

volume 9

ISSUE 4

2021 dicembre



FEDERAZIONE  
DELLE ASSOCIAZIONI  
DEI DIRIGENTI  
OSPEDALIERI  
INTERISTI

# 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*

# QUADERNI - Italian Journal of Medicine

## GRAVIDANZA E MALATTIE AUTOIMMUNI

Guest Editor: Paola Gnerre

### RASSEGNE

<b>Gravidanza e patologie autoimmuni</b> . . . . .	1
C. Politi, V. Donvito, A. Tincani	
<b>La contraccezione e la terapia estroprogestinica nelle donne con malattie autoimmuni</b> . . . . .	6
M. Montesano, R. Picilli, G. Nova, M. Vignali	
<b>Gravidanza e monitoraggio fetale in pazienti con malattie reumatiche autoimmuni</b> . . . . .	13
I. Cetin, R. Milazzo, L. Basili	
<b>Lupus eritematoso sistemico e gravidanza</b> . . . . .	22
M. Larosa, A. Doria	
<b>Artrite reumatoide</b> . . . . .	30
V.L. Ramoni	
<b>Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi in gravidanza e puerperio</b> . . . . .	36
M.C. Gerardi, C. Nalli, D. Lini, A. Tincani	
<b>Gravidanza e sclerosi sistemica (sclerodermia)</b> . . . . .	44
A. Brucato, M. Nivuori, A. Mazzone	
<b>Anticorpi anti-Ro/SSA, sindrome di Sjögren, lupus neonatale e blocco cardiaco congenito</b> . . . . .	52
C. Picchi, E. Tombetti, A.L. Brucato	
<b>Patologie della tiroide in gravidanza</b> . . . . .	61
S. De Carolis, E. Barbagelata, I. Ambrosino, S. Tabacco	
<b>Gestione della gravidanza nelle donne con malattia di Behçet e vasculiti</b> . . . . .	68
M. Gerosa, M. Cornalba, A. Sinelli, R. Cimaz, R. Caporali	
<b>Sclerosi multipla</b> . . . . .	75
A. Protti, E.L. Susani, L. Saraceno, M.R. Marazzi, E.C. Agostoni	
<b>Malattie autoinfiammatorie ereditarie e gravidanza</b> . . . . .	84
L. Obici	
<b>Pericardite in gravidanza</b> . . . . .	89
E. Barbagelata, I. Ambrosino, E. Bernero, A. Brucato	
<b>Fisiologia del rene in gravidanza</b> . . . . .	94
T. Ciarambino, F. Saladini, D. Manfellotto	

# La contraccezione e la terapia estroprogestinica nelle donne con malattie autoimmuni

Marzia Montesano, Roberta Picilli, Greta Nova, Michele Vignali

Ospedale Macedonio Melloni, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italia

## Introduzione

Per contraccezione si intende l'insieme dei dispositivi ormonali e non utilizzati per programmare o impedire il verificarsi di una gravidanza, proteggendo da gravidanze indesiderate e (a seconda del metodo utilizzato) da malattie a trasmissione sessuale.

Lo scopo è quello di controllare, in modo temporaneo e reversibile, il processo riproduttivo.

Le donne con malattie autoimmuni hanno particolari necessità ed esigenze in merito alla loro salute riproduttiva; la gravidanza, infatti, può accelerare la progressione della malattia in caso di lupus eritematoso sistemico (LES), sindrome anticorpi antifosfolipidi (APS) e vasculiti.<sup>1,2</sup>

Sono state descritte complicanze dovute alla gravidanza in caso di LES, artrite reumatoide (AR), sindrome di Sjögren e APS.<sup>2,3</sup>

Le malattie autoimmuni colpiscono donne e uomini con un rapporto di 2:1.<sup>4</sup>

Le donne in età fertile affette da malattie autoimmuni spesso vengono trattate con farmaci potenzialmente teratogeni,<sup>5</sup> è importante in queste pazienti riuscire a programmare la gravidanza, riducendo il tasso di gravidanze indesiderate e ad alto rischio. Uno degli obiettivi principali nel counseling preconcezionale delle pazienti reumatologiche deve essere quello di pianificare una gravidanza in maniera tale che questa avvenga in un periodo di quiescenza da malattia o mentre la donna assume farmaci compatibili con la stessa.

