

ORMONI FEMMINILI E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: UN PROBLEMA REALE OPPURE UNA PAURA ESAGERATA?

PL Meroni

Unità di Allergologia, Immunologia Clinica & Reumatologia

IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Milano

Diversi fattori indicano che gli ormoni femminili giocano un ruolo nel lupus eritematoso sistemico (LES):

a) il LES è una malattia tipicamente femminile, b) con un' aumentata comparsa durante la pubertà; c) negli animali che sviluppano la malattia la somministrazione di ormoni femminili (estrogeni in particolare) peggiora/induce la malattia mentre al contrario la loro soppressione è protettiva; d) sovente le riacutizzazioni sono più comuni nella seconda metà del ciclo mestruale (quando vi è un picco di estrogeni); e) la terapia con ormoni maschili (DHEA) è in grado di controllare attività non particolarmente aggressive di malattia; f) infine gli estrogeni hanno essi stessi la capacità di modulare alcune funzioni del sistema immune.

Vi sono condizioni che si accompagnano ad un aumento degli estrogeni determinato sia da cause fisiologiche sia come conseguenza di un intervento medico (vedi figura 1).

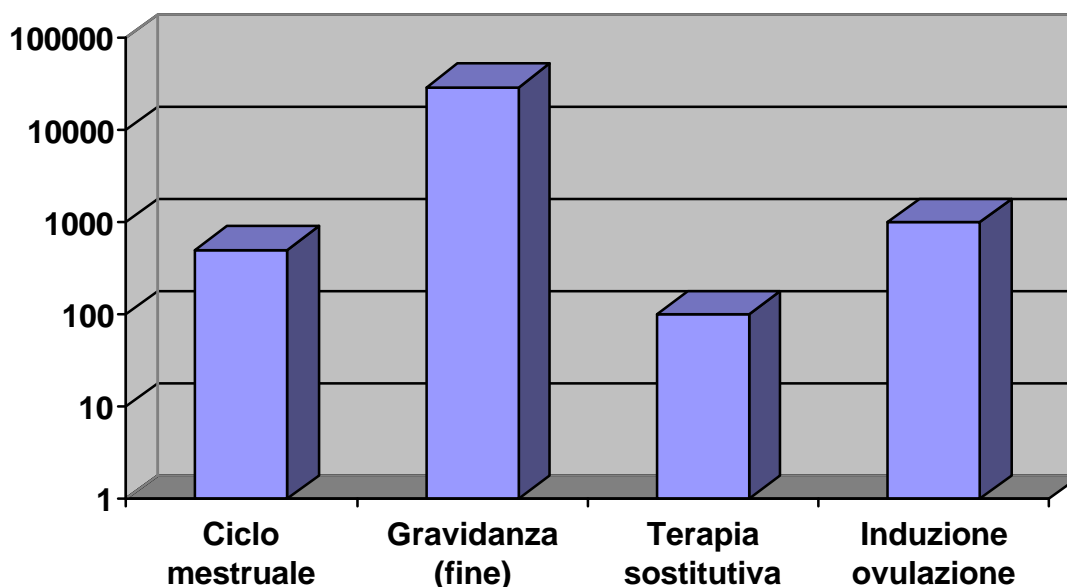


Figura 1: Livello degli estrogeni (17- β -estradiolo, pg/ml) in differenti condizioni fisiologiche e non.

La domanda che ne deriva è: esiste un reale pericolo di indurre o peggiorare il LES in queste situazioni?

Tralasciando la gravidanza che fa capitolo a sé a causa delle diverse problematiche che vi si associano, prenderemo in considerazione la contraccezione, la terapia sostitutiva in menopausa e la stimolazione ovarica in caso di fecondazione assistita.

CONTRACCEZIONE

Come riportato nella figura 2 vi sono dati sia a favore sia contro l'utilizzo di contraccettivi orali (estrogeni + progestinici) in donne affette da LES.

CONTRACCEZIONE

PRO

Efficacia contraccettiva

Protezione vs osteoporosi

Protezione da riacutizzazioni mestruali

Regolarizzazione del ciclo mestruale (alterato da farmaci – corticosteroidi, anti-infiammatori)

Preserva la fertilità (in terapie con citostatici)

CONTRO

Rischio aggiuntivo di comparsa di eventi cardiovascolari

Induzione della malattia

Induzione di riacutizzazioni della malattia

Figura 2: dati a favore o contro la contraccezione con estrogeni/progestinici in corso di LES

I vantaggi sono molteplici al di là dell'effetto contraccettivo, mentre fondamentalmente i principali rischi sono legati alla possibilità di sviluppare la malattia in soggetti predisposti, di indurre riacutizzazioni e fenomeni trombotici. Questi ultimi sono da prendersi in attenta valutazione soprattutto in pazienti positive per anticorpi anti-fosfolipidi.

Sono stati effettuati diversi studi per valutare il reale rischio della contraccezione con risultati spesso differenti ed in contrasto tra di loro, anche se il messaggio finale è quello di una buona tollerabilità. La ragione di queste diversità sta fondamentalmente nell'uso di contraccettivi con dosaggi diversi di estrogeni o con soli progestinici.

I contraccettivi orali con soli progestinici (minipillola) hanno sicuramente minori effetti sulla possibilità di favorire l'insorgenza di trombosi o la comparsa di riacutizzazioni della malattia. Tuttavia, sono spesso mal tollerati dalle pazienti (perdite ematiche), sono meno efficaci in termini di contraccezione, si associano a gravidanze extra-uterine ed hanno un effetto negativo sulle lipoproteine (fattore di rischio aterosclerotico).

