

# MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI (IBD) E GRAVIDANZA

Aurora Bortoli

A nome del Comitato Scientifico AIGO

## **Per i malati di MICI è difficile scegliere di avere un figlio?**

La Colite Ulcerosa e la Malattia di Crohn sono patologie intestinali croniche caratterizzate da fasi acute e da fasi di remissione.

Il trattamento delle MICI viene modificato nelle differenti fasi della malattia.

Dato che le MICI esordiscono frequentemente in giovane età, con un picco di incidenza tra la 2° e la 3° decade di vita, molte sono le persone in età riproduttiva ed è noto che il 25% dei malati concepisce dopo la diagnosi di MICI. Non vi è ancora sufficiente diffusione di informazioni riguardo alla gravidanza in persone affette da MICI e questo inevitabilmente fa sorgere preoccupazioni che si esprimono in domande ben precise che mostrano quanta difficoltà vi sia nello scegliere di avere un figlio, scelta che dovrebbe, al contrario, essere serena e consapevole .

I dati che abbiamo a disposizione per rispondere alle domande relative a MICI e gravidanza provengono da studi scientifici condotti per valutare la fertilità, l'esito della gravidanza, la possibile influenza della gravidanza sulla malattia, il possibile rischio per il nascituro legato alla assunzione di terapia e, non da ultimo, riguardo la probabilità di trasmissione della malattia ai propri figli.

### **1. Fertilità: potrò concepire e avere figli come tutte le altre persone?**

La fertilità nella popolazione generale è stimata intorno al 75-90% .

Sia nell'uomo, che nella donna affetti da Colite Ulcerosa non si verifica una riduzione della fertilità secondaria alla malattia. Nel caso di Malattia di Crohn la fertilità, se la malattia è quiescente, è sovrapponibile a quella della popolazione generale, ma si riduce se la malattia è attiva (per estensione dell'infiammazione alle tube, malnutrizione o interessamento sistemico dello stato infiammatorio).

La fertilità risulta ridotta dopo intervento chirurgico sia nella Colite Ulcerosa, che nella Malattia di Crohn. Le conseguenze infiammatorie a livello pelvico, infatti, che insorgono dopo la colectomia, possono ridurre la fertilità nella donna,

mentre nel 4-8% dei maschi può manifestarsi impotenza secondaria ad un danno a livello dei plessi nervosi.

Nell'uomo è noto l'effetto, peraltro reversibile, di riduzione della fertilità determinato dalla assunzione di salazopirina, per diminuzione della motilità e del numero degli spermatozoi, che si verifica nel 60-80% dei casi. Tale effetto scompare dopo 2-3 mesi dalla sospensione del farmaco. Non vi sono invece segnalazioni di infertilità durante la assunzione di mesalazina. L'Azatioprina, non induce alterazioni degli spermatozoi tali da dover essere sospesa in previsione del concepimento. Il Methotrexate può causare oligospermia, comunque reversibile. E' raccomandata la sospensione del farmaco 4-6 mesi prima del concepimento per problemi di teratogenicità. .

## **2 Influenza della gravidanza sul decorso della malattia :**

### **La gravidanza farà peggiorare la mia malattia intestinale?**

Riguardo alla possibile influenza della gravidanza sull'andamento della malattia nelle donne in remissione al concepimento, la probabilità di recidiva della malattia durante la gestazione o nei 6 mesi dopo il parto non è più elevata che in ogni altro periodo della vita (circa il 33%). Le recidive, in genere, non hanno comunque un decorso più severo rispetto ad altri periodi. Analogamente, nelle pazienti in cui l'esordio della malattia si verifica durante la gravidanza, il decorso della malattia non è più severo.

Dato che l'attività di malattia influenza l'esito della gravidanza aumentando la probabilità di parto pre-termine e di basso peso alla nascita, vi è una forte indicazione ad un trattamento "aggressivo" della malattia in fase di attività. Infatti se viene indotta la remissione l'esito della gravidanza torna ad essere sovrapponibile a quello delle donne in remissione al concepimento.

### 3. Gravidanza

- **Esito della gravidanza. La mia malattia intestinale avrà un'influenza negativa sulla gravidanza?**

I dati della letteratura medica relativi all'esito della gravidanza sono estremamente variabili per numerosità del campione valutato, diversità dei parametri esaminati e modalità di raccolta dei dati.

