

Il Quaderno ROSA della SCLEROSI SISTEMICA

I bisogni delle donne,
quello che è bene sapere.



Lega Italiana

sclerosi sistemica onlus

Informati per informare.

PREMESSA

Il "Quaderno ROSA della Sclerosi Sistemica", promosso e realizzato dalla **Lega Italiana Sclerosi Sistemica Onlus**, nasce dalla ferma volontà di accogliere le richieste che, sempre più frequenti, ci pervengono dalle nostre pazienti presenti su tutto il territorio nazionale.

Come seguito al nostro contributo di informazione de *"Il Quaderno della Sclerosi Sistemica"* e *"Il Quaderno della terapia riabilitativa in Sclerosi Sistemica"*, con questo lavoro - che veicola l'attenzione sui bisogni delle donne - abbiamo inteso offrire uno strumento che coadiuvi scelte consapevoli, personali e di coppia. Ogni paziente ha infatti il diritto di conservare la propria dignità e interezza all'interno del proprio percorso di vita; è per questo necessario valutare ogni bisogno della persona e non solo quello prettamente legato alla sua patologia.

Non è sicuramente agevole ridisegnare la propria esistenza tenendo in considerazione i sintomi e i danni causati dalla malattia, le limitazioni che questa impone, la necessità di assumere costantemente farmaci e di sottoporsi a periodici controlli clinici. Riuscire a convivere con la malattia e ritrovare un equilibrio in questa nuova dimensione richiede innanzitutto che il/la paziente trovi un curante competente, disponibile, attento sia agli aspetti organici sia ai risvolti sul piano emotivo e capace di considerarli un tutt'uno come in realtà sono. È inoltre fondamentale il supporto da parte dei familiari e amici insieme alla comprensione da parte dei colleghi di lavoro per creare una rete di sostegno che accompagni il paziente sin dall'esordio della malattia.

In questo percorso l'apporto fornito dall'Associazione **Lega Italiana Sclerosi Sistemica Onlus** può risultare molto utile come strumento di informazione, di condivisione e di accompagnamento. L'attività dell'Associazione è volta a riportare al centro le persone affette da questa malattia sistemica scarsamente conosciuta anche attraverso la realizzazione, per loro e con loro, di progetti fruibili e condivisi a livello nazionale.

INDICE

PREMESSA **PAG. 03**

INTRODUZIONE **PAG. 07**

1. LA SFERA INTIMA **PAG. 11**

- › Counselling per la pianificazione familiare
- › Sessualità e vita di relazione
- › Contraccezione: quando e come

2. LA GRAVIDANZA **PAG. 27**

- › Problemi della gravidanza
- › Prima, durante e dopo la gravidanza: i farmaci

3. IL NEONATO **PAG. 39**

- › Peculiarità e possibili complicanze
- › Puerperio e allattamento

**4. LE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE
IN DONNE IN ETÀ RIPRODUTTIVA** **PAG. 45**

- › Come proteggere la fertilità, le strategie: quando
- › Fecondazione assistita: quando

5. I PROBLEMI DELLA MENOPAUSA **PAG. 57**

- › Quale terapia possibile

**6. LE NEOPLASIE FEMMINILI
E LA LORO PREVENZIONE** **PAG. 63**

- › Fattori di rischio, educazione allo screening

CONCLUSIONI **PAG. 68**



INTRODUZIONE



Perché un “Quaderno ROSA della Sclerosi Sistemica”? Perché questa malattia colpisce prevalentemente le donne e si vorrebbe assicurare a queste pazienti il massimo di “normalità femminile” compatibile con il loro stato.

Le donne si ammalano di Sclerosi Sistemica (SSc) prevalentemente in età perimenopausale. Tuttavia tra i pazienti giovani, con età compresa tra 15 e i 50 anni, la prevalenza del sesso femminile (di 15 a 1 rispetto al sesso maschile) è estremamente più elevata di quella riscontrata per la malattia in generale (3 a 1). Un dato che si va a scontrare con il desiderio di queste giovani donne di avere una soddisfacente vita di relazione e una serena vita familiare. Qui potrebbero nascere i primi problemi: recenti dati della letteratura dimostrano che la percentuale di pazienti di Sclerosi Sistemica (SSc) che hanno figli è inferiore a quella che si rileva in pazienti con Artrite Reumatoide (AR), un'altra patologia cronica invalidante con prevalenza maggiore nel sesso femminile¹.

La riflessione che ne consegue è:

- le donne con Sclerosi Sistemica sono sufficientemente informate?
- c'è da parte degli specialisti di riferimento la volontà di esplorare questo aspetto intimo e di favorire, nell'ambito del possibile, lo sviluppo di questi progetti tanto importanti per la vita?

L'informazione infatti è necessaria sia per programmare una famiglia, sia per utilizzare un'adeguata contraccezione nei periodi di acuzie della malattia, sia nei periodi in cui le terapie in atto non consentono la gravidanza o semplicemente nei periodi in cui la coppia non desidera avere figli. E l'informazione è necessaria anche per una serena valutazione dei potenziali rischi cui la gravidanza potrebbe esporre la paziente a seconda del particolare profilo della malattia.

¹ Lidar M., Langevitz P. *Pregnancy issues in scleroderma*. Autoimmunity Reviews 11 (2012) A515–A519).



INTRODUZIONE

Essere madre è un ruolo da non negare alle pazienti di Sclerosi Sistemica ma certamente va analizzato, non solo per le trasformazioni fisiche correlate alla gravidanza, ma anche in relazione all'impegno richiesto per accudire e crescere i figli. Una madre infatti nell'immaginario collettivo è perfetta: sa farsi carico di tutto e provvede a tutto. In questo senso, le donne con limitazioni all'apparato muscoloscheletrico potrebbero avere la necessità di farsi aiutare e pertanto vivere questa situazione con senso di colpa e frustrazione².

Diventa quindi indispensabile mettere anche questo problema sul tavolo, parlarne con serenità alla coppia per far capire alle pazienti quanto vasto e articolato sia il compito di allevare i figli. Il rapporto che una madre costruisce con loro non è certo limitato alla fisicità, ma tocca tasti più profondi e duraturi. E le pazienti di Sclerosi Sistemica, con il loro vissuto fatto di sofferenza e accettazione, acquisiscono la capacità e la forza d'animo per costruire un vero rapporto coi loro figli, anche se dal punto di vista pratico potrebbero aver bisogno di aiuto.

Inoltre con le nostre pazienti è bene affrontare anche i problemi delle patologie del sesso femminile in generale. Infatti, avere la Sclerosi Sistemica e prendere numerosi farmaci per molti anni non libera purtroppo dalla necessità, per esempio, di fare prevenzione per i tumori dell'utero e della mammella.

La compartecipazione di vari specialisti nella gestione delle pazienti è un punto chiave per poter superare i problemi legati a tematiche così vaste che vanno dalla gravidanza alla contraccezione, dalla fecondazione assistita ai problemi del neonato, dall'effetto dei farmaci ai problemi correlati alla menopausa, il tutto visto attraverso gli occhi delle donne affette da Sclerosi Sistemica.

Negli anni abbiamo infatti compreso che l'approccio a queste malattie non a caso chiamate **"sistemiche"** deve essere pluridisciplinare. La paziente che si rivolge a uno specialista deve essere certa di poter contare non soltanto su quel

² Poole JL, Willer K, Mandelson C, Sanders M, skipper B. *Perceived Parenting Ability and Systemic Sclerosis*. Musculoskelet. Care 9 (2011) 32-40.



INTRODUZIONE

medico, ma su una "rete" che egli, in quanto esperto di Sclerosi Sistemica, ha saputo costruire e rafforzare nel tempo.

L'impegno è quello di coinvolgere colleghi di altre branche specialistiche nella gestione quotidiana delle pazienti, costruendo quella che viene chiamata una **"assistenza integrata"**. Questa permette alla donna che soffre di Sclerosi Sistemica di poter contare, quando ne ha bisogno, sull'assistenza di un ginecologo, un pediatra, uno psicologo: professionisti che conoscono la malattia dal loro punto di vista e sono pronti a dare il loro contributo in condivisione con tutti i componenti della "rete". Anche se detto in questo modo sembra soltanto un'idea poco percorribile, il solo fatto che questo "Quaderno" sia stato realizzato con la collaborazione di specialisti di branche tanto diverse, disposti a condividere opinioni, consigli e soprattutto informazioni necessarie alle pazienti, dimostra che l'"assistenza integrata" attorno alle pazienti di Sclerosi Sistemica esiste e le può accompagnare a quella "normalità femminile" promessa dal **"Quaderno ROSA della Sclerosi Sistemica"**.

Il **"Quaderno ROSA della Sclerosi Sistemica"** serve proprio a questo, a ricordare alle pazienti che sono donne e che, pur nella consapevolezza della loro situazione particolare, possono e in un certo senso hanno il diritto di vivere le esperienze comuni a tutte le altre donne.

Avere assistito e, in piccola parte, contribuito alla realizzazione di questo progetto è stato uno stimolo importante per la nostra crescita professionale oltre che una grande soddisfazione per la entusiastica collaborazione di tanti Colleghi.

Prof.ssa Angela Tincani e Dott.ssa Laura Andreoli

Affiliazione:
Reumatologia e Immunologia Clinica,
Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali,
Università degli Studi e Spedali Civili di Brescia.



LA SFERA INTIMA



COUNSELLING PER LA PIANIFICAZIONE FAMILIARE

La Sclerosi Sistemica è una malattia cronica del tessuto connettivo a eziologia sconosciuta che determina fibrosi cutanea e di numerosi organi interni, quali il polmone, il tratto gastro-intestinale, il cuore e i reni. Nella patogenesi della malattia interviene la disfunzione vascolare, la flogosi mediata dalle cellule del sistema mononucleare e la fibrosi.

L'effetto composito di questi cambiamenti, unito all'azione delle terapie impiegate per il trattamento delle manifestazioni della malattia, ha un impatto importante sul concepimento, sulla gravidanza e sul parto. La malattia cronica, sia per la limitazione funzionale sia per la frequente coesistenza di disturbi dell'umore, ha un significativo impatto sulla capacità di affrontare una sfida importante come la funzione genitoriale.

Nella Sclerosi Sistemica è stata segnalata una maggior frequenza di infertilità che precede la diagnosi di malattia di diversi anni. È stato riportato che nelle donne sclerodermiche la frequenza di aborto spontaneo prima dell'esordio di malattia è raddoppiata rispetto alla popolazione generale e l'infertilità è triplicata. In contrasto al ridotto tasso di fertilità prima dell'esordio di malattia, la fertilità nella malattia conclamata risulta simile a quella delle donne sane.

La Sclerosi Sistemica ha un effetto importante su alcune componenti essenziali per una vita sessualmente attiva, quali la compromissione dell'estetica (contratture in flessione, restringimento della rima orale, discromie cutanee, ulcere), la secchezza vaginale e la dispareunia, che affliggono il 37% delle pazienti.

In alcune pazienti è necessario utilizzare terapie immunosoppressive che possono avere un effetto sulla capacità di concepire, pertanto è necessario affrontare il problema della preservazione della fertilità. Questo può avvenire mettendo a riposo le ovaie durante il periodo di trattamento, o proponendo alternative quali la crioconservazione degli ovociti.



LA SFERA INTIMA

Pur non essendovi dati sulla sicurezza della contraccezione orale nella Sclerosi Sistemica, studi in altre patologie autoimmuni hanno dimostrato che questa terapia può essere utilizzata senza particolari rischi. In caso di positività degli anticorpi anti-fosfolipidi, reperto non infrequente nella Sclerosi Sistemica, tale trattamento è tuttavia controindicato e devono essere proposte alla paziente valide alternative.

Mentre prima degli anni '90 l'esito di gravidanza era spesso infausto, con un'elevata mortalità materna e infantile, oggi sappiamo che nella Sclerosi Sistemica è possibile affrontare una gravidanza con serenità. Gli studi più recenti, infatti, riportano una mortalità materna e/o fetale trascurabile (1-5%) e un rischio di circa il 10% di parto prematuro.

Un'altra complicazione relativamente frequente è il ritardo di crescita intrauterina, dovuto alle anomalie vascolari tipiche della malattia che compromettono il flusso placentare. I soggetti con Sclerosi Sistemica Diffusa (dcSSc) generalmente hanno più spesso complicazioni e una frequenza più elevata di parto pre-termine rispetto alla Sclerosi Sistemica Limitata (lcSSc).

È fondamentale un'adeguata pianificazione della gravidanza in un momento in cui la malattia appare controllata per consentire di ridurre al minimo la terapia, mantenendo solo i trattamenti strettamente necessari ed escludendo tutti i farmaci potenzialmente dannosi per lo sviluppo dell'embrione.

Nei soggetti affetti da Sclerosi Sistemica Diffusa, poiché le complicazioni cardiopolmonari tendono a insorgere precocemente, sarebbe opportuno rimandare il concepimento fino alla stabilizzazione della malattia.

Questo atteggiamento è tassativo nei soggetti con indici prognostici negativi, quali una rapida progressione dell'impegno cutaneo, l'incremento degli indici di flogosi, il precoce interessamento polmonare o cardiaco. In soggetti con aborti ricorrenti è necessario eseguire il dosaggio degli anticorpi anti-fosfolipidi, visto

LA SFERA INTIMA



che la positività di questi anticorpi è molto frequente nella Sclerosi Sistemica. Il profilo autoanticorpale dovrebbe includere, oltre agli anticorpi anti Scl-70 e ACA, anche gli ENA, con particolare riferimento agli anticorpi anti Ro-SSA e la-SSB.

Globalmente la gravidanza non sembra avere un rilevante effetto sull'impegno d'organo o sulla sopravvivenza. La malattia mostra un decorso stabile in circa il 60% delle gravidanze, nel 20% dei casi peggiora e nel 20% dei casi migliora.