I metodi contraccettivi si classificano sulla base della loro durata d'azione, della reversibilità e del

meccanismo d'azione; possono essere distinti in ormonali e non.

Le malattie autoimmuni rispondono allo stimolo ormonale, in particolare degli ormoni sessuali steroidei; la gravidanza e l'utilizzo di metodi contraccettivi ormonali (pillole, cerotti, impianti o dispositivi intrauterini medicati) possono modificare il decorso della malattia.

Per questo motivo è importante valutare e scegliere il metodo contraccettivo più appropriato, considerando le possibili interazioni con la malattia e la possibilità di utilizzare contraccettivi ormonali e non. Frequentemente le donne con malattie reumatiche non utilizzano contraccettivi.<sup>6</sup>

I contraccettivi ormonali combinati hanno un effetto complesso sulle malattie autoimmuni: sono controindicati in pazienti con LES (con anticorpi antifosfolipidi positivi) e APS poiché possono peggiorare la sintomatologia,<sup>2</sup> sono correlati a effetti avversi minori in pazienti con malattie intestinali croniche (RCU e morbo di Crohn), mentre non determinano alcun effetto significativo in pazienti con patologie tiroidee autoimmuni.

Gli estrogeni sono importanti immunomodulatori con effetti significativi sulla proliferazione cellulare, produzione di citochine e differenziazione delle cellule ematopoietiche.

Il sistema immunitario e gli ormoni interagiscono tra loro attraverso una serie di meccanismi d'azione e l'interazione tra questi sistemi può portare ad eventuali progressioni della malattia autoimmune.

L'utilizzo di metodi di barriera dovrebbe essere incoraggiato nelle giovani donne con malattie autoimmuni. L'utilizzo della contraccezione reversibile a lunga durata (LARC) può essere incoraggiato nella maggior parte di queste malattie. Le pillole a carattere solo progestinico sono sicure nella maggior parte dei casi, sebbene possano portare ad irregolarità del ciclo mestruale e dare quindi scarsa aderenza soprattutto nelle giovani donne affette. Le iniezioni intramuscolari di medrossiprogesterone Acetato eseguite circa ogni tre mesi sono un'ottima strategia di contraccezione, sebbene il loro uso prolungato sia correlato ad aumentato rischio di riduzione della densità minerale ossea.

In questo capitolo approfondiremo brevemente il

Corrispondente: Roberta Picilli e Greta Nova, Ospedale Macedonio Melloni, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italia.  
E-mail: r.picilli@yahoo.com; nova.greta@gmail.com

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):e2

corretto utilizzo della terapia contraccettiva nelle malattie autoimmuni più studiate e conosciute (Figura 1).

### Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS, *antiphospholipid syndrome*) è una patologia sistemica autoimmune definita da episodi di trombosi venose e arteriose spesso multiple e da patologie della gravidanza (aborti, morti fetali e parti prematuri), associate alla presenza di anticorpi antifosfolipidi (aPL).<sup>7</sup> La sindrome da anticorpi antifosfolipidi può essere diagnosticata in pazienti che non evidenziano alcun segno clinico né laboratoristico di altre sindromi autoimmuni (APS primaria) oppure può essere associata ad altre patologie, prevalentemente il LES.

Gli aPL, inoltre, possono essere riscontrati anche in altre patologie autoimmuni, talvolta durante infezioni in corso, patologie tumorali o in risposta ad alcuni farmaci;<sup>8</sup> sono ad oggi riconosciuti come fattore di rischio acquisito indipendente per la trombofilia e causa frequente di aborti. Per tale motivo le gravidanze in giovani pazienti con APS si trovano in un setting clinicamente difficile che richiede una valutazione completa e una attenta assistenza medica multidisciplinare.<sup>9</sup>

Il termine aPL comprende un gruppo eterogeneo di anticorpi quali il lupus anticoagulante (LAC), gli anticorpi anticardiolipina (aCL) e gli anticorpi antibeta2glicoproteina I (anti-b2GPI).<sup>10</sup> Nonostante il nome, gli aPL non sono diretti contro i fosfolipidi, ma verso le proteine cationiche intravascolari, da soli o nel complesso di fosfolipidi anionici.

