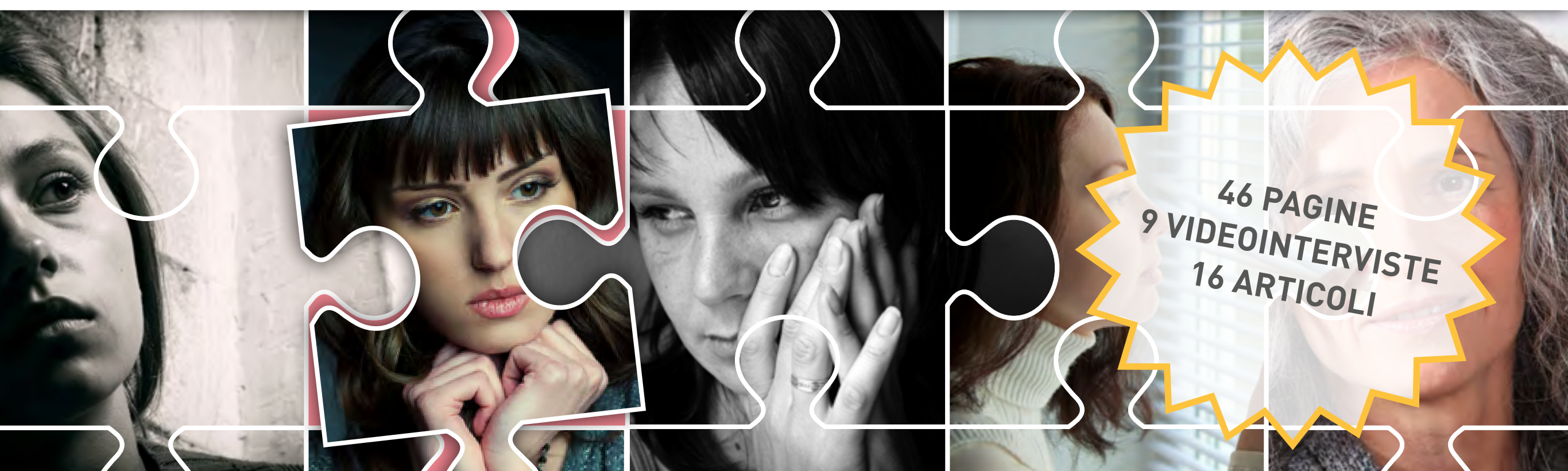


IMID al Femminile

Malattie Infiammatorie Immuno-Mediate

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



46 PAGINE
9 VIDEOINTERVISTE
16 ARTICOLI

INDICE

→ INTRODUZIONE	3
→ LE MALATTIE INFIAMMATORIE IMMUNO-MEDIATE (IMID)	4
→ COSTI DELLA MEDICINA DI GENERE: ANALISI DEI COSTI SOCIALI DELLE MICI	6
 → DISFUNZIONI SESSUALI E PSICOLOGICHE NELLE IMID	 8
IL PUNTO DI VISTA DEL REUMATOLOGO	
IL PUNTO DI VISTA DEL GASTROENTEROLOGO	
IL PUNTO DI VISTA DEL DERMATOLOGO	
 → ONCOLOGIA E IMID	 17
IL PUNTO DI VISTA DEL GASTROENTEROLOGO	
IL PUNTO DI VISTA DEL DERMATOLOGO	
IL PUNTO DI VISTA DEL REUMATOLOGO	
 → TERAPIA E GESTIONE DELLE IMID	 25
IL PUNTO DI VISTA DEL GASTROENTEROLOGO	
IL PUNTO DI VISTA DEL DERMATOLOGO	
IL PUNTO DI VISTA DEL REUMATOLOGO	
 → GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO NELLE IMID	 34
IL PUNTO DI VISTA DEL GASTROENTEROLOGO	
IL PUNTO DI VISTA DEL DERMATOLOGO	
IL PUNTO DI VISTA DEL REUMATOLOGO	
 → IL RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI	 42

INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie immuno-mediate (IMID) in ambito dermatologico, reumatologico e gastroenterologico possono essere molto invalidanti e deprimere grandemente la qualità di vita dei pazienti.

Esse riconoscono una patogenesi comune legata a un'alterazione dei meccanismi immunologici che portano allo stato infiammatorio cronico, senza che peraltro se ne conosca la causa.

Le terapie tradizionali hanno condotto a risultati generalmente modesti, che non hanno cambiato le prospettive di benessere soprattutto nel lungo termine. Il recente avvento dei farmaci biologici ha radicalmente modificato la gestione delle persone affette da queste malattie, permettendo di risolvere condizioni e complicanze cliniche più complesse e portando all'identificazione di nuovi traguardi terapeutici volti ambiziosamente al possibile cambiamento della storia naturale di queste patologie.

La natura particolarmente complessa di queste malattie, la notevole sovrapposizione tra di esse sotto il profilo clinico e patogenetico, la comparsa di effetti avversi ai farmaci tradizionali e innovativi che investono tutti gli ambiti sopra elencati e soprattutto, la necessita di tenere il paziente piuttosto che la malattia al centro dell'operare medico, impongono una integrazione operativa strettissima tra tutti gli specialisti cui è affidata la cura di questi pazienti.

Nel genere femminile, in particolare, queste malattie devono essere trattate con ancora più attenzione, nelle diverse fasi della vita della paziente: sono fondamentali gli aspetti legati alla gravidanza, all'allattamento e alla maternità in generale, così come rivestono grande importanza le sfaccettature della malattia al sopraggiungimento della menopausa; il tutto senza dimenticare gli aspetti psicologici che una patologia del genere può indurre in qualsiasi momento della vita insorga.

Elisa Spelta

LE MALATTIE INFIAMMATORIE IMMUNO-MEDIATE (IMID)

Le malattie infiammatorie immuno-mediate (IMID) comprendono un gruppo di patologie croniche caratterizzate da meccanismi patogenetici di natura immunitaria. Le malattie più note nell'ambito di questo gruppo comprendono l'artrite reumatoide, le spondiloartropatie, l'artrite giovanile idiopatica, il lupus eritematoso sistemico, l'artrite psoriasica, la psoriasi, la malattia di Crohn e la colite ulcerosa.

Patogenesi

La maggior parte di queste malattie colpisce giovani adulti, con conseguenze negative molto gravi sulla qualità di vita e sui costi sociosanitari. Sebbene queste patologie si manifestino con quadri sintomatologici eterogenei, tra loro apparentemente non correlati, numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato che le IMID dipendono da meccanismi patogenetici comuni. Dati epidemiologici e genetici indicano infatti che i pazienti affetti da IMID condividono fattori di suscettibilità genetica e che due o più IMID si possono manifestare negli stessi soggetti. Gli agenti eziologici specifici responsabili delle IMID non sono stati ad oggi identificati. Tuttavia è stato accertato che queste patologie dipendono da una alterazione dei meccanismi regolatori del sistema immunitario che, a sua volta, determina una iperespressione e iper-attivazione di citochine pro-infiammatorie, molecole di adesione, chemochine, etc., con conseguente mantenimento di uno stato infiammatorio cronico, che promuove una progressiva distruzione e rimodellamento patologico dei tessuti colpiti.

Terapia

Per il trattamento delle IMID sono disponibili farmaci antinfiammatori e immunosoppressori tradizionali, che tuttavia non sono soddisfacenti in termini sia di efficacia che di sicurezza di impiego. Per questa ragione sono stati sviluppati e immessi nella pratica clinica farmaci biotecnologici, concepiti generalmente come anticorpi monoclonali o proteine di fusione, in grado di legare in maniera selettiva bersagli molecolari specifici, con conseguente neutralizzazione delle loro funzioni pro-infiammatorie.

PRINCIPALI IMID		
ARTRITI	VASCULITI	ALTRE
Artrite reumatoide Artrite psoriasica Sindrome SAPHO (Sinovite-Acne-Pustolosi-Iperostosi-Osteite) Spondilite anchilosante Artrite reattiva Artrite cronica giovanile Malattia di Still dell'adulto	Granulomatosi di Wegener PMR (polimialgia reumatica)/ACG (arterite a cellule giganti o arterite temporale) Arterite di Takayasu (sindrome dell'arco aortico) Malattia di Kawasaki (sindrome mucocutanea dei linfonodi) Poliarterite nodosa Vasculite crioglobulinemica Malattia di Behçet (<i>silk road disease</i>) Policondrite ricorrente Vasculite orticarioide Reticolo-istiocitosi multicentrica Eritema nodoso	<i>Dermatologiche</i> Psoriasi Piodema gangrenoso Pemfigo <i>Gastroenterologiche</i> Malattia di Crohn Colite ulcerosa (?) Morbo celiaco Morbo di Whipple Epatite cronica autoimmune <i>Endocrinologiche</i> Tiroidite cronica autoimmune Malattie di Graves <i>Diverse</i> Amiloidosi Sarcoidosi Miastenia grave Sclerosi multipla
CONNETTIVITI		
Lupus eritematoso sistemico Sclerodermia Sindrome di Sjögren Polimiosite/ Dermatomiosite Connettivite mista Sindrome da Ac antifosfolipidi		

Nell'arco di circa due decenni i farmaci biotecnologici hanno rivoluzionato la terapia medica delle IMID, dimostrandosi in grado di promuovere e mantenere la loro remissione in un'ampia proporzione di pazienti affetti da forme gravi, non responsive ai trattamenti farmacologici convenzionali. Le molecole biotecnologiche che per prime sono state impiegate con successo nel trattamento delle IMID sono state quelle capaci di neutralizzare l'attività del TNF, una citochina con un ruolo predominante nella loro patogenesi. I successi ottenuti con le molecole suddette hanno incoraggiato la ricerca e sviluppo di nuovi farmaci biotecnologici, basati su meccanismi di azione innovativi, da impiegare nella gestione terapeutica delle IMID. Alcuni di questi sono correntemente utilizzati nella pratica clinica.

COSTI DELLA MEDICINA DI GENERE: ANALISI DEI COSTI SOCIALI DELLE MICI

Le malattie croniche, come le malattie infiammatorie intestinali, si caratterizzano per il fatto di presentare sintomi che perdurano nel tempo, talvolta in maniera costante e altre con fasi di remissione parziale e di riacutizzazione. Per queste malattie le terapie possono portare miglioramenti, ma non sono risolutive. Le malattie croniche rappresentano un problema per la necessità di un diverso modello assistenziale rispetto alle malattie 'acute': le croniche prevedono, infatti, la presa in carico dei pazienti sul territorio e l'assistenza lungo tutto il decorso della malattia.

Le malattie infiammatorie croniche intestinali, malattia di Crohn e colite ulcerosa, sono patologie ad eziologia multifattoriale caratterizzate da un decorso clinico cronico recidivante e progressivo, con notevole impatto sulla qualità di vita dei soggetti affetti. I costi delle malattie infiammatorie croniche intestinali possono essere suddivisi in costi diretti (ad esempio: ricoveri ospedalieri, interventi chirurgici, visite ambulatoriali, farmaci, test e procedure diagnostiche) e indiretti (ad esempio: assenza dal lavoro, abbandono degli studi, invalidità, ridotto guadagno, effetti intangibili sulla qualità di vita).

I costi diretti sono variabili, ma abbastanza facilmente ricavabili. Ad esempio, è stato più volte documentato che i farmaci, in particolare gli anti-TNF, le ospedalizzazioni e gli interventi chirurgici sono gli elementi chiave dei costi diretti di queste malattie. La chirurgia e le ospedalizzazioni rappresentano rispettivamente il 19% e $\leq 1\%$ dei costi sanitari nella malattia di Crohn e il 23% e l'1% rispettivamente nella colite ulcerosa.



Umberto Restelli

Quali sono i costi della medicina di genere?

 **GUARDA IL VIDEO**

Con l'avvento delle terapie biotecnologiche, le valutazioni di costo diretto della gestione delle malattie infiammatorie croniche intestinali hanno documentato spesso un incremento dei costi stessi. Tali valutazioni, però, spesso non considerano i potenziali effetti a lungo termine di questi farmaci, in relazione alla loro potenzialità di modificare il decorso di malattia, in termini di ridotta necessità di ospedalizzazione e di interventi chirurgici. L'altro aspetto riguardante i costi delle malattie infiammatorie croniche intestinali è quello riguardante i costi indiretti. Un'analisi affidabile di tali costi è difficile, perché spesso le malattie infiammatorie croniche intestinali hanno una serie di effetti intangibili sulla qualità di vita di chi ne soffre.

Quello che sembra emergere ad oggi è che la perdita di produttività per assenze a causa della malattia rappresenta il 16%

del costo totale della malattia di Crohn e il 39% del costo totale della colite ulcerosa.

