



SIMBA E DINTORNI

Uscita n°6
giugno 2012

Periodico di informazione di S.I.M.B.A. Onlus
Ass. Italiana Sindrome e Malattia di Behçet

S.I.M.B.A.® ONLUS

Associazione Italiana Sindrome e Malattia di Behçet



Diritti non regali per i malati rari



Rare Disease Day





In questo numero

pag. 3

Sedi operative regionali

pag. 4

Rimedi non convenzionali per le afte

pag. 5

L'angolo dell'anima

pag. 6

Simba c'è: critica o distruzione ? La differenza

pag. 7

Centro di riferimento - San Camillo Roma

pag. 8

La parola agli specialisti - Rara ma non troppo

pag. 10

La parola agli specialisti - Immunosoppressione farmacologica

pag. 13

Le nostre storie - Maria

pag. 14

La parola agli specialisti - Stress e malattie autoimmuni

pag. 16

Liberamente - Il diritto alla salute

pag. 17

Le nostre storie - Matteo

pag. 18

Editoriale - Il 5x1000

pag. 19

Per non dimenticare

Sedi Operative Regionali:

Piemonte

Scoffone Corrado 3929225605 - Paola Strocchio 345 4131711

Lombardia

Pricolo Giuseppe 3471302283 - Pulecchi Marco 3460969739

Friuli Venezia Giulia

Lino Acco 3487813344

Veneto

Cristiano Marasco 3462129441 - Benedetto Belvini 3281450840

Lino Acco 3487813344

Emilia Romagna

Stefano Cappi 3294111368 - Marco Ljoi 3476286520

Toscana e Liguria

Alessandra Del Bianco 3294265508 - Morini Rachele 3317443744

Lazio

Paola Francavilla 3471299090

Umbria

Dania Valli 3482437937

Abruzzo e Puglia

M.Beatrice Marini 3339698427

Campania

Ciarleglio Elio 3492263390

Calabria

Marco Ljoi 3476286520

Sicilia

Teresa Mistretta 3475811987

Sardegna

Muntoni Monica 3472708866

Alternativamente



Rimedi non convenzionali per le afte

Dott Fabio Elvio Farello



L'afte è una lesione dolorosa all'interno della cavità orale causata da una rottura della mucosa, che assume il termine di stomatite aftosa quando la ferita è multipla o cronica. Le afte spesso iniziano con una sensazione di bruciore o pizzicore in bocca e dopo qualche giorno, generalmente si sviluppa un'area rossa o una bolla, che precede un'ulcera. Essa appare come una lesione della mucosa di forma ovale e colore bianco-giallastro, circondata da un anello rosso e infiammato e causa un dolore molto

forte. Le cause dell'afte o della stomatite aftosa sono da ricercare sono: disordine della flora batterica intestinale, problemi del sistema immunitario, cambiamenti ormonali, allergie a determinati cibi, alterazioni nutrizionali, acidificazione salivare, deficit vitaminico e tensioni emozionali. Si osserva correlazione con le afte e malattie più impegnative del digerente e del sistema immunitario, motivo per il quale una diagnostica medica è sempre necessaria per escludere questa ipotesi.

La cura convenzionale dell'afte si avvale di colluttori e dentifrici. L'omeopatia può essere impegnata nella cura delle afte buccali o stomatite aftosa. Il rimedio omeopatico non viene però indicato esclusivamente per l'afte, ma per agire deve essere simile anche a tutte le altre patologie di cui soffre o ha sofferto il malato. Nella materia medica di numerosi rimedi omeopatici è presente il sintomo afte buccali e quelli più frequentemente prescritti per tale patologia sono: acidum muriaticum, acidum nitricum, borax, hydrastis, kalium bichormicum, lycopodium, magnesium carbonicum, mercurius solubilis, mercurius vivus. La scelta di quale rimedio omeopatico e a quali dosi siano indicate nel trattamento effettivo della ragade deve essere riservata a un medico omeopatico. Egli si avvale per questo lavoro di una visita medica completa, diagnostica strumentale convenzionale e per quanto riguarda la scelta del rimedio omeopatico di uno strumento denominato repertorio omeopatico. Una volta il repertorio era un grande libro adagiato su un leggio e riposto sulla scrivania del medico omeopata. Oggi si tratta di un data base presente nel suo computer e consultato costantemente durante la visita. Il repertorio è lo strumento per individuare il più simile al paziente tra tutti i rimedi possibili. Il successo del trattamento omeopatico dell'afte dipende, infatti, dalla precisa repertorizzazione dei sintomi espressi dal paziente non solo in relazione alla patologia attuale.

