

COME AFFRONTARE LA PIANIFICAZIONE FAMILIARE CON I PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA REUMATICA: CONSIGLI PRATICI PER LO SPECIALISTA

Elaborato dal Gruppo di Studio "Medicina di Genere" della Società Italiana di Reumatologia (SIR)

Con il contributo non condizionante di UCB Pharma

INTRODUZIONE E SCOPO DELL'OPUSCOLO

In un mondo dove anche nelle famiglie senza problemi di salute il numero di figli è decisamente diminuito rispetto al passato, è riconosciuto che le donne con malattie reumatiche ne abbiano un numero inferiore. Naturalmente i motivi che hanno portato ad una bassa natalità nella popolazione generale sono presenti anche nelle nostre pazienti, ma altri se ne aggiungono. Certamente la malattia può produrre cambiamenti fisici importanti che in talune donne possono causare problemi di rapporti col partner oltre che sul piano fisico anche su quello psicologico. Possono verificarsi periodi di particolare acuzie della malattia, o di assunzione di particolari terapie che impongono di "rimandare" il momento della procreazione. Può anche verificarsi un problema di infertilità temporanea o permanente dovuta a particolari trattamenti. Tuttavia, conviene ricordare che la infertilità permanente da farmaci è ormai rara nelle donne con malattie reumatiche in quanto l'unico farmaco potenzialmente responsabile (la ciclofosfamide) viene utilizzato sempre meno frequentemente, a dosaggi inferiori rispetto al passato e in associazione a protocolli farmacologici atti a preservare la riserva ovarica.

Date queste premesse, la scarsa natalità delle pazienti con malattie reumatiche suggerisce

di cercare la causa altrove. In effetti, una recente inchiesta condotta su 389 donne con malattie reumatiche seguite in 24 centri di reumatologia sull'intero territorio nazionale, ha fatto emergere come ancora più del 30% delle nostre pazienti non sia interrogata sul desiderio di avere dei figli.

La nostra visita specialistica è finalizzata alla diagnosi precoce e all'inizio di un trattamento efficace, e spesso il tempo che ci è concesso non è neppure sufficiente per questo compito. Abbiamo quindi pensato di mettere a disposizione di tutti (e anche di noi stessi!) una sorta di *check list* che, davanti ad una paziente in età fertile, ci possa aiutare a condurre il dialogo sulla pianificazione familiare, toccando i vari argomenti richiamati in questo opuscolo. Certamente questo opuscolo NON si propone di essere esaustivo, ma può facilitare l'avvio di una conversazione sugli aspetti riproduttivi nelle malattie reumatiche che poi potrà essere approfondito in base alle esigenze individuali del paziente.



