

**aggiorna@fadoi**

Giuliano Pinna Marco Grandi

**L'OPINIONE DELL'ESPERTO**

10.02.2020

**GESTIONE DELLA  
GRAVIDANZA, CONTRACCEZIONE  
SESSUALITÀ, MENOPAUSA,  
NELLE DONNE CON MALATTIE REUMATICHE  
AUTOIMMUNI**

**Antonio Brucato\*, Chiara Picchi\*\***

\* U.O.C. Medicina Interna  
Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico  
Presidio Ospedaliero Macedonio Melloni  
ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano  
Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "L. Sacco", Università degli Studi di Milano  
Mail: [antonio.brucato@unimi.it](mailto:antonio.brucato@unimi.it)  
Tel 0263632598

\*\* U.O. Medicina Interna  
Presidio Ospedaliero Macedonio Melloni  
ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

## ABSTRACT

Il management della gravidanza e della terapia ormonale delle donne affette da malattie reumatiche autoimmuni rappresenta per lo Specialista Reumatologo una sfida impegnativa e gratificante. La maggior parte delle donne presentano un buon esito gravidico. L'outcome materno e fetale è migliore se la malattia materna risulta stabile o quiescente. Un corretto timing del concepimento e il counseling preconcezionale risultano fondamentali per identificare i potenziali fattori di rischio per l'insorgenza di eventi avversi materno e fetali, per una corretta strategia terapeutica compatibile con la gravidanza e un adeguato follow up della paziente. Questo articolo ha lo scopo di fornire un suggerimento sulla gestione della gravidanza nella donna affetta dalle principali malattie autoimmuni, affrontando sia le implicazioni in termini clinici e terapeutici che lo stato gestazionale determina sul decorso della malattia, sia gli effetti che la stessa patologia autoimmune determina sul decorso della gravidanza e sulla salute materna e fetale.

### ABBREVIAZIONI

|                     |                                       |
|---------------------|---------------------------------------|
| aCL,                | anticorpi anti-Cardiolipina           |
| anti $\beta$ 2GPI I | anticorpi anti-Beta2 Glicoproteina    |
| aPL                 | anticorpi Antifosfolipidi,            |
| APS                 | Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi |
| AR                  | Artrite Reumatoide                    |
| BCC                 | Blocco Cardiaco Congenito             |
| C'                  | Complemento                           |
| HCQ                 | Idrossiclorochina,                    |
| Ig ev               | Immunoglobuline per via endovenosa    |
| IUD                 | Dispositivo Intrauterino              |
| IUGR                | Insufficiente Crescita Intrauterina   |
| LA                  | Anticoagulante Lupico                 |
| LES                 | Lupus Eritematoso Sistemico           |
| LN                  | Lupus Neonatale                       |
| MEF                 | Morte Endouterina Fetale              |
| PE                  | Preeclampsia                          |
| PROM                | Rottura Prematura Delle Membrane      |
| PPT                 | Parto Pretermine                      |
| SGA                 | Feto Piccolo per Età Gestazionale     |
| SSC                 | Sclerosi Sistemica                    |
| TC                  | Taglio Cesareo                        |

## 1) INTRODUZIONE

Le malattie reumatiche autoimmuni sono patologie croniche che colpiscono prevalentemente il sesso femminile in età riproduttiva. La gravidanza risulta un momento particolarmente delicato sia per l'aumentato rischio di riattivazione della malattia reumatica che per le eventuali complicanze materno fetali. Durante la gravidanza si verificano infatti alcuni cambiamenti del sistema immunitario materno che hanno lo scopo fisiologico di promuovere la sopravvivenza fetale, ma che possono portare ad un peggioramento della malattia reumatica. Altre condizioni normali in gravidanza quali aumentato stato di ipercoagulabilità, diminuzione del sistema fibrinolitico, stasi venosa e compressione uterina, possono aumentare il rischio di eventi tromboembolici materni. L'emodiluizione fisiologica inoltre può condurre a scompenso di patologie cardiache o renali preesistenti legate alla malattia reumatica di base. Di contro, sintomi e segni fisiologici della gestazione, quali artralgie, rash cutaneo, lieve anemia e/o piastrinopenia possono invece mimare una riattivazione della malattia reumatica, con il conseguente rischio che venga intrapresa una terapia immunosoppressiva non necessaria per la donna. Risulta poi difficile la diagnosi differenziale tra le

riacutizzazioni di alcune malattie reumatiche e patologie che possono complicare il decorso della gravidanza di una donna sana, quali PE, eclampsia e sindrome HELLP.

## 2) COUNSELING PRECONCEZIONALE

La gestione multidisciplinare tra Ginecologo e Internista/Reumatologo-Immunologo deve iniziare ancora prima del concepimento, al fine di minimizzare i rischi legati alla gravidanza e migliorare gli outcomes materni e fetali.

Risulta di fondamentale importanza il counseling preconcezionale<sup>1</sup>, mirato all'identificazione dei fattori che possono influire negativamente sul decorso della gravidanza e alla scelta di un adeguato trattamento compatibile con la gestazione. Vengono ricercati fattori di rischio generali (età materna, fattori di rischio trombotici, distiroidismi) ed eventuali danni d'organo già presenti prima del concepimento. Le donne con insufficienza renale di grado severo, fibrosi interstiziale, grave scompenso cardiaco, sindrome restrittiva polmonare, ipertensione polmonare, severa PE o pregressa HELLP, presentano controindicazione assoluta alla gravidanza.

