nell'organismo di anticorpi, detti *anticorpi anti-cardiolipina* e *Lupus Anti-coagulant* (autoanticorpi perché interagenti con strutture del nostro stesso organismo), i quali interagiscono con i fosfolipidi di cui si è detto e, attraverso un complesso meccanismo biochimico, facilitano la coagulazione del sangue all'interno dei vasi.

E dunque, quali sono queste manifestazioni cliniche?

Le manifestazioni della sindrome sono, come si è detto, piuttosto eterogenee e sono rappresentate fondamentalmente da perdite fetali (aborti) ricorrenti, trombosi venose e/o arteriose, piastrinopenia (diminuzione del numero delle piastrine), ulcere agli arti inferiori, anemia emolitica (anemia caratterizzata dall'eccessiva distruzione dei globuli rossi), livedo reticularis (forma cutanea caratterizzata dall'evidenziarsi del reticolo vascolare - v. figura 2).

Chi ha la "APS"?

Nell'ottobre del 1998 si è svolto in Giappone, a Sapporo, l'8° Simposio Internazionale sugli Anticorpi Antifosfolipidi, con l'obiettivo di trovare un accordo sui criteri clinici e di laboratorio ritenuti sicuri per classificare i pazienti con APS. Tali criteri classificativi non sono tuttavia da ritenersi come dei "dogmi di fede", ma semplicemente come consigli o "linee guida" per un corretto inquadramento dei pazienti.

Essi prevedono che, per una corretta diagnosi, siano presenti contemporaneamente almeno una manifestazione clinica, quale la trombosi o gli aborti ripetuti (facendo alcune differenze riguardo le settimane di gestazione, a seconda che gli aborti si siano verificati prima o dopo la 10ª settimana) ed un parametro di laboratorio (anticorpi anti-cardiolipina e/o *Lupus Anti-coagulant*), riconfermato con un secondo controllo ad almeno 6 settimane di intervallo.

Poiché queste pagine vogliono porsi anche come un aiuto a quelle pazienti che hanno avuto problemi durante la gravidanza, è bene dare ulteriori informazioni al di là di quelli che sono i termini medici usati per definire il problema.

Nel campo della riproduzione umana, la sindrome è associata a diversi

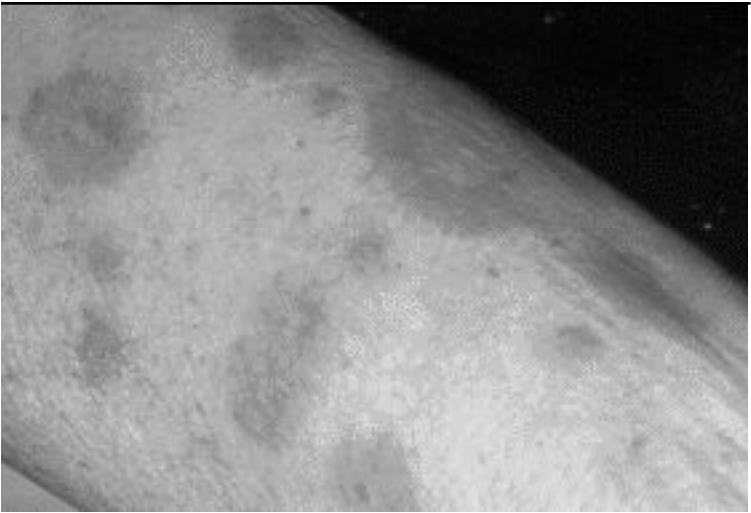


Figura 2- Livedo reticularis all'arto inferiore

eventi sfavorevoli, quali aborto ricorrente entro la 10^a settimana di gestazione, morte endouterina del feto (MEU) dopo la 10^a settimana, ritardo di crescita, preeclampsia severa e precoce, chorea gravidarum, trombocitopenia e trombosi di vasi arteriosi e/o venosi, compresi quelli placentari.

Cosa significa ritardo di crescita, preeclampsia, chorea?

Parlando di ritardo di crescita fetale, si fa riferimento al ritardo di crescita intrauterino (IUGR), rispetto all'età gestazionale, valutata ecograficamente. Le ragioni che lo determinano sono riconducibili alle alterazioni a livello placentare riscontrabili all'esame istologico: in particolare si notano spesso estese lesioni infartuali, trombosi e fibrosi placentare dovute allo stato di trombofilia (maggiore facilità alla coagulazione del sangue) generalizzata indotta dalla sindrome.

La preeclampsia (PE) è caratterizzata dall'aumento della pressione arteriosa, fenomeno che generalmente si può manifestare (anche in donne sane) nel terzo trimestre di gravidanza con impegno renale (dimostrato dalla presenza di proteine nelle urine), spesso associata ad IUGR, distacco di placenta, sofferenza fetale e, conseguentemente, parto pretermine. Nelle persone con la sindrome, la preeclampsia tende a manifestarsi molto più precocemente (anche nel primo trimestre).

La chorea gravidarum è una forma di moto involontario caratterizzata da movimenti lievi, disorganizzati e casuali delle estremità - solitamente mani e piedi - e coinvolgenti in minor misura i muscoli degli arti prossimali e del tronco.

E la trombosi?

Una trombosi non è altro che la formazione di un coagulo di sangue

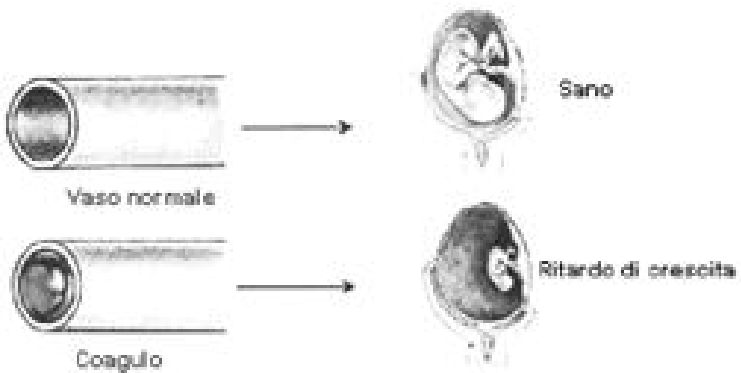


Figura 3- La trombosi e la gravidanza. In rosso il trombo che, ostruendo il vaso, determina ritardo di crescita.

all'interno di un vaso o di una cavità cardiaca (v. figura 3). Il coagulo rappresenta una sorta di "diga" al passaggio del sangue, che pertanto non riesce ad irrorare come dovrebbe gli organi ed i tessuti a valle del coagulo stesso, tessuti che vanno quindi incontro ad ischemia e successiva necrosi. Una trombosi a livello della placenta può determinare problemi sulla crescita del feto.

Cosa può fare una donna che desidera una gravidanza?

La progressiva conoscenza della sindrome ha permesso, nel corso degli anni, di definire delle strategie terapeutiche in grado di permettere il regolare svolgersi della gravidanza in una percentuale significativa delle pazienti. I grafici che seguono sono desunti dalla nostra casistica, anche se non differiscono molto da quelli di altri Centri, e permettono di capire come è stata l'evoluzione della gravidanza nelle donne, prima e dopo la diagnosi, che ha permesso l'impostazione di un adeguato protocollo terapeutico (v. figura 4).

Quali sono i farmaci più utilizzati?

Poiché molte delle caratteristiche della sindrome sono definite da un anomalo raggrupparsi delle piastrine a formare dei piccoli aggregati all'interno di vene ed arterie (inizio del trombo), col rischio di impedire il normale passaggio del sangue, il trattamento è usualmente diretto alla prevenzione della aggregazione di tali elementi, rendendo il sangue più fluido. I farmaci utilizzati per fluidificare ("scoagulare") il sangue sono rappresentati dall'Eparina e dal Coumadin (Warfarin), assunti rispettivamente con piccole iniezioni sottocutanee ed in compresse. L'aspirina in compresse ha effetto sulle piastrine inibendo il loro "aggregarsi" ed aiuta anch'essa a fluidificare il sangue. Anche il cortisone (ed in particolare un suo derivato, detto prednisone), viene

Sindrome da Anticorpi antifosfolipidi

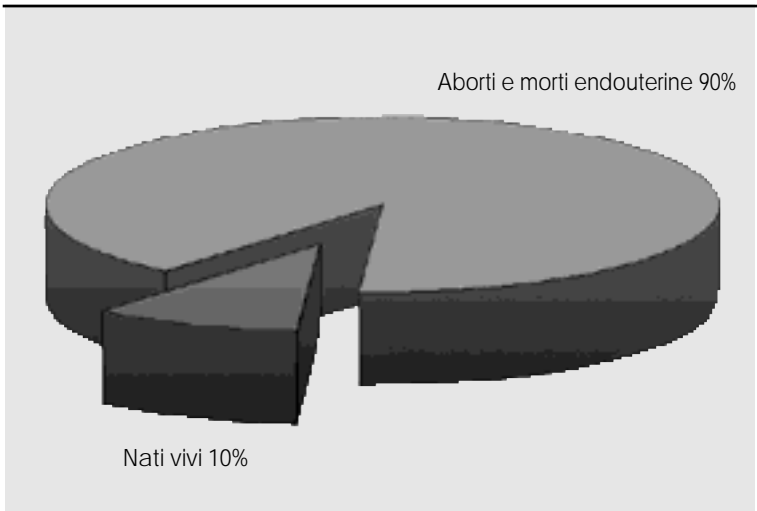


Figura 4a- Percentuale di successi **senza terapia** (prima della diagnosi) in 101 gravidanze di donne con APS (91 insuccessi; 10 successi).

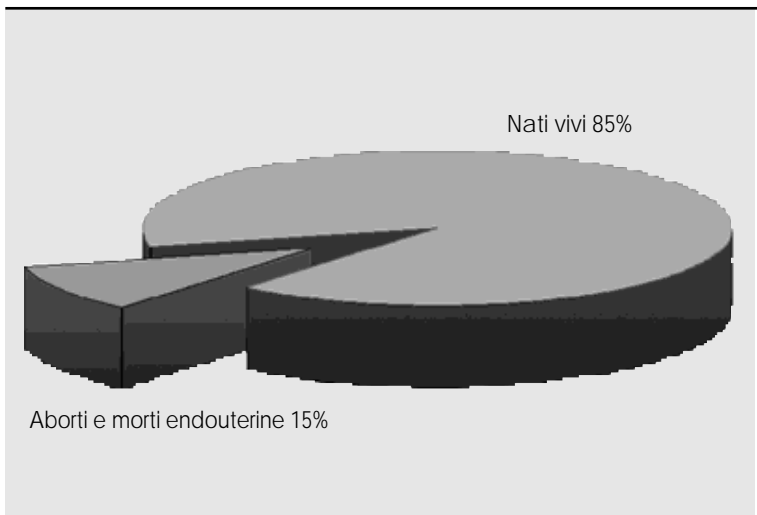


Figura 4b- Percentuale di successi **con la terapia** in 67 gravidanze di donne con APS seguite prospetticamente (57 successi; 10 insuccessi).

usato, in particolari situazioni, come antinfiammatorio e per ridurre l'iperattività del sistema immunitario. Altri trattamenti includono l'uso di immunoglobuline, somministrate per via endovenosa in certe pazienti con piastrinopenia importante e l'idrossiclorochina (Plaque-nil®), un farmaco usato comunemente per curare la malaria, il quale agisce contemporaneamente riducendo il colesterolo, fluidificando il sangue e lavorando come antinfiammatorio.

La maggior parte di questi farmaci sono utilizzabili anche in gravidanza, purché con la supervisione di centri specialistici dedicati.

Il bambino rischia di nascere con delle malformazioni?

Nonostante la terapia è possibile il verificarsi di un ritardo di crescita o che il parto avvenga prima del termine stabilito. Ciò detto, va però sottolineato che la sindrome non è né infettiva, né ereditaria. I bambini nati da madri con la sindrome, hanno il medesimo rischio di malformazioni rispetto ai bimbi nati da madri sane, senza la sindrome.

A chi rivolgersi per avere maggiori informazioni?

Certamente l'approccio migliore alla malattia, particolarmente in un momento delicato come la gravidanza, è quello multidisciplinare, che vede agire sinergicamente il Medico di Medicina Generale, l'Ostetrico/Ginecologo e l'Immunologo/Reumatologo insieme, eventualmente, ad altri specialisti (ad esempio il Neurologo od il Nefrologo). Il proprio Medico di Medicina Generale può essere la prima persona a darvi qualche consiglio, in associazione con il Ginecologo/Ostetrico di fiducia. Controlli clinici, ostetrici e di laboratorio, programmati nel corso di tutta la gestazione (mensilmente o quindicinalmente) presso centri specialistici dedicati, permettono di scorgere quelli che sono i possibili campanelli di allarme della sindrome.

E in Internet?

Non poteva mancare un riferimento a quello che è a buon diritto ormai considerato il vero "Grande Fratello". Nel web è possibile trovare delle informazioni estremamente utili sul problema, anche se a volte può essere motivo di confusione leggere pareri apparentemente non sovrapponibili o pagine troppo "tecniche". Riportiamo comunque alcuni dei principali indirizzi a beneficio degli interessati.

Hughes' Syndrome: a patient's guide to the Antiphospholipid Syndrome (Scritto dal Dr. Graham Hughes, il medico inglese che diede il nome alla malattia) <http://www.infotech.demon.co.uk/HS.htm>, oppure, in italiano: <http://utenti.tripod.it/aipalink/guidahughes.html>

Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (parzialmente in italiano) <http://www.angelfire.com/sd/APS/>

What the heck is antiphospholipid Syndrome?
("Cosa diavolo è la Sindrome da Antifosfolipidi?"- in inglese).
<http://hometown.aol.com/AMAmail/Anti.html>

Il sito del Servizio di Immunologia Clinica dell'Ospedale di Brescia. Notizie utili sulle malattie reumatiche autoimmuni: <http://www.bresciareumatologia.it>

Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e Gravidanza

Andrea Doria

Il LES colpisce nella maggior parte dei casi donne giovani e pertanto molte di esse si trovano a dover affrontare, da malate, quell'evento naturale anche se umanamente straordinario, che è la maternità.

La decisione definitiva se intraprendere o meno la gravidanza spetta a loro. Compito del medico è invece quantificare i rischi che tale evento comporta nel singolo caso.

Grazie alla terapia cortisonica che sappiamo non essere tossica per il feto, la maggior parte delle riacutizzazioni del LES in gravidanza sono lievi e soprattutto la mortalità materna è divenuta un evento eccezionale. È inoltre possibile ridurre il rischio di riacutizzazione programmando la gravidanza in un momento in cui la malattia è in remissione.

La perdita del bambino, che un tempo era uno dei pericoli maggiori, è oggi meno frequente grazie all'impiego dell'aspirinetta e della eparina nelle donne a rischio. Rimane invece elevata la frequenza dei nati prematuri. Questo pericolo deve essere considerato attentamente da quelle donne che hanno numerosi fattori rischio per il parto prematuro. I pericoli per l'embrione e per il feto che derivano dall'assunzione di farmaci da parte della madre, sono al giorno d'oggi molto limitati. Infatti conosciamo bene il metabolismo dei farmaci che vengono impiegati per la cura del LES in gravidanza ed i loro effetti sull'embrione e sul feto, siamo pertanto in grado di utilizzarli minimizzando i loro rischi.