L'utero gravido può determinare un peggioramento del reflusso gastro-esofageo, inoltre può causare incremento della dispnea in soggetti con interessamento cardio-polmonare. Si deve tener presente che nelle pazienti potrebbe essere presente una sindrome restrittiva in assenza di segni di interstiziopatia attiva. La riduzione dei volumi polmonari potrebbe essere riconducibile a una fibrosi polmonare o a un interessamento della parete toracica. Pertanto è indicato eseguire una spirometria nel primo trimestre, da ripetere nelle fasi finali della gravidanza. Il fenomeno di Raynaud, al contrario, tende a migliorare per la vasodilatazione legata alla gravidanza.

Una complicanza temibile durante la gestazione è la crisi renale sclerodermica. Anche se non ci sono dati che dimostrano che la gravidanza in sé incrementi il rischio di crisi renale sclerodermica, il 5-10% dei soggetti con Sclerosi Sistemica Diffusa può presentare questa complicanza, che si può manifestare durante la gravidanza o nel puerperio. Nel caso che questa temibile complicanza si presenti durante il secondo e terzo trimestre di gestazione, la diagnosi differenziale con l'eclampsia può essere molto difficile e in alcuni casi impone il cesareo urgente. La prognosi materna in questi casi è molto severa. La prognosi del neonato dipende da vari fattori, compreso il grado di prematurità.

Nei soggetti affetti da Sclerosi Sistemica Diffusa a rapida progressione, la gravidanza andrebbe posticipata a uno stadio di malattia più stabilizzato o in alcuni casi addirittura sconsigliata.



LA SFERA INTIMA

Un'altra importante controindicazione alla gravidanza è la presenza di ipertensione polmonare, in quanto le alterazioni emodinamiche correlate alla gestazione ne possono determinare un rapido deterioramento che può mettere a grave rischio la salute materna e fetale. Inoltre i farmaci comunemente in uso per il controllo dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP), quali gli antagonisti dell'endotelina, sono potenzialmente teratogeni e controindicati in gravidanza.

Nei soggetti con anticorpi anti-fosfolipidi si deve praticare una profilassi con eparina a basso peso molecolare e/o antiaggreganti piastrinici in accordo alle linee guida. Nei soggetti con anticorpi anti Ro-SSA e La-SSB (riportati con una frequenza rispettivamente del 12-37% e 4% nella Sclerosi Sistemica) devono essere eseguiti ecocardiogrammi fetali ed ecografia ostetrica ogni 1-2 settimane a decorrere dalla 16ª settimana di gestazione, per il rischio di incorrere in un blocco cardiaco completo nel feto.

La gestazione in corso di Sclerosi Sistemica è considerata a rischio elevato, in analogia con altre malattie croniche sistemiche, quali il diabete o altre malattie autoimmuni. Per questo motivo la paziente deve sottoporsi a controlli molto ravvicinati ed essere seguita da un team multidisciplinare con esperienza nell'affrontare questo tipo di problematiche.

Non ci sono dati riguardo al tipo di parto da preferire nei soggetti con Sclerosi Sistemica. La decisione dipende da una valutazione del team multidisciplinare che gestisce la paziente. Se non è presente sofferenza fetale, la paziente non presenta un significativo impegno viscerale e il range di movimento articolare a livello coxo-femorale è soddisfacente, il parto vaginale dovrebbe essere la scelta ottimale.

Nelle pazienti con un ridotto range di movimento articolare o un rilevante impegno d'organo, dovrebbe essere preso in considerazione il parto cesareo. In questo caso l'anestesista dovrà valutare attentamente l'impegno d'organo,

LA SFERA INTIMA



con particolare riferimento all'interessamento cardiopolmonare e alla funzione renale, ma anche ai rischi anestesiológicos connessi alla difficoltà di intubazione di queste pazienti (microstomia) e al rischio di polmonite da aspirazione legato all'interessamento esofageo.

L'immediato periodo post-partum è un momento molto delicato. La madre ha subito un forte stress con il parto e inizia la relazione con il nuovo nato. In questo momento si verifica un brusco declino degli ormoni che hanno mantenuto la gravidanza, che può portare repentini cambiamenti di umore anche in condizioni fisiologiche normali. In soggetti sani predisposti possono comparire sentimenti di smarrimento e di sfiducia che, in alcuni casi, sconfinano in un vero e proprio "baby blue".

Nella Sclerosi Sistemica la situazione è complicata dalla presenza di una malattia cronica, che spesso porta con sé una limitazione fisica ma anche la presenza di disturbi psichiatrici misconosciuti. La famiglia deve sostenere la madre in questo periodo molto delicato, consentendole dei momenti di riposo e vigilando su eventuali segni di disagio fisico o psicologico.

Spesso la puerpera richiede di poter allattare il figlio anche se sta assumendo delle terapie farmacologiche. È molto importante valutare il tipo di terapie assunte, il passaggio nel latte materno, il rapporto rischio/beneficio dell'allattamento. Infatti, l'allattamento al seno comporta un notevole impegno da parte della madre che, nel caso dell'allattamento artificiale, può essere delegato ad altri familiari.

Nel consigliare la scelta più indicata dovranno essere presi in considerazione vari fattori fra i quali il tipo di malattia, l'impegno di organo, la severità, le terapie assunte. Alcuni trattamenti, la maggior parte degli immunosoppressori ad esempio, passano nel latte materno e quindi controindicano l'allattamento, poiché non vi sono dati a lungo termine sulla sicurezza nel bambino.

L'interesse sullo sviluppo a breve e a lungo termine di bambini nati da madri



LA SFERA INTIMA

affette da malattie autoimmuni è aumentato con l'incremento del numero di pazienti che portano a termine una gravidanza con un buon esito, anche se al momento non vi sono dati specifici.

Fatta eccezione per una forte associazione tra disturbi dello spettro autistico e alcune malattie autoimmuni sistemiche quali il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), l'Artrite Reumatoide (AR), il Morbo Celiaco e il Diabete-Tipo 1, non vi sono ad oggi evidenze che lo sviluppo intellettuale dei bambini nati da madri con malattie autoimmuni sia inferiore a quello di bambini nati da madri sane. È stato segnalato tuttavia un aumento di incidenza di disturbi specifici dell'apprendimento, quali la dislessia. Non è ancora chiaro se queste alterazioni siano legate alla malattia autoimmune in sé o allo stress emotivo correlato alla patologia cronica.

Nella maggior parte dei casi le pazienti possono affrontare con serenità una gravidanza. Tuttavia è molto importante che questa avvenga in una fase in cui l'attività di malattia è stabilizzata. Al fine di ridurre al minimo i rischi per la salute materna e fetale è auspicabile che la gravidanza sia programmata e pianificata con il medico di riferimento, in modo da individuare il tipo di follow-up più adeguato e di modificare la terapia domiciliare sospendendo farmaci potenzialmente pericolosi e, se necessario, introducendo farmaci che possano aiutare a limitare i rischi di complicanze (per esempio antiaggreganti e/o anticoagulanti).

La gravidanza nelle pazienti affette da Sclerosi Sistemica rimane comunque una gravidanza a rischio superiore rispetto alla popolazione generale e pertanto dovrebbe essere gestita in ambulatori specializzati e da team multidisciplinari.

LA SFERA INTIMA

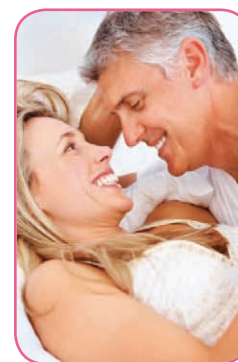


SESSUALITÀ E VITA DI RELAZIONE

La Sclerosi Sistemica, o Sclerodermia, molto spesso ha un impatto negativo sulla sessualità e sulla vita sessuale dei pazienti, siano essi donne o uomini.

In uno studio condotto da Impens e altri illustri Autori nel 2009¹, si è evidenziato che la percentuale di inattività sessuale tra i pazienti affetti da Sclerosi Sistemica è del 40,6%. Questa percentuale così alta può essere spiegata non solo da una compromissione emotiva ma anche da sintomi fisici riconducibili ad alterazioni organiche indotte dalla malattia.

Ritenendo di essere poco attraenti a causa di alterazioni cutanee indotte dalla malattia, i pazienti sono condizionati nella loro spontaneità comportamentale e questa condizione frena il loro istinto a mostrare interesse e disponibilità sessuale nei confronti di un/a possibile partner. Ciò è confermato dai dati delle poche ricerche disponibili, che individuano nelle modifiche dell'aspetto fisico correlate all'ispessimento della cute del volto e delle mani - le più visibili e socialmente rilevanti - la principale causa di compromissione delle relazioni interpersonali.



L'interessamento articolare, il dolore, la debolezza muscolare e la difficoltà di esecuzione di movimenti appropriati sono frequentemente associati a diminuiti livelli di attività sessuale, di desiderio, di eccitazione e di soddisfazione. Anche il fenomeno di Raynaud e la presenza di ulcere digitali influenzano negativamente la possibilità di partecipare totalmente e con piacere all'atto sessuale, anche in ragione della giustificabile preoccupazione per il possibile disagio del/la partner.

¹ Impens et al., *Sexual activity and functioning in female scleroderma patients*, Clinical and Experimental Rheumatology 2009



LA SFERA INTIMA

Inoltre in molti pazienti la malattia provoca una significativa compromissione cardiocircolatoria e respiratoria che sul piano clinico si manifesta con tosse, dispnea, affanno, tachicardia e ridotta resistenza agli sforzi; tali sintomi possono anch'essi interferire con lo svolgimento di una regolare attività sessuale, limitandola o impedendola del tutto.

Negli uomini è stata ampiamente documentata una disfunzione erettile la cui causa è da ricondurre essenzialmente alla vasculopatia sclerodermica e alla fibrosi dei corpi cavernosi, anche se non devono essere trascurati né sottovalutati fattori neurologici e psicologici. La disfunzione erettile è una manifestazione clinica poco considerata che può rappresentare il primo segno della malattia.



Nelle donne invece sono state segnalate numerose condizioni, talvolta associate, in grado di compromettere la vita sessuale; tra queste l'ispessimento cutaneo nell'area circostante l'ingresso vaginale, la secchezza vaginale, la vaginite atrofica con dolore durante il rapporto sessuale (dispareunia), la difficile penetrazione vaginale (vaginismo), i cambiamenti della cute dei seni e il prolasso degli organi pelvici. Questi sintomi possono presentarsi con diversi gradi di severità e sono principalmente causati dalla perdita di elasticità dei tessuti che si verifica in corso di Sclerosi Sistemica.

La fisioterapia riabilitativa del pavimento pelvico, che è una struttura costituita da muscoli e tessuto connettivo che chiude il bacino inferiormente, può risultare utile. Per quel che concerne la libido, va segnalato che sia gli uomini sia le donne denunciano una diminuzione della stessa. Eventuali fattori farmacologici

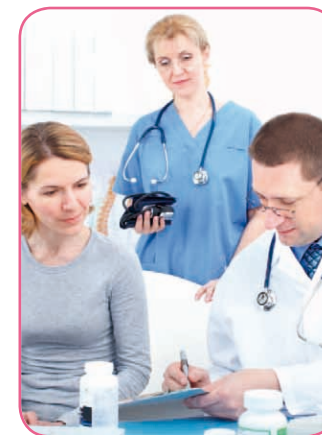
LA SFERA INTIMA



determinanti o concorrenti devono essere considerati per essere, ove possibile, rimossi.

Tutti i segni e sintomi citati privano i pazienti della soddisfazione sessuale e fanno sì che il/la partner diventi in qualche misura riluttante a intraprendere un'attività erotica per paura di provocare fastidio o dolore alla persona malata. A questo proposito può essere utile la ricerca di posizioni meglio compatibili con lo stato clinico e il ricorso a mezzi di stimolo sessuale che non risultino impegnativi. L'equilibrio che regola il desiderio e il rapporto sessuale può peraltro essere turbato dall'ansia, dalla depressione e dalla perdita dell'autostima molto spesso associate alle malattie croniche; in tali circostanze uno specifico intervento farmacologico o psicologico può essere di sicura utilità.

Sulla base di quanto riportato nella letteratura scientifica internazionale, si rileva come le disfunzioni sessuali dei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica rappresentino un argomento poco studiato rispetto alle disfunzioni sessuali in corso di altre malattie croniche. È dunque necessaria una maggior attenzione da parte dei medici e di tutti gli operatori sanitari che sono dedicati alla cura dei pazienti per una maggiore comprensione dei problemi e per cercare di risolverli almeno parzialmente.



Semplici interventi terapeutici come l'invito all'uso di lubrificanti vaginali o il suggerimento di determinate posizioni sessuali possono minimizzare le disfunzioni muscolari e perineali. Inoltre, l'uso di farmaci vasodilatatori può essere suggerito nei casi di fenomeno di Raynaud d'organo, anche se sono necessari ulteriori studi su questo tipo di intervento terapeutico.



LA SFERA INTIMA

Infine, la corretta gestione delle problematiche sessuali non può prescindere dalla serena e franca discussione con il/la partner delle difficoltà generate dalla malattia. I due protagonisti dell'esperienza sessuale devono infatti ricercare insieme, senza ipocrite inibizioni o ingiustificate riserve mentali, le strategie e i mezzi idonei a superare gli ostacoli; a tal proposito, un eventuale sostegno sessuologico può essere utile e deve essere preso in seria considerazione. Per affrontare e superare le problematiche sessuali collegate alla malattia è necessario stabilire e consolidare un forte rapporto di intimità con il/la partner, magari anche con un iniziale aiuto di uno psicoterapeuta, tenendo presente che il concetto di intimità va ben oltre il concetto di sessualità e implica confidenza, fiducia, franchezza e apertura mentale.