Una tecnica per aumentare la risposta terapeutica al trattamento omeopatico delle afte buccali è la nutrizione clinica. La saliva iperacida oltre a favorire cattiva digestione costituisce un bolo alimentare eccessivamente aggressivo durante tutti i passaggi successivi nel digerente. La saliva iperacida oltre a dipendere da fattori emozionali è la conseguenza di un'alimentazione non equilibrata tra alimenti acidificanti e basificanti. La diagnostica bioimpedenziometrica in connessione con un portale per l'elaborazione dei dati è in grado di elaborare la curva acido base nelle ventiquattro ore del soggetto esaminato. La correzione della sequenza nutrizionale seguita dal paziente che soffre di afte buccali o stomatite aftosa secondo il parametro verificato strumentalmente ovvero il PRAL 24 ore Potential Renal Acid Load, permette di ottenere nutrizionalmente un bolo alimentare più digeribile e proteggere pertanto in modo significativo tutte le mucose.

L'angolo dell'anima

Nel Tempo.

Inchiodati nel tempo...

corrono sfumature di ricordi!

**Immagini fragili, opache seguiti da cristalli di emozioni,
rumore di vento tra gli alberi delle stagioni,
farfalle, nel giorno della vita.**

Teresa Mistretta

Attimi...

**Attimi di rabbia, di parole...
scorci di momenti distanti,
in una notte lunga d'insonnia.
solo un raggio di luna passante
luccica negli occhi sa amare e perdonare.**

Teresa Mistretta

**È quante sono le mie possibilità di essere distratto,
quando sono sotto un ponte,
vado sempre piovare i rifiuti di una vita che rimane istantanea;
Chiederti sempre che ci stai a fare in una vita di schiavitù',
Pero adesso siamo nel trionfo musicale delle dolci note,
sento i falsetto degli angeli che volano sulle nostre palpebre,
ascolta, ascolta ancora come l'amore sta toccando i nostri capelli...
In questo percorso, adesso, ogni giorno, combattiamo per la nostra vita.
Ora si ode ancora di più la felicità nuda e cruda.
Stanotte la smettiamo d'esser bambini, cresciamo insieme come piume su un'ala,
Stanotte la vita è nostra,
Quando il nostro amore domani sarà più forte!**

Trifone Loconsole



Critica o distruzione ? : la differenza

Il 18 aprile abbiamo avuto l'occasione unica di tenere una giornata dedicata alla malattia Behçet ed organizzata insieme ad AMRER ed all'UO di Reumatologia del Dott. Salvarani di Reggio Emilia.

E' stata una emozione unica vedere tante persone, arrivate anche da molto lontano, soltanto con la speranza di qualcosa di nuovo che potesse cambiare la vita a loro, oppure ad un loro caro, persone cariche di paure, rabbia, solitudine, ma anche di volontà, speranza, fede in un giorno migliore, in un domani degno di definirsi tale.

La prima parte del convegno, estremamente interessante, è stata molto come dire? "normale" fino a che non è arrivato il mio turno, ero terrorizzata sia dal parlare davanti a tante persone, sia dalla possibilità di offendere pur senza volerlo, di sbagliare le parole..... forse non era così, ma sentivo la responsabilità di ogni paio di occhi potessi scorgere in quella platea, ed oltre, i pazienti intervenuti sono stati così tanti da necessitare una seconda stanza in collegamento audio video....potessi rendervi per un attimo l'emozione che ho provato!

Quando ho letto il mio discorso, senza slide, solo letto, nella mia mancanza di esperienza oratoria, ho sentito un' onda che veniva dalle persone, quelle stesse che appena terminato mi sono corse incontro, mi hanno abbracciato e ringraziato per aver trovato le "parole per dirlo", dire quello che nessuna definizione può rendere, il male eppure la voglia testarda di vivere, ogni giorno, nonostante i dolori, la stanchezza, l'incapacità, il sentirsi incapaci eppure il pretendere di esserci. In quel momento io mi sono sentita viva, utile e capace, grazie ad ognuna di quelle persone.

Il mio era il compito forse più facile eppure più difficile di tutti :portare le criticità, essere la nota dissonante in una giornata memorabile, ma era ciò che i pazienti chiedevano, e non potevo esimermi.

Dopo il break per il pranzo il dibattito è ripreso ancor più coinvolto e coinvolgente, molti pazienti hanno preso la parola, esprimendo le loro difficoltà, i loro bisogni...e la cosa meravigliosa è che le istituzioni ed i medici hanno risposto.

