

## MALATTIE AUTOIMMUNI E GRAVIDANZA



# Il feto nella gestante con malattie reumatiche autoimmuni

**Le malattie autoimmuni (Ma)** comprendono una serie di patologie in cui la risposta immunitaria è rivolta verso auto-antigeni provocando danni o disfunzioni nei tessuti bersaglio (Mackay e Burnet, 1963). L'interruzione della tolleranza verso gli auto-antigeni avviene in individui geneticamente predisposti dopo l'esposizione a fattori ambientali scatenanti. Le reazioni sono mediate da linfociti T e/o anticorpi e le interazioni della risposta acquisita con quella innata possono aggravare il quadro clinico

**LA MAGGIOR PARTE** delle malattie autoimmuni sono maggiormente prevalenti nel genere femminile. Questo suggerisce che gli ormoni sessuali influenzano lo sviluppo di autoimmunità. Notevoli cambiamenti nei livelli di estrogeni e progesterone, ma anche di cortisolo, norepinefrina e deidroepiandrosterone, si verificano durante la gravidanza. Allo stesso tempo, parzialmente anche sotto l'influenza di questi ormoni, avvengono profondi cambiamenti immunologici sia durante la gravidanza sia durante il puerperio. Questi cambiamenti immunologici sono necessari per accogliere il feto semiallogenico e includono processi immunosoppressivi e immunoregolatori. Durante la gravidanza le cellule T regolatorie (Treg) mediano la tolleranza immunitaria indirizzata a prevenire qualsiasi danno materno mediato dai linfociti al feto. I linfociti Th1 sono richiesti per il successo dell'impianto e conseguentemente la vascolarizzazione e il rimodellamento dell'utero, successivamente la gestazione è principalmente controllata dai Th2, con la produzione di citochine Th2 antinfiammatorie (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e GM-CSF). Inoltre si ha uno spostamento del rapporto dei linfociti Th1 / Th2 verso Th2, correlato anche con progesterone ed estrogeni oltre che glucocorticoidi endogeni. Ne consegue un miglioramento delle malattie mediate da Th1 e un'esacerbazione delle malattie mediate da Th2. Anche il rapporto di Treg e IL-17 sembra essere di importanza fondamentale durante

la gravidanza, uno squilibrio di Treg / IL-17 è correlato con complicazioni durante la gravidanza, inclusi aborti e pre-eclampsia. Studi correnti sono indirizzati a chiarire il ruolo dell'espressione di Mhc di classe I non classica da parte del trofoblasto e i livelli ridotti di cellule natural killer circolanti nella gravidanza.

Molte malattie non solo possono ridurre le aspettative di vita, ma possono anche influenzare determinati periodi, quali lo sviluppo puberale e la funzione riproduttiva (inclusi gravidanza e menopausa).

Per tanti anni è stato suggerito che le donne con Ma evitassero la gravidanza a causa di rischi eccessivi per la madre e il bambino. I risultati di studi epidemiologici più recenti hanno mostrato notevoli progressi sia nel trattamento delle malattie autoimmuni che nella gestione delle gestanti migliorando la prognosi per madre e figlio.

Durante la gravidanza si può avere un'esacerbazione della malattia mentre, le complicanze ostetriche, si verificano soprattutto quando sono presenti gli anticorpi antifosfolipidi. In questa condizione è aumentato il rischio di aborto, di morte intrauterina del feto, di ritardo della crescita intrauterina, di parto pretermine e di pre-eclampsia. Quando invece la gestante presenta gli anticorpi anti Ro/SSA aumenta il rischio del blocco atriventricolare (Bav) nel feto e la sua morte in utero.

I dati epidemiologici suggeriscono che la gravidanza e la modalità del parto possono influire sul successivo rischio di ripresa della Ma. È stato evidenziato che tale rischio è significativamente più alto durante l'anno successivo al parto vaginale o cesareo rispetto alle donne senza gravidanze (rischio più elevato in caso di parto cesareo) ma inferiore nell'anno successivo ad un aborto indotto. Probabilmente per la presenza di un maggiore microchimerismo fetale nel sangue materno dopo parto cesareo che dopo parto vaginale.

