

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI E GRAVIDANZA

Andrea Luigi Tranquilli, Lucia Gentilucci

Istituto di Scienze Maternali ed Infantili Università Politecnica Marche

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Andrea Luigi Tranquilli
Istituto di Scienze Maternali ed Infantili Università Politecnica Marche
Via Corridoni, 11 - 60123 Ancona (AN) Italia
tel: +39 071 36745; fax: +39 071 36575; e-mail: a.l.tranquilli@univpm.it

ABSTRACT

Abstract Inflammatory bowel diseases affect young fertile women. The etiology is unknown and the presentation of the disease is characterized by phases of activity and quiescence. Chronic ulcerative colitis affects colon and rectum and is associated to bowel hemorrhage, diarrhoea and anemia. Crohn's disease affects the whole gastro intestinal tract with abdominal pain, diarrhoea and weight loss. Obstruction, fistulae, and abscesses are complications of the disease. Although the major risk factor is familiarity, the background of those diseases is the imbalance between pro- and anti-inflammatory factors: TNF-alpha and proinflammatory cytokines are overexpressed. Fertility is preserved for colitis while it is slightly reduced for Crohn's disease and for women with ileo-anal pouch. Women with active disease at conception are at increased risk for miscarriage, abdominal symptoms, reactivation, low birthweight, small for gestational age babies, preterm birth, congenital malformations. The indications for surgery are the same as for non-pregnant women. Inactive disease or ileo-anal pouch do not contraindicate vaginal delivery, whilst active colitis or fistulae do. Steroids, 5-ASA, 6MP/AZA, Infliximab may be used in pregnancy, whereas Methotrexate and Thalidomide are contraindicated. In conclusion, patients affected by inflammatory bowel diseases, overall, have a pregnancy expectation similar to unaffected women, especially if conception occurs during an inactive stage.

Key words: *chronic ulcerative colitis, Crohn's disease, pregnancy*

RIASSUNTO

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) colpiscono soprattutto donne in età fertile, le cause sono sconosciute ed il decorso è caratterizzato da fasi di attività e remissione. La rettocolite ulcerosa è un'infiammazione cronica della mucosa del colon e del retto. Si associa a perdita di sangue commisto a feci e muco, diarrea ed anemizzazione. Il Morbo di Crohn interessa tutto il tratto gastrointestinale infiltrando la parete a tutto spessore con dolore addominale, diarrea, inappetenza e calo ponderale. Le complicanze sono stenosi, fistole, ascessi e malattia perianale. Sebbene il fattore di rischio principale sia una storia familiare positiva, alla base della malattia c'è la rottura dell'equilibrio tra fattori pro ed anti-infiammatori: il TNF-alfa e le citochine proinfiammatorie sono iperesse. La fertilità sembra essere conservata per la Colite, lievemente ridotta per il Morbo di Crohn e per donne con pouch ileo-anoale. Donne con malattia attiva al concepimento hanno un maggiore rischio di aborti spontanei, sintomi persistenti, recidive, basso peso neonatale, SGA, parto pretermine, malformazioni congenite. Le indicazioni per la chirurgia sono le stesse che per le donne non gravide. La malattia inattiva o la pouch ileo-anoale non controindica il parto vaginale come invece la colite attiva o fistole perirettali o rettovaginali. Farmaci sicuri durante la gravidanza sono: 5-ASA, steroidi, 6MP/AZA, Infliximab. Controindicati: Metotrexato e Thalidomide. In conclusione, le pazienti portatrici di MICI presentano nel complesso un'aspettativa riguardo alla gravidanza e alla prole simile alla popolazione generale particolarmente se il concepimento avviene in fase inattiva della malattia.

Parole chiave: *colite ulcerosa, morbo di Crohn, gravidanza*

Le malattie croniche intestinali (MICI) comprendono la Rettocolite Ulcerosa, il Morbo di Crohn, le coliti e le proctiti aspecifiche. Negli ultimi venti anni, nel nostro Paese così come in quelli industrializzati, si è registrata una crescita continua dell'incidenza nella popolazione generale, in particolare per il Morbo di Crohn, che colpisce soprattutto le donne in età fertile, tra i 20 ed i 25 anni, ma la malattia può insorgere a tutte le età, con un secondo picco d'incidenza intorno ai 60-70 anni. La colite ulcerosa ha un'incidenza annua di circa 5-7 casi per 100.000 abitanti. La malattia di Crohn, invece, ha un'incidenza annua di circa 3-4 casi per 100.000 abitanti (1).