CONTRACCZIONE: QUANDO E COME

Ogni coppia dovrebbe avere il diritto di decidere consapevolmente se e quando avere un figlio. Nelle pazienti affette da malattie infiammatorie croniche come la Sclerosi Sistemica la pianificazione familiare si rende inoltre necessaria in caso vengano utilizzati farmaci potenzialmente dannosi per il bambino o quando siano presenti complicanze che rendono la gravidanza pericolosa per la salute della donna.

Con il termine “contracccezione” si indica l'insieme dei metodi utilizzabili per evitare l'instaurarsi di una gravidanza. La percentuale di efficacia di ciascun metodo contraccettivo può essere espressa dal numero di gravidanze insorte durante il primo anno di utilizzo: quanto più bassa è la percentuale tanto più affidabile è il metodo in questione. Naturalmente nel valutare l'efficacia di ogni metodo vanno considerati anche i possibili errori di utilizzo. (Tab. 1)



LA SFERA INTIMA

TABELLA 1
VALUTAZIONE DI EFFICACIA DI METODO

METODO ENTRO UN ANNO	% DI GRAVIDANZE	
	Efficacia* reale	Efficacia* teorica (utilizzo ottimale)
NESSUN METODO	85	85
METODI NATURALI		
Coito interrotto	27	4
Periodo Fertile	25	1-9
METODI ORMONALI		
Pillola Combinata	8	0.3
Pillola progestinica	8	0.3
Cerotto	8	0.3
Anello vaginale	8	0.3
METODI DI BARRIERA		
Preservativo	15	2
Preservativo femminile	21	5
Diaframma	16	6
Spirale	0.8	0.6
Spirale a rilascio ormonale	0.1	0.1

* n° di gravidanze indesiderate su 100 coppie durante il primo anno di utilizzo

La scelta del contraccettivo va fatta dalla donna o dalla coppia in collaborazione con il personale sanitario (ginecologo, ostetrico e reumatologo), sulla base delle proprie necessità e delle possibili controindicazioni.

I metodi qui illustrati sono tutti reversibili: alla sospensione cessa l'effetto contraccettivo. Esiste anche un metodo non reversibile, cioè la sterilizzazione chirurgica (maschile o femminile) che determina l'impossibilità definitiva di avere figli, di cui non parleremo in quanto proposta solo in casi selezionati.





LA SFERA INTIMA

METODI NATURALI DI CONTRACCEZIONE

Sono metodi che non prevedono l'utilizzo di farmaci o mezzi meccanici. Non proteggono dalle malattie a trasmissione sessuale.

Coito Interrotto: è un metodo contraccettivo che prevede che l'uomo ritiri il pene dalla vagina subito prima dell'eiaculazione.

- Molti fattori rendono poco affidabile il metodo (scorretta esecuzione, presenza di spermatozoi nel liquido che fuoriesce prima dell'eiaculazione, ripetuti rapporti, ecc)

Metodi basati sull'individuazione del periodo fertile: si basano sul riconoscimento del periodo fertile della donna, ovvero di quei giorni (all'incirca 6 al mese) in cui è possibile che a un rapporto completo segua una gravidanza. Questo periodo è riconoscibile attraverso segni soggettivi (aspetto e consistenza del muco cervicale, modificazioni del collo dell'utero e della tensione mammaria) e misurazioni (temperatura corporea, durata del ciclo mestruale). Esistono anche degli strumenti computerizzati che integrano i dati del ciclo mestruale e il dosaggio di due ormoni sulle urine del mattino.

- Per evitare una gravidanza sarà necessario astenersi dai rapporti sessuali durante il periodo individuato come fertile. Bisogna considerare che in alcuni periodi della vita come vicino al menarca (prima mestruazione) o alla menopausa, nel periodo dell'allattamento, in caso di cicli irregolari o di assunzione di farmaci (antidepressivi, benzodiazepine, alcuni antibiotici e anti-infiammatori) la corretta applicazione di questi metodi diventa più difficile. L'efficacia ottimale si discosta quindi molto dall'efficacia reale, motivo per cui questi metodi vengono generalmente sconsigliati a pazienti che devono assolutamente evitare una gravidanza.



LA SFERA INTIMA

METODI ORMONALI

Prevedono l'assunzione di ormoni (estrogeni-progesterone) secondo varie modalità: in compresse (la cosiddetta pillola, di cui sono disponibili varie formulazioni), sotto forma di cerotto (Evra®) o tramite un anello (Nuvaring®) da inserire in vagina. Esistono anche una pillola (Cerazette®) e un bastoncino (Nexplanon®, che il medico inserisce sottocute e va sostituito ogni tre anni) contenenti solo progesterone.

- Nonostante sia stato ipotizzato il ruolo migliorativo degli estrogeni nei confronti del fenomeno di Raynaud, in letteratura vi sono alcune segnalazioni di peggioramento del quadro durante l'assunzione di contraccettivi orali, risoltisi dopo la sospensione. Se durante l'utilizzo di qualsiasi contraccettivo ormonale viene notato un peggioramento del fenomeno di Raynaud è quindi prudente sospendere la terapia e utilizzare un metodo contraccettivo diverso.
- L'associazione estro-progestinica è controindicata in pazienti con fattori di rischio cardiovascolari (positività per anticorpi antifosfolipidi/LAC, vasculopatie periferiche, pregresso infarto o ictus, ipertensione arteriosa mal controllata, ipertensione arteriosa polmonare), a cui può eventualmente essere proposta la pillola con solo progesterone. Nei rari casi in cui la Sclerosi Sistemica determini un malassorbimento intestinale andranno evitati i contraccettivi in compresse per il rischio che non vengano assorbiti.

Alcuni farmaci possono interagire con i metodi ormonali, ad esempio:

- Bosentan (Tracleer®): riduce l'efficacia dei contraccettivi ormonali (anche della contraccezione di emergenza, la cosiddetta "pillola del giorno dopo", che nell'eventualità andrà somministrata a dosaggio più elevato).
- CiclosporinaA: i contraccettivi ormonali possono aumentarne la concentrazione e quindi la tossicità.
- Warfarin: all'inizio della terapia con contraccettivi ormonali si possono avere delle variazioni dell'INR, che andrà quindi controllato più spesso.



LA SFERA INTIMA

Se si sta assumendo un qualsiasi farmaco, è importante parlarne comunque con il medico di riferimento, in modo da valutare le possibili interazioni e la necessità di utilizzare eventualmente un altro metodo contraccettivo.

METODI DI BARRIERA

Prevedono l'utilizzo di mezzi meccanici che impediscono che il liquido seminale entri in contatto con la vagina.

Preservativo (profilattico): è una guaina solitamente in lattice da infilare sul pene in erezione prima della penetrazione e da sfilare solo alla fine del rapporto sessuale in modo che il liquido seminale non venga a contatto con la vagina.

- Nelle donne sclerodermiche spesso è presente il problema della secchezza vaginale, in questi casi è giusto ricordare che se si utilizza il preservativo maschile i lubrificanti devono essere a base di acqua (quelli oleosi ne favoriscono la rottura). Esiste anche il preservativo femminile, ma è più difficile da reperire, più costoso e un po' più complicato da usare correttamente (quindi meno sicuro). Entrambi se usati correttamente proteggono anche dalle malattie sessualmente trasmissibili.

Il **diaframma** è una cupola da inserire in vagina insieme a una crema spermicida prima del rapporto sessuale e da rimuovere 6 ore dopo il rapporto.

- Ha gli stessi svantaggi del preservativo femminile e, a differenza di questo, non protegge dalle malattie sessualmente trasmissibili.

DISPOSITIVO INTRAUTERINO (SPIRALE)

È una struttura a forma di T che viene inserita dal medico nella cavità uterina (e sostituita mediamente dopo 5 anni) che impedisce la gravidanza rilasciando piccole quantità di rame/argento oppure di progestinico (Mirena®).

LA SFERA INTIMA



- Può essere controindicata in caso di terapia immunosoppressiva cronica per il rischio di infezione a carico dell'utero. In pazienti con ipertensione polmonare può essere controindicata per il rischio di un'alterazione dei battiti o della pressione durante l'inserimento (con il rischio di collasso).

Chiaramente non esiste il contraccettivo ideale per tutte le donne. Ogni metodo può essere più o meno adatto a una persona in una determinata fase della vita. Discutete con il personale sanitario è indispensabile per effettuare la scelta corretta, in base alle proprie esigenze.





LA GRAVIDANZA



PROBLEMI DELLA GRAVIDANZA

La Sclerosi Sistemica è una malattia con una netta prevalenza per il sesso femminile che tipicamente esordisce verso la fine dell'età fertile. È tuttavia possibile che essa venga diagnosticata in donne giovani nel pieno della loro vita riproduttiva. Se inoltre consideriamo che oggi, a causa di motivazioni personali, molte donne rimandano per vari anni la maternità, dobbiamo aspettarci che un numero crescente di pazienti con Sclerosi Sistemica possa trovarsi nelle condizioni di pianificare una gravidanza.

Per queste pazienti la stretta collaborazione del reumatologo e del ginecologo inizia nella fase in cui la paziente esprime il desiderio di avere un figlio. Per molti anni la Sclerosi Sistemica è stata considerata una controindicazione a una gravidanza, in quanto i pochi casi verificatisi avevano portato a gravi conseguenze sia per la madre sia per il feto. Purtroppo questo ha comportato che in passato gli stessi medici raccomandassero alle pazienti di evitare una gravidanza o consigliassero di abortire qualora questa si fosse già instaurata.

Fortunatamente nell'arco degli anni l'esperienza clinica si è allargata e oggi la maggior parte dei medici concorda sul fatto che una donna con Sclerosi Sistemica possa condurre una gravidanza con successo, se questa è adeguatamente pianificata, strettamente monitorata e accuratamente trattata.

Queste conclusioni sono supportate da una recente ricerca italiana, svolta in 25 ospedali, che ha coinvolto 99 donne affette. Grazie alla loro preziosa collaborazione e al lavoro di numerosi esperti (reumatologi, internisti, ginecologi, neonatologi) è stato possibile analizzare il decorso di 109 gravidanze avvenute negli ultimi dieci anni in donne con precedente diagnosi di Sclerosi Sistemica e seguite da un team multidisciplinare presso un centro specializzato in malattie autoimmuni sistemiche e gravidanza.



LA GRAVIDANZA

Due erano gli obiettivi di questo studio: da una parte capire quale impatto avesse la malattia sulla gravidanza, per rispondere alla domanda “Il fatto di essere malata comporta dei rischi per il decorso della mia gravidanza e per la salute del mio bambino?”. Dall'altra, per contro, analizzare l'impatto della gravidanza sulla malattia, rispondendo alla domanda “Il fatto di affrontare una gravidanza può causare un peggioramento della mia malattia?”



Alla **prima domanda** è stato possibile rispondere confrontando le gravidanze avvenute nelle pazienti affette con quelle verificatesi nella popolazione ostetrica generale. Rispetto a quest'ultima, nelle donne con Sclerosi Sistemica è stata osservata con maggior frequenza (25% anziché 12%) la possibilità di un parto prematuro (ovvero prima della 37° settimana di gestazione) e di un rallentamento della crescita fetale (6% anziché 1%).

Nella maggior parte dei casi l'anticipazione del parto è stata indotta dai ginecologi che hanno deciso di eseguire un taglio cesareo o di indurre un parto vaginale per salvaguardare la salute della mamma o del bambino. Cercando di capire le ragioni di questa tendenza ad anticipare il parto, è emerso che l'uso di cortisonici (che possono indurre una rottura precoce delle membrane) e il rallentamento di crescita intrauterina (che può portare ad anticipare la data del parto) possono rappresentare dei fattori di rischio significativi nelle pazienti.

Al contrario, l'assunzione di acido folico è risultata protettiva (anche se quest'ultimo riscontro necessita di ulteriori approfondimenti). Il fatto di avere la Sclerosi Sistemica non è risultato associato a un aumentato rischio di aborti, di malformazioni fetali, né di disturbi ipertensivi.



LA GRAVIDANZA

Il gruppo di gravide comprendeva inoltre 2 donne che si erano sottoposte a tecniche di procreazione medicalmente assistita. In entrambi i casi la stimolazione ovarica e il successivo decorso della gravidanza sono stati privi di complicanze. Si segnala che, salvo rare eccezioni, le donne studiate in questo lavoro non presentavano un interessamento d'organo significativo (pregressa crisi renale, coinvolgimento cardiopolmonare o gastrointestinale importante), dal momento che questo rappresenta generalmente un motivo per sconsigliare alle pazienti con Sclerosi Sistemica di affrontare una gravidanza.

Per quanto riguarda la **seconda domanda**, analizzando le cartelle cliniche delle pazienti è stato possibile osservare come, nella maggior parte dei casi, la malattia sia rimasta stabile durante la gravidanza e nell'anno successivo alla stessa. Tuttavia lo stato di gravidanza può essere responsabile di alcune variazioni cliniche di cui è bene essere consapevoli.

Il fenomeno di Raynaud e le ulcere digitali sono spesso migliorate nel 2° e 3° trimestre come conseguenza degli adattamenti fisiologici del sistema vascolare (dilatazione dei vasi, aumento dell'attività cardiaca).

Un peggioramento dei sintomi gastroesofagei (reflusso di acido, bruciore di stomaco) e respiratori (mancanza di fiato) si è talora verificato temporaneamente a causa della compressione esercitata dall'utero in accrescimento e degli adattamenti ormonali dell'organismo materno. Tale sintomatologia è regredita allo stato precedente a seguito del parto.

Infine è necessario sottolineare che si sono osservati dei casi di peggioramento del coinvolgimento degli organi interni, anche se l'incidenza è da considerarsi rara (4 casi su 109 gravidanze). Tutti questi casi si sono verificati entro il primo anno dopo il parto. Nella maggior parte dei casi (3 su 4) si trattava di pazienti con un esordio di malattia piuttosto recente (meno di 3 anni). Soltanto in un caso era presente un coinvolgimento importante degli organi interni antecedente alla gravidanza.