Di fondamentale importanza risulta il grado di attività della malattia autoimmune. La malattia materna attiva è infatti il principale fattore di rischio per l'insorgenza di complicanze materno fetali.

Il timing ottimale per il concepimento è quello in cui la malattia si presenta in fase quiescente o stabile. Spesso si raccomanda un periodo di almeno sei mesi libero da malattia attiva.

Viene inoltre valutata la terapia immunosoppressiva in atto e la sua compatibilità con il periodo gestazionale. Il modo migliore per favorire il benessere materno e fetale è infatti proseguire le cure in gravidanza, se necessario. Verrà effettuato, nei casi che lo richiedono, uno switch terapeutico a farmaci che sono ammessi in gravidanza e che sono sicuri per una adeguata crescita del feto, con attento monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza della nuova terapia adottata. Viene inoltre raccomandata l'assunzione di acido folico ancora prima dell'inizio della gravidanza.

Vengono infine ricercati meglio in fase preconcezionale anticorpi che possono influenzare l'esito gravidico, quali anti-Ro/SSA e anti-La/SSb, legati a un rischio di insorgenza di LN e della sua complicanza più temibile, il BCC nel feto, e gli anticorpi aPL, responsabili di aumentato rischio tromboembolico materno e complicanze ostetriche.

*Di fondamentale importanza il counseling preconcezionale<sup>1</sup>, mirato all'identificazione dei fattori che possono influire negativamente sul decorso della gravidanza e alla scelta di un adeguato trattamento compatibile con la gestazione.*

*Valutare la terapia immunosoppressiva in atto*

*Effettuare indagini già in fase preconcezionale*

## 3) CONTRACCEZIONE E TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Il corretto timing del concepimento si realizza attraverso una scelta ragionata e condivisa dagli Specialisti dell'anticoncezionale di maggiore efficacia e sicurezza per la donna con malattia reumatica autoimmune. Il metodo contraccettivo più indicato per ciascuna paziente deve essere individuato sulla base delle caratteristiche individuali (attività di malattia, presenza di fattori di rischio trombotico, preferenze della paziente).

Il dispositivo intrauterino (IUD) è utilizzabile da tutte le pazienti con malattia reumatica, se privo di controindicazioni dal punto di vista ginecologico.

La scelta di una terapia a base di estroprogestinici o quella a base di solo progestinico viene presa collegialmente sulla base del rischio trombotico individuale della paziente. La terapia a base di estroprogestinici andrebbe evitata

*Il metodo contraccettivo più indicato per ciascuna paziente deve essere individuato sulla base delle caratteristiche individuali*

nelle pazienti fumatrici, ipertese e con anamnesi positiva per pregressi eventi tromboembolici o positività per aPL, considerato l'aumentato rischio di eventi tromboembolici e di riattivazione sintomatologica reumatica legati agli estrogeni. Si preferisce nei suddetti casi la terapia ormonale a base di solo progestinico o preferibilmente l'impianto dello IUD.

La terapia ormonale sostitutiva può essere utilizzata, soprattutto per il controllo dei disturbi vasomotori, nelle donne in menopausa con malattia reumatica inattiva e in assenza di positività per aPL.

#### **4) SESSUALITÀ**

Le donne con malattia reumatica hanno generalmente una fertilità normale. Ansia, depressione, età materna avanzata e alcune patologie quali distiroidismo, celiachia e endometriosi, riducono la fertilità anche nelle donne sane. In alcuni casi il grado di attività della malattia e l'utilizzo di alcuni farmaci possono condizionare la sessualità della donna con malattie autoimmuni<sup>2</sup>. L'utilizzo costante di FANS può facilitare una temporanea infertilità. Dosi cumulative elevate di ciclofosfamide, es. maggiori di 10-20 grammi, possono indurre infertilità sia nella femmina che nel maschio, soprattutto se l'età è un po' più avanzata. Può essere utile, nelle pazienti che utilizzano tale agente citotossico e per le quali non esiste altro trattamento farmacologico efficace, il contestuale utilizzo di un agonista del GNRH per la preservazione ovarica. La sulfasalazina può determinare sterilità transitoria nel maschio.

La fecondazione assistita in donne affette da malattie reumatiche presenta lo stesso profilo di sicurezza e complicanze delle donne sane

*In alcuni casi il grado di attività della malattia e l'utilizzo di alcuni farmaci possono condizionare la sessualità della donna con malattie autoimmuni*

#### **5) MALATTIE AUTOIMMUNI E GRAVIDANZA**

##### **5.1) LES**

In passato alla donna affetta da LES veniva sconsigliato di intraprendere una gravidanza, poiché le complicanze per la madre e per il nascituro potevano essere estremamente frequenti e gravi.

Negli ultimi 20 anni sono migliorate le conoscenze e le modalità di trattamento sia in campo ostetrico che reumatologico. Nonostante la gravidanza nella donna con LES presenti in termini assoluti un maggior rischio di complicanze materne e fetali rispetto alla donna sana, è ormai condiviso che l'elemento determinante per un buon esito gravidico sia uno stretto controllo della patologia prima e durante l'intera gestazione, attraverso terapie adeguate e un'attenta valutazione della crescita e del benessere fetale, al fine di programmare le modalità del parto.

