

Connettiviti e gravidanza

Marco Salvatore*, Roberto Wetzl**, Alessandro Albani**, Dante Salvatore*

* S.C. Ostetricia e Ginecologia – Ospedale Regionale della Valle d'Aosta

** S.C. Anestesia e Terapia Intensiva – Ospedale Regionale della Valle d'Aosta

Riassunto

Le malattie autoimmuni colpiscono in prevalenza le donne durante il loro periodo riproduttivo e possono influenzare la gravidanza e il benessere fetale. Il lupus eritematoso sistemico e la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi ne rappresentano le due manifestazioni più comuni. Le conoscenze odierne permettono di ridurre il rischio per la madre ed il feto, purché vengano attuati un corretto counselling preconcezionale e un attento monitoraggio della gravidanza e del parto. Riportiamo la nostra esperienza di due casi di gravidanza e di parto in pazienti con connettivite.

Parole chiave

Connettiviti

Lupus

Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi

Gravidanza

Summary

Connective tissue disorders and pregnancy

Connective tissue disorders and pregnancy. Autoimmune diseases occur frequently in women during their childbearing age and may influence pregnancy outcome and neonatal health. Lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome are the most common ones. The current knowledge permit to reduce the risk to the mother and to the foetus. Appropriate preventive monitoring and treatment should be undertaken in this high-risk patients. We report our experience about two patients with connective tissue disorders during pregnancy.

Key words

Connective tissue disorders

Lupus

Antiphospholipid antibody syndrome

Pregnancy

INTRODUZIONE

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia cronica autoimmune che colpisce soprattutto le donne in età riproduttiva. La presentazione clinica del lupus può essere minore, con senso di affaticamento aspecifico, mal di testa, fotosensibilità, afte orali, artralgie e rush cutanei. Nel caso di una manifestazione maggiore si presenta con una compromissione multi-sistemica, polmonare, renale e neuropsichiatrica (1). In alcuni pazienti si sovrappone una sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) con eventi trombotici artero-venosi e aborti ripetuti (2).

Sebbene la causa del lupus sia ancora misconosciuta, sicuramente la patogenesi è immunologica e consiste in una anomala risposta ai complessi immunitari. Tale risposta pare mediata dalla produzione di IFN-alpha e si riduce in una prevalenza di citochine Th2, in particolare di IL-10 (3). La gravidanza fisiologicamente è caratterizzata da uno spostamento verso la reazione Th2-mediata, in conseguenza dell'azione degli ormoni modulanti sessuali (4). Quindi nei pazienti con LES, che già presentano un incremento della risposta Th2-mediata, la gravidanza è spesso causa di esacerbazione della malattia. Ogni paziente affetta, che programmi una gravidanza, dovrebbe essere valutata dallo specialista reumatologo, per evidenziare eventuali precoci segni di esacerbazione della malattia, in particolare dosando gli anticorpi specifici.

È comunemente accettato che una fase attiva della malattia durante i sei mesi antecedenti l'insorgenza di una gravidanza sia associata ad un rischio compreso tra il 13.5% e il 65% di peggioramento del LES e di eventi fetali avversi (5).

Oggi è presente accordo sul fatto che la gravidanza sia sicura nei pazienti che la iniziano durante una fase di quiescenza della malattia, documentata anche sierologicamente; resta comunque alto il rischio di peggioramento durante il puerperio (5).

Durante l'ultimo quarantennio, il miglioramento nel trattamento del LES ed in particolare una sua pronta diagnosi ed il trattamento concomitante della APS, in associazione con un più sofisticato monitoraggio della gravidanza, hanno ridotto significativamente il rischio di aborto (6). Le gravidanze complicate da LES restano però ancora ad alto rischio di preeclampsia, IUGR, parto pretermine e morte fetale (7)(8). Il grado di rischio è correlato alla presenza di fattori aggiuntivi di rischio: anamnesi positiva per eventi tromboembolici, nefrite lupica, insufficienza renale, APS, malattia in fase attiva al momento del concepimento e prima comparsa del LES durante la gravidanza (9).

La sindrome APS da sola può essere causa di preeclampsia, che infatti presenta una incidenza maggiore nei pazienti con LES (8)(9). La sindrome APS recentemente è risultata associata anche alla sindrome HELLP (10).

È indicato oggi eseguire una ecografia Doppler, in particolare durante il secondo trimestre di gravidanza, come predittore di eventi fetali avversi nelle pazienti con LES o con APS (11).

CASE REPORT

Caso clinico n. 1

Nel mese di settembre 2006 si è ricoverata presso il nostro reparto E.V., di anni 39, secondigravida primipara alla 39ª settimana con sacco rotto e prodromi di travaglio di parto. La paziente recava in anamnesi una diagno-

si di LES con APS e di tiroidite autoimmune normofunzionante dal 1998. La paziente aveva avuto, prima della diagnosi di LES, una ischemia cerebrale parieto-occipitale destra, che aveva innescato gli accertamenti clinici in questione.

