

**Publicato su ICARO 48, Maggio 2006**

**Relazione presentata all'incontro medici-pazienti  
Milano Sabato 11 febbraio 2006**

Relatori: dott. Antonio Brucato, Immunologo e Allergologo presso l'Ospedale Niguarda di Milano  
dott. Antonio Ragusa, Ginecologo presso l'Ospedale Niguarda di Milano  
con la partecipazione alla stesura dell'articolo della dott. Angela Tincani, Reumatologa presso  
gli Spedali Civili di Brescia

## **GRAVIDANZA E LES**

*Antonio Brucato e Angela Tincani<sup>o</sup>*  
Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano e °Spedali Civili, Brescia.  
[antonio.brucato@ospedaleniguarda.it](mailto:antonio.brucato@ospedaleniguarda.it)  
[tincani@bresciareumatologia.it](mailto:tincani@bresciareumatologia.it)

***Gli autori dedicano questo scritto alla memoria di David Faden deceduto il 26 Giugno 2005, lo specialista Ostetrico che per primo, in Italia, ha devoluto larga parte delle Sue energie e del Suo entusiasmo a seguire la gravidanza delle pazienti con malattie reumatiche autoimmuni.***

Fino a non molti anni fa la gravidanza era per lo più vietata alle donne con Lupus Eritematoso Sistemico (LES), per il timore di gravi riacutizzazioni della malattia. Ciò nasceva da alcune vecchie segnalazioni nella letteratura medica che descrivevano casi clinici con andamento disastroso. L'approccio frequente a quell'epoca era la sospensione di ogni farmaco in corso di gravidanza; ciò portava spesso a severe riacutizzazioni della malattia, con gravi conseguenze per la madre e per il feto; infatti noi oggi sappiamo che l'evento più temibile in corso di gravidanza è una riacutizzazione grave della malattia materna.

Parallelamente alla proibizione della gravidanza veniva anche proibita la pillola contraccettiva estroprogestinica, ed è facile immaginare come la proibizione sia della gravidanza sia del metodo contraccettivo più sicuro potesse essere vissuto con angoscia da donne già provate dalla malattia.

Oggi la situazione è radicalmente cambiata, e sappiamo che se queste gravidanze vengono seguite da équipes multidisciplinari con ampia esperienza nel settore anche queste donne possono affrontare con ragionevole serenità quell'evento naturale ma umanamente straordinario che è la gravidanza.

### **I "SEGRETI" DEL SUCCESSO**

Le basi di questi successi sono (vedi Tabella I in fondo):

1. **programmazione** della gravidanza, che deve essere affrontata in un periodo in cui la malattia è inattiva o stabilmente poco attiva da vari mesi.
2. accurata **valutazione preconcezionale** (vedi sotto);
3. valutazione della presenza in particolare di **anticorpi anti-fosfolipidi** (che si associano a aborti e trombosi): anti-cardiolipina, anti-beta 2 glicoproteina I, Lupus Anticoagulant (LAC), falsa positività per la VDRL
4. valutazione della presenza di **anticorpi anti-Ro/SSA**, che molto raramente (circa 1% dei casi) si associano a sviluppo di Lupus Neonatale e blocco cardiaco congenito;
5. analisi della **terapia** in corso e delle sue implicazioni rispetto alla gravidanza; alcuni farmaci infatti possono essere tranquillamente assunti in gravidanza (es. cortisone a basse dosi), mentre altri sono del tutto controindicati (es. methotrexate) e altri vanno valutati nel contesto clinico globale (es. azatioprina, ciclosporina).
6. Queste valutazioni richiedono medici esperti nel settore; in pratica è consigliabile che durante la gravidanza queste donne vengono seguite in **centri di riferimento**, che vedono la donna per la valutazione preconcezionale, durante tutta la gravidanza e poi durante il puerperio, dopo di che la donna torna al centro che originariamente la ha inviata e dove è stabilmente seguita.