Colite ulcerosa

È un'infiammazione cronica della mucosa del colon e del retto, le cui cause a tutt'oggi non sono note, caratterizzata da un alternarsi di fasi di attività della malattia e fasi di remissione. La localizzazione può essere limitata al retto, proctite, che rappresenta in genere la sede di maggiore attività della malattia o dal retto estendersi fino ad interessare più segmenti colici: proctosigmoidite, quando coinvolge il retto ed il sigma, colite sinistra, quando è estesa fino alla flessura splenica, colite sub-totale in caso di malattia estesa fino all'angolo destro del colon e colite totale quando la malattia è localizzata a tutto il colon. Nei tratti intestinali colpiti si hanno infiammazione, gonfiore ed ul-

cerazioni che interessano la mucosa della parte intestinale. La sintomatologia più frequente è la proctorragia, in genere di colore rosso vivo, spesso commisto alle feci. Il quadro clinico macroscopico è la componente emorragica. La parete del colon è ispessita ed intrisa di sangue, la superficie è edematosa iperemica e granulata, questo è determinato dalla flogosi essudativa della mucosa che la rende anche particolarmente fragile. Altri sintomi sono la diarrea, l'emissione di muco sempre associato a sangue, il frequente bisogno di evacuare, spesso con urgenza, il tenesmo, i dolori addominali, prevalentemente nella parte inferiore dell'addome. La perdita di sangue porta ad una progressiva anemizzazione. La topografia delle lesioni dunque condiziona il quadro anatomico-clinico. Il retto è sempre leso, le lesioni da qui si estendono prossimamente in modo uniforme. Il quadro clinico è variabile in rapporto all'estensione della malattia ed all'intensità del processo infiammatorio. Le ulcerazioni sono costanti estese più in superficie che in profondità, anche se nelle forme gravi le ulcere sono così estese che i tratti di mucosa restante si rilevano formando polipi infiammatori. Nei casi di maggiore severità clinica si possono riscontrare altri sintomi, quali la febbre, le emorragie massive e talvolta quadri di megacolon tossico. Il decorso clinico è caratterizzato da fasi di remissione durante le quali si osserva una scomparsa più o meno completa dell'infiammazione. Nella colite ulcerosa le complicanze più frequenti sono le manifestazioni extraintestinali, come l'interessamento articolare: dolori articolari, artriti, sacroileiti, oppure oculari: uveiti, episcleriti, o manifestazioni cutanee come l'eritema nodoso e il pioderma gangrenoso, ed infine la colangite sclerosante.

Il Morbo di Crohn

E' un'infiammazione cronica che può interessare qualsiasi segmento del tratto gastrointestinale, dalla bocca all'ano. La localizzazione più frequente è a livello dell'ileo e del colon. Il coinvolgimento infiammatorio interessa la parete intestinale a tutto spessore. Prende il suo nome dal dottor Burrill B. Crohn di New York che, descrisse per la prima volta nel 1932 pazienti che presentavano i sintomi di questa malattia. Le cause non sono ancora note ed il decorso della malattia è caratterizzato da un alternarsi di fasi di attività e fasi di remissione. Con una discreta variabilità, i sintomi più frequenti sono il dolore addominale, spesso in sede periombelica ed in ipocondrio destro associato a diarrea. E' anche frequente la mancanza di appetito e la perdita di peso; può inoltre comparire febbre. Nei tratti lesi la parete intestinale è ispessita e vi è congestione della sierosa. Le lesioni sono distribuite in modo segmentario con tratti sani alternati a tratti lesi. La superficie interna mostra ulcere serpiginoe estese più in profondità che in superficie dette fissurazioni. Tali fissurazioni intercomunicanti circondano aree di mucosa sollevata dall'edema dando luogo al tipico aspetto "a selciato". L'interessamento della sierosa produce adesione tra le anse intestinali che con l'approfondirsi delle fissurazioni possono dar luogo a complicazioni quali le fistole. Stenosi singole o multiple possono derivare dall'ispessimento perietale e/o dagli esiti fibrosi della

flogosi granulomatosa. Non è documentabile una restitutio ad integrum. Possono essere inoltre presenti complicanze extraintestinali, come le manifestazioni cutanee: eritema nodoso, pioderma gangrenoso, oppure l'interessamento articolare: artralgie, artrite, sacroileite, spondilite anchilosante, o le lesioni orali come le afte della mucosa buccale, o complicanze oculari: uveite, episclerite. Il quadro clinico è comunque variabile in rapporto alla sede della malattia, alla sua estensione, alle caratteristiche del processo infiammatorio ed alla presenza o meno di tali complicanze.

EZIOLOGIA

L'eziologia delle MICI è fondamentalmente sconosciuta. Per il Morbo di Crohn è stata ipotizzata un'origine virale ed alcuni dati epidemiologici sembrano candidare il virus del morbillo che, persistendo negli endoteli intestinali dopo la guarigione dall'infezione, indurrebbe una risposta infiammatoria di tipo granulomatoso vasculitico. L'ipotesi di una eziologia batterica rimanda al *Mycobacterium avium paratuberculosis* che è l'agente responsabile della 'malattia di John' con sintomatologia simile al Morbo di Crohn (2).

Diverse evidenze suggeriscono che l'agente causale provenga proprio dal lume intestinale poiché è provato che la diversione del contenuto del lume intestinale impedisce la caratteristica recidiva postchirurgica. Altri studi mostrano l'associazione del Morbo di Crohn con la presenza di anticorpi anti-saccaromiceti CERVISIE (3).