LA GRAVIDANZA



In conclusione, questo studio ha confermato che, sebbene abbiano un maggior rischio di un parto anticipato o di un rallentamento della crescita fetale, le pazienti con Sclerosi Sistemica possono affrontare con successo una gravidanza. Seppur rara, una progressione della malattia durante o subito dopo la gravidanza è possibile. Per questi motivi è estremamente importante che la gravidanza

sia pianificata e seguita in un centro con esperienza nella gestione delle pazienti con malattie autoimmuni, che disponga di un'équipe multidisciplinare specializzata.

L'acido folico dovrebbe essere raccomandato sin dalla fase preconcezionale e l'opportunità di una gravidanza dovrebbe essere considerata con estrema cautela nelle pazienti con interessamento d'organo importante o in quelle con malattia di recente insorgenza.

Alcuni aspetti legati alla relazione tra la gravidanza e la Sclerosi Sistemica restano da chiarire:

- l'acido folico è davvero protettivo nei confronti della prematurità?
- la prematurità ha delle conseguenze significative sullo sviluppo dei bambini?
- qual è il rischio effettivo di avere un peggioramento di malattia per una donna che decide di affrontare una gravidanza?

A queste domande si propone di rispondere un nuovo studio internazionale che, grazie alla disponibilità di circa 500 donne seguite in svariati Paesi e delle équipe che le seguiranno, potrebbe aiutare a comprendere meglio i legami che ancora restano oscuri tra Sclerosi Sistemica e gravidanza.



LA GRAVIDANZA

PRIMA, DURANTE E DOPO LA GRAVIDANZA: I FARMACI

Come già analizzato, per lungo tempo la Sclerosi Sistemica ha rappresentato una controindicazione assoluta alla gravidanza. Attualmente molte donne affette da tale patologia riescono in realtà a portare avanti la gravidanza con un'alta probabilità di successo, soprattutto quando essa è programmata di concerto con il reumatologo, monitorata strettamente dal punto di vista ostetrico e seguita con attenzione dal punto di vista terapeutico.

Esistono studi, includenti un gran numero di pazienti, che hanno dimostrato che la gravidanza di per se stessa non altera significativamente il decorso della malattia. In termini globali, queste indagini hanno consentito di evidenziare che la malattia resta stabile durante la gravidanza in quasi il 90% dei casi e solo in una piccola percentuale si può osservare un miglioramento o un peggioramento di malattia.

Se si considerano invece le manifestazioni specifiche della malattia, a parte una sostanziale stabilità della fibrosi cutanea e delle alterazioni cardiorespiratorie, talora si può osservare un miglioramento del fenomeno di Raynaud, ma un peggioramento delle artralgie e del reflusso gastro-esofageo.

Andando a valutare invece l'influenza della malattia sclerodermica sulla gravidanza, si ritiene che alcune delle complicanze più rilevanti della Sclerosi Sistemica possano compromettere la gravidanza. Le donne con un rapido interessamento cutaneo diffuso possono andare incontro a disordini ipertensivi, incluse pre-eclampsia e crisi renale sclerodermica. Un'altra complicanza di rilievo è l'ipertensione polmonare che comporta un alto rischio sulla prognosi materna durante la gravidanza.

In considerazione di tali possibili conseguenze, le pazienti con interessamento d'organo più grave (es. cardiomiopatia, pneumopatia restrittiva grave, ipertensione polmonare, malassorbimento, insufficienza renale) dovrebbero essere scoraggiate dall'intraprendere una gravidanza.



LA GRAVIDANZA

In genere, quindi, le pazienti con elevata attività di malattia, in particolare con malattia diffusa e rapidamente progressiva, dovrebbero aspettare una stabilizzazione della malattia prima di intraprendere una gravidanza.

La tabella 1 di seguito sintetizza gli aspetti clinici fondamentali da valutare prima di un eventuale concepimento.

TABELLA 1
VALUTAZIONE CLINICA DELLA PAZIENTE CON SCLEROSI SISTEMICA
PRIMA DI UN EVENTUALE CONCEPIMENTO*

Organo	Coinvolgimento nella Sclerosi Sistemica	Metodo di valutazione	Raccomandazione
Polmoni	Ipertensione polmonare interstiziale	Ecocardiografia e, se indicato, cateterismo del cuore destro	Se grave, evitare la gravidanza; ammessa con cautela nei casi più lievi
	Malattia polmonare interstiziale	Prove di funzionalità polmonare e capacità di diffusione dell'ossido di carbonio; se indicata, TAC ad alta risoluzione	Se grave, evitare la gravidanza; ammessa con cautela nei casi più lievi
Cuore	Scompenso cardiaco	Ecocardiografia	Se grave, evitare la gravidanza; ammessa con cautela nei casi più lievi
	Blocchi di conduzione	ECG	
Rene	Crisi renale	Creatinina sierica, evidenza di anemia emolitica microangiopatica, pressione arteriosa, proteinuria	Evitare la gravidanza e trattare in modo aggressivo con ACE-inibitori. Riconsiderarla dopo risoluzione
Pelle	Coinvolgimento diffuso vs limitato	Score cutaneo modificato di Rodnan	Considerare di ritardare la gravidanza se coinvolgimento rapidamente progressivo e/o diffuso
Esofago	Reflusso gastro-esofageo	Sintomi clinici, gastroscopia nei casi di anemia ferrocarenziale refrattaria	Ottimizzare la terapia antiacida
Dita	Ulcere	Caratteristiche cliniche	Marker prognostico negativo e quindi valutare attentamente la gravidanza, benché le ulcere tendano a migliorare con la gravidanza

* Modificato da Lidar M & Langevitz P: Pregnancy issues in scleroderma. Autoimmunity Rev. 2012;11:515-9



LA GRAVIDANZA

La fertilità, fatta eccezione per le pazienti trattate con Ciclofosfamide, non sembra essere influenzata dalla malattia in confronto a soggetti sani. Tuttavia vi è qualche evidenza dimostrante che, prima dell'esordio della malattia, le donne affette da Sclerosi Sistemica possono presentare un rischio di infertilità tre volte superiore rispetto a donne di controllo.



Nelle donne affette da Sclerosi Sistemica l'esito della gravidanza è variabile. In grandi studi retrospettivi non è stato riscontrato un generale incremento del tasso di abortività, fatta eccezione per le donne con una Sclerosi Sistemica Diffusa di lunga durata. È stato invece riscontrato in vari studi un aumento del tasso di nascite pre-termine e di neonati a basso peso a termine.

Il trattamento della Sclerosi Sistemica è complesso, individualizzato alle specifiche manifestazioni di malattia e prevede l'utilizzo di diverse categorie di farmaci. Sebbene non esistano al momento attuale farmaci in grado di modificare il processo alla base dell'evoluzione della malattia, le terapie disponibili permettono di controllarne le principali complicanze.



LA GRAVIDANZA

Prima di intraprendere la gravidanza, è fondamentale stabilizzare la malattia, in modo da ridurre al minimo il rischio di complicanze materno-fetali legate alla tossicità dei farmaci utilizzati per il trattamento delle forme attive. Per tali motivi la terapia deve essere individualizzata in accordo alla necessità sia di controllare la malattia materna che di garantire la sicurezza per il feto. Prima di pianificare una gravidanza, di fatto, alcuni dei farmaci utilizzati nel trattamento della Sclerosi Sistemica devono essere sospesi in relazione al rischio di potenziali anomalie fetali, mentre altri farmaci possono essere proseguiti fino al momento del concepimento.



Dai dati presenti in letteratura emerge una relativa sicurezza nell'utilizzo dei corticosteroidi a basse dosi e degli anti-infiammatori non steroidei; questi ultimi, che hanno comunque un uso limitato in questa malattia, devono essere sospesi circa 6-8 settimane prima del parto.

È ben noto che in corso di gravidanza le donne possono avvertire l'insorgenza o il peggioramento di una sintomatologia dispeptica (digestione difficile) che può giovare, ad esempio, di terapie con inibitori di pompa protonica che possono essere assunti senza temere alcun rischio per il feto.

Per quanto riguarda i farmaci che vengono solitamente impiegati per il trattamento dell'ipertensione polmonare, delle ulcere digitali e del fenomeno di Raynaud, l'uso di Iloprost nel corso della gravidanza è controindicato a causa dell'osservazione di anomalie a carico delle falangi (diminuita crescita o fusione di



LA GRAVIDANZA



singoli elementi) in alcuni feti, probabilmente imputabile a modificazioni emodinamiche della circolazione feto-placentare. Sono inoltre disponibili pochissimi dati sull'uso degli antagonisti dell'Endotelina-1 in gravidanza, che pertanto devono essere sospesi almeno 3 mesi prima del concepimento.

Anche i calcio-antagonisti sono controindicati in relazione a dimostrati effetti teratogeni nell'animale e all'assenza di studi adeguati nell'uomo.

Una ben temuta complicanza della Sclerosi Sistemica è rappresentata dalla crisi renale sclerodermica, caratterizzata da ipertensione maligna e insufficienza renale e gravata, in assenza di trattamento, da un alto tasso di mortalità. I farmaci cosiddetti salvavita sono gli ACE-inibitori, tanto importanti quanto pericolosi per il nascituro, specialmente se assunti durante il terzo trimestre di gravidanza, in quanto associati a un rischio significativo di sviluppare anomalie fetali (morte fetale, ipoplasia polmonare, atresia renale).

Pertanto il ricorso a questa terapia va discusso con la paziente, riservandolo solo ai casi in cui il beneficio derivante dalla cura viene considerato superiore al rischio fetale. A questo riguardo, è bene precisare che un unico episodio di crisi renale non rappresenta una controindicazione assoluta al concepimento, ma è consigliabile che la malattia sia in una fase di stabilità e che siano trascorsi alcuni anni dall'evento patologico.

In relazione all'uso degli immunosoppressori in gravidanza, l'azatioprina è un farmaco che può avere indicazione solo se i vantaggi forniti dall'effetto del farmaco superano i potenziali rischi di anomalie fetali descritte in letteratura. Attenzione decisamente diversa va posta nei confronti di methotrexate, ciclofosfamide e micofenolato mofetile, per i quali è chiaramente documentato un elevato rischio



LA GRAVIDANZA

teratogeno e per i quali pertanto esiste controindicazione assoluta all'assunzione durante la gestazione: devono quindi essere sospesi secondo precise tempistiche prima del concepimento.



Il latte materno senza ogni dubbio è il nutrimento ideale nei primi sei mesi di vita del bambino e pertanto l'allattamento al seno andrebbe sempre raccomandato. Tuttavia alcuni farmaci assunti dalla madre possono passare nel latte ed è pertanto indispensabile definire il profilo di sicurezza di ciascuna terapia. Alcuni farmaci possono essere assunti senza rischio di tossicità (anti-infiammatori non steroidei ad azione breve come l'ibuprofene, corticosteroidi a

basse dosi, eparina, ACE-inibitori solo a breve durata d'azione, tipo captopril ed enapril), mentre altri sono sicuramente incompatibili con l'allattamento (ciclosporina, ciclofosfamida, methotrexate, azatioprina).

Mancano dati scientifici certi per le terapie con agenti biotecnologici, per i farmaci per l'ipertensione polmonare o le ulcere digitali (Sildenafil, Bosentan, Iloprost) e i calcio-antagonisti e pertanto se ne sconsiglia l'uso in questa fase del puerperio.

L'opportunità di allattare al seno andrà quindi attentamente valutata in accordo con la necessità di trattamento farmacologico della madre.

Se possibile, deve essere scelta una terapia sicura per il neonato e, in genere, il farmaco deve essere assunto a determinati orari in modo da ridurre al minimo la sua concentrazione nel latte (subito dopo una poppata o prima che il bambino abbia il ciclo di sonno più lungo).



LA GRAVIDANZA

In caso invece di elevata attività di malattia, tale da rendere indispensabile una terapia immunosoppressiva, si deve ricorrere all'utilizzo di latte artificiale, poiché il beneficio della terapia materna è sicuramente maggiore rispetto a ogni altra cosa.



In conclusione, nella maggior parte dei casi è possibile intraprendere l'allattamento materno con relativa sicurezza, sempre sotto la supervisione di un reumatologo in grado di definire l'opzione terapeutica migliore e di un pediatra esperto al fine di valutare l'eventuale comparsa di effetti collaterali nel neonato.



IL NEONATO



PECULIARITÀ E POSSIBILI COMPLICANZE

La gravidanza in donne affette da Sclerosi Sistemica comporta un maggior rischio di parto pretermine rispetto alla popolazione generale. La possibilità di sviluppare complicanze neonatali, intese come problemi che si manifestano nelle prime settimane di vita del bambino, è principalmente correlata al rischio di parto pretermine.

Gli studi epidemiologici hanno dimostrato che:

- circa il 25-29% delle gravidanze in donne affette da Sclerosi Sistemica può avere esito in un parto pretermine (età gestazionale < a 37 settimane);
- circa il 10% può avere esito in prematurità grave (età gestazionale < a 37 settimane);
- e che circa il 5% dei neonati può avere un peso molto basso alla nascita (<1500 g).

Rispetto al neonato a termine, il neonato prematuro è di peso molto basso alla nascita e ha una probabilità più alta di sviluppare complicanze neonatali proprio a causa della sua immaturità. La più frequente di tali complicanze è l'insufficienza respiratoria. Quando l'insufficienza è grave è necessario assistere il neonato con la ventilazione artificiale per periodi più o meno lunghi e comunque fino a quando non sarà in grado di mantenere una respirazione autonoma efficace.