La malattia di Crohn rappresenta un “burden” economico importante in Italia, sia per il sistema sanitario nazionale, sia per la società. Alcuni studi dimostrano che esiste una correlazione tra genere femminile e un maggiore decremento della qualità della vita conseguente alla patologia ed esiste una significativa differenza di genere nello stato occupazionale dei pazienti affetti da IBD, che risulta inferiore nelle donne.

Uno studio di Cappello et al del 2015, ad esempio, ha comparato la diminuzione della capacità lavorativa e della qualità di vita tra generi in pazienti affetti da MICI. Dallo studio è emersa una significativa differenza di genere nello stato occupazionale (inferiore nelle donne), un decremento della produttività in entrambi i generi e un maggiore effetto dell’impatto negativo della malattia nelle attività quotidiane e nella qualità della vita per il genere femminile.

“I costi delle malattie croniche hanno un impatto importante sul servizio sanitario nazionale e regionale. Ad esempio, nel 2012 in regione Lombardia il 30% della popolazione era affetta da malattie croniche,” ha spiegato il **Dr. Umberto Restelli**, Ricercatore presso il Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale (CREMS), Università Carlo Cattaneo - LIUC, Castellanza (Va). “Nello stesso anno, questi pazienti hanno assorbito l’80% delle risorse economiche del servizio sanitario regionale in termini di prestazioni. Per quanto concerne la medicina di genere in Italia, uno studio pubblicato nel 2012 dimostra che in un periodo di 24 mesi, il costo annuo pro capite delle patologie infiammatorie croniche intestinali, compresi i costi diretti e indiretti, era pari a 15mila euro. Lo studio ha riguardato un periodo di analisi in cui non erano ancora utilizzati gli agenti biologici oggi disponibili e pertanto il costo attuale potrebbe essere maggiore. Le differenze in termini di genere sono state rilevate principalmente nell’ambito dei costi sociali, mentre per quanto riguarda i costi diretti non sono state osservate notevoli differenze tra pazienti di sesso femminile o maschile. Questo studio ha mostrato una maggiore perdita di produttività per quanto riguarda il genere maschile e un maggior impatto in termini di costi per quanto concerne la perdita di produttività dei famigliari per le donne affette da queste patologie”.



DISFUNZIONI SESSUALI E PSICOLOGICHE NELLE IMID



IL PUNTO DI VISTA DEL REUMATOLOGO

Diversi studi hanno dimostrato che gli ormoni sessuali sono tra i principali fattori che contribuiscono allo sviluppo delle malattie autoimmuni. Gli ormoni femminili, in particolare gli estrogeni, influenzano il sistema immunitario determinando una maggior suscettibilità del sesso femminile a queste malattie.

I risultati di uno studio pubblicato nel 2016 sul Journal of Clinical Investigation indicano che nelle donne gli estrogeni inducono alcune modificazioni epigenetiche in determinati geni che ne determinano una ridotta espressione sotto una soglia che aumenta la suscettibilità femminile alle malattie autoimmuni.

Queste patologie influenzano alcuni aspetti fondamentali della vita di una donna come la sessualità, la fertilità e la gravidanza. Per l'importanza che ognuno di questi momenti riveste per ciascuna donna è indispensabile che il medico fornisca informazioni il più possibile corrette e fondate sulle evidenze scientifiche, per sgombrare il campo da frequenti pregiudizi.

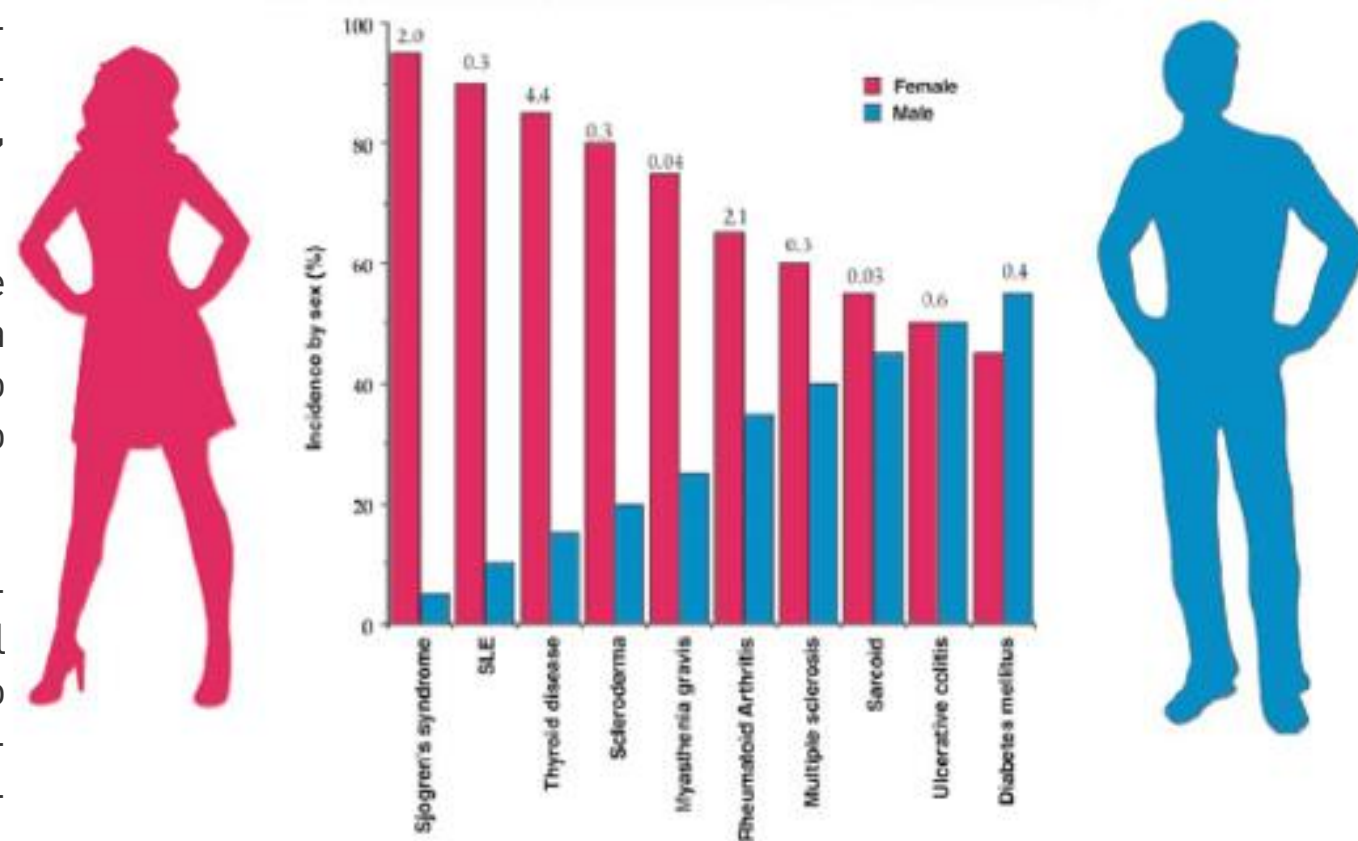
La disfunzione sessuale è un problema difficile da diagnosticare e trattare nella donna a causa della complessità della risposta sessuale. La disfunzione sessuale femminile include: ridotto desiderio sessuale, disturbo dell'eccitazione sessuale, disturbo orgasmico e dolore nella attività sessuale.

I sintomi sistemici che caratterizzano tutte le malattie autoimmuni come l'astenia, l'affaticabilità e il dolore possono ridurre il desiderio sessuale. Inoltre, alcune di queste patologie possono determinare alterazioni a carico dei genitali che causano dolore. La secchezza vaginale determinata dalla sindrome di Sjogren, ad esempio, può causare dispareunia.

Le modificazioni dell'aspetto fisico, frequenti nelle malattie autoimmuni, inducono spesso insicurezza, timore che il proprio aspetto allontani o impaurisca gli altri e il partner.

La fertilità è una parte importante della sfera sessuale per il genere femminile. Da sempre la fertilità è considerata l'essenza della femminilità e i problemi in questo ambito rivestono una notevole importanza dal punto di vista personale, familiare e sociale.

Le donne sono generalmente più suscettibili alle malattie autoimmuni rispetto agli uomini



Le risposte emotive alla infertilità all'interno della coppia sono diverse: dal senso di colpa, alla depressione, alla rabbia, fino all'isolamento. Gli uomini tendono a sopprimere e/o negare ogni reazione emotionale, mentre le donne sono inclini a credere di essere loro stesse la causa dell'infertilità, con conseguente senso di colpevolezza e sviluppo di depressione.

Uno studio pubblicato nel 2012 sul Journal of Clinical Investigation dimostra che nelle donne affette da sindrome da anticorpi antifosfolipidi, questi ultimi possono avere un ruolo nell'abortività precoce e nell'infertilità. Per l'artrite reumatoide, invece, non vi sono evidenze che associno la malattia a problemi di infertilità o abortività precoce. Nel lupus, una malattia che colpisce soprattutto le donne giovani in età fertile, l'aspetto della fertilità e della gravidanza è sempre stato preso in considerazione con attenzione. Anche in questi casi, lo studio del 2012 non dimostra alcuna associazione tra la malattia e l'aumento del rischio di infertilità. Inoltre, l'aumento delle conoscenze sulla malattia e il miglioramento della gestione di queste pazienti hanno migliorato molto anche gli esiti della gravidanza. Per la sindrome di Sjogren e la sclerosi sistemica non vi sono, ad oggi, dati sufficienti per trarre conclusioni in questo senso.



In generale, alcuni studi dimostrano che l'autoimmunità può avere un effetto negativo sulla fertilità nelle donne e in particolare sulla riduzione prematura della riserva ovarica e nell'aumento del rischio di aborto e complicanze durante la gravidanza. Ad oggi però, le evidenze in questo ambito sono ancora limitate.

Anche la terapia con alcuni farmaci, come ad esempio la ciclofosfamide, può determinare infertilità secondaria a insufficienza ovarica. Inoltre, la terapia steroidea a dose elevata può determinare irregolarità dell'ovulazione e l'insufficienza renale cronica, secondaria all'interessamento renale nel lupus, può determinare infertilità.

In conclusione, per una migliore gestione delle pazienti con malattie autoimmuni, in particolare di tipo reumatologico, è bene tener presente tutti gli aspetti della malattia, incluse le implicazioni sulla sfera sessuale e sulla fertilità. È indispensabile che il medico condivida con la paziente tutte le informazioni necessarie e il più possibile corrette per una gestione consapevole e condivisa della malattia.



- Gli ormoni sessuali sono tra i principali fattori che contribuiscono allo sviluppo delle malattie autoimmuni.
- Gli ormoni femminili, in particolare gli estrogeni, influenzano il sistema immunitario determinando una maggior suscettibilità del sesso femminile a queste malattie.
- Le malattie autoimmuni influenzano alcuni aspetti fondamentali della vita di una donna come la sessualità, la fertilità e la gravidanza.
- L'autoimmunità può avere un effetto negativo sulla riduzione prematura della riserva ovarica e nell'aumento del rischio di aborto e complicanze durante la gravidanza. Ad oggi però, le evidenze in questo ambito sono ancora limitate.
- Particolari farmaci possono influire negativamente sulla fertilità della donna.

IL PUNTO DI VISTA DEL GASTROENTEROLOGO

Le malattie infiammatorie croniche intestinali, dall'inglese '*inflammatory bowel diseases*' (IBD), che comprendono la malattia di Crohn e la colite ulcerosa, sono malattie recidivanti croniche associate a sintomi fisici e psicologici.

La sessualità è un aspetto fondamentale della vita delle persone ed è spesso indicata nelle preoccupazioni dei pazienti affetti da IBD perché incide sulla loro qualità di vita. Questo aspetto fondamentale e complesso del comportamento della persona spesso non viene discusso con il paziente per molteplici motivi, tra cui l'imbarazzo del medico o del paziente stesso nell'affrontare determinati temi, considerati ancora oggi un tabù.

Le disfunzioni sessuali nei pazienti con IBD sono dovute sia a problemi fisici, che psicologici. Dal punto di vista fisico, nelle donne, gli aspetti più rilevanti che interferiscono con la vita sessuale sono le infezioni vaginali e il dolore durante il rapporto. Anche l'essere state sottoposte a un intervento chirurgico e l'utilizzo di determinati farmaci, in particolare gli steroidi, può avere un impatto negativo sulla sessualità della donna con IBD.

Dal punto di vista psicologico, la depressione è uno dei principali fattori predittivi di disfunzioni sessuali nelle donne con IBD e, insieme allo stato d'ansia, ha un effetto negativo sul desiderio sessuale, sulla frequenza dei rapporti e sulla possibilità di provare piacere durante il rapporto. Uno studio pubblicato nel 2008 su BMC Gastroenterology dimostra che il 29-35% delle donne con la malattia in remissione e il 60-80% delle donne con la malattia attiva presenta disturbi d'ansia e depressione.