Infine, il pericolo per il feto ed il neonato di avere il blocco atrioventricolare (AV) o altre complicanze legate alla positività dell'anticorpo anti-SSA nella madre, è estremamente basso nel LES e confinato a quelle malate che sono positive per tale anticorpo.

Nonostante la moltitudine di questioni non ancora completamente risolte, la gravidanza nelle malate di LES è uno dei maggiori successi nella storia della Reumatologia con oltre 80% di bambini nati vivi.

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia reumatica che si sviluppa con un meccanismo autoimmune. Nel sangue dei malati di LES si trova infatti una grande quantità di autoanticorpi, cioè anticorpi che invece di proteggere l'individuo dalle infezioni sono diretti

verso sostanze contenute nei tessuti propri dello stesso organismo. Si verifica una vera e propria autoaggressione e gli autoanticorpi sono in grado, con meccanismi diversi ed ancora non completamente conosciuti, di indurre infiammazione in vari distretti corporei portando alla comparsa di manifestazioni cliniche tra cui particolarmente frequenti sono l'artrite, l'eritema a farfalla, la glomerulonefrite (infiammazione del rene), la pleurite e la pericardite. Non per infiammazione, ma per aggressione diretta da parte degli autoanticorpi, si sviluppano le alterazioni delle cellule del sangue che sono: riduzione del numero di globuli bianchi (leucopenia), globuli rossi (anemia emolitica) e piastrine (piastrinopenia).

Non è ancora completamente chiaro il perché il sistema immunitario di un individuo, che fino ad un certo momento aveva goduto di ottima salute, inizi a produrre così tanti autoanticorpi. Sicuramente entra in gioco una predisposizione genetica, ma sono coinvolti anche numerosi altri fattori tra cui particolarmente importanti sono gli ormoni sessuali.

Autoimmunità ed ormoni sessuali

L'esordio del LES avviene nella maggior parte dei casi in età fertile. In quest'epoca della vita le donne sono colpite con una frequenza nove volte superiore a quella degli uomini. La comparsa della malattia è invece più rara nei periodi che precedono e seguono l'età fertile, ed in queste fasi colpisce maschi e femmine con uguale frequenza.

Numerose ricerche sia sull'animale che sull'uomo hanno dimostrato che gli ormoni sessuali femminili, estrogeni e progesterone, stimolano la risposta immunitaria (e quindi anche quella autoimmunitaria), mentre gli ormoni sessuali maschili, testosterone e deidroepiandrosterone (DEHAS), la inibiscono. Risulta pertanto chiaro che se ad una malata di LES somministriamo estrogeni (ad es. contraccettivi orali), la produzione di autoanticorpi tende ad aumentare e la malattia peggiora, mentre il contrario avviene se somministriamo androgeni (es. terapia con il DEHAS).

La gravidanza è una condizione in cui fisiologicamente avvengono delle importanti modificazioni della concentrazione nel sangue degli ormoni sessuali con aumento degli estrogeni e variazione del rapporto tra estrogeni ed androgeni. In gravidanza aumenta anche il cortisone che poi si riduce bruscamente dopo il parto. Queste variazioni che avvengono nei soggetti normali sono molto importanti perché proteggono il feto dalla risposta immunitaria della madre. Infatti il feto contiene sostanze di provenienza materna che vengono riconosciute come proprie dal sistema immunitario materno e sostanze di origine paterna che vengono considerate come estranee dalla madre. Il feto, da un punto di vista immunologico, può essere considerato, per il 50% dei suoi tessuti, un trapianto. Le variazioni ormonali che si verificano in gravidanza hanno pertanto l'obiettivo di impedirne il rigetto.

Purtroppo nelle malate di LES queste variazioni ormonali stimolano

la produzione di autoanticorpi e possono determinare un peggioramento della malattia.

Rischi della gravidanza per una malata di LES

Per quanto fin qui esposto, risulta chiaro che la gravidanza in una donna affetta da LES deve essere considerata un evento "a rischio". Con questa espressione si intende una gravidanza dalla quale ci si attende complicazioni con una frequenza superiore a quella osservata nella popolazione generale. Le complicanze possono riguardare la mamma e, a seconda del momento in cui si presenta, l'embrione, il feto ed il neonato. È importante che la malata di LES venga informata correttamente sui rischi che deve affrontare in caso di gravidanza. La scelta spetta soltanto a lei e quello che i medici possono fare per aiutarla in questa decisione è quantificare i rischi nel suo caso specifico. Si tratta di indicazioni che solo medici esperti di LES e di gravidanza nelle malate di LES sono in grado di dare.

Vediamo ora i diversi rischi che una donna affetta da LES deve affrontare se decide di intraprendere una gravidanza.

Rischi per la madre

Riacutizzazione del LES. Il rischio maggiore per la madre è la riacutizzazione della malattia. Il peggioramento del LES può avvenire non solo durante la gestazione, ma anche nel puerperio (periodo che segue il parto), probabilmente per effetto dell'improvvisa riduzione della concentrazione nel sangue del cortisone prodotto dall'organismo.

I primi studi riportavano un'elevata frequenza di riacutizzazione del LES in gravidanza con manifestazioni spesso gravi ed una elevata mortalità materna. Questa evoluzione è però oggi radicalmente cambiata. Un tempo quando una donna rimaneva gravida venivano subito sospesi tutti i farmaci per paura degli effetti tossici sul feto (malformazioni ecc.) e questa manovra induceva di per sé una riacutizzazione della malattia. Oggi conosciamo molto bene l'effetto dei farmaci sull'embrione e sul feto. Sappiamo per esempio che il prednisone ed il metilprednisolone (due diversi tipi di cortisone) non sono dannosi ed anche altri farmaci come gli antimalarici, l'azatioprina e la ciclospolina possono essere impiegati in caso di necessità. Con l'uso di questi farmaci la mortalità materna è divenuta estremamente rara, così come le manifestazioni gravi della malattia.

Rimane tuttavia elevata (circa 50% dei casi) la comparsa di quadri clinici lievi di lupus come la dermatite, le alterazioni ematologiche (leucopenia, trombocitopenia) e l'artrite (frequente soprattutto nel periodo che segue il parto). Si è anche visto che il rischio di riacutizzazione severa è maggiore se il LES è in fase attiva al momento del concepimento. In figura 1 sono riportati i dati di uno studio eseguito presso la Cattedra e Divisione di Reumatologia dell'Università di Padova: la frequenza di riacutizzazioni severe della malattia era più bassa (8%)

nelle gravidanze programmate che in quelle insorte casualmente (33%).

Una considerazione a parte deve essere fatta per le malate di LES che abbiano o abbiano avuto la glomerulonefrite. Infatti se questa manifestazione è attiva al momento del concepimento, tende a peggiorare con la gravidanza. Il rischio di riacutizzazione rimane comunque alto (30%) anche se la glomerulonefrite è inattiva al momento del concepimento, ed il rischio è tanto maggiore quanto più breve è il periodo di remissione prima di tale evento.

Alla luce di queste nuove conoscenze, è pertanto fondamentale programmare la gravidanza e seguirla strettamente con esami del sangue e visite mediche almeno ogni mese per tutta la durata della gestazione e del puerperio.

Gestosi. La gestosi è una complicanza della gravidanza che può insorgere in qualsiasi donna e non solo nelle malate di LES. Si manifesta con ipertensione arteriosa, gonfiore alle gambe e perdita delle proteine con le urine. In alcuni rari casi possono comparire anche manifestazioni neurologiche come le convulsioni. Nelle donne affette da LES a volte è difficile distinguere la gestosi da una riacutizzazione della glomerulonefrite lupica.

La gestosi si manifesta nel 10% dei casi nella popolazione generale e nel 20% delle malate di LES. Vi sono alcuni fattori che predispongono alla gestosi quale il diabete, l'ipertensione e le malattie renali. A questi si deve aggiungere, nelle malate di LES, l'assunzione del cortisone.

Rischi per l'embrione ed il feto

Aborto e morte in utero. La perdita fetale si definisce aborto spontaneo quando avviene prima della 10^a settimana e morte intrauterina dopo tale periodo. Da studi americani sappiamo che l'aborto spontaneo si verifica nel 15% della popolazione generale e la morte in utero in una percentuale inferiore al 3,5%. Nelle malate di LES la frequenza di queste complicanze ostetriche è aumentata. I fattori di rischio sono: una malattia attiva al momento del concepimento, l'ipertensione arteriosa, la glomerulonefrite, la perdita fetale in una gravidanza precedente e soprattutto gli anticorpi antifosfolipidi. Questi ultimi sono un gruppo di anticorpi di cui i più noti sono gli anticorpi anticardiolipina ed il lupus anticoagulant. Essi, pur essendo stati descritti per la prima volta nei malati di LES (per questo uno di essi si chiama "lupus" anticoagulant), si osservano anche in persone che non hanno il LES e si associano ad alcune manifestazioni cliniche quali le trombosi arteriose e venose e la perdita fetale. Quest'ultima sembra appunto dovuta alla formazione di trombi a livello dei piccoli vasi della placenta con insufficienza di quest'organo, sofferenza e nei casi gravi morte del feto. Tra gli anticorpi antifosfolipidi, quello che si associa più frequentemente a complicanze fetali è il lupus anticoagulant.

Abbiamo recentemente ottenuto grandi successi nella prevenzione della perdita fetale da anticorpi antifosfolipidi con la somministrazione, fin dalle prime fasi della gravidanza, di aspirinetta, calciparina o, più recentemente, con eparina a basso peso molecolare. Il dosaggio degli anticorpi antifosfolipidi dovrebbe essere eseguito a tutte le malate di lupus prima e, periodicamente, durante tutta la gravidanza, per la possibilità che questi anticorpi dapprima negativi si positivizzino proprio durante la gestazione.

Parto pretermine e ritardo di crescita intrauterina. Per parto pretermine si intende il parto che avviene prima della 37^a settimana di gravidanza. Da stime americane risulta che tale complicanza si osserva nel 10% della popolazione generale. Nelle malate di lupus tale evenienza è molto più frequente ed è stata descritta nel 30-40% dei casi. Fattori di rischio sono l'ipertensione, le malattie renali, l'attività della malattia, gli anticorpi antifosfolipidi e l'assunzione di cortisone. Una delle cause più frequenti di parto pretermine è il ritardo di crescita intrauterina che può dipendere da una compromissione della placenta associata o meno alla positività di anticorpi antifosfolipidi.

Se il parto prematuro avviene, come nella stragrande maggioranza dei casi, dopo la 30^a settimana, la prognosi per il nascituro è buona, sia a breve che a lungo termine. Se avviene in epoca precedente, come si osserva occasionalmente, i rischi sono maggiori.

Blocco AV ed altre complicanze legate all'anticorpo anti-SSA. Tra la 18^a e la 27^a settimana di gestazione, nei feti di madri positive per l'anticorpo anti-SSA, possono manifestarsi alcune alterazioni tra cui la più frequente è il blocco atrioventricolare (AV) e meno frequenti sono l'infiammazione del cuore (miocardite) e delle membrane sierose: pleura, pericardio e peritoneo (sierosite). Il 50% dei feti con queste alterazioni muore in utero, l'altro 50% svilupperà alla nascita il lupus neonatale. Questo argomento verrà trattato in modo molto più esteso in un altro capitolo. Qui voglio solo ricordare come tale complicanza sia estremamente rara nel LES, essendo stata osservata in meno dell'1% dei casi. Tuttavia è importante che tutte le malate di LES positive per l'anti-SSA vengano sottoposte ad ecocardiografia fetale alla 18^a settimana di gravidanza e poi periodicamente fino alla 27^a settimana. Infatti, se tali alterazioni vengono riconosciute precocemente, possono essere curate con l'impiego di preparati cortisonici che, somministrati alla madre, mantengono la loro attività anche sul feto (betametasona e desametasona).

Tossicità dei farmaci assunti dalla madre. Il problema dell'uso dei farmaci antireumatici in corso di gravidanza e allattamento è trattato per esteso in un capitolo a parte. Si tratta di un argomento delicato, e per il quale sarà sempre necessario consultare i vostri medici e il vostro pediatra in particolare. Oggi disponiamo di molti dati sulla tossicità dei farmaci in gravidanza. Sappiamo ad esempio che due diversi tipi di cortisone, prednisone e metilprednisolone, vengono inattivati dalla

placenta e pertanto la loro assunzione durante la gravidanza comporta un basso rischio di malformazioni e di tossicità fetale. Vi sono altri tipi di cortisone, come il betametasone e desametasone, che non vengono inattivati dalla placenta e pertanto devono essere impiegati quando si vuole esercitare un'azione farmacologica sul feto (blocco AV).

Solo piccole aliquote di prednisone e metilprednisone passano nel latte materno e pertanto questi farmaci, almeno a dosi inferiori a 20 mg al giorno, sono compatibili con l'allattamento. In caso siano necessarie dosi più elevate, è consigliabile allattare almeno quattro ore dopo l'assunzione del farmaco. Questo intervallo consente di ridurre la concentrazione di cortisone nel latte materno.

L'aspirina è sicura in gravidanza se usata a basse dosi, mentre l'assunzione di dosi più elevate può non essere priva di rischi e comunque la somministrazione del farmaco dovrebbe essere sempre interrotta almeno una settimana prima della data presunta del parto.

Le informazioni sugli altri antinfiammatori non steroidei sono scarse e non sono ancora ben definiti i margini di sicurezza di questi farmaci soprattutto in rapporto alla loro dose di somministrazione. Pertanto, nonostante non siano documentate malformazioni fetali con l'impiego di questi farmaci, si preferisce sospenderli durante la gravidanza. Alcuni antinfiammatori non steroidei possono essere assunti durante l'allattamento.

I dati sulla sicurezza degli antimalarici (clorochina ed idrossiclorochina) in gravidanza sono complessivamente insufficienti per formulare un giudizio definitivo. Alcuni ritengono prudente sospendere l'assunzione di questi farmaci due o tre mesi prima del concepimento o comunque quando sia noto lo stato di gravidanza, almeno nei casi con malattia inattiva. Nelle pazienti con malattia attiva, ma controllata dagli antimalarici, la loro sospensione non sembra ragionevole in quanto può determinare una riacutizzazione del LES. L'allattamento è controverso nelle pazienti che assumono antimalarici.

L'assunzione di immunosoppressori è generalmente sconsigliata in gravidanza. In caso di effettiva necessità possono essere impiegate l'azatioprina e la ciclosporina A. L'allattamento è sconsigliato con tutti questi farmaci.

Rischi per il neonato

Lupus neonatale. Si tratta di un quadro clinico che può manifestarsi alla nascita nei bambini nati da madri positive per l'anticorpo anti-SSA. Le manifestazioni più frequenti sono il blocco atrioventricolare (AV) ed una dermatite che compare dopo esposizione del neonato alla luce solare. Altre manifestazioni sono la riduzione del numero di piastrine (piastrinopenia) e l'infiammazione del fegato. Ad eccezione del blocco atrioventricolare (AV), le altre manifestazioni del lupus neonatale si risolvono in 6-9 mesi, non appena vengono eliminati dalla circolazione fetale gli anticorpi anti-SSA di origine materna. Il lupus neonatale verrà trattato in modo più esteso in altri capitoli. Voglio

ricordare ancora una volta come questa complicanza sia estremamente rara nelle malate di LES.