La APS è ben conosciuta come condizione protrombotica, ma, nonostante ciò, è tuttora limitata la capacità

di predire il rischio di fenomeni tromboembolici per una paziente con anticorpi positivi ma asintomatica.<sup>11,12</sup>

L'associazione tra alte dosi di estrogeni e tromboembolismi venosi è nota da tempo, alcuni studi mostrano come gli estrogeni e il progesterone siano fattori rilevanti nella patogenesi di trombosi arteriose.<sup>13</sup>

La combinazione di aPL e l'utilizzo di una contraccezione orale combinata (COC) potenzia il rischio di trombosi già presente in pazienti con APS, molte delle quali non sono a conoscenza del loro rischio genetico.<sup>12</sup>

Ulteriori fattori di rischio che possono aumentare la probabilità di eventi arteriosi come ictus e infarto in pazienti che soffrono di LES con aPL positivi, sono ad esempio l'emicrania complicata con aura, l'aterosclerosi e l'iperlipidemia.<sup>14</sup>

Alla luce di ciò, sono state espresse preoccupazioni considerevoli riguardanti la prescrizione di COC a queste donne, per cui sembra essere ragionevole evitare la COC in tutte le pazienti con positività ad aPL.<sup>12,14</sup>

Recenti revisioni sistematiche della letteratura e metanalisi sono state condotte per valutare il rischio di eventi tromboembolici venosi associati all'uso della contraccezione con solo progestinico. Diverse analisi hanno confermato un'associazione molto bassa, seppur non assente, tra il rischio tromboembolico venoso e la pillola con solo progestinico (POP) o il dispositivo intrauterino a rilascio progestinico.<sup>15</sup>

Le linee guida WHO (*World Health Organization*) considerano possibile l'uso del solo progestinico per il LES con positività per anticorpi aPL, così come le linee guida CDC (*Center for Disease Control and Prevention*).<sup>16,17</sup>

Le iniezioni di medrossiprogesterone acetato (DMPA) ogni tre mesi è un metodo contraccettivo ad alta efficacia e può essere un'alternativa valida alla COC nelle adolescenti con APS. Tra gli effetti collate-

#### SINDROME ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO:

- controindicati i COC
- alternative valide: IUD al rame, DMPA, IUD medicata al levonorgestrel, contraccettivi di barriera

#### ARTRITE REUMATOIDE:

- IUD e LARC
- COC non controindicati

#### SCLEROSI MULTIPLA:

- IUD e LARC in pazienti con ridotta motilità

#### TIROIDITI AUTOIMMUNI:

- COC non controindicati

Figura 1. Terapia contraccettiva nelle principali malattie autoimmuni.

rali del DMPA sono note l'osteoporosi reversibile e il ritardo del recupero della fertilità dopo la sospensione. Le linee guida WHO e CDC consigliano il DMPA come metodo contraccettivo sicuro in donne con APS, il suo utilizzo è preferibile anche per poter sopprimere l'ovulazione, in modo tale da diminuire il rischio di un corpo luteo emorragico derivante dalla terapia anticoagulante assunta da queste pazienti.<sup>18</sup>

Il DMPA, così come lo IUD con levonorgestrel, determinano inoltre una diminuzione considerevole del flusso mestruale, dimostrando così di avere particolari benefici in pazienti in terapia con warfarin.<sup>12,19</sup>

## Lupus eritematoso sistemico

Il lupus eritematoso sistemico è una malattia sistemica autoimmune. In più del 90% dei casi è colpito il sesso femminile, in particolare in età fertile.

Raccomandare un metodo anticoncezionale alle pazienti affette da LES è difficile, poiché i contraccettivi di barriera e le norme comportamentali hanno un alto tasso di fallimento. Gli studi pubblicati negli ultimi 40 anni hanno dimostrato un aumento delle esacerbazioni di LES nelle donne affette e trattate con contraccettivi orali combinati.<sup>20,21</sup>

Sebbene sia parte della pratica clinica sospendere la somministrazione dei COC non appena venga fatta diagnosi di LES, è importante considerare i loro potenziali effetti benefici, inclusa la contraccezione e la prevenzione dell'osteoporosi. Nel 2005 uno studio multicentrico ha valutato l'utilizzo dei COC *vs* placebo in pazienti affette da LES in forma inattiva o stabile. In entrambi i gruppi si sono verificate le riacutizzazioni severe della malattia senza differenze statisticamente significative e lo stesso è stato osservato in un altro studio multicentrico randomizzato in cui le pazienti venivano assegnate al gruppo COC, solo progestinico e dispositivi intrauterini contenenti rame.<sup>22,23</sup>

Le pazienti dovrebbero essere edotte di quelli che sono i fattori di rischio individuali, generali (ipertensione, obesità, abitudine al fumo, storia familiare di tumori ormono-dipendenti) e correlati alla malattia, in particolare eventuali esacerbazioni e rischio trombotico (soprattutto se presente la positività per gli anticorpi antifosfolipidi).