“La sessualità della donna con IBD sembra essere compromessa rispetto alle donne senza queste malattie. Questo a causa di una percezione distorta della propria immagine corporea e alla



Paola Molteni

Disfunzioni sessuali e psicologiche nella donna con malattie infiammatorie intestinali

GUARDA IL VIDEO

sintomatologia associata alla patologia”, spiega la Dr.ssa **Paola Molteni**, dirigente medico U.O.C. - Cattedra di Gastroenterologia, Polo Universitario Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Milano. “Un ruolo importante in questo senso è svolto dai farmaci che vengono utilizzati per la gestione di queste malattie e dagli interventi chirurgici, un tempo più deturpanti, ma che oggi, grazie all'avvento della chirurgia laparoscopica, consentono di avere cicatrici molto piccole, che non rappresentano un serio problema per la donna. Inoltre, la vita sessuale delle pazienti con IBD è compromessa non solo a causa dell'attività di malattia, ma anche allo stato ansioso e alla depressione che spesso si sviluppano in queste donne”.

L'associazione tra depressione e IBD è ampiamente nota, mentre lo è di meno l'associazione tra la malattia e lo stato ansioso. Tuttavia, diversi studi hanno evidenziato come gli stati di ansia siano maggiormente rappresentati nella popolazione affetta da IBD rispetto alla popolazione generale.

“Gli studi finora condotti dimostrano che la presenza di una malattia infiammatoria intestinale aumenta di circa il doppio il rischio di sviluppare uno stato ansioso e nelle donne il rischio è quattro volte superiore rispetto agli uomini”, spiega Molteni. “La depressione colpisce circa un quarto dei pazienti con IBD e rappresenta il maggior determinante sulla funzione sessuale”, continua l'esperta.

Da uno studio canadese pubblicato su Inflammatory Bowel Disease nel 2015, basato su un registro nazionale da cui era stata estrapolata la popolazione con IBD, emerge che il fatto di avere la malattia aumenta di almeno il doppio il rischio di sviluppare uno stato d'ansia rispetto alla popolazione generale.

I fattori che incidono maggiormente sullo sviluppo di ansia in questi pazienti sono il sesso femminile, la storia di abuso sessuale, soprattutto in età pediatrica e la presenza di dolore cronico. Questi dati sono confermati anche dai risultati di un altro studio condotto in un setting ambulatoriale in cui il 23,5% dei pazienti con IBD presentava una condizione d'ansia e la presenza di una malattia attiva aumentava l'incidenza del problema psicologico. In questo studio, il 26% circa dei pazienti aveva sviluppato depressione e anche in questo caso l'attività di malattia incideva sulla condizione psicologica dei pazienti.

L'attività di malattia non ha però un impatto così rilevante sulla sessualità delle donne con IBD e non c'è una specifica caratteristica della malattia infiammatoria correlabile alla disfunzione sessuale. Inoltre, la sindrome dell'intestino irritabile è una comorbidità frequente nelle donne con IBD e secondo uno studio pubblicato su Digestion nel 1998, il 24-43% delle donne con IBD che soffrono anche della sindrome dell'intestino irritabile può presentare disfunzioni sessuali. Inoltre, sembrerebbe che il livello socio economico abbia un ruolo protettivo in questo senso. In conclusione, le IBD sono significativamente associate allo sviluppo di depressione e di un disturbo d'ansia generalizzato.



- La sessualità è un aspetto fondamentale della vita delle persone ed è spesso indicata nelle preoccupazioni dei pazienti affetti da IBD perché incide sulla loro qualità di vita.
- Le disfunzioni sessuali nei pazienti con IBD sono dovute sia a problemi fisici, che psicologici.
- La depressione è uno dei principali fattori predittivi di disfunzioni sessuali nelle donne con IBD e, insieme allo stato d'ansia, ha un effetto negativo sul desiderio sessuale.
- L'attività di malattia non ha un impatto così rilevante sulla sessualità delle donne con IBD e non c'è una specifica caratteristica della malattia infiammatoria correlabile alla disfunzione sessuale.

In particolare i pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali hanno un rischio almeno pari al doppio rispetto alla popolazione generale di sviluppare ansia e depressione, indipendentemente da eventuali cofattori associati e questa situazione ha una maggiore prevalenza nella popolazione femminile. Infine, diversi studi dimostrano che la presenza di disturbi di tipo psicologico possono avere un impatto negativo sulla vita sessuale dei pazienti, compromettendone la qualità di vita. È necessario dunque tener presente anche questi aspetti per una miglior gestione del paziente.

IL PUNTO DI VISTA DEL DERMATOLOGO

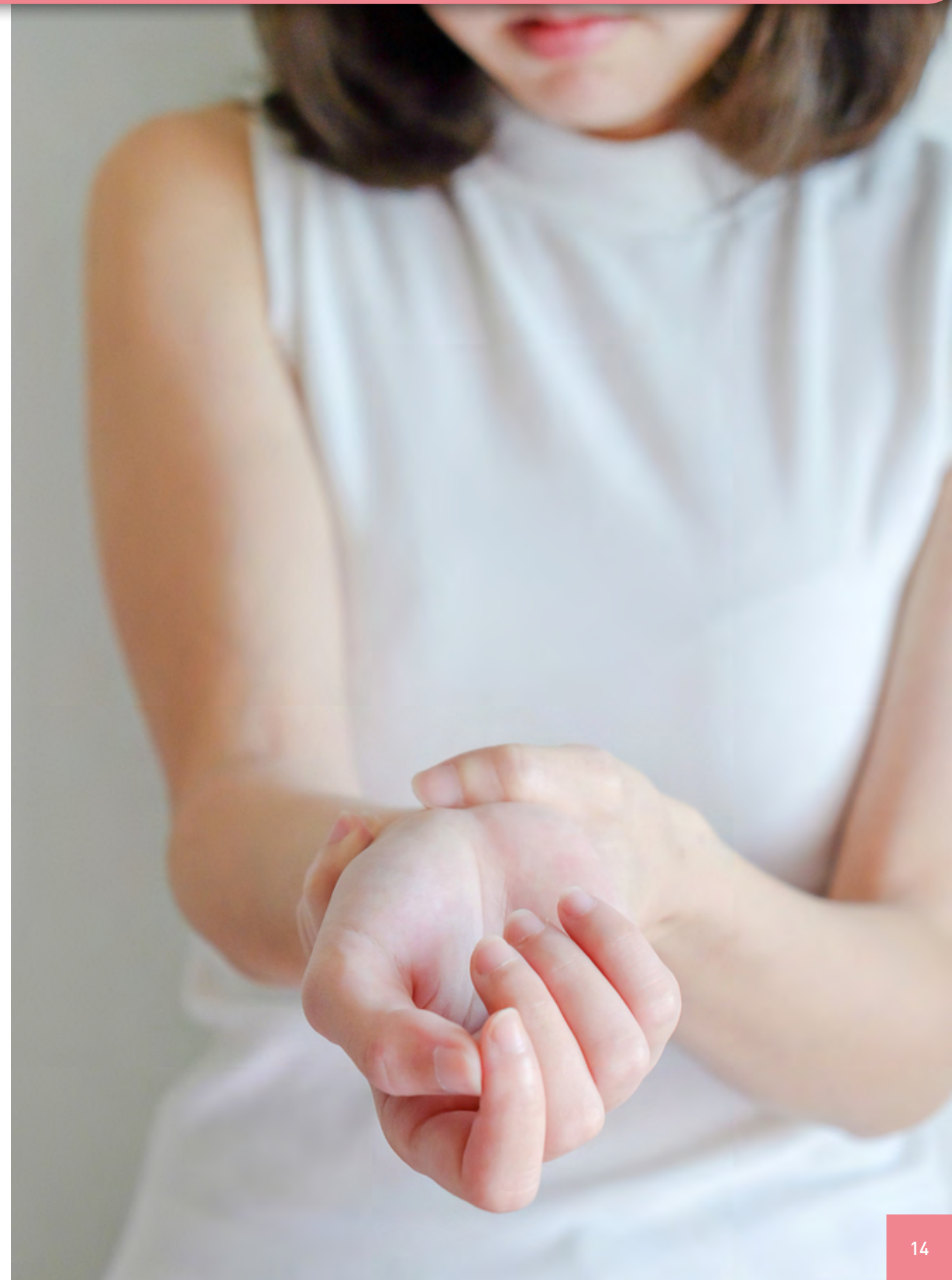
La patologia dermatologica più indagata nel campo delle IMID è la psoriasi, ma ci sono anche altre patologie infiammatorie croniche immunomediate che interessano la cute, come le manifestazioni cutanee in corso di malattia di Crohn e colite ulcerosa. Queste ultime includono l'eritema nodoso, pioderma gangrenoso, afte orali e Sindrome di Sweet. Queste manifestazioni cutanee hanno un notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti ma, fortunatamente, spesso guariscono con la terapia della malattia di base.

La psoriasi può avere un notevole impatto sulla qualità di vita e sulla vita di relazione del paziente che ne soffre, perché le manifestazioni cutanee della malattia possono interessare buona parte della superficie corporea totale.

L'incidenza della psoriasi è pari a 79 per 100mila persone ed è più elevata negli uomini adulti. In età pediatrica, la malattia è più frequente nella popolazione femminile, ma nella stessa decade è più elevata nelle donne. In queste ultime, l'inizio della malattia è più precoce. La prevalenza della psoriasi è pari a circa il 2% della popolazione generale ed è uguale tra i due sessi.

In campo medico generale e specialistico dermatologico in particolare, è importante la distinzione del genere di appartenenza, non solo da un punto di vista anatomico e biologico, ma anche delle implicazioni funzionali e psicosociali della malattia.

Diversi studi dimostrano che la psoriasi può essere associata allo sviluppo di problemi psicologici quali depressione, pensieri suicidi e alcolismo. Per indagare questi aspetti il medico ha a disposizione diversi strumenti, tra cui questionari generali, questionari specifici per la dermatologia e questionari specifici per la psoriasi.



I questionari per la misurazione della qualità di vita

I questionari generali vengono utilizzati come screening generali per tutti i tipi di malattia. Misurano la qualità di vita includendo scale di valutazione di benessere fisico, psicologico e di integrazione sociale e consentono la comparazione fra diverse malattie. Questi questionari sono il Short Form Health Survey (SF36), WHOQOL-Bref, QUALY, EuroQoL e General Health Questionnaire.

I questionari dermatologici valutano l'impatto delle malattie cutanee sulla qualità di vita, analizzano più accuratamente gli effetti dei sintomi cutanei rispetto ai questionari generici e consentono una comparazione con la malattia di altri apparati. Questi questionari sono il Dermatology Life Quality Index (DLQI) e il Skindex-29.

In particolare, il questionario Dermatology Life Quality Index (DLQI) consiste in 10 domande relative alla settimana precedente le valutazioni nelle seguenti aree: sintomi e sensazioni, attività quotidiane, svago, lavoro e/o scuola, relazioni personali ed effetto del trattamento.

Psodisk è un nuovo metodo visivo per valutare l'impatto della psoriasi sulla qualità di vita del paziente. Lo strumento valuta 10 fattori, quali salute, dolore, prurito, sonno, vita sociale, lavoro, serenità, vita sessuale, vergogna e coinvolgimento cutaneo. Questo strumento favorisce la comunicazione tra medico e paziente e permette al clinico di acquisire informazioni in modo veloce e di poter eseguire un follow up insieme al paziente.

Impatto della psoriasi sulla qualità di vita

Il primo studio che ha indagato l'impatto della psoriasi sulla qualità di vita dei pazienti è stato pubblicato nel 2005 sull'International Journal of Dermatology. Da questo studio era emerso che la malattia ha un forte impatto negativo sulla qualità di vita in entrambi i sessi, influisce negativamente sulla socializzazione sia nell'uomo che nella donna e l'uomo che svolge lavori di comando è più stressato in relazione alla propria malattia.

In questo studio, i risultati del questionario sulla qualità di vita nelle donne mostravano che la psoriasi le faceva sentire meno femminili, meno attraenti e meno confidenti con loro stesse. Le pazienti avevano paura di trasmettere la malattia ai figli, si rifugiavano nel cibo o nell'alcol quando la malattia peggiorava e



avevano il desiderio che il medico le consigliasse non solo sulle problematiche mediche, ma anche sui problemi estetici.

Uno studio pubblicato su BMC Medicine nel 2012 suggerisce che, per quanto i meccanismi fisiopatologici della malattia siano simili per i due generi, le donne percepiscono una maggiore severità della loro malattia e di conseguenza l'impatto sintomatico della patologia è più elevato.