Conclusioni

Nelle pazienti affette da LES, la gravidanza comporta un rischio di complicanze superiore a quello normalmente atteso. Sconsigliare la gravidanza, indistintamente, a tutte le malate di LES sembra però oggi ingiustificato. Infatti, con una opportuna programmazione, uno stretto monitoraggio ed una terapia tempestiva quando necessaria, oltre l'80% delle gravidanze in queste pazienti ha un esito favorevole.

E in Internet?

siti utili: www.lupus.it
www.lupus-italy.org

Artrite reumatoide e Sclerosi Sistemica Progressiva (Sclerodermia)

Bianca Canesi, Marina Muscarà

Artrite Reumatoide

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria cronica che colpisce soprattutto le articolazioni.

Poiché è più frequente nelle donne che negli uomini, si pone spesso la necessità di valutare l'opportunità o meno di intraprendere una gravidanza. Come in tutte le malattie autoimmuni, è necessario che la gravidanza venga programmata in una fase in cui la malattia è in remissione, cioè poco infiammata, e in cui la donna assume farmaci che non abbiano effetti negativi sul prodotto del concepimento. Per un buon esito della gravidanza è quindi necessaria una attenta valutazione pre-concezionale da parte dell'immuno-reumatologo e del ginecologo, che insieme potranno valutare il momento migliore per consigliare l'inizio nonché un attento monitoraggio durante la gestazione e il puerperio.

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria cronica che colpisce prevalentemente le articolazioni; è di gran lunga più frequente (quattro volte) nelle donne che negli uomini e, pur potendo esordire a qualsiasi età, si manifesta soprattutto fra i 40 e i 60 anni. È una malattia abbastanza frequente poiché colpisce lo 0,8% della popolazione italiana.

La causa di questa malattia non è nota; si pensa che essa si verifichi quando un soggetto geneticamente predisposto incontra un "fattore scatenante", che provoca una esagerata reazione del sistema immunitario. Molte ricerche sono state fatte e molte altre sono in corso per individuare il fattore scatenante, ma per ora non vi sono certezze.

Comunemente nei pazienti affetti da questa patologia gli esami del sangue dimostrano spesso la positività di esami chiamati Fattori Reumatoidi che sono degli auto anticorpi (immunoglobuline della classe IgM), che danneggiano quel particolare tessuto di rivestimento dell'osso nell'articolazione che si chiama membrana sinoviale.

Alla base del danno che si verifica nelle articolazioni quindi vi è una

intensa infiammazione di quel tessuto; questa infiammazione dell'articolazione provoca il dolore, il rigonfiamento e l'arrossamento che sono tipici di questa malattia e che possono causare una notevole limitazione nell'uso della parte colpita.

L'artrite reumatoide necessita di essere diagnosticata e curata il più rapidamente possibile per cercare di limitare i danni alle articolazioni. Appena posta la diagnosi è importante togliere l'infiammazione e il dolore. A questo scopo possono essere utilizzate due categorie di farmaci anti-infiammatori: i cortisonici e i cosiddetti FANS, che significa Farmaci Anti Infiammatori Non Steroidei, che vanno utilizzati per periodi di durata variabile a seconda dell'intensità dell'infiammazione. Allo scopo di prevenire o rallentare il danno all'articolazione è impiegata una categoria di farmaci denominata "farmaci di fondo". Tra questi vi sono i cosiddetti immunomodulanti e gli immunosoppressori. La scelta del farmaco e la durata della terapia di fondo dipendono dal tipo e dall'età della malattia, dalle condizioni generali del paziente e dalle eventuali malattie concomitanti oltre che dalla risposta della malattia alla terapia. Naturalmente per la scelta di tale terapia è indispensabile una attenta discussione col vostro reumatologo di fiducia e col vostro medico di base.

Indispensabile per ottenere un buon risultato è affiancare ai farmaci la fisioterapia, allo scopo di mantenere una buona mobilità delle articolazioni.

Poiché l'artrite colpisce più frequentemente le donne e può iniziare in età fertile, si può presentare l'occasione di dover rispondere al quesito se la gravidanza sia possibile per la donna affetta da artrite reumatoide. Innanzi tutto va detto che l'AR non riduce la fertilità. La gravidanza va programmata in un periodo di "quiescenza", cioè di tranquillità della malattia. È bene discuterne in anticipo col vostro Reumatologo, anche per valutare se la terapia farmacologica che state assumendo va bene oppure no in previsione della gravidanza. Come esempio si può citare il methotrexate, farmaco utilissimo per la terapia della artrite reumatoide, ma che è assolutamente controindicata in gravidanza (per es. viene usato per indurre aborti terapeutici!). Va quindi sospeso 6 mesi prima di rimanere incinta. Altri farmaci possono invece essere assunti in gravidanza con una ragionevole tranquillità (es. cortisone, idrossiclorochina, ciclosporina). Come per tutte le donne che pensano di poter rimanere incinte, è bene assumere una vitamina, l'acido folico, sin da prima di rimanere incinte; si sa infatti che la assunzione di tale vitamina riduce di molto il rischio di alcune gravi malformazioni, in particolare il rischio della cosiddetta spina bifida (una malformazione del midollo spinale del feto). È bene che la gravidanza vada seguita da una équipe polispecialistica, con controlli almeno mensili clinici (sia del reumatologo sia dell'ostetrico), e di laboratorio. Tali controlli devono estendersi per tutta la gravidanza ed estendersi anche al puerperio (i primi 2 mesi circa dopo il parto).

Durante la gravidanza, il 70% delle pazienti hanno un miglioramento dei sintomi che inizia già dal primo trimestre e si protrae fino al parto. In questi casi però l'artrite spesso si riacutizza 3-4 mesi dopo il parto. Questi cambiamenti sembrano dovuti alle modificazioni ormonali che si verificano durante la gravidanza. In particolare il miglioramento sembra dovuto all'aumentata produzione di cortisone da parte delle ghiandole surrenali dell'organismo che si verifica nella donna gravida. Proprio da questa osservazione partì molti anni fa la scoperta del cortisone, ed il suo successivo impiego clinico come farmaco (tale osservazione fece meritare al suo scopritore la conquista del premio Nobel per la medicina).

Non è noto, al momento, se e quanto una gravidanza influenzi la prognosi globale della malattia. Vi sono forme di artrite assai diverse fra loro, sia per quanto riguarda il numero di articolazioni colpite sia per l'intensità dell'infiammazione che per la risposta ai farmaci; è quindi impossibile fare una previsione precisa. Nel complesso comunque sembra che la gravidanza influenzi poco il decorso della artrite reumatoide. Analogamente, l'artrite reumatoide di per sé non ha nessun effetto negativo sul decorso di una gravidanza e sulla crescita fetale.

Una donna con una forte artrite può incontrare problemi nell'allattamento e comunque nei primi mesi di vita del neonato, proprio legati a difficoltà "meccaniche" a gestire il bambino: difficoltà a prenderlo in braccio, a cambiarlo, a tenerlo in certe posizioni. L'uso di antidolorifici durante l'allattamento va valutato sempre insieme al vostro reumatologo e al pediatra (vedi il capitolo apposito). Molti di questi problemi sono comunque facilmente risolvibili con un po' di buona volontà e di collaborazione da parte dei parenti.

La possibilità che la artrite reumatoide esordisca in corso di gravidanza è bassa, mentre è più frequente che compaia poco dopo il parto.

Per quanto riguarda una valutazione più dettagliata dell'assunzione dei farmaci per la cura dell'artrite nel periodo pre-concezionale, nel corso della gravidanza e durante l'allattamento, si rimanda al capitolo dedicato all'argomento.

Sclerosi sistemica progressiva

La sclerosi sistemica progressiva o sclerodermia è una malattia cronica caratterizzata dall'indurimento della pelle e di alcuni organi interni (polmoni, esofago, reni ecc.) per un aumento di spessore del tessuto che si chiama connettivo e che costituisce "l'impalcatura" di alcuni apparati.

Le donne ne sono più colpite degli uomini, soprattutto fra i 30 e i 50 anni.

Come in tutte le malattie croniche, una eventuale gravidanza deve essere programmata perché possa iniziare in una fase di stabilità della stessa e durante il trattamento con farmaci non nocivi per l'embrione.

È indispensabile che vengano attentamente valutate le funzioni dei principali apparati che possono essere colpiti dalla malattia, poiché in gravidanza vi è un rischio aumentato di complicazioni come l'ipertensione e i problemi renali.

La sclerosi sistemica progressiva o sclerodermia è una malattia del tessuto connettivo che causa un indurimento della pelle e spesso anche di alcuni organi interni, per un aumento del tessuto fibroso.

La causa di questa malattia non è al momento nota, ma si sa che vi è un danno della parete delle piccole arterie e dei vasi capillari; attorno ad essi si depositano cellule del sistema immunitario che, a loro volta, fanno aumentare il tessuto fibroso. Questo altera i vasi sanguigni che reagiscono in una maniera assolutamente tipica: il fenomeno di Raynaud. È uno dei primi e più evidenti sintomi di questa malattia ed è una rapida riduzione dell'afflusso di sangue alle dita delle mani e dei piedi, scatenato dal freddo o dalle diminuzioni della temperatura. Le parti colpite presentano un cambiamento di colore della pelle, che si presenta all'inizio molto pallida, poi bluastra ed infine, quando la temperatura viene riportata alla norma, rosso intenso.

Quando la malattia è conclamata si nota un ispessimento della pelle delle mani e del volto con ridotta elasticità e senso di gonfiore. Gli organi interni che possono essere coinvolti sono i polmoni, l'esofago, il cuore e i reni. È possibile la comparsa anche di infiammazione alle articolazioni.

La terapia di questa malattia si basa sull'impiego di diversi farmaci: i vasodilatatori, che hanno lo scopo di ridurre i danni ai vasi sanguigni e migliorare l'irrorazione dei tessuti, gli immunosoppressori per frenare lo stimolo del sistema immunitario errato che ha fatto progredire la malattia, e i cortisonici in caso di artrite.

Questa patologia è tipica delle donne in età fertile; per tale motivo ci si trova frequentemente a dover affrontare la "questione gravidanza".

Va detto innanzitutto che può verificarsi in alcuni soggetti una rigidità delle tube: ciò potrebbe comportare una diminuzione della fertilità perché il passaggio dell'ovulo dall'ovaio all'utero è difficoltoso.

La gravidanza va ovviamente programmata; deve essere intrapresa in una fase in cui la malattia è stabile. Come per tutte le donne che pensano di poter rimanere incinte, è bene assumere una vitamina, l'acido folico, sin da prima di rimanere incinte; si sa infatti che la assunzione di tale vitamina riduce di molto il rischio di alcune gravi malformazioni, in particolare il rischio della cosiddetta spina bifida (una malformazione del midollo spinale del feto). È meglio evitare la gravidanza nei primi mesi di malattia, quando non è ancora chiaro quale sia il tipo di decorso. La funzionalità renale deve essere buona perché la complicanza più seria che può verificarsi in gravidanza è un suo peggioramento e la comparsa di ipertensione arteriosa.

Le terapie vanno modificate prima del concepimento in modo da non somministrare alla paziente farmaci che possano danneggiare l'embrione. In particolare i farmaci detti "ACE-inibitori", usati spesso per abbassare la pressione arteriosa, e che possono essere molto utili nella sclerodermia, vanno sospesi (e sostituiti con altri farmaci), prima di rimanere incinte.

Gli effetti della gravidanza sulla malattia sono, talora, difficili da evidenziare: infatti alcuni sintomi tipici della gravidanza (gonfiore, dolori articolari, reflusso gastro-esofageo) sono presenti anche in corso di sclerodermia.

Il fenomeno di Raynaud migliora in gravidanza, ma peggiora durante il travaglio, soprattutto se è complicato.

Per la spiccata sensibilità al freddo sono necessari semplici accorgimenti da utilizzare in sala parto per evitare l'insorgenza di questo disturbo (vale a dire stare bene al caldo).

Per quanto riguarda l'uso dei farmaci in gravidanza e allattamento, si rinvia al capitolo dedicato.

Sindrome di Sjögren, Anticorpi anti-Ro/SSA, Lupus Neonatale e Blocco Cardiaco Congenito

Antonio Brucato, Gabriele Vignati, Franco Franceschini

La malattia di Sjögren è un disturbo frequente e nella maggioranza dei casi benigno e non grave, caratterizzato soprattutto da senso di stanchezza e secchezza degli occhi e della bocca. Sono di regola positivi anticorpi del gruppo degli anticorpi antinucleo, chiamati anti-SSA (oppure anti-Ro) e anti-SSB (oppure anti-La). Le donne con malattia di Sjögren o disturbi simili (per esempio la cosiddetta "malattia indifferenziata del connettivo") possono affrontare con una certa serenità la gravidanza, sempre naturalmente sotto controllo medico. Infatti non sono previste particolari complicanze ostetriche per la donna incinta. Raramente invece (in circa il 2% dei casi) nel feto si può verificare un problema specifico, detto blocco cardiaco congenito. In tale disturbo il cuoricino fetale batte a una frequenza molto bassa. Se si verifica questa rara complicazione, in circa la metà dei casi il feto è così sofferente che muore in utero o poco dopo la nascita. Nell'altra metà dei casi nasce invece un bambino che sta piuttosto bene, ma che richiede controlli specialistici frequenti da parte di cardiologi pediatri e che prima o poi dovrà applicare un pace-maker, cioè uno stimolatore cardiaco che protegge il bambino dal rischio di frequenze cardiache troppo basse. Questi bambini non sviluppano poi degli handicap o menomazioni fisiche o mentali. Le donne positive per gli anticorpi anti-SSA/Ro vanno seguite da équipe specializzate e monitorate con una ecografia che valuti anche il cuore del feto ogni 2 settimane circa a partire dalla 18ª settimana di gestazione fino alla 28ª settimana: è possibile infatti che, individuando precocemente le alterazioni cardiache iniziali, il blocco cardiaco possa essere fatto regredire con terapie opportune (corticoidi che attraversano la placenta).

La malattia o sindrome di Sjögren è un disturbo piuttosto frequente e generalmente non grave, che colpisce soprattutto le donne. È caratterizzata da secchezza a livello di occhi, bocca e vari altri distretti dell'organismo (per esempio bronchi, vagina, cute). La secchezza è dovuta al funzionamento difettoso delle ghiandole che producono le secrezioni che umidificano i vari organi (per esempio ghiandole salivari, ghiandole lacrimali ecc.), e ciò è causato dalla presenza di una

infiammazione "autoimmune" in tali ghiandole. In altre parole l'organismo sbaglia e attacca le sue proprie ghiandole, producendo anticorpi che le danneggiano. Questa malattia deve il suo nome al medico svedese che la descrisse per primo. Possono essere presenti anche altri disturbi, fra cui soprattutto una importante astenia, cioè un senso di stanchezza persistente, che non scompare anche dopo il riposo notturno.