Contatto per informazioni

Segreteria della Società Italiana di Reumatologia
segreteria.sir@reumatologia.it

SIR
Società Italiana
di Reumatologia

ABBREVIAZIONI

aCL

Anticorpi anti-cardiolipina

anti-β2GPI

Anticorpi anti-β2glicoproteina I

Anti-dsDNA

Anticorpi anti-DNA a doppia elica

aPL

Anticorpi antifosfolipidi

APS

Sindrome da Antifosfolipidi

DMARDs

Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

bDMARDs

Biologic DMARDs

csDMARDs

Conventional Synthetic DMARDs

FANS

Farmaci anti-infiammatori non steroidei

LAC

Lupus Anticoagulant

LES

Lupus Eritematoso Sistemico

PMA

Procreazione Medicalmente Assistita

1 LA CONTRACCEZIONE: COME SCEGLIERE IL METODO GIUSTO PER CIASCUNA PAZIENTE?

- La donna con malattia reumatica è candidabile a diversi metodi di contraccezione femminile:
 - pillola o cerotto di estroprogestinici;
 - preparati di solo progestinico (pillola, iniezione *depot* sottocutanea);
 - dispositivo intrauterino - "spirale" - (con o senza rilascio di progesterone).
- La scelta del metodo contraccettivo andrà valutata con il Ginecologo Curante sulla base di diversi fattori:
 - Tipologia di malattia reumatica.
 - Fattori di rischio individuali (fumo, obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito, etc.).
 - Profilo di positività per anticorpi antifosfolipidi (valutare i 3 test: Lupus Anticoagulant, anti-cardiolipina IgG/IgM, anti-beta2glicoproteina I IgG/IgM).
 - Controindicazioni su base ginecologica.
 - Preferenza della paziente.
- Le donne con artriti croniche non hanno controindicazioni all'utilizzo di estroprogestinici, che in alcuni casi sono stati anche segnalati come protettivi verso una evoluzione severa della malattia.
- Nelle donne con connettiviti sistemiche il dispositivo intrauterino può essere considerato il metodo contraccettivo di prima scelta. L'utilizzo di estroprogestinici può essere praticabile in presenza di malattia inattiva o stabilmente in remissione e di negatività per anticorpi antifosfolipidi.
- La nulliparità e la terapia immunosoppressiva cronica non sono considerate controindicazioni assolute all'utilizzo di dispositivo intrauterino (previa aderenza della paziente a regolare follow-up ginecologico).
- La contraccezione di emergenza è a base di progestinico ed è praticabile in qualsiasi donna con malattia reumatica. ■



2 QUANDO LA GRAVIDANZA NON ARRIVA: LA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA)

- Le malattie reumatiche di per sé non sono causa di infertilità femminile. Solo alcune particolari situazioni possono condizionare una ridotta fertilità:
 - Malattia attiva.
 - Insufficienza renale cronica.
 - Utilizzo di farmaci che riducano la riserva ovarica (ciclofosfamide).
 - Utilizzo cronico di FANS che possa indurre la cosiddetta "*unruptured follicle syndrome*" con conseguente assenza di ovulazione.
- In una donna con malattia reumatica che presenti problemi di infertilità (definita come mancato concepimento dopo almeno 12 mesi di rapporti sessuali non protetti) andranno indagati sia i fattori di rischio associati alla malattia, sia quelli generali, ma verrà studiato anche il partner. Insieme al proprio Ginecologo, la paziente valuterà la presenza di eventuali problematiche anatomiche e/o ormonali. Inoltre, andrà sottolineata l'importanza dello stile di vita, con particolare enfasi sulla rimozione del fumo di sigaretta e del consumo di alcool. In considerazione dell'impatto negativo dell'età materna sulla fertilità, una paziente con malattia reumatica ed età superiore ai 35 anni potrebbe essere inviata ad accertamenti per infertilità dopo 6 mesi di rapporti non protetti.
- Le donne con malattie reumatiche possono accedere a varie tecniche di PMA (inseminazione intrauterina, FIVET – fertilizzazione *in vitro* e transfer embrionario – e sue varianti, es. ICSI), in base a quanto consigliato dalla Specialista Ginecologo che ha valutato i problemi di fertilità della coppia.
- Nel caso in cui si rendesse necessaria una stimolazione ormonale volta all'induzione dell'ovulazione per il prelievo di ovociti, sarà necessario valutare il rischio trombotico della singola paziente in base a fattori di rischio generali e specifici della malattia (es. anticorpi antifosfolipidi).
- In presenza di fattori trombofilici, verrà consigliato un trattamento anti-trombotico da assumersi nel periodo della stimolazione ormonale. A seconda del rischio individuale, potranno essere consigliati aspirina a basso dosaggio e/o eparina a dosaggio profilattico/anticoagulante.
- L'aspirina a basso dosaggio potrà essere sospesa 3 giorni prima del prelievo ovocitario e ricominciata il giorno successivo. L'eparina potrà essere sospesa il giorno prima della procedura e ricominciata a distanza di 12 ore se viene ragionevolmente escluso il rischio emorragico.
- Nei casi in cui si preferisse non esporre la paziente a stimolazioni ormonali "standard", è possibile valutare con il Ginecologo dei protocolli denominati "*friendly*" o "*mild*" di stimolazione ovarica oppure il prelievo ovocitario su ciclo spontaneo. Questi approcci tendono ad avere una efficacia inferiore in termini di recupero ovocitario, ma possono costituire un compromesso in quelle pazienti per cui si ritenga rischiosa la stimolazione ormonale secondo protocolli tradizionali. Bisogna inoltre ricordare che cicli a ridotto dosaggio ormonale rendono meno probabile la Sindrome da Iperstimolazione Ovarica, un evento che può mettere a rischio la vita della donna se non tempestivamente riconosciuto e trattato.
- Le procedure di PMA nelle donne con malattie reumatiche sembrano avere una efficacia simile alla popolazione generale, con un tasso di successo in termini di gravidanze indotte di circa il 20-30%. Complicanze materne sono state riportate in casi di donne (particolarmente donne con LES e/o APS) che non avessero ricevuto terapia per la malattia reumatica e/o la profilassi anti-trombotica. Recenti studi multicentrici suggeriscono che l'incidenza di complicanze sia virtualmente assente se la paziente segue scrupolosamente le indicazioni terapeutiche in corso di stimolazione ovarica e di gravidanza. ■