La prognosi per la madre e il feto è infatti migliore quando la malattia è in fase quiescente per almeno sei mesi prima del concepimento. Possono essere considerati fattori predittivi di eventi avversi nella donna gravida con LES una malattia in fase attiva entro i 6 mesi precedenti del concepimento con coinvolgimento d'organo soprattutto renale, l'utilizzo di una terapia steroidea a dosaggio elevato, il riscontro di ipertensione e la presenza di aPL

*Stretto controllo della patologia prima e durante l'intera gestazione*

*Fattori predittivi di eventi avversi*

### **-Effetti della gravidanza sulla malattia**

Il rischio di riacutizzazione del LES in gravidanza è relativamente frequente, con una percentuale che varia dal 15 al 60% a seconda degli studi<sup>3</sup>. Il flare lupico si verifica principalmente nel II-III trimestre e nel puerperio, è di grado lieve-moderato e viene di solito controllato con un minimo adeguamento terapeutico. Si manifesta spesso con sintomatologia spuria, ad esempio artralgie, astenia, lieve anemia, rash cutaneo e può risultare pertanto difficile la diagnosi differenziale con i segni e i sintomi della gravidanza fisiologica; un approccio multidisciplinare con uno stretto monitoraggio clinico, ostetrico e neonatologico risulta fondamentale per un'ottimizzazione degli outcomes materni e fetali.

*flare lupico*

La riacutizzazione di malattia con coinvolgimento renale (nefrite lupica), rappresenta un evento raro ma temuto. In caso di pregressa malattia renale, vi è un rischio del 30% che si presenti un coinvolgimento renale in gravidanza e del 20% che si verifichi un danno renale permanente nel postpartum. In presenza di nefrite lupica vi è un aumentato rischio di complicanze materne e fetali.

*Riacutizzazione*

Risulta inoltre complicata la diagnosi differenziale tra PE e nefrite lupica, poiché ipertensione, edema e proteinuria, sono caratteristiche in entrambe le patologie. Potrebbero essere criteri diagnostici differenziali l'epoca di insorgenza delle due patologie: la gestosi infatti si manifesta nel III trimestre, mentre la nefrite lupica di solito esordisce entro la ventesima settimana; in caso di nefrite lupica la proteinuria risulta inferiore ai 300 g/24 h e in questo caso l'analisi del sedimento urinario è patologico e patognomonico per la presenza di eritrociti e cilindri. L'ipocalciuria e l'iperuricemia sono invece caratteristiche nella PE, mentre la riduzione di C3 e C4 l'aumento di Ab antiDNA sono tipici della nefrite lupica.

*Diagnosi differenziale tra PE e nefrite lupica*

La prosecuzione dell'HCQ durante la gestazione previene la riacutizzazione del LES; tale farmaco non va quindi sospeso. In corso di flare di grado lieve, un modesto aumento della terapia steroidea può essere sufficiente a una stabilizzazione della malattia; nei flares severi invece si utilizzano boli di steroide (metilprednisolone, prednisone), azatioprina, tacrolimus, ciclosporina, Ig ev.

*La prosecuzione dell'HCQ durante la gestazione previene la riacutizzazione del LES*

### **- Effetti della malattia sulla gravidanza**

Il LES determina un aumento del rischio di complicanze per la madre e il feto.

Per quanto riguarda gli eventi avversi materni la complicanza principale è il PPT, che si verifica principalmente in corso di riattivazione della malattia. Il PPT si può verificare dal 15 al 50% a seconda degli studi; i fattori di rischio sono la presenza di nefrite lupica, di insufficienza placentare, il consumo del C' e la presenza di aPL. La seconda complicanza più frequente è la PE (14-20%), la cui patogenesi è caratterizzata da insufficiente invasione del sinciziotrofoblasto, con una stenosi delle arterie spiraliformi e una conseguente insufficienza placentare, oltre che da un danno diretto delle cellule endoteliali da parte delle sostanze vasoattive e l'attivazione della cascata infiammatoria. Altre complicanze sono rappresentate dal TC urgente, eventi tromboembolici venosi e arteriosi, emorragia postpartum e sepsi.

*Per quanto riguarda gli eventi avversi materni la complicanza principale è il PPT,*

Le complicanze ostetriche si verificano soprattutto in presenza di aPL e sono rappresentate da MEF, IUGR, SGA, PROM, PPT e più raramente, in presenza di Ab anti Ro/SSA, l'insorgenza di LN e BCC.

## 5.2) SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

La APS può essere primitiva o secondaria ad altre patologie autoimmuni. Da un punto di vista clinico è caratterizzata da:

*Caratteristiche cliniche*

- 1 o più MEF in presenza di un feto morfologicamente normale dopo le 10 settimane di gestazione;
- oppure da almeno un PPT prima delle 34 settimane di gestazione per PE severa o documentata insufficienza placentare;
- oppure 3 o più aborti spontanei prima della 10 settimana di gestazione non giustificati da problemi materni ormonali o anatomici o da problemi genetici materni o paterni.

Il quadro clinico deve essere accompagnato da sierologia positiva per aPL e cioè dal riscontro della presenza di almeno un test positivo tra: anticorpi aCL, anticorpi anti b2GPI e LA. La sierologia positiva deve essere confermata a 12 settimane dalla prima determinazione e, nei test immunometrici, deve essere classificata come medio-alta.