L'ipotesi genetica è attualmente la più accreditata. La genetica molecolare ha consentito di identificare mutazioni genetiche che fenotipicamente si manifestano con tale malattia. Sul braccio corto del cromosoma 16 è stato identificato un locus chiamato IBD1 in cui risiede la suscettibilità di ammalare di morbo di Crohn. Altri geni coinvolti sono il CARD15 conosciuto come NOD2 ed altri ancora trovati nel cromosoma 11 e 5 (4).

Il gene ATG16L1, scoperto di recente, sembrerebbe in grado di ridurre la risposta macrofagica e dunque di favorire l'invasione batterica (5).

Tuttavia non una sola mutazione sembrerebbe essere responsabile dell'insorgenza di malattia quanto piuttosto un insieme di fattori predisponenti. L'incidenza di malattia è maggiore nei paesi industrializzati, in particolare nella aree urbane ed in pazienti fumatori. Infatti come fattore di rischio associato alla malattia è stata evidenziata anche una alimentazione ricca di grassi e di zuccheri rispetto ad una ricca di fruttosio, potassio, magnesio, vitamina C ed acidi grassi come l'omega 6 e l'omega 3 (6).

Tabella I: *Caratteristiche differenziali tra Morbo di Crohn e della Rettocolite Ulcerosa*

CARATTERISTICHE	MORBO DI CROHN	RETTOCOLITE ULCEROSA
Sede	Tutto il canale alimentare	Retto e colon
Distribuzione topografica	segmentarietà	Uniforme e progressiva
Tipo di flogosi	Granulomatoso riproduttivo	Essudativo emorragico
Distribuzione della flogosi	Discontinuo transmurale	Uniforme mucosale
Fibrosi	Costante	Assente
Risoluzione della flogosi	Non provato	Possibile
Mecc. Immunitario	Ipersensibilità ritardata	Autoimmunitario
Sintomo d'esordio	Non definito	Sanguinamento
Recidiva post-chirurgica	Costante	Assente
Incidenza	In progressivo aumento	Piuttosto stabile

Anche la Rettocolite Ulcerosa, la componente genetica è alla base delle ipotesi eziologiche, infatti sono state studiate dodici regioni del genoma implicate nella malattia, appartenenti ai cromosomi 16, 12, 6, 14, 5, 19, 1, 16 e 3 (7, 8).

L'ipotesi che ha riscosso maggiori consensi associa la colite ulcerosa all'espressione dell'antigene HLA di classe II. Nessuna prova convincente è stata fornita a favore dell'ipotesi che la malattia derivi da una reazione allergica o a uno o più componenti della dieta. A favore dei meccanismi immunitari vi sono: la frequente associazione con patologie autoimmunitarie organo-specifiche quali la Porfiria, la celiachia, la dermatite herpetiforme, la spondilite anchilosante, l'artrite reumatoide, il LES, la sindrome di Sjogren; l'elevata frequenza di autoanticorpi non organo-specifici, fra cui gli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili con pattern perinucleare (p-ANCA) altamente caratteristici di malattia; l'organo-specificità della malattia; il profilo di citochine prodotte dalle cellule dell'infiltrato infiammatorio che è più simile a quello delle reazioni autoimmunitarie per la presenza di Th2. La forte associazione inversa tra rettocolite e pregressa appendicectomia è ulteriore elemento a favore della partecipazione di meccanismi immunitari dato il ruolo dei follicoli linfatici dell'appendice nella regolazione dell'omeostasi immunitaria dell'apparato digerente. È anche possibile il riscontro di alterazione della biologia dell'epitelio colico indipendentemente dall'infiltrato infiammatorio, sono state infatti descritte alterazioni primitive del metabolismo degli acidi grassi a corta catena, soprattutto del 'butirrato' associate ad aumentata della permeabilità dell'epitelio ed iperproduzione di muco. È infine opinione comune che questi pazienti siano influenzati negativamente da fattori psicologici, alla base non tanto della malattia quanto alle riaccensioni. A supporto di tale teoria psicosomatica sembra essere anche l'eccesso di rischio registrato tra gli ex-fumatori. L'associazione inversa cioè fumo-malattia, ha tuttavia meccanismi complessi legati ai possibili effetti della nicotina sulla secrezione di muco, sulla risposta immunitaria, sulla attività meccanica e sulla regolazione del circolo ematico locale.