3 LA GRAVIDANZA: QUALI RISCHI PER LA MAMMA E PER IL SUO BAMBINO?

- La premessa fondamentale è che madre e feto costituiscono una unità: il benessere materno si riflette positivamente su quello fetale così come i disturbi di salute della madre possono interferire negativamente con lo sviluppo fetale. Pertanto, la paziente con malattia reumatica deve essere consapevole che una corretta gestione prima e durante la gravidanza è la condizione fondamentale per favorire la nascita di un bambino sano senza complicanze ostetriche correlabili alla malattia di base.
- La gestione della gravidanza nelle malattie reumatiche viene ottimizzata nell'ambito di un team multidisciplinare che comprenda il Reumatologo e il Ginecologo (e possibilmente altre figure come il Neonatologo o altri Specialisti che possano occuparsi di particolari manifestazioni di malattia materna).
- La stratificazione del rischio ostetrico deve essere fatta su base individuale ed unendo le competenze di Reumatologi e Ginecologi. Infatti, andranno considerati sia i fattori di rischio correlati alla malattia, sia quelli generici riscontrabili nella popolazione generale. In tabella 1 viene proposta una *check-list* dei fattori da considerare durante il *counselling* preconcezionale.
- Il periodo ideale per avviare una gravidanza è quando la malattia materna è in remissione stabile da almeno 6-12 mesi, sia spontaneamente sia con l'utilizzo di un trattamento stabile compatibile con la gravidanza.
- Una insufficienza d'organo moderato-severa può costituire una controindicazione assoluta a una gravidanza. Sconsigliare ad una donna di affrontare una gravidanza è un compito difficile che può essere svolto al meglio integrando motivazioni su base reumatologica e su base ostetrica.
- Alcuni autoanticorpi possono causare eventi avversi in gravidanza e pertanto andrebbero ricercati in tutte le donne con malattia reumatica, a prescindere dalla diagnosi di base. È il

caso degli aPL (da ricercarsi con i 3 test: LAC, aCL, anti- β 2GPI) e degli anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB.

- Gli aPL sono un fattore di rischio non solo per perdite fetali (aborti spontanei, morti endouterine) e complicanze ostetriche severe (preeclampsia), ma anche per eventi trombotici materni arteriosi e/o venosi. Pertanto, la terapia profilattica dovrà essere adeguata alla prevenzione di entrambi i tipi di complicanze, sia materne sia fetali.
- Gli anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB possono associarsi alla cosiddetta "Sindrome del Lupus Neonatale", una rara condizione di autoimmunità passiva secondaria al passaggio transplacentare degli autoanticorpi materni. La forma "benigna" consiste in lesioni cutanee, citope-

Tabella 1: Check-list dei fattori da considerare nella stratificazione del rischio ostetrico di una donna affetta da una qualsiasi malattia reumatica.