La presenza in circolo di aPL ha basso valore predittivo positivo per APS: un basso titolo anticorpale e il riscontro di IgM sono poco indicativi di presenza di malattia. Infatti la sierologia per aPL è positiva nel 2% delle pazienti sane, nel 15-20% delle donne sane con pregressi aborti, nel 40% delle pazienti affette da LES, nel 7% delle donne con AR e nel 5% delle pazienti affette da SSC, senza che vi siano manifestazioni cliniche suggestive per malattia. Esiste poi la problematica legata all'affidabilità e alla riproducibilità del dosaggio a seconda del laboratorio in cui viene effettuata la misurazione.

*La presenza in circolo di anticorpi antifosfolipidi ha basso valore predittivo positivo per APS*

La patogenesi della APS ostetrica si basa su un'azione diretta da parte degli aPL tramite l'attivazione piastrinica, un danno diretto delle cellule endoteliali con successivo effetto procoagulante, un'alterazione diretta dell'invasività del sinciziotrofoblasto e un'alterazione del C'.

*Patogenesi*

### **- Effetti della gravidanza sulla malattia**

Durante la gravidanza è fisiologica un'aumentata ipercoagulabilità soprattutto nel periodo del peripartum.

*Aumentato rischio tromboembolico*

Le pazienti con positività per aPL presentano un aumentato rischio tromboembolico (5-12%) vs la popolazione ostetrica sana (0.025-0.1%)<sup>4</sup>.

Si verificano più comunemente le trombosi venose rispetto a quelle arteriose, anche in sedi inusuali (ad esempio trombosi venosa retinica, dei seni venosi cerebrali, splancniche).

La presenza di una storia tromboembolica aumenta la probabilità di una complicanza ostetrica.

### **-Effetti della malattia sulla gravidanza**

L'anamnesi ostetrica della paziente è il principale fattore predittivo dell'outcome gravidico della paziente positiva per aPL. Tra le complicanze ostetriche l'aborto precoce è quella più frequente (30%), il rischio di PE e PPT è del 10% in presenza di anamnesi positiva per aborti ricorrenti e aumenta al 30% in caso di LES, di anamnesi tromboembolica, di MEF o di PE.

*Tra le complicanze ostetriche l'aborto precoce è quella più frequente*

La positività per LAC è un fattore predittivo negativo di outcome gravidico. La tripla positività anticorpale aumenta il rischio di complicanze ostetriche.

La gestione terapeutica delle pazienti affette da APS è una questione ancora

largamente dibattuta, “croce e delizia” per gli Specialisti Immunoreumatologo e Ginecologo. La terapia è basata sull’utilizzo di ASA a basse dosi, che possiede sia il noto effetto antiaggregante ma che determina anche un’attivazione dell’IL3 (fattore di crescita placentare), e sull’utilizzo di eparina a basso peso molecolare, a dosaggio profilattico o terapeutico a seconda della storia di trombosi, che presenta effetto anticoagulante agendo contro l’antitrombina e il fattore X, e che conferisce protezione al trofoblasto nei confronti degli aPL, favorendo la produzione del sinciziotrofoblasto, la sua invasività e la produzione della BetaHCG, ormone della gravidanza. Con l’utilizzo di tale terapia si è visto un miglioramento dell’outcome gravidico. In caso di APS secondaria la terapia si basa anche sul trattamento della patologia autoimmune di base. Sono stati effettuati studi osservazionali retrospettivi, condotti su popolazione limitata, sulla terapia della APS refrattaria che hanno mostrato come l’utilizzo di steroide, HCQ (forse per effetto antiaggregante) e delle Ig ev (forse per effetto competitivo sul passaggio transplacentare degli aPL), hanno portato a un miglioramento dell’outcome gravidico.

*TERAPIA  
Aspirina  
e  
Eparina a basso  
peso molecolare*

### **5.3) LUPUS NEONATALE**

Il LN è una patologia rara, che colpisce il nascituro ed è caratterizzata da un interessamento transitorio cutaneo, epatico ed ematologico, e la cui peculiarità clinica è il coinvolgimento cardiaco che si manifesta con un BCC di vario grado, fibroelastosi endocardiaca della giunzione AV e con una cardiomiopatia dilatativa.

*Blocco  
cardiaco  
congenito*

Il LN è associato nell’80% dei casi alla presenza nel sangue materno di Ab anti Ro/SSA. Il 10-15% dei casi di BCC non è infatti associato alla positività per anti-Ro. Alla base della patogenesi del LN vi è un modello di autoimmunità acquisita passivamente: è caratterizzata da passaggio transplacentare degli anti Ro/SSA dal circolo materno al circolo fetale, a partire dalla 16 settimana e con un picco dalla 18 alla 24. Tali anticorpi cross reagiscono con i canali del Ca<sup>++</sup> del potenziale d’azione cardiaco, determinando un effetto diretto sulla contrattilità cardiaca. Gli anticorpi anti Ro/SSA si ritrovano sia nelle donne sane asintomatiche, sia nelle donne affette da patologie autoimmuni: si ritrovano infatti nel 60 - 90% delle donne con Sjogren, nel 60% delle pazienti con LES, nell’8 - 30% delle pazienti con connettivite indifferenziata, nell’11% delle pazienti con AR.