Alcuni studi hanno mostrato un rischio aumentato di abortività spontanea, di parti pretermine (< 37 settimane), di nati sottopeso (< 2.5 Kg) in pazienti affette da MICI, in particolare se la malattia è attiva al momento del concepimento oppure se diventa attiva durante la gravidanza. Il sottopeso dei bambini alla nascita potrebbe influenzare la crescita successiva.

Viene segnalata inoltre una maggiore frequenza di parto cesareo, che peraltro può avere diverse motivazioni soggettive da parte del ginecologo e della paziente, quindi non necessariamente legate alla patologia concomitante.

In alcuni studi viene segnalata una maggiore frequenza di anomalie congenite nelle MICI, rispetto alla popolazione sana con cui si confrontano i dati.

Teniamo presente che nella popolazione generale il riscontro di anomalie congenite può verificarsi sino al 3% . Nei lavori che hanno considerato questo aspetto la percentuale di anomalie congenite è variabile. Il motivo principale per questa variabilità è dovuto al fatto che alcuni Autori hanno incluso nella valutazione anche le anomalie cromosomiche, chiaramente indipendenti dalla malattia, e anomalie minori, di scarso significato clinico e con poche implicazioni successive, con il rischio quindi di sovrastimare il fenomeno. Va anche considerato che per definire se una malattia o una specifica terapia influenza la percentuale di anomalie congenite è necessario riscontrare anomalie dello stesso tipo, ripetutamente, nel medesimo gruppo di pazienti, con caratteristiche sovrapponibili e trattamento simile. Questo argomento non è sicuramente ancora del tutto chiarito.

Da alcuni studi è emersa una differenza statisticamente significativa per gli aborti terapeutici, sia nella Colite Ulcerosa, che nella Malattia di Crohn. Gli aborti terapeutici, in realtà, sono stati motivati più dal timore, da parte dei genitori e dei ginecologi, dell'influenza della malattia e della terapia sulla

gravidanza e sul feto, che da effettiva necessità derivante dal riscontro di malformazioni o reale rischio per la madre.

### **I farmaci in gravidanza.**

- **Dovrò sospendere la terapia in gravidanza?**
- **Se continuo la terapia c'è pericolo per il mio bambino?**
- **Ci sono farmaci più dannosi di altri?**

La Food and Drug Administration (FDA) americana ha classificato i farmaci per l'uso in gravidanza in differenti categorie di rischio. Nella classe A sono inseriti i farmaci per i quali esistono studi controllati che ne affermano la sicurezza. Nelle categorie da B a D sono inseriti i farmaci per i quali la evidenza di un uso sicuro è supportata da dati progressivamente meno certi, per il fatto che, ad esempio, studi su animali, ma non nell'uomo, mostrano dei rischi, oppure mancano sia studi sugli animali, che studi condotti nell'uomo. Nella categoria X sono raggruppati i farmaci sicuramente da non utilizzare in gravidanza a causa di dimostrati rischi per il feto, tali da superare nettamente i possibili benefici.

Per quanto riguarda i farmaci utilizzati nelle MICI le indicazioni della FDA sono sostanzialmente a favore di un loro uso, considerandoli sicuri o relativamente sicuri, tranne per quanto riguarda il methotrexate e la talidomide, farmaci assolutamente da non utilizzare in gravidanza o se si decide di affrontare una gravidanza.

La mesalazina o 5ASA, inserita nella classe B, è ritenuta sicura, non essendo riportati casi di malformazioni congenite, con l'indicazione comunque a non superare la dose di 3.0 g/die. Gli steroidi e la ciclosporina sono inseriti nella classe C, in quanto sono stati riportati alcuni casi di palatoschisi ("labbro leporino") imputati agli steroidi e di ritardo della crescita fetale e parti prematuri con l'uso della ciclosporina. Questi farmaci, comunque possono essere molto utili in caso di malattia severa al fine di evitare o ritardare l'intervento chirurgico e favorire la crescita del feto. Va sottolineato che l'intervento chirurgico è sicuramente molto pericoloso per il feto e per la madre. La azatioprina è in classe D non essendoci un rischio aumentato di anomalie congenite, ma un aumento di parti prematuri e una ridotta immunità del feto; inoltre viene

consigliato di non superare la dose di 2.0 mg/kg e, soprattutto, di non iniziare il trattamento in gravidanza.