La complicanza neonatale più temibile è l'emorragia cerebrale; questa colpisce più frequentemente i neonati con un peso alla nascita estremamente basso (<1000 g) e, nei casi più gravi, può esitare in difetti dello sviluppo motorio o cognitivo. Anche i neonati con prematurità intermedia (età gestazionale compresa fra le 34 e le 36 settimane), seppure con un rischio minore rispetto ai neonati gravemente prematuri, possono sviluppare alcune complicanze nei primi giorni di vita. Rispetto al neonato fisiologico, infatti, il neonato con prematurità intermedia



IL NEONATO

può avere una certa incapacità a mantenere adeguata la temperatura corporea, a mantenere costante il livello di zuccheri nel sangue e può più facilmente sviluppare un ittero patologico tale da richiedere il trattamento con fototerapia. Per questi motivi, alla nascita, il neonato con prematurità intermedia potrebbe richiedere un periodo transitorio di alcuni giorni di osservazione in ambiente protetto.

In alcuni casi specifici auto-anticorpi presenti nella madre, attraversando la placenta durante la gravidanza e raggiungendo il feto, possono determinare la comparsa di particolari complicanze feto-neonatali.

La presenza di anticorpi anti-Ro/SSA si associa nell'1-2% dei casi alla comparsa in epoca fetale di blocco cardiaco congenito completo.

Quando si manifesta nel neonato, il blocco cardiaco completo è permanente e determina un importante rallentamento della frequenza cardiaca che generalmente richiede l'impianto di un pace-maker già nelle prime settimane di vita.

Altra complicanza dovuta alla trasmissione materna di anticorpi anti-Ro/SSA è la possibile insorgenza di dermatite lupica neonatale, caratterizzata da lesioni cutanee fotosensibili prevalentemente distribuite al volto e al tronco. Le lesioni cutanee spesso regrediscono spontaneamente, contemporaneamente alla perdita degli auto-anticorpi materni che scompaiono nei primi mesi di vita, generalmente senza dover ricorrere a una terapia specifica. La presenza di anticorpi anti-fosfolipidi in un adulto si accompagna frequentemente all'insorgenza di eventi trombotici o, nelle donne in corso di gravidanza, alla comparsa di complicanze quali aborto e parto pretermine. Al contrario, la trasmissione al neonato degli anticorpi anti-fosfolipidi materni non sembra essere correlata a un maggior rischio di trombosi neonatale. Nella nostra esperienza, circa un quarto dei bambini le cui madri avevano una patologia autoimmune caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-fosfolipidi, hanno manifestato disturbi dell'apprendimento in età scolare. I disturbi dell'apprendimento sono disturbi cognitivi che, se riconosciuti e se affrontati con l'adeguato supporto specialistico, generalmente si risolvono; infatti questi bambini di solito hanno un livello di intelligenza normale.



IL NEONATO

La possibilità di intraprendere una gravidanza in una donna con Sclerosi Sistemica deve essere sempre valutata insieme a un medico esperto in questo campo. Uno degli aspetti importanti da valutare è la compatibilità della gravidanza con eventuali farmaci assunti per il trattamento della malattia in quanto alcuni farmaci possono determinare effetti avversi sullo sviluppo del feto e del neonato.

Analogamente, la possibilità di assumere specifici farmaci durante l'allattamento materno deve essere sempre valutata insieme al medico specialista. In quest'ultimo caso è bene ricordare che è possibile adottare specifici accorgimenti tali da rendere possibile l'allattamento materno nella maggior parte dei casi. Infatti, sono pochissimi i farmaci che controindicano in maniera assoluta l'allattamento materno.

Cenni bibliografici

- Steen VD. *Pregnancy in women with systemic sclerosis*. Obstet Gynecol 1999;94(1):15-20.
- Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, et al; IMPRESS Investigators. *Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study*. Arthritis Rheum. 2012;64(6):1970-7.
- Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al. *Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women*. Arthritis Rheum. 2001;44(8):1832-5.
- Tincani A, Rebaoli CB, Frassi M, et al; *Pregnancy Study Group of Italian Society of Rheumatology*. *Pregnancy and autoimmunity: maternal treatment and maternal disease influence on pregnancy outcome*. Autoimmun Rev. 2005;4(7):423-8.
- Mekinian A, Lachassinne E, Nicaise-Roland P, et al. *European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome*. Ann Rheum Dis. 2013;72(2):217-22.
- Nacinovich R, Galli J, Bomba M, et al. *Neuropsychological development of children born to patients with antiphospholipid syndrome*. Arthritis Rheum. 2008;59(3):345-51.
- Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. *Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction*. Arthritis Res Ther. 2006;8(3):209.
- Østensen M, Motta M. *Therapy insight: the use of antirheumatic drugs during nursing*. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007;3(7):400-6.



IL NEONATO

PUERPERIO E ALLATTAMENTO

Il puerperio, inteso come il periodo di sei settimane consecutivo al parto, è un momento molto delicato per la vita di una donna sia dal punto di vista psicologico sia fisico. Subito dopo il parto la quantità di ormoni estrogeni e progesterone presenti nel sangue ritorna rapidamente ai valori precedenti alla gravidanza. Questo periodo espone la donna a un'aumentata incidenza di eventi tromboembolici pertanto in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi è da considerare l'opportunità di profilassi antitrombotica.

L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) promuove l'importanza dell'allattamento materno fino almeno al sesto mese del bambino quale miglior metodo per garantire una sana crescita e un sano sviluppo del neonato, esercitando un'influenza biologica unica sia sulla salute delle madri sia su quella dei bimbi. Pertanto l'allattamento materno deve essere incentivato anche nelle pazienti con Sclerosi Sistemica che non abbiano importanti compromissioni d'organo e/o riattivazioni della malattia e che stiano assumendo una terapia compatibile con l'allattamento stesso.

Nel postparto, soprattutto nei primi 12 mesi, in una bassa percentuale (15% circa delle pazienti) si potrebbe verificare un peggioramento della patologia di base che, in qualche caso, potrebbe coinvolgere il funzionamento di organi interni. Questo rischio è più elevato nelle pazienti con diagnosi di Sclerosi Sistemica recente, cioè insorta entro i tre anni antecedenti la gravidanza. Il fenomeno di Raynaud che tende a migliorare nel terzo trimestre di gravidanza si può rappresentare associato alla ricomparsa delle ulcere digitali.

La terapia farmacologica non deve essere interrotta né la posologia diminuita dopo il parto. Gran parte dei farmaci (calcio antagonisti a basse dosi, steroidi e in particolare prednisone fino a 20 mg/die, idrossiclorochina, eparina a basso peso molecolare e profilassi antiaggregante) possono essere utilizzati



IL NEONATO

durante l'allattamento; particolare attenzione deve essere posta all'utilizzo dei FANS (vanno preferiti quelli ad azione breve come ibuprofene e per periodi di trattamento intermittenti per possibili complicanze neonatali).

Per quanto riguarda l'azatioprina, la ciclosporina e gli ACE-inibitori la controindicazione non è assoluta. Va invece inibito l'allattamento se necessaria terapia con Ciclofosfamide, Metotrexate, Micofenolato, Endoprost, Bosentan.

La tabella 1 riassume le possibilità terapeutiche per gravidanza e allattamento. In conclusione è indispensabile la massima aderenza alla terapia da parte della madre e la valutazione del neonato da parte di un pediatra esperto, va incentivato l'allattamento materno nei casi in cui la donna lo desidera e non sia inibito dalle condizioni cliniche correlate alla patologia di base. Non è controindicata nel periodo dell'allattamento la contraccezione con solo progestinico.

TABELLA 1

Farmaco	Categoria di rischio FDA	Assunzione in gravidanza	Assunzione in allattamento
Prednisone	B	Possibile	Possibile
FANS	B/D	Possibile, da evitare nel terzo trimestre	Possibile
Azatioprina	D	Possibile	Possibile
Ciclosporina	C	Permesso	Possibile
Tacrolimus	C	Possibile	Possibile
Metotrexate	D	Interrompere 3-6 mesi prima del concepimento	Evitare
Ciclofosfamide	D	Interrompere almeno 3 mesi prima del concepimento	Evitare
Micofenolato mofetile	D	Interrompere almeno 6 settimane prima del concepimento	Evitare
Warfarin	D	Interrompere al test di gravidanza positivo (permesso nella seconda parte della gravidanza solo se i benefici superano i rischi)	Possibile, non escreto nel latte
Eparina basso peso molecolare	B	Possibile	Possibile



LE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE IN DONNE IN ETÀ RIPRODUTTIVA



COME PROTEGGERE LA FERTILITÀ, LE STRATEGIE: QUANDO

La Sclerosi Sistemica classicamente viene distinta in due forme, Sclerosi cutanea limitata (lcSSc) e Sclerosi cutanea diffusa (dcSSc), in relazione all'espressività clinica e alla presenza di autoanticorpi specifici, anti centromero e anti Scl70 rispettivamente. Nella maggior parte dei casi sono colpite donne in età fertile, perciò un aspetto molto importante da tenere in considerazione è la fertilità e il desiderio di una eventuale gravidanza.

La Sclerosi Sistemica comporta un aumento della difficoltà di avere una gravidanza e una riduzione della probabilità di portarla a termine. Alcuni autori, considerando il timing di insorgenza della Sclerosi Sistemica e la maggior incidenza nelle donne, hanno ipotizzato che questi problemi di fertilità possano contribuire allo sviluppo della patologia. Il meccanismo secondo cui ciò avviene implicherebbe l'instaurarsi di una condizione patologica cronica dovuta al passaggio di cellule fetali attraverso la placenta nel sangue materno durante la prima gravidanza o l'aborto. Nella seconda gravidanza ci sarebbe l'evoluzione verso la Sclerosi Sistemica.

Le pazienti sclerodermiche hanno il doppio delle probabilità di avere un aborto spontaneo. Inoltre, presentano un rischio tre volte maggiore di avere problemi di infertilità rispetto alle donne che non sono affette da questa patologia. Nello specifico, le pazienti con forma diffusa di malattia hanno un rischio aumentato di avere un aborto spontaneo rispetto a quelle con forma limitata. Tale rischio risulta aumentato anche nelle donne con una lunga storia di malattia.

Nella valutazione clinica delle pazienti gravide, il 30% ha un aumentato rischio di avere un parto pretermine. Questo è maggiore nelle pazienti con forma limitata rispetto a quelle con forma diffusa.

La Sclerosi Sistemica frequentemente risulta associata alla sindrome da anticorpi anti fosfolipidi. In ragione di questa associazione, una storia di aborti ripetuti



LE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE IN DONNE IN ETÀ RIPRODUTTIVA

deve essere indagata con la ricerca di questi anticorpi specifici. Alcuni autori, infatti, hanno dimostrato che gli anticorpi antifosfolipidi sono presenti nel 50% delle pazienti con SSc, in particolare in quelle con ulcere ischemiche digitali. Per questo motivo, la valutazione degli anticorpi è raccomandata in tutte le pazienti che vogliono intraprendere una gravidanza.

Il trattamento della Sclerosi Sistemica si avvale oggi di varie classi di farmaci: Ca-antagonisti, prostanoidi, antagonisti del recettore per l'endotelina, inibitori della 5fosfodiesterasi e agenti alchilanti come la ciclofosfamide. Quest'ultima è quella che ha un maggior impatto negativo sulla sfera della fertilità e viene utilizzata in pazienti che presentano condizioni particolari come ad esempio il coinvolgimento polmonare.

La ciclofosfamide è un farmaco citotossico alchilante che agisce bloccando i meccanismi di riparazione del DNA con conseguente inibizione della replicazione e morte cellulare. Questo farmaco presenta vari effetti tossici, limita la capacità riproduttiva danneggiando i follicoli primordiali ovarici e ostacola la maturazione follicolare con riduzione o scomparsa dei follicoli. Il danno ovarico è di solito cumulativo e irreversibile e viene ritrovato nel 10% delle pazienti dopo terapia.

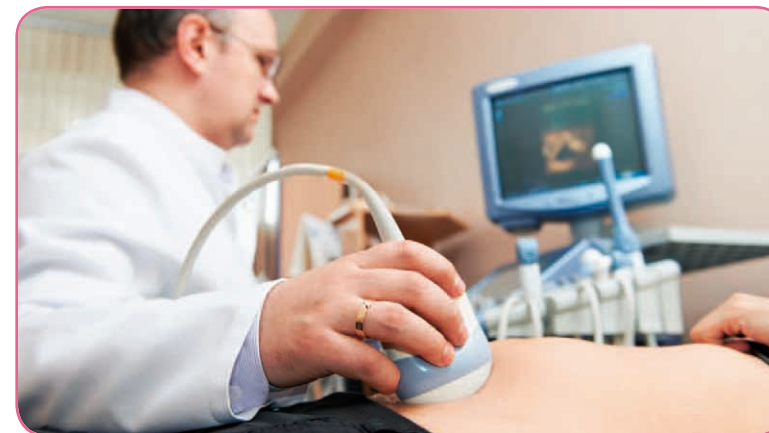
Il susseguirsi degli effetti tossici può determinare lo sviluppo di una condizione denominata *premature ovarian failure* (POF). Questa, che rappresenta un danno irreversibile è una condizione di menopausa precoce e alti livelli di ormone follicolo stimolante (FSH). Lo sviluppo della POF, oltre che dalla dose cumulativa, dipende, dall'età della paziente e dalla durata del trattamento. Il rischio di amenorrea permanente (assenza del ciclo mestruale) sembrerebbe più alto nelle pazienti che assumono ciclofosfamide per via orale rispetto a quelle che si sottopongono all'infusione endovenosa. Le ragazze in età prepubere sono relativamente più protette dall'effetto tossico della ciclofosfamide rispetto alle donne postpubere per via della mancata completa maturazione ovarica.

LE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE IN DONNE IN ETÀ RIPRODUTTIVA



In ragione di tutti i problemi legati all'utilizzo della ciclofosfamide in donne giovani, sarebbe indispensabile mettere in atto tutte le strategie per preservare la possibilità futura di gravidanza.