I dispositivi intrauterini possono essere proposti a tutte le pazienti affette in assenza di controindicazioni ginecologiche.

Il dispositivo intrauterino contenente rame può essere utilizzato in tutte le pazienti, in quanto non modifica il decorso della malattia né sembra aumentare il rischio di infezioni severe,<sup>23</sup> e pertanto deve essere considerato il metodo contraccettivo di scelta. Tal dispositivo non è indicato nelle pazienti che presentano una severa trombocitopenia poiché potrebbe aumentare la perdita ematica mestruale.

Il dispositivo intrauterino rilasciante levonorgestrel (progestinico di II generazione) dovrebbe essere considerato solo se i benefici dell'azione ormonale superino il rischio di trombosi (ad esempio nelle pazienti con mestruazioni eccessivamente abbondanti conseguenti alla terapia anticoagulante).

La sicurezza della terapia estroprogestinica combinata e del solo progestinico è stata dimostrata da trial randomizzati controllati in pazienti con LES in forma inattiva o stabile e in assenza di anticorpi antifosfolipidi.<sup>22,23</sup>

In donne con aPL positivi (con o senza APS) la contraccezione ormonale combinata dovrebbe essere assolutamente controindicata (*Medical Eligibility Criteria for contraceptive use* - MEC 2015). Gli aPL conferiscono un significativo aumento del rischio tromboembolico in associazione al rischio preesistente di ogni COC.

In pazienti scoagulate con un profilo anticorpale a basso rischio, gli estrogeni dovrebbero essere considerati in quei casi di disordini ginecologici persistenti non altrimenti trattabili. Le composizioni di solo progestinici (pillole o impianti sottocutanei) possono essere utilizzate (sempre in assenza di anticorpi), sebbene il loro utilizzo debba essere ponderato sulla base del rischio di trombosi. La contraccezione d'emergenza invece non è controindicata in pazienti con LES (né con APS).

## Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria sistemica che interessa diverse articolazioni, solitamente in modo simmetrico e causando spesso deformità articolari e disabilità.

La AR è da due a tre volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini. Sono stati registrati, inoltre, livelli maggiori di attività di malattia nel sesso femminile.<sup>24</sup>

Nonostante ciò, la gravidanza in donne con artrite reumatoide ha generalmente outcomes buoni e diversi studi hanno dimostrato come non ci sia un aumento del rischio di aborto, anche se è possibile riscontrare un aumento del rischio di parto pretermine e basso peso alla nascita.<sup>25</sup>

È ben noto come la gravidanza, così come l'allattamento, tendano ad alleviare i segni e i sintomi dell'artrite reumatoide in circa il 75% delle donne, mentre la sintomatologia correlata alla patologia tende a peggiorare durante il periodo del post partum, in oltre il 90% delle pazienti.<sup>24-27</sup>

Uno studio più recente mostra variazioni della sintomatologia in gravidanza e nel post partum più modeste; probabilmente le nuove terapie utilizzate, che dimostrano una maggior efficacia, rendono più sottile la differenza con il beneficio determinato dalla gravidanza.<sup>28</sup>

Inoltre, dopo il parto, molte donne iniziano precocemente la terapia immunosoppressiva, prevenendo le note riacutizzazioni del post partum.

È importante notare che, nonostante ciò, in circa la metà della popolazione l'AR rimane attiva durante la gravidanza e in qualche caso va incontro a riacutizzazioni.<sup>25</sup>

È noto che i COC simulano lo stato gravidico e per questo il loro utilizzo in quest'ambito è oggetto di particolare interesse.