Le informazioni riguardo alla sicurezza degli anticorpi anti-TNF- $\alpha$  in gravidanza stanno aumentando negli ultimi anni. L'infliximab, utilizzato inizialmente per la Malattia di Crohn, è stato recentemente autorizzato anche per il trattamento della Colite Ulcerosa refrattaria o come terapia "di salvataggio". I dati riguardo al suo uso in gravidanza specificatamente nelle pazienti con Colite Ulcerosa sono estremamente scarsi. Tuttavia i dati raccolti in pazienti con Malattia di Crohn o con Artrite Reumatoide (patologia in cui è ampiamente utilizzato) sembrano dimostrarne la sicurezza, non essendovi una significativa differenza per quanto concerne i nati vivi, gli aborti spontanei e gli aborti terapeutici rispetto alla popolazione generale. Non vi è neppure evidenza di un aumento di anomalie congenite. Bisogna tenere presente che l'Infliximab, che ha una eliminazione lenta, contiene la regione immunoglobulinica umana G1 che può attraversare la placenta, non durante il primo trimestre (importante per la organogenesi), ma, in particolare, durante il terzo trimestre di gravidanza. Il farmaco, raggiunto il feto per il possibile passaggio transplacentare durante la gravidanza, può permanere presente nel neonato per un periodo prolungato (circa 6 mesi) con la conseguenza, ad esempio, di una riduzione delle difese nei confronti di infezioni. Viene quindi consigliato, ove possibile, di evitare la terapia all'inizio del terzo trimestre di gravidanza. L'Industria raccomanda alle donne in età fertile in terapia con anti TNF-alfa una contraccezione adeguata e ne sconsiglia l'uso in gravidanza. Tuttavia, nella pratica clinica, ogni singolo caso andrebbe discusso valutando i rischi (non del tutto noti) e i benefici della terapia. Nelle pazienti che, per la severità della malattia, necessitano del farmaco, con i livelli di evidenza attuali, si può affermare che il trattamento è probabilmente sicuro. Se una paziente, invece, sceglie di ritardare la gravidanza per evitare l'esposizione del feto al farmaco, sono necessari 6 mesi di sospensione della terapia prima del concepimento. Ancora scarsi sono i dati relativi ad Adalimumab (in classe B) e gravidanza.

Gli antibiotici, come metronidazolo e ciprofloxacina sono collocati nella categoria C e brevi cicli di terapia, evitando il 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> trimestre, non sono

risultati dannosi per il feto. Va comunque discussa la effettiva necessità di questi farmaci e va considerata l'alternativa più sicura, se necessaria terapia antibiotica, ad esempio nella pouchite o nella malattia perianale, utilizzando amoxicillina-acido clavulanico o cefalosporine.

Il methotrexate è in classe X per l'aumento di aborti e la associazione con anomalie congenite; è importante ricordare che l'uso di questo farmaco deve essere evitato anche nei 6 mesi precedenti la gravidanza, e nell'uomo andrebbe sospeso almeno 4-6 mesi prima di pianificare una gravidanza.

- In sostanza il trattamento delle MICI in gravidanza è sicuro, perché sono individuati i farmaci da non utilizzare assolutamente. Per alcuni farmaci bisogna cercare di bilanciare il rischio, anche se a volte modesto, con il vantaggio che deriva dal riportare la malattia dalla fase di attività alla fase di remissione e quindi togliere la possibilità che la malattia attiva influenzi negativamente la crescita del bambino.
- E' molto importante pianificare la gravidanza durante la fase di remissione della malattia, ma in ogni caso se questa si verifica in fase di attività, se si ha una riacutizzazione o se la malattia esordisce in gravidanza il trattamento deve essere "aggressivo" perché è sicuramente maggiore il danno al feto derivante dalla attività della malattia, rispetto a quello che potrebbe derivarne dal suo trattamento.

### **Potrò allattare mio figlio e continuare la terapia?**

Generalmente è possibile. Vediamo quali sono i farmaci sicuri per il bambino durante l'allattamento: cortisone (allattamento 4 ore dopo la assunzione, consigliati controlli pediatrici), budesonide, mesalazina (possibile diarrea nel neonato), sulfasalazina (possibile diarrea nel neonato). L'Azatioprina è considerata da alcuni probabilmente compatibile con l'allattamento, mentre altri la sconsigliano (in sostanza non vi sono dati definitivi, consigliato se si allatta, monitoraggio pediatrico). Per ciprofloxacina, metronidazolo e ciclosporina si sconsiglia l'allattamento. Durante metotrexate è controindicato l'allattamento.

#### **4. Rischio di trasmissione della malattia alla prole:**

##### **mio figlio avrà la mia stessa malattia?**

La causa (eziopatogenesi) delle malattie infiammatorie intestinali non è completamente nota, ma è sempre più evidente che i fattori genetici, associati a quelli ambientali, hanno un ruolo importante nel determinare la manifestazione e l'espressione della malattia.

Nella popolazione generale la prevalenza della Colite Ulcerosa va dallo 0,03 allo 0,2 %, mentre la prevalenza della malattia di Crohn è pari allo 0,08%.

E' molto difficile valutare la prevalenza reale della malattia nella prole. In effetti quando si fa una osservazione a questo scopo i dati raccolti possono sottostimare il rischio poiché molti figli, che non appaiono affetti da malattia in quel momento, possono manifestarla con il procedere degli anni, dato che questa può manifestarsi lungo tutto l'arco della vita.

E' stata condotta recentemente in Italia una valutazione su Pazienti con Colite Ulcerosa e con Malattia di Crohn per valutare la frequenza di trasmissione della malattia alla prole. I dati dello studio si riferiscono a 2870 pazienti intervistati (52.7% di sesso maschile) con prole, Sono stati raccolti i dati di 5579 figli. 82 figli sono risultati affetti da MICI, con una prevalenza bruta dell' 1,45%. Ma circa la metà dei figli, al momento della raccolta delle informazioni, aveva una età inferiore ai 20 anni. Dato che il picco di incidenza della malattia è tra i 20 e i 30 anni, è stato fatto un calcolo di previsione di manifestazione della malattia negli anni successivi e quindi il rischio di avere una MICI per i figli sale al 6.8% ( ma il 93% dei figli non avrà la malattia!). La malattia nei figli si manifesta in età più precoce rispetto a quella dei genitori. La possibilità di trasmissione di una IBD alla prole è quindi più alta, rispetto alla prevalenza della malattia nella popolazione generale, ma sempre discretamente bassa. Nella maggior parte dei casi la malattia nei figli è uguale a quella del genitore, ma in circa 1/3 dei casi i figli possono risultare affetti da Malattia di Crohn se il genitore è affetto da Colite Ulcerosa e viceversa. In genere l'estensione della malattia nei figli è sovrapponibile a quella dei genitori. La trasmissione della malattia avviene con

frequenza uguale dalle madri o dai padri affetti, ed in misura analoga a figli maschi o femmine.

## **CONCLUSIONI**

Vi sono dei rischi aumentati rispetto alla popolazione sana nelle gravidanze in pazienti affette da MICI, ma la maggioranza delle gravidanze ha un esito favorevole. La gravidanza non influenza negativamente il decorso delle MICI, non aumentando significativamente la frequenza delle recidive né la loro severità.

La gravidanza andrebbe affrontata in un periodo di remissione, in quanto l'attività di malattia può influenzarne l'esito. La terapia di eventuali recidive o della malattia all'esordio può e deve essere aggressiva perché i danni al feto o alla madre possono derivare più dalla attività della malattia che dai farmaci.

Globalmente la gravidanza in pazienti con MICI non deve essere scoraggiata, ma attentamente monitorata.

Per il monitoraggio della gravidanza è indispensabile una stretta e fiduciosa collaborazione tra paziente e medico.

E' necessario un dialogo tra Pazienti, Gastroenterologo, Medico di Medicina Generale e non da ultimo un coinvolgimento del Ginecologo per un sereno e sorvegliato decorso della gravidanza.

La discussione dei problemi relativi a fertilità e gravidanza dovrebbe far parte di un piano informativo-educativo dei Pazienti in età fertile.