7. Questi centri di riferimento adottano un **atteggiamento** in generale **"aggressivo"**; in altre parole i 9 mesi della gravidanza scorrono in fretta, e non c'è tempo da perdere. I problemi vanno anticipati e affrontati energicamente; per es. una riaccensione di malattia anche lieve va subito trattata, spesso con un lieve aumento della dose di steroide. Gli esami di controllo vanno fatti almeno ogni mese, e in caso di possibili complicazioni la donna deve potere avere un accesso rapido sia per eseguire gli esami sia per farsi rivalutare dalla équipe; es. in caso di sospetta anemia emolitica gli esami opportuni (test di Coombs diretto, LDH, aptoglobina, bilirubina frazionata) vanno eseguiti rapidamente e essere valutati in fretta, in modo da iniziare tempestivamente la eventuale terapia.

Inoltre particolare cautela va posta nella riduzione dei dosaggi dei farmaci, che spesso viene rinviata ai mesi dopo il puerperio. Tutto questo per evitare al massimo il rischio di riaccensioni di malattia.

#### RISCHI DI UNA GRAVIDANZA IN UNA DONNA SANA

E' opportuno preliminarmente ricordare quali sono i possibili rischi di una gravidanza cosiddetta "normale" (vd tabella 2). Innanzitutto la mortalità materna è intorno a 1 caso su 8000 gravidanze, e la percentuale di malformazioni congenite è intorno al 2-3%. Gli aborti spontanei precoci (nel primo trimestre) si verificano circa nel 20% delle gravidanze, mentre le morti fetali tardive (2° e 3° trimestre) sono molto più rare, verificandosi circa nel 3.5% delle gravidanze normali. La prematurità, intesa come nascita prima della 37° settimana si verifica intorno al 10% dei casi, e i ritardi di crescita fetale (detti IUGR "Intra Uterine Growth Restriction) nel 5-7% dei casi. La tabella 2 sintetizza tali dati, e li confronta con quelli attesi nelle donne con LES. Alcuni dati oscillano molto dato che studi in differenti gruppi di donne con LES hanno dato risultati anche abbastanza diversi, e questo è generalmente attribuibile a differenze nella selezione delle donne, differenze nella gravità di malattia, e differenze nelle terapie seguite in diversi centri.

#### FERTILITA' E CONTRACCEZIONE

La fertilità nelle donne con LES è normale, a parte fasi di malattia molto attive o interferenze farmacologiche (ciclofosfamide); inoltre la malattia è tipica delle giovani donne in età fertile; ne consegue che il problema della gravidanza o della contraccezione va di regola affrontato in queste donne. La contraccezione nelle donne con LES è un altro problema delicato, e lo affronteremo in un altro articolo. Molto brevemente qui si ricorda che i metodi cosiddetti di barriera (preservativo e spirale) sono di solito i più raccomandati; la pillola estroprogestinica può essere presa in considerazione in donne con malattia stabile poco attiva, senza pregresse trombosi e senza fattori di rischio trombotici (anticorpi anti-fosfolipidi a alto titolo, fumo, etc.). La "minipillola", a base di soli progestinici, è efficace e sicura, ma spesso è poco utilizzata per il frequente spotting intermestruale; la spirale intrauterina viene da molti considerata poco consigliabile per il rischio di infezioni e di successiva sterilità.

#### PRIMA DELLA GRAVIDANZA

Prima di decidere se affrontare la gravidanza è imperativo eseguire una accurata valutazione preconcezionale, possibilmente già nel centro di riferimento che poi seguirà la eventuale gravidanza. Durante tale visita i fattori da valutare sono:

- stabilità della malattia, possibilmente da almeno 6 mesi,
- attività di malattia,
- presenza o meno di nefrite, pregressa o in atto
- presenza in particolare di anticorpi anti-fosfolipidi (che si associano a aborti e trombosi): anti-cardiolipina, anti-beta 2 glicoproteina, Lupus Anticoagulant (LAC), falsa positività per la VDRL
- presenza o meno di anticorpi anti-Ro/SSA, che molto raramente (circa 1% dei casi) si associano a sviluppo di Lupus Neonatale e blocco cardiaco congenito;
- valutazione dei parametri normalmente testati prima di qualunque gravidanza; es. valutazione dello stato di immunità materna verso rosolia, toxoplasmosi, epatite B e C, Cytomegalovirus, Herpes Simplex, HIV;
- valutazione della funzione tiroidea mediante determinazione del TSH; una normale funzione tiroidea è infatti importante per il normale sviluppo neurologico del feto;
- aggiunta routinaria di folina, che se assunta FIN DA PRIMA di rimanere incinta previene le malformazioni fetali a carico del tubo neurale (spina bifida);