La secchezza può essere di diversa gravità. In alcuni casi è così lieve che la persona non se ne accorge del tutto e la presenza del difettoso funzionamento delle ghiandole è svelato solo da esami specifici. Uno di questi è il test di Schirmer: esso consiste nell'inserimento di una strisciolina di carta assorbente nel fornice congiuntivale (cioè fra la palpebra inferiore e il globo oculare), per vedere quanto si bagna di lacrime (si misura di quanti millimetri si è bagnata la striscia di carta assorbente).

In altri casi la secchezza di vari organi (la cosiddetta "sindrome secca") è notevole, e la persona è molto infastidita dai disturbi. Contro la secchezza degli occhi è raccomandato di evitare gli ambienti secchi e polverosi e di evitare il vento (per esempio indossando occhiali). Inoltre può essere utile usare abitualmente colliri che sostituiscono parzialmente le lacrime ("lacrime artificiali"), preferendo quelli preparati in confezioni monouso che si gettano dopo l'uso (al massimo entro 24 ore), non contenendo additivi e conservanti che di per sé potrebbero essere irritanti per l'occhio.

Per il disturbo della bocca secca si consiglia generalmente: 1°) lavarsi bene i denti dopo ogni pasto; 2°) usare frequentemente gomme da masticare senza zucchero, che stimolano la secrezione salivare; 3°) bere spesso, magari aggiungendo un goccio di limone all'acqua (il limone infatti è un potente stimolatore della secrezione salivare). Alcuni soggetti provano anche un certo beneficio dall'uso di preparati a uso locale, gel che si applicano in bocca e svolgono la funzione di "saliva artificiale". Esistono preparati lubrificanti anche contro la secchezza vaginale.

Nella sindrome di Sjögren sono tipicamente presenti numerosi anticorpi nel sangue. Gli anticorpi sono composti chimici che l'organismo produce di solito per eliminare le infezioni. Qualche volta però l'organismo sbaglia e produce anticorpi potenzialmente in grado di reagire contro componenti del proprio organismo. I più frequenti sono gli anticorpi antinucleo (ANA), in grado in teoria di reagire con i nuclei delle cellule. Gli anticorpi antinucleo sono come un grosso "minestrone" che contiene tantissimi tipi di particolari anticorpi. Quelli tipici della sindrome di Sjögren sono detti anti-SSA (che sta per: sindrome di Sjögren, anticorpo tipo A) e anti-SSB (che sta per: sindrome di Sjögren, anticorpo tipo B). Questi anticorpi vengono anche chiamati anticorpi anti-Ro e anti-La, dalle iniziali dei primi pazienti in cui furono individuati. Anti-SSA è sinonimo di anti-Ro e anti-SSB è sinonimo di anti-La.

Gli anti-SSA/Ro e anti-SSB/La vengono cercati generalmente quando si richiedono i cosiddetti anticorpi anti-ENA (Antigeni Nucleari Estraibili). Tali anti-ENA vengono oggi spesso eseguiti con kit commerciali che utilizzano una metodica pratica e rapida detta ELISA (Enzime Linked Immunosorbent Assay). Tale metodica è talvolta un po' imprecisa, forse troppo sensibile, per cui è frequente trovare valori debolmente positivi che non si sa bene come interpretare. In vari casi sono probabilmente falsi positivi (cioè "errori" del laboratorio), e che comunque andrebbero sempre interpretati o confermati con test più sicuri e affidabili. Tali test possono essere eseguiti in alcuni laboratori di riferimento, che il vostro reumatologo saprà indicarvi.

Gli anti-SSA/Ro sono tipici della malattia di Sjögren, e si trovano nel 75% dei pazienti. Si trovano però anche nel LES (40% dei casi) e in varie altre malattie autoimmuni. Sono spesso presenti anche in persone senza sintomi, o con sintomi molto lievi, che vengono testate per gli anticorpi antinucleo per motivi spesso banali (es. stanchezza, aumento della VES ecc.). In molti casi si tratta di giovani donne in età fertile, che quindi prima o poi potrebbero affrontare una gravidanza.

Rischi della gravidanza in una donna con sindrome di Sjögren

La malattia di Sjögren non controindica la gravidanza. Vale sempre il principio generale secondo cui la gravidanza va affrontata sotto controllo medico e in periodo di quiescenza (cioè di "tranquillità") della malattia. Agire secondo questo principio è di solito particolarmente facile nella malattia di Sjögren, che è tipicamente una malattia "tranquilla" e benigna nella maggioranza dei casi. Come per tutte le donne che pensano di poter rimanere incinte, è bene assumere una vitamina, l'acido folico, sin da prima di rimanere incinte; si sa infatti che la assunzione di tale vitamina riduce di molto il rischio di alcune gravi malformazioni, in particolare il rischio della cosiddetta spina bifida (una malformazione del midollo spinale del feto). La maggior parte delle donne con malattia di Sjögren possono affrontare tranquillamente una gravidanza, dato che non ci si aspetta particolari problemi poiché la loro fertilità, il loro rischio di aborti spontanei e le possibili complicazioni hanno una incidenza analoga a quella delle donne normali. Per le future mamme non ci si attendono quindi problemi particolari.

Può invece verificarsi, molto raramente (circa nel 2% dei casi), un problema particolare al feto. Infatti durante la gravidanza gli anticorpi anti-SSA/Ro attraversano la placenta e possono causare al feto o al neonato un insieme di disturbi detti "lupus neonatale". Si tratta di una malattia del neonato che si manifesta con alterazioni della pelle, del sangue, del fegato; la lesione più temuta però è a carico del cuore: il blocco cardiaco congenito. Tale blocco fa sì che il cuoricino fetale batta con una frequenza inferiore a quella normale. Se la frequenza è molto bassa il feto ne può soffrire: in circa la metà dei casi muore in

utero o subito dopo la nascita. Nell'altra metà dei casi nasce un bambino normale, che richiede però un attento controllo specialistico da parte di cardiologi pediatri. È infatti molto probabile che questi bambini successivamente avranno bisogno di applicare un pace-maker, dispositivo in grado di far contrarre il cuore con una frequenza normale. La sua applicazione è una pratica molto banale negli adulti; nei bambini molto piccoli invece richiede l'intervento di un'équipe specialistica. Va comunque sottolineato che una volta impiantato il pace-maker, il bambino, anche piccolo (per esempio 2 o 3 anni), può condurre una vita assolutamente normale e senza handicap. Naturalmente dovrà essere controllato periodicamente da Cardiologi Pediatri.

Le manifestazioni cutanee compaiono entro il 2° mese di vita: sono chiazze eritematose (rosse), tondeggianti, rilevate e si manifestano soprattutto nelle zone esposte alla luce solare, quali faccia, gambe, braccia. Nella maggior parte dei casi regrediscono spontaneamente senza lasciare alcuna traccia; a volte rimangono delle zone più chiare o dei capillari dilatati (teleangectasie).

Le alterazioni del sangue compaiono alla nascita o nelle prime settimane di vita; sono lievi e generalmente guariscono spontaneamente. Vi può essere una riduzione del numero dei globuli rossi (anemia), dei globuli bianchi (leucopenia), delle piastrine (piastrinopenia).

Anche le alterazioni del fegato compaiono alla nascita o nelle prime settimane di vita e consistono in un ostacolo al deflusso della bile. Sebbene la lesione possa essere di grado elevato, è comunque reversibile; i bambini hanno successivamente una normale funzione epatica.

Gli anticorpi materni anti-Ro/SSA sono sicuramente responsabili dell'insorgenza del blocco cardiaco congenito, infatti le mamme sono positive per tali anticorpi nel 90% dei casi. Ciò che a tutt'oggi non è ancora chiaro è quale sia il meccanismo attraverso il quale questi anticorpi causano il blocco. A tale proposito ci sono due ipotesi: la prima, ipotesi della miocardite, ritiene che gli anticorpi causino una infiammazione di tutto il cuoricino; la seconda, ipotesi elettrofisiologica, ritiene che gli anticorpi causino una alterazione dello stato elettrico delle cellule cardiache. Le donne a rischio di avere bambini affetti da blocco cardiaco congenito sono quindi le donne positive per anticorpi anti-Ro/SSA.

Rischio di blocco a trioventricolare in una donna con anticorpi anti-Ro/SSA.
L'incidenza di questo disturbo è molto bassa: solo il 2% delle donne con anticorpi anti-Ro/SSA partorisce neonati affetti da blocco atri-ventricolare. Rimane un mistero come mai tale disturbo si verifichi, per fortuna molto raramente, solo nel feto e non nelle madri che invece non hanno mai problemi al cuore.

Rischio di recidiva del blocco atri-ventricolare in una successiva gravidanza.
Un problema importante per una donna che ha già avuto un figlio affetto da blocco cardiaco congenito è sapere qual è il rischio di avere

un secondo figlio affetto da blocco cardiaco; vari gruppi internazionali di studio (fra cui il nostro) indicano un rischio di recidiva che varia dall'8% al 18%.

Monitoraggio materno-fetale durante la gravidanza

Mentre le complicazioni temute per il feto (blocco cardiaco congenito) sono rare (2%), la positività degli anticorpi anti-SSA/Ro è di frequente riscontro nelle pazienti gravide affette da sindrome di Sjögren, lupus eritematoso sistemico (LES) e connettiviti indifferenziate. Come conviene allora monitorare le gravidanze di queste donne? Noi consigliamo di eseguire dei controlli specialistici a partire dalla 18^a settimana di gravidanza: è infatti da tale epoca che gli anticorpi materni passano la placenta e possono quindi danneggiare il feto. È opportuno che queste donne eseguano dei controlli ecografici ostetrici che comprendano anche la analisi del cuoricino del feto ogni 2 settimane, a partire dalla 18^a settimana e fin verso la 28^a settimana di gravidanza. Infatti individuando precocemente le alterazioni iniziali al cuore del feto, è possibile intervenire con opportune terapie per fermare o addirittura far regredire i disturbi cardiaci. Questo effetto potrebbe essere ottenuto somministrando alla mamma dei preparati cortisonici particolari, in grado di attraversare la placenta e quindi di raggiungere il feto, curandolo (i preparati cortisonici comunemente impiegati non passano la placenta e non raggiungono quindi il feto). Questo monitoraggio "speciale" si affiancherà ai consueti controlli cui tutte le donne con malattie immunoreumatologiche devono sottoporsi in gravidanza, e che prevedono una visita ogni mese da parte del reumatologo o dell'immunologo e da parte del ginecologo, più un controllo degli esami del sangue ogni mese, che comprenda sempre anche emocromo, glicemia, urea, creatinina, esame urine, dosaggio del complemento (C3 e C4) e degli anticorpi anti-DNA.

Evoluzione della malattia nelle mamme dei bambini con blocco atrio-ventricolare

Prendiamo ora in considerazione alcuni aspetti che riguardano le madri di bambini affetti da lupus neonatale. Tipicamente queste mamme non hanno il LES. Infatti nella maggior parte dei casi le donne sono asintomatiche al momento del parto e vengono identificate come anti-Ro/SSA positive proprio per il fatto di avere partorito un bambino affetto da blocco cardiaco. Solo in pochi casi hanno sintomi, spesso modesti, che peraltro rendono il quadro più simile alla malattia di Sjögren che al LES. La situazione tipica è quindi la seguente: in una donna gravida e asintomatica viene riscontrato al feto un blocco cardiaco congenito.

Ma è vero che queste mamme svilupperanno il LES? Studi recenti condotti da gruppi di ricerca americani, finlandesi, canadesi e dal

nostro gruppo italiano concordano nel concludere che la prognosi reumatologica a lungo termine delle mamme è rassicurante: la maggior parte delle donne asintomatiche si mantiene asintomatica anche a molti anni di distanza dal parto; solo alcune svilupperanno sintomi per lo più modesti quali: secchezza oculare, secchezza della bocca, dolori articolari modesti. Le poche mamme già inizialmente affette da LES continueranno a mantenere un decorso di malattia benigno, in particolare senza interessamento renale o neurologico. In conclusione queste mamme possono essere tranquillizzate per quanto riguarda il proprio stato di salute presente e futuro.

Abbiamo visto fin qui i problemi delle mamme di questi bambini. Ma il termine "lupus neonatale" pone dei problemi anche genericamente per le donne affette da LES. In particolare il problema è: che rischio ha una donna affetta da LES e positiva per gli anticorpi anti-Ro/SSA di avere un bambino con blocco cardiaco congenito? Abbiamo già visto che il rischio è dell'ordine del 2%. Troppo spesso invece queste donne vengono spaventate, presentando loro rischi molto più alti. Il rischio quindi esiste ma è molto più basso di quanto generalmente riportato.

Il termine di lupus neonatale deriva dal fatto che le lesioni cutanee del neonato assomigliano a quelle del lupus eritematoso sistemico; abbiamo visto però che tale termine è fonte di notevoli equivoci, sia per le donne affette da LES, sia per le donne i cui figli sono affetti da blocco cardiaco: le prime vengono esageratamente intimorite circa il rischio di partorire figli affetti da blocco cardiaco, le seconde eccessivamente spaventate circa la probabilità di sviluppare una malattia autoimmune ed in particolare il LES.

Possiamo concludere che il lupus neonatale è una malattia rara, la cui discussione andrebbe affrontata in relazione alla gravidanza di ogni donna positiva per anticorpi anti-Ro/SSA, affetta da malattia di Sjögren o LES o malattia indifferenziata del connettivo, sia per chiarire le problematiche a carico del feto, sia per rassicurare le madri circa la possibile evoluzione della loro malattia. Solo da una discussione serena ma anche "tecnica" queste donne potranno mettere questo problema nella giusta prospettiva.

Infine va detto che il blocco atrioventricolare per fortuna è un disturbo così raro che sono pochi i centri che hanno occasione di seguire un certo numero di casi. Questo deriva anche dal fatto che è necessario riunire in un unico centro specialisti assai differenti, quali ginecologo, reumatologo o immunologo, cardiologo pediatra, neonatologo. È preferibile quindi che i casi di blocco cardiaco congenito siano seguiti da centri specialistici, che raggruppano tutte le competenze necessarie e che hanno già avuto esperienza di casi simili e che il vostro ginecologo o il vostro reumatologo sapranno indicarvi.

E in internet ?

È disponibile un sito internet dedicato alla sindrome di Sjögren, realizzato dalla Cattedra di Reumatologia dell' Università di Padova, e in cui si possono trovare informazioni relative all' Associazione nazionale dei malati affetti da tale patologia. L'indirizzo è il seguente:

<http://www.sjogren.org>

La Trombofilia e la Gravidanza

F. Baudo

Gli aborti ricorrenti, la ritardata crescita fetale e la morte fetale sono stati recentemente associati ad alterazioni di componenti della coagulazione del sangue che aumentano il rischio di trombosi venosa (trombofilia). Questi difetti ereditari sono le mutazioni del fattore V (fattore V Leiden) e della protrombina, le carenze di antitrombina III, proteina C e proteina S e l'aumento dell'omocisteina. La prevalenza di alcuni di questi difetti nella popolazione generale, in particolare le mutazioni del fattore V e della protrombina, è discretamente elevata. Tali mutazioni vanno quindi ricercate in donne che pensano a una gravidanza, in presenza di una storia personale e familiare significativa per trombosi venosa e perdite fetali. La profilassi con eparina a basso peso molecolare nelle donne con trombofilia ha migliorato la possibilità di esito favorevole della gravidanza. È opportuno però che queste pazienti siano indirizzate a centri specializzati nella loro gestione.