Per quanto riguarda le disfunzioni sessuali nei pazienti con psoriasi, negli ultimi 5 anni sono stati pubblicati diversi studi. I dati principali emersi dimostrano che questi pazienti hanno una ridotta autostima e i fattori di rischio associati alla disfunzione sessuale sono l'estensione della malattia, l'età e il sesso femminile. Altre analisi hanno dimostrato che quando la malattia interessa le aree addominali e genitali vi è una maggiore probabilità di sviluppare depressione e stato d'ansia.

La psoriasi genitale è presente in quasi il 40% dei pazienti ed è più frequente nella popolazione maschile. I sintomi più comuni sono prurito, dispareunia, dolore e ridotta frequenza dei rapporti. Inoltre, la malattia sembra peggiorare dopo i rapporti sessuali. Il fenomeno della disfunzione erettile è più frequente nei pazienti con psoriasi di grado lieve. Nella psoriasi moderata o grave la disfunzione è associata ad ansia, depressione e al fumo. La psoriasi genitale è spesso sottostimata nella frequenza e nell'impatto sulla qualità della vita. Molti autori sottolineano l'importanza che il dermatologo indaghi la presenza di psoriasi genitale conclamata o pregressa, anche perché, fortunatamente, si ha un miglioramento della funzione sessuale dopo trattamento con farmaci biologici.

In conclusione, la qualità della vita dei pazienti con psoriasi è influenzata in modo negativo dalla malattia in entrambi i sessi, ma le donne percepiscono una maggiore severità della patologia. Queste ultime, inoltre, sono più a rischio di sviluppare disfunzioni sessuali e il medico deve imparare a occuparsi anche di questi aspetti per una gestione del paziente a 360 gradi.



- La psoriasi può avere un notevole impatto sulla qualità di vita e sulla vita di relazione del paziente che ne soffre
- In campo medico generale e specialistico dermatologico in particolare, è importante la distinzione del genere di appartenenza, non solo da un punto di vista anatomico e biologico, ma anche delle implicazioni funzionali e psicosociali della malattia.
- Le donne percepiscono una maggiore severità della loro malattia e di conseguenza l'impatto sintomatico della patologia è più elevato.
- Le donne sono più a rischio di sviluppare disfunzioni sessuali e il medico deve imparare a occuparsi anche di questi aspetti della malattia per una gestione del paziente a 360 gradi.

ONCOLOGIA E IMID



IL PUNTO DI VISTA DEL GASTROENTEROLOGO

Diversi studi hanno dimostrato che la flogosi ha effetti oncogenici, tanto da essere considerata il settimo hallmark per lo sviluppo dei tumori. Secondo uno studio pubblicato su *Molecular Cancer* nel 2013, le IMID sono associate a un aumento del rischio di cancro, anche se è necessario tener conto dei bias legati ai trattamenti utilizzati.

In letteratura sono presenti diverse ricerche sull'associazione tra IMID e cancro. In particolare, uno studio pubblicato su *Arthritis Research and Therapy* nel 2008 dimostra che i pazienti con artrite reumatoide presentano un rischio complessivamente più elevato di cancro, ma hanno una minor probabilità di sviluppare un tumore al colon retto, rispetto alla popolazione generale. Un altro studio pubblicato sul *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* nel 2013 dimostra che i pazienti con psoriasi presentano un maggior rischio di neoplasie del tratto digestivo superiore e che le donne affette dalla malattia sono a maggior rischio di sviluppare un tumore al colon retto, rispetto alla popolazione sana.

Dal punto di vista gastroenterologico, i pazienti con IBD presentano un rischio superiore di 1,5 – 2 volte di sviluppare un tumore al colon rispetto alla popolazione generale e le donne hanno lo stesso rischio degli uomini di sviluppare un carcinoma al colon retto.

Un altro studio pubblicato nel 2013 mostra che l'infiammazione aumenta il rischio di sviluppare un tumore al colon retto in pazienti con colite ulcerosa e dati più recenti mostrano che l'eccesso di rischio, confrontato con quello dei soggetti di pari sesso ed età, appare legato all'estensione, alla durata e alla severità dell'infiammazione.

“È stato dimostrato un aumento del rischio di tumore al colon retto nei pazienti con colite ulcerosa e malattia di Crohn che inte-



Maria Maddalena Terpin

Malattie infiammatorie intestinali e tumore al colon retto, esiste una correlazione?

 **GUARDA IL VIDEO**

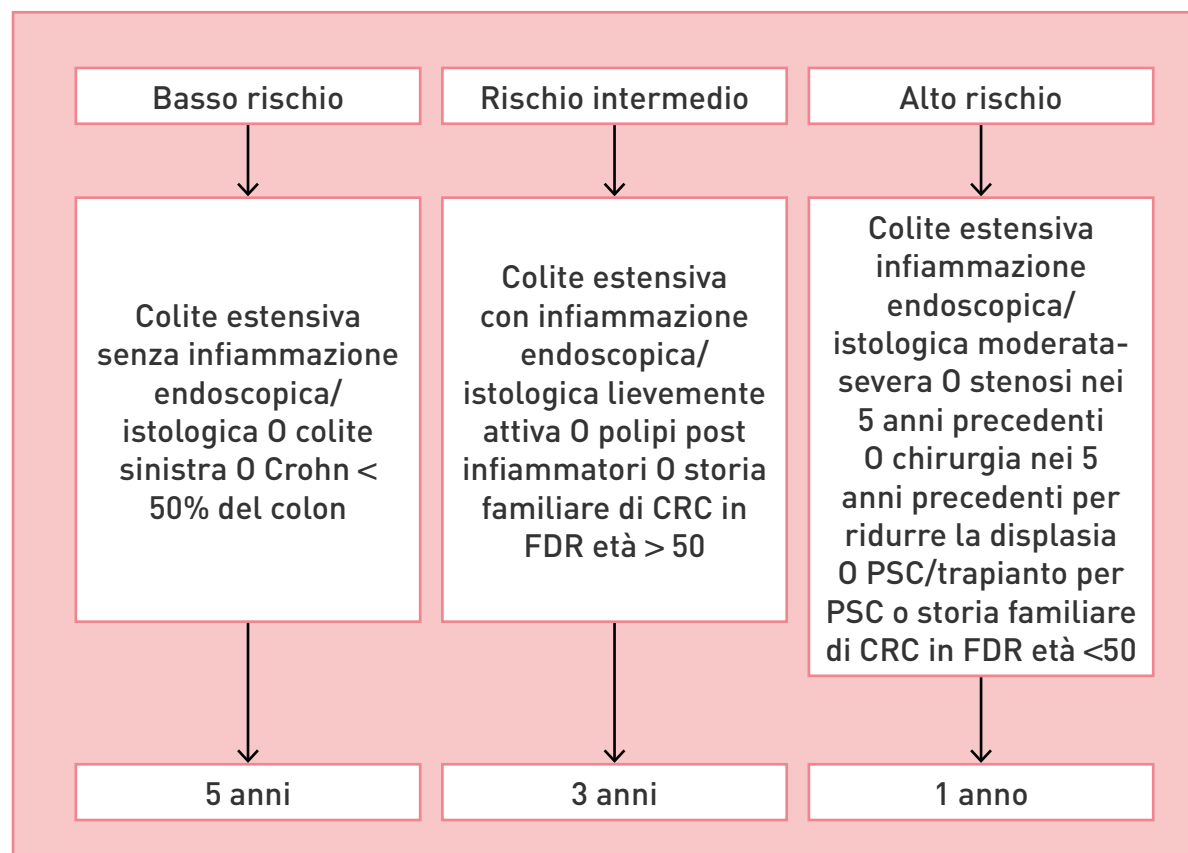
ressi più della metà del grosso intestino”, spiega la Dr.ssa **Maria Maddalena Terpin**, dirigente medico, Ambulatorio per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva - A.O. Ospedale Civile di Legnano (MI). “Questi pazienti sono a maggior rischio di tumore del colon in quanto affetti da un’infiammazione cronica che altera il meccanismo cellulare aumentando la possibilità di neoplasia nelle zone interessate dall’infiammazione. Il rischio di sviluppare la malattia è aumentato di 1,5-2 volte rispetto alla popolazione generale”.

Il rischio di carcinoma al colon retto aumenta con la durata della malattia, riducendo l’aspettativa di vita nei pazienti con malattia estesa diagnosticata in giovane età. A questo proposito, uno studio pubblicato nel 2013 su *Gastroenterology* dimostra che un adolescente con pancolite ha un rischio superiore al 15% di sviluppare un cancro al colon nel corso della vita. Ulteriori studi dimostrano che tale rischio è aumentato dalla familiarità di primo grado per tumore al colon retto e dalla presenza di colangite sclerosante.

La sorveglianza colonscopica ha lo scopo di ridurre la morbilità e la mortalità del cancro al colon retto mediante una diagnosi precoce o mediante l'identificazione e la rimozione della displasia, allo scopo di ridurre l'incidenza del cancro stesso.

Le ultime linee guida ECCO raccomandano di iniziare la sorveglianza endoscopica dopo 8-10 anni dall'insorgenza della sintomatologia per colite ulcerosa e Crohn. Negli anni successivi, per decidere quando effettuare l'esame endoscopico bisogna stratificare i pazienti in base al rischio di sviluppare il tumore. I pazienti ad alto rischio devono essere sottoposti a endoscopia annuale, i pazienti a rischio intermedio devono essere sottoposti a endoscopia ogni tre anni e i pazienti a basso rischio ogni 5 anni.

Raccomandazioni ECCO sulla sorveglianza endoscopica per classi di rischio



Per quanto riguarda l'associazione tra trattamento delle IBD e rischio di cancro, uno studio pubblicato sul NEJM nel 2015 mostra che la 5-ASA sembra avere un effetto chemoprotettivo. Recentemente questo effetto è stato messo in discussione, ma il farmaco continua comunque ad essere raccomandato dalle linee guida. Per quanto riguarda le tiopurine, i dati in questo senso sono contrastanti e per gli anti TNF sono ancora in fieri. Oltre al cancro del colon, i pazienti affetti da malattia di Crohn, indipendentemente dalle terapie assunte, presentano un rischio aumentato di 20-30 volte di sviluppare un tumore del piccolo intestino nelle aree interessate dalla flogosi. In questi soggetti, è necessario sospettare la malattia quando si osservano stenosi che diventano sintomatiche dopo un lungo periodo di remissione.

Ad oggi non esiste un programma di sorveglianza per i tumori del piccolo intestino, ma gli studi enfatizzano il ruolo che possono avere in questi casi la TAC e la risonanza magnetica nucleare. Il carcinoma anale è estremamente raro nella popolazione generale, ma studi recenti dimostrano che i pazienti con malattia di Crohn hanno un rischio maggiore di sviluppare la neoplasia. Questo tumore si può riscontrare più frequentemente nelle donne di giovane età in corrispondenza di una fistola perianale persistente. La diagnosi della malattia è spesso tardiva e la prognosi è sfavorevole. Bisogna sospettare la malattia se il paziente osserva una modificazione del dolore e presenta sanguinamento.

Anche in questo caso, non esistono linee guida sulla sorveglianza del carcinoma anale. Studi recenti sottolineano l'importanza dell'ispezione annuale con citologia anale per le fistole di vecchia data. Oltre all'HIV, è importante, soprattutto nelle donne, la valutazione dello status HPV e l'eventuale vaccinazione.

Uno studio pubblicato nel 2016 dimostra un incremento del rischio di carcinoma della lingua nei pazienti affetti da IBD e il rischio di sviluppare questa neoplasia è superiore nelle donne. In questi casi risulta importante lo screening del cavo orale, in particolare prima di intraprendere una terapia immunosoppressiva o con anti-TNF.



- I pazienti con IBD presentano un rischio superiore di 1,5 – 2 volte di sviluppare un tumore al colon rispetto alla popolazione generale
- Le donne hanno lo stesso rischio degli uomini di sviluppare un carcinoma al colon retto.
- Il rischio di carcinoma al colon retto aumenta con la durata della malattia, riducendo l'aspettativa di vita nei pazienti con malattia estesa diagnosticata in giovane età.
- Le ultime linee guida ECCO raccomandano di iniziare la sorveglianza endoscopica dopo 8-10 anni dall'insorgenza della sintomatologia per colite ulcerosa e Crohn. Negli anni successivi, per decidere quando effettuare l'esame endoscopico bisogna stratificare i pazienti in base al rischio di sviluppare il tumore.

PUNTO DI VISTA DEL DERMATOLOGO

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica della pelle. In questa malattia giocano un ruolo importante i linfociti T che sembrano essere responsabili sia dell'iperproliferazione di cheratinociti sia delle alterazioni infiammatorie. È noto poi come l'infiammazione contribuisca in modo sostanziale allo sviluppo e alla progressione dei tumori. Analogamente sappiamo che sia la risposta immunitaria locale e sia l'infiammazione sistemica possono dare il loro contributo.