Nei modelli animali di artrite reumatoide gli estrogeni hanno effetti benefici, ritardando la progressione della malattia. Nell'uomo invece il ruolo degli estrogeni è meno chiaro poiché in letteratura sono stati riportati effetti sia pro che antinfiammatori.<sup>26</sup> Come già accennato, se da un lato l'artrite reumatoide è più comune nelle donne, nelle quali è stato evidenziato anche un livello di attività maggiore rispetto al sesso maschile, dall'altro lato invece questa patologia tende a migliorare durante i periodi in cui il livello di estrogeni è alto, come ad esempio la gravidanza.

Diversi studi hanno evidenziato come a livello tissutale la concentrazione di estrogeni sia maggiore nel liquido sinoviale di pazienti con l'artrite reumatoide rispetto a campioni di pazienti sani.<sup>29</sup> Uno studio recente ha evidenziato un aumento nella conversione dei precursori di estrogeni in metaboliti pro-infiammatori con conseguente aumento delle concentrazioni relative dei diversi metaboliti degli estrogeni biologicamente attivi, e alterazione dell'equilibrio dei processi pro e anti-infiammatori che caratterizzano l'AR.<sup>30</sup>

Una contraccezione efficace, sia ormonale che non, è fondamentale nelle pazienti giovani con artrite reumatoide in terapia con farmaci teratogeni, come il metotrexate e il leflunomide. Entrambi questi farmaci, infatti, sono stati classificati come *categoria X* dalla FDA (*Food and Drug Administration*), indicando una evidente correlazione tra il farmaco e il rischio di anomalie fetali.

Tali rischi sono maggiori rispetto al potenziale beneficio del farmaco e per tale motivo è forte la raccomandazione a interrompere l'assunzione prima del concepimento.

Il leflunomide è associato a un tasso molto elevato di anomalie fetali, per tale motivo è raccomandata la valutazione del livello di leflunomide nel sangue prima della gravidanza e, nel caso in cui il livello sia maggiore di 2, deve essere somministrata la colestiramina per rimuovere completamente il leflunomide.<sup>25</sup>

In considerazione di ciò, si ritiene fondamentale un adeguato counselling con donne con l'artrite reumatoide per una buona comprensione dell'uso di metodi contraccettivi.

Alcuni medici raccomandano l'utilizzo di metodi contraccettivi reversibili e a lungo termine, come il dispositivo intrauterino o l'impianto sottocutaneo durante

il periodo di assunzione di metotrexate e/o di fase attiva della malattia.<sup>31</sup>

Nonostante la dimostrata necessità della contraccezione nelle pazienti con AR, c'è ancora poca letteratura per quanto riguarda la sicurezza dei contraccettivi orali estro-progestinici.

Alcuni studi più recenti non hanno evidenziato una stretta correlazione tra COC e rischio di malattia.<sup>24</sup>

In conclusione, si può affermare che i contraccettivi orali si possono utilizzare in modo sicuro per la contraccezione in pazienti con artrite reumatoide. Tuttavia, ad oggi, non esiste un'evidenza forte che raccomandi l'uso preventivo o terapeutico della contraccezione ormonale in presenza di questa patologia.<sup>26</sup>

## Scirosi multipla

La sclerosi multipla è una malattia infiammatoria autoimmune del sistema nervoso centrale che si manifesta con una perdita della sensibilità tattile, spasticità, perdita del controllo degli sfinteri, disfunzione sessuale, perdita dell'equilibrio, difficoltà nel parlare, tremori, disturbi visivi, debolezza, fino ad arrivare col tempo a difficoltà mnemoniche e perdita del giudizio. Le donne sono colpite da 1,4 a 2,8 volte più frequentemente rispetto agli uomini. La gravidanza non modifica l'andamento a lungo termine della malattia, si hanno abitualmente meno ricadute, in particolare nel corso del secondo e terzo trimestre.

I primi studi sugli effetti dei COC nella sclerosi multipla hanno portato a risultati contraddittori: nessun effetto, risultati non statisticamente significativi in termini di aumento del rischio, effetto protettivo.<sup>32-34</sup> Sebbene non esistano chiare evidenze è stata con il tempo sostenuta l'idea che i COC possano essere in parte responsabili dell'aumento dell'incidenza della sclerosi multipla nelle donne.<sup>35</sup>

In definitiva, la maggior parte dei metodi contraccettivi è sicura in donne affette da sclerosi multipla, l'unica eccezione va fatta per pazienti allattate o con problemi di motilità per l'aumentato rischio di eventi tromboembolici.