*Alla base  
della  
patogenesi  
del LN vi è un  
modello di  
autoimmunità  
acquisita  
passivamente*

Il nome della patologia è correlato al fatto che le lesioni cutanee del LN assomigliano a quelle del LES cutaneo subacuto dell’adulto, tipicamente associate a anti Ro/SSA; tale definizione è però limitativa perché molte donne portatrici di Ab anti Ro/SSA non sono affette da LES e sono asintomatiche e inoltre la peculiarità clinica del LN non è il coinvolgimento cutaneo ma quello cardiaco.

La frequenza con cui si manifesta il BCC è molto rara. Nel 2001 il nostro gruppo ha pubblicato uno studio prospettico<sup>5</sup> condotto su 100 donne affette da malattie autoimmuni con positività per anticorpi anti Ro/SSA: solo 2 svilupparono BCC fetale, misurando così un rischio del 2%. Successivamente sempre il nostro gruppo ha pubblicato uno studio prospettico<sup>6</sup> condotto su 207 donne affette da malattie autoimmuni, di cui 100 donne anti Ro+ e 107 donne anti Ro, , in cui si evidenziavano outcomes materni e fetali sovrapponibili tra i due gruppi. Questi 2 studi hanno avuto un impatto molto importante sul counseling gravidico delle donne anti Ro/SSA positive, dimostrando che una donna con positività per anti Ro/SSA ha un rischio molto basso (1-2%) di sviluppare BCC fetale e d'altra parte, contrariamente a quanto si evince da studi retrospettivi non controllati, gli altri outcomes gravidici materni e fetali sono sovrapponibili a quelli delle donne sane.

*Frequenza  
molto bassa*

Il trattamento del BCC non è standardizzato. Si tende a trattare il BCC incompleto e quindi ancora potenzialmente reversibile, utilizzando betametasona (dosaggio di almeno 4 mg); studi recenti hanno sperimentato l'utilizzo di desametasona, aferesi e Ig ev per la prevenzione dell'evoluzione in BCC completo. In caso di BCC completo non si effettua terapia medica, ma uno stretto monitoraggio ecocardiografico fetale e monitoraggio ecografico ostetrico. In caso di BCC con segni di scompenso, idrope fetale, miocardite, si utilizza betametasona e, se non efficace, Ig ev e plasmaexchange. Le donne che presentano anamnesi ostetrica remota positiva per BCC presentano un rischio di recidiva di BCC pari al 17%. Da recenti studi si è visto che l'utilizzo di HCQ in questi casi diminuisce il rischio di recidiva all'8%.

*Trattamento*

Non esiste inoltre un consensus definitivo sul monitoraggio ecocardiografico del feto in presenza di positività per anti-Ro/SSA. Il monitoraggio ecocardiografico fetale, utile per la ricerca di eventuali anomalie che possono condurre al BCC, inizia a partire dalla 16 settimana, ma esistono ancora dubbi se il monitoraggio debba essere condotto settimanalmente oppure ogni due settimane. In caso di anamnesi ostetrica positiva per LN, invece il monitoraggio è più serrato, una volta a settimana. A scopo di ricerca, poiché l'evoluzione da BCC incompleto a completo è rapidissima, il monitoraggio andrebbe idealmente effettuato ogni giorno, ma nella pratica clinica questo non è praticabile. Nel 2018 è stato pubblicato uno studio canadese multicentrico prospettico condotto su 315 donne con positività per gli anti-Ro, in cui è stato impiegato un dispositivo chiamato Sondine B (FDA-approved e acquistabile su Amazon al costo di circa 50 dollari) per la misurazione del battito e del ritmo fetale a domicilio due volte al giorno tra la 18 e la 24 settimana. Dallo studio è emerso che delle 315 donne, 21 madri (6.7%) hanno registrato al domicilio un'alterazione del ritmo fetale: 18 feti presentavano alterazioni cardiache benigne e 3 feti presentavano un BAV di II o di III grado. In 1 caso di BAV di II grado fu intrapresa terapia con desametasona 8 mg e Ig ev entro le 12 ore dalla rilevazione dell'alterazione, con successivo ripristino del ritmo sinusale. Negli altri 2 casi il trattamento è stato intrapreso 32 ore dopo l'ultima rilevazione di un ritmo cardiaco fetale normale, senza efficace cardioversione. Inoltre 4 feti presentavano all'ecocardiogramma un BAV di I grado, che non è progredito verso un BAV di II grado. È emerso che con la misurazione domiciliare del ritmo cardiaco fetale è stato possibile

*Non esiste inoltre  
un consensus  
definitivo sul  
monitoraggio  
ecocardiografico  
del feto in  
presenza di  
positività per  
anti-Ro/SSA*



diagnosticare tutti i BAV e monitorare i feti potenzialmente a rischio di aritmia.

In questo clima di incertezza sul percorso diagnostico, evolutivo e terapeutico, come in altri paesi quali Francia e America, è stato creato in Italia un registro italiano prospettico e retrospettivo, il registro LU.NE, ancora in corso e di cui sono stati recentemente pubblicati i primi risultati<sup>7</sup>, per lo studio delle donne con feto con BCC, con lo scopo di studiare l'approccio utilizzato nei vari Centri.

## 5.4) SCLEROSI SISTEMICA

La SSC è una malattia del tessuto connettivo che colpisce la donna prevalentemente tra i 40 e i 50 anni, interessa soprattutto la cute ma anche il sistema muscoloscheletrico e alcuni organi viscerali come cuore, reni, apparato gastroenterico e polmoni.