FATTORI CORRELATI ALLA MALATTIA REUMATICA

- Malattia attiva nei 6-12 mesi precedenti il concepimento (secondo gli indici specifici di ciascuna malattia)
- Malattia attiva a livello renale, cardiaco, respiratorio, neurologico e articolare
- Danno d'organo di grado moderato-severo (es. Insufficienza renale di grado terminale, ipertensione arteriosa polmonare, interstiziopatia polmonare, etc.)
- Pregressi eventi trombotici
- Pregresse perdite gravidiche e/o complicanze ostetriche
- Positività per anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB
- Profilo per aPL (LAC, aCL IgG/IgM, anti- β 2GPI IgG/IgM)
- Sierologia specifica per attività di malattia nel LES (livelli di C3 e C4 e titolo degli anticorpi anti-dsDNA)

FATTORI DI RISCHIO GENERICI

- Età materna
- Ipertensione arteriosa
- Diabete mellito
- Sovrappeso o obesità
- Alterazioni della funzione tiroidea
- Uso di alcool e tabacco
- Stato vaccinale (es. Rosolia)

nia, ipertransaminasemia che si manifestano nei primi mesi di vita e che spontaneamente regrediscono entro l'anno di vita del bambino. La manifestazione più temibile, seppur rara (1-2% delle gravidanze con anti-Ro e anti-La), è il blocco cardiaco congenito. Fenomeni infiammatori favoriti dagli autoanticorpi inducono un blocco di conduzione atrio-ventricolare che, se completo (grado III), necessita nel 50-80% dei casi dell'impianto di un pace-maker successivamente alla nascita. Per blocchi incompleti (grado II) sono stati applicati trattamenti materni con desametasone, immunoglobuline endovena, plasmaferesi, etc., tuttavia senza riuscire a dimostrare una chiara efficacia in termini di prevenzione della progressione del blocco al grado III. Seppur non sia dimostrato un chiaro vantaggio in termini di costo-efficacia, è attualmente raccomandabile il monitoraggio con ecocardiogramma fetale con cadenza settimanale o bisettimanale nella finestra compresa tra le 17 e le 26 settimane di gestazione.

- L'attività di malattia materna può seguire un andamento variabile in corso di gravidanza e puerperio a seconda della diagnosi. Il paradigma che le artriti croniche tendano a migliorare spontaneamente e che le connettiviti sistemiche tendano ad avere una maggior frequenza di riacutizzazioni sta subendo delle modulazio-

ni alla luce di studi recenti che riflettono una implementazione nelle strategie di gestione. Infatti, una terapia individualizzata basata sulla stratificazione del rischio di riacutizzazione di malattia materna può consentire di mantenere la remissione durante la gravidanza o di osservare una minima attività di malattia. Questo è reso possibile dalla sempre crescente confidenza nell'utilizzo di farmaci anti-reumatici in corso di gravidanza. Lo stretto monitoraggio clinico-laboratoristico delle pazienti su base mensile consente di cogliere tempestivamente eventuali segni sfumati di attività di malattia e di implementare le scelte terapeutiche più opportune.

- La modalità di parto è una scelta squisitamente ostetrica. Le malattie reumatiche non sono una indicazione al taglio cesareo. Fanno eccezione casi particolari in cui esiti di malattia a livello articolare possano rendere difficoltoso il parto per via vaginale o situazioni in cui le condizioni materne suggeriscano di procedere per via chirurgica.
- Avere una malattia reumatica non è una controindicazione alla analgesia del parto (anestesia epidurale). Anche le pazienti in terapia anti-trombotica (aspirina a basso dosaggio e/o eparina) possono accedere a tale trattamento previo consulto con il Ginecologo e con l'Anestesista. ■