Il Dott. Salvarani sta lavorando per creare un ambulatorio polispecialistico, l'assessore regionale alla sanità si è detto disponibile a collaborare, il grido che abbiamo lanciato è stato accolto, la critica, se genuina e costruttiva è importante. Sono intervenuta al convegno sentendomi come Davide contro Golia, immaginando una guerra che non esisteva, ho la speranza che domani l' Emilia Romagna sarà il faro italiano nella cura e gestione della malattia di Behçet, perché è fatta di uomini, fallaci in quanto tali, ma pieni di voglia di fare, di sogni ed ideali.

Un grazie particolare a Daniele ed a Guerrina, è un dono incontrare persone come loro che credendoci, elargiscono risorse a piene mani, sono stati una vera lezione di vita!

Il prossimo appuntamento nel 2013 è a Firenze per la III° giornata nazionale Behçet.... vi aspettiamo tutti!



SCHEDA STRUTTURA

UNITA' OPERATIVA COMPLESSA DI REUMATOLOGIA

(Divisione, Day-Hospital e Ambulatori di Immuno-Reumatologia, Malattie Osteometaboliche e Malattie Rare)

Direttore: Prof. Giovanni MINISOLA
Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo"
Padiglione "Maroncelli"
Circ.ne Gianicolense, 87
Tel. 06.5870/4567/3456/3450
Fax 06.58704218
00152 ROMA

- La struttura dispone di 10 posti letto per la degenza ordinaria e di 10 posti letto per la degenza in day-hospital
- I medici di riferimento presso l'Ambulatorio delle Malattie Rare sono il dottor Salvatore Antonelli e la dottoressa Laura Pascoli
- Nell'Ospedale sono presenti Specialisti con esperienza nella gestione delle complicanze della Malattia di Behçet.
- L'AMBULATORIO VIENE ESPLETATO TUTTI I MERCOLEDI POMERIGGIO: APPUNTAMENTO
- DA PRENDERE AL RECUP (06/803333),SPECIFICANDO NELLA TELEFONATA E NELLA
- RICETTA ROSA, VISITA REUMATOLOGICA PER MALATTIE RARE.



La parola agli specialisti

La malattia di behçet, rara ma non troppo

Giovanni MINISOLA – Laura PASCOLI

Unità Operativa Complessa di Reumatologia Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo" ROMA>

La Malattia di Behçet (MB) è una rara vasculite infiammatoria sistemica, a eziologia sconosciuta e andamento cronico. Fu un dermatologo turco, Hulusi Behçet, che nel 1937 identificò i più importanti segni nella malattia: afte orali ricorrenti, ulcere genitali e uveite ricorrente. Essendo una patologia sistemica possono essere osservate molte altre manifestazioni cliniche a carico dei diversi organi e apparati. La malattia ha un'origine autoimmune ed è caratterizzata da un processo infiammatorio cronico che interessa la parete dei vasi sanguigni. Ne conseguono ischemia tissutale, danno vasale e infiammazione sistemica con febbre, anoressia e calo ponderale. Il coinvolgimento multisistemico può portare a complicanze che più spesso interessano occhi, sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico, con conseguente grave dolore cronico e deterioramento della qualità della vita. Si tratta di una malattia molto rara, la cui prevalenza varia nelle diverse aree geografiche. Gli studi epidemiologici hanno evidenziato un maggior tasso di prevalenza nell'area Euro-asiatica della "Via della Seta", essendo questa stimata tra 1/1.000 e 1/10.000, e in particolare in Turchia (8-42 casi/10.000) e Giappone (7-8.5/10.000). Valori inferiori sono stati registrati nei paesi occidentali dell'Europa del nord e degli Stati Uniti d'America (1.2-6.4/10.000). **In Italia, l'unico studio** epidemiologico, recentemente pubblicato, è stato eseguito sulla popolazione dell'area di Reggio Emilia: la prevalenza e l'incidenza sono risultate rispettivamente di 38/10.000 e 2.4/10.000. La MB colpisce prevalentemente i soggetti tra i 30 e i 40 anni, raramente prima della pubertà e dopo i 50 anni di età. Negli uomini ha una frequenza lievemente maggiore: **in Giappone il rapporto uomini/donne è 0.9, in Iran 1.1, in Cina 1.3, in Corea 0.6 e in Germania 1.4.** Il decorso clinico è peggiore nel sesso maschile, essendo presente un maggior rischio di coinvolgimento oculare, cardio-vascolare e neurologico.