*Cute  
Sistema  
muscoloscheletrico  
Organi viscerali*

La patogenesi di questa malattia non è ancora chiarita, ma esiste un danno da deposito di cellule del sistema immunitario a livello della parete delle piccole arterie e dei capillari, con aumento del tessuto fibroso. Uno dei primi e più evidenti sintomi è il fenomeno di Raynaud, caratterizzato da una rapida riduzione della vascolarizzazione alle estremità distali degli arti dopo esposizione a basse temperature.

*Uno dei primi e  
più evidenti  
sintomi è il  
fenomeno di  
Raynaud,*

Quando la malattia è conclamata si nota un ispessimento della pelle delle mani e del volto con ridotta elasticità e senso di edema. In caso di danno d'organo severo viene fortemente consigliato di non intraprendere la gravidanza, mentre, in caso di recente diagnosi e di positività per scl70 antitopoisomerasi I, viene suggerito di posticipare la gravidanza a un anno.

L'ipertensione polmonare vera è una controindicazione assoluta alla gravidanza.

Esistono pochi studi riguardo all'andamento della SSC nelle donne in gravidanza. La maggior parte degli studi esistenti sono retrospettivi e descrivono percentuali simili di PE, eclampsia e outcomes neonatali in pazienti affette da sclerodermia e nella popolazione generale.

*SSC nelle donne in  
gravidanza*

Lo studio più importante è lo studio IMPRESS 1<sup>8</sup> pubblicato dal nostro gruppo nel 2012, multicentrico (25 centri) e retrospettivo, condotto su 109 donne gravide affette da SCC confrontate con altrettante donne sane.

### **-Effetti della malattia sulla gravidanza**

Come si evince dallo studio sopraccitato, le donne affette da SSC senza danno d'organo, presentano un buon esito gravidico, ma un aumentato rischio di PPT (25% vs 12% nelle donne sane) e di IUGR (6% vs 1% nelle donne sane). La complicanza materna, soprattutto in caso di positività per scl70 antitopoisomerasi I, riguarda l'apparato gastrointestinale.

*aumentato rischio  
di PPT*

Lo studio ha osservato che la prolungata terapia con steroide è associata ad aumentato rischio di PPT, mentre l'acido folico è un fattore protettivo

### **-Effetti della gravidanza sulla malattia**

In corso di gravidanza non esistono sostanziali modifiche della malattia. La

progressione durante o dopo la gravidanza è rara, ma possibile. La complicanza più temibile è la crisi renale, che dal punto di vista clinico è difficile da distinguere dalla PE, e la cui terapia più comunemente impiegata è l'ACE inibitore, normalmente sconsigliato in gravidanza.

È ancora ongoing lo studio IMPRESS 2, prospettico, caso-controllo, in cui vengono considerati tre bracci di confronto: 100 pazienti gravide con SSC, appaiate a pazienti con SSC non gravide, simili per età, titolo anticorpale e andamento della malattia, e 200 donne sane. Nelle donne gravide con SSC, già ipertese in condizioni basali o con malattia caratterizzata da crisi renali, il rischio di ipertensione gestazionale è maggiore (7%) e il rischio di IUGR e PPT è aumentato (25%) rispetto alle donne sane.

*Studio  
IMPRESS 2*

Il follow up in epoca gestazionale è rappresentato da indagini laboratoristiche ogni 4-6 settimane e indagini strumentali, ecografie standard associate a ecodoppler e velocimetria maternofetale a partire dalla 20 settimana; ecocardiofetale a partire dalla 16 settimana in caso di positività per gli anti-Ro.

*Follow up in  
epoca  
gestazionale*

Si prosegue il monitoraggio clinico e quello laboratoristico anche nel postpartum, a distanza di 40-60 giorni dal parto

## 5.5) ARTRITE REUMATOIDE

L'AR presenta un buon decorso durante la gravidanza. Il 75% delle donne con malattia controllata ha buona possibilità di concepimento e un basso rischio di complicanze<sup>9</sup>. La donna affetta da AR non presenta un deficit di fertilità, ma l'eventuale compromissione di questa dipende dall'età della donna, dall'attività di malattia, dall'uso di FANS e steroide > 7.5 mg/die, dalla nulliparità e dal pregresso utilizzo di estroprogestinico.

*L'AR presenta un  
buon decorso  
durante la  
gravidanza*

### **-Effetti della gravidanza sulla malattia**

Il rischio di flare aumenta nel III trimestre (30%) e nel postpartum (40-90%). I fattori di rischio per lo sviluppo di flare sono la sospensione dell'inibitore del TNF-alfa, l'attività di malattia e il valore di PCR in fase preconcezionale. I flares rispondono bene agli steroidi e agli inibitori del TNF. L'assenza di positività per anti-CCP e FR nel III trimestre sono un fattore prognostico positivo.

*Il rischio di flare  
aumenta nel III  
trimestre*

### **-Effetti della malattia sulla gravidanza**

Le complicanze ostetriche che si possono verificare in corso di AR sono PPT e SGA e la loro insorgenza dipende dall'attività di malattia e dalla dose cumulativa e giornaliera dello steroide, che deve essere la minore possibile per un buon controllo clinico. Possono verificarsi altre complicanze gestazionali quali diabete gestazionale, PE, infezioni, PROM, aumento dei TC.

*Complicanze più  
importanti:  
PPT e SGA*

Affinché vi sia un buon esito gravidico risulta quindi fondamentale il controllo della malattia durante la gravidanza; è inoltre raccomandato l'utilizzo di acido folico prima di iniziare la gravidanza. In caso di flare viene concesso l'utilizzo di FANS e steroide a bassi dosi nel I trimestre.

## 5.6) VASCULITI

Per le pazienti affette da vasculiti un buon controllo della malattia prima del concepimento determina un buon esito gravidico. Risultano fondamentale il counseling preconcezionale, volto anche a identificare tutti i potenziali coinvolgimenti d'organo, e la prosecuzione della terapia al fine di evitare le riacutizzazioni di malattia. *Counseling preconcezionale*

In caso di Behcet la riacutizzazione in gravidanza avviene nel 25%, vi è un aumentato rischio di aborti e un aumentato rischio trombotico nel peripartum. *Behcet*

Le pazienti gravide affette da Takayasu presentano un alto rischio, considerate l'insufficienza aortica e le dilatazioni aneurismatiche: il momento del parto risulta infatti particolarmente delicato. L'esordio in gravidanza di Churg Strauss, poliarterite nodosa o poliangerite microscopica determina un elevato rischio materno fetale; sono invece gestibili se la malattia si presenta in fase quiescente. In gravidanza la Wegener presenta un rischio di flares del 25% dei casi *Takayasu*  
*Churg Strauss*

## 6) FOLLOW UP GESTAZIONALE

Durante il periodo gestazionale il follow up della paziente affetta da malattia autoimmune dovrebbe essere ogni 4-6 settimane e consta di esame clinico, monitoraggio dei valori pressori e trattamento di un'eventuale ipertensione, esecuzione di esami ematochimici di routine quali emocromo, funzionalità renale, funzionalità epatica, esame urine, e un monitoraggio del titolo degli eventuali anticorpi aPL rilevati. *Ogni 4-6 settimane*

Le Linee Guida Eular del 2017<sup>1</sup> raccomandano per le donne affette da malattia autoimmune una sorveglianza ecografica nel I trimestre sovrapponibile alle donne sane, un precoce studio doppler delle arterie uterine a partire dalla 20-24 settimana e, in caso di sospetto IUGR, un follow up mensile nel III trimestre attraverso l'esecuzione del doppler delle arterie ombelicali, della cerebrale media e successivamente la biometria fetale con la misurazione della circonferenza addominale, al fine di rilevare precocemente un'eventuale insufficienza placentare e SGA. In caso di positività per gli anti-Ro è fondamentale un ecocardiogramma fetale a partire dalla 16 settimana di gestazione. Internista/Immunologo/Reumatologo, Ginecologo e Neonatologo stabiliranno collegialmente un adeguato timing del parto *Linee guida EULAR*

## 7) TERAPIA IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Gli Specialisti coinvolti nel team multidisciplinare devono condividere la scelta terapeutica prima della gravidanza ed effettuare un follow up farmacologico multidisciplinare durante il periodo gestazionale e durante la fase di allattamento. Lo scopo è quello di ottenere un buon controllo dell'attività di malattia da almeno 6 mesi prima del concepimento, evitare i flares durante la gravidanza e diminuire il rischio di complicanze materne e fetali. *Team multidisciplinare*

Il rischio di riacutizzazione di malattia è infatti maggiore rispetto al rischio legato all'uso dei farmaci. Pertanto le pazienti che assumono farmaci controindicati in gravidanza passeranno a una terapia compatibile con il periodo, con un attento monitoraggio del beneficio clinico e di eventuali effetti collaterali.

Di seguito un elenco dei farmaci utilizzati per la cura delle principali malattie autoimmuni

e il loro profilo di sicurezza durante la gravidanza e la fase di allattamento secondo le più recenti linee guida<sup>10</sup>.

### **-Farmaci compatibili con gravidanza e allattamento**

L'*idrossiclorochina* e la *clorochina* sono compatibili con la gravidanza e la fase di allattamento e non necessitano pertanto di sospensione. *Idrossiclorochina e clorochina*

I *FANS* dovrebbero essere sospesi nel III trimestre per il rischio, ad eccezione dell'aspirina a basse dosi, di chiusura prematura del dotto arterioso. Si ritrovano in poche quantità nel latte materno e si predilige l'uso di *FANS* a breve durata d'azione quale l'ibuprofene, inibitore non selettivo di COX. Esistono ancora pochi dati sull'utilizzo di inibitori selettivi di COX2 in gravidanza. L'uso cronico di *FANS* è associato alla presenza di cicli anovulatori. *FANS*

La terapia steroidea a base di *prednisone* e *prednisolone* utilizzati alla minor concentrazione efficace e per un periodo limitato sono ammessi in gravidanza. Se utilizzati nel III trimestre aumentano il rischio di insorgenza di ipertensione, diabete gestazionale, osteoporosi, PROM e SGA e infezioni neonatali. Sono ammessi durante la fase di allattamento e, in caso di dose superiore ai 20 mg/die, viene consigliata la ripresa dell'allattamento a distanza di 4 ore dalla sospensione del farmaco. *Steroidi*

Gli agenti immunosoppressivi quali *azatioprina* e *ciclosporina A*, e anche il *tacrolimus* recentemente impiegato nella nefrite lupica, possono aumentare il rischio di SGA e PPT, ma sono ammessi in gravidanza e allattamento. *Azatioprina  
Ciclosporina A  
Tacrolimus*

La *sulfasalazina* supera la barriera placentare, ma si è visto non aumentare il rischio di malformazioni fetali; viene comunque raccomandato alle pazienti il contestuale utilizzo di acido folico. Anche se si può ritrovare in alte concentrazioni nel latte materno, è comunque concesso l'utilizzo in tale fase. *Sulfasalazina*

Le *Ig ev* possono essere impiegate in caso di flare gravidanza e allattamento, considerando il rischio infettivo per il neonato. *Ig*

Gli *inibitori del TNF-alfa* quali *Etanercept* e *Certolizumab*, sono ampiamente utilizzati per il controllo dei flare di malattia e, secondo le recenti linee guida, attraversano la placenta in quantità minime a partire dalla 16 settimana mantenendo un profilo di sicurezza durante la fase gestazionale. L'*etanercept* può essere utilizzato con sicurezza fino alla 32 W. I neonati esposti a tali farmaci biologici nel III trimestre risultano immunodepressi e neutropenici e non dovranno essere sottoposti a vaccini vivi attenuati durante i primi sei mesi di vita, ad esempio il vaccino per il Rotavirus. L'*infliximab* presenta lunga emivita e dovrebbe essere discontinuato a partire dalla 16-20 settimana gestazionale per l'aumentato rischio di immunodepressione nel neonato. *inibitori del TNF-alfa  
Etanercept e  
Certolizumab*

### **-Dati insufficienti riguardo l'utilizzo in gravidanza e allattamento**

Il *Rituximab* agisce per lungo tempo sui linfociti B materni, dovrebbe essere sospeso 6 mesi prima del concepimento per le alterazioni sul sistema immunitario del neonato, ma viene ammesso in gravidanza in caso di flare di malattia di grado severo. *Rituximab*

Esistono ancora pochi dati e sulla sicurezza di altri agenti biologici, quali l'*anakinra*, *belimumab* e *abatacept*.

### **-Farmaci controindicati in gravidanza e allattamento**

Il *metotrexate*, soprattutto se utilizzato nel I trimestre, è teratogeno e peggiora l'outcome fetale. Viene pertanto raccomandata la sospensione di tale farmaco almeno 3 mesi prima *Metotrexate*

del concepimento e non va somministrato alla madre che allatta, così come la *Leflunomide* *Leflunomide*, controindicata in gravidanza, che occorre sospendere almeno due anni prima dell'inizio della gravidanza considerata la lunga emivita; in alternativa si farà wash-out con colestiramina.

Il *mofetil micofenolato* va discontinuato entro sei settimane dal concepimento per accertato rischio teratogeno e non va somministrato alla donna che allatta. *Mofetil Micofenolato*

La *ciclofosfamide* utilizzata soprattutto nelle riacutizzazioni di grado severo dovrebbe essere evitata in gravidanza a meno che non esistano alternative farmacologiche per il trattamento di casi gravi. Deve essere evitata durante l'allattamento. *Ciclofosfamide*

Il *tofacitinib*, inibitore della JAK chinasi, deve essere evitato in gravidanza e in allattamento. *Tofacitinib*,

## CONCLUSIONI

Il punto cruciale per un buon esito gravidico delle pazienti affette da malattie autoimmuni è rappresentato da una gestione multidisciplinare degli Specialisti al fine di individuare un corretto timing del concepimento, un adeguato monitoraggio durante la fase di gestazione e nel postpartum e una scelta terapeutica sicura ed efficace per un buon controllo di malattia. Una buona qualità nella gestione della donna gravida con malattie autoimmuni nasce infatti dalla conoscenza della letteratura e da una buona organizzazione degli Specialisti coinvolti. Idealmente sarebbe auspicabile che l'equipe, composta da Ginecologo, Ostetrica, Internista (Reumatologo o Immunologo) e Neonatologo, condividesse le stesse idee per una gestione ottimale della donna con malattie autoimmuni. Risulta pertanto molto importante possedere protocolli di assistenza e di terapia prestabiliti ed effettuare una gestione ambulatoriale collegiale tra gli Specialisti, di modo che la gravidanza venga vissuta come un momento di tranquillità, di condivisione e di fiducia tra la donna e i Suoi Curanti.

## 8) BIBLIOGRAFIA

1. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and 1. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-485. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209770
2. Øtensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):1-19. doi:10.1186/ar1957
3. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE). *Eur J Intern Med*. 2016;32:7-12. doi:10.1016/j.ejim.2016.04.005
4. Chighizola CB, Gerosa M, Meroni PL, Andreoli L, Tincani A, Ruffatti A. The treatment of antiphospholipid syndrome: A comprehensive clinical approach. *J Autoimmun*. 2018.
5. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: A prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum*. 2001. doi:10.1002/1529-0131(200108)44:8<1832::AID-ART320>3.0.CO;2-C
6. Brucato A, Doria A, Frassi M, et al. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases

- and anti-Ro/SSA antibodies: A prospective controlled study. *Lupus*. 2002. doi:10.1191/0961203302lu252oa
7. Fredi M, Andreoli L, Bacco B, et al. First Report of the Italian Registry on Immune-Mediated Congenital Heart Block (Lu.Ne Registry). *Front Cardiovasc Med*. 2019;6(February):1-10. doi:10.3389/fcvm.2019.00011
  8. Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, et al. Successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: An Italian multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2012. doi:10.1002/art.34350
  9. Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does rheumatoid arthritis really improve during pregnancy? A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2019. doi:10.3899/jrheum.180226
  10. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208840