4 IL PUERPERIO E I MESI SUCCESSIVI AL PARTO: COSA FARE SE LA MALATTIA SI RIACUTIZZA?

- La riacutizzazione di malattia dovrebbe essere gestita in accordo con le preferenze della paziente in merito all'allattamento, laddove sia possibile operare una scelta terapeutica verso farmaci compatibili.
- Il puerperio è un periodo ad aumentato rischio trombotico. Le pazienti con malattie reumatiche che presentino fattori di rischio, come ad esempio gli anticorpi antifosfolipidi, dovrebbero ricevere un trattamento anti-trombotico con eparina a dosaggio profilattico per 4-6 settimane dopo il parto.
- Ogni paziente andrebbe invitata a consultare il proprio Ginecologo in merito alla possibilità di contraccezione (compatibilmente con lo stato di attività della malattia, i fattori di rischio individuali, l'allattamento in corso, tempistica dei futuri piani riproduttivi).
- Le donne con malattia reumatica possono presentare una riacutizzazione nei mesi successivi al parto, talvolta dopo poche settimane. Pertanto, uno stretto monitoraggio clinico e laboratoristico è raccomandabile a partire da 40-50 giorni dopo il parto e per almeno i successivi 6 mesi. ■

5 I FARMACI: COME GESTIRLI DURANTE LA GRAVIDANZA E L'ALLATTAMENTO

- Premessa: una malattia materna attiva durante la gravidanza può avere effetti negativi sullo sviluppo fetale e sull'esito gestazionale al contrario dell'assunzione di farmaci che possano mantenere in remissione la malattia senza evidenze di rischio per il feto.
- Alcuni farmaci anti-reumatici sono teratogeni e quindi vanno sospesi prima del concepimento, ma più numerosi sono i farmaci che possono essere utilizzati con sicurezza durante la gravidanza.
- L'utilizzo di un farmaco in gravidanza o allattamento può essere sconsigliato non necessariamente per evidenze positive di rischio ma per mancanza di sufficiente documentazione. Nell'attesa di acquisire informazioni circa la sicurezza di utilizzo di un farmaco, è preferibile sconsigliarne l'uso. Nel caso in cui un certo farmaco sia l'unica opzione proponibile alla paziente, la bilancia rischio-beneficio deve essere valutata e condivisa con la paziente.
- La paziente deve essere informata da parte del medico di ciò che si sa e non si sa riguardo all'utilizzo di un certo farmaco in gravidanza e allattamento, in modo tale che possa operare una scelta consapevole. ■

Tabella 2: Compatibilità di utilizzo in corso di gravidanza e di allattamento dei farmaci di interesse reumatologico.

FARMACO	UTILIZZO IN GRAVIDANZA	UTILIZZO IN ALLATTAMENTO
Prednisone, 6-metil-prednisolone	Sì (anche in forma di iniezione intra-articolare e di bolo endovena)	Sì
Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)	Sì (fino al massimo alla 32ª settimana)	Sì (utilizzare preferibilmente molecole a breve emivita e al dosaggio minimo efficace)
Inibitori selettivi della COX II	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione	Sì per Celecoxib (scarsa documentazione per altri anti-COX II)
Idrossiclorochina	Sì	Sì
Clorochina	Sì	Sì
Mepacrina	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione
csDMARDs		
Azatioprina	Sì	Sì
Ciclosporina-A	Sì	Sì
Tacrolimus	Sì	Sì
Sulfasalazina	Sì (fino a 2 grammi/die e con supplementazione di folati)	Sì (nel neonato sano a termine)
Colchicina	Sì	Sì
Immunoglobuline endovena	Sì	Sì
Metotrexato	No (almeno 1-3 mesi di wash-out)	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione
Leflunomide	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione (wash-out con colestimina)	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione
Ciclofosfamide	No (possibile utilizzo nel 2ª-3ª trimestre se attività di malattia materna non altrimenti controllabile)	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione
Micofenolato mofetile	No (almeno 6 settimane di wash-out)	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione
Tofacitinib	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione (almeno 2 mesi di wash-out)	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione
Apremilast	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione
bDMARDs		
Infliximab	Sì (fino alla 20ª settimana o oltre se necessario)	Sì
Adalimumab	Sì (fino alla 20ª settimana o oltre se necessario)	Sì
Golimumab	Possibile, ma esperienza limitata	Sì
Etanercept	Sì (fino alla 30-32ª settimana o oltre se necessario)	Sì
Certolizumab pegol	Sì (per tutto il corso della gravidanza)	Sì
Anakinra	Sì (se altre opzioni terapeutiche non percorribili)	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione
Abatacept	Scarsa documentazione*	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione**
Tocilizumab	Scarsa documentazione*	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione**
Rituximab	Scarsa documentazione*	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione**
Secukinumab	Scarsa documentazione*	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione**
Ustekinumab	Scarsa documentazione*	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione**
Belimumab	Scarsa documentazione*	Sconsigliabile l'utilizzo per scarsa documentazione**