- valutazione della appropriatezza della terapia in corso ai fini di una eventuale gravidanza; alcuni farmaci andranno sospesi e generalmente sostituiti con altri;
- stima dei rischi attesi in corso della eventuale gravidanza, e quindi decisione della donna; la decisione se affrontare o meno la gravidanza resta infatti una decisione della donna e del partner; il medico in questa fase deve limitarsi a aiutare la coppia a stimare bene i possibili rischi attesi.

#### TRASMETTERO' LA MIA MALATTIA AL MIO BAMBINO?

I figli derivano il loro patrimonio genetico dai genitori, e lo stato di salute o di malattia dei genitori influisce ovviamente su quello dei figli. Se un genitore soffre di qualche malattia (es. infarto miocardico, diabete, tumore, malattia autoimmune) i figli sono in qualche modo predisposti a tale malattia, con un rischio che dipende fra l'altro dal sesso del figlio. Nel nostro caso particolare i figli nati da donne con malattie autoimmuni hanno un rischio di circa 2-3% di sviluppare essi stessi malattie autoimmuni di vario tipo (non necessariamente quella presente nella madre o nel padre); in particolare le figlie femmine saranno più a rischio di sviluppare una malattia autoimmune clinicamente evidente, mentre i figli maschi tenderanno meno a sviluppare malattie autoimmuni sintomatiche, mentre d'altra parte saranno più a rischio di altri tipi di malattie (es. ictus e infarti).

#### IMMUNOLOGIA DELLA GRAVIDANZA

Il feto ha un corredo genetico per metà di origine materna ma per metà di origine paterna; l'organismo materno dovrebbe quindi considerarlo in parte estraneo (una specie di organo trapiantato). Ciò non avviene per complessi meccanismi di adattamento del sistema immunitario materno, conosciuti solo in parte. Questi adattamenti del sistema immunitario materno spiegano in parte come la gravidanza possa teoricamente riattivare il LES, anche se fortunatamente si tratta generalmente di riaccensioni lievi-moderate.

#### LA GRAVIDANZA

Durante una fisiologica gravidanza la donna può avvertire disturbi quali stanchezza, perdita di capelli, arrossamento al volto e alle mani, dolori articolari, edemi alle gambe. Si può verificare inoltre fisiologicamente lieve anemia, lieve piastrinopenia e lieve proteinuria. La comparsa di tali disturbi e di tali alterazioni può naturalmente creare confusione facendo sospettare una riaccensione di malattia, che andrà sempre esclusa.

Durante la gravidanza è imperativo che la paziente venga controllata almeno una volta al mese, ma anche più spesso se si sospettano problemi particolari. Il monitoraggio deve essere sia clinico (visita ginecologica e immunoreumatologica) sia strumentale (vedi tabella II), con determinazione ecografica della biometria fetale (cioè come cresce il feto) e della flussimetria fetale. Con tale termine si intende quella metodica ecografia che studia i flussi nelle arterie uterine e placentare: la riduzione di tali flussi è sempre un segnale di pericolo, e impone la verifica della terapia e la eventuale attivazione di nuove terapie o controlli. Almeno ogni mese è bene controllare anche VES, PCR, emocromo con formula, glicemia, urea, creatininemia, ALT, esame urine, C3, C4, anti-DNA, ricordando che durante una gravidanza normale VES e complemento tendono di per sé ad aumentare, mentre emoglobina, globuli rossi e piastrine tendono talvolta a diminuire lievemente.

#### PREMATURITA'

La gravidanza dura di regola 40 settimane; se il parto si espleta prima della 37 settimana si parla di prematurità. Le attuali competenze dei neonatologi sono tali che per bambini nati dopo la 34° settimana di gestazione non si attendono di solito problemi particolari; viceversa per quelli nati prima della 34° settimana o ancora più precocemente i rischi successivi possono essere anche gravi, e lo sono tanto più quanto più prematura è stata la nascita del neonato. La prematurità è sicuramente più frequente nelle donne con LES, anche se spesso si tratta di parti fra la 34° e la 37° settimana, e che quindi oggi non creano di solito problemi di rilievo.