Un'evoluzione favorevole della gravidanza dipende da una normale funzione della placenta con un adeguato sviluppo dei vasi sanguigni del circolo placentare. Questo sistema può essere compromesso da alterazioni del processo che normalmente assicura l'arresto dell'emorragia (emostasi) e che provocano la formazione di trombi nel circolo placentare. Circa l' 1-2% delle donne in età fertile hanno interruzioni ricorrenti della gravidanza. Le cause possono essere diverse: alterazioni dei cromosomi, malattie endocrinologiche, malattie autoimmuni, ma nella maggior parte dei casi la causa non è stata identificata. Recentemente è stato suggerito che difetti della coagulazione con formazione di trombi nei vasi della placenta possano essere il meccanismo scatenante: in altre parole il difetto della coagulazione predispone alla trombosi, e la comparsa di trombi nei vasi che portano il sangue alla placenta compromette l'arrivo del sangue al feto, che quindi ne soffrirà, fino eventualmente a morire in utero.

Cos'è la trombofilia

Le alterazioni che causano la formazione di trombi nei vasi prendono il nome di trombofilia. La trombofilia può essere dovuta a difetti ereditari o secondaria a malattie acquisite come ad esempio la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (vedi capitolo specifico). La trombofilia predispone quindi alla comparsa di trombi nei vasi sanguigni, soprat-

tutto nelle vene; da questi trombi si possono staccare frammenti, detti emboli, che possono occludere qualche vaso, in particolare le arterie polmonari, dando la cosiddetta "embolia polmonare", che è un evento piuttosto grave, talvolta anche mortale. La malattia tromboembolica (che si manifesta quindi soprattutto come episodi di trombosi venosa o di embolia polmonare) può manifestarsi anche in età giovanile; negli ultimi anni sono state identificate alcune delle possibili cause.

L'arresto dell'emorragia (emostasi) è il risultato di un processo complesso in cui sono coinvolti la parete dei vasi sanguigni, le piastrine e la coagulazione. In quest'ultima intervengono sostanze che favoriscono (i cosiddetti attivatori) ed altre che controllano la formazione del coagulo (i cosiddetti inibitori della coagulazione come ad esempio l'antitrombina III, la proteina C, la proteina S). L'importanza di questi inibitori è dimostrata dall'aumentato numero di episodi di trombosi venosa nei pazienti che ne sono carenti (pazienti con deficit di antitrombina III, proteina C e proteina S). Inoltre è stato riconosciuto il ruolo di altri componenti del sangue, come ad esempio proteine che intervengono nella coagulazione (fattori della coagulazione) che, quando alterate, possono essere associate ad un aumentato rischio di trombosi. Anche questi difetti sono ereditari e causano una diminuzione dell'attività dei fattori della coagulazione (esempio il difetto del fattore V di Leiden) o aumentano il loro livello nel sangue (ad esempio mutazione della protrombina). Un'altra molecola normalmente presente nel sangue e che, in quantità aumentata, è stata associata ad un aumentato rischio di trombosi, è l'omocisteina; una carenza di vitamine (come ad esempio l'acido folico, le vitamine B6 e B12) predispone allo sviluppo di iperomocisteinemia, attraverso un meccanismo biochimico troppo complesso per essere spiegato in queste poche pagine. È probabile che in gravidanza la iperomocisteinemia predisponga non solo alla trombosi ma anche a malformazioni fetali, in particolare alla spina bifida. Per questo motivo è importante che tutte le donne assumano acido folico (una vitamina) sin da PRIMA di rimanere incinte, per ridurre al massimo il rischio di tali malformazioni fetali.

Nella popolazione generale questi difetti genetici sono relativamente frequenti; in particolare i difetti del fattore V e della protrombina sono stati riscontrati rispettivamente nel 5-15% e nel 2% dei soggetti esaminati. La carenza di antitrombina III, di proteina C e proteina S sono più rare, osservate rispettivamente nello 0,02% e nello 0,2 e 0,4% delle persone esaminate. L'aumento dell'omocisteina, che è considerata un importante fattore di rischio di trombosi, è presente nel 19% delle persone con trombosi giovanile rispetto allo 0,3-1% delle persone normali.

Qual è il rischio della trombofilia in gravidanza

La gravidanza di per sé è uno stato "trombofilico", cioè che aumenta il

rischio di trombosi venose. Questo rischio risulta naturalmente ancora più elevato se la donna è portatrice di difetti genetici che inducono trombofilia, che cioè aumentano il rischio di trombosi venose. Le complicanze materno-fetali in gravidanza che sono state associate ad uno stato trombofilico sono la trombosi venosa profonda, gli aborti ricorrenti, la ritardata crescita fetale, la morte fetale, il distacco di placenta. Nella trombofilia ereditaria è stata osservata un'alta incidenza di alterazioni vascolari placentari, associate ad un'evoluzione sfavorevole della gravidanza. Ad esempio l'alterazione del fattore V Leiden è significativamente associata ad aborti ripetuti ed a trombosi placentare estesa (42% delle donne portatrici rispetto al 1,9% delle donne senza difetto). Il rischio di insorgenza di trombosi venosa profonda in gravidanza è molto elevata nelle donne con carenza di ATIII e proteina C, difetti che sono tuttavia rari.

I dati disponibili in letteratura nel complesso indicano un aumentato rischio di complicanze materno-fetali in donne con alterazioni di tipo trombofilico. Però questi risultati devono essere interpretati con cautela. Infatti in donne con normale evoluzione della gravidanza le alterazioni genetiche sono presenti in una percentuale variabile dal 3 al 10%. Così molte donne con alterazioni genetiche di tipo trombofilico non hanno complicazioni ostetriche. Il rischio reale di complicazioni ostetriche in donne con trombofilia non è pertanto ancora conosciuto. Sono quindi necessari ulteriori studi per definire il rischio e per stabilire la necessità di una profilassi, la sua efficacia e la sua sicurezza.

È indicata la ricerca di uno stato trombofilico nelle donne in gravidanza?

In considerazione della prevalenza dei difetti trombofilici nella popolazione generale, non è indicata la ricerca di queste alterazioni in tutte le donne in gravidanza. Allo stato attuale le indagini di laboratorio devono essere limitate alle donne con una storia clinica personale e familiare positiva per tromboembolia venosa o perdite fetali ricorrenti; controversa è l'esecuzione delle indagini in donne con perdite fetali insorte nel 1° trimestre, che spesso si possono verificare anche in donne del tutto normali.

Prevenzione delle complicanze materno-fetali in donne portatrici di alterazioni trombofiliche ereditarie

Gli studi disponibili per valutare l'efficacia della profilassi in gravidanza sono molto limitati. In genere il farmaco utilizzato è l'eparina calcica (farmaco ad azione anticoagulante) somministrata per via sottocutanea due volte al dì. Più recentemente è stata suggerita la somministrazione dell'eparina a basso peso molecolare che consente un'unica somministrazione al dì e non richiede controlli di laboratorio. Studi recenti hanno dimostrato che in donne con alterazioni ereditarie trombofiliche, l'impiego dell'eparina a basso peso molecolare aumenta

la possibilità di un esito favorevole della gravidanza dal 17-20% ad oltre il 90% senza aumentare il rischio di emorragie.

Monitoraggio degli esami di laboratorio durante la gravidanza

Il rischio di manifestazioni trombo emboliche può associarsi a variazioni di alcuni parametri di laboratorio come ad esempio il D-dimero ed i frammenti 1+2 della protrombina. L'esecuzione di questi esami, associati ad un costante controllo della corretta crescita fetale e dei flussi dei vasi placentari da parte dello specialista ostetrico, consente un monitoraggio preciso delle gravidanze e un'accurata valutazione delle dosi ottimali di eparina da somministrare per una efficace terapia.

In conclusione attualmente l'entità del rischio di complicanze materno-fetali non è ancora esattamente conosciuta nelle donne portatrici di mutazioni genetiche che predispongono a trombosi (trombofilia); perciò tutte le pazienti con queste alterazioni ereditarie dovrebbero essere riferite a centri specializzati nel trattamento della trombofilia in gravidanza e che si avvalgono della competenza e della collaborazione con specialisti nei diversi campi.

Terapia con farmaci Antireumatici in corso di Gravidanza e Allattamento

Angela Tincani, Gaetano Chirico, Marco Taglietti, Roberto Gorla, Micol Frassi, David Faden, Andrea Lojaco, Nicoletta Palai, Genesis Balestrieri, Mario Motta

Contrariamente a quanto si pensava fino a circa 20 anni orsono, esiste oggi una concreta e sicura possibilità di trattare pazienti con malattie reumatiche autoimmuni in corso di gravidanza. Questo comporta una rivoluzione del vecchio concetto che spingeva il Curante ad esprimere, insieme alla diagnosi, il divieto di affrontare una gravidanza.

Le pagine che seguono contengono un elenco dei farmaci di uso più comune in reumatologia, presentati sotto il profilo del loro possibile utilizzo o meno, durante la gravidanza e l'allattamento. Resta comunque inteso che la gestione della terapia in gravidanza deve essere affidata al team polispecialistico (reumatologo-ostetrico-neonatalogo) di fiducia.

Le buone notizie

Per chi legge questo opuscolo, la *buona notizia* è certamente che, oggi, la maggior parte delle giovani donne che soffrono di malattia reumatica autoimmune possono portare a termine felicemente una gravidanza. Con questo però, purtroppo, non si intende che siano, anche solo temporaneamente, guarite e che cioè non necessitano di cure particolari. Anzi, la gestazione ed il puerperio sono, nella maggior parte dei casi, periodi delicati e pertanto vanno sorvegliati attentamente così come anche, sia pure per aspetti diversi, il periodo dell'allattamento. È necessario pertanto, per prima cosa, che le pazienti (e le loro famiglie) si liberino dall'idea, talvolta fortemente radicata, che durante la gravidanza e l'allattamento non si debbano assumere farmaci per salvaguardare il benessere del bimbo. I medici si sono cimentati nel cercare e, fortunatamente, in molti casi hanno trovato, trattamenti farmacologici che siano in grado di controllare la patologia cronica della mamma senza danneggiare il feto o il neonato. E questa è certamente per noi e per voi una *seconda buona notizia!*

Le poche righe che seguono vogliono soltanto darvi qualche esempio e rassicurarvi almeno su alcuni punti. Certamente non sono un manuale per valutare il tipo di trattamento che voi dovrete assumere o le sue implicazioni; la terapia durante la gravidanza deve essere deci-

sa e concordata caso per caso tramite la valutazione dello Specialista di fiducia.

Perché dare farmaci in gravidanza?

Le conoscenze sulle gravidanze nelle pazienti con malattie reumatiche autoimmuni si sono certamente chiarite negli ultimi 20 anni. Nonostante la usuale molteplicità di opinioni dei medici che si sono dedicati a questo problema, è risultato chiaro per tutti che il più temibile fattore di rischio per il feto è la riacutizzazione della malattia materna. Di qui si deduce che gli sforzi debbano essere indirizzati a continuare a curare le gestanti, con una politica farmacologica il più possibile vicina a quella precedente la gravidanza.

Inoltre, nelle malattie autoimmuni, sono stati individuati alcuni fattori che possono almeno in una certa misura danneggiare il feto, basti citare per esempio gli anticorpi anti-fosfolipidi o gli anticorpi anti-Ro/SSA. Ebbene, nelle pazienti portatrici di questi anticorpi, si cerca, quando possibile, di attuare un trattamento farmacologico che ne contrasti gli eventuali danni, come descritto nei capitoli dedicati a questi problemi.

Come attuare il trattamento in gravidanza?

La situazione ideale è affrontare il problema prima dell'inizio della gravidanza. In questo caso il vostro specialista e il vostro ginecologo sapranno pianificare le eventuali modifiche da apportare al trattamento che già ricevete. Se tuttavia la gravidanza è già iniziata, niente paura: la cosa importante è informare il prima possibile il vostro medico e concordare con lui le strategie da attuare.

L'esperienza principalmente derivata dalle donne trapiantate di rene e di altri organi ci ha insegnato che larga parte dei farmaci immunomodulanti usati nelle malattie reumatiche autoimmuni non sono dannosi per il feto. La tabella allegata cerca di dare una valutazione schematica dell'utilizzo dei farmaci antireumatici in gravidanza. Non ci stanchiamo tuttavia di sottolineare che l'indicazione e la prescrizione deve essere fatta caso per caso dal Centro Polispecialistico (ostetrico/reumatologico) di vostra fiducia.

L'allattamento

Il latte materno rappresenta il nutrimento ideale per il neonato e sempre più numerose sono le mamme in trattamento con farmaci antireumatici desiderose di allattare al seno.

Definire il rischio dell'utilizzo di farmaci in corso di allattamento è uno dei problemi da affrontare per il pediatra, l'ostetrico e il medico di famiglia.

La ricerca in questo senso fornisce solamente un grado limitato di informazioni sulla sicurezza dei farmaci: tuttavia la mancanza di dati scientifici non deve portare alla conclusione che la maggior parte dei

farmaci sia incompatibile con l'allattamento.

Sono infatti stati riportati numerosi casi e diversi studi di sorveglianza che osservano l'assenza di effetti collaterali in neonati nutriti con latte materno in corso di farmaco-terapia materna.

Pur non trascurando un'attenta valutazione dei farmaci impiegabili, è tuttavia bene non indurre nelle pazienti falsi allarmi o decidere, senza fondati motivi, la sospensione dell'allattamento.

Passaggio dei farmaci nel latte materno

Il latte materno è una sospensione di proteine, grassi e zuccheri. Il passaggio dei farmaci nel latte avviene principalmente attraverso due meccanismi.

Il primo per diffusione passiva, cioè per passaggio del farmaco attraverso i tessuti, il secondo grazie al legame con alcune molecole di grassi o prevalentemente di proteine contenute nel latte quali caseina e latte-albumina.

Per minimizzare il rischio del neonato nel momento in cui la puerpera, che assume farmaci antireumatici, intende intraprendere l'allattamento al seno, occorre valutare le informazioni disponibili sul passaggio di quei farmaci nel latte materno, sul grado di assorbimento e distribuzione nel neonato, e sulla sicurezza dell'impiego nel neonato.

Inoltre, durante il trattamento farmacologico, devono essere rispettate alcune norme che consentono di ridurre il più possibile l'esposizione del neonato:

- scelta del farmaco con il minor rischio di tossicità;
- scelta degli orari di allattamento in modo che coincidano con il momento di minor concentrazione di farmaco nel latte, per esempio assumendo la dose subito dopo aver allattato o prima che il bambino abbia il ciclo di sonno più lungo;
- quando necessario, sostituzione temporanea del latte materno con latte formulato, avendo cura di stimolare la ghiandola mammaria con una suzione meccanica.

Anche se le nostre conoscenze riguardo al passaggio dei farmaci antireumatici nel latte materno ed al loro effetto sul neonato sono limitate, nella maggior parte dei casi è possibile intraprendere l'allattamento al seno con relativa sicurezza sotto la sorveglianza di un pediatra esperto, attento a monitorare eventuali effetti collaterali.

Uno degli obiettivi che il nostro gruppo vuole raggiungere nei prossimi anni, è quello di promuovere l'allattamento materno, quando possibile, e contestualmente acquisire maggiori conoscenze su quei farmaci che non controindicano in senso assoluto l'allattamento materno.