Laddove fosse presente una ridotta motilità va incoraggiato l'utilizzo di dispositivi intrauterini al rame e medicate o impianti sottocutanei (meno sicuro l'utilizzo di DMPA e di COC).

Non esistono trial controllati sugli effetti della contraccezione solo progestinica in pazienti con sclerosi multipla.

## Altre malattie autoimmuni

Per quanto riguarda altre patologie autoimmuni, l'evidenza di un ruolo benefico o dannoso degli estrogeni e di altri ormoni sessuali è molto limitata e talvolta contraddittoria.

## Tiroiditi autoimmuni

Ipertiroidismo e ipotiroidismo sono entrambi legati spesso a meccanismi autoimmuni. La più comune manifestazione di ipertiroidismo autoimmune è rappresentata dalla Malattia di Graves che comprende perdita di peso, tachicardia, aumento dell'appetito, nervosismo, irritabilità, tremori e sudorazioni profuse, così come gozzo, esoftalmo e mixedema. L'ipertiroidismo è più comune nelle donne che negli uomini con un rapporto di 5:1.

La più comune causa di ipotiroidismo, in aree geografiche con sufficiente apporto di iodio, è la tiroidite cronica autoimmune (Hashimoto). L'ipotiroidismo è circa 5-8 volte più frequente nelle donne.

Numerosi studi hanno confermato che i COC moderni non influenzano dimensioni e funzione della ghiandola tiroidea in donne sane, i livelli di TSH non cambiano in maniera significativa e quelli di tiroxina libera non si modificano; non esistono evidenze significative sugli effetti dei COC sullo sviluppo dell'ipotiroidismo.<sup>36,37</sup>

## Sclerosi sistemica

La malattia sclerodermica interessa prevalentemente le donne e in genere esordisce entro i 40 anni. Lo studio IMPRESS (*Italian Multicentric Study on Pregnancy in Systemic Sclerosis*) e i precedenti studi americani hanno confermato che la sclerosi sistemica tende a rimanere stabile nel corso della gravidanza, soprattutto per quanto riguarda i problemi muscolo-scheletrici, renali, cardiaci o polmonari, mentre i sintomi gastroesofagei possono peggiorare. Per contro il fenomeno di Raynaud può migliorare temporaneamente, così come l'ispessimento cutaneo, probabilmente per la vasodilatazione indotta dalle alterazioni ormonali della gravidanza, ma tende a peggiorare dopo il parto.<sup>25,38</sup>

Come per le altre malattie reumatiche autoimmuni, la gravidanza va affrontata solo in assenza di danno d'organo importante di base e va programmata aspettando preferibilmente tre anni dall'esordio della malattia e scegliendo un momento in cui la malattia non è attiva, con l'obiettivo di ridurre al minimo i rischi materno-fetali. A tal fine è fondamentale una corretta contraccezione: i metodi più consigliati sono i metodi di barriera, ma non ci sono particolari controindicazioni all'uso di dispositivi intrauterini e della pillola con solo progestinici. Per quanto riguarda le formulazioni contenenti anche estrogeni non c'è una chiara e univoca indicazione.<sup>38</sup>

Due studi, infatti, suggeriscono il ruolo benefico degli estrogeni esogeni sulla funzione endoteliale nelle pazienti con sclerosi sistemica, mentre un altro studio descrive la progressione del fenomeno di Raynaud verso un quadro severo di sclerosi sistemica dopo l'utilizzo di contraccettivi orali.<sup>26,39,40</sup>

## Sindrome di Sjögren

La sindrome di Sjögren (SS) è un disordine autoimmune che interessa soprattutto le donne di mezza età, è la seconda patologia autoimmune più comune e si manifesta con sintomi come xerostomia, xerofthalmia e ingrandimento delle ghiandole salivari. L'eziologia della SS non è del tutto conosciuta ma sappiamo che sono implicati diversi fattori, tra cui virali, ambientali, endocrinologici e ormonali.