FISIOPATOLOGIA DELLE MICI

Uno dei punti essenziali delle malattie infiammatorie croniche è che al momento la loro causa, o meglio l'insieme delle loro cause, non è conosciuto. Tuttavia gli studi immunologici degli ultimi venti anni hanno consentito di spiegare approfonditamente alcuni dei meccanismi che determinano l'anormale infiammazione intestinale caratteristica sia della malattia di Crohn sia della Rettocolite Ulcerosa. In particolare è ormai ben noto che la differenza tra infiammazione cronica, patologica e caratteristica delle malattie infiammatorie croniche intestinali, è principalmente legata ad una rottura dell'equilibrio normalmente esistente tra fattori pro-infiammatori e anti-infiammatori. A livello molecolare sono stati individuati i mediatori coinvolti in questo equilibrio, citochine o interleuchine, di cui alcune hanno una funzione prevalentemente antiinfiammatoria ed altre un effetto pro-infiammatorio. Studi hanno rilevato che nell'intestino dei pazienti affetti da Morbo di Crohn o Rettocolite ulcerosa si può osservare uno squilibrio a favore delle molecole proinfiammatorie. In alcuni modelli sperimentali animali, si è potuto osservare che la possibilità di agire su questo delicato equilibrio può determinare lo sviluppo o meno dell'infiammazione: cancellando le informazioni genetiche che determinano la produzione di molecole antiinfiammatorie, si generano animali che sviluppano infiammazione cronica a livello intestinale; d'altro canto il blocco di citochine proinfiammatorie, determina la riduzione o la scomparsa dell'infiammazione stessa (9).

Il passo successivo è stato il tentativo di creare nuovi farmaci che

potessero interagire con l'equilibrio delle citochine pro- ed anti-infiammatorie nei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali. I meccanismi che portano all'infiammazione cronica non sono sostanzialmente diversi da quelli che consentono la risposta immunitaria ad infezioni ed aggressioni dall'esterno. La differenza non si basa tanto sul tipo di citochine coinvolte, quanto sul loro reciproco equilibrio e sui tempi necessari a tornare alla normalità. Tra tutti i meccanismi patologici studiati, tre campi sono sembrati particolarmente importanti e meritevoli di diventare candidati bersagli terapeutici.

In primo luogo è stato notato che le citochine proinfiammatorie sono presenti nell'intestino dei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali in quantità da 10 a 100 volte superiori a individui sani. Tra tutte le citochine infiammatorie una delle più importanti individuate è il TNF-alfa: questa citochina è prodotta dai leucociti e richiama altri globuli bianchi e cellule dell'infiammazione nel punto dove viene prodotta.

Un altro interessante dato sperimentale è che nei tessuti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali le citochine antiinfiammatorie sono addirittura ridotte. Tra le più importanti citochine antiinfiammatorie vi è la IL-10.

Infine un terzo campo di interesse è rappresentato dalla scoperta che i leucociti per arrivare nelle zone dell'infiammazione hanno bisogno di legarsi a specifici recettori sulla parete dei vasi sanguigni e che nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali si è osservata una iperespressione di questi recettori. I più espressi sembrano essere le molecole ICAM e le integrine.

Le possibili strategie terapeutiche agiscono dunque selettivamente su:

- v Blocco delle molecole proinfiammatorie
- v Supporto e promozione delle molecole antiinfiammatorie
- v Blocco delle molecole di adesione
- v Blocco delle molecole proinfiammatorie

DECORSO DELLE MICI

L'andamento della malattia è vario: vi sono forme ad attività lieve o moderata caratterizzate da lunghi periodi di remissione e forme più aggressive caratterizzate da un andamento clinico cronicamente attivo e/o dalla comparsa di complicanze. E' elevata quindi la percentuale di pazienti che si sottopongono all'intervento chirurgico.

Le difficoltà, dunque, legate alla gestione delle malattie infiammatorie croniche intestinali in un momento così ricco di eventi come la gravidanza sono molteplici. Il gastroenterologo ed il ginecologo devono conoscere tutte le problematiche relative alla gestione della paziente con gravidanza complicata da MICI:

- Ereditarietà
- Fertilità
- Effetto della malattia sulla gravidanza e sul parto
- Effetto della gravidanza sulla malattia
- Chirurgia durante la gravidanza
- Interventi chirurgici pregressi e malattia di Crohn perianale
- Indagini strumentali in gravidanza
- Terapia medica

Ereditarietà

Il fattore di rischio maggiormente riconosciuto per le MICI è una storia familiare positiva. In generale il rischio di trasmissione di MICI alla

progenie si aggira tra il 5% ed il 10%. Numerosi studi hanno dimostrato un più alto rischio di Morbo di Crohn quando un parente di primo grado è affetto da Morbo di Crohn rispetto al rischio familiare di colite ulcerosa. Tale rischio è infatti del 5% per la Morbo di Crohn e dell'1,6% se uno dei parenti ha la Rettocolite Ulcerosa.

Quando entrambi i genitori hanno MICI la probabilità poi di svilupparla è addirittura del 36%.

Questo è fortemente indicativo di una predisposizione genetica, sebbene il rischio stimato sia molto più basso rispetto ad altre malattie di cui è nota la trasmissione genetica (ad esempio diabete o emofilia) (10).

Fertilità

La fertilità sembra essere normale per la Colite Ulcerosa e solo lievemente ridotta per la Morbo di Crohn. La lievemente più bassa fertilità per la Morbo di Crohn può essere correlata alla presenza di modificazioni infiammatorie locali nelle ovaie e nelle tube, allo scarso stato nutrizionale dovuto alla malattia, alla ridotta libido nella paziente o nel "partner" legata alla malattia o alle sue complicanze quali malattia perianale o fistola rettovaginale (11).