EZIOLOGIA

La causa della malattia è ancora sconosciuta, ma si è ormai d'accordo sull'esistenza di un'interazione tra fattori ambientali (es. virus) e l'ospite, che scatena e perpetua la malattia. Un'associazione significativa con l'allele HLA-B51 è da tempo dimostrata e la prevalenza della MB risulta più elevata nei paesi con maggiore frequenza di tale allele. L'Italia è uno dei paesi europei con la maggior prevalenza dell'allele HLA-B51 (>10% nella popolazione generale). **Da una recente metanalisi è emerso un aumento del rischio per lo sviluppo della malattia nei portatori degli antigeni B5/B51.** Quanto al ruolo dei fattori ambientali, è stato notato che soggetti immigrati dalle aree endemiche verso aree a bassa prevalenza della malattia hanno un rischio intermedio di sviluppare la MB. Diversi virus sono stati studiati come possibili fattori eziologici o scatenanti la malattia. Tra questi l'HSV, l'HCV e il parvovirus B19. Il ruolo degli agenti infettivi nello sviluppo della MB risiede probabilmente nella cross-reazione tra le proteine umane e gli antigeni del microrganismo che possiedono un'alta similitudine con le proteine umane.

CARATTERISTICHE CLINICHE

L'esordio clinico è variabile, come anche il coinvolgimento degli organi e apparati. Un andamento clinico a poussées (ricidiva-remissione) che tendono a ridursi in intensità con il tempo è caratteristico. Essendo una malattia sistemica possono essere osservate diverse manifestazioni; le più caratteristiche e comuni sono quelle mucó-cutanee e oculari.

Manifestazioni mucose

L'afte orale è il sintomo più frequente, presente nel 981% dei pazienti, sebbene non specifico di MB. E' riscontrabile, infatti, nel 25% dei soggetti sani. La lesione è caratterizzata da un'ulcerazione dolente tondeggianti, con un fondo necrotico biancastro-giallastro circondato da un'areola eritematosa. Nei differenti episodi acuti le lesioni possono variare nel numero (generalmente ≥ 2), nel diametro (1-20 mm), e nel tempo di ricorrenza (da pochi giorni a molti mesi) e di guarigione spontanea (1-2 settimane). Tali lesioni aftose possono localizzarsi anche a carico della lingua, delle tonsille e del faringe. Le ulcere genitali hanno una frequenza del 75% circa e, rispetto alle lesioni orali, sono generalmente più larghe, hanno una ricorrenza minore e guariscono più lentamente. Nelle donne è frequente la lesione aftosa gigante nella vulva, che a volte esita con una cicatrice. Altre rare localizzazioni aftosiche includono la congiuntiva e la regione anale.

Manifestazioni cutanee

Le lesioni cutanee rappresentano un'altra manifestazione caratteristica della MB e sono presenti nel 72% dei malati. Tra le più frequenti vi sono la pseudo-follicolite (una pustola sterile localizzata prevalentemente agli arti inferiori e al pube) e l'eritema nodoso (noduli sottocutanei localizzati soprattutto agli arti inferiori con una spiccata componente eritematosa ed edematosa circostante). Più rara è l'afte cutanea (4-5%) che si localizza alla piega inguinale, all'ascella, negli spazi inter-digitali, al tronco e nella regione peri-anale. La patergia è un fenomeno cutaneo tipico dei malati affetti da MB; questi, infatti, presentano una spiccata ipersensibilità ai traumatismi, come alla puntura di un ago, che determinano la formazione di una pustola o di una papula circondata da eritema.

Manifestazioni oculari

Il coinvolgimento oculare è tra le maggiori cause di morbilità. Le più importanti lesioni infiammatorie sono, in ordine di frequenza: l'uveite anteriore (35%), l'uveite posteriore (35-40%) e la vasculite retinica (20-25%). Di queste, la vasculite retinica è la lesione più aggressiva. Le sequele delle manifestazioni oculari includono glaucoma, sinechie, organizzazione del vitreo, necrosi vascolare e

neovascolarizzazione, che portano ad una progressiva riduzione del visus fino alla cecità. Spesso, inoltre, il processo di guarigione è lento e una nuova recidiva si verifica prima della guarigione dell'episodio precedente.

Interessamento articolare

Il coinvolgimento articolare è presente nel 50% dei pazienti: può presentarsi in forma oligo- o poli-articolare e generalmente non è erosivo.

