

## **DONNA ED AUTOIMMUNITA': vecchie paure e nuove certezze.**

### **Le malattie autoimmuni e gli ormoni femminili.**

La maggior parte delle malattie autoimmuni (artrite reumatoide, sindrome di Sjogren, sclerodermia, lupus eritematoso sistemico, vasculiti) tende a colpire in misura maggiore gli individui di sesso femminile rispetto alla controparte maschile. Non è ancora del tutto chiaro quali sono i meccanismi che stanno alla base di tale differenza.

Gran parte della responsabilità sembra possa essere attribuita alle differenze ormonali che esistono tra i due sessi, anche se sempre più studi suggeriscono il coinvolgimento di altri elementi quali, ad esempio, fattori genetici. Di certo, gli ormoni sessuali sembrano giocare un ruolo fondamentale come modulatori di queste malattie, sia in termini di insorgenza che di cronicizzazione.

La donna, fisiologicamente, ha maggiori livelli di estrogeni e progesterone (i cosiddetti ormoni sessuali femminili) rispetto agli uomini che, per contro, possiedono livelli più elevati di testosterone e dei suoi derivati (ormoni sessuali maschili).

Ci sono ampie evidenze di come gli ormoni sessuali femminili e maschili possano influenzare il sistema immunitario, spesso agendo in senso opposto e modificando sia qualitativamente che quantitativamente molti elementi della risposta immune.

E' ormai ben documentato che, probabilmente per il ruolo svolto dagli estrogeni, la reattività del sistema immune è maggiore nelle donne che negli uomini; tale dato è confermato dal riscontro, nelle prime, di aumentati livelli di anticorpi nel sangue, di un'aumentata tendenza alla loro produzione in seguito alla stimolazione delle loro cellule produttrici (plasmacellule) e da differenti livelli di molecole attive nelle risposte immuni quali le citochine rispetto agli uomini.

La maggior reattività nelle donne degli elementi che costituiscono il sistema immunitario è stata, infatti, dimostrata in molte malattie autoimmuni quali la miastenia gravis (con un'alta espressione di recettori per gli estrogeni sui linfociti e sulle cellule del timo, organo spesso coinvolto in questa malattia), nel lupus eritematoso sistemico (alcuni ormoni tipicamente femminili come la prolattina e gli estrogeni favoriscono la maturazione di linfociti B che producono gli autoanticorpi

responsabili della malattia), nella sindrome di Sjogren (mancanza dell'effetto protettivo svolto dagli ormoni sessuali maschili), nell'artrite reumatoide (livelli elevati di estrogeni stimolano la proliferazione di cellule come i macrofagi ed i fibroblasti responsabili del danno alle articolazioni).

Tuttavia l'affermazione che gli ormoni femminili sono responsabili della maggiore frequenza di malattie autoimmuni non è così semplice. Ad esempio, l'artrite reumatoide è più comune tra le donne in menopausa, tende a migliorare durante la gravidanza e usualmente presenta una riacutizzazione subito dopo il parto. In altre parole si comporta in maniera esattamente opposta al lupus eritematoso sistemico (LES). Il LES, infatti, più frequente nell'età fertile, diminuisce drasticamente nella menopausa, subisce un notevole peggioramento durante la gravidanza e un miglioramento nel post-partum.

Questi esempi confermano l'esistenza di una relazione tra ormoni femminili e incidenza di malattie autoimmuni, ma indicano anche la presenza di altri fattori in grado di aumentare questa incidenza.

## **La gravidanza**

Spesso accade che le patologie autoimmuni e le terapie intraprese per contrastarle perturbino il delicato equilibrio dell'organismo femminile nelle sue diverse fasi (adolescenza, periodo fertile, menopausa) e, in particolare in gravidanza, determinino conseguenze, a volte gravi, sulla salute della donna e del nascituro.

Le malattie reumatiche-autoimmuni hanno, infatti, un picco di incidenza che coincide con l'età fertile: si pone quindi frequentemente il problema dell'opportunità, o meno, di affrontare una gravidanza.

In generale è stato dimostrato che tali patologie non hanno effetti importanti sulla fertilità: le probabilità delle pazienti di avere una gravidanza sono sovrapponibili a quelle della popolazione generale. Quindi la possibilità che una donna con patologie autoimmuni rimanga in cinta non è infrequente. Ciò oggi è ancora più vero dal momento che la gestione delle malattie autoimmuni ha mostrato importanti progressi, con il raggiungimento di lunghi periodi di remissione compatibili con la gravidanza.

In donne affette da malattie reumatiche-autoimmuni la gravidanza pone due ordini di problemi: quelli concernenti l'azione dei farmaci e della malattia stessa sul feto e quelli riguardanti l'effetto della gravidanza sulla malattia di base.

Circa la prima problematica è indubbio che molti dei farmaci assunti dalla madre per controllare la malattia possono attraversare la placenta e agire sul feto o possono essere secreti nel latte materno durante l'allattamento e quindi essere assunti dal neonato. A tal proposito recenti e puntuali linee-guida internazionali codificano ciò che si può fare e ciò che si deve, o è meglio, evitare.

Altro aspetto è quello concernente l'azione degli autoanticorpi che dalla madre passano al feto assieme alle immunoglobuline "buone" necessarie per proteggerlo. Oggi, tuttavia, abbiamo notizie più precise sulle possibili conseguenze di questo passaggio e, cosa più importante, sulle azioni da intraprendere per evitare problemi al nascituro.

Quale è in ultima analisi il messaggio finale?

Mentre un tempo vi era una reticenza verso la gravidanza in donne affette da patologie autoimmuni o addirittura una controindicazione, attualmente questo non lo è più. La possibilità di avere un figlio è una realtà per tutte le pazienti fatte salve alcune indicazioni precise.

### **La terapia con estrogeni**

L'uso di estrogeni ha due principali impieghi: quello contraccettivo e quello sostitutivo in menopausa.

In menopausa il problema principale è l'aggravamento dell'osteoporosi fisiologica che si associa a quello indotto da alcune malattie autoimmuni (per es. artrite reumatoide) o dai farmaci assunti (steroidi in particolare). Tutti gli ormoni sessuali femminili, sia quelli prodotti dal nostro organismo, sia quelli introdotti dall'esterno (fitoestrogeni, esposizione a pesticidi, surfattanti, plastiche, ormoni contenuti negli alimenti) possono produrre importanti modificazioni nelle malattie autoimmuni e pertanto il loro uso deve essere limitato. Tuttavia, sono oggi disponibili nuove opzioni terapeutiche utilizzabili sia per la prevenzione, sia per la terapia dell'osteoporosi.

In altre parole, vi è oggi giorno la tendenza ad utilizzare altri mezzi per combattere l'osteoporosi o le manifestazioni della menopausa (ad es. le vampate di calore etc) in modo da evitare le complicazioni associate all'uso di estrogeni come terapia sostitutiva.

Per quanto riguarda l'utilizzo degli estrogeni come contraccettivi, il problema si è ridimensionato con l'attuale uso di composti a basso dosaggio. Queste "pillole" in generale non sono in grado di indurre riacutizzazioni delle malattie come un tempo era stato notato. Il loro uso pertanto è stato accettato a condizione che tuttavia che la malattia di base non sia attiva.

Vi è però una raccomandazione particolare: gli estroprogestinici possono infatti aumentare il rischio di trombosi. Rischio che in molte condizioni infiammatorie croniche (quali quelle associate a malattie autoimmuni) è già di per sé elevato (come per es. il LES e l'artrite reumatoide). Rischio che è inoltre aumentato nei pazienti con positività per anticorpi anti-fosfolipidi. Tutto ciò controindica in maniera specifica l'utilizzo di estroprogestinici a scopo contraccettivo in queste condizioni.

Vi è un'altra condizione particolare che vale la pena di ricordare. In caso di infertilità sempre più frequente è l'utilizzo di tecniche di fecondazione assistita che prevedono il recupero di ovuli dalla madre, la loro fecondazione in vitro e il posizionamento dell'ovulo fecondato nuovamente nell'utero. Per ottenere un buon recupero di ovuli, la donna è stimolata con alte dosi di estrogeni. In teoria questa "stimolazione ovarica" potrebbe essere pericolosa in pazienti con patologie autoimmuni in quanto potenzialmente in grado di determinare una riacutizzazione di malattia. Fortunatamente si è visto che questo non accade nella stragrande maggioranza dei casi a patto che la paziente si sottoponga a questa procedura in condizioni di malattia stabile e in remissione. Rimane tuttavia anche in questa condizione il pericolo di uno stato trombofilico – soprattutto in presenza di anticorpi anti-fosfolipidi – che dovrà essere tenuto presente e trattato con adeguate misure preventive.

In conclusione l'attenzione alle donne con patologie autoimmuni si è accentuata negli ultimi anni e se da un lato vi è una maggiore mole di dati relativi all'associazione tra sesso e patologie autoimmuni dall'altra maggiori sono le indicazioni pratiche per gestire questa problematica e per scongiurare vecchie paure.

Dr. Massimiliano Anzaldi, Prof. Pier Luigi Meroni

Cattedra di Reumatologia

Università di Milano