

A. Tincani · M. Taglietti

## Immunoterapia e problemi della riproduzione

**Riassunto** Le patologie autoimmuni sistemiche prediligono il sesso femminile e, spesso, si manifestano durante l'età fertile. Le malattie che restano attive durante la gravidanza, possono necessitare di terapia farmacologica, sia per il benessere della madre, sia a fini protettivi nei confronti della gravidanza e del feto. Diversi gruppi di farmaci (corticosteroidi, antiaggreganti piastrinici, antimalarici, anticoagulanti, immunosoppressori) possono essere utilizzati secondo regimi terapeutici definiti, senza timore di danneggiare il feto. Per alcuni di essi è consentita anche l'assunzione nel periodo dell'allattamento. È evidente che la gravidanza in pazienti con problemi di autoimmunità deve essere attentamente pianificata, possibilmente in un periodo di quiescenza della malattia, e seguita da un *team* multidisciplinare dedicato (immunologico-ostetrico-neonatalogico), in grado di verificare e rispondere con la necessaria prontezza ai problemi che si presentassero nel corso della gestazione.

**Parole chiave** Autoimmunità · Autoanticorpi · Gravidanza · Antifosfolipidi · Lupus eritematoso sistemico · Artrite reumatoide

A. Tincani (✉) · M. Taglietti  
Servizio di Immunologia Clinica e Reumatologia  
Spedali Civili di Brescia  
P.le Spedali Civili, I-25123 Brescia, Italia  
e-mail: tincani@bresciareumatologia.it

### Introduzione

Come è noto, le malattie autoimmuni sistemiche tendono a colpire selettivamente il sesso femminile (ad esempio, nel lupus eritematoso sistemico il rapporto maschi:femmine è di 1:9). Pertanto, è comprensibile che il problema della gravidanza ricorra frequentemente nel quotidiano di medici che, nello specifico, si occupino della gestione di pazienti affetti da tali patologie. Le prime osservazioni di significative complicanze materne in gravidanza e di esito gestazionale seriamente compromesso avevano portato, in un passato non poi così lontano, a sconsigliare categoricamente le pazienti ad intraprendere una gravidanza o, al limite, qualora questa fosse già in corso, a consigliare un aborto definito come "terapeutico".

Tuttavia, probabilmente, proprio la frequenza con cui ci si doveva confrontare con questa situazione ha portato, attraverso analisi ripetute, a modificare radicalmente l'atteggiamento e a focalizzare quegli elementi che, tra i tanti che caratterizzano la malattia, potessero condizionare da un lato la salute materna, dall'altro la progressione e lo sviluppo della gravidanza stessa.

Scopo di questa breve rassegna è la valutazione delle possibili conseguenze di un trattamento farmacologico di tipo immunosoppressivo in gravidanza. In effetti, il trattamento si rende necessario in quanto è oggi chiaro che la malattia non controllata è di per sé dannosa al buon esito della gravidanza. D'altra parte, in talune malattie autoimmuni sono presenti fattori di rischio per l'*outcome* ostetrico che, talvolta, necessitano di un trattamento farmacologico anche importante.

Lo sforzo di questi ultimi 20 anni è stato quello di identificare e, quando possibile, di prevenire, nell'ambito di queste patologie, le cause di insuccesso ostetrico e cioè di aborto, morte endouterina del feto, prematurità e patologia neonatale. È evidente che il lavoro di prevenzione e sorveglianza si configura come lavoro congiunto multidisciplinare, con la imprescindibile partecipazione di una équipe ostetrica dedicata.

### Classificazione FDA (Food and Drug Administration)

Le considerazioni del rapporto tra farmaci e gravidanza si basano in tutto il mondo sulla classificazione della *Food and Drug Administration* (FDA), che valuta il potenziale rischio sulla gestazione e sul feto (Tabella 1).

Terapia immunosoppressiva in gravidanza

Posto che l'uso di farmaci in gravidanza dovrebbe essere possibilmente evitato, considerato che le pazienti con

malattie reumatiche dovrebbero "programmare", di concerto con un'equipe medica dedicata, il momento più favorevole per la gestazione (ovvero un periodo di stabile quiescenza della malattia), è necessario essere consapevoli che varie malattie reumatiche autoimmuni possono riacutizzarsi in gravidanza e richiedere pertanto un apporto significativo di farmaci (Tabella 2) o una modifica delle terapie in atto anche prima della gravidanza stessa (Tabella 3), in quanto le molecole dannose devono essere eliminate con opportuno *wash-out* prima del concepimento (per esempio, il methotrexate). In queste pagine vengono presi in considerazione quei farmaci che più spesso sono utilizzati per il trattamento delle malattie autoimmuni sistemiche.