La fertilità maschile non è condizionata dalla malattia ma può essere ridotta in caso di possibili residui di interventi chirurgici come disfunzione erettile o eiaculazione retrograda, o dalla assunzione di terapia con salazopirina che determina un deficit della moltiplicazione, dell'attività e della mobilità degli spermatozoi; tale deficit è reversibile e si risolve dopo circa due mesi dalla sospensione della terapia medica (12).

Effetto della malattia sulla gravidanza e sul parto

La paziente con MICI che rimane in remissione o presenta solo una lieve attività di malattia durante la gravidanza, ha lo stesso rischio di aborto spontaneo della popolazione generale (13).

Donne con MICI attiva al momento del concepimento hanno invece un più alto rischio di aborto spontaneo. Il rischio di morte fetale e neonatale aumenta con l'incrementare dell'attività della malattia durante la gravidanza, ricorrendo nel 60% delle donne gravide con Morbo di Crohn severo, nel 20-40% di donne gravide con severa Colite ulcerosa, e nel 60% di donne gravide con Colite ulcerosa fulminante che richiedono intervento chirurgico.

Per ridurre il rischio di complicanze fetali è auspicabile che la malattia sia inattiva nella fase del concepimento (14). Il rischio di nascita prematura è due-tre volte più elevato in pazienti con MICI sia prima, sia dopo la 32a settimana, in relazione all'attività della malattia; neonati di madri con Morbo di Crohn hanno un peso inferiore alla media (15). Infatti studi clinici hanno dimostrato che lo stato di inattività della malattia al concepimento, riduce i casi di parto pretermine e di basso peso alla nascita rispetto alla malattia in fase attiva.

Dalla letteratura non emergono indicazioni specifiche riguardo al parto: nel caso di malattia in remissione è generalmente consigliato il parto vaginale, nel caso di malattia attiva, soprattutto se complicata da patologia perianale, è consigliato il parto cesareo (16, 17).

Da un recente studio condotto su un ampio campione della popolazione del Nord della California non sono state segnalate anomalie congenite come risultato della malattia o della terapia medica, né è stata dimostrata alcuna influenza delle malattie croniche intestinali sull'outcome neonatale (18).

Effetto della gravidanza sulla malattia

In gravidanza non vi sono differenze significative nel decorso tra la Malattia di Crohn e Rettocolite Ulcerosa, né è aumentato il rischio di riacutizzazione di Rettocolite Ulcerosa. Alcuni lavori clinici pubblicati recentemente hanno considerato l'andamento della malattia intestinale

nel corso della gravidanza e negli anni successivi dimostrando che non aumenta il numero di recidive rispetto alla popolazione di controllo. Ma la malattia attiva al momento del concepimento, dà nel 60-70% delle donne, un più alto rischio di sintomi persistenti e recidive durante la gravidanza (19).

Molte recidive insorgono durante il primo trimestre, tutto questo può essere collegato in parte alla sospensione dei farmaci per il mantenimento della malattia. Non vi è certezza che l'aborto provocato porti ad un miglioramento nell'evento di una recidiva (20).

La prognosi di una MICI che comincia durante la gravidanza non è peggiore di altre. La frequenza di recidiva di Malattia di Crohn o Rettocolite ulcerosa durante i primi 3 anni dopo il parto è significativamente più bassa che prima della gravidanza o rispetto ad una popolazione di controllo.

Uno studio ha mostrato un minor numero di interventi chirurgici nelle pazienti affette da malattia di Crohn in relazione al numero di gravidanze. Questo dato può forse essere spiegato con la modificata risposta immunitaria in gravidanza e con una maggiore tolleranza immunologica cui potrebbe essere legata una riduzione dei processi infiammatori (21).

Chirurgia durante la gravidanza

L'indicazione all'intervento chirurgico viene posta se la risposta alla terapia medica è scarsa e la qualità di vita è scadente.

Se durante la gravidanza la MICI peggiora, le indicazioni per la chirurgia sono le stesse che per donne non gravide. La chirurgia durante la gravidanza provoca frequentemente morte fetale o aborto quando essa è effettuata in pazienti con Morbo di Crohn; considerando che il rischio di morte del feto è di 1,5% per l'appendicectomia, del 5% per la colicistectomia, e del 40% per la peritonite, il rischio dopo colectomia in Colite ulcerosa non fulminante è del 20-40%, e in quella fulminante è del 60%. Quando la necessità per la chirurgia è ovvia come nella colite fulminante, megacolon tossico o perforazione la decisione da prendere è relativamente semplice. Le difficoltà maggiori insorgono quando le gravide con malattia severa non rispondono alla terapia medica.

Considerazione importante è che in caso di malattia attiva in gravidanza il rischio fetale maggiore è la malattia materna più che l'intervento chirurgico. La tipologia di intervento chirurgico dipende dal grado di malattia. Per la Colite ulcerosa una proctocolectomia con pouch ileoanale è preferita, anche se la fertilità risulta fortemente ridotta a cinque anni, per cui un adeguato counselling sarebbe necessario prima di prendere in considerazione questa procedura (22).