La fertilità non sembra essere compromessa nella maggior parte delle donne con malattie autoimmuni, tranne in quelle trattate con agenti citotossici, in particolare ciclofosfamide, corticosteroidi ad alte dosi, o che soffrono di malattie



**IDA SILVESTRI**  
Dipartimento Medicina Molecolare  
Presidente del Corso di Laurea in Fisioterapia "Sapienza" Università di Roma



**GIULIA COLLALTI**  
Specializzanda in immunologia e allergologia, "Sapienza" Università di Roma



**MAURIZIO SILVESTRI**  
Ginecologo Asl Umbria 2  
Tesoriere Aogoi

## MALATTIE AUTOIMMUNI E GRAVIDANZA

con insufficienza renale. Ciò vale anche per le donne con Les, o sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (Aps) che presentano elevati livelli di auto-anticorpi implicati nell'infertilità (ad es. anticorpi anti-dsDna, anti-nucleo e anti-fosfolipidi (aPL).

### SINDROME DA ANTICORPI ANTI-ANTIFOSFOLIPIDI (APS)

L'APS è caratterizzata da trombosi, complicanze della gravidanza e aborti ricorrenti in presenza di aPL. Questa sindrome può essere un disturbo primario (APS primaria) o presentarsi in associazione ad altre MA (APS secondaria), principalmente al Les, Sindrome di Sjogren (Ss), Artrite Reumatoide (AR).

Negli ultimi anni il trattamento delle gestanti con aspirina a basso dosaggio da sola o in combinazione con eparina ha elevato la percentuale di nati vivi dal 10% al 70-80%. Mentre l'esito della gravidanza è migliorato in modo significativo, la percentuale di complicanze rimane ancora elevata. Le complicazioni tipiche nelle donne con APS sono pre-eclampsia / eclampsia, ridotta crescita intrauterina (IUGR), rottura prematura della membrana, parto cesareo e parto pretermine, quest'ultimo principalmente a causa di pre-eclampsia / eclampsia o insufficienza placentare. Un numero considerevole di bambini nasce piccolo per l'età gestazionale (Sga).

### LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

Il Les è una malattia autoimmune sistemica. Le donne con Les hanno solitamente una fertilità normale ma possono avere gravidanze complicate. La presenza di Les è stata per lungo tempo considerata come una controindicazione assoluta alla gravidanza poiché la malattia poteva essere un fattore di rischio sia per la mamma che per il feto. Un elevato rischio di mortalità resta tuttora, prevalentemente per le donne che presentano forme con un importante coinvolgimento sistemico. È stato osservato un aumento dell'attività della malattia nel 40%-50% delle gravidanze, con nefrite, manifestazioni cutanee, artriti, alterazioni ematologiche, soprattutto trombocitopenia. Oltre un terzo delle donne con Les presenta un parto pretermine o parto cesareo e in più di un quinto si ha pre-eclampsia (circa 23% versus 7%), l'aborto resta ancora la complicazione più frequente nella gravidanza con Les (20%) sebbene molto diminuita negli ultimi 50 anni. Le donne con Les sono inoltre a maggior rischio di ipertensione e diabete gestazionale. Questi effetti avversi sono principalmente correlati con la presenza di anticorpi anti-dsDna. Un fattore rischio importante è anche lo stato della malattia, il coinvolgimento renale nei sei mesi precedenti il concepimento o durante la gravidanza è un rischio importante per il feto, correla con un aumento di: aborto spontaneo, nato prematuro, ritardata crescita intrauterina e pre-eclampsia rispetto alla popolazione ostetrica generale.

L'interazione tra gravidanza e Les è complessa. Questa malattia è infatti caratterizzata da una predominante risposta umorale con polarizzazione Th2 e sovraespressione delle citochine di tipo Th2, simile allo stato immunologico della gravidanza. Il potenziale peggioramento del lupus durante la gravidanza può anche essere correlato con l'aumento dei livelli di ormoni sessuali.

**TABELLA 1**  
PRINCIPALI ESITI MATERNI E FETALI ATTESI NELLE DONNE NORMALI E NELLE DONNE CON LES

Gravidanza e Les  
Antonio Brucato  
e Angela Tincani  
Ospedale Niguarda  
Ca' Granda, Milano  
e Spedali Civili, Brescia  
Pubblicato su ICARO  
48, Maggio 2006

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

IUGR: ritardi di crescita intrauterini

## Follow up ogni 4-6 settimane

**Durante la gravidanza il follow up dovrebbe essere ogni 4-6 settimane e, oltre all'esame clinico,**

si provvederà: al monitoraggio dei valori pressori e al trattamento di un'eventuale ipertensione, all'esecuzione di esami ematochimici di routine quali emocromo, funzionalità renale, funzionalità epatica, esame urine, e ad un monitoraggio del titolo degli eventuali anticorpi antifosfolipidi rilevati.