A questo scopo, da circa un anno, tutti i nati da madre con patologia autoimmune vengono inseriti in un programma di sorveglianza (follow-up) per il controllo di eventuali problemi che possono essere cor-

relati sia al passaggio per via transplacentare degli anticorpi materni, sia alla terapia effettuata in corso di gravidanza e, soprattutto, alla terapia in corso di allattamento materno.

Il significativo aumento di casi in cui è stato possibile l'allattamento materno e l'assenza di segni o sintomi, nei bambini controllati, riferibili a tossicità secondaria al passaggio dei farmaci nel latte materno, incoraggia a mantenere questa linea di condotta.

Tuttavia, per poter ottenere dati conclusivi occorrono ancora sia un maggior numero di casi, sia un periodo di osservazione più lungo.

Principali farmaci utilizzati in corso di malattia autoimmune e loro compatibilità con gravidanza e allattamento

Farmaco: Aspirina

Gravidanza

♣ Viene impiegata a basso dosaggio (<100 mg/die) in diversi protocolli ostetrici per la prevenzione di complicanze ipertensive: da qui è stato mediato il suo impiego nelle gravidanze di pazienti con patologie autoimmuni, che è considerato ragionevolmente sicuro.

▲ L'aspirina a dosi antinfiammatorie è da usare con molta cautela: infatti potrebbe favorire emorragie nel feto e accelerare la chiusura del dotto di Botallo nelle ultime fasi della gestazione.

Allattamento

▲ Viene raccomandato l'utilizzo con cautela, per la segnalazione di un caso in cui si sono verificati effetti collaterali (acidosi metabolica). È escreta nel latte materno a basse concentrazioni. Relativamente più sicura quando viene utilizzata a dosaggio antiaggregante.

L'effetto antiaggregante è infatti raro in corso di allattamento, poiché il principio attivo (acido acetilsalicilico) viene metabolizzato nel latte materno in salicilato, privo di tale effetto.

Farmaco: Antinfiammatori non steroidei (FANS)

Gravidanza

▲ Gli antinfiammatori non steroidei sono da utilizzare con cautela nell'ultima parte della gravidanza, in quanto potrebbero provocare la accelerata chiusura del dotto di Botallo e la riduzione della quantità di liquido amniotico (oligoamnios).

Allattamento

▲ Generalmente non raggiungono alte concentrazioni nel latte materno: sono preferibili gli agenti ad azione breve (ibuprofene, fenopropene), particolarmente nel periodo neonatale. Il trattamento intermittente è considerato compatibile con l'allattamento materno.

Farmaco: Idrossiclorochina

Gravidanza

♣/▲ Una casistica di oltre 100 gravidanze in donne con malattie reumatiche autoimmuni trattate con idrossiclorochina negli ultimi 10 anni, non ha evidenziato la comparsa di malformazioni congenite. Questi dati rassicuranti hanno permesso di rivalutare la teratogenicità del farmaco, che fino a qualche anno fa era considerato pericoloso.

Allattamento

▲ Alcuni Autori ritengono compatibile l'allattamento materno, altri consigliano cautela in caso di terapia con somministrazione giornaliera.

Farmaco: Corticosteroidi

Gravidanza

♣ Il farmaco più usato in gravidanza. I corticosteroidi ad azione pronta non arrivano al feto in quanto sono digeriti dagli enzimi placentari. Alcuni corticosteroidi particolari non sono digeriti dagli enzimi placentari e vengono utilizzati quando si desidera che l'effetto del farmaco si svolga sul feto.

I corticosteroidi possono talvolta, favorire e talune complicanze della gravidanza (per esempio il parto pretermine).

Allattamento

♣ Farmaci quali prednisone (e il suo metabolita attivo, prednisolone) non controindicano l'allattamento, ma passano nel latte materno. Per dosi superiori a 20 mg/die di prednisone, viene suggerito che la madre attenda almeno 4 ore prima di allattare. Non sono disponibili dati relativi ad altre molecole.

Farmaco: Azatioprina

Gravidanza

▲ In uso dal 1962 nel trattamento del rigetto del trapianto di rene, e pertanto anche utilizzata da diverse migliaia di donne trapiantate gravide, l'azatioprina viene considerata abbastanza sicura in gravidanza, poiché il fegato fetale manca dell'enzima (inossinato pirifosforilasi) in grado di trasformarla nella forma attiva (6-mercaptopurina). L'azatioprina passa velocemente attraverso la barriera placentare e solo tracce del metabolita attivo, la mercaptopurina, sono rintracciate nel sangue fetale.

Allattamento

♣ Dati non disponibili, allattamento sconsigliato.

Farmaco: Ciclosporina

Gravidanza

▲ Anche questo farmaco è stato ampiamente usato nella gravidanza delle donne trapiantate. Non è causa di malformazioni, può tuttavia essere causa di complicanze ostetriche, come per esempio bimbi un po' piccoli per età gestazionale.

Allattamento

♣ Segnalati effetti collaterali, allattamento controindicato.

Farmaco: Ciclofosfamide

Gravidanza

♣ Farmaco potenzialmente teratogeno, usualmente controindicato.

Allattamento

♣ Segnalati effetti collaterali, allattamento controindicato.

Farmaco: Sulfalazina

Gravidanza

♣ Non dà particolari rischi, tranne qualora venga utilizzato negli ultimi giorni della gravidanza, per la possibile comparsa di severo ittero neonatale.

Allattamento

▲ Viene raccomandato l'utilizzo con cautela, per la segnalazione di un caso in cui si sono verificati effetti collaterali (diarrea ematica).

Farmaco: Sali d'oro

Gravidanza

▲ Le esperienze su questo farmaco in gravidanza sono molto scarse, anche se non realmente allarmanti. Dal momento però che l'artrite reumatoide (unica patologia per la quale sono prescritti) va usualmente in remissione durante la gravidanza, si tenderebbe comunque a sospendere.

Allattamento

▲ Vengono escreti nel latte materno ed assorbiti dal bambino; alcuni Autori ritengono compatibile l'allattamento materno, altri consigliano cautela per la possibilità di comparsa di effetti collaterali (nefrite, epatite, anomalie ematologiche).

Farmaco: Methotrexate

Gravidanza

♣ Farmaco teratogeno da non usare in gravidanza.

Allattamento

♣ Viene escreto nel latte materno in basse concentrazioni, ma viene comunque sconsigliato l'allattamento per il rischio di accumulo nei tessuti del neonato e l'elevata probabilità di comparsa di effetti collaterali.

Farmaco: D-penicillamina

Gravidanza

♣ Non è consigliabile l'uso in gravidanza.

Allattamento

♣ Dati non disponibili, allattamento sconsigliato.

Farmaco: Anticoagulanti

Gravidanza

♣ Anche se non strettamente antireumatici, i farmaci anticoagulanti entrano nella gestione delle malattie autoimmuni sistemiche soprattutto a causa dei molti fattori trombotici talvolta presenti (per esempio, anticorpi anti fosfolipidi). Il farmaco usato senza particolari problemi in gravidanza è l'eparina, calcica o, più recentemente, a basso peso molecolare. Utile la associazione con integratori di calcio per evitare l'eccessiva demineralizzazione ossea, favorita anche dalla gravidanza.

▲/♣ Gli anticoagulanti orali (warfarin) sono pericolosi per il feto se assunti nel primo trimestre (a partire dalla 7^a settimana di gestazione) o nell'ultimo. In casi di particolare difficoltà a controllare la coagulazione, i farmaci anticoagulanti orali sono stati utilizzati nel secondo trimestre senza problemi.

Allattamento

♣ L'eparina, a causa del suo alto peso molecolare, non viene escreta nel latte materno. Non esistono dati relativi al passaggio nel latte materno dell'eparina a basso peso molecolare, ma si ritiene che sia scarso e, vista l'inattivazione che subisce nel tratto gastrointestinale, è considerata un farmaco sicuro in corso di allattamento.

▲ Dicumarolici: l'escrezione nel latte materno dipende dall'agente utilizzato; il warfarin viene indicato come il farmaco più sicuro.

♣ Farmaco sicuro

▲ Farmaco da utilizzare con cautela

♣ Farmaco sconsigliato o controindicato

Il ruolo delle analisi di laboratorio nella gravidanza delle donne con malattie immunoreumatologiche

L. Catelli, B. Acaia, R. Pozzoli, R. Cimaz, B. Ambroso, PL. Meroni

Durante la gravidanza le donne affette da malattie immunoreumatologiche devono eseguire frequenti controlli clinici, ma anche frequenti controlli ematochimici. L'interpretazione degli esami ematochimici in generale è una cosa piuttosto delicata, che va fatta in ultima analisi sempre dal medico di fiducia. Oltre ai controlli infettivologici di routine in tutte le gravidanze (es. anti-toxoplasmosi, anti-rosolia ecc.), è bene controllare mensilmente alcuni semplici esami, quali emocromo, glicemia e funzione renale, per controllare che tutto proceda bene e non insorgano complicazioni quali anemia, diabete o interessamento renale. Inoltre è opportuno eseguire anche controlli di esami immunologici particolari. Il complemento andrà monitorato periodicamente, e riduzioni progressive e costanti indicano generalmente che qualcosa non sta andando bene. Anche i valori degli anticorpi anti-DNA, tipici del LES, sono da controllare periodicamente, perchè un loro aumento può indicare una attivazione della malattia. Viceversa gli anticorpi anti-nucleo e anti-ENA (antigeni nucleari estraibili) tendono a rimanere stabili nel tempo, per cui vanno sicuramente fatti, preferibilmente prima di rimanere incinte, ma poi non è necessario ricontrollarli troppo spesso. Fra gli ENA, gli anti-SSA/Ro molto raramente sono associati a problemi particolari della gravidanza (blocco cardiaco congenito). La determinazione degli anticorpi anti-fosfolipidi (LAC e anti-cardiolipina) è essenziale per la valutazione e il monitoraggio della gravidanza e del rischio ostetrico, in quanto tipicamente si associano ad aborti e perdite fetali.

Oggi giorno anche le gravidanze più normali sono molto medicalizzate, con frequenti controlli ematochimici. Nelle donne con malattie immunoreumatologiche, i controlli di laboratorio effettuati durante il periodo della gravidanza sono in generale anche più frequenti. Tutti questi esami possono creare qualche fastidio e qualche problema pratico alla donna incinta; forse però, conoscendo i motivi per cui vengono richiesti, la donna li eseguirà più volentieri. Un dettaglio pratico che

ha una certa importanza è che tali esami non sono soggetti a ticket, in quanto rientrano nelle esenzioni previste per le gravidanze considerate ad alto rischio ostetrico: questa dizione indica semplicemente che queste gravidanze sono soggette a rischi ostetrici maggiori della norma, e riconoscendo tale dato il Sistema Sanitario Nazionale non fa pagare i ticket degli esami che è utile fare per ridurre, appunto, tali rischi.

Il tipo e la frequenza dei controlli di laboratorio dipende ovviamente dalla situazione clinica della donna, ma è utile ricordare alcuni concetti generali. Naturalmente il risultato di ogni esame andrà sempre interpretato dai medici che vi seguono periodicamente in gravidanza. Qui di seguito riportiamo solo una sorta di breve guida sul perchè vi vengono periodicamente fatti fare certi esami.

Esami di tipo infettivologico

Prima della gravidanza, o all'inizio, di routine il vostro ginecologo vi farà generalmente fare alcuni esami di tipo "infettivo", per sincerarsi della presenza o meno di certe infezioni, e per capire se queste infezioni sono recenti o meno. Tipicamente vengono fatti gli esami del cosiddetto gruppo "TORCH", cioè quelli per la ricerca degli anticorpi anti-toxoplasmosi, anti-Rosolia, anti-citomegalovirus, anti-virus herpes simplex. Gli anticorpi anti-toxoplasmosi servono per sapere se avete già fatto o meno tale malattia. Si tratta di una malattia molto lieve, e che generalmente si ha senza nemmeno accorgersene, ma se contratta in gravidanza può essere molto temibile per il feto. La negatività per gli anticorpi anti-toxoplasmosi indica che non avete avuto la malattia, e in tal caso è bene stare alla larga dai gatti (che sono i principali diffusori di tale malattia) ed è bene evitare di mangiare salumi e verdure crude che non siano state lavate molto accuratamente. Veniamo ora alla rosolia: se non la avete già avuta, pensateci bene prima di rimanere incinte: la rosolia è diffusa, e contrarre tale malattia in gravidanza può essere pericolosissimo per il feto; sarà molto meglio prima vaccinarsi, e solo in un secondo tempo rimanere incinte. È ovviamente sempre indispensabile consultarsi col proprio medico. Altre malattie infettive la cui presenza o meno viene cercata routinariamente all'inizio della gravidanza sono l'epatite B (l'esame è detto HBs), l'epatite C (con la ricerca degli anticorpi anti-HCV), la infezione del virus dell'AIDS (anti-HIV), e la sifilide (l'esame si chiama VDRL e TPHA). Per quest'ultimo esame (VDRL) va ricordato che le donne con malattie autoimmuni possono presentare la cosiddetta "falsa positività per la sifilide"; esse cioè possono essere portatrici di anticorpi detti anti-fosfolipidi, che possono determinare una positività del test detto VDRL, senza che questo significhi in alcun modo che la donna sia positiva per la sifilide (immaginatevi quanti pasticci ed equivoci si sono verificati molti anni fa, quando queste cose non si sapevano). Come già detto, ovviamente i risultati di questi esami sono sempre da valutare con i medici che vi seguono.

Esami "comuni"

Una volta iniziata la gravidanza, è bene che mensilmente la donna esegua dei controlli ematochimici "comuni", quali in particolare: emocromo completo con formula e piastrine, urea, creatinina, esame delle urine, glicemia. Perché è importante fare tali esami? L'emocromo dà indicazioni preziose relative alla comparsa o meno di anemia (cioè riduzione del numero dei globuli rossi o del livello di emoglobina). In gravidanza è frequente che la donna sviluppi una certa anemia sideropenica, cioè dovuta a carenza di ferro, in quanto il feto consuma le scorte di ferro della mamma. Tale anemia è di solito lieve, e raramente preoccupa il medico e la donna. Per confermare che si tratta di una anemia da carenza di ferro bisognerà controllare ogni tanto la sideremia (cioè il valore del ferro nel sangue), ma anche transferrina e ferritina.

Più raramente l'anemia può non essere dovuta semplicemente alla carenza di ferro, ma a altre cause, questa volta legate alla malattia autoimmune. La situazione più frequente in questi casi è la cosiddetta anemia emolitica. Si tratta di una situazione in cui sono presenti anticorpi diretti contro i globuli rossi, e che li possono distruggere (la distruzione dei globuli rossi viene appunto chiamata "emolisi"). Questi anticorpi vengono individuati con un esame del sangue detto test di Coombs. Tale test può essere "diretto" o "indiretto". Il test "diretto" trova anticorpi direttamente legati alla superficie dei globuli rossi; il test "indiretto" trova anticorpi che circolano nel sangue. La differenza è importante, e per motivi non del tutto chiari quello che più importa per stabilire se c'è una anemia emolitica è la positività del test di Coombs diretto. Per tale motivo è opportuno controllare spesso tale esame in gravidanza. Infatti la presenza di una "anemia emolitica Coombs positiva" (come dicono spesso i medici) generalmente suggerisce un potenziamento della terapia, spesso con cortisone.