#### IL PARTO

La scelta del momento del parto e della sua modalità è fondamentale, e va fatta dalla donna insieme alla equipe, soprattutto il ginecologo. In caso di problemi fetali infatti si può decidere di interrompere la gravidanza facendo nascere il bambino, per sottrarlo a un ambiente materno

che ormai è diventato pericoloso per lui, per es. perché la placenta non è più in grado di sostenerne la crescita. Tale scelta implica sempre un bilancio fra i possibili rischi e benefici sia per la madre sia per il feto prevedibili in base alla situazione specifica e alla età gestazionale attuale. Altre volte invece non si tratta di una scelta, ma il travaglio del parto inizia spontaneamente in una settimana gestazionale ancora precoce, e in tale caso si può decidere se espletare il parto o cercare di ritardarlo. Fare nascere un bambino prima della 40° settimana ma dopo la 37° è sempre una scelta tranquilla; fra la 37 e 34° settimana di solito non si hanno particolari problemi; invece se il parto si espleta prima della 34 settimana si possono poi avere anche grossi problemi per il neonato. Tali scelte implicano sempre anche il coinvolgimento del neonatologo.

Se la donna durante la gravidanza ha assunto stabilmente del cortisone, al parto sono generalmente consigliate dosi "stress", cioè extra, di steroidi, dato che il parto è uno stress aggiuntivo per la donna, soprattutto se si tratta di un taglio cesareo, e la donna cortisonata cronicamente richiede una dose aggiuntiva di cortisone per affrontarlo al meglio.

#### PUERPERIO

Sono le 6 settimane dopo il parto. Sono un periodo critico, con un rischio aumentato di trombosi e di riattivazione della malattia. L'aumentato rischio di trombosi è bene spiegato dal fatto che la natura ha predisposto delle modificazioni del sistema della coagulazione materno dopo il parto tali da proteggere la donna dalle emorragie post-partum, che nei decenni e secoli scorsi costituivano il maggiore pericolo per la madre. Le stesse alterazioni che proteggono dalle emorragie oggi però predispongono alla trombosi.

Durante tale periodo quindi se la paziente è a rischio trombotico (per es. è portatrice di anticorpi anti-fosfolipidi) va eseguita una profilassi antitrombotica, per es. con eparina a basso peso molecolare, una iniezione sottocutanea al giorno. Inoltre durante tale periodo è consuetudine non scalare lo steroide, anzi se mai aumentarlo, per ridurre il rischio di riacutizzazioni.

#### ALLATTAMENTO

Anche i figli delle donne con LES hanno il diritto, se possibile, di godere dei vantaggi legati all'allattamento al seno. Cortisone, aspirinetta, eparina e idrossiclorochina sono compatibili con l'allattamento (vd sotto). Naturalmente è bene tenere conto anche delle "forze"

#### FARMACI IN GRAVIDANZA

L'impiego dei farmaci in gravidanza è uno degli argomenti più delicati, e richiede una competenza specifica. In generale meno farmaci si assumono, soprattutto in gravidanza, e meglio è; d'altra parte durante la gravidanza si vuole assolutamente evitare che la malattia si riaccenda, e ciò generalmente richiede l'impiego di farmaci. Alcuni farmaci sono consentiti in gravidanza (es. corticosteroidi, idrossiclorochina), altri no (es. methotrexate, ciclofosfamide). I farmaci consentiti potranno anche essere sospesi, NON a causa della gravidanza, ma INDIPENDENTEMENTE da una eventuale gravidanza, se lo stato attuale della malattia lo consente. Consideriamo ora i farmaci più comunemente utilizzate nelle malattie autoimmuni.