**Tabella 1** Classificazione dei farmaci in rapporto alla gravidanza

Nessun rischio (studi controllati)	A
Non evidenze di teratogenicità nell'animale, ma mancanza di studi controllati nell'animale e nell'uomo	B
Evidenze di rischio nell'animale, ma non nell'uomo. Il rischio non può essere escluso (anche per assenza di studi controllati)	C
Evidenze positive di rischio, ma non tali da dare una controindicazione assoluta in caso di reale necessità	D
Assolutamente controindicato	X

**Tabella 2** Gravidanza e principali patologie autoimmuni sistemiche

Patologia	Coinvolgimento d'organo in corso di gravidanza	Indicazione al trattamento in gravidanza	Farmaci immunosoppressori utilizzabili	Risposta della malattia alla gravidanza
Artrite reumatoide	Raro	Rara	Steroidi, antimalarici, sulfasalazina, ciclosporina-A, azatioprina	Miglioramento
Spondilite anchilosante	Assente	Frequente	Steroidi, sulfasalazina	Peggioramento
LES/Connettiviti	Renale, ematologico, SNC	Frequente	Steroidi, antimalarici, ciclosporina-A, azatioprina	Attivazione
Sindrome da antifosfolipidi	Eventi tromboembolici	Frequente	Steroidi, immunoglobuline e.v.	Attivazione

**Tabella 3** Farmaci più frequentemente impiegati nelle malattie autoimmuni sistemiche, prima e durante la gravidanza [15]

Farmaco	Prima della gravidanza	In gravidanza
Prednisone	Continuare alla dose minima efficace	Continuare alla dose minima efficace
Ac. acetilsalicilico (dosi antiinfiammatorie)	Continuare alla dose minima efficace	Passare a basse dosi di steroidi
FANS	Continuare alla dose minima efficace	Passare a basse dosi di steroidi
Idrossiclorochina	Eventuale sospensione nei 6 mesi precedenti	In caso contrario, proseguire
Warfarin	Avvisare la paziente di sostituire con eparina a test di gravidanza positivo	Eparina (non frazionata o a basso peso molecolare)
Azatioprina	Esaminare la possibilità di sospensione	Se possibile sospendere nei primi mesi
Ciclosporina-A	Esaminare la possibilità di sospensione	Solo se necessario
Micofenolato	Esaminare la possibilità di sospensione	Passaggio ad azatioprina
Ciclofosfamide (FDA: X)	Sospendere	Sospendere
Methotrexate (FDA: X)	Sospendere	Sospendere
Anti-TNF	Non raccomandato per mancanza di dati	Mancanza di dati

*Corticosteroidi (FDA: B)*

Il passaggio transplacentare degli steroidi varia a seconda delle molecole, sulla base del diverso grado di inattivazione da parte delle idrossilasi placentari. Tale inattivazione è efficace per prednisone, prednisolone e metilprednisolone, dei quali solo circa il 10% passa la barriera placentare quando la placenta è formata, permettendo, quindi, il loro utilizzo in gravidanza nei casi in cui la malattia materna lo richiama. Al contrario, gli steroidi ad azione ritardata quali il betametasona e il desametasona non subiscono l'inattivazione placentare. Pertanto, sono riservati alle situazioni nelle quali è necessario che il feto riceva il farmaco. È questo il caso di problemi legati all'imaturità polmonare prima di un parto pretermine, oppure di figli di madri con anticorpi anti-Ro/SS-A, nei quali si manifesti un blocco cardiaco ancora passibile di trattamento (incompleto).

Possibili effetti collaterali materni legati all'uso protratto e ad alte dosi (1–2 mg/kg/die) di steroidi del primo tipo (ad azione pronta) sono: diabete, ipertensione arteriosa, insonnia, depressione, osteopenia (si ricorda in tal senso che già la gravidanza di per sé è un fattore osteopenizzante e pertanto meritevole di integrazione calcica), rottura prematura delle membrane, preeclampsia, suscettibilità alle infezioni. Gli effetti sul feto sono soprattutto legati al ritardo di crescita intrauterino ed aumentato rischio di palatoschisi [1, 2].

Al di là di questi dati, diversi gruppi hanno dimostrato che la somministrazione di corticosteroidi ad azione pronta non interferisce sullo sviluppo cerebrale dei nati da madri trattate [3].

Per quanto concerne gli steroidi ad azione ritardata, l'uso di tali farmaci in gravidanza può comportare, oltre a quanto visto sopra, ipertrofia ventricolare sinistra, ipertensione e, per il desametasona, ritardo di sviluppo psicomotorio, deficit neurologici, leucomalacia periventricolare, alterato sviluppo cerebrale [4, 5].

Prednisone e prednisolone non controindicano l'allattamento ma, passando nel latte materno, ne viene suggerita l'assunzione almeno quattro ore prima dell'allattamento stesso.