Il tipo di parto dopo questo tipo di intervento dipende dalla condizione ostetrica. Un parto vaginale comunque non mostra complicanze a lungo termine sulla funzione della pouch. Nel Morbo di Crohn perianale, attiva al momento del parto invece, sarà utile un parto cesareo (23).

Progressi interventi chirurgici per MICI e Malattia di Crohn perianale

Pazienti con Morbo di Crohn e precedente resezione intestinale hanno un più alto rischio di aborti spontanei. Per la esacerbazione di un Crohn perianale è possibile che un cesareo sia preferibile alle possibili complicanze di un parto vaginale o di inadeguata guarigione dopo episiotomia. Il parto cesareo è specialmente indicato in caso di colite di Crohn attiva, o di fistole attive o inattive perirettali, rettovaginali o perianali. Se il Morbo di Crohn è inattivo al momento del parto è possibile anche il parto vaginale.

La episiotomia non è controindicata in caso di UC. Pazienti con UC ed ileostomia o pouch possono presentare prolasso o più frequentemente incontinenza o ostruzione durante la gravidanza (24). La complicanza più severa è l'ileo riscontrato in circa l'8% dei pazienti con ileostomia, anche se non controindica il parto vaginale.

Indagini durante la gravidanza

Le indicazioni per la sigmoidoscopia, allo scopo di valutare l'attività della malattia nella Colite Ulcerosa e nella Morbo di Crohn, sono le stesse sia per le donne gravide che per le non gravide.

Il metodo di preparazione della paziente deve essere comunque modificato specialmente durante il primo trimestre.

Una colonscopia è giustificata se essa influenza la scelta del trattamento come ad esempio se deve essere locale o sistemico, o se si vuole valutare una stenosi anastomotica in Morbo di Crohn dove vi sia un sospetto clinico di ileo. Una Rx in bianco dell'addome per stabilire un megacolon tossico ha le stesse indicazioni sia per una donna gravida che per una non gravida; naturalmente bisogna rendere consapevole la donna circa il rischio dell'esposizione alle radiazioni del feto.

La risonanza magnetica è invece una metodica sicura come sicuri sono gli ultrasuoni in gravidanza (25).

Terapia medica

In mancanza di una eziologia certa gli obiettivi della terapia medica sono il controllo delle fasi di attività, il mantenimento dei periodi di remissione e la prevenzione della recidiva post-chirurgica, in modo da assicurare alla paziente affetta da MICI, una buona qualità di vita e una sicurezza se assunta durante la gravidanza. Il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali si è basato da metà degli anni Cinquanta a metà degli anni Novanta principalmente sull'utilizzo dei glucocorticosteroidi, che negli anni sono stati associati ad alcuni farmaci immunosoppressori (soprattutto l'azatioprina) ed antibiotici. Un vasto numero di altri agenti farmacologici è stato proposto come alternativa all'uso degli steroidi, ma per efficacia o praticità nessuno di essi ha mai eguagliato gli steroidi.

Numerose sono le segnalazioni in letteratura relative alla sicurezza della terapia medica durante la gravidanza (26).

Tabella II: Sicurezza dei farmaci per il trattamento delle MICI in gravi

SICURI	DATI LIMITATI	CONTROINDICATI
Sulfalazina	Olasalazina	Metotrexate
Mesalazina	Azatioprina	Talidomide
Balsalazide	6-MP	Difenossilato
Corticosteroidi	Ciprofloxacina	
Nutrizione parenterale totale	Ciclosporina	
Nutrizione enterale	Metronidazolo	
	Infliximab	

AMINOSALICILICISulfasalazina

Sebbene vi siano occasionali segnalazioni di anomalie congenite associate all'uso in gravidanza, numerosi sono gli studi che ne hanno documentato la sicurezza.

Donne gravide in trattamento con sulfasalazina dovrebbero comunque assumere almeno 2 mg di supplemento di folati al giorno, interferendo la sulfasalazina con il normale metabolismo dei folati (27).

Mesalazina

La mesalazina è un farmaco sicuro in gravidanza. Recentemente è stato condotto uno studio prospettico controllato su 165 donne che assumevano mesalazina durante la gravidanza, e 146 di esse l'avevano assunto fin dal primo trimestre. La dose media di mesalazina era di 2 g. Non vi era un aumento maggiore di malformazioni fetali in donne

gravide che assumevano mesalazina rispetto a quelle del gruppo di controllo. Vi era comunque un incremento in parti prematuri (13% vs 5%) ed una riduzione del peso medio del nascituro (3.253 g vs 3.461 g).

Nessuna differenza significativa è stata invece riscontrata in tassi di nati vivi, aborti, gravidanze a termine, metodo di parto, stress fetale. Il suo uso non controindica l'allattamento al seno poiché la percentuale di farmaco che passa nel latte materno è molto bassa (28, 29).

ANTIBIOTICIMetronidazolo

È l'antibiotico più ampiamente usato. Ci sono state segnalazioni di malformazioni fetali, benché studi non hanno riscontrato rapporti tra metronidazolo durante la gravidanza e difetti alla nascita (24).