**CORTICOSTEROIDI.** Sono i farmaci più sicuri in gravidanza, se utilizzati a dosaggi medio-bassi (es. 5-15 mg di prednisone al giorno). Quelli più comunemente impiegati (prednisone e metilprednisolone) sono inattivati dalla placenta, e quindi non raggiungono il feto. Sicuramente non causano malformazioni fetali; l'unico effetto osservato è un leggero aumento del rischio di palatoschisi ("labbro leporino"), che passa da circa 2 casi su 1000 nati a 3 casi su 1000 nati. Se utilizzati a alti dosaggi e per periodi prolungati possono causare i consueti effetti negativi, fra i quali i più dannosi in gravidanza sono il rischio di ipertensione arteriosa e di iperglicemia. A alte dosi possono causare una rottura precoce delle membrane placentari, con conseguente parto prematuro.

Prednisone e metilprednisolone possono sicuramente essere assunti durante l'allattamento, come confermato dall'accademia dei Pediatri Americani, anche se tutt'ora purtroppo molti medici e molte ostetriche affermano il contrario. Se la donna assume dosi alte (es. 30-50 mg) può essere utile assumere la dose giornaliera subito dopo una poppata, in modo da distanziare il più possibile l'assunzione del farmaco dalla successiva poppata.

Solo 2 corticosteroidi passano la placenta (betametazone e desametazone) e per tale motivo sono ampiamente usati per indurre la maturazione dei polmoni dei feti in caso di minaccia di parto prematuro. Molto raramente vengono utilizzati per curare feti affetti da lupus neonatale.

**IDROSSICLOROCHINA.** Oggi vari studi hanno dimostrato che si tratta di un farmaco sicuro in gravidanza e durante l'allattamento. Rimane molto a lungo nell'organismo della donna anche dopo la eventuale sospensione, per cui ha poco senso sospenderla subito prima di una gravidanza: il feto infatti rimarrà ugualmente esposto al farmaco. Inoltre la sua sospensione può provocare una riaccensione del LES. Per questi 2 motivi molti centri non sospendono tale farmaco in previsione di una gravidanza. Può essere assunto durante l'allattamento.

**ASPIRINA.** Se usata a basse dosi (es 100 mg/die), come è consuetudine in donne con anticorpi anti-fosfolipidi, è un farmaco del tutto sicuro, sia in gravidanza sia durante l'allattamento. In alcuni casi viene sospesa alcuni giorni o settimane prima del parto.

**EPARINA.** Spesso utilizzata nelle donne con sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, è sicura sia durante la gravidanza sia durante l'allattamento. Può facilitare la osteoporosi.

**AZATIOPRINA e CICLOSPORINA.** Una ampia esperienza nelle donne trapiantate di rene dimostra che tali farmaci possono essere utilizzati, se realmente necessari, e sotto stretto controllo specialistico.

**METHOTREXATE e CICLOFOSFAMIDE.** Sono assolutamente controindicati in gravidanza, e vanno sospesi alcuni mesi prima di programmare la eventuale gravidanza.

**ACIDO FOLICO.** Tutte le donne che programmano una gravidanza dovrebbero assumere supplementi di acido folico sin da PRIMA di rimanere gravide, perché così facendo si riduce nettamente il rischio di gravi malformazioni congenite (spina bifida).

#### SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI

E' stata trattata in dettaglio in altri articoli. Brevemente qui si ricorda che la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (anti-cardiolipina, anti-beta 2 glicoproteina I e Lupus Anticoagulant, detto anche LAC) può causare trombosi arteriose e venose a aborti ricorrenti. Tutte le donne con LES che programmano una gravidanza devono essere testate per tali anticorpi. I danni causati da tali anticorpi sono bene antagonizzati dalla terapia, che si basa su aspirina a basse dosi (100 mg al giorno) con la eventuale aggiunta di eparina nei casi più impegnativi. Se le donne con sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi assumono queste terapie e vengono seguite da équipes multidisciplinari esperte nel settore l'andamento delle loro gravidanze diviene molto simile a quello nelle donne normali, a parte una maggiore tendenza alla prematurità.

#### LUPUS NEONATALE

E' una rara sindrome, associata alla presenza di anticorpi anti-SSA, detti anche anti-Ro ("SSA" indica sindrome di Sjogren tipo A, dato che questi anticorpi sono soprattutto frequenti nella sindrome di Sjogren, e "Ro" indica le iniziali del paziente in cui tali anticorpi sono stati individuati per la prima volta). Sono anticorpi del gruppo dei cosiddetti ENA ("Extractable Nuclear Antigens").

Molto raramente donne positive per anticorpi anti-SSA hanno dei bambini che nei primi mesi di vita sviluppano macchie cutanee simili a quelle presenti nei pazienti col Lupus Cutaneo Subacuto; da ciò è nato il nome "Lupus Neonatale". Tale termine è però molto impreciso, e induce molti equivoci, dato che lascia pensare che tali mamma hanno o potranno sviluppare il LES. In realtà nella maggioranza dei casi le madri dei bambini con Lupus Neonatale NON HANNO IL LES, ma hanno piuttosto la sindrome di Sjogren (malattia caratterizzata da secchezza oculare o orale) o malattie simili. La sindrome del Lupus Neonatale interessa quindi molto poco le donne con LES. Fatta questa premessa, molto in breve qui si ricorda che la sindrome del cosiddetto Lupus Neonatale si verifica circa nell'1-2% dei bambini nati da donne positive per anticorpi anti-SSA, ed è caratterizzata dalla comparsa di blocco cardiaco congenito, più talvolta particolari lesioni cutanee nei neonati. Le lesioni cutanee sono transitorie, invece il blocco cardiaco congenito è di solito permanente. Si tratta di una lesione del cuore del feto e

del neonato tale per cui il cuore batte con una frequenza molto bassa, spesso insufficiente per il normale sviluppo del bambino, per cui è necessario applicare un pacemaker, che rinormalizza la frequenza cardiaca. Con tale pacemaker questi bambini generalmente conducono una vita normale.

Nel caso di donne incinte portatrici di tali anticorpi è importante sia spiegare la rarità del problema (1-2% dei casi), sia impostare controlli clinici e ecografici fetali tesi a svelare la comparsa del disturbo precocemente; è infatti possibile che terapie cortisoniche particolari, che passano la placenta (betametazone e desametazone), se iniziate ai primi sintomi, possano esercitare una azione positiva sul successivo andamento della malattia fetale. In pratica in caso di donne positive per anticorpi anti-SSA si consigliano controlli ecografici fetali almeno ogni 2 settimane a partire dalla 16 settimana di gravidanza, con controllo anche del cuore del feto e della sua frequenza.

Chi vuole saperne di più può consultare il libro "Gravidanza e Reumatologia. Guida per le pazienti". Mattioli, Fidenza 2001, disponibile on line al sito [www.mattioli1885.com](http://www.mattioli1885.com)

**Tabella I. Possibile schema di come affrontare una gravidanza in donne con malattia autoimmune.**

PRIMA della gravidanza: valutazione preconcezionale:

- stabilità della malattia da almeno 6 mesi
- valutazione attività di malattia
- presenza o meno di nefrite, pregressa o in atto
- presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (anti-cardiolipina, anti-beta 2 glicoproteina, Lupus Anticoagulant)
- presenza di anticorpi anti-Ro/SSA
- valutazione della terapia in corso
- aggiunta routinaria di folina
- valutazione situazione materna nei riguardi di rosolia, toxoplasmosi, epatite B e C, Cytomegalovirus, Herpes Simplex, HIV
- valutazione della funzione tiroidea mediante determinazione del TSH
- stima dei rischi attesi in corso della eventuale gravidanza

DURANTE la gravidanza:

- controlli clinici ginecologici e immunoreumatologici almeno mensili
- controlli mensili di VES, PCR, emocromo, glicemia, urea, creatininemia, ALT, esame urine, C3, C4, anti-DNA
- ogni 2-4 settimane biometria fetale, e quando indicato flussimetria fetale (arterie uterine e ombelicali)

**Tabella II. Principali esiti materni e fetali attesi nelle donne normali e nelle donne con LES**

	Donne "normali"	Donne con LES
Mortalità materna	1/8000	1/8000
Malformazioni congenite	2-3%	2-3%
Aborti precoci (1° trimestre)	20%	9-35%
Morti fetali tardive	3-5%	5-20%
Prematurità (<37 settimane)	10%	25-50%
IUGR	5-7%	12-30%

IUGR: ritardi di crescita intrauterini