E' possibile osservare l'impegno articolare come manifestazione acuta o cronica. Più frequentemente è caratterizzato esclusivamente dal dolore, ma una franca artrite si osserva nel 25% circa dei malati. L'interessamento delle articolazioni periferiche prevale rispetto al coinvolgimento assiale. La diagnostica per immagini risulta utile per una più precisa definizione del coinvolgimento articolare.

Manifestazioni neurologiche

La manifestazione neurologica più caratteristica è la meningoencefalite, sebbene sia stata riportata ogni forma d'impegno neurologico (centrale nel 10% dei malati, periferico nel 4-5%).

Manifestazioni gastro-intestinali

Osservate nel 5-6% dei casi sotto forma di ulcere aftose possono dar luogo a complicanze importanti come la perforazione. Le localizzazioni più tipiche si riscontrano nel tratto ileo-cecale.

Manifestazioni cardiovascolari

Il coinvolgimento arterioso (trombosi e aneurismi) è stato osservato nel 3% dei malati. A carico dei vasi venosi le manifestazioni più frequenti sono la trombosi venosa profonda (8%), la trombosi delle grandi vene (6%) e la flebite superficiale (5%). Molto raro è l'impegno a livello cardiaco (2%) sotto forma di pericardite, angina pectoris, infarto del miocardio e insufficienza cardiaca.

Manifestazioni polmonari

Il coinvolgimento polmonare, caratterizzato da una elevata mortalità, è presente nel 28% dei pazienti. Può essere causato dalla vasculite, dal trombo-embolismo, dalle infezioni, dalla fibrosi o dalle pleuriti.

Manifestazioni genitali

Oltre alle ulcere aftose, i genitali possono essere interessati da epididimite e orchite nel 7% dei pazienti, entrambe caratterizzate da una bassa tendenza alla ricorrenza.

Modalità diagnostiche

La diagnosi di MB è posta essenzialmente sulla base delle manifestazioni cliniche. Al momento, infatti, non esistono esami di laboratorio caratteristici utili ai fini diagnostici e la VES è incrementata in meno della metà dei pazienti. L'unico test specifico è rappresentato dal "patergia test", che consiste nell'indurre la patergia prima descritta. Nonostante la MB possa esordire con l'interessamento di qualsiasi organo, il precoce riconoscimento di alcuni segni e sintomi caratteristici può orientare verso una diagnosi. La presenza dell'afte bipolare, il coinvolgimento dell'occhio e l'impegno cutaneo permettono, infatti, di porre il sospetto diagnostico in circa il 90% dei malati. Per facilitare la diagnosi possono essere utilizzati i Criteri Internazionali per la Malattia di Behçet. Nei criteri revisionati (Tabella 1) vengono valutati sei segni e la diagnosi di MB può essere posta se si raggiunge almeno il punteggio di 3. Ai fini diagnostici, oltre alle manifestazioni organo-specifiche tipiche della patologia (aftosi orale e genitale, episclerite, sclerite, disturbi visivi, lesioni cutanee, dolore addominale, emorragie intestinali, ematuria, proteinuria, disturbi del sistema nervoso), è importante riconoscere anche eventuali altri disturbi come febbre, riduzione del peso corporeo, dolori articolari e muscolari, cefalea, malessere generale e astenia. L'esecuzione di esami strumentali ed emato-chimici permette di giungere alla conferma del sospetto diagnostico.

CONCLUSIONE

Proprio per la sua rarità, la MB viene spesso diagnosticata con notevole ritardo. Considerando l'elevata morbilità della malattia, ciò può determinare severe conseguenze a carico di alcuni organi, come l'occhio e il sistema nervoso. Al fine di giungere ad una corretta diagnosi in tempi brevi è utile sensibilizzare i medici di medicina generale e alcuni specialisti come oculisti, dermatologi, neurologi e cardiologi, i quali, riconosciuti segni e sintomi caratteristici, devono tempestivamente inviare il malato alle cure dello specialista reumatologo. Come per tutte le malattie rare, è infatti essenziale, non solo una diagnosi precoce, ma anche una gestione multidisciplinare dei soggetti colpiti.

Tabella 1. Criteri Internazionali Revisionati per la Malattia di Behçet

	Punteggio
Aftosi orale	1
Manifestazioni cutanee	1
Lesioni vascolari (trombosi arteriose e venose, aneurismi)	1
Fenomeno della patergia (test)	1
Aftosi genitale	2
Lesioni oculari	2

Per la diagnosi di Malattia di Behçet occorre raggiungere un punteggio di almeno 3.

La parola agli specialisti

Immunosoppressione farmacologica: rischi e benefici

Gabriella Castellinor, Marcello Govoni, Sara Giacuzzot, Roberta Capucci, Francesco Trotta

RIASSUNTO

Le malattie reumatiche autoimmuni colpiscono frequentemente il sesso femminile in età fertile; pertanto, il loro trattamento durante la gravidanza è argomento di estrema importanza dal momento che tutti i farmaci, a secondo dello stadio evolutivo, hanno un effetto più o meno dannoso sul prodotto del concepimento. Oltre alla differente farmacocinetica dei farmaci, in corso di gravidanza è necessaria anche una buona conoscenza degli eventi avversi degli stessi anche se per molti sono disponibili solo case reports. La Federal Drug Administration ha fornito alcuni utili suggerimenti suddividendo i farmaci in 5 categorie in base al loro profilo di sicurezza. Scopo di questa review è fornire tutte le indicazioni ad un uso corretto dei farmaci immunosoppressori in corso di gravidanza in pazienti affette da malattie reumatiche autoimmuni. Pertanto, ci occuperemo della trattazione di quelli più comunemente utilizzati e dei loro effetti su gravidanza e allattamento cercando di fornire alcune linee guida per un loro uso sicuro. Premessa fondamentale è che la gravidanza deve essere pianificata in un momento in cui la malattia di base è stabile e successivamente monitorata da un'equipe plurispecialistica in grado di soppesare la severità della malattia con i rischi e i benefici connessi alla terapia.

Parole chiave: gravidanza, farmaci, effetti collaterali

INTRODUZIONE

In un sistema immunologicamente così finemente regolato, come è quello che si realizza in corso di gravidanza, ogni intervento terapeutico in grado di modificare in modo significativo la risposta immunitaria, rappresenta un formidabile "challenge" per l'omeostasi materno-fetale. Durante la gravidanza le indicazioni alla terapia immunosoppressiva devono necessariamente tenere conto di alcuni possibili scenari patologici che potrebbero giovare di tale intervento. Esulano dagli scopi della presente rassegna il trattamento delle malattie neoplastiche nella donna gravida ed il capitolo delle gravidie sottoposte a trapianto, meritevoli, per la loro peculiarità, di una trattazione a parte. Scenari più comuni, anche se non meno problematici dal punto di vista terapeutico, sono quelli determinati dalle malattie auto-immunitarie sistemiche della madre che faranno da sfondo alla presente rassegna. Come è noto le malattie autoimmuni possono modificare il decorso e l'outcome della gravidanza e, al tempo stesso, la gravidanza può modificare il decorso delle malattie autoimmuni. In questi casi l'indicazione principale – se non l'unica - all'utilizzo dei farmaci immunosoppressori in gravidanza è rappresentata dalla necessità di controllare l'attività di una malattia potenzialmente dannosa per la madre e/o per il feto. E' ben noto inoltre che, a seconda dello stadio evolutivo, il prodotto del concepimento è variamente sensibile all'azione tossica dei farmaci. Generalmente si distinguono tre periodi: la blastogenesi (prime 2 settimane di vita intrauterina) in cui un danno farmacologico si estrinseca con l'aborto; l'embriogenesi (dalla 3° alla 12° settimana di vita intrauterina) in cui alcuni farmaci sono potenzialmente teratogeni, mentre raramente causano l'aborto; la fetogenesi (dopo la 12° settimana di gravidanza) nella quale l'effetto tossico (fetotossicità) è variabile e può manifestarsi con ritardo di crescita intrauterino o con anomalie funzionali soprattutto a carico del sistema nervoso centrale.

Bisogna inoltre tenere presente che in corso di gravidanza già dal primo trimestre si verificano alcune alterazioni fisiologiche che modificano assorbimento, distribuzione e clearance dei farmaci stessi (1). In particolare si verifica:

- una riduzione del riempimento gastrico e della motilità intestinale con aumento del pH gastrico
- un aumento del volume plasmatico e, come risultato dell' emodiluizione e della riduzione della concentrazione dell' albumina, una riduzione della concentrazione plasmatica dei farmaci legati all' albumina
- un' alterazione indotta da estrogeni e progesterone degli enzimi del sistema citocromo P-450 con aumentata velocità di metabolismo ed eliminazione dei farmaci
- un aumento del filtrato glomerulare con aumentata clearance dei farmaci stessi

Oltre alla farmacocinetica dei farmaci in corso di gravidanza è necessaria anche una buona conoscenza degli eventi avversi correlati al loro utilizzo per i quali, tuttavia, non esistono studi approfonditi e sono disponibili solo case reports.