Lo studio della funzionalità ovarica della paziente rappresenta la diagnostica indispensabile di primo livello. Inoltre dovrebbe essere sempre effettuata l'analisi del ciclo mestruale, dell'ecografia pelvica e del profilo ormonale. Allo stesso modo vanno valutati altri parametri, come lo stadio di Tanner, che valuta lo sviluppo della donna, l'età della prima mestruazione, i livelli di ormoni sessuali, gli ormoni tiroidei e la prolattina. Infine, la paziente dovrebbe sottoporsi a una visita ginecologica completa.



Successivamente in relazione ai risultati ottenuti nei test precedenti, dovrebbero essere eseguiti lo studio della funzionalità ovarica con test statistici (es. valutazione dei livelli sierici di inibina B e degli ormoni anti-Mülleriani) e/o test dinamici (es. test al clomifene, test di riserva ovarica con FSH esogeno). In questa maniera, sarebbe possibile selezionare in relazione alla paziente la tecnica più idonea.



LE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE IN DONNE IN ETÀ RIPRODUTTIVA

Dopo la valutazione del livello di funzionalità ovarica, vengono considerate le varie opzioni terapeutiche per la conservazione della fertilità. **Nelle adolescenti in fase pre-pubere** può essere considerata la conservazione degli ovuli in apposite banche in centri specializzati. Il tessuto ovarico viene prelevato mediante laparoscopia a livello della corticale dell'ovaio e poi conservato in apposite banche specializzate. Una nuova alternativa in questa fascia di età è il trapianto eterotopico, con il quale viene prelevato del tessuto ovarico che, successivamente, viene trapiantato nella parete addominale oppure nell'avambraccio della paziente dove resta fino al termine della terapia.

Nelle donne post-pubere le alternative di solito proposte per la conservazione della fertilità sono due: l'utilizzo degli antagonisti del *growth-hormone-releasing hormone* (GHRH) e la crioconservazione degli ovociti e degli embrioni.

L'utilizzo degli agonisti del *growth-hormone-releasing hormone* (GHRH) è la terapia che ha dato i migliori risultati dal punto di vista della protezione ovarica. I farmaci che più si usano sono: Leuprolide acetato, Goserelin, Nafarelin acetato e Triptorelina. Questi provocano una completa soppressione ovarica con riduzione della maturazione degli ovociti. In particolare, gli agonisti del GHRH riducono l'afflusso di sangue alle ovaie con minima esposizione alla ciclofosfamide. Inoltre, essi aumentano la produzione di molecole protettive delle cellule ovariche.

Per spiegare pienamente il loro meccanismo d'azione, i farmaci impiegano circa 3 settimane per cui sarebbe consigliabile iniziare la loro somministrazione circa un mese prima della Ciclofosfamide. Le donne trattate sviluppano un'amenorrea che regredisce entro 6-10 settimane dopo la sospensione.

La tecnica è consolidata e utilizzata da tempo nelle pazienti oncologiche. I più importanti effetti collaterali di questi farmaci sono legati alle reazioni avverse nel sito di iniezione e alla induzione di un ipoestrogenismo che si manifesta con i classici sintomi del periodo post-menopausale come vampate di calore,

LE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE IN DONNE IN ETÀ RIPRODUTTIVA



secchezza vaginale e occasionali perdite ematiche. Anche gli effetti tossici scompaiono entro 6-10 settimane dopo la sospensione del farmaco. Un'altra possibile complicanza è la riduzione della densità ossea, per cui bisognerebbe sempre associare supplementi di calcio e vitamina D nella terapia di queste pazienti. Per tentare di minimizzare la perdita ossea, gli agonisti del GHRH non dovrebbero essere somministrati per un tempo superiore a sei mesi consecutivi. La crioconservazione degli embrioni è un'altra possibile metodica per la preservazione della fertilità nelle pazienti che utilizzano terapie immunosoppressive in età fertile. Questa è largamente utilizzata nelle pazienti oncologiche. La tecnica consiste nel prelievo di alcuni ovociti immaturi durante un normale ciclo mestruale e nella sua crescita in vitro. Giunti a maturazione, questi vengono inseminati con spermatozoi in maniera da formare un embrione che possa essere crioconservato. Tutto questo determina un ritardo dell'inizio della terapia con ciclofosfamide di almeno 15-30 giorni per via della tempistica delle tecniche e dei tempi del prelievo.

Un'altra possibilità di crioconservazione è quella degli ovociti. Questi possono essere prelevati e conservati in apposite banche per essere in seguito reintrodotti nella donna al termine della terapia immunosoppressiva.

Un nuovo procedimento per la crioconservazione degli ovociti è la vitrificazione. Essa consiste nel prelevare ovociti maturi che vengono immersi in una soluzione acquosa a raffreddamento ultra rapido. La vitrificazione, a differenza della tecnica a lento raffreddamento, ha il vantaggio di aumentare la sopravvivenza degli ovociti e la loro capacità di impianto.

Infine, un'ulteriore opzione per la protezione ovarica nelle pazienti che sono in terapia immunosoppressiva è data dagli antagonisti del GHRH. Si tratta di una nuova tecnica, ancora in corso di sperimentazione, che ha il vantaggio di non indurre una stimolazione ovarica come avviene con gli agonisti del GHRH. Infatti, gli antagonisti del GHRH sopprimono rapidamente i livelli di FSH e LH, mettendo a riposo l'ovaio, con un veloce recupero alla loro sospensione.



LE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE IN DONNE IN ETÀ RIPRODUTTIVA

In conclusione, la riduzione della capacità riproduttiva è molto frequente nelle pazienti con SSc, per problemi legati alla patologia stessa ma anche per i trattamenti volti a cambiare il decorso clinico. La sterilità irreversibile viene osservata solo con la ciclofosfamide, per cui bisognerebbe valutare con attenzione la condizione clinica della paziente in maniera da esporla alla minor dose possibile oppure cercando terapie alternative.

Il reumatologo dovrebbe sempre informare la paziente delle tecniche per la preservazione della fertilità e creare un team multidisciplinare con il collega ginecologo per gestire nel miglior modo possibile la situazione.

FECONDAZIONE ASSISTITA: QUANDO

L'infertilità, intesa come incapacità a ottenere la gravidanza dopo un anno di tentativi, rappresenta oggi una delle più frequenti cause di consulenza ginecologica per le coppie in età riproduttiva.

Se solo si pensa che la difficoltà può interessare più di 1 coppia su 10 e, considerando donne di età superiore ai 35 anni, anche 2 o 3 coppie su 10, ben si comprende l'entità del problema cui si deve far fronte. È inoltre da considerare che, come si può ben immaginare, si tratta di una patologia che riveste un'importanza non solo medica ma anche sociale, per il valore che da sempre la nascita di un figlio riveste.

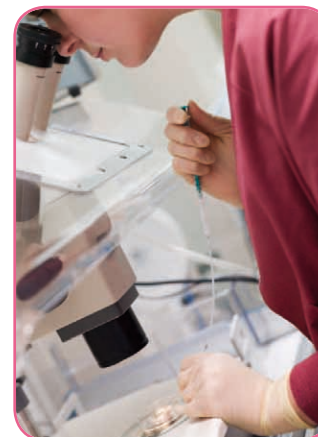
La diversa prevalenza della problematica in relazione all'età fa comprendere l'importanza di questa come fattore determinante, capace di condizionare i suggerimenti diagnostici e terapeutici. È ben noto, infatti, che con il progredire dell'età risulta assai più difficile il raggiungimento della gravidanza e, oltre i 37 anni, si verifica un calo fisiologico riproduttivo dipendente principalmente dalla ridotta fecondabilità degli ovociti.

LE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE IN DONNE IN ETÀ RIPRODUTTIVA



La Sclerosi Sistemica colpisce prevalentemente il sesso femminile in un'età che classicamente si colloca quasi alla fine del periodo riproduttivo o successivamente a esso. Verrebbe quindi da pensare che ben pochi possano essere i problemi di fertilità per la donna affetta da questa malattia.

Al contrario esistono alcune evidenze che mostrano talora la precoce comparsa di difficoltà riproduttive, come aborto spontaneo e infertilità, in pazienti affette dalla patologia nel pieno della vita fertile. Anzi, è stata anche osservata una possibile correlazione tra queste patologie riproduttive e l'insorgenza della Sclerosi Sistemica che verrebbe a manifestarsi subito dopo.



Esistono naturalmente diverse metodiche che, con invasività e risultati differenti, vengono oggi utilizzate per favorire la gravidanza e ognuna di esse presenta indicazioni specifiche in relazione alla diagnosi di infertilità. Occorre tenere presente che, qualunque sia la metodica, esiste una percentuale di successo che, se pur apparentemente bassa, è comunque vicina alla probabilità di gravidanza per ciclo che si riferisce a quella di una coppia giovane e priva di patologia riproduttiva.

Ancor prima di ogni dettaglio clinico, quello che risulta importante sottolineare inizialmente è che occorre eseguire senza indugio, non appena sia riscontrata l'infertilità, gli esami che vengono oggi riconosciuti come indispensabili per una corretta diagnosi: l'esclusione o, ancora peggio, la non perfetta esecuzione di uno o di alcuni di essi non farebbe altro che ritardare la diagnosi di infertilità, contribuendo a innalzare ancora di più l'età della paziente e peggiorando quindi un fattore prognostico di fondamentale importanza per il buon esito del trattamento.



LE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE IN DONNE IN ETÀ RIPRODUTTIVA

Andranno quindi accertate :

- la regolare attività ovarica ovulatoria,
- la pervietà di entrambe le tube,
- l'assenza di patologie uterine,
- le normali caratteristiche del liquido seminale.

Tutte quelle tecniche medico-biologiche che, senza atto sessuale, consentono di ottenere una gravidanza pur in presenza di una patologia che interessi l'apparato riproduttivo maschile e/o femminile vengono generalmente indicate con il termine di fecondazione assistita. Quelle maggiormente utilizzate possono essere suddivise in:

- **tecniche in vivo (I° livello)**, come l'inseminazione intrauterina (IUI), nella quale il posizionamento del seme maschile nella cavità uterina porta ad una fecondazione che avviene fisiologicamente nell'apparato genitale femminile;
- **tecniche in vitro (II° livello)**, come la fecondazione in vitro con "transfer" embrionale (FIVET), con cui un ovocita viene messo a contatto con migliaia di spermatozoi, o l'inseminazione intra-citoplasmatica dello spermatozoo (ICSI), che a differenza della FIVET, prevede la selezione di un solo spermatozoo da iniettare nell'ovocita.

Con queste due tecniche la fecondazione dell'ovocita avviene in laboratorio al di fuori dell'organismo materno e l'embrione così formato viene trasferito nell'utero. Queste metodiche sono, in un certo qual modo, sempre programmate; pratica che ben si adatta alla necessità, per le donne affette da Sclerosi Sistemica, di pianificare i progetti riproduttivi in una fase di quiescenza della malattia, sia per far sì che non si realizzi un peggioramento della patologia sistemica, sia per il buon esito del trattamento e per la conduzione di una gravidanza a più basso

LE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE IN DONNE IN ETÀ RIPRODUTTIVA



rischio materno-neonatale.

Le tecniche in vivo presuppongono quantomeno la pervietà di una tuba e la presenza di un numero sufficiente di spermatozoi che permetta la fecondazione all'interno della tuba, oltre naturalmente a una regolarità della morfologia uterina e della funzionalità ovarica (Fig. 1).

Appare ovvio che, laddove non esistano tali presupposti di normale anatomia e fisiologia, la coppia debba sempre far ricorso alla fecondazione in vitro con "transfer" embrionale (FIVET) o l'inseminazione intra-citoplasmatica dello spermatozoo (ICSI) per avere, indipendentemente dall'età o da altri fattori prognostici, una buona possibilità di gravidanza. In particolare, un percorso per la FIVET deve essere sempre intrapreso in presenza di un'ostruzione tubarica di entrambe le tube o quando il liquido seminale risulti fortemente patologico.

Problema rilevante è poi quello dell'endometriosi, una patologia che nella popolazione di donne infertili raggiunge la prevalenza del 35%, fortemente associata a dolori pelvici e difficoltà riproduttiva. La presenza di endometriosi, ovvero la presenza di tessuto endometriale in sede anomala accertata con la laparoscopia, deve sempre essere considerata come un rischio di minore fertilità e rappresenta una delle principali indicazioni alla fecondazione assistita (Fig. 2).

Inseminazione intrauterina (IUI): indicazioni

- Infertilità inspiegata
- Subfertilità maschile
- Endometriosi I-II stadio
- Disordini ovulatori (dopo fallimento della terapia medica)
- Fattori cervicali/immunologici
- Disfunzioni dell'eiaculazione

Fig. 1: Indicazioni all'inseminazione intrauterina

Fecondazione in vitro (FIVET): indicazioni

- Fattore tubarico
- Fattore maschile severo
- Infertilità inspiegata
- Endometriosi
- Fattori immunologici e cervicali
- Alterazioni ormonali (dopo fallimento della IUI)

Fig. 2: Indicazioni alla fecondazione in vitro



LE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE IN DONNE IN ETÀ RIPRODUTTIVA

È evidente altresì che, anche in assenza di patologie genitali femminili o maschili, l'infertilità possa rappresentare un'indicazione alla IUI dapprima, o alla FIVET successivamente, se i tentativi restano infruttuosi con il trascorrere del tempo. Non esistono comunque motivi specifici, connessi con la Sclerosi Sistemica, che siano di per sé causa di infertilità.

Le tecniche di II° livello, certamente più tecnologiche e invasive, garantiscono una percentuale di successo mediamente molto più elevata rispetto alla IUI (30% contro 10% per tentativo). Come già detto, tuttavia, ciò che più conta nella variabilità del risultato della FIVET è l'età della donna, arrivando anche a un 50% di successo in donne con età inferiore a 30 anni.



Se l'esito del trattamento è condizionato dall'età della paziente, viene da chiedersi quale sia il momento giusto per sottoporsi alla riproduzione assistita in caso di Sclerosi Sistemica. Non si può stabilire con esattezza un limite temporale oltre il quale, perdurando l'infertilità, debba essere proposta la fecondazione assistita.

