

**Struttura Complessa:**

Direttore:

**Reumatologia**

Dr Oscar Massimiliano Epis

27 novembre 2017

Telefono Segreteria:

**02 6444.2168**

Fax:

**02 6444.3277**

reumatologia@ospedaleniguarda.it

www.ospedaleniguarda.it

## **Real life di un ambulatorio di gravidanza e malattie reumatiche**

**Background:** Le patologie reumatiche autoimmuni/infiammatorie si manifestano più frequentemente nel sesso femminile, in particolare durante l'età fertile. Tale prevalenza di genere indica chiaramente che gli ormoni sessuali giocano un ruolo importante sia nell'eziologia che nella fisiopatologia dell'autoimmunità(1).

Gli ormoni steroidei sono coinvolti nella regolazione della risposta autoimmune, gli estrogeni agiscono come stimolatori dell'immunità umorale, mentre gli androgeni e il progesterone hanno un ruolo immunosoppressivo(2).

La gravidanza, pertanto, rappresenta un periodo cruciale da prendere in considerazione, dal momento che tra i numerosi cambiamenti fisiologici tipici di questo periodo vanno considerate anche le alterazioni ormonali, quali l'incremento degli estrogeni, l'alterazione del rapporto tra estrogeni e androgeni e la secrezione di cortisolo, che si riduce dopo il parto. Questo è alla base del particolare rapporto che intercorre tra la malattia autoimmune e la gravidanza, che sono reciprocamente influenzate l'una dall'altra. Così come la malattia, soprattutto se non ben controllata prima del concepimento, può portare all'insorgenza di complicanze dal punto di vista ostetrico, la gravidanza stessa può influire sull'andamento della malattia.

La gravidanza inoltre influenza il sistema immunitario materno per permettere la sopravvivenza del feto: l'immunità cellulo-mediata si riduce, la secrezione di immunoglobuline aumenta, alcune proteine specifiche della gravidanza sopprimono la funzione dei linfociti (3).

Le donne con malattie autoimmuni hanno più frequentemente problemi di fertilità, poliabortività, disordini ipertensivi, rottura prematura delle membrane (PROM), parto pretermine, ritardo di crescita intrauterino per alterazioni della perfusione utero-placentare (IUGR) (4)

Per quanto riguarda l'outcome fetale e neonatale sono presenti più frequentemente basso peso alla nascita (SGA), disturbi dell'apprendimento, lupus neonatale e blocco cardiaco congenito dovuto al passaggio transplacentare degli anticorpi anti-Ro e anti-La (5). L'outcome a lungo termine dei figli di donne con malattie autoimmuni è ancora poco studiato.

Durante la gravidanza, le malattie autoimmuni vanno incontro a diversi cambiamenti, intesi sia come miglioramento che come esacerbazione dei sintomi. In generale patologie mediate da citochine Th1, ossia artrite reumatoide, sclerosi multipla e tiroiditi autoimmuni tendono a migliorare durante la gravidanza, mentre al contrario quelle Th2-mediate, come il LES, tendono a peggiorare.

La gravidanza inoltre induce dei cambiamenti fisiologici che possono accentuare i sintomi tipici delle connettiviti (CTD): una delle grandi sfide nella gestione delle pazienti gravide con malattie autoimmuni è discriminare tra cambiamenti legati alla gravidanza e manifestazioni di malattia. L'anemia e la piastrinopenia dovute all'emodiluizione possono mimare manifestazione ematologiche di CTD. La conta dei globuli bianchi generalmente aumenta e pertanto non può essere utilizzata come elemento di discriminazione per valutare l'elevata attività di malattia. La velocità di eritrosedimentazione aumenta per l'aumento del fibrinogeno e non è utile come marker di malattia. Vi è un fisiologico aumento della proteinuria legata all'incremento della velocità di filtrazione glomerulare. Lo stato gravidico è di per sé protrombotico, ad esso si associano inoltre alcuni fattori meccanici quali la stasi venosa, la compressione dell'utero o il riposo prolungato se necessario. Vi è una riduzione della BMD legata sia alla gravidanza che all'allattamento; particolarmente importante nei pazienti con preesistente osteopenia metasteroidea. L'ipertensione, la proteinuria, l'insufficienza renale e gli edemi tipicamente associati alla pre-eclampsia possono mimare una serie di esacerbazioni di malattia, quali nefrite lupica, crisi renale sclerodermica, vasculite attiva.