*Antimalarici (FDA: C)*

Dosi quotidiane di 250 mg di cloroquina o, più frequentemente, 200–400 mg di idrossicloroquina sono utilizzate per trattare malattie reumatiche come l'artrite reumatoide ed il lupus eritematoso sistemico. Le indicazioni di tali farmaci sono, classicamente, verso le manifestazioni cutanee (*rash* malare e discoide, alopecia, lupus cutaneo subacuto) ed articolari (artralgie/artrite) delle malattie reumatiche, pur con indicazioni "parallele" riguardanti la loro attività antiaggregante, fotoprotettiva ed ipocolesterolemizzante.

La cloroquina attraversa la placenta e si accumula nelle strutture che contengono melanina, quali l'uvea fetale e l'orecchio interno. Sono stati in tal senso segnalati, in un passato non recente, alcuni casi di anomalie retiniche ed otosicilia in bimbi esposti a dosi significative del farmaco [6].

A causa della lunga emivita di questa categoria di farmaci (alcuni mesi), sospenderli al momento del concepimento

non eviterebbe l'esposizione del feto nei primi mesi di vita e, in secondo luogo, potrebbe favorire la riaccensione della malattia. Va detto che uno studio caso-controllo di 133 gravidanze trattate con idrossicloroquina recentemente pubblicato [7] non ha rilevato differenze tra casi e controlli nell'esito gestazionale, né ha rilevato problemi nei nati da madri trattate, sorvegliati per 2 anni. Anche nella nostra esperienza [8], 25 bimbi nati da madri in trattamento ed esaminati dal punto di vista oculistico, due volte nel primo anno di vita, sono stati trovati normali.

Alla luce di quanto sopra, non sembrerebbe ragionevole interrompere il trattamento con idrossicloroquina durante la gravidanza. Taluni autori ritengono che la madre possa continuare la terapia anche durante l'allattamento.

*Sulfasalazina (FDA: B)*

Le segnalazioni riguardanti l'uso di sulfasalazina (inibitore della diidrofolato reductasi) in gravidanza sono soprattutto legate all'esperienza su pazienti con malattie infiammatorie intestinali croniche. In tali pazienti (parte delle quali trattate anche con corticosteroidi) la gravidanza ha avuto un esito normale, senza che fosse riscontrata un'aumentata incidenza rispetto alla popolazione sana di malformazioni congenite o ritardi psico-fisici [9]. È tuttavia utile una interruzione della terapia con sulfasalazina prima del parto per la possibile manifestazione importante di ittero. Per quanto concerne l'allattamento, si raccomanda prudenza per la possibile insorgenza di diarrea ematica. Si segnala inoltre che l'assunzione di sulfasalazina può determinare infertilità (reversibile) nell'uomo per anomalie morfologico-strutturali degli spermatozoi e ipomotilità degli stessi [10].

*Azatioprina (FDA: D)*

L'azatioprina è un inibitore del metabolismo delle purine, in uso già dagli anni '60, per il trattamento del rigetto del trapianto di rene (anche in donne in età fertile). È una molecola considerata relativamente sicura in quanto il fegato fetale manca dell'enzima (inosinato pirofosforilasi) in grado di trasformarla nella forma attiva (6-mercaptopurina) [11]. Viene utilizzata nelle patologie reumatiche (soprattutto nel lupus), nei casi di severo interessamento d'organo. Nonostante la classificazione FDA, dovuta a segnalazioni di malformazioni in figli di pazienti trattate, si ritiene oggi che a dosi *standard* (2 mg/kg/die) non vi siano importanti complicazioni o anomalie fetali. L'allattamento è comunque sconsigliato per mancanza di dati certi in merito. Un dato ancora non chiarito è quello dell'effetto del farmaco a lungo termine nei figli, soprattutto se femmine, dato che, almeno nell'animale, sembra causare ritardo della maturazione sessuale e infertilità [12].

*Ciclosporina-A (Cy-A) (FDA: C)*

Immunosoppressore in grado di prevenire il rigetto nell'organo trapiantato ed utile nella patologia reumatica in pazienti con artrite reumatoide, vasculiti o LES *non responders* alle usuali terapie. Sono state studiate oltre 600 gravidanze esposte a ciclosporina per diverse settimane o per l'intera gesta-

zione [13]. La maggior parte di esse erano gravidanze in madri trapiantate. Il tasso osservato di malformazioni congenite (circa il 3%) non supera quello della popolazione normale, né sono emersi particolari *patterns* di anomalie.

La ciclosporina-A non è dunque un farmaco teratogeno, ma può essere causa di complicanze materne (nefrotossicità, ipertensione arteriosa, tremori, iperlipemia) e fetali (ritardo di crescita, prematurità, piastrinopenia, leucopenia, ipoglicemia). L'allattamento è controindicato.