Il rischio di cancro nei pazienti con psoriasi rimane quindi un motivo di particolare preoccupazione a causa della natura infiammatoria cronica della malattia. Inoltre, l'uso di trattamenti immunosoppressivi e la fototerapia a base di raggi UV possono rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Attualmente gli studi sull'associazione psoriasi e melanoma sono controversi e non è possibile stabilire con certezza una correlazione tra le due patologie.

“In generale, esiste un aumento di tumori cutanei associato a condizioni di immunosoppressione, sia legate a condizioni specifiche del paziente, sia conseguenti a particolari terapie, spiega la Prof.ssa **Paola Savoia**, direttrice Clinica di Dermatologia, Università degli Studi Piemonte Orientale, Novara”. “Per quanto riguarda nello specifico l'azione dei farmaci biologici, gli studi dimostrano che questo rischio risulta molto ridotto. In determinate categorie di pazienti, in particolare le persone con fototipo chiaro o con pesanti danni da fotoesposizione cronica, che già di per sé hanno un aumentato rischio di tumore, l'utilizzo di farmaci biologici potrebbe aumentare il rischio di sviluppare un melanoma”.



GUARDA IL VIDEO

Alcuni farmaci immunosoppressori, come le ciclopurine e l'azatioprina hanno dimostrato di aumentare il rischio di tumori cutanei e quindi vanno utilizzati con cautela, soprattutto nei pazienti ad aumentato rischio di sviluppare queste neoplasie. Tali farmaci sono associati, in particolare, a un aumento dei tumori cutanei di tipo non melanoma, quindi non di derivazione epiteliale. I dati riguardanti il rischio di melanoma presenti in letteratura sono controversi.

“Nei pazienti con psoriasi, così come nella popolazione generale, risulta quindi importante il controllo della pelle e delle lesioni cutanee, sia da parte del paziente stesso, che da parte dello specialista. Inoltre, è importante evitare l'esposizione prolungata o troppo violenta al sole ed è raccomandato l'uso di creme solari”, conclude Savoia.



- È noto poi come l'infiammazione contribuisca in modo sostanziale allo sviluppo e alla progressione dei tumori.
- Il rischio di cancro nei pazienti con psoriasi rimane quindi un motivo di particolare preoccupazione a causa della natura infiammatoria cronica della malattia.
- L'uso di trattamenti immunosoppressivi e la fototerapia a base di raggi UV possono rappresentare un fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

IL PUNTO DI VISTA DEL REUMATOLOGO

Il Lupus Eritematoso Sistemico è associato a un aumento del rischio oncologico. Due studi, uno americano pubblicato nel 2008 e uno taiwanese pubblicato nel 2012, dimostrano che la malattia è associata a un aumento del rischio oncologico globale e del rischio di tumori del rene, del polmone, del sistema nervoso centrale e tumori ematologici. Nello studio statunitense, la malattia reumatologica sembra invece avere un ruolo protettivo contro lo sviluppo di tumori alla cervice uterina, alla mammella e melanomi.

Anche l'artrite reumatoide è associata allo sviluppo di tumori. Uno studio pubblicato nel 2010 su Arthritis and Rheumatism dimostra che la malattia aumenta il rischio oncologico generale e di tumore del polmone, del rene, della tiroide, di melanomi e di tumori ematologici. Anche in questo caso si osserva un effetto protettivo della malattia sul rischio di sviluppare un tumore alla cervice uterina, del colon retto e della cute.

Diversi studi dimostrano che la sclerosi sistemica progressiva è associata a un maggior rischio di tumori maligni e i pazienti di età più avanzata all'esordio e con la forma cutanea diffusa della malattia hanno un maggior rischio oncologico. Ad oggi, i dati sul rischio oncologico correlato al genere sono contrastanti.

I tumori più frequenti nei pazienti con sclerosi sistemica sono quelli del polmone, della mammella, i tumori linfoproliferativi ed ematologici in generale e il carcinoma della vescica.

Per quanto riguarda il tumore del polmone nei pazienti con sclerosi sistemica, i fattori di rischio per lo sviluppo della neoplasia sembrano essere la giovane età all'esordio, l'interstiziopatia polmonare e il sesso femminile. Per quanto riguarda il tumore

della mammella, i fattori di rischio sono la terapia prolungata con calcio antagonisti e la presenza di una forma ereditata di tumore.

Alcuni studi recenti supportano l'ipotesi che la sclerodermia possa essere una malattia paraneoplastica in un subset di pazienti in cui la malattia si presenta a breve distanza dalla diagnosi del tumore.

Altre malattie tipicamente associate al rischio di tumore sono la dermatomiosite e la polimiosite. In queste malattie il rischio oncologico rimane superiore anche dopo 5 anni dalla diagnosi. Il rischio oncologico nella polimiosite è lievemente inferiore nel sesso maschile, nella dermatomiosite è più elevato nel primo anno ed è maggiore nei pazienti con età superiore ai 45 anni.

Non solo le malattie autoimmuni sistemiche, anche le autoimmunità d'organo sono associate a un maggior rischio oncologico. Ad esempio, alcuni studi dimostrano un aumentato rischio di tumore della mammella nei soggetti con malattie della tiroide.

Un altro studio dimostra come le donne con un tumore della mammella precoce e contemporaneamente una malattia autoimmune hanno una sopravvivenza ridotta.

I farmaci immunosoppressori possono favorire l'oncogenesi, mentre le immunoterapie contro i tumori possono indurre autoimmunità.

Oggi abbiamo molti dati sull'associazione tra le terapie immunosoppressive, in particolare gli anti TNF, e il rischio di cancro. Una revisione sistematica pubblicata nel 2016 sulla sicurezza

delle terapie biologiche nei pazienti con artrite reumatoide mostra che non vi è un aumento dell'incidenza, sia dei tumori solidi che ematologici. Lo studio dimostra che vi è un leggero aumento del rischio di melanoma. Un'altra ricerca condotta in pazienti con artrite psoriasica conferma questi dati, così come altri studi condotti su altre malattie autoimmuni.

In conclusione, esistono strette relazioni tra sistema immunitario e neoplasie. Molte malattie infiammatorie immunomediate, a predominanza nel sesso femminile, sono correlate a un maggior rischio oncologico. In particolare, esiste un'associazione tra tumori ginecologici e sindromi paraneoplastiche autoimmuni. È importante quindi definire lo screening oncologico appropriato nelle diverse IMID e valutare anche l'incremento della frequenza di HPV, soprattutto nelle pazienti affette da queste malattie.



- Il Lupus Eritematoso Sistemico è associato a un aumento del rischio oncologico
- Anche l'artrite reumatoide è associata allo sviluppo di tumori.
- Diversi studi dimostrano che la sclerosi sistemica progressiva è associata a un maggior rischio di tumori maligni e i pazienti di età più avanzata all'esordio e con la forma cutanea diffusa della malattia hanno un maggior rischio oncologico.
- Altre malattie tipicamente associate al rischio di tumore sono la dermatomiosite e la polimiosite.
- Molte malattie infiammatorie immunomediate, a predominanza nel sesso femminile, sono correlate a un maggior rischio oncologico. In particolare, esiste un'associazione tra tumori ginecologici e sindromi paraneoplastiche autoimmuni.



TERAPIA E GESTIONE DELLE IMID



IL PUNTO DI VISTA DEL GASTROENTEROLOGO

Oggi l'armamentario terapeutico dei pazienti con IMID è abbastanza ampio, ma quando ci si trova davanti a un paziente per decidere il farmaco da utilizzare bisogna tenere presente diversi aspetti.

Negli ultimi anni l'atteggiamento terapeutico è cambiato e si è modificato soprattutto il target delle terapie. All'inizio ci si accontentava di far star meglio il paziente migliorandone i sintomi, poi si è passati all'azzeramento dei sintomi, al raggiungimento della remissione clinica sostenuta, dapprima solo mucosale, poi estesa a tutta la parete, fino ad arrivare a una remissione profonda, che comprende la remissione clinica, di laboratorio, endoscopica e/o radiologica.

Nella gestione di questi pazienti è importante identificare i soggetti a rischio, nei quali è necessario intervenire da subito con un intervento farmacologico aggressivo. Al contrario, nei soggetti in cui i fattori di rischio non sono presenti, è necessario evitare l'over treatment.

I fattori di rischio di una prognosi sfavorevole per i pazienti con malattia di Crohn sono la malattia intestinale estesa, l'interessamento del tratto intestinale superiore, la presenza di una malattia rettale e di lesioni perianali e la presenza di ulcere profonde. Esistono però anche fattori di rischio propri del paziente come il fumo e la giovane età alla diagnosi.

Per la colite ulcerosa, i fattori di rischio di tipo clinico sono la giovane età alla diagnosi, il fatto di non essere fumatori, la presenza di febbre e fattori che indichino un'infezione, come livelli elevati di proteina C reattiva, l'aumento dei livelli di calprotectina fecale e livelli ridotti di emoglobina. Ci sono poi dei fattori



Chiara Ricci

Manifestazioni extraintestinali di Crohn e colite ulcerosa, come gestirle

 **GUARDA IL VIDEO**

strettamente correlati alla malattia, come l'assenza di guarigione mucosale, le ulcerazioni profonde o l'esordio acuto di una malattia severa, l'estensione di malattia, la necessità di ospedalizzazione e i fallimenti dei precedenti interventi terapeutici.

Studi più recenti hanno incluso per la valutazione della gravità della malattia, anche le manifestazioni extraintestinali di queste malattie.

“In circa il 50% dei pazienti con IBD sono presenti manifestazioni extraintestinali, come quelle articolari, cutanee, epatobiliari, renali o polmonari, anemia e osteoporosi”, spiega la Prof.ssa **Chiara Ricci**, Associato di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali A.O. Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia. “Alcune di queste manifestazioni extraintestinali, come per esempio quelle articolari, compaiono quando la malattia è attiva, altre, come ad esempio la colangite sclerosante che interessa il fegato, sono indipendenti

dal grado di attività ed è quindi più difficile la gestione dal punto di vista terapeutico”.

A seconda o meno della presenza di tutti questi fattori di rischio è possibile scegliere il trattamento più adatto al paziente e quindi iniziare con una terapia più aggressiva, quindi con l'introduzione dei farmaci immunosoppressori e biologici, come gli anti TNF, o iniziare con una strategia meno aggressiva e quindi con i farmaci tradizionali.

Trattare il paziente nelle fasi iniziali della malattia con la giusta terapia ne impedisce la progressione alle fasi successive. Queste malattie sono infatti di tipo progressivo e il danno intestinale può essere cumulativo.

Ormai è noto che parlando di terapia, il salto di qualità è stato dato dai farmaci anti TNF-alfa, in particolare per quanto riguarda le manifestazioni extraintestinali delle malattie.

Di recente è stata pubblicata una revisione sistematica di un gruppo francese di esperti, la quale ha preso in esame tutti gli studi sulle malattie infiammatorie croniche intestinali con manifestazioni extraintestinali abbastanza eterogenee tra di loro. Questo studio ha dimostrato che gli anti TNF sono efficaci nelle manifestazioni extraintestinali grazie alla via patogenetica comune di queste malattie.

In particolare, questo studio ha dimostrato che infliximab e adalimumab possono essere efficaci almeno in alcune manifestazioni extraintestinali associate alle IBD, incluse le manifestazioni muscolo-scheletriche, cutanee e oculari e un effetto benefico di questi farmaci è stato osservato anche nella malattia metabolica dell'osso e nelle manifestazioni ematologiche o vascolari.

“Quando un paziente presenta una IBD e una manifestazione gastrointestinale bisogna valutare tre punti essenziali, spiega

Ricci. “Il primo è stabilire se la manifestazione che presenta il paziente correla con l'attività di malattia, perché così è possibile trattare la malattia e sperare che anche la manifestazione vada in remissione, altrimenti è necessario consultare uno specialista di riferimento. Se c'è un'attività di malattia bisogna stabilire qual è la patologia predominante: se la malattia intestinale è in fase di remissione si può semplicemente mantenere la malattia in corso e affidare il paziente allo specialista di riferimento. Diventa quindi fondamentale il concetto di multidisciplinarietà. Inoltre, se la terapia biologica è stata scelta, è necessario essere tutti d'accordo nell'utilizzare determinati farmaci, soprattutto gli anti TNF”.

Il concetto alla base della gestione delle manifestazioni extraintestinali è la multidisciplinarietà. Per una gestione a 360° di questi pazienti risulta di fondamentale importanza la presenza di ambulatori combinati per un confronto diretto tra tutti gli specialisti coinvolti.