Come è ben noto la Federal Drug Administration (FDA) ha fornito alcuni suggerimenti sull'uso in gravidanza dei farmaci ai quali è doveroso attenersi per una corretta valutazione del rapporto rischio/beneficio (Tabella 1).

TAB: I. Categorie FDA per l'uso dei farmaci in gravidanza

Categoria A: studi controllati in donne gravide non hanno dimostrato rischi per il feto nel 1° trim e non vi è evidenza di rischio nei mesi successivi. **Es. amoxicillina, eritromicina, acido folico, paracetamolo, metoclopramide...**

Categoria B: studi animali non hanno dimostrato un rischio fetale, ma non sono disponibili studi controllati in donne gravide. Oppure: studi su animali hanno dimostrato un effetto avverso che non è stato confermato in studi controllati in donne gravide al 1° trim, non evidenza di rischio nei mesi successivi. **Es. diuretici tiazidici, salicilati.**

Categoria C: studi animali hanno dimostrato effetti avversi (teratogeni, embriotossici); non ci sono studi controllati in donne gravide oppure non sono stati convalidati nelle donne o negli animali. **Es. vitamina A, acido valproico...**

Categoria D: studi controllati o osservazionali hanno evidenziato il rischio fetale umano, ma il beneficio della terapia potrebbe superare l'eventuale rischio. **Es. azatioprina**

Categoria X: studi animali o in esseri umani hanno dimostrato l'insorgere di anomalie fetali o vi è l'evidenza di rischio fetale basata sull'esperienza umana. **Farmaco controindicato in donne gravide ed in età fertile. Es. Warfarin**

Come già accennato, nella presente trattazione, ci occuperemo dei farmaci più comunemente utilizzati e dei loro effetti su gravidanza e allattamento nel caso delle malattie autoimmuni sistemiche della madre, cercando di fornire alcune linee guida per un uso sicuro degli stessi.

I CORTICOSTEROIDI

I corticosteroidi sono utilizzati nella terapia di tantissime malattie reumatologiche. In base alla classificazione FDA sono farmaci considerati in Categoria B. La scelta del tipo di corticosteroide è importante a seconda che l'effetto che si vuole ottenere sia mirato sulla madre o sul feto. Infatti, l'idrocortisone e il cortisone attraversano la placenta e vengono convertiti in un'isoforma inattiva (che espone il feto al 10% della concentrazione iniziale) dalla 11beta-deidrogenasi, un enzima placentare (2). Pertanto, tali cortisonici sono indicati nei casi in cui si desidera ottenere un effetto sulla patologia materna. Desametasone e betametasona invece attraversano la placenta e sono pertanto etichettati come farmaci in categoria C. Se il feto richiede un trattamento corticosteroideo in caso di sindrome da distress respiratorio, necessità di induzione della maturità polmonare o per il trattamento del blocco atrio-ventricolare, questi sono i farmaci di scelta (3). Sebbene i corticosteroidi siano farmaci considerati sicuri in gravidanza, non sono scevri di effetti collaterali. Infatti sono stati descritti alcuni casi di labiopalatoschisi in feti esposti allo steroide nei primi mesi di gravidanza (4). Il prednisone utilizzato a dosaggi equivalenti o superiori ai 10 mg/die per periodi prolungati può aumentare la frequenza di diabete gestazionale, ipertensione, ritenzione sodica, edemi, rottura prematura delle membrane e osteoporosi. Pertanto sarà strettamente necessario un attento monitoraggio della pressione arteriosa, della proteinuria, della glicemia e del peso corporeo nonché la somministrazione alla gestante di un supplemento di calcio e vitamina D. Le concentrazioni di prednisone e prednisolone che si ritrovano nel latte materno sono basse e considerate sicure in corso di allattamento. A dosaggi superiori ai 20 mg /die di prednisolone viene suggerito di allattare 4 ore dopo l'ultima dose di corticosteroide al fine di minimizzare l'esposizione del feto al farmaco (5).