#### *Micofenolato (FDA: C)*

Il micofenolato mofetile (*Cell Cept*), inibitore delle basi puriniche, è stato anch'esso utilizzato per prevenire il rigetto d'organo. Come agente immunosoppressore, con effetto più marcato sulle cellule T e B, è stato anche usato per la terapia di patologie quali la nefrite lupica e l'artrite reumatoide resistente ad altre terapie. Il micofenolato non è un farmaco raccomandato in gravidanza (se possibile sarebbe utile la sostituzione con azatioprina) per la mancanza di evidenze certe della sua sicurezza. È tuttavia degno di nota che, dal gennaio 2001, sono state descritte 44 gravidanze in terapia con micofenolato e solo di 18 tra queste è noto l'*outcome* (13 neonati sani, 5 con malformazioni non chiaramente imputabili al farmaco).

#### *Immunoglobuline e.v.*

L'infusione per via endovenosa di immunoglobuline è una sorta di *ultima ratio* qualora altre terapie in corso di dermatomiosite/polimiosite, LES, sindrome da antifosfolipidi, non abbiano dato le risposte attese.

La sindrome da antifosfolipidi è una delle indicazioni reumatologiche all'uso di immunoglobuline in caso di poliabortività e severa piastrinopenia, non risolte dalle terapie "convenzionali". Il trattamento non espone a rischi di teratogenicità ed è in genere ben tollerato dalla madre e dal feto [14]. Va evidentemente sottolineato che tale tipo di trattamento richiede l'ospedalizzazione della paziente.

#### *Anticoagulanti (warfarin/eparina), antiaggreganti piastrinici*

Pur non essendo farmaci strettamente antireumatici, gli anticoagulanti rientrano nella gestione delle malattie sistemiche su base autoimmune in considerazione del possibile rischio trombotico connesso ad esse (sindrome da antifosfolipidi *in primis*).

Gli anticoagulanti orali sono teratogeni per il feto se assunti nel primo trimestre (dalla 7a settimana di gestazione) o nell'ultimo. In casi di elevato rischio trombotico, non sufficientemente controllato dalla terapia antiaggregante ed eparinica, è possibile utilizzare gli anticoagulanti orali nel secondo trimestre senza ripercussioni sul feto.

Come già accennato poche righe sopra, la terapia di elezione di pazienti gravide con aumentato rischio trombotico o pregressa poliabortività è costituita da basse dosi di acido acetilsalicilico (100 mg/die: dosi più alte favorirebbero emorragie fetali, *oligoamnios* e la possibile precoce chiusura del dotto di Botallo) ed eparina (calcica o a basso peso

molecolare, con dosi variabili in base alla molecola utilizzata, al peso della paziente ed al tipo di rischio connesso alla patologia). Va segnalato che la terapia eparinica in gravidanza contribuisce alla demineralizzazione ossea. È utile in tal senso, in termini preventivi, la somministrazione di integratori di calcio e vitamina D. L'uso di aspirina (basso dosaggio) ed eparina non controindica l'allattamento.

#### **Bibliografia**

1. Fraser FC, Sajoo A (1985) Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology* 51:45–46
2. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al (2000) Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 62:385–392
3. Ross G, Sammaritano L, Nass R, Lockshin M (2003) Effects of mothers' autoimmune disease during pregnancy on learning disabilities and hand preference in their children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157: 397–402
4. Baud O, Laudenbach V, Evrard P et al (2001) Neurotoxic effects of fluorinated glucocorticoid preparations on the developing mouse brain: role of preservatives. *Pediatr Res* 50:706–711
5. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D et al (2003) Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. *Ann Rheum Dis* 62:1010–1012
6. Phillips-Howard PA, Wood D (1996) The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Saf* 14:131–145
7. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong du LT (2003) Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 48:3207–3211.
8. Motta M, Tincani A, Faden D et al (2002) Antimalarial agents in pregnancy. *Lancet* 359:524–525
9. Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI (1981) Pregnancy in inflammatory bowel disease: effects of sulphasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 80:72–76
10. Sharma RK, Kalla NR (1994) Spermatozoal abnormalities and male infertility in the rat following sulfasalazine treatment. *Int J Fertil Menopausal Stud* 39:347–354
11. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE et al (1990) Safety of azatioprina in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 99:443–446
12. Reimers TJ, Sluss PM (1978) 6 mercaptopurine treatment of pregnant mice: effects on second and third generations. *Science* 201:65–67
13. Lamarque V, Leleu MF, Monka C (1997) Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplant Proc* 29:2480
14. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M et al (2000) A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 182:122–127
15. Lockshin MD, Sammaritano LR (2003) Lupus pregnancy. *Autoimmunity* 36:33–40