Manifestazioni extraintestinali delle IBD e loro gestione

Oltre alle manifestazioni articolari, altrettanto importanti nei pazienti con IBD sono le manifestazioni oculari, come le uveiti e le episcleriti. Queste manifestazioni hanno un'incidenza che può arrivare fino al 30%. Le uveiti sono più comuni nella malattia di Crohn, le episcleriti nella colite ulcerosa. Le uveiti sono 4 volte più frequenti nelle donne. Queste manifestazioni sono più comunemente associate a sintomi articolari e sono spesso presenti insieme ad almeno un'altra manifestazione extraintestinale come le artriti periferiche, che si ritrovano in circa il 68% dei pazienti. Meno comuni sono invece le spondiloartriti assiali. Tra le varie manifestazioni oculari, l'uveite è la più impegnativa dal punto di vista della gestione e delle complicanze e non è una manifestazione associata all'attività di malattia, quindi il paziente va inviato precocemente allo specialista di fiducia. La sclerite e l'episclerite sono invece associate all'attività di malattie e quindi possono giovare del trattamento della malattia intestinale.

Per quanto riguarda i farmaci da utilizzare, se la forma intestinale ha un'attività modesta o è assente, in genere vengono utilizzati i corticosteroidi, come il cortisone, o farmaci antinfiammatori. Se l'attività di malattia è presente vengono utilizzati gli anti TNF.

Le linee guida ECCO danno precise indicazioni in questo senso. Secondo la società europea, l'episclerite si può risolvere anche spontaneamente e nella gestione di questa manifestazione si possono utilizzare Fans per via sistemica o corticosteroidi topici per il trattamento sintomatico. Il trattamento della sclerite e dell'uveite invece dovrebbe essere guidato da uno specialista oftalmologo e include oltre agli steroidi gli immunosoppressori convenzionali e gli anti TNF.

Altre manifestazioni extraintestinali importanti sono quelle epatobiliari come la colangite sclerosante, la più frequente dal punto di vista epatobiliare, caratterizzata da infiammazione e fibrosi dei dotti extraepatici. Il 7,5% dei pazienti con colite ulcerosa presenta colangite sclerosante e la complicanza principale di questa manifestazione è l'evoluzione in colangiocarcinoma, un tumore con un'evoluzione prognostica molto infausta. La presenza di questo tipo di tumore aumenta il rischio di carcinoma al colon retto. Questi pazienti vanno quindi sottoposti a screening molto più frequente rispetto a quelli con la sola colite ulcerosa. Questi casi devono essere trattati con acido ursodessossicolico e alcuni pazienti vengono sottoposti a trapianto di fegato. Secondo le linee guida ECCO nessun trattamento medico è in grado di allungare il tempo al trapianto.

Un'altra patologia, sicuramente più benigna, è la colelitiasi che è comune nei pazienti con IBD, specialmente nei pazienti con Crohn a livello ileale. Questa patologia ha un'incidenza aumentata nei pazienti con IBD e pari al 13-34% rispetto alla popolazione generale. Il trattamento è di tipo chirurgico con buon esito.





A livello polmonare si possono manifestare bronchiectasie e bronchioliti, che possono essere conseguenza anche dei trattamenti immunosoppressivi. L'incidenza non è definita ma si associano più frequentemente alla colite ulcerosa, con una predominanza nel sesso femminile. Non sembrano essere associate all'attività della malattia intestinale. La terapia prevede il mantenimento del lume attraverso metodiche endoscopiche più specifiche.

A livello renale, accanto alla nefrolitiasi che è una delle forme più importanti dal punto di vista prognostico, si possono manifestare uropatia ostruttiva e fistulizzazione del tratto urinario. Queste manifestazioni si verificano dal 6 al 23% dei pazienti con IBD. Dal punto di vista clinico si può manifestare proteinuria, insufficienza renale e uremia. Quest'ultima è circa 3 volte più presente nel sesso maschile. Il rischio di queste manifestazioni nei pazienti con Crohn è fino a 10 volte superiore e la diagnosi è basata sulla biopsia renale e rettale.

I pazienti con IBD hanno inoltre un aumentato rischio di osteopenia, sia correlata al processo infiammatorio, che all'utilizzo dei farmaci steroidei. Anche altri farmaci possono indurre questo problema come ciclosporina, metotressato, TNP ed eparina. I fattori di rischio per l'osteopenia sono la ridotta attività di malattia, fattori infiammatori, deficit di vitamina D, riduzione dell'albumina sierica, fumo e resezione ileale. Le raccomandazioni dell'ECCO suggeriscono di trattare questi pazienti come se fossero soggetti con osteoporosi, quindi con esercizio fisico, supplementi di calcio e vitamina D.

I problemi psicologici sono tre volte superiori nei pazienti con IBD, rispetto alla popolazione generale. Risulta quindi importante il supporto psicologico in questi pazienti. Diversi studi hanno dimostrato che i farmaci antidepressivi non hanno effetti sull'attività di malattia, invece un effetto positivo lo ha il supporto psicologico.

- Negli ultimi anni l'atteggiamento terapeutico è cambiato e si è modificato soprattutto il target delle terapie: oggi l'obiettivo principale è la remissione clinica, di laboratorio, endoscopica e/o radiologica.
- Nella gestione di questi pazienti è importante identificare i soggetti a rischio, nei quali è necessario intervenire da subito con un intervento farmacologico aggressivo. Al contrario, nei soggetti in cui i fattori di rischio non sono presenti, è necessario evitare l'over treatment.
- Studi recenti hanno incluso per la valutazione della gravità della malattia, anche le manifestazioni extraintestinali di queste malattie.
- Le manifestazioni extraintestinali sono più frequenti nella malattia di Crohn rispetto alla colite ulcerosa e devono essere indagate fin dalla diagnosi.
- Il confronto e la collaborazione, specie nella gestione delle patologie più complesse, con le altre discipline è molto importante per un unico obiettivo comune, il benessere del paziente.

In conclusione, le manifestazioni extraintestinali sono più frequenti nella malattia di Crohn rispetto alla colite ulcerosa e devono essere indagate fin dalla diagnosi. Bisogna stratificare i pazienti in base al rischio e adeguare l'approccio terapeutico. Il confronto e la collaborazione, specie nella gestione delle patologie più complesse, con le altre discipline è molto importante per un unico obiettivo comune, il benessere del paziente.

IL PUNTO DI VISTA DEL DERMATOLOGO

Nella gestione del paziente con psoriasi è necessario definire innanzitutto la gravità della malattia e distinguere la psoriasi lieve da quella moderata-severa.

Gli strumenti per misurare la gravità della malattia sono l'indice di severità delle aree psoriatriche (PASI) e l'indice dermatologico della qualità della vita (DLQI).

La psoriasi lieve viene identificata da un BSA (Body Surface Area) ≤ 10 , un PASI ≤ 10 e un DLQI ≤ 10 , la psoriasi moderata severa da un BSA > 10 o un PASI > 10 e un DLQI > 10 .

Una malattia lieve in base al PASI può invece essere considerata moderata-severa quando le lesioni sono localizzate in una zona molto visibile della superficie corporea del paziente (come viso e cuoio capelluto). In questi casi, la malattia ha un impatto significativo sulla qualità di vita del paziente. Anche la psoriasi palmo plantare, delle unghie e genitale può essere considerata moderata-severa perché l'impatto sulla qualità di vita è notevole. Anche la presenza di prurito e la presenza di una singola placca refrattaria possono inficiare la qualità di vita.

Per classificare la severità della malattia è importante quindi tener presenti gli indici, ma anche le caratteristiche cliniche della malattia.

Le linee guida raccomandano di trattare la psoriasi lieve (in base agli indici PASI, BSA e DLQI) con un trattamento topico e la psoriasi moderata moderata-severa con la fototerapia o con farmaci sistemici.



Rosanna Tiberio

Malattie infiammatorie croniche immunomediate,
il punto di vista del dermatologo

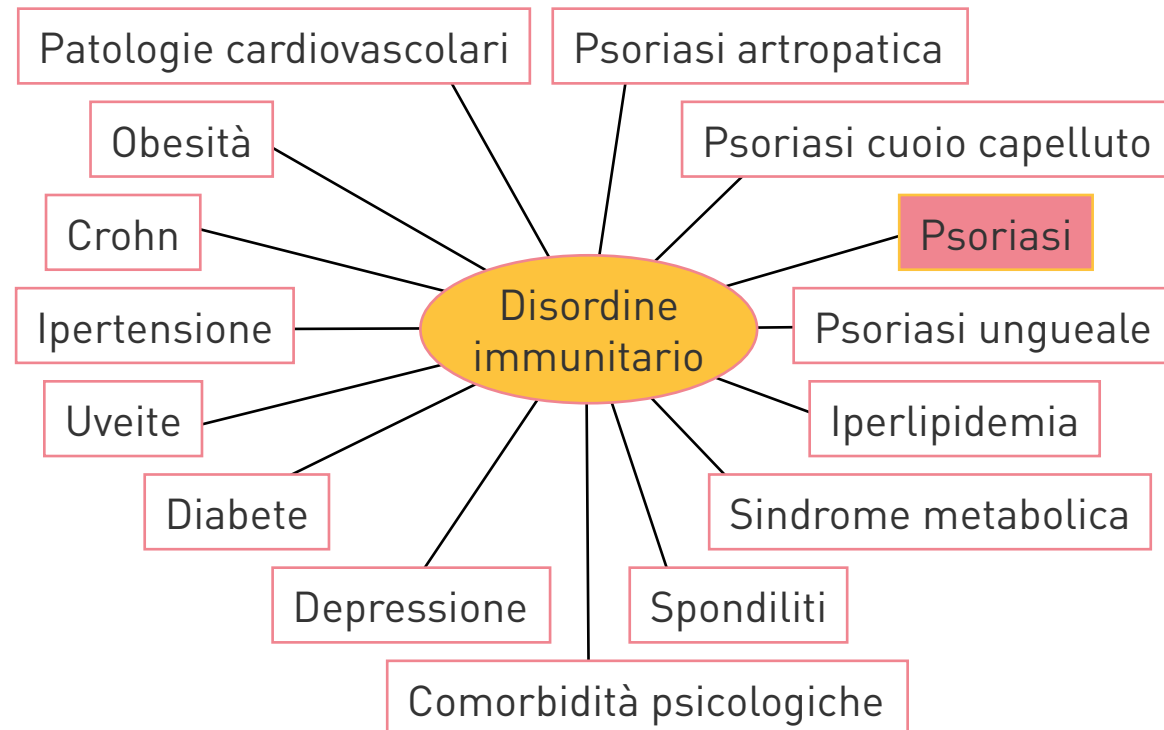
GUARDA IL VIDEO

La terapia topica include i derivati della vitamina D, gli steroidi, i retinoidi, ditanolo e antralina. La fototerapia include le radiazioni UVA e UVB e spesso si utilizza durante il passaggio dalla terapia topica alla terapia sistemica. La terapia sistemica include farmaci quali ciclosporina, metotressato più (CyA), retinoidi orali e agenti biologici.

La psoriasi è un disordine immunitario che interessa diversi organi e quindi avere terapie in grado di agire sui diversi aspetti della malattia è molto importante.

“La psoriasi, oltre alla cute interessa anche altri organi e apparati e questo ne complica la gestione e la terapia”, spiega Dr.ssa **Rosanna Tiberio**, Medico Chirurgo specializzato in Dermatologia Clinica Dermatologica AOU “Maggiore della Carità” Novara. “Il paziente psoriasico, con una malattia moderata-severa, deve essere quindi considerato nella sua totalità in quanto l'evoluzione della malattia potrebbe portare a problemi articolari, cardio-

Nuova visione: psoriasi patologia multi-organo



- Nella gestione del paziente con psoriasi è necessario definire innanzitutto la gravità della malattia e distinguere la psoriasi lieve da quella moderata-severa.
- Per classificare la severità della malattia è importante quindi tener presenti gli indici, ma anche le caratteristiche cliniche della malattia.
- Le linee guida raccomandano di trattare la psoriasi lieve (in base agli indici PASI, BSA e DLQI) con un trattamento topico e la psoriasi moderata moderata-severa con la fototerapia o con farmaci sistemici.



vascolari, urinari, gastroenterici e di tipo oftalmologico. Questo ha implicazioni anche sulla terapia. In questi pazienti è infatti necessario utilizzare farmaci in grado di agire non solo sulle lesioni cutanee, ma anche sulle altre manifestazioni della malattia. I farmaci biotecnologici sono di aiuto in questo senso e l'approccio multidisciplinare e la collaborazione tra i vari specialisti risulta fondamentale per una gestione a 360° del paziente”.