I principali parametri che comunque devono essere considerati sono l'età avanzata della donna (oltre i 35 anni), la durata dell'infertilità (superiore ai 3 anni) e la presenza di alterazioni patologiche del liquido seminale.

Valgono, in buona sostanza, gli stessi criteri che sono adottati nelle coppie non affette.

LE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE IN DONNE IN ETÀ RIPRODUTTIVA



L'unico aspetto che differenzia l'inizio di una gravidanza spontanea rispetto a una indotta da riproduzione assistita è il diverso assetto ormonale conseguente al trattamento di stimolazione ovarica utilizzato per l'ottenimento di uno sviluppo follicolare multiplo. Ciò non costituisce peraltro un ostacolo alla procedura per le pazienti con Sclerosi Sistemica che potranno sottoporsi a tale trattamento seguendo le consuete indicazioni per tentare di ottenere una gravidanza.



Resta sottinteso comunque che tali procedure in una paziente con Sclerosi Sistemica dovranno essere sempre attentamente analizzate insieme al reumatologo e al ginecologo tenendo in considerazione grado di attività e diffusione della malattia sclerodermica.



I PROBLEMI DELLA MENOPAUSA



QUALE TERAPIA POSSIBILE

La menopausa si definisce come la cessazione permanente delle mestruazioni secondaria alla perdita della attività follicolare ovarica per una durata di almeno 12 mesi. Nella maggior parte delle donne è un evento naturale che si colloca all'età media di 51 anni ed è preceduto da un periodo di transizione definito come climaterio che inizia a un'età media di 47 anni. Gli aspetti ormonali della transizione menopausale comprendono la diminuzione dei livelli degli estrogeni (ormoni prodotti dall'ovaio) e l'aumento dell'ormone Follicolo Stimolante (FSH) prodotto dall'ipofisi.

Un'ampia variabilità di sintomi si associa all'avvento della menopausa: tali disturbi, pur non essendo comuni a tutte le donne, possono presentarsi con intensità tale da influenzare negativamente la qualità di vita della donna anche per un lungo periodo.

I sintomi più comuni sono quelli vasomotori, cioè le vampate di calore e la sudorazione (75% delle donne) e problemi urogenitali quali secchezza e dolore ai rapporti sessuali. Possibili disturbi sono anche la diminuzione del desiderio sessuale, dolori articolari, stanchezza e disturbi del sonno, modificazioni dell'umore come irritabilità, ansia, depressione, modificazioni della memoria. Altre condizioni relative alla salute della donna sono collegate alla menopausa e riguardano malattie croniche quali la malattia cardiovascolare e l'osteoporosi la cui frequenza aumenta dopo l'età della menopausa ed è strettamente collegata alla condizione ormonale.

La menopausa rappresenta un momento di grandi cambiamenti fisici ed ormonali nella donna. Le possibili correlazioni tra ormoni e sistema immunitario sono ancora in gran parte sconosciute ed è quindi ipotizzabile che la menopausa possa influenzare o essere influenzata dalla presenza di una malattia autoimmune, ivi compresa la Sclerosi Sistemica (SSc). Tutte le malattie croniche in genere, e quindi anche la Sclerosi Sistemica, possono avere profondi effetti sui diversi



I PROBLEMI DELLA MENOPAUSA

aspetti della vita quotidiana e anche la funzione sessuale può essere colpita in vario modo.

L'età media di esordio della Sclerosi Sistemica ha generalmente un picco tra la terza e la quinta decade, assai vicino al fisiologico periodo peri-menopausale o post-menopausale. Per quanto riguarda l'inizio della menopausa in corso di Sclerosi Sistemica, esistono studi che parlano di menopausa precoce ma anche altri che non evidenziano alcuna particolare differenza con i soggetti sani, anche se si tratta quasi sempre di casistiche assai limitate.

Altro importante aspetto da ricordare è il ben noto ruolo protettivo che gli estrogeni possiedono nei confronti dell'apparato vascolare in genere durante la vita fertile. Quindi la menopausa va per certi versi considerata come un fattore di rischio aggiuntivo di danno vascolare, soprattutto per le pazienti con Sclerosi Sistemica, malattia nella quale proprio questo tipo di danno è di primaria importanza nel determinismo di numerose delle sue manifestazioni.

Uno studio di autori italiani ha segnalato la possibilità di un'aumentata incidenza di una temibile complicanza della Sclerosi Sistemica, quale l'ipertensione polmonare, nelle pazienti in post-menopausa, ipotizzando il possibile utilizzo di una terapia ormonale sostitutiva in queste pazienti, pur con tutte le perplessità legate al possibile ruolo negativo della terapia con estrogeni nelle malattie autoimmuni in genere. Molto recentemente, in un gruppo di 48 pazienti con Sclerosi Sistemica, una condizione di post-menopausa è stata messa in correlazione con la presenza di disturbi del sonno, con il peggioramento del reflusso gastro-esofageo e della dispnea, anche se tutti questi sintomi possono essere imputabili a diverse altre cause concomitanti.

In questo contesto non va sottovalutato il ruolo delle terapie immunosoppressive, utilizzabili con beneficio nelle pazienti con Sclerosi Sistemica. Esse possono però portare a un'insufficienza ovarica precoce e quindi alla menopausa. Infine

I PROBLEMI DELLA MENOPAUSA



bisogna tener presente che, più in generale, la contemporanea presenza di una malattia autoimmune e della menopausa può amplificare il rischio di comorbidità quali le patologie cardiovascolari e l'osteoporosi. Non è infatti da sottovalutare in queste donne proprio l'aumentato rischio di osteoporosi, patologia comunque associata alla menopausa, anche se i pochi studi disponibili hanno dato risultati non univoci e a volte contrastanti fra loro.

Bisogna anche ricordare che la ridotta massa ossea spesso rilevabile in questi pazienti potrebbe essere in parte dovuta all'uso, anche se limitato, di corticosteroidi, o anche riduzione della massa corporea globale, caratteristica di molte di queste pazienti.

La principale terapia della menopausa è rappresentata dalla terapia ormonale sostitutiva costituita da estrogeni e progestinici per le donne con utero ed estrogeni da soli per le donne che hanno subito l'asportazione chirurgica dell'utero (isterectomia).

La terapia ormonale è efficace nel trattamento dei sintomi neurovegetativi e degli altri sintomi menopausali quali i disturbi del sonno, l'irritabilità, i disturbi della concentrazione; inoltre vengono trattati con successo i sintomi collegati alla distrofia delle mucose genitali quali la secchezza vaginale e il dolore ai rapporti migliorando la vita sessuale; la terapia ormonale riduce anche la frequenza di disturbi urinari quali soprattutto le cistiti recidivanti.

La terapia ormonale assunta per lungo termine riduce il rischio di osteoporosi e le conseguenti fratture del femore e delle vertebre; presumibilmente ha un effetto favorevole, se assunta all'inizio della menopausa, anche sul sistema cardiovascolare e sui rischi di patologie ad esso collegate (infarto del miocardio). Un effetto incerto è indicato sul rischio di eventi cerebrovascolari (ictus) e sul declino cognitivo tipo demenza.



I PROBLEMI DELLA MENOPAUSA

I rischi possibili della terapia ormonale sono relativi soprattutto all'aumento di trombosi venosa e al lieve aumento di tumore della mammella nelle lunghe utilizzatrici; per quanto riguarda altri tumori da ricordare è l'effetto protettivo nei confronti del tumore del colon. Altra notazione importante è l'indicazione quasi assoluta all'uso della terapia sostitutiva in caso di menopausa precoce o insufficienza ovarica prematura.

Alla luce delle consensus specialistiche più recenti la terapia ormonale è consigliata nelle donne sintomatiche nell'immediata postmenopausa, alla dose minore efficace e per il minore periodo possibile. Ove possibile (pazienti isterectomizzate) la terapia con soli estrogeni, appare gravata da meno rischi e in particolare la terapia per via transdermica (cerotti, gel) ha minore impatto sul rischio di trombosi.

Alternative attuali alla terapia ormonale sostitutiva sono trattamenti che affrontano separatamente i differenti problemi (sintomi neurovegetativi, distrofia genito-urinaria, rischio osteoporotico, rischio cardiovascolare). Per i sintomi neurovegetativi sono stati utilizzati con buon successo i farmaci inibitori del re-uptake della serotonina in commercio come antidepressivi; le terapie cosiddette naturali (principalmente prodotti derivati dalla soia) hanno minore efficacia rispetto agli estrogeni; le terapie vaginali a base di estrogeni sono efficaci nel mantenimento del trofismo delle mucose e non sono gravati dai rischi delle somministrazione per via generale.

Relativamente al trattamento delle pazienti affette da osteoporosi le principali alternative terapeutiche comprendono i bifosfonati, gli stimolatori selettivi dei recettori per gli estrogeni, il ranelato di stronzio.

Sono comunque consigliati un corretto stile di vita (attività fisica, esposizione al sole) e un'adeguata alimentazione ricca di calcio o anche, in caso di apporto inadeguato o assorbimento carente, un'integrazione con calcio e vitamina D3.



I PROBLEMI DELLA MENOPAUSA

Per quanto riguarda le perplessità sull'utilizzo di queste terapie nelle pazienti con Sclerosi Sistemica, l'orientamento attuale è piuttosto tranquillizzante. Laddove la malattia sia ben controllata dalla terapia farmacologica e non sia presente un grave danno funzionale di particolari organi o apparati, quali il fegato, il rene o il sangue, le terapie per i disturbi della menopausa possono essere somministrate. Le raccomandazioni rimangono quelle stabilite per tutte le donne.

Cenni bibliografici

- Avis NE, McKinlay SM: *The Massachusetts Women's Health Study: an epidemiologic investigation of the menopause*. J. Am. Med. Womens Assoc. 1995; 50(2): 45-49
- Avis N, Brockwell S, Colvin A: *A universal menopausal syndrome?* Am. J. Med. 2005;118, 37-46
- The North American Menopause Society. *Position Statement. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society*. Menopause. 2010;17:242-255.
- *The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society*. North American Menopause Society. Menopause 2012 Mar; 19 (3):257-71
- *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et Al. Osteoporosis Int 2013; 24:23-57
- Beretta L et al. *Hormone replacement therapy may prevent the development of isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis*. Scand J Rheumatol 2006; 35: 468-471.
- Bhaduria S et al. *Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis*. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 580-587.
- Czirjak L et al. *Clinical findings in 61 patients with progressive systemic sclerosis*. Acta Derm Venereol 1989; 69: 533-538.
- LaMontagna G et al. *Osteopenia in systemic sclerosis: evidence of a participating role of earlier menopause*. Clin Rheumatol 1991; 10: 18-22.
- Loucks J et al. *Osteoporosis in scleroderma*. Semin Arthritis Rheum 2005; 34: 678-682.
- Sammaritano LS: *Menopause in patients with autoimmune diseases*. Autoimmunity Rev 2012; 11: 430-436.
- Sariyildiz MA et al. *Sleep quality in patients with systemic sclerosis: relationship between the clinical variables, depressive symptoms, functional status and the quality of life*. Rheumatology Int 2013; Epub ahead of print.
- Scorza R et al. *Post-menopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis*. Ann N Y Acad Sci 2002; 966: 238-246.
- Serup J et al. *Age at menopause of female with systemic sclerosis*. Acta Derm Venereol 1983; 63: 71-73.



LE NEOPLASIE FEMMINILI E LA LORO PREVENZIONE



FATTORI DI RISCHIO: EDUCAZIONE ALLO SCREENING

Le neoplasie della sfera femminile, cioè i tumori che colpiscono mammelle, utero ed ovaio, rappresentano una causa rilevante di morbidità e di mortalità (ovvero sono malattie frequenti, con un tasso di mortalità elevato). In particolare nel sesso femminile il tumore della mammella è la neoplasia di più frequente riscontro e quella per la quale si muore di più. Per quanto attiene ai rapporti fra Sclerosi Sistemica e neoplasie, una recente revisione della letteratura sull'incidenza dei tumori in tale malattia¹ ha fatto emergere che, rispetto alla popolazione generale, sono più frequenti quelli a carico del polmone come pure le neoplasie in ambito ematologico; il tumore della mammella ha invece la stessa incidenza nelle donne affette da Sclerosi Sistemica rispetto al resto della popolazione. Non vi sono invece dati sufficienti per stabilire se le altre neoplasie femminili (cioè quelle a carico di utero e ovaio) colpiscano con la stessa frequenza donne affette da Sclerosi Sistemica e donne sane. In presenza di una malattia multi sistemica come la Sclerosi Sistemica è necessario non dimenticare l'espletamento delle indagini di screening proposte all'intera popolazione al fine di una diagnosi precoce di neoplasia o di lesione precancerosa.

In Italia il Ministero della Salute suggerisce, sulla base delle indicazioni fornite dalla Commissione Oncologica Nazionale:

- l'esecuzione della cervico-vaginale o Pap test ogni 3 anni a tutte le donne di età compresa fra 25 e 64 anni;
- la mammografia a cadenza biennale alle donne nella fascia d'età compresa fra 50 e 69 anni, anche se è possibile che vi sia un beneficio nell'estensione dell'offerta anche alle donne già a partire da 45 anni e proseguendo poi fino a 74 anni.

¹ Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G et al. *Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies* Rheumatology 2013; 52:143-154



LE NEOPLASIE FEMMINILI E LA LORO PREVENZIONE

Si tratta di indicazioni di massima, talora riviste e modificate su base regionale, che poi andranno calate nella realtà del singolo caso, in rapporto alla storia familiare e personale e sulla base dei riscontri ottenuti; come noto, in presenza di determinati fattori di rischio potrà essere opportuno abbreviare l'intervallo di tempo fra un controllo e l'altro, come pure in rapporto all'esito delle indagini di screening potrà emergere la necessità di eseguire esami aggiuntivi.