csDMARDs: conventional synthetic DMARDs; bDMARDs: biologic DMARDs.

*La struttura molecolare di questi farmaci (anticorpi monoclonali o molecole di sintesi comprendenti la porzione cristallizzabile delle immunoglobuline - Fc) suggerisce che il loro passaggio transplacentare possa essere virtualmente assente fino alla 16ª settimana di gestazione per mancanza di trasporto attivo degli anticorpi attraverso la placenta. In linea teorica, una esposizione a questi farmaci nel primo trimestre non potrebbe determinare effetti sul feto.

**Questi farmaci sono molecole proteiche di grosse dimensioni e dunque dotate di scarse possibilità di passaggio nel latte materno. Anche qualora fosse presente nel latte materno, il farmaco verrebbe degradato nell'apparato digerente del neonato con impossibilità di assorbimento.

6 LA CRESCITA DEI FIGLI: ESSERE "BUONE MADRI" NONOSTANTE LA MALATTIA CRONICA

- Le donne con malattie reumatiche tendono a ridurre il numero di figli desiderati per tre principali motivazioni:
 - Timore che il bambino possa "ereditare" la malattia materna.
 - Timore che la malattia materna e/o i farmaci assunti in gravidanza possano nuocere al nascituro.
 - Timore di non essere in grado di svolgere i compiti parentali, in particolare nei primi anni di vita del bambino, o di avere una ridotta aspettativa di vita e quindi di non poter accompagnare i figli nella crescita.
- Questi timori possono essere in gran parte superati con una adeguata informazione da parte del Reumatologo:
 - Le malattie reumatiche non sono malattie "ereditabili" in senso tradizionale. Necessitano di un terreno genetico predisponente, ma il fenotipo di malattia e le tempistiche di esordio dipendono prevalentemente da fattori ambientali e, pertanto, non sono prevedibili. Da sottolineare è che il bambino riceve dalla madre solo metà del patrimonio genetico, dunque non è stimabile a priori quale possa essere il rischio di sviluppare una malattia reumatica per il nascituro. Le informazioni a nostra disposizione, seppur basate su pochi studi, mostrano una bassa frequenza di condizioni autoimmuni nei figli nati da madri affette da malattia.
 - Il *counselling* preconcezionale ha il compito precipuo di illustrare alla coppia quali sono i potenziali rischi legati alla malattia materna e al trattamento e quali opzioni sono disponibili (in termini di farmaci e di monitoraggio ostetrico) per ridurre al minimo questi rischi. Il grado di motivazione di una coppia ad affrontare una gravidanza a rischio è individuale, pertanto il medico deve fornire tutte le informazioni necessarie perché la coppia possa fare una scelta consapevole, rassicurandola sul fatto che, qualsiasi sarà la loro decisione, l'*equipe* medica sarà a disposizione per favorire il miglior esito possibile della gravidanza.
- Le donne con malattie reumatiche possono sperimentare riacutizzazioni di malattia nei mesi successivi al parto. Pertanto, è opportuno che siano consapevoli dell'importanza di una rete di supporto (familiare o extra-familiare) che consenta loro di vivere serenamente le prime fasi della maternità pur nell'ipotesi di limitazioni muscolo-scheletriche (sia nelle artriti croniche sia nelle connettiviti) e nella necessità di sottoporsi a controlli medici e a terapie. Attualmente, non vi è evidenza che le donne affette da malattia reumatica, diagnosticata e trattata con tempistiche e modalità congrue, abbiano una aspettativa di vita inferiore rispetto alla popolazione generale. In ogni caso, nessun bambino nasce con la certezza di poter avere accanto i propri genitori durante tutto il percorso di crescita. Pertanto, la prognosi *quoad vitam* delle malattie reumatiche non sembra essere una argomentazione concreta per sconsigliare la procreazione.
- Negli ultimi anni sono emerse delle preoccupazioni in merito a possibili problemi dello sviluppo neuropsicologico dei bambini nati da madri con malattie reumatiche. In particolare, sono stati riportati con una frequenza apparentemente superiore alla popolazione generale i cosiddetti "disturbi dell'apprendimento" (dislessia, discalculia, etc.). Ancora da definire è se tali disturbi possano essere correlabili all'esposizione *in utero* a fattori materni (autoanticorpi, farmaci anti-reumatici) oppure a fattori ambientali derivanti dalla convivenza con una madre affetta da malattia cronica. In ogni caso, il messaggio rassicurante per le pazienti deve essere che i disturbi dell'apprendimento sono condizioni gestibili e superabili se adeguatamente diagnosticate e trattate e non pregiudicano lo svolgimento di una vita normale. ■