IL PUNTO DI VISTA DEL REUMATOLOGO

Nella gestione delle IMID ci sono ancora diverse domande che non hanno una risposta e che riguardano in particolare la medicina di genere. Tra gli argomenti più dibattuti, stabilire se la gravità e il decorso della malattia siano uguali tra uomo e donna, se ci sono fattori propri dei due generi che possano impattare sull'aderenza al trattamento, se la malattia è più aggressiva nelle donne, se le comorbidità sono diverse e se la risposta alla terapia è uguale.

“Le patologie reumatiche sono patologie comuni, alcune con una patogenesi prettamente legata al sistema immunitario”, spiega Dr.ssa **Francesca Ingegnoli**, ricercatrice universitaria con convenzione ospedaliera, Divisione di reumatologia, Ospedale Gaetano PINI, Milano. “Questo implica una differenza nella loro espressività e prevalenza tra uomo e donna. Alcune di queste malattie, ad esempio l'artrite reumatoide, il lupus, la sindrome di Sjogren e la sclerodermia, sono più frequenti nel genere femminile e questo ha implicazioni sulla pratica clinica del reumatologo.

Per quanto riguarda la prima domanda, ovvero se la gravità e il decorso della malattia siano uguali tra uomo e donna, in letteratura si trovano principalmente dati sull'artrite reumatoide.

Secondo questi dati, non solo le donne presentano più frequente questa malattia rispetto agli uomini ma hanno anche forme più aggressive di malattia, mentre gli uomini hanno forme che vanno più frequentemente in remissione. Per quanto riguarda altri parametri, in particolare la disabilità, le donne sembrano meno colpite e hanno un HAQ più basso rispetto agli uomini, mentre la valutazione del dolore è peggiore nelle donne rispetto alla controparte maschile. Infine, il decorso della malattia risulta peggiore nelle donne.



Francesca Ingegnoli

Malattie infiammatorie croniche di tipo reumatologico, differenze tra uomini e donne

GUARDA IL VIDEO

Per quanto riguarda le differenze nella risposta al trattamento, la letteratura suggerisce che gli uomini con artrite reumatoide hanno una risposta migliore ai DMARD tradizionali. Inoltre, alcuni registri internazionali dimostrano che gli uomini con una durata della malattia inferiore ai due anni rispondono meglio agli anti TNF, ma se la malattia è di lunga durata la risposta tra uomini e donne è simile. Per quanto riguarda il trattamento con rituximab, i dati ci dicono che la risposta è simile tra uomini e donne, ma la remissione è raggiunta più frequentemente negli uomini che hanno fallito un anti TNF e nelle donne naive agli anti TNF.

La revisione più recente della letteratura dimostra che le differenze nella risposta al trattamento tra uomini e donne rimane un problema ancora aperto. I dati dei registri sostengono una diversa risposta ai farmaci tra i due generi, ma questi studi presentano alcune limitazioni in quanto la diversa percezione della malattia tra uomo e donna può influenzare i dati, soprattutto quelli dei questionari e quelli relativi ai cosiddetti 'patient reported outcome'.



- Le patologie reumatiche sono patologie comuni, alcune con una patogenesi prettamente legata al sistema immunitario
- Questo implica una differenza nella loro espressività e prevalenza tra uomo e donna.
- Alcune di queste malattie, ad esempio l'artrite reumatoide, il lupus, la sindrome di Sjogren e la sclerodermia, sono più frequenti nel genere femminile e questo ha implicazioni sulla pratica clinica del reumatologo”.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO NELLE IMID



IL PUNTO DI VISTA DEL GASTROENTEROLOGO

Molte donne affette da malattie infiammatorie immuno-mediate si chiedono se possano portare a termine una gravidanza, se la malattia possa avere effetti negativi sul feto e sul nascituro e, al contrario, se la gravidanza possa avere un impatto negativo sulla malattia.

Dal punto di vista della recidiva di malattia durante la gravidanza, i dati di letteratura ci dicono che le donne con IBD in gravidanza hanno una probabilità di presentare una recidiva di malattia sovrapponibile a quella delle donne non in gravidanza. Uno studio europeo pubblicato nel 2011 su *Alimentary Pharmacology & Therapeutics Journal* dimostra che nelle pazienti con colite ulcerosa nel secondo e terzo trimestre di gravidanza e nei primi sei mesi dopo il parto la recidiva di malattia può essere più frequente.

Altri dati ci dicono che gli outcome della gravidanza sono simili tra le donne affette da IBD e quelle non affette da queste malattie quando la gravidanza è iniziata durante la fase di remissione della malattia. Studi precedenti avevano infatti dimostrato che la malattia attiva influenza negativamente gli outcome della gravidanza e aumenta la probabilità di parto pretermine, l'abortività spontanea e l'incidenza di peso ridotto alla nascita.

La gravidanza andrebbe pianificata dopo un periodo di almeno tre/sei mesi di malattia in remissione. Il problema è come continuare il trattamento della malattia durante la gravidanza. Secondo le raccomandazioni ECCO, farmaci come talidomide e metotressato sono controindicati in gravidanza e durante l'allattamento e dovrebbero essere interrotti dai 3 ai 6 mesi prima del concepimento.

Per gli altri farmaci, le raccomandazioni FDA e ECCO sono riassunte nella tabella seguente:

Safety indications for drugs in pregnancy and breastfeeding				
Drug	FDA	ECCO rating pregnancy	ECCO rating breastfeeding	Observations
Mesalazine	B	Low risk	Low risk	Rarely watery diarrhea in infants exposed to 5-ASA via breast-milk
Sulfasalazine	B	Low risk	Low risk	Folate supplements are required
Corticosteroids	C	Low risk	Low risk	Avoid lactation in the four hours after intake of the drug
AZA/6-MP	D	Low risk	Low risk	Avoid lactation in the four hours after intake of the drug
Cyclosporine A	C	Probably safe	Contraindicated	Use in severe UC to avoid surgery
Anti-TNF agents	B	Low risk	Probably low risk	Can be used safely in the first two trimesters of pregnancy. If possible, avoid in the third trimester
Metronidazole	B	Avoid first trimester	Avoid	Avoid in the first trimester
Ciprofloxacin	C	Avoid first trimester	Avoid	Use only for short periods and avoid in the first trimester

Per quanto riguarda le tiopurine, due studi recenti dimostrano che non ci sono esiti sfavorevoli sulla gravidanza a seguito del trattamento con questi farmaci, rispetto ad altri trattamenti. Questi farmaci possono essere utilizzati anche durante l'allattamento in quanto l'ingestione da parte del neonato è inferiore all'1% della dose materna, ma viene consigliato di non utilizzare il latte delle prime 4 ore dopo l'assunzione del farmaco. I bambini esposti a tiopurine, in particolare azatioprina, non sembrano mostrare un aumento del rischio di infezioni nel primo anno di vita, né problemi di sviluppo nei 6 anni successivi.

Una recente meta analisi sugli anti TNF dimostra che l'esposizione a questi farmaci non porta ad esiti sfavorevoli della gravidanza, come parti pretermine, basso peso alla nascita e anomalie congenite.

“È necessario tenere sempre presente il punto di vista del paziente e diffondere le giuste conoscenze per creare un'alleanza terapeutica e di follow up e quindi di aderenza al trattamento. Infine, risulta importante la collaborazione con il medico di famiglia, il gastroenterologo, l'ostetrico e il pediatra per seguire le pazienti durante la gravidanza e continuando a tenere sotto controllo la malattia”, ha spiegato la Dott.ssa **Aurora Bortoli**, Medico Chirurgo - Specialista in Gastroenterologia presso l'Opsedale di Rho.



- Le donne con IBD in gravidanza hanno una probabilità di presentare una recidiva di malattia sovrapponibile a quella delle donne non in gravidanza.
- Gli outcome della gravidanza sono simili tra le donne affette da IBD e quelle non affette da queste malattie quando la gravidanza è iniziata durante la fase di remissione della malattia.
- La gravidanza andrebbe pianificata dopo un periodo di almeno tre/sei mesi di malattia in remissione.
- È necessario tenere sempre presente il punto di vista del paziente e diffondere le giuste conoscenze per creare un'alleanza terapeutica e di follow up e quindi di aderenza al trattamento.



IL PUNTO DI VISTA DEL DERMATOLOGO

La psoriasi è una patologia infiammatoria cronica multifattoriale, che colpisce ugualmente entrambi i sessi. L'età di insorgenza nelle donne è di circa 28 anni e il 75% delle pazienti sviluppa la malattia prima dei 40 anni, il che significa che la maggior parte delle donne sono nella fascia di età fertile al momento della diagnosi.

La psoriasi nei bambini e negli adolescenti non è certo rara: molti studi evidenziano l'esordio delle prime manifestazioni verso i 16 anni di età in 1/3 dei pazienti. Nel 63% dei pazienti la psoriasi insorge prima dei 30 anni di età. Diversi studi hanno evidenziato un andamento bimodale nella comparsa della malattia con due picchi di incidenza: tra i 15 e i 20 anni e tra i 55 e i 60 anni di età.

È stata osservata una relazione tra psoriasi e modificazioni ormonali nelle varie fasi della vita, tuttavia il dato non è ancora sufficientemente evidenziato.

Nel sesso femminile, le modificazioni ormonali che avvengono durante la pubertà possono fungere da trigger o fattore di peggioramento delle manifestazioni psicofisiche. Altri studi hanno evidenziato come molte pazienti sviluppino le prime manifestazioni della malattia subito dopo la pubertà, correlando la psoriasi con una riduzione dei livelli ormonali.

Durante il periodo di fertilità di una donna, eventi stressanti come la gravidanza, caratterizzata da varie modificazioni fisiologiche e psicologiche, possono influenzare il decorso della psoriasi e modificarne la sua espressione clinica. Gli ormoni sessuali, in particolare estrogeni e prolattina, hanno un importante ruolo nella modulazione della risposta immunitaria.

È bene infatti ricordare che l'infiltrato infiammatorio delle lesioni psoriasiche è determinato da un aumento della espressione delle chemochine da parte dei cheratinociti. In particolare, il 17 beta estradiolo inibisce la produzione di IL-12 e TNF alfa che sono coinvolti nel danno tissutale cellulare mediato in alcune malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide, la malattia di Crohn e la psoriasi. Al contrario, lo stesso ormone stimola la produzione di IL-10 (citochina anti infiammatoria) da parte di cellule dendritiche e linfociti T.



Un altro ormone coinvolto è il progesterone che agisce inducendo una soppressione della trascrizione del gene CXCL8 nei fibroblasti, sia spontanea che indotta da IL-1 (dipendente da recettori per il progesterone) e stimola la produzione di citochine di tipo 2 come la IL-4 e 5 nelle cellule T senza alterare la produzione di citochine di tipo 1. Questo determina un cambiamento del profilo citochinico (da tipo 1 a tipo 2) durante la gravidanza che può essere messo in relazione con il miglioramento della psoriasi durante il periodo gravidico.

Questi dati indicano che gli estrogeni e/o il progesterone potrebbero essere di aiuto nella terapia della psoriasi.

La prolattina, secreta prevalentemente dalla ghiandola pituitaria ha un effetto stimolatorio sul sistema immunitario, promuove l'autoimmunità, interferisce sulla induzione alla tolleranza ai linfociti B, stimola la risposta proliferativa agli antigeni e mitogeni, aumenta la produzione di immunoglobuline, citochine e autoanticorpi. Pazienti con iperprolattinemia presentano varie manifestazioni cliniche tra cui anche la psoriasi. Vi sono inoltre dei dati che correlano i livelli di prolattina all'attività di malattia. In particolare, uno studio ha documentato una connessione tra stress-neurotrasmettitori, ormoni ed esacerbazione di alcune condizioni immunopatologiche, tra cui anche la psoriasi.

In particolare, donne con la psoriasi possono presentare dei miglioramenti clinici durante la gravidanza e un peggioramento della malattia tra la settimana 4 e 6 dopo il parto. Il 40-90% delle donne può presentare una significativa riacutizzazione della malattia nel periodo post parto.

Durante la gravidanza il sistema immunitario materno subisce cambiamenti fisiologici per ottenere tolleranza immunitaria verso antigeni paterni espressi dalle cellule fetali e quindi prevenire il rigetto del feto. Questi cambiamenti, che si verificano sia all'interfaccia materno fetale, sia nella circolazione sistemi-

ca, sono influenzati dall'effetto di estrogeni, progesterone e cortisolo i cui livelli nel sangue aumentano gradualmente nel corso della gravidanza dando luogo a un cambiamento di polarizzazione cellulare T helper che potenzia la risposta TH2 umorale e inibisce la risposta TH1 cellulo mediata.