In modelli animali la patologia è amplificata dall'uso di estrogeni, al contrario l'uso di androgeni per pazienti con SS allevia i sintomi.<sup>41</sup>

Sull'uomo, tuttavia, non ci sono studi di SS indotta in pazienti in terapia con estrogeni. Nello studio di Nagler e Pollack vengono descritti due casi di SS indotta in pazienti giovani altrimenti sane a cui è stata indotta l'ovulazione con l'utilizzo di estrogeni, evidenziando la possibilità che gli estrogeni slatentizzino una SS silente. Elevate dosi di estrogeni, associate a bassi livelli di androgeni possono essere dei fattori predisponenti significativi per la progressione della malattia.<sup>41</sup>

Alla luce di questi dati, i COC non vanno prescritti come prima scelta, tuttavia andrebbe incoraggiato l'utilizzo di contraccettivi di barriera e di dispositivi intrauterini.

## Vasculiti

In letteratura ci sono pochissimi dati disponibili per quanto riguarda le vasculiti e la gravidanza per poter stabilire delle linee guida o raccomandazioni per la contraccezione e il concepimento.

La malattia di Behçet è una vasculite cronica multisistemica recidivante, con infiammazione delle mucose, è associata ad un aumentato rischio di trombosi. Alcuni studi hanno descritto casi di eventi trombotici severi e talvolta fatali associati all'utilizzo di contraccettivi orali in donne con la malattia di Behçet.<sup>42</sup>

Tenendo in considerazione quanto evidenziato da questi studi, l'uso di estro-progestinici orali deve essere evitato in queste pazienti.<sup>25,26</sup>

## Malattie infiammatorie intestinali

### Malattia di Crohn

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria del tratto gastroenterico. Caratterizzata tipicamente da affaticamento, diarrea e algie pelviche con o senza perdite ematiche, perdita di peso e febbre. Colpisce prevalentemente le donne con un picco di inizio tra i 15 e i 25 anni, suggerendo l'influenza degli ormoni sessuali sulla sua patogenesi.

Fino al 2017 più di 17 trials hanno valutato una possibile correlazione tra utilizzo di COC e sviluppo della malattia infiammatoria cronica, concludendo che questi possono avere un effetto negativo sulla condizione.<sup>37</sup> È stata riscontrata una correlazione tra utilizzo di COC e

donne non fumatrici, in cui il rischio per malattia di Crohn aumenta.<sup>43</sup>

In definitiva tutti gli studi indicano che l'utilizzo dei COC portano ad un aumentato rischio, soprattutto nell'uso corrente, pertanto il loro utilizzo risulta non consigliato.

### **Rettocolite ulcerosa**

La rettocolite ulcerosa è una malattia infiammatoria del colon. La combinazione dell'infiammazione e dell'ulcerazione può portare a discomfort e diarrea. È ugualmente distribuita tra uomini e donne.

Più di 14 studi hanno valutato una correlazione tra utilizzo di COC e rettocolite ulcerosa.<sup>37</sup>

Come per la malattia di Crohn, gli studi indicano un aumentato rischio correlato all'uso corrente di COC, pertanto il loro utilizzo risulta non consigliato.