Ciprofloxacina

Uno studio di 35 donne gravide che assumevano ciprofloxacina nel primo trimestre di gravidanza per il trattamento di infezioni non mostrava associazione con malformazioni fetali o problemi muscolo scheletrici. Comunque un alto tasso di aborti terapeutici era osservato in donne che assumevano ciprofloxacina quando confrontato con i controlli.

Una revisione della letteratura in gravide che assumono il farmaco per piccoli periodi suggeriscono che essi sono sicuri durante la gravidanza se usati per breve tempo, anche se sono state osservate gravidanze complicate da neonati piccoli per epoca gestazionale e parti prematuri (30).

CORTICOSTEROIDI

I corticosteroidi sono stati usati per il trattamento di alcune malattie durante la gravidanza. L'uso di corticosteroidi in donne gravide con asma, LES ed artrite reumatoide non hanno rilevato un aumentato rischio di malformazioni fetali.

In pazienti con MICI la terapia steroidea non si è dimostrata essere pericolosa per il feto. In uno studio di 531 donne gravide, 46 su 162 ricevevano corticosteroidi per un lungo periodo di tempo e molte durante il secondo e terzo trimestre. Non fu notata un'aumentata incidenza di parti prematuri, aborti spontanei, difetti di sviluppo mentale (31). Se necessario i corticosteroidi possono perciò essere sicuramente assunti per controllare la malattia attiva durante la gravidanza. Poiché vi è una possibilità

di soppressione surrenalica tra i neonati da madri che assumono steroidi, è consigliabile usare steroidi più facilmente metabolizzati dalla placenta quali prednisone o prednisolone.

IMMUNOSOPPRESSORIAzatioprina-6Mercaptopurina

L'azatioprina passa nel sangue fetale in forma inattiva per cui il feto non è esposto agli effetti della sostanza rendendone l'uso possibile qualora indicato clinicamente; se la malattia è in remissione da tempo si è soliti sospendere l'assunzione prima del concepimento (30, 32).

Metotrexato

Il Metotrexato è controindicato durante la gravidanza. Dopo assunzione del farmaco sono stati segnalati aborti spontanei nel 40% dei pazienti, e nel 30% anomalie fetali tra cui la spina bifida.

Talidomide

E' controindicato durante la gravidanza. Dopo assunzione del farmaco sono stati segnalati aborti spontanei, morte fetale nel 30% delle gravidanze, e casi di malformazioni degli arti fetali (focomelia) (33).

Ciclosporina

La ciclosporina è certamente, durante la gravidanza, un immunosoppressore più sicuro della azatioprina, della 6 MP e del metotrexato. Il farmaco può essere perciò usato nelle Colite Ulcerosa severa o fulminante in gravidanza allo scopo di evitare un intervento chirurgico urgente.

Solo pochi casi di gravidanza con MICI trattate con ciclosporina sono riportati in letteratura. E' stato riscontrato un aborto spontaneo, ma nessuna anomalia congenita né nefrotossicità sono state segnalate in letteratura (26).

Infliximab

L'infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico (umano-murino), che agisce bloccando selettivamente l'azione del TNF-alfa, in quanto molecola pro-infiammatoria. Studi hanno dimostrato che l'infusione endovenosa di infliximab è in grado di determinare una regressione dell'infiammazione nei pazienti affetti da Morbo di Crohn in maniera significativamente superiore al placebo nella misura del 30-35% circa (20).

Gli effetti dell'infliximab sulla gravidanza non sono noti e il TNF-alfa sembrerebbe essere coinvolto nell'attecchimento dell'embrione. Da uno studio condotto su 27 donne gravide trattate con infliximab durante il primo trimestre di gravidanza o immediatamente prima, una donna si sottopose ad aborto elettivo per motivi personali, 3 furono invece gli aborti spontanei segnalati. Un neonato nacque con una tetralogia di Fallot (34).

Antegren

E' un anticorpo monoclonale, mirato a bloccare uno specifico tipo di integrine. Al momento attuale la sua efficacia appare ancora da dimo-

strare, ma alcuni studi internazionali attualmente in corso potranno definire la validità o meno e la sicurezza di questo tipo di strategia antinfiammatoria.

Alicaforsen

In fase di studio, apparentemente attivo solo in un sottogruppo di pazienti affetti da Morbo di Crohn, che sfrutta una molecola speculare al codice necessario per la produzione delle molecole ICAM, e pertanto impedisce una loro sovrabbondante produzione. Tuttavia anche per questa molecola, una parola definitiva sull'efficacia reale non è ancora stata scritta.

CONCLUSIONI

In conclusione le pazienti portatrici di MICI presentano nel complesso un'aspettativa riguardo alla gravidanza e alla prole simile alla popolazione generale. La probabilità di aborto o parto prematuro, come il decorso della malattia, dipendono in gran parte dall'attività della malattia al momento del concepimento. Il normale trattamento con 5ASA e steroidi non ha effetti dannosi sul nascituro e il mantenimento della remissione clinica rappresenta il fattore più importante per un regolare svolgimento della gravidanza e del parto.