## Ambulatorio congiunto di Ostetricia-Reumatologia

Alla luce di quanto descritto e dei dati presenti in letteratura, identificare patologie reumatiche precocemente e in corso di gravidanza è da ritenersi un passo fondamentale per poter impostare uno stretto monitoraggio delle potenziali complicanze e stabilire strategie terapeutiche efficaci.

Al fine di garantire un esito gravidico favorevole, è importante che la gravidanza sia intrapresa in un periodo di stabilità della malattia e che sia garantito uno stretto monitoraggio materno-fetale (6).

Il *counseling* pre-concezionale e un management multidisciplinare sono essenziali per favorire la gestione ottimale delle pazienti.

Dal 2010 presso il nostro centro è attivo un ambulatorio congiunto reumatologico-ostetrico per il monitoraggio delle gravidanze a rischio in corso di malattie autoimmuni e artriti.

L'attività dell'ambulatorio prevede 3 momenti:

1. Counselling pre- concezionale: viene effettuato quando la paziente comunica il desiderio di gravidanza. E' importante per valutare il profilo di rischio, effettuare eventuali modifiche terapeutiche e programmare accertamenti necessari prima della gravidanza.
2. Monitoraggio della gravidanza: visite a cadenza mensile o bi-mensile in base al quadro clinico, in cui viene effettuata valutazione dell'attività di malattia, esami ematici, visita ginecologica ed ecografia ostetrica.
3. Visita post-partum: visita conclusiva in cui si valutano le eventuali complicanze durante il parto, l'attività di malattia durante il puerperio e si effettuano eventuali modifiche terapeutiche.

La peculiarità del nostro ambulatorio è che esso offre una consulenza integrata tra reumatologi ed ostetrici con scambio continuo di informazioni e competenze necessarie alla gestione globale della paziente. Durante l'intero percorso, ciascuna paziente è accompagnata da un medico reumatologo che assiste alla valutazione ostetrica e condivide con il collega problematiche e scelte terapeutiche.



## Scopo del progetto

Scopo di questo lavoro è analizzare retrospettivamente i dati delle pazienti, circa 350, valutate presso il nostro Ambulatorio dal 2010 a ottobre 2017, con particolare riferimento a:

- Motivo dell'accesso (patologia reumatologica già nota oppure riscontrata in gravidanza, riscontro occasionale di positività autoanticorpale, poliabortività)
- Tipo di patologia reumatologica ed eventuali comorbidità
- Pannello autoimmunitario
- Terapia effettuata prima della gravidanza, i farmaci mantenuti nel corso della gravidanza stessa, il dosaggio di steroide e le terapie introdotte de novo (ASA, eparina)
- L'abortività e la parità nella nostra coorte di pazienti
- L'outcome materno con particolare riferimento alle complicanze insorte durante il periodo gestazionale (ipertensione, pre-eclampsia, eclampsia) e peri-partum (rottura prematura delle membrane, parto pretermine, distacco placentare)
- Outcome fetale/neonatale (IUGR, SGA, LES neonatale, CHB).

L'obiettivo è di identificare quali sono le patologie reumatiche seguite dall'ambulatorio, i trattamenti attuati durante la gravidanza, l'andamento della malattia e l'outcome fetale/neonatale.

## Costi del progetto

Creazione di un data base dedicato al progetto: € 3.000

Medico dedicato alla raccolta dati € 12.000

Elaborazione statistica dei dati € 5.000

Costo totale del progetto € 20.000

## Bibliografia

1. Straub RH, Bijlsma JWJ, Masi A, Cutolo M. Role of neuroendocrine and neuroimmune mechanisms in chronic inflammatory rheumatic diseases-The 10-year update. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:392–404.
2. Cutolo M, Capellino S, Montagna P, Ghiorzo P, Sulli A, Villaggio B. Sex hormone modulation of cell growth and apoptosis of the human monocytic/macrophage cell line. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R1124–32.
3. Sammaritano L. Pregnancy in Rheumatic Disease Patients. *JClin Rheumatol.* 2013 Aug;19:259-66
4. Marker-Hermann E, Fischer-Betz R. Rheumatic diseases and pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2010, 22:458–465
5. Motta M, Tincani A, Lojacono A, Faden D, Gorla R, Airò P, et al. Neonatal outcome in patients with rheumatic disease. *Lupus.* 2004;13:718–23.
6. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse MEB, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2015;14:376–86.