### **Bibliografia**

1. Clowse ME, Richeson RL, Pieper C, Merkel PA, for the Vasculitis Clinical Research Consortium. Pregnancy outcomes among patients with vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1370–4.
2. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et al. State of the art: reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2015;14:376–86.
3. Martinez-Sanchez N, Robles-Marhuenda A, Alvarez-Doforno R, Viejo A, Antolin-Alvarado E, Deiros-Bronte L, et al. The effect of a triple therapy on maternal anti-Ro/SS-A levels associated to fetal cardiac manifestations. *Autoimmun Rev* 2015;14:423–8.
4. Hayter SM, Cook MC Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2012;11:754e65.
5. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding. Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1693–7.
6. Julkunen HA, Kaaja R, Friman C. Contraceptive practice in women with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993;32:227e30.
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4(2): 295-306.
8. Bigoggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2010; 9:299-304.
9. Tincani A, Bazzani C, Zingarelli S, Lojaco A, Lupus and the antiphospholipid syndrome in pregnancy and obstetrics: clinical characteristics diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:267-73.
10. Pierangeli SS, De Groot PG, Dlott J, Favaloro E, Harris EN, Lakos G, et al. Criteria aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th international Congress on antiphospholipid antibodies, Galveston, Texas, April 2010. *Lupus* 2011; (20):182-90.
11. Andreoli L, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojaco A, Motta M, Tincani A. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J of Autoimmunity* 2012; 38:197-208.
12. Lourenco B, Kozu K, Leal G.N, Silva M.F, Fernandes E.G.C., Franca C.M.P, et al. Contraception for adolescents with chronic rheumatic diseases. *Rivista Brasileira de Reumatologia* , 2017;57(1):73-81.
13. Stageman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:5298.
14. Asherson RA, Harris EN, Hughes GRV, Farquharson RG. Complications of oral contraceptives and antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 1988;31:575-6.
15. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer A, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4944.
16. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO;2015. Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family-planning/Ex-sum-5-5/en>
17. Centers for Disease Control and Prevention. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. Adapted from the World Health Organization medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition. *MMWR*. 2010;59:1-86.
18. Yamakami LY, de Araujo DB, Silva CA, Baracat EC, de Carvalho JF. Severe hemorrhagic corpus luteum complicating anticoagulation in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2011;20:523-6.
19. Schaedel ZE, Dolan G, Powell MC. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1361-3.
20. Jungers P, Dougados M, Pélissier C, Kuttent F, Tron F, Pertuiset N, et al. Effet de la contraception hormonale sur la néphropathie associée au lupus [Effect of hormonal contraception on the course of lupus nephropathy]. *Nouv Presse Med* 1982;18(11):3765e8.
21. Jungers P, Dougados M, Pélissier C, Kuttent F, Tron F, Lesavre P, et al. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:618e23.
22. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550–8.
23. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2539–49.
24. Williams W.V., BriaCell therapeutics Corporation, Haverstown, PA, USA; and University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA. Hormonal contraception and the development of autoimmunity: a review of the literature. *The Linacre Quarterly* 2017;84(3):275-295.
25. Clowse M.E.B, MD; MPH, Assistant Professor of Medicine. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2010;24:373-385.



26. Lateef A, Petri M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. *J of Autoimmunity* 2012;38:170-176.
27. Ostensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol* 2007 Jun;29(2):185-91.
28. De Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, et al. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from nationwide prospective study. *Arthritis Rheum* 2008 Sep 15;59(9):1241-8.
29. Castagnetta LA, Carruba G, Granata OM, Stefano R, Miele M, Schmidt M, et al. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J rheumatol* 2003;30:2597-605.
30. Schmidt M, Hartung R, Capellino S, Cutolo M, Pfeifer-Leeg A, Straub RH. Estrone/17beta-estradiol conversion to, and tumor necrosis factor inhibition by, estrogen metabolites in synovial cells of patients with rheumatoid arthritis and patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2913-22.
31. Ostensen M (2014). Contraception and pregnancy counselling in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 26(3):302-307.
32. Villard-Mackintosh L, Vessey MP. Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. *Contraception* 1993;47:161e8.
33. Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1296e9.
34. Hernan MA, Hohol MJ, Olek MJ, Spiegelman D, Ascherio A. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2000;55:848e54.
35. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010;9:520e32.
36. Raps M, Curvers J, Helmerhorst FM, Ballieux BE, Rosing J, Thomassen S, et al. Thyroid function, activated protein C resistance and the risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives. *Thromb Res* 2014; 133:640e4.
37. William VW. Hormonal contraception and the development of autoimmunity: a review of the literature. *Linacre Q* 2017;84:275e95.
38. Lo Cuccio C, Ramoni V, Limonta M, Brucato A. Gravidanza, fertilità, Contracezione e Menopausa nelle donne con sclerodermia. *Rubrica medica di medicina interna e reumatologia, Ospedali riuniti di Bergamo*.
39. Lekakis J, Papamichael C, Mavrikakis M, Voutsas A, Stamatelopoulos S. Effect of long term estrogen therapy on brachial arterial endothelium-dependent vasodilatation in women with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Am J Cardiol* 1998;82:1555-7.A8.
40. Beretta L, Caronni M, Scorza R. Systemic sclerosis following oral contraception. *Clin Rheumatol* 2005;24:316-7.
41. Nagler R.M, Pollack S. Sjogren's Syndrome Induced by Estrogen Therapy. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30:209-214.
42. Akbas T, Imeryuz N, Bayalan F, Baltacioglu F, Atagunduz P, Mulazimoglu L, et al. A case of Budd-Chiari syndrome with BeHormonal contraceptiveset's disease and oral contraceptive usage. *Rheumatol Int* 2007;28:83-6.
43. Katschinski B, Fingerle D, Scherbaum B, Goebell H. Oral contraceptive use and cigarette smoking in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:1596e600.