Facendo l'emocromo si avranno anche i valori delle piastrine e dei globuli bianchi. In gravidanza è bene tenere d'occhio soprattutto le piastrine. Fisologicamente (vale a dire normalmente) in gravidanza le piastrine diminuiscono un po' di numero; quasi mai però scendono sotto le 100.000 per millimetro cubo. Discese più importanti, o troppo rapide, possono indicare che qualcosa non sta andando come dovrebbe, e sono necessari provvedimenti. Nelle donne con anticorpi anti-fosfolipidi, le piastrine possono essere di base più basse della norma.

I controlli periodici di urea, creatinina ed esame urine sono importanti per valutare la situazione del rene (sono esami di "funzionalità renale"). Dato che in varie malattie immunoreumatologiche, soprattutto nel LES, l'interessamento renale può essere anche grave, il controllo degli esami di funzionalità renale permette di capire come vanno le cose anche da quel punto di vista. La comparsa di segni di interessamento renale in corso di gravidanza impone subito un controllo accurato della situazione e spesso provvedimenti terapeutici.

Controllare la glicemia è una cosa comune; nelle donne gravide e che prendono discrete dosi di cortisone, il controllo della glicemia diventa ancora più importante, come spia della possibile comparsa del cosiddetto diabete "gestazionale" (cioè un diabete appunto che è comparso in gravidanza e che prima non c'era). A questo proposito molti centri attualmente controllano spesso l'andamento della glicemia dopo un carico orale di glucosio verso la 25ª settimana di gravidanza, per tenere bene sotto controllo anche questo potenziale problema.

Un esame comune che invece in gravidanza ha poco significato è la VES (velocità di eritrosedimentazione del sangue). Tale esame indica di solito genericamente che c'è uno stato di infiammazione nell'organismo, e tale infiammazione è tanto più grave quanto più è alta la VES. In gravidanza però la VES aumenta molto anche già normalmente, non si sa bene perchè, e perciò tale esame perde molto del suo significato. Mantiene invece un certo valore la cosiddetta PCR (proteina C reattiva): anche questo è un indice generico di infiammazione, e rimane attendibile anche in gravidanza. Di base però tale esame può alterarsi molto poco in varie malattie autoimmuni, per es. nel LES, dove si può mantenere basso anche in presenza di un discreto stato di infiammazione presente nell'organismo.

Esami immunologici

Parliamo ora di esami un po' più "strani" e specifici delle malattie immunoreumatologiche.

TEST DI COOMBS

Abbiamo già visto cosa sia il test di Coombs, che può essere diretto o indiretto, e che serve per capire se esistono anticorpi in grado di distruggere i globuli rossi, cioè di dare una anemia emolitica.

COMPLEMENTO

Il complemento è un insieme di proteine prodotte dal fegato. Il dosaggio del complemento (C3, C4, ed eventualmente CH50) è molto importante, ma va interpretato. Infatti i valori di complemento nel sangue dipendono da vari fattori: quanto complemento viene prodotto dal fegato, il che a sua volta dipende sia da quanti "mattoni" (aminoacidi) ha a disposizione per produrlo, sia dalla predisposizione genetica: in altre parole alcuni soggetti producono di base poco complemento, altri ne producono di base molto di più, senza che questo abbia nessuna conseguenza sul loro stato di salute. Inoltre, in presenza di una malattia autoimmune attiva, il complemento può essere "consumato" dalla infiammazione immunologica, con conseguente calo dei valori. A complicare ulteriormente la faccenda c'è poi il fatto che in gravidanza fisiologicamente i valori di complemento aumentano rispetto alla norma. In pratica è bene dosare spesso il complemento durante la gravidanza, osservando come fluttuano i valori. Fino a che

i valori si mantengono più o meno costanti le cose a occhio e croce vanno discretamente bene, ma quando i valori iniziano progressivamente a diminuire, questo indica un segnale di allarme, che va valorizzato, rivalutando immediatamente la situazione generale, per scoprire cosa eventualmente sta andando male, in modo da agire tempestivamente, evitando guai peggiori.

ANTICORPI ANTI-NUCLEO

Gli Anticorpi antinucleo (ANA) costituiscono un "minestrone" di anticorpi in grado di riconoscere diverse cose presenti nei nuclei delle cellule. Gli anticorpi antinucleo sono praticamente presenti in tutti i pazienti con LES e la loro positività costituisce uno dei criteri diagnostici per la malattia. Una positività isolata per ANA non è però diagnostica per LES dal momento che la si può riscontrare in altre malattie autoimmuni sistemiche diverse dal LES (sclerodermia, artrite reumatoide, malattia mista del connettivo, sindrome di Sjögren, connettivite indifferenziata ecc.). Inoltre, positività per ANA sono state descritte in pazienti trattati con vari farmaci, ed in corso di malattie infettive. È importante ricordare però che ANA, magari a basso titolo, possono essere presenti anche in persone del tutto sane. Essendo quindi possibile trovare una positività per ANA in condizioni cliniche diverse, e anche in persone sane, è necessario interpretare il risultato del test alla luce della storia clinica del paziente e di indagini ulteriori. Il risultato della ricerca degli ANA include, oltre al tipo di colorazione del nucleo, anche un titolo. Il titolo indica quante volte il sangue del paziente deve essere diluito perché il campione sia libero da anticorpi antinucleo. Quindi un titolo ad esempio di 1:640 indica che quando il sangue del paziente viene diluito fino a 640 volte, ma non di più, reagisce ancora con i nuclei delle cellule, colorandoli. Un titolo di 1:640 indica una maggiore concentrazione di anticorpi rispetto ad un titolo di 1:320 o di 1:160. Gli ANA possono servire per fare la diagnosi di malattia immunoreumatologica; non servono invece a controllare il decorso della malattia, cioè non misurano il grado di attività della malattia. Perciò non è necessario ricontrollarli più di tanto, nemmeno in gravidanza.

ANTICORPI ANTI-ENA (Antigeni Nucleari estraibili)

Gli ANA identificano l'intera famiglia di anticorpi diretti contro tutta la miriade di componenti del nucleo. Oggi però siamo anche in grado di individuare anticorpi diretti contro una specifico bersaglio (=antigene). Alcuni di questi specifici anticorpi sono i cosiddetti "anti-ENA", che sono quindi un sottogruppo degli ANA, più sofisticato. Il riconoscimento dei singoli specifici anticorpi può essere molto utile per fare certe diagnosi, e quindi per capire la prognosi di una malattia (cioè cosa ci si attende che possa succedere a quel singolo paziente). Oggi generalmente gli ENA si cercano con metodi che dette "ELISA",

molto sensibili, talvolta forse troppo, per cui si possono avere valori debolmente positivi che non si sa bene come interpretare. Soprattutto in questi casi un po' dubbi, sarebbe importante verificare la positività con altri test quali la controimmuno-elettroforesi o l'immunoblotting (si chiamano proprio così!), eseguiti in laboratori di riferimento che il vostro reumatologo saprà indicarvi.

I principali anticorpi ricercati hanno strani nomi, che rappresentano per lo più sigle di malattie oppure le iniziali dei pazienti in cui furono trovati. Ricordiamo gli anti-Sm, tipici del LES; anti-nRNP, tipici della malattia mista del connettivo; anti-SSA/Ro e anti-SSB/La, tipici della sindrome di Sjögren; anti-Scl-70, tipici della sclerodermia; anti-Jo1, tipici della polimiosite. La presenza degli anticorpi anti-SSA/Ro molto raramente pone problemi particolari in gravidanza, in particolare il blocco cardiaco congenito, trattati a parte in un altro capitolo di questo libro.

Come per gli ANA, la positività per gli anti-ENA si mantiene costante, indipendentemente dalla attività della malattia. Non è quindi necessario nè opportuno ricontrollarli troppo spesso, neppure in gravidanza.

ANTICORPI ANTI-DNA

Il DNA è la molecola che contiene il codice genetico di ogni individuo, il "cuore" del nucleo delle cellule. È costituita da due catene di elementi vari, avvolti fra di loro a formare come una doppia elica. Negli organismi viventi in realtà il DNA non è quasi mai accessibile agli anticorpi, che non riescono a penetrare dentro i nuclei. In provetta, in laboratorio, però esistono anticorpi in grado di reagire col DNA. Nel LES gli anticorpi anti-DNA sono presenti spesso ad alto titolo e correlano con le fasi di riacutizzazione della malattia (specie con l'interessamento renale). Questa è una importante differenza fra anti-DNA da una parte ed ANA e anti-ENA dall'altra. Abbiamo visto infatti che ANA e anti-ENA non si modificano generalmente nel tempo e non variano in relazione alla attività della malattia. Gli anti-DNA invece oscillano con le oscillazioni del LES. In gravidanza è quindi prudente controllare spesso tali anticorpi, per es. mensilmente, proprio perchè la loro comparsa o un loro aumento possono indicare che la malattia si sta attivando, e quindi è bene prevenire danni clinici intervenendo tempestivamente con le opportune terapie.

ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI

Questi anticorpi vengono trattati estesamente in un altro capitolo di questo libricino. Qui si possono ricordare solo alcuni dati di base. Gli anticorpi anti-fosfolipidi più comuni sono detti "anti-cardiolipina" e "Lupus anticoagulant", detto anche "LAC". Quest'ultimo test viene generalmente eseguito in laboratori di ematologia, perchè interferisce con alcuni tests della coagulazione (per es. può allungare lievemente

certi tempi di coagulazione, in particolare uno chiamato PTT). La ricerca degli anticorpi anti-cardiolipina, con metodiche ELISA ben standardizzate, risulta di solito più semplice ed è disponibile in molte strutture. Inoltre questo tipo di test presenta il vantaggio di quantificare in modo più semplice e riproducibile la presenza degli anticorpi. Alcuni laboratori di riferimento oggi sono in grado di dosare anche anticorpi diretti contro una proteina del sangue imparentata con i fosfolipidi, che si chiama beta 2 glicoproteina I: in gergo tali anticorpi sono di solito indicati come anti B2GPI. Infine, come già detto, anticorpi anti-fosfolipidi sono responsabili di una possibile falsa positività della VDRL, non dovuta a sifilide, ma dovuta appunto ad anticorpi anti-fosfolipidi. Gli anticorpi anti-fosfolipidi vanno cercati in tutte le donne con malattie immunoreumatologiche. Infatti tali anticorpi si associano tipicamente a problemi ostetrici ad aborti e a perdite fetali. Secondo molti centri, nelle donne trovate positive tali anticorpi andranno poi monitorati durante la gravidanza per osservarne possibili oscillazioni.

Conclusioni

La gestione di una gravidanza in pazienti affette da patologie immunoreumatologiche, richiede un approccio interdisciplinare, in cui il laboratorio specialistico in grado di eseguire gli esami immunologici più complessi gioca un ruolo essenziale. Comunque è anche importante il controllo periodico di esami più semplici e comuni. L'interpretazione di tutti questi esami è una cosa delicata, e spetta al medico.

Il Monitoraggio Fetale

Maria Pia Pisoni, Maddalena Bozzo

Il desiderio di conoscere le condizioni del feto e di avere informazioni sul suo stato di benessere è comune da sempre a ogni madre e agli ostetrici, ma solo dopo gli anni '80 con la diffusione di metodiche di indagine non invasive, si è potuto soddisfare tale necessità.

Oggi una serie di indagini è a disposizione dei medici per indagare precocemente la gravidanza e fornire spiegazioni il più delle volte rassicuranti alla madre o monitorare i benefici delle terapie, togliendo l'alone di mistero, ma anche di timori che accompagnava l'attesa di una nascita.

L'indagine cui precocemente viene sottoposta la donna con patologia autoimmune è l'ecografia e in particolare nei primi 3 mesi di gravidanza (contando le settimane dall'ultima mestruazione) verrà generalmente utilizzata l'ecografia transvaginale: questo esame, innocuo sia per la madre che per il feto, permette di vedere già dalla 3^a settimana dal concepimento (che corrisponde a 5 settimane dall'ultima mestruazione) il piccolo sacchettino della gravidanza normalmente posizionato nella cavità uterina.

Un piccolo inciso per chiarire come si calcolano le settimane di gestazione: la gravidanza dura 40 settimane dal momento dell'ultima mestruazione (=U.M.) e ogni volta che troverete indicata una certa settimana di gestazione ci riferiremo a questa modalità di calcolo.

Nel I trimestre l'ecografia verificherà l'impianto della gravidanza, il numero dei feti (non dimentichiamo che ci sono gravidanze gemelari), la presenza dell'attività cardiaca, la normale morfologia dell'embrione. Qualora in questo periodo si verificano delle perdite di sangue, l'ecografia ci consentirà di controllare la regolare prosecuzione della gravidanza.

Alla 20^a- 22^a settimana l'ecografia, definita anche morfologica, permette di controllare, oltre alla crescita del feto, il regolare sviluppo degli organi fetali escludendo quindi la presenza di gravi malformazioni; infatti, anche se la patologia autoimmune materna non comporta alcun rischio aggiuntivo di malformazioni fetali, anche nella popolazione generale l'evento malformativo compare nell'1-2% dei feti.

Nelle malattie immunoreumatologiche non c'è neppure un aumento di rischio di patologie cromosomiche, cioè di quelle alterazioni che riguardano il numero dei cromosomi (tra le più conosciute è la Sindrome di Down).

Come per tutte le gravidanze è tuttavia possibile ottenere una stima più accurata del rischio di anomalie cromosomiche nella gravidanza in corso mediante la misura ecografica della translucenza nucale tra la 11^a-13^a settimana, oppure tramite il tritest, che è un prelievo di sangue materno tra la 15 e la 17^a settimana.

Questi esami ci forniscono una stima più precisa del rischio di anomalia cromosomica rispetto a quanto atteso sulla base della sola età materna, ma non consentono di avere una certezza di normalità. Essi sono positivi se il rischio calcolato è maggiore di quello atteso: in questo caso, o per un'età materna superiore ai 35 anni, potrete richiedere l'amniocentesi.

L'amniocentesi consiste nel prelevare circa 15 cc di liquido amniotico con ago sottile sotto guida ecografica tra la 14^a e la 17^a settimana di gravidanza e fornisce la mappa cromosomica del nascituro: è quindi in grado di individuarne con certezza le eventuali anomalie. È un esame gravato dal rischio dello 0.5% di aborto e quindi dovrete valutare attentamente con il vostro partner i rischi ed i benefici che ne possono derivare.

Poiché uno dei rischi a cui va incontro la vostra gravidanza è quello di avere una placenta non in grado di sostenere le richieste nutritive del feto, all'ecografia della 20^a settimana verrà aggiunta un'indagine flussimetrica, cioè, sempre con l'ecografia, verranno studiate le arterie uterine per vedere se stanno adeguando la loro portata alle crescenti richieste fetali.

Se questo esame è normale, il controllo della crescita fetale potrà essere effettuato mensilmente. Qualora la velocimetria non fosse completamente normale, i controlli della crescita fetale e della velocimetria feto-placentare dovranno essere più frequenti, ogni due settimane o più spesso, a seconda del grado di alterazione dei parametri flussimetrici, poiché abbiamo visto che una delle possibili complicanze della patologia autoimmune è proprio il difetto di crescita intrauterino.