Più recentemente sono state pubblicate delle linee guida per l'uso di contraccettivi orali in donne affette da LES che offrono un buon punto di riferimento per Medici e Pazienti al fine di un loro uso sicuro (Figura 3). In altre parole, i contraccettivi orali possono essere utilizzati ed il rischio relativo al loro uso ridotto al minimo con semplici precauzioni.

LINEE GUIDA PER L'USO DI CONTRACCETTIVI ORALI IN DONNE CON LES

(Askanase et al., Best practice & Res Clin Immunol 2002)

L'utilizzo di contraccettivi orali non è controindicato in pazienti:

1. con malattia inattiva o stabile/moderata
2. con assenza di una storia precedente di trombosi venose o arteriose
3. con assenza di un alto titolo di anticorpi anti-fosfolipidi (titoli inferiori alle 40 Unità)
4. con assenza di Lupus Anticoagulant
5. non fumatrici
6. con valori normali di pressione arteriosa

Utilizzare preferenzialmente:

1. pillola con le dosi più basse di estrogeni (30-50 gamma)
2. prendere in considerazione l'utilizzo della minipillola

Figura 3: linee guida per l'utilizzo di contraccettivi orali in donne affette da LES.

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA IN MENOPAUSA

Nella popolazione generale (non affetta da malattie autoimmuni) l'uso della terapia sostitutiva con estrogeni è stata suggerita come mezzo per migliorare la qualità di vita delle donne in menopausa e per combattere l'insorgenza di osteoporosi. Da questo punto di vista il suo utilizzo è stato ampio negli ultimi decenni. Più recentemente, tuttavia, la sua utilità ed in particolare la sua sicurezza sono state poste in discussione. In altre parole, alcuni autori ne raccomandano l'utilizzo in casi selezionati e per periodi di tempo limitati. Altri farmaci sono infatti attualmente a disposizione per combattere efficacemente l'osteoporosi o gli altri disturbi associati alla menopausa (Gradt D. *New Engl J Med* . 348: 1835; 2003; Ray et al. *New Engl J Med* .348: 1835; 2003).

Nel caso di donne affette da LES, ulteriori ragioni hanno da sempre ispirato molta cautela nel suo utilizzo. Anche se i livelli di estrogeni durante una terapia sostitutiva non superano quelli fisiologici (vedi figura 1), tuttavia sempre presente è la potenziale capacità degli estrogeni di indurre la malattia o di riaccenderne la gravità (vedi quanto detto precedentemente).

D'altra parte le pazienti con LES sviluppano una menopausa più precoce rispetto ai controlli ed hanno un aumentato rischio di fratture da osteoporosi legato alla menopausa precoce (da malattia o conseguente a terapie citostatiche), alla terapia di fondo (corticosteroidi, anticoagulanti, anti-convulsivanti) ed allo stato infiammatorio associato alla malattia. Quindi, molteplici sarebbero le ragioni per instaurare una terapia sostitutiva con estrogeni in pazienti con LES e menopausa.

In effetti, l'utilizzo di una terapia sostitutiva con estrogeni sembra essere utile per ridurre l'osteoporosi ed il rischio di fratture patologiche, specie nel caso di intolleranza nei confronti dei farmaci attualmente usati a questo scopo.

Gli studi relativi allo sviluppo di lupus sistemico o discoide in donne sane in menopausa che si sottopongono a terapia sostitutiva indicano che tale rischio esiste ma è modesto. In particolare, l'uso di preparati contenenti anche progesterone sembrerebbe conferire una certa protezione.

Non vi sono invece studi a favore di un aumentato rischio di riattivazione della malattia in corso di terapia sostitutiva. La durata del trattamento sembra rappresentare un fattore importante: più lunga infatti è la durata del trattamento e maggiore è il rischio.

Dirimente a questo riguardo sarà la conclusione di un grosso studio multicentrico condotto negli Stati Uniti (SELENA trial) il cui obiettivo è quello di valutare, in donne affette da LES, l'eventuale comparsa di riacutizzazioni nel gruppo trattato con terapia estrogenica sostitutiva. Anche se lo studio non è stato formalmente ancora concluso, i ricercatori sottolineano che al momento attuale non sono stati segnalati casi di grave riaccensione della malattia e tali da far sospendere il trattamento.

STIMOLAZIONE OVARICA

La fecondazione assistita non è condizione frequente in donne con LES, dal momento che la malattia di per sé non incide sulla fertilità (intesa come possibilità di rimanere gravide). E' in ogni caso una situazione che prevede una fase preliminare di stimolazione dell'ovaio al fine di poter recuperare degli ovuli da fecondare. Come riportato nella figura 1, i livelli di estrogeni che si raggiungono durante la stimolazione ovarica sono più elevati di quelli osservati sia durante la terapia sostitutiva sia in quella a scopo contraccettivo. Non esistono tuttavia grossi studi al riguardo proprio per lo scarso numero di pazienti che ne necessitano. In generale il messaggio è che in caso di attività di malattia ben controllata e stabile nel tempo non sembra esservi un reale rischio di riacutizzazione.

CONCLUSIONI

Se è vero che gli estrogeni possono teoricamente giocare un ruolo nell'indurre il LES o nel riacutizzarlo, altrettanto vero è che in pratica esistono condizioni in cui tale rischio è basso o comunque accettabile:

- a) pazienti con malattie in remissione stabile o con attività di malattia modesta,
- b) assenza di gravi fattori di rischio trombotico (in particolare assenza di anticorpi anti-fosfolipidi),
- c) durata di trattamento non protratta nel caso di terapia estrogenica sostitutiva in menopausa.