**Le Linee Guida Euler del 2017** (European League Against Rheumatism) raccomandano per le donne affette da malattia autoimmune una sorveglianza ecografica nel I trimestre sovrapponibile alle altre gestanti, un precoce studio doppler delle arterie uterine a partire dalla settimana 20+0/24+0 e, in caso di sospetto IUGR, un follow up mensile nel III trimestre attraverso l'esecuzione del doppler delle arterie ombelicali, della cerebrale media e della biometria fetale con la misurazione della circonferenza addominale, al fine di rilevare precocemente un'eventuale insufficienza placentare e IUGR. In caso di positività per gli anti-Ro è fondamentale un ecocardiogramma fetale a partire dalla settimana di gestazione 16+0. Stabiliranno collegialmente un adeguato timing del parto: Internista/Immunologo/Reumatologo, Ginecologo e Neonatologo

## ARTRITE REUMATOIDE (AR)

L'AR è una malattia infiammatoria cronica riconducibile ad una complessa interazione di fattori genetici, ambientali ed immunologici che portano alla perdita dell'autotolleranza. Secondo un numero considerevole di studi retrospettivi e prospettici, la maggioranza (> 70%) delle donne con AR ha riportato un notevole miglioramento o addirittura remissione della malattia durante la gravidanza, in particolare durante il terzo trimestre. Studi recenti hanno confermato questi dati (57-80% delle pazienti hanno avuto un iniziale sollievo dall'artrite nel primo trimestre) il miglioramento, di solito persiste e spesso lo diventa più completo con il progredire della gestazione. Dopo il parto, tuttavia, vi è un transitorio aumento del rischio di sviluppare AR o di avere un'esacerbazione della malattia già manifesta, in particolare nei primi 3-12 mesi dopo il parto. Altri studi hanno mostrato che il rischio di sviluppare AR è modestamente ridotto nel primo anno dopo il parto, anche se questo risultato rimane controverso. Tre sono le possibili cause nello sviluppo di AR nel primo anno dopo il parto: 1) il microchimerismo, il ruolo delle cellule del feto persistenti nella circolazione materna, 2) l'effetto della parità di gravidanza e 3) il ruolo dell'allattamento.

Anche se i dati disponibili sull'argomento sono ancora limitati, sembra che le donne con AR, rispetto al gruppo di controllo, hanno un rischio aumentato di pre-eclampsia, di taglio cesareo e di partorire un neonato piccolo per l'età gestazionale. La percentuale di rischio di parto pretermine in queste gestanti è discordante tra i diversi studi.

**TABELLA 2**  
PRINCIPALI ESITI MATERNI E FETALI ATTESI NELLE DONNE NORMALI E NELLE DONNE CON LES

Gravidanza e Les  
Antonio Brucato  
e Angela Tincani  
Ospedale Niguarda  
Ca' Granda, Milano  
e Spedali Civili, Brescia  
Pubblicato su ICARO  
48, Maggio 2006

**PRIMA della gravidanza: valutazione preconcezionale:**

PRIMA della gravidanza: valutazione preconcezionale:

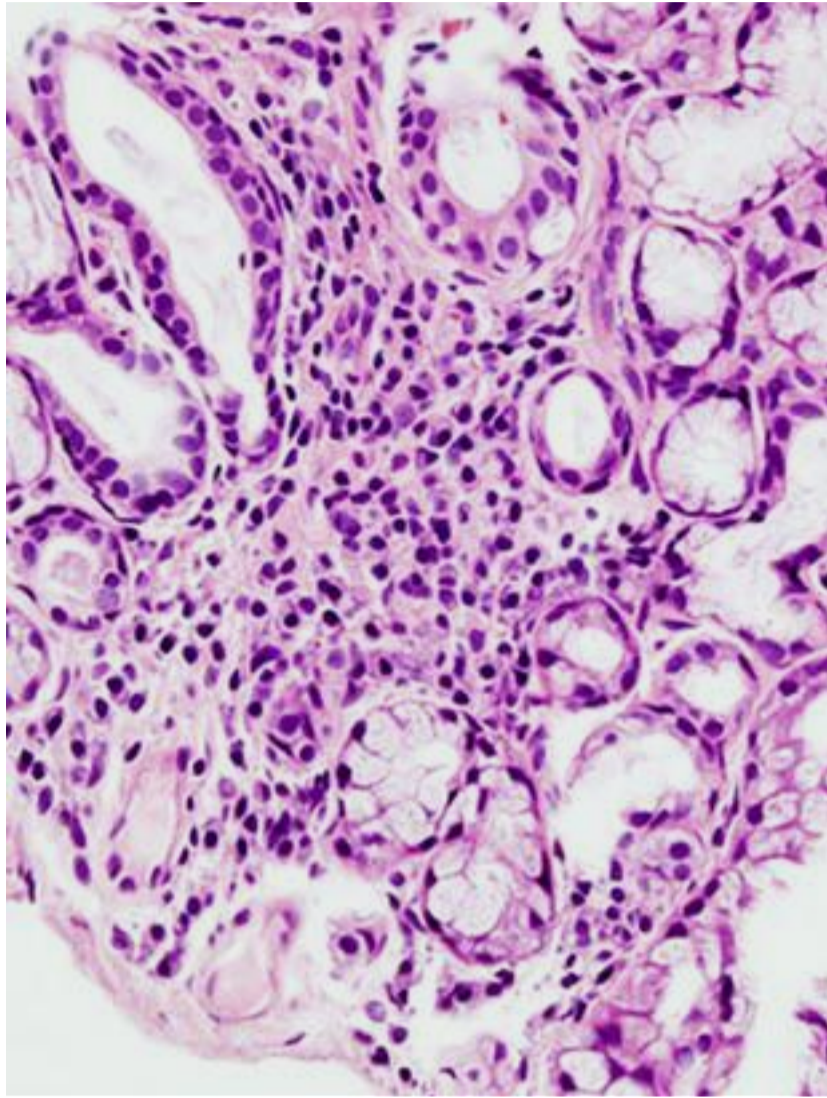
- stabilità della malattia da almeno 6 mesi
- valutazione attività di malattia
- presenza o meno di nefrite, pgressa o in atto
- presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (anti-cardiolipina, anti-beta 2 glicoproteina, Lupus Anticoagulant)
- presenza di anticorpi anti-Ro/SSA
- valutazione della terapia in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

**DURANTE la gravidanza:**

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

Anomalie istopatologiche nei tessuti interessati dalla Sjögren

<http://autoimmunityreactions.org/tag/sindrome/>



## La sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Può essere primitiva o secondaria ad altre patologie autoimmuni, dovrebbe essere presa in considerazione se nella storia ostetrica della donna ci sono uno o più dei seguenti eventi avversi:

- 1 o più aborti o Mef in presenza di un feto morfologicamente normale dopo le 10 settimane di gestazione;
- almeno un parto pretermine prima delle 34 settimane di gestazione per pre eclampsia severa o documentata insufficienza placentare;
- 3 o più aborti spontanei prima della 10 settimana di gestazione non giustificati da problemi materni ormonali o anatomici o da problemi genetici materni o paterni.

## Il counseling preconcezionale multidisciplinare

Dovrà essere mirato all'identificazione dei fattori che possono influire negativamente sul decorso della gravidanza e alla scelta di un adeguato trattamento compatibile con la gestazione. Le donne con insufficienza renale di grado severo, fibrosi interstiziale, grave scompenso cardiaco, sindrome restrittiva polmonare, ipertensione polmonare, severa pre eclampsia o pregressa HELLP, **presentano controindicazione assoluta alla gravidanza.**

Il periodo migliore per programmare la gravidanza è quando la malattia è in fase quiescente o stabile da almeno 6 mesi. La malattia materna attiva è infatti il principale fattore di rischio per l'insorgenza di complicanze materne e fetali. Le gestanti con malattie reumatiche autoimmuni difficilmente potranno sospendere la terapia durante la gravidanza e l'allattamento. È necessario, quindi, valutare la terapia immunosoppressiva in atto e la sua compatibilità con il periodo gestazionale. I farmaci controindicati saranno sostituiti con quelli compatibili con questo particolare periodo con l'obiettivo di mantenere, al tempo stesso, un buon controllo della malattia.

## Il blocco atrioventricolare fetale

**Il blocco atrioventricolare fetale (Bav)** in corso di malattie reumatiche autoimmuni è dovuto allo stato infiammatorio, secondario all'azione degli anticorpi sul sistema di conduzione atrioventricolare, con conseguente fibroelastosi endocardica della giunzione AV. Spesso è associato a cardiopatia dilatativa, miocardite ed anomalie delle valvole atrioventricolari. Nel 85-90% dei casi si associa alla presenza di Ab anti Ro/SSA nel siero materno che, attraverso la placenta, passano nel feto. Tale movimento anticorpale inizia a partire dalla settimana 16+0 ed ha un picco dalla settimana 18+0 alla settimana 24+0. Il Bav diviene rilevabile in utero ad un'epoca gestazionale tra la settimana 18+0 e la settimana 22+0, coincidente con il periodo di maggiore passaggio transplacentare di queste immunoglobuline.