Qualora anche il flusso a livello dell'arteria ombelicale, che rappresenta il modo per valutare il versante fetale della placenta, presentasse un'alterazione, il ricovero ospedaliero consentirà il monitoraggio intensivo del benessere fetale.

Mediante la registrazione della frequenza cardiaca fetale (cardiotocografia) e la valutazione ecografica della circolazione fetale, possiamo infatti controllare la capacità di ogni singolo feto di adattarsi ad un ridotto apporto di nutrienti; sarà possibile quindi decidere il momento migliore per far nascere il bambino, consentendogli di proseguire nel processo di maturazione dei suoi organi, finché sta bene nell'utero anche se cresce poco, ma facendolo in ogni caso nascere prima che presenti alterazioni da carenza di ossigenazione.

Se la gravidanza giunge al termine (37 settimane compiute dall'ultima mestruazione) senza problemi di crescita fetale, i controlli del benessere fetale devono essere comunque intensificati: la placenta, come

Il Monitoraggio Fetale

abbiamo già detto, può non essersi sviluppata in modo perfetto ed il suo fisiologico processo di invecchiamento potrebbe ridurre il passaggio di nutrienti al feto, che fino ad ora è stato regolare. Mediante controlli ripetuti, generalmente a giorni alterni, della frequenza cardiaca fetale, della quantità del liquido amniotico e attraverso un'attenta valutazione clinica delle condizioni materne, si potrà decidere in tutta sicurezza il momento più opportuno per far nascere il vostro bambino.

Gravidanza e malattie autoimmuni: il bambino

Rolando Cimaz, Antonio Brucato

Attualmente si possono assicurare le pazienti affette da patologie autoimmuni poichè, qualora la loro gravidanza sia portata a termine senza complicanze, è molto probabile che il loro bambino non avrà problemi di alcun tipo. È tuttavia necessario che nella sfortunata ipotesi di qualche complicanza, il bimbo venga seguito in un centro specializzato. L'allattamento al seno è incoraggiato in tutte le pazienti, anche se assumono cortisone. Infine, fondamentale nel puerperio è il supporto, sia dal punto di vista fisico che psicologico, che la madre può avere da amici o parenti, per riuscire a gestire al meglio sia la propria salute che quella del proprio figlio in un momento così delicato.

La gravidanza nel lupus eritematoso sistemico (LES) e nelle altre malattie autoimmuni sta diventando un tema cruciale per le donne affette, in quanto, a differenza di ciò che avveniva nel passato, la maggior parte delle gravidanze vengono oggi portate a termine con successo, soprattutto grazie alle migliori cure mediche.

Si affacciano quindi nuovi problemi, e tra i vari quesiti che affronta la paziente, uno dei principali è: mio figlio avrà delle conseguenze della mia malattia? In linea di massima possiamo rispondere di no, salvo poche eccezioni che cercheremo di illustrare.

Rischio di contrarre la malattia materna

Le patologie autoimmuni non sono malattie ereditarie in senso stretto, cioè a trasmissione diretta tra madre e figlio. Esiste una generica predisposizione dei figli a sviluppare in futuro una malattia autoimmune in generale, e questa possibilità è nell'ordine del 5%. Nel caso di figli di sesso femminile è più facile che si possa avere qualche sintomo clinico, mentre nel caso di figli di sesso maschile di solito compaiono solo anticorpi, senza che si manifesti nessun sintomo. Questo rischio del 5% di sviluppare malattie simili a quelle presenti nei genitori non deve stupire, e a ben vedere è più o meno la regola per tutte le malattie: in altre parole se i genitori soffrono di cuore, allora i figli avranno un maggior rischio di sviluppare un infarto per esempio, oppure se i genitori soffrono di diabete i figli sono predisposti a sviluppare il diabete, oppure se i genitori hanno sviluppato un certo tipo di tumore,

allora i figli avranno una maggiore probabilità di sviluppare quel tumore. Tutti cioè ci portiamo con noi il patrimonio genetico dei nostri genitori, che inevitabilmente ci predispone più o meno a sviluppare certe cose piuttosto che altre.

Rischio di sviluppare il lupus neonatale

Nel caso delle malattie immunoreumatologiche c'è una situazione particolare: in alcuni casi gli anticorpi della madre possono passare nel feto attraverso la placenta, e causare alcuni problemi durante i primi mesi di vita. Il problema riguarda generalmente il LES, la sindrome di Sjögren, e le connettiviti indifferenziate, in quanto gli anticorpi responsabili (anti-ENA) sono soprattutto presenti in queste malattie. Gli anticorpi antinucleo e gli antifosfolipidi, anch'essi spesso presenti nelle malattie autoimmuni, non danno invece quasi mai problemi al bambino.

Una piccola percentuale delle pazienti con LES, s. di Sjögren, o altre connettiviti, e portatrici di particolari autoanticorpi (anti-ENA, in particolare anti-Ro e anti-La) possono partorire un figlio affetto da lupus neonatale. Il lupus neonatale non ha nulla a che vedere con il LES. Può manifestarsi con aritmie cardiache, generalmente già riscontrate durante la gravidanza (blocco cardiaco), o con macchie cutanee, che scompaiono in qualche settimana. Gli esami di laboratorio talvolta possono risultare alterati. È importante che i bambini nati da madre con LES o altre patologie autoimmuni vengano seguiti in centri specializzati, soprattutto se sono presenti queste complicanze, peraltro molto rare. Solo nei bambini con blocco cardiaco completo sono necessari esami e terapie particolari, in quanto per le altre anomalie sono sufficienti controlli seriati. Dopo i 6-9 mesi di vita infatti gli anticorpi della madre scompaiono completamente dal sangue del bambino, e se non è presente blocco cardiaco non persistono reliquati di alcun tipo. Anche il raro bambino con lupus neonatale crescerà normalmente, e potrà condurre una vita normale. Inoltre, non presenterà un rischio aumentato di contrarre LES nelle epoche successive della sua vita.

Rischi dovuti alla prematurità

Per la madre con LES esiste anche il problema della prematurità, in quanto buona parte delle donne lupiche partorisce in anticipo rispetto al termine. Con le moderne tecniche assistenziali che esistono nei reparti neonatologici odierni, le complicanze quali insufficienza respiratoria o ittero possono tuttavia essere trattate con relativa facilità. Dopo le 30 settimane di età gestazionale generalmente non ci sono problemi di rilievo, e non è più sorprendente vedere oggi crescere bene bambini nati con un peso di 1500 g. Come già accennato, i figli di madre lupica non presentano anomalie congenite di alcun tipo, né soffrono di ritardo mentale o altre patologie croniche a causa della malattia materna.

Allattamento

Nei primi mesi di vita, l'allattamento materno è insostituibile per il neonato, e le pazienti ci interrogano spesso su questo argomento riguardo a possibili rischi a causa della loro malattia. In realtà, non ci sono ragioni per sconsigliare l'allattamento al seno, qualora la madre lo tolleri dal punto di vista fisico. L'assunzione di cortisone non è una controindicazione, dal momento che solo una piccola percentuale del farmaco passa nel latte materno. Eventuali anticorpi della madre possono passare nel latte, ma vengono rapidamente distrutti nello stomaco del bambino. L'assunzione di altri farmaci deve essere comunicata al proprio medico curante, che potrà assicurare o meno la paziente sulla sicurezza dell'allattamento in base alla terapia che assume.

Conclusioni

Attualmente si possono assicurare le pazienti affette da patologie autoimmuni poichè, qualora la loro gravidanza sia portata a termine senza complicanze, è molto probabile che il loro bambino non avrà problemi di alcun tipo. È tuttavia necessario che nella sfortunata ipotesi di qualche complicanza il bimbo venga seguito in un centro specializzato. L'allattamento al seno è incoraggiato in tutte le pazienti. Infine, fondamentale nel puerperio è il supporto, sia dal punto di vista fisico che psicologico, che la madre può avere da amici o parenti, per riuscire a gestire al meglio sia la propria salute che quella del proprio figlio in un momento così delicato e a volte difficile.

La Contraccezione nelle donne con malattie autoimmuni

Guido Marelli, David Faden

La pillola contraccettiva era stata considerata controindicata nelle donne con malattie autoimmuni, ma oggi si ritiene che possa essere utilizzata, sotto attento controllo medico, quando la malattia di base sia ben controllata e quiescente, e in assenza di anticorpi antifosfolipidi e in donne non fumatrici.

La spirale per lo più non sembra indicata in donne che per vari motivi sono considerate a rischio di infezioni tuberliche.

Presevativo e diaframma sono in generale considerati metodi valide e con una sicurezza accettabile nelle donne con malattie autoimmuni, purché correttamente utilizzati sin dall'inizio del rapporto.

La chiusura delle tube può essere considerata solo in casi molto particolari e selezionati.

Le malattie autoimmuni mostrano una netta prevalenza per il sesso femminile, spesso insorgono in età giovanile e non diminuiscono la fertilità. Queste sono le principali ragioni per le quali è problema comune per il ginecologo essere chiamato a formulare consigli contraccettivi in pazienti che ne siano affette.

Non si possono che delineare alcuni indirizzi generali, in quanto ogni scelta va indirizzata direttamente alla paziente che ne faccia richiesta.

Contraccettivi orali

La pillola ha come principale meccanismo d'azione il blocco ovulatorio. Non vi sono documentazioni certe che ne rendano sicuro l'utilizzo in pazienti affette da malattie autoimmuni (eccezion fatta per l'artrite reumatoide). Infatti gli estrogeni si ritiene possano slentizzare o aggravare sintomi eventualmente presenti. L'effetto pro-coagulante della pillola può agire in modo sinergico in quelle pazienti che siano portatrici di anticorpi anticardiolipina favorendo la comparsa di episodi tromboembolici. In generale quindi può apparire controindicato l'uso di estroprogestinici a scopo contraccettivo.

È però esperienza di molti un cauto utilizzo (soprattutto di pillole a basso dosaggio) con buoni risultati. A nostro avviso le condizioni permissive sono: malattia in remissione da medio-lungo periodo, assenza di fattori di rischio pro-trombotici (anticorpi antifosfolipidi, deficit di

proteina S e/o C, iperomocistinemia, mutazione dei fattori V e II) assenza di ipertensione e di pregressi episodi tromboembolici o tromboflebitici, non uso di sigarette.

A fronte del Lupus Eritematoso Sistemico, che rappresenta la malattia più rappresentativa e paradigmatica tra quelle autoimmuni, va ricordato che informazioni più rassicuranti vengono per l'utilizzazione dei contraccettivi orali nelle pazienti con artrite reumatoide. Gli estrogeni non mostrano in questa malattia effetti negativi, così come anche dimostrato in gravidanza, laddove, a fronte di una vera e propria inondazione estrogenica, si assiste ad un miglioramento dei sintomi clinici.

Spirale

I dispositivi intrauterini agiscono determinando uno stato infiammatorio cronico a livello della mucosa endometriale. In generale la presenza di questo corpo estraneo all'interno della cavità uterina può favorire la risalita di germi verso le tube. Da ciò si evince l'inopportunità del loro utilizzo soprattutto nelle donne che non abbiano ancora avuto gravidanze, al fine di scongiurare il rischio di pelvipерitoniti che possono esitare in occlusione tubarica. A maggior ragione sconsigliato pare l'utilizzo in tutte quelle pazienti autoimmuni che siano sottoposte a trattamenti immunosoppressivi.

Infatti questi farmaci possono aumentare ancor più il possibile rischio infettivo.

In conclusione l'utilizzo della spirale appare riservato a casi molto selezionati e previo un adeguato consenso informato.

Mezzi di barriera

Il profilattico (o preservativo) è un efficace ed innocuo mezzo contraccettivo che garantisce una valida sicurezza contraccettiva, se utilizzato correttamente fin dall'inizio del rapporto. È certamente la metodica di prima scelta nella coppie in cui la donna sia affetta da malattie autoimmuni.

Va ricordato, sempre in questo paragrafo, il **diaframma**, che pure ha dei buoni margini di sicurezza (soprattutto se associato a creme spermicide) ma che trova uno scarso utilizzo nel nostro paese. Le ragioni possono derivare dalle difficoltà di inserimento (facilmente superabili dopo un breve training) e dalla necessità di mantenerlo in vagina per almeno otto ore dopo il rapporto.

Sterilizzazione tubarica

Va riservata a quei casi, peraltro fortunatamente molto rari, in cui la gravidanza possa costituire un pericolo per la vita della paziente e nei quali non sia possibile ricorrere ad alcuna delle opzioni sopra esposte. Talvolta viene praticata in corso di taglio cesareo, per evitare successive gravidanze, sempre per indicazioni internistiche od ostetriche o su richiesta esplicita della coppia. Richiede indicazioni molto precise ed

un consenso informato dettagliato di entrambi i componenti la coppia sul fatto che tale procedura è irreversibile e determinante sterilità permanente.

In fine nell'ambito della contraccezione di coppia va menzionata la **sterilizzazione maschile** (che viene eseguita ambulatorialmente) mediante legatura dei dotti deferenti. È anch'essa procedura irreversibile ben poco praticata nel nostro paese, a differenza del nord-Europa e nord-America.

In conclusione le scelte contraccettive in soggetti affetti da patologia autoimmune risultano articolate e mediate dalla stretta collaborazione tra paziente, internista e ginecologo.

Pagina Autori

Acaia B.	ICP Mangiagalli, Università degli Studi di Milano
Ambrosio B.	Divisione di Nefrologia Ospedale Policlinico IRCCS, Milano
Balestrieri G.	Servizio di Allergologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia
Baudo F.	Modulo Trombosi ed Emostasi, Divisione di Ematologia, Ospedale Cà Granda Niguarda, Milano.
Biasini Rebaudi C.	Servizi di Allergologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia
Bozzo M.	DMCOS. Paolo Milano
Brucato A.	Divisione Medica "Brera" e Reumatologia, Ospedale Niguarda, Milano
Canesi B.	Divisione di Reumatologia, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano
Catelli L.	IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano
Chirico G.	Divisione di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Spedali Civili di Brescia e Università degli Studi di Brescia
Cimaz R.	Clinica Pediatrica, Milano
Doria A.	Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova
Faden D.	Clinica Ostetrica e Ginecologica, Spedali Civili, Brescia
Franceschini F.	Servizi di Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia
Frassi M.	Servizi di Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia e Università degli Studi di Brescia
Gorla R.	Servizio di Allergologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia
Lojacono A.	Divisione di Ginecologia e Ostetricia, Spedali Civili di Brescia
Marelli G.	Divisione di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale San Raffaele, Milano

Meroni P.L.	IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano
Motta M.	Divisione di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Spedali Civili di Brescia
Muscarà M.	Divisione di Reumatologia, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano
Palai N.	Divisione di Ginecologia e Ostetricia, Spedali Civili di Brescia
Pisoni M.P.	Divisione di Ginecologia e Ostetricia Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano
Pozzoli R.	Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano
Taglietti M.	Servizio di Allergologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia
Tincani A.	Servizio di Allergologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia
Vignati G.	Cardiologia Pediatrica, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano.