

Artrite Reumatoide e Gravidanza

L'AR NON SEMBRA RAPPRESENTARE UN RISCHIO PER LE DONNE IN GRAVIDANZA



Angela Tincani

Direttore, U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia
tincani@bresciareumatologia.it



Chiara Bazzani

Medico, U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia
bazzani@bresciareumatologia.it

L'artrite reumatoide (AR) è una patologia piuttosto frequente che colpisce lo 0,3-2% della popolazione generale. Il sesso femminile è particolarmente interessato dalla malattia, essendo colpito circa quattro volte più frequentemente rispetto a quello maschile. L'esordio è più frequente tra i 40 e i 60 anni, ma può avvenire

nel concepimento possono essere giustificati, infatti, da diversi fattori più o meno correlati alla patologia reumatica, quali una ridotta funzione sessuale, disfunzioni dell'ovulazione, alterazioni dell'assetto ormonale e possibile produzione di anticorpi materni diretti contro gli spermatozoi. I dati presenti in letteratura circa l'esito della gravidanza in donne affette da artriti croniche sono pochi e discordanti. Mentre alcuni studi hanno escluso un aumentato rischio gestazionale in donne gravide affette da AR, altri Autori hanno dimostrato un'aumentata incidenza di preeclampsia¹ e parto pretermine nelle donne affette da artriti infiammatorie croniche. Non ci sono segnalazioni invece circa l'aumentata ricorrenza di aborti spontanei nelle donne con diagnosi di AR.

AR, infatti, sperimenta una riacutizzazione dei sintomi entro tre mesi dal parto e una percentuale ancora più alta vede insorgere la malattia nei mesi successivi.

Tenuto conto di tutto ciò, l'obiettivo terapeutico in questa fase delicata della vita delle pazienti dunque è triplice: garantire una bassa attività di malattia nelle fasi che precedono il concepimento, mantenere un buon andamento clinico in corso di gravidanza scegliendo trattamenti innocui per la salute fetale, prevenire la riaccensione della malattia nelle fasi successive al parto.

Per quanto riguarda il primo punto, è **certamente da tutti condiviso** che la gravidanza vada affrontata in un momento in cui l'artrite sia scarsamente attiva. Non è infrequente che alle pazienti venga consigliato di posticipare l'inizio di una gravidanza poiché vi è la necessità di ridurre l'attività di malattia e questo mediante l'impiego di farmaci antireumatici.

Il problema maggiore in questa fase è correlato alla potenziale tossicità embrio/fetale che caratterizza tali terapie. Farmaci cardine per la cura dell'AR quali metotrexate e leflunomide, per esempio, sono incompatibili con il desiderio di gravidanza perché caratterizzati da teratogenicità (possono cioè determinare malformazioni embrionali o fetali).

Il metotrexate deve essere sospeso almeno 3 mesi prima del concepimento, raccomandazione valida sia per le donne che per gli uomini che intendano avviare una gravidanza.

Dottore, posso avere un figlio?



UN ARGOMENTO DI CUI PARLARE !

a qualsiasi età, coinvolgendo quindi anche donne in età fertile. Come la maggior parte delle malattie autoimmuni sistemiche, anche l'AR richiede un trattamento di lunga durata a cui i pazienti devono sottoporsi in maniera continuativa, pena il rischio di riattivazione della malattia. Grazie ai trattamenti e ai progressi nei sistemi di diagnosi, la prognosi dell'AR è sensibilmente migliorata nell'arco degli ultimi anni, rendendo possibile non solo un miglioramento della qualità di vita dei pazienti, ma consentendo anche una più agevole pianificazione familiare. Tutte queste osservazioni spiegano il crescente interesse che è emerso negli anni circa la possibile influenza della gravidanza sul decorso della malattia e, viceversa, della malattia (e del suo necessario trattamento) sull'andamento della gravidanza.

A differenza di altre condizioni autoimmuni sistemiche, l'AR non sembra rappresentare un rischio per le donne in gravidanza. La malattia generalmente non riduce la fertilità delle donne affette, tuttavia può minarne la fecondità. Ritardi

Una volta indotta la gravidanza, il 70-80% delle pazienti affette da AR, indipendentemente dalle cure intraprese, va incontro ad un rapido miglioramento clinico che raggiunge il suo apice tra il secondo e il terzo trimestre. Il preciso motivo di quest'andamento clinico in gravidanza non è ancora del tutto spiegato, per quanto la fisiologica modulazione dell'assetto ormonale e immunologico materni in corso di gestazione sia sicuramente alla base del miglioramento della malattia. L'evoluzione favorevole dell'AR durante la gestazione sembrerebbe attribuirsi, infatti, all'aumentata produzione in corso di gravidanza di sostanze con potenziali effetti antinfiammatori, quali estro-progestinici e derivati del cortisone. La drastica riduzione al termine della gravidanza dei livelli di tali sostanze espone le pazienti al rischio di recidiva di malattia. Il 90% circa delle donne gravide affette da

La applicazione delle regole...

Una delle cose che ci siamo sentiti rimproverare dalle pazienti con artrite reumatoide è che l'attuale atteggiamento terapeutico, largamente condiviso dai reumatologi, non permette la gravidanza.

Anche se viene loro detto che pianificando la gravidanza si può sospendere il farmaco, le pazienti sostengono di non trovare mai il momento favorevole (Remissione? Starò bene anche senza metotrexate? Sarò abbastanza in forma con la terapia ridotta per reggere il superlavoro del bimbo?) per cui di fatto non si sentono appoggiate nella pianificazione familiare a differenza di altre pazienti con patologie reumatiche anche più complesse.

¹ Preeclampsia: nota anche come gestosi, è una sindrome caratterizzata dalla presenza, singola o in associazione, di sintomi quali edema, proteinuria o ipertensione in una donna gravida. Non riesco a modificare il numero di pagina che parte dal 4, me deve essere 1

Per la leflunomide il tempo di sospensione dovrebbe essere ben più lungo. Il farmaco, che rimane dosabile nel plasma del paziente fino a due anni dopo la sospensione, impone un trattamento con un altro farmaco, la colestiramina, capace di accelerare l'eliminazione di leflunomide dalla circolazione materna.

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), pur potendo attraversare la placenta, sono generalmente considerati sicuri in gravidanza fino alla 32^a settimana di gestazione. Nelle fasi successive, infatti, tutti i FANS, ad eccezione dell'aspirina a dosi inferiori ai 100mg/die, sono in grado di interferire con la "maturazione" dell'apparato cardio-polmonare del bambino e potrebbero aumentare il rischio di sanguinamento perinatale. In mancanza di dati certi relativi alla loro sicurezza di impiego, gli inibitori della ciclossigenasi II (Celecoxib, Etoricoxib, per esempio) devono invece essere sospesi appena la gravidanza sia accertata.

A differenza di altri farmaci considerati sicuri in gravidanza (idrossiclorochina, sulfasalazina, paracetamolo, steroidi a basse dosi), la ciclosporina può associarsi a peggioramento della funzione renale, ipertensione e diabete gestazionale.

Per quanto riguarda i farmaci biologici, diversi sono gli effetti che le singole molecole possono esercitare sulla gravidanza. Per motivi etici, non esistono studi clinici condotti in donne gravide trattate con farmaci biologici, pertanto il loro impiego in questa circostanza è generalmente sconsigliato. Dati relativamente rassicuranti derivano dall'osservazione di gravidanze accidentalmente esposte a terapia anti-TNF-alfa. Dai dati di cui disponiamo non sembra che esista un aumentato rischio materno/fetale secondario ad esposizione a terapia biologica anti-TNF-alfa in corso di gravidanza. Nonostante l'evidenza sia limitata dal numero relativamente piccolo di gravidanze prese in esame e dall'eterogeneità dei casi valutati (differenti patologie di base, differenti tipi di esposizioni farmacologiche), la letteratura suggerirebbe che l'esposizione a tale terapia biologica nelle fasi precoci della gestazione non sia gravata dalla comparsa di complicanze ostetriche, né dall'insorgenza di problemi legati all'esito gestazionale. In particolare l'esposizione materna e paterna a questi agenti al momento del concepimento e/o durante il primo trimestre di gravidanza non sembra influire sul processo di sviluppo embrionale, né sembra esporre il prodotto del concepimento ad un aumentato rischio malformativo. Per tale motivo l'atteggiamento attualmente consigliato prevede la prosecuzione della terapia biologica anti-TNF-alfa indefinitamente per quanto riguarda i futuri padri e sino al momento del conce-

pimento o quantomeno sino all'avvenuta diagnosi di gravidanza (primo test di gravidanza positivo), per quanto riguarda le madri. In questo modo è possibile limitare al minimo l'esposizione fetale al farmaco e, nel contempo, contrastare la potenziale riattivazione di malattia che, per quanto riguarda la donna, andrebbe ad incidere negativamente non solo sulla salute materna ma anche su quella embrionale e fetale. Per il momento si ritiene opportuno sconsigliare il trattamento in donne durante il secondo e terzo trimestre di gestazione, poiché i dati finora pubblicati sono ancora insufficienti per stabilire l'effettiva sicurezza di questo tipo di terapia nelle fasi più avanzate di gravidanza.

Anche per quanto riguarda l'esposizione farmacologica correlabile all'escrezione dei farmaci nel latte materno non disponiamo di informazioni certe e definitive, essendo la letteratura specifica sull'argomento piuttosto limitata. Per esposizioni materne a basso dosaggio, le concentrazioni di cortisonici (prednisone e prednisolone) nel latte materno sono minime e considerate sicure per lo sviluppo neonatale. Per dosaggi superiori ai 20 mg/die di prednisolone, si suggerisce alla donna di attendere almeno 4 ore dopo l'ultima dose di corticosteroide prima di allattare, al fine di minimizzare l'esposizione farmacologica del neonato. Anche i FANS classici, l'idrossiclorochina e la sulfasalazina, sono considerati farmaci sicuri durante l'allattamento. Considerata l'esiguità dei dati relativi all'impiego di farmaci biologici in corso di allattamento, si considera invece prudente sospendere la terapia nelle donne che desiderino allattare. Qualora la riacutizzazione postpartum della malattia sia particolarmente aggressiva, si consiglia alle pazienti di soprassedere all'allattamento materno per consentire la ripresa di una terapia adeguata.

Sulla base di quanto detto finora, è importante sottolineare come la gestione della gravidanza in corso di malattie infiammatorie croniche quali l'AR sia un tema particolarmente delicato. **Per le pazienti affette da malattia reumatica, la gravidanza dovrebbe rappresentare una scelta responsabile e condivisa, che andrebbe, in altre parole, pianificata grazie all'aiuto di uno staff medico**



esperto. Il fine dovrebbe essere quello non solo di preservare la salute materno/fetale ma soprattutto quello di informare ed educare i pazienti alla gestione corretta della gravidanza stessa. È inoltre importante che i medici coinvolti da un lato sappiano accogliere i bisogni e in un certo senso le paure dei pazienti-futuri genitori e dall'altro siano in grado di gestire il possibile disorientamento dei singoli professionisti (ostetrico, medico di famiglia, reumatologo) solitamente chiamati ad esprimere un giudizio circa eventuali rischi per la gravidanza. Solo attraverso un'equipe multidisciplinare dedicata, composta di reumatologi, immunologi, ostetrici e neonatologi è possibile pensare di garantire la miglior prognosi gestazionale e con ciò migliorare ulteriormente la qualità di vita dei pazienti, facendo conciliare il desiderio di maternità/paternità con la legittima aspirazione a curarsi. ■

MESSAGGIO

Negli ultimi 25 anni la applicazione dei tests per la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi ha cambiato la storia di moltissime pazienti con malattie reumatiche autoimmuni !!!