7 LA FERTILITÀ NELL'UOMO CON MALATTIA REUMATICA

1. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmunity reviews*. 2015; 14: 376-86.
2. Ostensen M. The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. Expert review of clinical pharmacology. 2017: 1-9.
3. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016; 75: 795-810.
4. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016; 55: 1693-7.
5. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016; 55: 1698-702.
6. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76: 476-85.
7. Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS, et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis care & research*. 2015; 67: 313-25.

- Non vi sono evidenze che la fertilità maschile venga influenzata negativamente dalla malattia reumatica. Fanno eccezione i problemi di disfunzione erettile (es. Sclerosi Sistemica, LES) e un interessamento infiammatorio delle gonadi con conseguente danno sulla spermatogenesi (es. Vasculiti Sistemiche).
- Farmaci che possono influire negativamente sulla qualità dello sperma sono: sulfasalazina (oligo-astenospermia, reversibile alla sospensione del farmaco); ciclofosfamide (azoospermia, possibilmente non reversibile; utile considerare criopreservazione dello sperma prima del trattamento).
- Methotrexate è un farmaco potenzialmente mutageno. Tuttavia, dati recenti suggeriscono che l'esposizione paterna a methotrexate non induca una aumentata incidenza di aborti spontanei, malformazioni congenite ed altre complicanze fetali (a-c). Pertanto, la possibilità di sospendere o meno il farmaco per la ricerca di un concepimento può essere discussa con il singolo paziente.
- Leflunomide è un farmaco che andrebbe sospeso prima del concepimento per mancanza di sufficiente documentazione. Non vi sono indicazioni precise sulla durata del wash-out, tuttavia un periodo di almeno 3 mesi sembra ragionevole in base alla durata della spermatogenesi. Tuttavia, in considerazione della lunga emivita del farmaco, potrebbe essere consigliato il trattamento con colestiramina. In caso di gravidanza iniziata in corso di esposizione paterna al farmaco, pur consigliando un percorso di diagnostica prenatale precoce in centri specializzati, la coppia andrebbe rassicurata sulla scarsa probabilità di un effetto mutageno del farmaco.
- Gli agenti anti-TNF α non provocano alterazione dello sperma e pertanto possono essere utilizzati dall'uomo che stia ricercando il concepimento.
- Non sono al momento disponibili dati su farmaci bDMARDs diversi dagli anti-TNF α .

a. Wallenius M, Lie E, Daltveit AK, et al. No excess risks in offspring with paternal preconception exposure to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015; 67: 296-301.

b. Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, et al. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014; 53: 757-63.

c. Eck LK, Jensen TB, Mastroggiannis D, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcome After Paternal Exposure to Methotrexate Within 90 Days Before Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2017; 129: 707-14.