Si ricorda inoltre che, oltre a mammografia e Pap test, da alcuni anni è stata avviata una campagna per la prevenzione dei tumori del colon-retto, che prevede per tutti i soggetti – sia maschi che femmine - di età superiore a 50 anni e fino a 70/74 anni l'esecuzione della ricerca del sangue occulto fecale ogni due anni, unitamente all'esecuzione di rettosigmoidostomia una sola volta nella fascia d'età compresa fra i 58 e i 60 anni.

Il fondamento di tali programmi di screening si basa sulla possibilità di identificare neoplasie in fase asintomatica o lesioni precancerose e sull'evidenza che l'anticipazione diagnostica si traduce in una prognosi migliore: vale a dire che la diagnosi tempestiva, in fase iniziale di malattia, comporta un miglioramento della sopravvivenza.

L'adozione su vasta scala di tali procedure di screening ha comportato la riduzione della mortalità sia per quanto attiene al tumore della mammella sia per quanto attiene al tumore della cervice uterina, come è stato osservato nel nostro paese a partire dagli anni '90. Inoltre, l'individuazione di una neoplasia mammaria in fase iniziale, quando la lesione è di piccole dimensioni, comporta una strategia terapeutica che non prevede il ricorso a interventi chirurgici

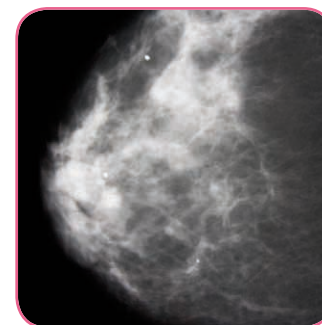


LE NEOPLASIE FEMMINILI E LA LORO PREVENZIONE



invasivi e demolitivi. Un intervento di quadrantectomia (asportazione di un solo quadrante della mammella) rispetto a un intervento di mastectomia (asportazione di tutta la mammella) ha un minor impatto negativo sul piano emotivo, sulla vita di coppia e sull'immagine di sé.

Quest'ultimo punto può essere di particolare importanza in una malattia come la Sclerosi Sistemica che comporta frequentemente modificazioni del viso e/o delle mani, parti del corpo che hanno un ruolo di rilievo nella vita sociale e familiare. Le pazienti affette da Sclerosi Sistemica devono essere adeguatamente motivate a effettuare tali indagini di screening.



È emerso da una ricerca condotta a Montreal (Canada) che i pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES), un'altra malattia in ambito autoimmune a carattere sistemico, si sottopongono ai programmi di screening per l'individuazione precoce dei tumori della mammella, della cervice uterina e del colon-retto con minor frequenza rispetto alla popolazione sana. Le ragioni non sono del tutto chiare, ma potrebbero risiedere nella "stanchezza" dei pazienti nei confronti dell'espletamento di esami in ambito medico, considerato che già si devono sottoporre di frequente a indagini in rapporto alla loro malattia. In particolare è stata osservata una minor aderenza all'esecuzione periodica del Pap test fra le pazienti affette da LES di razza diversa da quella bianca, con basso livello educativo e con uno score elevato per quanto attiene ai danni causati dalla malattia².

² Bernatsky SR, Cooper GS, Mill C et al. *Cancer screening in patients with systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol 2006; 33:45-49



LE NEOPLASIE FEMMINILI E LA LORO PREVENZIONE



In letteratura non sono raccolti dati in merito alla frequenza con cui le pazienti affette da Sclerosi Sistemica eseguono le indagini di screening per la diagnosi precoce delle neoplasie femminili; è possibile che, dovendo sottoporsi annualmente a indagini per il monitoraggio o la diagnosi precoce di coinvolgimento polmonare e/o cardiaco, e dovendo eventualmente espletare ulteriori esami in caso di impegno del tratto gastrointestinale o del rene o in rapporto a malattie concomitanti, si “dimentichino” di rispondere positivamente alla cartolina di invito ad effettuare mammografia e Pap test.

Le pazienti affette da Sclerosi Sistemica dovrebbero sottoporsi a tali indagini con la stessa frequenza della popolazione generale; un'eccezione può essere rappresentata da una storia positiva per utilizzo di immunosoppressori. Secondo il Collegio Americano degli Ostetrici e dei Ginecologi, il Pap test va eseguito con frequenza annuale, indipendentemente dall'età; in tal caso l'assunzione di immunosoppressori, cui talora si ricorre per il controllo dell'attività di malattia, potrebbe infatti rappresentare un fattore di rischio aggiuntivo.

LE NEOPLASIE FEMMINILI E LA LORO PREVENZIONE



Lo stile di vita può influire moltissimo sull'insorgenza delle neoplasie e sulla loro prognosi; sono molti i fattori di rischio che possiamo modificare e su cui possiamo intervenire: evitare il fumo, limitare il consumo di alcool, grassi, carni rosse, sale, cibi elaborati e bevande zuccherine, privilegiare l'assunzione di frutta, verdura, cereali e legumi, potenziare l'attività fisica e controllare il peso sono tutti comportamenti da promuovere e perseguire nella quotidianità al fine di ridurre il rischio di tumori.



Un invito quindi a tutte le pazienti affette da Sclerosi Sistemica a espletare con regolarità le indagini di screening per i tumori della sfera femminile e ad adottare uno stile di vita sano e corretto; e un invito sia ai medici specialisti sia ai medici di famiglia a fornire adeguate informazioni e a promuovere le strategie di prevenzione, motivando le pazienti in questo percorso.

CONCLUSIONI

La Sclerosi Sistemica, al pari di altre patologie autoimmuni sistemiche, ha due caratteristiche importanti:

- **il fatto di essere sistemica** e, quindi, di non risparmiare potenzialmente organi e apparati; richiede pertanto un approccio specialistico in cui multidisciplinarietà, integrazione, discussione e condivisione, collaborazione e umiltà professionale possono giocare un ruolo vincente;
- **il fatto di essere una malattia “al femminile”**, visto che interessa molte più donne che uomini, con la conseguente necessità di specifiche conoscenze per il trattamento a 360 gradi della paziente, della donna.

Il “Quaderno ROSA della Sclerosi Sistemica” va in questa direzione ed è molto utile, non solo per le pazienti ma anche per i medici.

Il taglio che l'Associazione e gli Autori hanno voluto dare al Quaderno, infatti, punta a facilitare l'approccio a una serie di questioni che riguardano la vita pratica di tutti i giorni, ma anche a rispondere compiutamente a domande importanti e più complesse quali ad esempio: “Come devo trattare questa paziente?”, “Posso eseguire questa procedura?”, “Quando è meglio pensare ad una gravidanza?”, “Quali farmaci posso assumere senza rischi per me e per il nascituro?”

Tutti i contributi al “Quaderno ROSA della Sclerosi Sistemica”, sono stati offerti da scienziati leader nel proprio settore, cosa che dà un valore aggiunto al risultato finale.

Ciascun capitolo mostra un'ampia gamma di prassi accettabili con una scelta o una combinazione di opzioni utili sia per il medico sia per la paziente. È una guida pratica che indirizza anche nella gestione di quelle difficili situazioni che si incontrano nella vita e nell'esperienza quotidiana e che spesso derivano non solo da problematiche puramente sanitarie, ma anche da vincoli di tempo, da possibili difficoltà delle strutture sanitarie di riferimento, da problematiche economiche di sistema, locali o personali, dalla *compliance* della paziente, spesso provata da una patologia impegnativa.

CONCLUSIONI

Molte scelte e comportamenti che riguardano la sfera privata (sessuale, affettiva, emotiva), così come i necessari passaggi di screening e di prevenzione prettamente femminili (per il tumore dell'utero o della mammella) possono essere fonte di disagio e di incertezza per le donne che soffrono di Sclerosi Sistemica. È importante che ciascuna possa affrontarle con la giusta consapevolezza, che si tratti della propria vita sessuale, della scelta di avere o meno una gravidanza, di affrontare la questione della fertilità o quella della menopausa, di scegliere i tempi e i modi giusti per effettuare gli esami di controllo e prevenzione.

Per questo l'approccio aperto e multidisciplinare da parte dei medici è fondamentale: la presa in carico spetterà a un team che, integrata l'esperienza personale, locale e internazionale, non dimentichi che ogni paziente è uno specifico che va seguito anche e soprattutto in considerazione della sua individualità.

Il “Quaderno ROSA della Sclerosi Sistemica”, mette a disposizione del lettore – e soprattutto delle lettrici – le informazioni, i percorsi di screening e un appropriato *counselling*. Tenere conto di questi contenuti, integrare le conoscenze, parlarsi molto tra medico e paziente, tra pazienti, tra medici, sono tutte condizioni che possono farci vedere con maggiore ottimismo le prospettive e farci affermare con ragione che nulla, nella sfera sessuale, riproduttiva e intima, può essere precluso alla donna con Sclerosi Sistemica.

AUTORI

PER LA STESURA DEI TESTI SI RINGRAZIANO

INTRODUZIONE

- **Prof.ssa Angela Tincani**
U. O. Reumatologia e Immunologia Clinica Spedali Civili di Brescia
Cattedra di Reumatologia Dip. di Scienze Cliniche e Sperimentali
Università degli Studi di Brescia
- **Dott.ssa Laura Andreoli**
Specialista in Reumatologia Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali
Università degli Studi di Brescia
Mail Segreteria Unità Operativa: reumatologia.immunologia@spedalicivili.brescia.it

LA SFERA INTIMA

Counselling per la pianificazione familiare

- **Dott.ssa Alessandra Della Rossa**
Dirigente medico ospedaliero, A.O.U.P., U.O. Reumatologia
Ospedale di Santa Chiara, Pisa
a.dellarossa@ao-pisa.toscana.it
- **Prof.ssa Marta Mosca**
Professore associato in Reumatologia,
U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Ospedale di Santa Chiara, Pisa
marta.mosca@med.unipi.it

Sessualità e vita di relazione

- **Prof. Giovanni Minisola**
Direttore Divisione, Day-Hospital e Ambulatori di Reumatologia
Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo", Roma
- **Dott.ssa Annamaria Iuliano**
U.O.C. di Reumatologia, Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo", Roma
aiuliano@scamilloforlanini.rm.it

Contraccezione: quando e come

- **Dott.ssa Sarah Giacuzzo**
U.O.C. di Reumatologia Dipartimento di Scienze Mediche
Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna, Ferrara

LA GRAVIDANZA

Problemi della gravidanza

- **Prof. Andrea Lojcono**
Cattedra di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Brescia
I Divisione di Ostetricia e Ginecologia, Spedali Civili di Brescia

AUTORI

- **Dott.ssa Mara Taraborelli**
U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia
Università degli Studi di Brescia, Università degli Studi di Pavia
Mail Segreteria Unità Operativa: reumatologia.immunologia@spedalicivili.brescia.it

Prima, durante e dopo la gravidanza: i farmaci

- **Prof. Roberto Gerli**
Ordinario di Reumatologia, Università degli Studi di Perugia
gerli@unipg.it

IL NEONATO

Peculiarità e possibili complicanze

- **Dott. Mario Motta**
Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale dei Bambini, Brescia

Puerperio e allattamento

- **Dott.ssa Sonia Zatti**
Clinica Ostetrico Ginecologica, I Divisione di Ostetricia e Ginecologia
Spedali Civili di Brescia
sonia.zatti@spedalicivili.brescia.it

LE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE

Come proteggere la fertilità, le strategie: quando

- **Prof. Roberto Giacomelli**
Direttore Cattedra di Reumatologia e U.O.C. Immunoreumatologia
Dipartimento scienze cliniche e applicate biotecnologiche
Università degli studi di L'Aquila, Ospedale San Salvatore, L'Aquila
roberto.giacomelli@cc.univaq.it

Fecondazione assistita: quando

- **Dott. Sandro Gerli**
Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Perugia
gerber@unipg.it

I PROBLEMI DELLA MENOPAUSA

Quale terapia possibile

- **Prof.ssa Valeria Riccieri**
Ricercatore Universitario, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità
Mediche, "Sapienza" Università di Roma
valeria.Riccieri@uniroma1.it
- **Prof.ssa Giuseppina Perrone**
Dipartimento di Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche
"Sapienza" Università di Roma
giuseppina.perrone@uniroma1.it

AUTORI

LE NEOPLASIE FEMMINILI

Fattori di rischio, educazione allo screening

- **Dott.ssa Paola Caramaschi**
Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
paola.caramaschi@ospedalebuniverona.it

CONCLUSIONI

- **Prof.ssa Caterina De Carolis**
Direttore U.O.C. Ginecologia ed Ostetricia II,
Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma
c.decarolis@fastwebnet.it

-  **Prof. Roberto Perricone**
 Direttore UOC Reumatologia, Immunologia Clinica
 Università di Roma Tor Vergata, Policlinico Tor Vergata, Roma
roberto.perricone@uniroma2.it

NOTE

NOTE

Campagna realizzata e promossa da Lega Italiana Sclerosi Sistemica Onlus

Con il Contributo di



Contributo e Patrocinio



**Provincia
di Milano**

Patrocinio



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BRESCIA



SIGO
SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Un ringraziamento a





**Lega Italiana
sclerosi
sistemica**
onlus

Informati per informare.

Sede Legale
Via Caio Mecenate, 6
20138 - Milano

infoline +39 02 898 66 586
mobile +39 392 926 86 15
fax +39 02 455 08 381
info@sclerosistemica.info
www.sclerosistemica.info

Lavoriamo perchè la *Sclerosi Sistemica* non sia più una malattia *orfana*,
contribuisci anche tu a questa importante sfida.

DESTINA IL TUO 5 X 1000 AL CODICE FISCALE 97 54 65 30 151

Poste Italiane Codice IBAN IT92W0760101600000001938274
Banca Popolare di Milano Codice IBAN IT29U0558401654000000002594