In uno studio pubblicato su Archives of Dermatology nel 2005, il 55% delle pazienti ha evidenziato un miglioramento della malattia durante la gravidanza, il 23% un peggioramento e il 22% nessun modificazione. Nel post partum, il 9% delle pazienti ha evidenziato un miglioramento della malattia, il 65% un peggioramento e il 26% nessuna modificazione. Tra i vari fattori che vengono tenuti in considerazione per valutare l'andamento della malattia è incluso il BSA che indica quanta cute è interessata dalla malattia. In questo studio è emersa una riduzione significativa tra la settimana 10 e 20 di gestazione rispetto ai controlli, mentre è aumentata in modo significativo nel post partum dopo la settimana 6.

Diversi studi clinici hanno cercato di mettere in correlazione la psoriasi e la gravità di malattia con lo stato di complicanze gestazionali, fetali e/o perinatali.

Uno studio caso-controllo condotto su 145 donne in gravidanza con psoriasi ha mostrato un'associazione statisticamente significativa con diverse complicanze, come l'ipertensione, l'aborto spontaneo ricorrente e il parto cesareo. Un altro studio di tipo retrospettivo ha confrontato donne in gravidanza con psoriasi da moderata grave rispetto a donne sane in gravidanza e ha indagato l'associazione tra la gravità della malattia e le complicanze gestazionali o fetali. I dati hanno mostrato che rispetto al gruppo di controllo le donne con la malattia presentavano un tasso significativamente più elevato di aborti spontanei e indotti e sovrappeso alla nascita.

INTERVALLO MINIMO RACCOMANDATO TRA LA SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI ED IL CONCEPIMENTO

Methotrexate	3 mesi (uomini e donne)
Retinoidi	2 anni (solo donne)

SICUREZZA DEI TRATTAMENTI

Trattamenti topici

Trattamenti sistemici

<u>TRATTAMENTI SICURI</u>	
Emollienti	ultravioletti B
Steroidi topici (medi, moderati o potenti)	
Ditranolo	
<u>TRATTAMENTI RELATIVAMENTE SICURI (con cautela)</u>	
Topici con coaltar	Ciclosporina*
Steroidi topici molto potenti (solo in piccole quantità)	
<u>TRATTAMENTI DA EVITARE</u>	
Retinoidi topici*	Retinoidi*
Derivati Calcipotriolo	Methotrexate*
	Psoraleni + UV-A*
<u>TRATTAMENTI CON EFFETTI SCONOSCIUTI</u>	
	Esteri acido Fumarico*
	Farmaci Biologici*

*Da evitare nelle donne in allattamento

In menopausa, la riduzione del livello di estrogeni è ritenuto uno dei fattori più importanti nella comparsa di esacerbazioni della psoriasi. La riduzione dei livelli di estrogeni determina infatti una insufficiente risposta inibitoria dei linfociti Th1. Altri studi hanno dimostrato che l'insorgenza tardiva della psoriasi è più comune nelle donne che negli uomini suggerendo come le variazioni ormonali associate alla menopausa possono contribuire all'insorgenza della malattia.



- L'età di insorgenza della psoriasi nelle donne è di circa 28 anni e il 75% delle pazienti sviluppa la malattia prima dei 40 anni, il che significa che la maggior parte delle donne sono nella fascia di età fertile al momento della diagnosi.
- Le donne con la psoriasi possono presentare dei miglioramenti clinici durante la gravidanza e un peggioramento della malattia tra la settimana 4 e 6 dopo il parto. Il 40-90% delle donne può presentare una significativa riacutizzazione della malattia nel periodo post parto.
- Diversi studi clinici hanno cercato di mettere in correlazione la psoriasi e la gravità di malattia con lo stato di complicanze gestazionali, fetali e/o perinatali. I risultati sono contrastanti.
- In menopausa, la riduzione del livello di estrogeni è ritenuto uno dei fattori più importanti nella comparsa di esacerbazioni della psoriasi.

Anche altri studi hanno evidenziato che le donne in gravidanza con psoriasi hanno un tasso più elevato di malattia ipertensiva indotta dalla gravidanza, rottura prematura della membrana e macrosomia fetale. Altri studi hanno dimostrato un aumento del rischio di parto pretermine e basso peso alla nascita, ma nessuna associazione è stata osservata tra la malattia e l'aborto spontaneo, parto cesareo o preeclampsia.

In conclusione, molte patologie immunologiche come la psoriasi presentano una variabilità nella attività di malattia durante e dopo la gravidanza. Ad esempio, l'artrite reumatoide migliora durante la gravidanza ma peggiora dopo il parto. Se la fase di remissione si manifesta nella prima gravidanza spesso ciò avviene anche nelle successive, il miglioramento di solito si manifesta maggiormente nel primo e secondo trimestre ed è dovuto principalmente a uno spostamento verso un profilo immunitario Th2.

IL PUNTO DI VISTA DEL REUMATOLOGO

Per molti anni alle donne affette da malattie autoimmuni potenzialmente serie è stato consigliato di non intraprendere una gravidanza. Sappiamo tuttavia che grazie a un attento trattamento medico e ostetrico oggi è possibile un esito positivo della gravidanza.

Il lupus in gravidanza è associato a problematiche sia di tipo materno, che fetale. L'aborto spontaneo sembra essere correlato alla presenza di anticorpi antifosfolipidi, così come la morte fetale intrauterina, mentre la prematurità e l'iposviluppo fetale possono essere un outcome negativo della gravidanza in corso di lupus, così come la rottura prematura delle membrane. La pre-eclampsia e la eclampsia hanno una maggiore incidenza nel lupus, in particolare in caso di glomerulonefrite di classe III e IV. In questi casi, l'eclampsia si manifesta in circa il 35% delle pazienti.

Quando una paziente vuole intraprendere una gravidanza è necessario che la malattia sia stabile da almeno sei mesi con un trattamento compatibile con la gravidanza e con cautele particolari in caso di interessamento d'organo, soprattutto per l'interessamento renale.

Alcuni studi indicano che il rischio di riacutizzazioni di malattia è aumentato nelle donne in gravidanza, altri indicano che il rischio è sovrapponibile tra le donne in gravidanza e non in gravidanza. Il follow up stretto del reumatologo e dell'ostetrico è fondamentale per monitorare questi aspetti.



Un outcome importante dal punto di vista fetale è rappresentato dalle sindromi da lupus neonatale. Queste condizioni sono secondarie al passaggio transplacentare, tra la 16° e la 30° settimana, di autoanticorpi anti SSA e SSB nel lupus e nella Sindrome di Sjogren. La manifestazione più grave della malattia è il blocco cardiaco congenito: la prevalenza nei neonati di madri affette da connettiviti con SSA è pari a circa il 2%. È importante valutare quindi, oltre agli anticorpi antifosfolipidi, la presenza di SSA e SSB.

Altre manifestazioni del lupus neonatale che si verificano nel bimbo alla nascita possono includere alterazioni cutanee, ematologiche ed epatiche. In genere queste manifestazioni si risolvono spontaneamente nel giro di alcuni mesi fino alla scomparsa degli anticorpi.

La sindrome da anticorpi anti fosfolipidi può essere una patologia primaria o associata a lupus. Esiste un ruolo patogenetico di questi anticorpi a causa della trombosi placentare e della disfunzione del trofoblasto indotta dagli anticorpi antifosfolipidi anionici e anti B2GPI. Questo tipo di problematica può causare pre-eclampsia, eclampsia, sindrome di HELLP, prematurità e aborto spontaneo.

Nel 2015 l'FDA ha modificato le categorie dei farmaci con informazioni più diffuse riguardo gravidanza e allattamento. Le

nuove indicazioni, riportate in tabella, vanno valutate secondo un rapporto rischio beneficio per ciascuna paziente.

Farmaci e Gravidanza

- **Azatioprina:** cat. D
- **Micofenolato Mofetil:** cat. D: Use of this drug during pregnancy is associated with an increase risk of first trimester pregnancy loss and an increased risk of congenital malformations.
- **Idrossiclorochina:** nessuna formalmente assegnata. È considerato un farmaco sicuro
- **Ciclofosfamide:** cat. D
- **Methotrexate:** cat. X (teratogenicità-morte fetale)
- **Ciclosporina:** cat. C
- Il **prednisone** è in definitiva il farmaco più sicuro per la madre e per il feto, purché utilizzato a dosaggi medio-bassi, dato che gli effetti collaterali sono dose dipendenti (ipertensione diabete mellito, osteoporosi, rottura prematura delle membrane); non passa la barriera placentare.

- Per molti anni alle donne affette da malattie autoimmuni potenzialmente serie è stato consigliato di non intraprendere una gravidanza. Sappiamo tuttavia che grazie a un attento trattamento medico e ostetrico oggi è possibile un esito positivo della gravidanza.
- Il lupus in gravidanza è associato a problematiche sia di tipo materno, che fetale.

- Quando una paziente con lupus vuole intraprendere una gravidanza è necessario che la malattia sia stabile da almeno sei mesi con un trattamento compatibile con la gravidanza e con cautele particolari in caso di interessamento d'organo, soprattutto per l'interessamento renale.
- Nel 2015 l'FDA ha modificato le categorie dei farmaci con informazioni più diffuse riguardo gravidanza e allattamento.



IL RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI

Le IMID sono patologie croniche invalidanti, che possono avere un notevole impatto sulla qualità di vita dei malati. Per le persone affette da queste malattie, le associazioni di pazienti giocano un ruolo fondamentale per favorire l'informazione, la diagnosi precoce e un'assistenza appropriata.

“Da un'indagine condotta da AMICI Onlus in collaborazione con EFCA è emerso che un paziente su tre dichiara di avere avuto una diagnosi tardiva” spiega Enrica Previtali, presidente nazionale dell'Associazione AMICI Onlus. “Questo dato ci ha spinto a lavorare su più fronti per favorire la diagnosi precoce di queste malattie. Le IBD sono malattie che possono non presentare sintomi nelle fasi iniziali e che quindi vengono riconosciute spesso in fase più avanzata. Sono patologie progressive che possono impattare negativamente sulla qualità di vita dei pazienti e quindi è bene riconoscerle fin da subito per impostare il miglior approccio terapeutico. Alcune di queste malattie sono più frequenti nelle donne. Nella donna l'impatto della malattia è ancora più elevato e queste pazienti richiedano un supporto in più, soprattutto nelle fasi principali della loro vita, come la gravidanza e la menopausa”.



Enrica Previtali

Malattie infiammatorie croniche, qual è l'impatto sulla qualità di vita?

 **GUARDA IL VIDEO**

Contrariamente a quanto si pensa di solito, le malattie reumatiche possono colpire frequentemente persone di giovane età, nel pieno del loro progetto di vita. Ecco perché l'Associazione Nazionale Malati Reumatici, ANMAR ha organizzato un progetto che prende il nome di ANMAR Young, che è stato presentato durante l'incontro di Milano da **Silvia Ostuzzi**, Referente del gruppo giovani di ANMAR.



“ANMAR Young nasce all’interno dell’associazione ANMAR Onlus – Associazione Nazionale Malati Reumatici per dare voce, spazio e ascolto a tutti i ragazzi, indicativamente compresi tra i 18 e i 35 anni di età, che affrontano la vita con una patologia reumatica”, spiega Ostuzzi. “ANMAR Young nasce dall’esigenza di fare rete per sensibilizzare circa l’impatto delle patologie reumatiche sulla vita dei giovani adulti, spezzando il pregiudizio che vede queste patologie erroneamente legate all’età avanzata. Il gruppo ANMAR Young ha lo scopo di mettere a conoscenza i giovani del proprio stato di salute e di dare voce alle esigenze specifiche di questa fascia d’età, condividendo idee e facendo capire ai pazienti quali sono i loro diritti e le loro responsabilità. Il gruppo si rivolge ai ragazzi che si trovano in un momento buio del proprio percorso con la malattia e non sanno a chi rivolgersi, a chi pensa di essere solo e di non avere nessuno con cui confrontarsi e a chiunque abbia idee su come è possibile promuovere iniziative e progetti di condivisione in questo ambito.



 **GUARDA IL VIDEO**



abbvie

L'INNOVAZIONE
GUIDA LA NOSTRA
SCIENZA.
LA VITA DELLE
PERSONE GUIDA
IL NOSTRO IMPEGNO.

Per rispondere alla domanda di salute nel mondo, AbbVie unisce lo spirito di un'impresa biotecnologica alla solidità di un'azienda di successo.

Il risultato è un'azienda biofarmaceutica che coniuga scienza, passione e competenze per migliorare la salute e la cura delle persone attraverso terapie innovative.

Avere un impatto significativo sulla vita delle persone è, per noi, più di una promessa. È il nostro obiettivo.

abbvie.it



PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

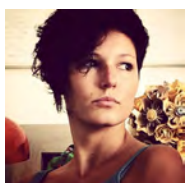
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

www.franbe.it

HA COLLABORATO ALLO SPECIALE IMIDonna



Elisa Spelta

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT