

volume 9

ISSUE 4

2021 dicembre



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERNISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Editor in Chief
Michele Meschi

Supervisor Editor
Roberto Nardi

Gravidanza e malattie autoimmuni

Guest editor: Paola Gnerre

Gravidanza e monitoraggio fetale in pazienti con malattie reumatiche autoimmuni

Irene Cetin,^{1,2} Roberta Milazzo,^{1,2} Ludovica Basili^{1,2}

¹Dipartimento Donna, Mamma e Neonato, Ospedale dei Bambini 'V. Buzzi', ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italia;

²Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

Introduzione

Le malattie reumatiche autoimmuni colpiscono frequentemente le donne, più spesso in età fertile. Il principale obiettivo per queste pazienti è quello di poter superare le limitazioni che possono derivare da una malattia cronica e, dunque, di poter vivere una vita *normale*. Questo include anche la possibilità di una pianificazione familiare e quindi di poter affrontare una gravidanza, cosa che si è resa sempre più attuabile visto il progresso nella diagnosi precoce e nel trattamento delle malattie autoimmuni. Per molti anni, infatti, la gravidanza è stata controindicata alle donne con malattie autoimmuni sistemiche potenzialmente gravi. Ad oggi, con un'attenta gestione medica multidisciplinare e ostetrica, la maggior parte delle donne riesce a portare a termine una gravidanza.

Tuttavia, le malattie reumatiche differiscono notevolmente per quanto riguarda i rischi materni e fetali durante la gestazione.

Fattori importanti associati al rischio sono il tipo di malattia, l'attività della malattia al momento del concepimento e durante la gravidanza, il coinvolgimento sistemico degli organi, la presenza e il tipo di autoanticorpi specifici, le comorbilità della paziente e la terapia a cui è sottoposta. Come regola generale, l'estensione del processo immuno-infiammatorio, il coinvolgimento di organi vitali come rene, polmone e cuore e la terapia immunosoppressiva contribuiscono alle complicanze e ai possibili esiti avversi della gravidanza.

Decorso della malattia reumatica in gravidanza

Le malattie reumatiche non mostrano una risposta univoca alla gravidanza: alcune migliorano, altre rimangono invariate ma molte invece si aggravano.¹ La risposta della malattia alle modificazioni ormonali, immunologiche e biochimiche della gravidanza riflette la fisiopatologia delle diverse malattie autoimmuni. Ad esempio, l'artrite reumatoide (AR) è una malattia reumatica che migliora spontaneamente durante la gravidanza nella maggior parte delle pazienti,² o almeno in quelle che non presentano autoanticorpi come il fattore reumatoide o anticorpi anti-proteina citrullinata.³ Il miglioramento spontaneo inizia spesso già nel primo trimestre con una riduzione del dolore, della rigidità e del gonfiore articolare e raggiunge l'apice nel terzo trimestre.⁴ Al contrario, le pazienti con anticorpi positivi hanno solo una probabilità del 40% di migliorare durante la gravidanza.³ Il lupus eritematoso sistemico (LES) è il prototipo di malattia con coinvolgimento multiorgano caratterizzata da una importante produzione di autoanticorpi, il cui tasso di riacutizzazioni durante la gravidanza varia da sintomi lievi a moderati, molto spesso a livello cutaneo, articolare, gastroenterico ed ematologico.⁵ Le riacutizzazioni gravi coinvolgenti organi quali il rene, i polmoni o il sistema nervoso centrale si rilevano nell'11-25% delle gravidanze.⁶ Lo stato di malattia attiva durante la gravidanza aumenta il tasso di esiti negativi da due a quattro volte.⁷

Fisiopatologia e possibili esiti avversi della gravidanza

Le complicanze della gravidanza associate a malattie autoimmuni hanno origine dal coinvolgimento dell'interfaccia materno-fetale e dall'alterazione dello sviluppo di un'adeguata funzione placentare (Figura 1).

Principalmente, le suddette complicanze sono rappresentate da aborti ripetuti, preeclampsia, restrizione di crescita fetale (IUGR) e morte endouterina fetale (MEF). Preeclampsia e IUGR contribuiscono anche

Corrispondente: Irene Cetin, Dipartimento Donna, Mamma e Neonato, Ospedale dei Bambini 'V. Buzzi', ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italia.
E-mail: irene.cetin@unimi.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2021
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2021; 9(4):e3

ad aumentare il tasso di parto prematuro, e quindi sono associate ad alta morbilità neonatale, disabilità infantile a lungo termine e conseguenze nell'età adulta.