Possiamo riassumere le raccomandazioni pratiche come segue:

- v è importante iniziare la gravidanza in una fase inattiva della malattia;
- v è opportuno continuare la terapia di mantenimento con salazopirina o 5ASA e in caso di recidiva aumentare i dosaggi o iniziare terapia steroidea anche sistemica al dosaggio efficace;
- v è utile programmare uno stretto controllo ostetrico nel terzo trimestre;
- v le modalità del parto dipendono dall'attività della malattia perineale ma soprattutto dalle condizioni ostetriche.

BIBLIOGRAFIA

1. Hanauer A, Stephen B. *Inflammatory bowel disease. New England Journal of Medicine* 2006; 334: 841-48
2. Naser SA, Collins MT. *Debate on the lack of evidence of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 1123
3. Gjaffer MH, Clark A, Holdsworth CD. *Antibodies to Saccharomyces cerevisiae in patients with Crohn's disease and their possible pathogenic importance. Inflamm Bowel Dis* 1992; 33: 1071-5
4. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N. *A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature* 2001; 411: 603-6
5. Prescott NJ, Fisher SA, Franke A, Hampe J, Onnie CM, Soars D, Bagnall R, Mirza MM, Sanderson J, Forbes A, Mansfield JC, Lewis CM, Schreiber S, Mathew CG. *A nonsynonymous SNP in ATG16L1 predisposes to ileal Crohn's disease and is independent of CARD15 and IBD5. Gastroenterology* 2007; 132: 1665-71
6. Sakamoto N, Kono S, Wakai K. *Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 154-63
7. Baumgart DC, Carding SF. *Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. Lancet.* 2007 May 12; 369(9573): 1641-57. Review
8. Cho JH, Nicolae DL, Ramos R, Fields CT, Rabenau K, Corradino S, Brant SR, Espinosa R, LeBeau M, Hanauer SB, Bodzin J, Bonen DK. *Linkage and linkage disequilibrium in chromosome band 1p36 in American Chaldeans with inflammatory bowel disease. Hum Mol Genet* 2000; 9: 1425-32
9. Fiocchi C. *Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. Gastroenterology* 1998; 115: 182-205
10. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. *Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1075-81
11. Friedman S. *Management of inflammatory bowel disease during pregnancy and nursing. Semin Gastrointest Dis* 2001; 12: 245-52
12. Munkholm P. *Pregnancy, fertility, and disease course in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Eur J Intern Med* 2000; 11: 215-21
13. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C. *Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 513-35
14. Duvnjak M, Lerotic I, Tomasic V, Pavic T, Virovic L. *Inflammatory bowel disease and pregnancy. Lijec Vjesn* 2006; 128: 48-55

15. Sonntag B, Stolze B, Heinecke A, Luegering A, Heidemann J, lebiez P, Rijcken E, Domschke W, Kucharzik T, Maaser C. Preterm birth but not mode of delivery is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease later life. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1385-90
16. Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infant born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 641-8
17. Beniada A, Benoist G, Maurel J, Dreyfus M. Inflammatory bowel disease and pregnancy: report of 76 cases and review of the literature. *J Gynecol Obstet Boil Reprod* 2005; 34: 581-8
18. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007; 133: 1106-12
19. Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 232-40
20. Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S, Tsianos E, Freitas J, Mouzas I, Ruiz Ochoa V, O'Morain C, Odes S, Binder V, Moum B, Stockbrugger R, Langholz E, Munkholm P, European Collaborative study group on Inflammatory Bowel Disease. Does pregnancy change the disease course? A study in European cohort of patients with inflammatory bowel disease 2006; 101: 1539-45
21. Kane S, Kiesel J, Shih L, Hanauer S. HLA disparity determines disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease. *Am Gastroenterol* 2004; 99: 1523-6
22. Johnson P, Richard C, Ravid A, Spencer L, Pinto E, Hanna M, Cohen Z, McLeod R. The fertility rate in females with pelvic pouch surgery 2004; 47: 1119-26
23. Ravid A, Richard CS, Spencer LM, O'Connor BI, Kennedy ED, MacRae HM, Cohen Z, McLeod RS. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1283-8
24. Farouk R, Pemberton JH, Wolff BG. Functional outcomes after ileal-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2000; 231: 919-26
25. MacKalski, BA, Bernstein CN. New diagnostic imaging tools for inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 55: 733-41
26. Moskoviz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, Present DH. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 656-61
27. Norgard B, Zeisel E, Rockenbauer M. Population based case control study of the safety of sulfalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 483-6
28. Diav Citrin O. The safety of mesalazine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998; 114: 23-8
29. Marteau P. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1101-8
30. Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 79-85
31. Fraser FC. Teratogenic potential of corticosteroid in humans. *Teratology* 1995; 51: 45-6
32. Nielsen KO, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1699-78
33. Mottet C, Juillerat P, Gonvers JJ, Froehlich F, Burnand B, Vader JP, Michetti P, Felley C. Pregnancy and Crohn's disease. *Digestion* 2005; 71: 54-61
34. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology e therapeutics* 2005; 21: 733-38