

LES E GRAVIDANZA

Luca Marozio

*Dipartimento di Discipline Ginecologiche e Ostetriche – Cattedra C
Università degli Studi di Torino*

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) colpisce soprattutto soggetti di sesso femminile (rapporto femmine / maschi 9/1) ed insorge prevalentemente in una fascia di età compresa tra i 15 e i 55 anni, con un picco in piena età fertile, fra 25 e 35 anni. Ciò suggerisce l'importanza che lo stato ormonale ha nella storia della malattia, sebbene il ruolo preciso degli ormoni sessuali (in particolare degli estrogeni) non sia del tutto chiaro; è provato, ad esempio, che fra i fattori scatenanti o precipitanti il LES vi siano la contracccezione ormonale, la terapia sostitutiva in menopausa, le tecniche di fecondazione assistita e, appunto, la gravidanza.

Nel passato, alle donne affette da LES era categoricamente sconsigliato di intraprendere una gravidanza o, addirittura, qualora questa fosse già in corso, veniva consigliato l'aborto "terapeutico", per paura da un lato di complicazioni materne e fetali, dall'altro di un peggioramento significativo della malattia. Oggi la situazione è cambiata, e la nuova realtà è stata sancita dal titolo di una pubblicazione di Ricard Cervera nel 2002: *"Pregnancy outcome in systemic lupus erithematosus: good news for the new millennium"* (Autoimmunity Reviews 2002;1:354-359). Le "buone notizie" dipendono sostanzialmente dal fatto che la maggiore conoscenza della malattia e metodiche di laboratorio sempre più precise permettono diagnosi più precoci, prima che si verifichino danni d'organo permanenti. Inoltre, la disponibilità di farmaci efficaci e maneggevoli consente un migliore controllo del quadro clinico e la remissione in un'elevata percentuale di casi, e molti dei farmaci oggi impiegati nella cura del LES sono compatibili con la gravidanza e sicuri per il feto. Infine, l'approccio multidisciplinare alla gravidanza di una donna con LES in centri di riferimento, che coinvolge vari specialisti quali immunologo, reumatologo, internista, nefrologo, ginecologo e neonatologo, rappresenta un'ulteriore garanzia di successo. Così, di fronte alla crescente richiesta da parte di giovani donne affette da LES di affrontare una gravidanza, il clinico si trova sempre più spesso a poter approvare la scelta, prospettando buone possibilità di esiti favorevoli per la madre e per il bambino.

Questo è vero a condizione però che siano rispettati alcuni criteri specifici: anche ai nostri giorni il LES è pur sempre una malattia seria che può avere un impatto negativo sull'esito della gravidanza, così come la gravidanza può avere un effetto negativo sul LES. Per quanto riguarda la madre, il LES aumenta significativamente il rischio di complicanze ipertensive anche gravi quali la preeclampsia (è chiamata così oggi la vecchia "gestosi", cioè ipertensione associata a proteinuria significativa più danni a vari organi e apparati causati dalla gravidanza stessa), di diabete gestazionale, di infezioni, di trombosi venose profonde. Anche l'outcome fetale può essere pesantemente condizionato dalla malattia: l'incidenza delle perdite fetali (che includono gli aborti spontanei prima della 10^a settimana di gestazione e le morti endouterine del feto dopo la 10^a settimana di gestazione) varia dal 15% al 25 %, mentre il parto pretermine e la rottura prematura delle membrane amniocoriali si verificano nel 25-50% dei casi e il ritardo di crescita intrauterino (FGR) nel 15-20% dei casi. Infine, nell'ambito delle complicanze legate al lupus è stato per molto tempo considerato anche il lupus neonatale, una rara evenienza che si verifica nei neonati da madre portatrice di anticorpi anti Ro/SS-A, indipendentemente dal fatto che questa sia o meno affetta da lupus.

D'altronde, la gravidanza rappresenta un fattore di rischio di riacutizzazione (flare) della malattia in ogni periodo della gestazione e soprattutto nei primi giorni di puerperio. A tale proposito, manifestazioni di media entità di un peggioramento della malattia sono le manifestazioni cutanee, la febbre, le sierositi, l'artrite, l'anemia emolitica e la

trombocitopenia. Manifestazioni di entità grave sono invece un interessamento, prima inesistente, a livello del sistema nervoso centrale, a livello renale o a livello epatico. L'incidenza di flares è massima nella seconda metà della gravidanza e soprattutto nelle prime settimane dopo il parto, e le localizzazioni più frequenti sono a carico di cute e articolazioni. I flares che si manifestano in gravidanza, in quanto indicatori di attività di malattia, aumentano il rischio di esiti perinatali sfavorevoli.

Compito dei clinici che offrono assistenza alla donna con LES che affronta una gravidanza è proprio quello di prevenire queste complicanze o, almeno, diagnosticarle tempestivamente al fine di evitare conseguenze rischiose per la madre e il bambino. L'assistenza corretta deve iniziare con una consulenza pre-concezionale. Questo aspetto è fondamentale, perché lo stato di attività della malattia al momento dell'inizio della gravidanza condiziona significativamente l'esito della gravidanza stessa.

La gravidanza può essere consentita a patto che la malattia sia in remissione o comunque stabile da almeno 12 mesi, dal punto di vista clinico e laboratoristico. Se questa condizione è rispettata, l'incidenza di complicanze quali la preeclampsia, la rottura prematura delle membrane, le perdite fetali tardive e l'iposviluppo fetale diventa sovrapponibile a quella della generazione generale. Anche il rischio di parto pretermine e quindi di basso peso fetale alla nascita si riduce notevolmente, sebbene rimanga più elevato di quello della popolazione generale (20% contro il 10% circa). Inoltre, anche la comparsa di flares è meno probabile, sia in gravidanza sia dopo il parto. A questo proposito, un *fattore di rischio importante è la presenza di nefropatia lupica attiva*; la prognosi fetale (in termini di aborto spontaneo, perdita fetale tardiva e parto pretermine) appare particolarmente compromessa nei casi di lupus con glomerulonefrite attiva e non controllata, specie se la funzione renale risulta ridotta (creatinina sierica >1.6). Anche l'incidenza di flares è elevata, ed in particolare è alto il rischio che la gravidanza provochi un peggioramento della situazione renale. E' utile ricordare che bassi livelli di C3, alti titoli di anti-dsDNA, ematuria, proteinuria e valori elevati di creatinemia, parametri che esprimono attività di malattia e presenza di nefropatia sono *indicatori di rischio di perdite fetali e parto pretermine.*

Nel corso della consulenza pre-concezionale è fondamentale accertare l'eventuale presenza di due classi di autoanticorpi, non necessariamente presenti nelle pazienti affette da LES: gli anticorpi antifosfolipidi e gli anticorpi anti-ENA (antiRo-SSA).

Gli *anticorpi antifosfolipidi* (anticardiolipina, anti β 2-glicoproteina1 e lupus anticoagulante o LAC) si riscontrano in circa il 30-35% dei soggetti con lupus; la loro presenza aumenta il rischio di complicanze ostetriche e perinatali. Gli anticorpi antifosfolipidi sono responsabili di uno stato trombofilico basale, che può complicare la prognosi materna ma soprattutto sono apparentemente responsabili di un danno diretto sull'impianto e lo sviluppo del trofoblasto che può portare ad un alterato sviluppo della placenta con le prevedibili conseguenze sulla crescita del feto. Negli ultimi 15 anni è stata descritta, nel lupus e al di fuori del lupus, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, caratterizzata dalla associazione di trombosi (arteriose o venose), aborti ripetuti, insufficienza placentare, preeclampsia o morte endouterina del feto ed anticorpi antifosfolipidi. La presenza di anticorpi antifosfolipidi può richiedere un trattamento specifico nel corso della gravidanza e per questo è importante conoscerla prima del concepimento.

Gli *anticorpi anti-ENA* sono presenti in una elevata percentuale (30-50%) di pazienti con LES o malattie autoimmuni correlate (s. di Sjogren, connettiviti, vasculiti), il cui passaggio transplacentare può determinare la cosiddetta "sindrome del lupus neonatale", caratterizzata dal verificarsi nel neonato di manifestazioni transitorie quali rash cutaneo fotosensibile, epatopatia colestatica, citopenie e della temuta manifestazione permanente del blocco cardiaco congenito. Il blocco atrioventricolare può manifestarsi, con esito

spesso letale, già durante la vita intrauterina. Gli anticorpi riconosciuti capaci di indurre più specificatamente questo meccanismo patogenetico sono: 52kD SSA/Ro, 60kD SSA/Ro e 48kD SSB/La. E' stato calcolato che il blocco cardiaco fetale ha un'incidenza dello 0.005% nella popolazione senza LES e senza anticorpi, un'incidenza dello 0.6% nella popolazione con LES e senza anticorpi, ma di ben 7.2% nella popolazione con LES e presenza di anticorpi.

Per riassumere, durante la consulenza pre-concezionale si deve:

- valutare lo stato di attività della malattia, clinico e laboratoristico (PCR, complementemia, titolazione degli anticorpi anti-DNA, esame del sedimento urinario, creatininemia)
- completare eventualmente la definizione diagnostica ricercando la presenza di anticorpi antifosfolipidi e anti-ENA ed eseguendo accertamenti radiologici o strumentali invasivi non fattibili in gravidanza (ad esempio la biopsia renale)
- definire il tipo di trattamento
- organizzare il follow-up multidisciplinare.

Se il LES è attivo, se un'eventuale nefropatia non è stabilizzata o comunque non è definita, se è presente ipertensione arteriosa non controllata dalla terapia farmacologica o sono presenti altre comorbidità (ad esempio una trombosi venosa profonda) di recente insorgenza la gravidanza deve essere rimandata. La gravidanza deve purtroppo essere sconsigliata nei casi, peraltro rari, di insufficienza renale grave in trattamento dialitico o in attesa di trapianto renale, di ipertensione polmonare, e di pregressa trombosi arteriosa cerebrale.

Come più volte detto, *l'assistenza alla gravidanza deve essere multidisciplinare presso centri di riferimento*. Il follow-up clinico prevede un attento esame obiettivo materno periodico, con cadenza che varia da caso a caso ma che è di solito mensile nella prima metà della gravidanza e più ravvicinato nel terzo trimestre, ed è finalizzato a cogliere in tempo segni di flare. E' importante la monitorizzazione anche domiciliare della pressione arteriosa e del peso corporeo. Inoltre dovranno essere periodicamente eseguiti, oltre ai normali esami per la gravidanza, emocromo con conta piastrinica, creatininemia, glicemia, transaminasi, uricemia, C3-C4, PCR, esame del sedimento urinario e titolazione degli anticorpi anti-DNA. Nelle pazienti in trattamento steroideo, indipendentemente da altri fattori di rischio, è utile eseguire a 24 settimane uno screening per il diabete gestazionale (OGCT-OGTT).

Il monitoraggio del benessere fetale prevede la valutazione ecografica periodica della crescita fetale tramite la misurazione dei parametri biometrici fetali, l'esecuzione a 20-24 settimane di gestazione di una Dopplervelocimetria delle arterie uterine per valutare il flusso di sangue verso la placenta, la valutazione periodica della quantità di liquido amniotico, l'esecuzione periodica verso il termine di gravidanza di esami cardiocografici (registrazione di tracciati della frequenza cardiaca fetale e dell'attività contrattile uterina). In pratica, il controllo del benessere fetale è sovrapponibile a quello che si adotta abitualmente per qualsiasi altro tipo di gravidanza a rischio. La presenza di anticorpi anti-ENA, invece, impone in gravidanza un'assistenza particolare e specifica, basata sulla valutazione ecocardiografica della frequenza e del ritmo cardiaci fetali e sulla misurazione "in utero" del tempo di conduzione atrioventricolare fetale, ogni tre settimane a partire da 18 settimane di età gestazionale.

Un problema importante da affrontare al momento di intraprendere la gravidanza è quello dei farmaci. Sono consentiti in gravidanza i corticosteroidi, l'idrossiclorochina, l'azatioprina e la ciclosporina. Nelle pazienti in trattamento con idrossiclorochina è buona regola non sospenderne l'assunzione all'inizio della gravidanza perché questo aumenterebbe il rischio di flare. Sono assolutamente controindicati il metothrexate, la ciclofosfamida e il micofenolato. Aspirina a basse dosi e eparine a basso peso molecolare

(LMWH), talora necessarie soprattutto in presenza di anticorpi antifosfolipidi, possono essere somministrate in completa sicurezza per il feto. Come analgesico, al bisogno, può essere utilizzato il paracetamolo, eventualmente in associazione con la codeina, e vanno evitati gli inibitori della COX-2 e se possibile anche i FANS. Fra gli antiipertensivi, la preferenza va a nifedipina e alfa-metildopa, anche se in presenza di specifiche indicazioni cardiologiche possono essere utilizzati eventualmente anche i beta-bloccanti. Assolutamente da evitare gli ACE-inibitori e i sartanici antagonisti dell'angiotensina. Infine, è utile ricordare che non vi sono controindicazioni al parto vaginale o all'induzione farmacologica del travaglio, e il timing e le modalità del parto devono essere stabilite solo in base alle condizioni materne e/o fetali. L'analgesia o l'anestesia peridurale o spinale non sono controindicate.

In alcuni casi selezionati, su indicazione dell'immunologo, può essere utile dopo il parto una profilassi farmacologica con corticosteroidi o idrossiclorochina per ridurre il rischio di flare, particolarmente elevato nei primi giorni di puerperio.

L'allattamento al seno non è controindicato. Durante l'allattamento sono consentiti gli stessi farmaci utilizzabili in gravidanza, con qualche dubbio per la ciclosporina: se la sua assunzione è indispensabile, è prudente bloccare l'allattamento.