Perdita di gravidanza

L'incidenza di aborti e di MEF è significativamente aumentata nelle pazienti con LES, sindrome da anticorpi anti fosfolipidi (APS) e vasculiti, dato che riflette la presenza di autoanticorpi specifici che comportano danni materno-fetali e manifestazioni d'organo diffuse.⁸ Nel LES, il tasso di perdita fetale è annoverato tra l'11% e il 29%, cioè 1,5-2,5 volte più frequente rispetto alla popolazione generale.^{7,9-12} La nefrite lupica in fase attiva, la presenza di proteinuria e ipertensione, una precedente storia di MEF e la presenza di anticorpi anti fosfolipidi (aPL) si sono dimostrati fattori predittivi di perdita fetale nelle gravidanze in donne affette da LES.¹² Le donne con APS hanno un'alta percentuale di perdita fetale durante la gravidanza nel primo trimestre ma oltre le 10 settimane di gestazione, in contrasto con la popolazione ostetrica generale in cui aborti sporadici o ricorrenti si verificano più comunemente nel periodo pre-embriale (<6 settimane di gestazione) o embriale (tra 6-9 settimane di gestazione). Il tasso di nati morti è aumentato sia in pazienti con LES sia in pazienti con APS.^{12,13}

Restrizione di crescita fetale e preeclampsia

Il corretto sviluppo della placenta è un requisito fondamentale per il buon esito della gravidanza. Numerosi studi hanno approfondito il meccanismo tramite il quale il trofoblasto interagisce con le cellule endometriali decidualizzate mediante una sequenza di eventi che, da un ambiente ipossico, permettono l'adeguato sviluppo della vascolarizzazione materno-

fetale al fine di fornire un corretto scambio di nutrienti e garantire un adeguato apporto di ossigeno al feto. Quando questi processi falliscono o risultano inadeguati, le complicanze possono variare dall'aborto precoce alla morte del feto o possono determinare un inadeguato apporto di nutrienti e ossigeno al feto con restrizione della crescita fetale. Inoltre, la presenza di un ambiente avverso può portare al rilascio placentare, in modo sbilanciato, di fattori angiogenici e pro-infiammatori che danneggiano l'endotelio materno e contribuiscono allo sviluppo di preeclampsia.¹⁴

Negli ultimi anni, numerosi studi hanno descritto il fenotipo placentare associato a preeclampsia e IUGR e recentemente l'attenzione si è molto concentrata sulla presenza di fattori di stress ossidativo rilasciati dalla placenta, associati a livelli circolanti ridotti di fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) e di fattore di crescita placentare (PIGF), fattori proangiogenici prodotti dalla placenta già 4-5 settimane prima dello sviluppo della malattia.¹⁵

In particolare, la APS è la malattia autoimmune con il maggiore impatto sulla gravidanza.

Esistono diversi meccanismi patogenetici mediante i quali gli aPL possono avere effetti avversi sulla funzione placentare. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che gli aPL hanno effetti diretti sulle cellule del trofoblasto riducendone la capacità di invasione, differenziazione e formazione del sinciziotrofoblasto.^{16,17} Le proteine che legano i fosfolipidi, come la b2 glicoproteina 1 (b2GP1), sono necessarie per legare gli aPL alla cardiolipina. È stata dimostrata la presenza di b2GP1 sulle membrane cellulari del trofoblasto, spiegando in tal modo il trofismo degli aPL per la placenta:¹⁸ gli aPL legano b2GP1 aderendo ai fosfolipidi e sono responsabili dei difetti di placentazione.

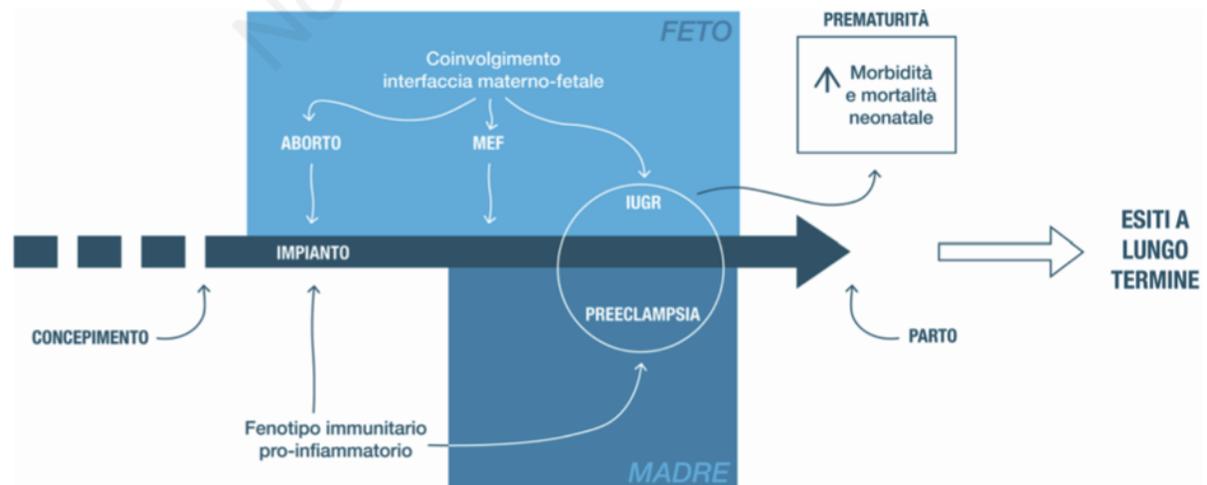


Figura 1. rappresentazione dei meccanismi coinvolti nello sviluppo di esiti avversi in gravidanze complicate da malattie reumatiche autoimmuni e dei loro effetti sul versante fetale e materno. Le complicanze della gravidanza correlate portano quindi a prematurità, aumento della morbilità e mortalità neonatale ed esiti a lungo termine.

Inoltre, negli studi in vitro è stato riportato un effetto diretto degli aPL sull'angiogenesi endometriale.¹⁹ L'angiogenesi endometriale immediata è necessaria per il successo della placentazione e coinvolge il VEGF e i suoi recettori. Pertanto, gli aPL possono influenzare sia l'invasione del trofoblasto sia l'angiogenesi endometriale, processi necessari per stabilire una corretta interfaccia materno-fetale, che può portare potenzialmente all'aborto precoce o a complicazioni successive che implicano la morte del feto o restrizione di crescita e la preeclampsia. È ormai noto, infatti, che i meccanismi responsabili dello sviluppo di preeclampsia hanno origine dalle prime fasi dell'impianto, quindi un eventuale trattamento farmacologico dovrebbe essere avviato il prima possibile.

Nella preeclampsia, una circolazione uteroplacentare disfunzionale porta a una lesione ischemica da ri-perfusione e al rilascio di fattori pro-infiammatori da parte del trofoblasto, causando un'eccessiva risposta infiammatoria materna e la disfunzione endoteliale.²⁰ In particolare, si ritiene che essa sia causata da un rilascio eccessivo del fattore anti-angiogenico sFLT-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1*), recettore solubile del VEGF, da parte della placenta sottoposta a grave stress ossidativo.²¹ È stato riportato che la preeclampsia si verifica in circa un terzo delle pazienti con APS, spesso con esordio precoce prima di 34 settimane di gestazione.²² Il rischio di sindrome HELLP (*Hemolysis Elevate Liver enzymes Low Platelet count*) è aumentato nell'APS ed essa si manifesta spesso nel secondo trimestre di gravidanza.^{23,24} Sia la preeclampsia sia la sindrome HELLP hanno un esordio più precoce nelle gravidanze complicate da APS rispetto alla popolazione ostetrica generale.

Il tasso di IUGR è alto e varia dal 15 al 43% nell'APS, essendo indice di insufficienza placentare.²⁵

Parto prematuro

Il tasso di parto prima delle 37 settimane di gestazione è più alto nelle pazienti con malattie autoimmuni rispetto alle donne sane. Il parto pretermine è associato a complicanze neonatali derivate dall'imaturità polmonare, a un ritardo nello sviluppo e complicanze a lungo termine.²⁶ Per quanto riguarda le artriti infiammatorie, il tasso di esiti avversi per l'AR varia considerevolmente tra i vari studi in letteratura.²⁷⁻²⁹ Uno studio basato sulla popolazione norvegese, ha messo a confronto gli esiti della gravidanza nelle donne con artriti infiammatorie croniche rispetto alle donne sane concludendo che il principale esito avverso in gravidanza nelle donne con AR era il parto prematuro, non rilevando invece un aumento del rischio di preeclampsia. Studi prospettici che includevano donne con AR ben controllata, cioè con bassa attività di malattia e sottoposte a terapia farmacologica blanda e follow-up regolare du-

rante la gravidanza, hanno riscontrato che l'esito della gravidanza era simile a quello delle donne sane.^{2,8,30}

Le percentuali di parto pretermine sono particolarmente elevate anche in LES, APS e sclerosi sistemica (SSc).^{12-13,31-34} Nelle donne con LES il parto pretermine è spesso la conseguenza di complicazioni cliniche materne come la nefrite lupica, l'insufficienza renale, l'ipertensione, la preeclampsia, o di rottura prematura delle membrane e compromissione fetale.^{12,32} Un marcatore predittivo di parto pretermine è rappresentato dall'attività di malattia durante la gravidanza. Altri fattori di rischio sono il trattamento con corticosteroidi ad alte dosi (>15-20 mg).³⁵

Esito neonatale e perinatale

La morbilità e la mortalità perinatali risultano aumentate nei figli di pazienti affette da malattie reumatiche.^{8,36,37} Il tasso di mortalità perinatale nei bambini nati da madri con diagnosi di artrite infiammatoria risulta tre volte più elevato rispetto a quello dei bambini di pazienti sane.²⁷ La mortalità perinatale è aumentata anche nei bambini nati da madri con LES, fino al 5-20%, o APS.^{13,36,38} Nell'APS è stata osservata una percentuale di morti perinatali fino al 54% principalmente a causa di preeclampsia severa o di sindrome HELLP associate di conseguenza a prematurità severa.³⁹

Numerosi studi sulle gravidanze di pazienti affette da AR hanno riscontrato che il peso alla nascita dei neonati rientrava nell'intervallo di normalità, ma risultava inferiore rispetto ai neonati di donne sane e ancor di più nei neonati di madri affette da AR con attività di malattia severa o in terapia prolungata con corticosteroidi.^{27,40,41} Nelle gravidanze di pazienti affette da AR con attività di malattia ben controllata e in terapia con basso dosaggio di prednisone, non è stato invece riscontrato alcun aumento nei tassi di prematurità o di neonati SGA (*Small for Gestational Age*).^{2,11} Il tasso di malformazioni congenite nei bambini di pazienti con malattie reumatiche non risulta aumentato, ad eccezione dei difetti alla nascita derivanti dall'esposizione nel primo trimestre a farmaci teratogeni come metotrexate e ciclofosfamide.²⁷

Pianificazione familiare e management della gravidanza

Pianificazione familiare e terapia farmacologica

Al fine di perseguire gravidanze con esiti materni e neonatali favorevoli, è estremamente importante promuovere la pianificazione familiare nelle pazienti con malattie autoimmuni. Quest'ultima dovrebbe essere sostenuta in tutte le suddette pazienti se in età fertile, indipendentemente dal loro attuale desiderio di gravidanza. La decisione di affrontare una gravidanza ha infatti un forte impatto sul trattamento farmacolo-

gico. L'obiettivo principale nella scelta della terapia per una paziente che desidera una gravidanza è quello di ottenere la remissione o almeno un basso grado di attività di malattia, poiché la maggior parte degli studi ha dimostrato che la malattia attiva al momento del concepimento è un fattore predittivo di esiti avversi in corso di gravidanza.^{42,43} In generale la programmazione di una gravidanza in uno stato di malattia in remissione stabile (almeno sei mesi) rappresenta una condizione favorevole per una gestazione con esito positivo.

La valutazione del rischio in relazione a possibili esiti avversi materni o fetali durante una futura gravidanza è essenziale per la consulenza individuale e, di conseguenza, per l'adeguamento della terapia di queste pazienti.⁸ I principali rischi materni sono rappresentati dall'attività di malattia al momento del concepimento, dalla riacutizzazione della malattia durante la gravidanza, dal concepimento in uno stadio di malattia caratterizzato dal coinvolgimento attivo sistemico o da danno d'organo grave, dalla presenza di aPL e di anticorpi anti Ro/SS-A e anti La/SS-B (Tabella 1).

L'insieme della valutazione clinica e degli esami di laboratorio consentirà di ottenere una stratificazione del profilo di rischio in elevato, moderato o lieve in base alla presenza dei suddetti fattori di rischio. L'adeguamento della terapia, nonché il tipo e la frequenza del monitoraggio materno-fetale saranno differenti in base al profilo di rischio della singola paziente.

Le pazienti in stato di malattia attiva o danno ad organi vitali come reni, polmoni o cuore dovranno essere scoraggiate nella ricerca immediata della gravidanza.

L'ipertensione polmonare sintomatica, la cardiopatia e funzionalità renale gravemente compromessa, nonché una storia pregressa di sindrome HELLP, sono associate ad un aumento della morbilità e mortalità materna. Le pazienti con recenti eventi trombotici (soprattutto ictus ischemico) o attuale malattia renale attiva o ipertensione arteriosa non controllata dovranno posporre la gravidanza (Tabella 2).

Le donne che pianificano una gravidanza spesso smettono di assumere farmaci per paura di danneggiare il feto, specialmente nel primo trimestre. La sospensione di una terapia efficace può portare tuttavia ad un aggravamento della malattia con effetti avversi sia sulla madre che sul feto ed è ormai chiaro che uno dei più temibili fattori di rischio in gravidanza è la riacutizzazione della malattia stessa.⁴⁴ Dal momento che la gravidanza si accompagna a importanti modificazioni del profilo ormonale, l'attività di malattia può risentirne talvolta in modo negativo con maggior rischio di riacutizzazione, in altri casi favorevolmente a seconda della tipologia di malattia reumatica e dei suoi meccanismi patogenetici. Pertanto, l'adeguamento della terapia deve essere discusso in tempo utile con le pazienti, in modo da evitare una sospensione inappropriata dei farmaci. È essenziale discutere con il team multidisciplinare coinvolto nella pianificazione familiare o nel follow-up durante la gravidanza ed individualizzare la terapia necessaria per la paziente prima del concepimento e durante la gestazione. Fornire indicazioni contraddittorie tra diversi specialisti coinvolti può essere disastroso,

Tabella 1. Check-list dei fattori da considerare nella stratificazione del rischio ostetrico durante il counselling preconcezionale di una donna affetta da una qualsiasi malattia reumatica.

Fattori correlati alla malattia reumatica	Fattori di rischio generici
Malattia attiva nei 6-12 mesi precedenti il concepimento	Età materna
Malattia attiva a livello renale, cardiaco, polmonare, neurologico e articolare	Ipertensione arteriosa
Danno d'organo di grado moderato-severo	Diabete mellito
Progressi eventi trombotici	Sovrappeso o obesità
Pregresse perdite di gravidanza e/o complicanze ostetriche	Alterazioni della funzione tiroidea
Positività per anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB	Uso di alcool e tabacco
Profilo anticorpale positivo per aPL	Stato vaccinale (es. rosolia)
Sierologia specifica per attività di malattia nel LES (livelli di C3 e C4 e titolo degli anticorpi anti-dsDNA)	

Tabella 2. Pianificazione della gravidanza in pazienti con malattie reumatiche autoimmuni.

Malattia in remissione o bassa e stabile attività o in trattamento stabile	Adeguamento della terapia con farmaci compatibili con la gravidanza
Malattia in stadio precoce o danno d'organo in atto	Rinviare la gravidanza → raggiungere miglioramento o remissione con farmaci immunosoppressori o biologici o terapia di combinazione Se sostanziale miglioramento o remissione di malattia → pianificazione della gravidanza
Grave disfunzione d'organo o danno d'organo severo	Scoraggiare la gravidanza

creando solo confusione alla paziente che non saprà di quale specialista fidarsi. Invece, fornire informazioni complete sugli effetti dei farmaci immunosoppressori, sui loro effetti collaterali e sulla loro sicurezza può aiutare la paziente a capire che un controllo efficace della malattia durante la gravidanza è importante per il normale decorso della stessa e per il benessere fetale. La paziente dovrebbe anche essere rassicurata sulla possibilità di intervenire in caso di riacutizzazione della malattia anche se fossero necessari corticosteroidi ad alte dosi o farmaci non usualmente approvati in corso di gestazione.⁴⁵ Infatti, una larga parte di farmaci immunosoppressori usati nelle malattie reumatiche autoimmuni non sono dannosi per il feto e possono dunque essere assunti in corso di gravidanza con tranquillità, tra questi: glucocorticoidi, idrossiclorochina, cloroquina, azatioprina, ciclosporina A, tacrolimo, sulfasalazina, colchicina, immunoglobuline endovena. Tra i farmaci biologici, gli anti-TNF alfa sono quelli più studiati ed il loro utilizzo appare ragionevolmente sicuro nel primo e nel secondo trimestre di gravidanza.⁴⁶

Pochi e ben codificati sono i farmaci potenzialmente dannosi per il feto come micofenolato mofetile, metotrexate e ciclofosfamide, che dovranno essere sospesi con un intervallo di tempo sufficientemente lungo per poter garantire il completo wash out dall'organismo materno e quindi prevenirne gli effetti teratogeni.⁴⁶

I farmaci anti-infiammatori non steroidei e quelli biologici diversi dagli anti-TNF alfa sono invece soggetti a restrizioni cautelative a seconda del periodo gestazionale.⁴⁶ Ai farmaci anti-reumatici potranno poi essere affiancati, in relazione al rischio ostetrico, eventuali trattamenti preventivi. Tra i più utilizzati, singolarmente o in associazione, l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio per favorire un corretto sviluppo della placenta e ridurre il rischio di complicanze ostetriche quali la preeclampsia, e l'eparina sottocute che è parte integrante della profilassi antitrombotica.⁴⁷

Gravidanza e monitoraggio fetale: primo trimestre

Non appena viene diagnosticata la gravidanza, è necessario effettuare una valutazione clinica e di laboratorio completa per monitorare l'attività di malattia. Le gravidanze ad alto rischio sono meglio monitorate da un team di specialisti multidisciplinare di cui faranno parte l'ostetrico, il reumatologo, l'internista e, in casi particolari, il pediatra, al fine di riconoscere precocemente e curare efficacemente complicanze cliniche e/o ostetriche.

Ad un attento monitoraggio ecografico materno-fetale si assoceranno i consueti controlli in corso di gravidanza, che prevedono una visita mensile da parte del reumatologo e da parte del ginecologo, e degli esami di laboratorio, oltre al dosaggio dei livelli di an-

ticorpi tipici e specifici della malattia reumatica autoimmune.

La frequenza delle visite dipenderà dalla gravità della malattia, dal tipo di terapia assunta dalla paziente e dalla settimana di gravidanza. I controlli durante la gravidanza devono essere programmati in base all'attività di malattia e alla presenza di fattori di rischio.

Nel corso del primo trimestre di gravidanza l'attenzione sarà quindi focalizzata sulla valutazione del benessere materno con la stratificazione del rischio relativo alla specifica patologia autoimmune da cui risulta affetta e con il conseguente, se necessario, adeguamento della terapia farmacologica in atto. Dal punto di vista specificamente ostetrico verrà eseguita una ecografia al fine di verificare l'impianto in sede intrauterina della camera gestazionale, il numero e la vitalità fetale, la datazione della gravidanza e la morfologia fetale. Saranno prescritti una serie di esami ematochimici ed infettivologici di routine come per tutte le gravidanze iniziali e, in aggiunta, quegli esami immunologici particolari e specifici della relativa malattia autoimmune. Verranno fornite informazioni sulla possibilità di effettuare test di screening e diagnostici per indagare l'eventuale presenza di anomalie cromosomiche fetali, sui corsi di accompagnamento alla nascita, sullo stile di vita da adottare e quindi sull'importanza di mantenere una alimentazione varia e sana e sulle norme igieniche per la prevenzione della toxoplasmosi, tutto ciò che viene comunemente consigliato e raccomandato anche nelle gravidanze fisiologiche.

Gravidanza e monitoraggio fetale: secondo e terzo trimestre

Dopo le 20 settimane devono essere eseguite frequenti *valutazioni cliniche* per il monitoraggio della pressione arteriosa materna e della proteinuria delle 24 ore. Nelle pazienti ad alto rischio di disordini ipertensivi e/o insufficienza placentare sarà fondamentale monitorare la conta piastrinica, la funzionalità renale ed epatica e il rapporto sFLT1/PIGF.⁴⁷ Tra le 24 e le 28 settimane di gestazione verrà prescritta la curva da carico di glucosio, come avviene comunemente in gravidanza, al fine di diagnosticare un eventuale diabete gestazionale e mettere in atto le conseguenti misure dietetiche e il monitoraggio domiciliare della glicemia pre e post prandiale.

Dal secondo trimestre di gravidanza si dovrà anche proporre alla paziente la vaccinazione anti difterite, tetano e pertosse ed eventualmente il vaccino antinfluenzale. Per molto tempo è stata dibattuta la possibilità di sottoporre alla vaccinazione i pazienti con malattie reumatiche autoimmuni, indipendentemente dallo stato di gravidanza, per la paura di innescare o riattivare la malattia in seguito a stimolazione del sistema immunitario. Ad oggi questi timori risultano infondati, essendo questi eventi rari e privi di sicura

correlazione con la somministrazione del vaccino. Invece, molte sono le raccomandazioni e linee guida inerenti alla vaccinazione in pazienti con malattie reumatiche autoimmuni, suggerendo con forza il ricorso alla vaccinazione antinfluenzale in questa categoria di pazienti che, proprio a causa della loro malattia, presentano una elevata suscettibilità alle infezioni. In generale, bisognerà porre attenzione nel vaccinare le pazienti preferenzialmente durante le fasi di inattività o stabilità della malattia, cosa che si auspica mantenere in corso di gravidanza, e non ci sono specifiche controindicazioni ai vaccini costituiti da microorganismi inattivati, a cui appartengono quelli sopracitati.

Per quanto concerne il *monitoraggio ecografico*, una valutazione regolare della crescita fetale può permetterci di individuare i feti più a rischio. Inoltre a quest'epoca verrà offerta l'ecografia ostetrica del secondo trimestre con lo scopo di studiare anche l'anatomia fetale. La velocimetria Doppler ci consentirà di valutare la funzionalità della circolazione uteroplacentare e fetale, consentendo di prevedere il possibile sviluppo di complicanze quali preeclampsia e IUGR. Il valore predittivo negativo della velocimetria Doppler delle arterie uterine è molto elevato, quindi un esame normale è considerato rassicurante. In particolare, le donne con una precedente storia di preeclampsia, con insufficienza placentare, con ipertensione, con nefropatia (anche se in remissione e con normale funzionalità renale) e con aPL, nonché quelle con gravidanze multiple, sono candidate per lo studio della velocimetria Doppler a partire dalle 20 settimane di gestazione. Se l'ecografia e la velocimetria Doppler risulteranno normali, il controllo della crescita fetale potrà essere effettuato mensilmente. Qualora invece i parametri ecografici risultassero fuori dal range di normalità, i controlli dovranno essere più frequenti, ogni due settimane o ancor più ravvicinati a seconda del grado di alterazione, fino alla necessità di un eventuale ricovero ospedaliero in caso di alterazioni della velocimetria Doppler fetale, per consentire il monitoraggio intensivo del benessere fetale.

L'*ecocardiografia fetale* seriata ogni due settimane tra 18 e 28 settimane è raccomandata per rilevare precocemente un eventuale blocco atrio-ventricolare (BAV) in feti di madri anti Ro/SS-A e anti La/SS-B positive. È da tale epoca infatti che gli anticorpi materni possono attraversare la placenta e quindi danneggiare il sistema di conduzione cardiaco fetale. Individuando precocemente le alterazioni iniziali del ritmo cardiaco fetale, è possibile intervenire tempestivamente con corticosteroidi sistemici per fermare o addirittura portare in remissione i disturbi cardiaci. Infatti, recenti studi suggeriscono che il trattamento antinfiammatorio durante il periodo di transizione da una frequenza cardiaca fetale normale al BAV, che di per

sé risulterebbe irreversibile, può arrestarne invece la progressione e ristabilire il ritmo sinusale.⁴⁸⁻⁵²

Tuttavia, la sorveglianza ecocardiografica fetale settimanale o bisettimanale solo raramente riesce ad individuare un BAV in tempo utile affinché il trattamento abbia successo, anche perché esso è di rapida insorgenza (meno di 24 ore).⁵¹⁻⁵² Il monitoraggio giornaliero della frequenza cardiaca fetale in una struttura medica potrebbe invece aumentare le possibilità di individuare l'insorgenza precoce di alterazioni del ritmo cardiaco fetale. Tuttavia questo tipo di follow up risulta disagiata per le pazienti che dovrebbero recarsi giornalmente in ospedale e sottoporsi al controllo. Per questo motivo, dalla recente letteratura è stato proposto un metodo alternativo di monitoraggio della frequenza cardiaca fetale, portato avanti direttamente dalle pazienti nel loro contesto domiciliare.⁵³⁻⁵⁴ Per far ciò, alle pazienti viene fornito un dispositivo Doppler ed esse vengono istruite sull'utilizzo di quest'ultimo. In questo modo la paziente potrà ascoltare la frequenza cardiaca fetale e registrarla quotidianamente scrivendo il risultato su un apposito diario che potrà poi essere controllato ad ogni successiva visita ostetrica. In caso di riscontro di ritmo fetale irregolare, frequenza cardiaca fetale inferiore a 110 o superiore a 180 battiti al minuto, o in assenza di rilevazione del battito cardiaco fetale domiciliare, la donna potrà contattare il medico di riferimento per essere sottoposta ad una ecografia con ecocardiografia fetale in breve tempo rispetto alla rilevazione della frequenza cardiaca fetale anomala.^{53,54} Nel caso in cui all'ecocardiografia fetale diagnostica si dovesse riscontrare la presenza di un BAV di secondo o terzo grado, alle pazienti potrà essere offerto il trattamento con desametasone, corticosteroide in grado di attraversare la barriera placentare, per il BAV incompleto in modo da impedirne la progressione verso un BAV di terzo grado completo o comunque per ripristinare la normale conduzione cardiaca.^{53,54} Gli studi presenti in letteratura confermano la semplicità del monitoraggio della frequenza cardiaca fetale domiciliare, affermando come questo metodo sia in realtà rassicurante per la donna e che non la ponga in uno stato d'ulteriore ansia.^{53,54}

Nel terzo trimestre di gravidanza è necessaria una sorveglianza fetale supplementare attraverso la valutazione della biometria fetale, del liquido amniotico e della velocimetria Doppler nei casi di insufficienza placentare e IUGR. A termine di gravidanza, anche nel caso in cui non si siano riscontrate alterazioni nelle curve di crescita fetali nel corso della gestazione, i controlli del benessere fetale dovranno essere comunque intensificati, effettuando, settimanalmente o bisettimanalmente, il non stress test (NST) e/o il profilo biofisico a partire dalle 32 settimane di gestazione, soprattutto nelle donne affette da quelle malattie autoimmuni note per l'aumentato rischio di morte endouterina fetale come il LES e l'APS⁴⁷⁻⁵⁴ (Figura 2).

Parto e post partum

Durante il corso della gravidanza, dovrebbe essere anche discussa la possibile modalità di parto per dissipare ansie e dubbi della coppia prima della nascita. Diversi studi riportano un aumentato tasso di taglio cesareo (TC) nelle gravidanze di pazienti affette da malattie reumatiche autoimmuni,^{8,36} tuttavia la malattia reumatica non rappresenta di per sé, in genere, una indicazione al parto cesareo. La scelta della modalità del parto sarà quindi prettamente ostetrica e basata su condizioni materne o fetali che rappresentino una controindicazione al parto vaginale. In assenza di indicazioni mediche od ostetriche standard per un parto prima del termine, verrà programmato il timing del parto a 39 settimane per definire i tempi di interruzione dei farmaci antitrombotici.

La disfunzione placentare e la sproporzione fetopelvica costituiscono un terzo delle indicazioni al TC in pazienti con malattie reumatiche autoimmuni.²⁷ Di certo, indicazioni mediche o il desiderio della paziente possono essere motivo di esecuzione di TC elettivo in donne con malattie reumatiche. In realtà però, per quanto riguarda ad esempio le artriti infiammatorie, né l'infiammazione o l'anchilosi delle articolazioni sacro-iliache né la malattia estesa a livello spinale rappresentano un ostacolo meccanico al parto per via vaginale. Inoltre gli anestesisti spesso temono che

l'analgia spinale sia difficile da eseguire nelle pazienti con spondilite anchilosante (AS) a causa dell'anchilosi a livello della colonna lombare. Tuttavia, quest'ultima è rara nelle pazienti di sesso femminile con AS e si verifica solo dopo 3-4 anni dalla diagnosi di malattia.⁵⁵

Le malattie reumatiche presentano, nel periodo successivo al parto, un aumentato rischio di riacutizzazione. Per questo si raccomanda una programmazione regolare di visite di controllo (almeno per i sei mesi successivi al parto) presso il proprio reumatologo che dovrà essere tempestivamente informato in caso di sintomatologia attiva. Il puerperio inoltre è un periodo ad aumentato rischio trombotico. Le pazienti con malattie reumatiche che presentano fattori di rischio, come ad esempio la presenza di aPL, dovrebbero ricevere un trattamento anti-trombotico con eparina a dosaggio profilattico per 4-6 settimane dopo il parto.

Per quanto riguarda l'allattamento al seno, la maggior parte dei farmaci anti-reumatici non sono controindicati durante l'allattamento e quindi non rappresentano motivo di rinuncia o sospensione.

Sono tuttavia considerati incompatibili con l'allattamento: metotrexate, leflunomide, ciclofosfamide e micafenolato mofetile. Inoltre l'allattamento non è correlato ad un aumentato rischio di riattivazione della malattia reumatica.



Figura 2. Linea del tempo del monitoraggio gravidanza nel I, II e III trimestre.

Bibliografia

1. Østensen M, Villiger PM, Forger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev* 2012; 11: A437e46.
2. De Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, et al. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1241e8.
3. De Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM, et al. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:420e3.
4. Forger F, Ostensen M, Schumacher A, et al. Impact of pregnancy on health related quality of life evaluated prospectively in pregnant women with rheumatic diseases by the SF-36 health survey. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1494e9.
5. Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgens LM, et al. Pregnancy complications and delivery practice in women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:490-5.
6. Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, et al. Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 47:202e9.
7. Clowse M, Magder LS, Witter F, et al. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52:514e21.
8. Østensen M, Dolhain R, Ruiz-Irastorza G. Obstetrics and pregnancy. In: Watts RA, Conaghan PG, Denton C, et al., editors. *Oxford Textbook of Rheumatology* 4e; 2013.
9. Clowse ME, Magder LS, Witter F, et al. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol* 2006; 107 (2 Pt 1):293ee9.
10. Molokhia M, Maconochie N, Patrick AL, et al. Cross-sectional analysis of adverse outcomes in 1,029 pregnancies of Afro-Caribbean women in Trinidad with and without systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2007; 9:R124.
11. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:643e50.
12. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2060e8.
13. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2014.
14. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308:1592e4.
15. Redman CW, Sargent IL, Staff AC. IFPA Senior Award Lecture: making sense of pre-eclampsia - two placental causes of preeclampsia? *Placenta* 2014; 35(Suppl.): S20e5.
16. Di Simone N, Ferrazzani S, Castellani R, et al. Heparin and low-dose aspirin restore placental human chorionic gonadotropin secretion abolished by antiphospholipid antibody-containing sera. *Hum Reprod* 1997; 12:2061e5.
17. Di Simone N, Caliandro D, Castellani R, et al. Low-molecular weight heparin restores in-vitro trophoblast invasiveness and differentiation in presence of immunoglobulin G fractions obtained from patients with antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14:489e95.
18. La Rosa L, Meroni PL, Tincani A, et al. Beta 2 glycoprotein I and placental anticoagulant protein I in placentae from patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21:1684e93.
19. Di Simone N, Di Nicuolo F, D'Ippolito S, et al. Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis. *Biol Reproduction* 2010; 83:212e9.
20. Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. In vitro ischaemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol* 2001; 159:1031e43.
21. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol* 2010; 5:173e92.
22. Heilmann L, Schorsch M, Hahn T, et al. Antiphospholipid syndrome and pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37:141e5.
23. Appenzeller S, Souza FH, Wagner Silva de Souza A, et al. HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41:517e23.
24. Le Thi Thuong D, Tieuli_e N, Costedoat N, et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:273e8.
25. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, et al. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2011; 128:77e85.
26. Dong Y, Yu JL. An overview of morbidity, mortality and long-term outcome of late preterm birth. *World J Pediatr* 2011; 7:199e204.
27. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, et al. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. *Arthritis Rheum* 2011; 63:1534e42.
28. Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med* 2010; 268:329e37.
29. Barnabe C, Faris PD, Quan H. Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheumatol* 2011; 2011:345727.
30. Østensen M, Fuhrer L, Mathieu R, et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1212e7.
31. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, et al. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30:2127e32.
32. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplan* 2009; 24:519e25.
33. Stagnaro-Green A, Akhter E, Yim C, et al. Thyroid dis-

- ease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery. *Lupus* 2011; 20:690e9.
34. Clowse M, Wallace D, Weisman M, et al. Predictors of preterm birth in patients with mild systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1536e9.
 35. Empson M, Lassere M, Craig J, et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2:CD002859.
 36. Clowse ME, Jamison M, Myers E, et al. A National Study of the Complications of Lupus in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:127.e1e6.
 37. Skomsvoll JF, Østensen M, Irgens LM, et al. Perinatal outcome in pregnancies of women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Scand J Rheumatol* 1999; 28:352e6.
 38. Yasmineen S, Wilkins EE, Field NT, et al. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med* 2001; 10:91e6.
 39. Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:1635e41.
 40. Motta M, Rodriguez-Perez C, Tincani A, et al. Neonates born from mothers with autoimmune disorders. *Early Hum Dev* 2009;85 (10 Suppl.): S67e70.
 41. De Man YA, Hazes JM, van der HH, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3196e206.
 42. Clowse M, Magder LS, Witter F, et al. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52:514-21.
 43. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, et al. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2014 Mar; 29(3):611-7.
 44. Forger F, Vallbracht I, Helmke K, et al. Pregnancy mediated improvement of rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly* 2012; 142:w13644.
 45. Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 382-90.
 46. Götestam Skorpen C, 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 May; 75(5):795-810.
 47. Andreoli L, Bertias G K, 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 Mar; 76(3):476-485.
 48. Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2335-45.
 49. Askanase AD, Friedman DM, Copel J. Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti- SSA/Ro/SSB-La antibodies. *Lupus* 2002; 11: 142-51.
 50. Raboisson MJ, Fouron JC, Sonesson SE, et al. Fetal Doppler echocardiographic diagnosis and successful steroid therapy of Luciani-Wenckebach phenomenon and endocardial fibroelastosis related to maternal anti-Ro and anti-La antibodies. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:375-80.
 51. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008; 117:485-93.
 52. Cuneo BF, Ambrose SE, Tworetsky WT. Detection and successful treatment of emergent anti-SSA-mediated fetal atrioventricular block. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:527-8
 53. Cuneo BF, Moon-Grady AJ, Sonesson S-E, et al. Heart sounds at home: feasibility of an ambulatory fetal heart rhythm surveillance program for anti- SSA-positive pregnancies. *J Perinatol* 2017; 37: 226-30. 54
 54. Cuneo BF, Sonesson SE, Levasseur S et al. Home Monitoring for Fetal Heart Rhythm During Anti-Ro Pregnancies. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 16;72(16): 1940-1951.
 55. Gran JT, Ostensen M. Spondyloarthritis in females. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12:695e715.