Durante il terzo trimestre di gravidanza la paziente era in terapia con 6000 UI di eparina a basso peso molecolare (EBPM) ogni 12 ore, cardioaspirina, idrossiclorochina 200 mg al giorno, prednisone 10 mg al giorno, calcitriolo 0.5 mcg al giorno.

La paziente era sottoposta a controllo della pressione arteriosa quotidiano; esami ematochimici, esame urine, tracciato cardiografico ed ecografia doppler-flussimetria peridici.

Per il parto era stato previsto: una profilassi antibiotica (per un prollasso della valvola mitrale di grado lieve); la sospensione della EBPM 12 ore prima e il suo reinizio 24 ore dopo il parto; il dosaggio del prednisone era stato aumentato a 25 mg il giorno del parto e i due giorni successivi. Durante i primi giorni del post-partum è stato effettuato un controllo quotidiano di emocromo, proteina C-reattiva, creatinemia, tempi di coagulazione, d-dimero, pressione arteriosa, peso e diuresi.

Il parto è avvenuto fisiologicamente con nascita di una femmina del peso di 2950 g; Apgar 9 a 1 minuto e 10 a 5 minuti; PH arteria ombelicale 7.41. Erano a disposizione quattro sacche di emazie concentrate, che non sono state utilizzate.

Il decorso post-parto è stato regolare, gli esami ematochimici, la diuresi e la pressione arteriosa nella norma. In terza giornata la madre e la figlia sono state dimesse in ottime condizioni di salute.

Caso clinico n. 2

Nel mese aprile 2007 si è ricoverata per prodromi di travaglio di parto G.G., di anni 35, terzigravida primipara alla 40° settimana con anamnesi di connettivite indifferenziata. Dopo il primo parto la paziente aveva subito una revisione di cavità uterina con trasfusione di due sacche di emazie concentrate.

Al ricovero la paziente era fortemente anemica (Hb 8.50 g/dl; HCT 26.50 %). Il parto è avvenuto in analgesia peridurale ed è nato un maschio di 3460 g; Apgar 7 a 1 minu-

to e 8 a 5 minuti; PH arteria ombelicale 7.26. È stato necessario effettuare un secondamento manuale con successivo tamponamento uterino. La perdita ematica stimata è stata di 1300-1500 ml. L'ematocrito successivo indicava una Hb 4.8 g/dl, HCT 14.8%, AT attività 37%, PLT 282000). Sono quindi state trasfuse cinque sacche di emazie concentrate; è stato somministrato sulprostone, ossitocina e 2000 UI di ATIII. In seguito l'utero risultava contratto. Dopo 24 ore è stato rimosso il tamponamento uterino, l'utero è rimasto contratto e le lochiazioni sono state nella norma.

In quarta giornata la madre ed il figlio sono stati dimessi in ottime condizioni.

CONCLUSIONI

Durante le ultime decadi sono stati effettuati enormi progressi nello studio e nel trattamento del lupus eritematoso sistemico e delle connettiviti. La gravidanza e il puerperio rimangono però un momento ad alto rischio per la madre e per il bambino. Il rischio maggiore si presenta quando la malattia è in fase attiva nel semestre antecedente il concepimento o quando sia presente una concomitante insufficienza renale.

Appare fondamentale un corretto counseling pre-concezionale con relativo dosaggio dei valori anticorpali (in particolare Ab anti-SS-A/Ro, Ab anti-SS-B/La, Ab anti-fosfolipidi). La maggior parte dei farmaci utilizzati nel trattamento delle malattie connettiviti sono sicuri anche durante la gravidanza ed il loro utilizzo appare mandatorio. Questo tipo di gravidanza giova di uno stretto controllo da parte di una équipe multidisciplinare tra ginecologo, reumatologo e anestesista.

thematosis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:518-522

4. Doria A, Iaccarino L, Arienti S. Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reprod Toxicol* 2006; 22:234-241

5. Molad Y, Borkowski T, Monsalise A. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus* 2005; 14:f46-f51

6. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2006; 32: 1709-1712

7. Chakravarty EF, Nelson L, Krishman E. Obstet hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:899-907

8. Egerman RS, Ramsey RD, Kao LW. Hypertensive diseases in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1676-1679

9. Germain S, Nelson-Piercy C. lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006; 15: 148-155

10. Le Thi Thuong D, Tieulie N, Cosiedoat N. the HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospecting study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:273-278

11. Buyon JP, Hiebert R, Copel J. autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a National Neonatal Lupus Registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1658-1666

BIBLIOGRAFIA

1. D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2006; 332:890-894
2. Bertolaccini ML, Khamashta MA. Laboratory diagnosis and management challenges in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006; 15:172-178
3. Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC. Immune cells and cytokines in systemic lupus ery-