Gli anticorpi anti Ro/SSA possono ritrovarsi nelle donne sane ma di solito sono presenti in quelle affette da patologie autoimmuni. Nel 60-90% li troviamo nel siero di donne con sindrome di Sjögren, nel 60% con donne con Les, nell'8-30% con connettivite indifferenziata, nell'11% con AR. In presenza di questi anticorpi il rischio della gestante di presentare un feto affetto da Bav è del 1-2%, lo stesso rischio sale al 19% se ha avuto un precedente figlio affetto dalla stessa patologia. Inoltre, le gestanti che oltre alla positività degli autoanticorpi si aggiunge l'ipotiroidismo e/o un deficit della vitamina D, il rischio di avere un feto affetto da Bav è maggiore rispetto alle gestanti con la sola positività agli autoanticorpi. Quando il Bav si associa ad un interessamento cutaneo transitorio quali rash cutaneo fotosensibile, epatico con epatopatia colestatica, ematologico con citopenia **abbiamo il quadro sindromico di Lupus Neonatale.**

Il primo segno clinico di Bav è la bradicardia fetale. Non esiste un consensus definitivo sul monitoraggio ecocardiografico del feto in presenza di positività per anti-Ro/SSA. Il monitoraggio, utile per la ricerca di eventuali anomalie che possono condurre al Bav, inizia a partire dalla settimana 16+0. Esistono ancora dubbi se tale controllo debba essere condotto settimanalmente oppure ogni due settimane. A scopo di ricerca, poiché l'evoluzione da Bav incompleto a completo è rapidissima, il monitoraggio andrebbe idealmente effettuato ogni giorno, ma nella pratica clinica questo non è possibile. La sorveglianza ecocardiografica fetale è opportuno venga iniziata a partire dalla settimana 16+0/18+0 e continuata fino alla settimana 26+0/28+0.

## SINDROME DI SJÖGREN (SS)

Questa MA si può presentare da sola, o in associazione con l'artrite reumatoide o lupus eritematoso sistemico. I sintomi caratteristici sono secchezza degli occhi e della bocca ma si può avere anche un coinvolgimento sistemico (manifestazioni extraglandolari). La secchezza delle mucose è la conseguenza della reazione autoimmune contro l'epitelio dei dotti ghiandolari. Le ghiandole esocrine presentano all'esame istologico un abbondante infiltrato linfocitario. La diagnosi di laboratorio è solitamente costituita dalla presenza di: anticorpi antinucleo (rilevati più frequentemente), anti Ss-A (anti Ro; più specifico), anti Ss-B (anti-La) e crioglobuline e ipocomplementemia. Questi marcatori mediano anche il danno tissutale e sono quindi responsabili delle complicazioni nelle gravidanze di donne con sindrome di Sjögren. Questi anticorpi attraversano la placenta a partire approssimativamente dalla settimana di gestazione 12+0 e possono provocare sul feto: 1) induzione della miocardite; 2) legare le cellule apoptotiche bloccandone la clearance fisiologica; 3) produrre aritmia. Le donne affette da Ss hanno gravidanze più complicate rispetto alle donne senza la malattia. Un peggioramento della malattia si può avere durante la gravidanza e ancor di più nel periodo postpartum, probabilmente riconducibile all'ipertensione polmonare. I pochi studi condotti hanno evidenziato un aumento di aborto spontaneo e perdita fetale probabilmente dovuta a fattori immunologici oltre che all'età della mamma. Il peso medio alla nascita è significativamente inferiore alla norma e si ha una maggiore frequenza di taglio cesareo. Gli esiti fetali ben noti nelle gravidanze con Ss sono il lupus neonatale (1-2%) e il blocco cardiaco congenito (1-2%), quest'ultima è la complicanza fetale più grave che può determinarne la morte in utero.

## Conclusioni

**GLI STUDI EPIDEMIOLOGICI hanno evidenziato che le prospettive sono notevolmente migliorate in seguito ai progressi nel trattamento e alla gestione attenta e multidisciplinare della gravidanza. In particolare, le gestanti con malattia stabile al momento del concepimento, frequentemente hanno gravidanze senza incidenti, senza esacerbazione della malattia e danno alla luce neonati sani al termine fisiologico della gestazione.**