ANTIMALARICI DI SINTESI

Gli antimalarici di sintesi maggiormente utilizzati in ambito reumatologico (LES, artrite reumatoide e altre connettiviti) sono la cloroquina (CQ) e soprattutto l'idrossicloroquina (HCQ) che, rispetto alla prima, ha un migliore profilo di tossicità. Sono farmaci in categoria C in base alla classificazione FDA. La loro azione immunomodulante consiste nell'interferire con la funzione lisosomiale e con la processazione e presentazione degli antigeni (6). Per molti anni questi farmaci sono stati usati nelle donne gravide per la profilassi antimalarica nell'ambito del programma di eradicazione di tale malattia in paesi extraeuropei e non sono state segnalate complicanze (7). I dati riguardanti il loro impiego a dosaggi più elevati rispetto a quelli utilizzati per la profilassi antimalarica sono contrastanti. Mentre in passato erano stati segnalati casi di tossicità (ototossicità con sordità congenita) (8,9) reports recenti documentano la loro sostanziale sicurezza (10,11). L'HCQ infatti attraversa la placenta ma al dosaggio utilizzato nelle connettiviti non è mai stata descritta alcuna tossicità fetale. Inoltre, data la lunga emivita del farmaco, la sua interruzione al momento della positivizzazione del test di gravidanza non previene gli eventuali effetti collaterali sul feto mentre, al contrario, può scatenare una riattivazione della malattia materna. Per queste ragioni, se la terapia con HCQ è in corso prima del concepimento, attualmente si ritiene più sicuro continuarla per tutta la gravidanza anziché sospenderla, al fine di stabilizzare la malattia di base. Sebbene in basse concentrazioni, gli antimalarici di sintesi sono stati ritrovati nel latte materno (12). Uno studio effettuato da Motta e Tincani ha descritto l'outcome di 35 neonati nati da madri esposte alla terapia con HCQ durante tutta la gravidanza e il puerperio; 8 di questi 35 sono stati allattati al seno e per 16 è stato disponibile un esame oftalmologico alla nascita e dopo 1 anno. In nessuno dei bimbi esaminati sono state documentate complicanze oculari (13). Recentemente, l'American Academy of Pediatrics ha classificato l'HCQ come compatibile con l'allattamento.

METHOTREXATE

Il methotrexate (MTX) inibisce la diidrolato reduttasi e pertanto interferisce con il metabolismo dell'acido folico e la sintesi delle purine (6). La maggior parte delle informazioni sull'utilizzo del MTX in gravidanza derivano da pazienti sottoposte a tale terapia per una malattia tumorale e in questi casi le dosi di farmaco utilizzate sono decine di volte superiori rispetto ai dosaggi utilizzati in ambito reumatologico. Il MTX è ancora oggi senz'altro il farmaco di prima scelta nella terapia dell'Artrite Reumatoide, delle spondiloartriti sieronegative e di altri reumatismi infiammatori cronici. La FDA considera il MTX come un farmaco in categoria X dal momento che è teratogeno ed embriotossico (è stato addirittura impiegato come farmaco per indurre l'aborto) (14). I feti esposti al MTX soprattutto nel primo trimestre di gravidanza, possono presentare malformazioni del cranio e degli arti, anomalie del sistema nervoso centrale come anencefalia, idrocefalia e mielomeningocele (15). Nei bimbi nati da madri trattate con MTX dopo il primo trimestre di gravidanza sono stati descritti ritardo di crescita, disturbi psicologici e pancitopenia (16). Dal momento che il MTX si distribuisce ampiamente nei tessuti e può persistere nel fegato per più di 120 giorni, se ne consiglia la sospensione almeno 4 mesi prima del concepimento (17). Successivamente, un supplemento di acido folico dovrebbe essere assunto subito dopo la sospensione e per tutta la gravidanza. Il MTX è escreto nel latte materno in basse concentrazioni e, sebbene non sia chiaro se queste piccole dosi siano dannose per la crescita del bimbo, in assenza di informazioni sufficienti l'uso del MTX in allattamento è sconsigliato per il potenziale rischio di immunosoppressione, neutropenia, deficit di crescita e carcinogenesi (18).

SULFASALAZINA (SALAZOPIRINA)

La sulfasalazina (SZP) è un inibitore della diidrofolato reductasi etichettato dalla FDA come farmaco in categoria B. I reports sull'uso della SZP in gravidanza derivano da studi effettuati su pazienti affette da malattie infiammatorie croniche intestinali.

La SZP e i suoi metabolici attraversano la placenta e raggiungono nella circolazione fetale una concentrazione simile a quella materna (20). La maggior parte degli studi è concorde nel considerare la SZP non teratogena (21,22) anche se esistono isolate segnalazioni di difetti congeniti in nati da madri in trattamento con SZP (23, 24) la cui relazione causale con il farmaco è tuttavia dubbia. Sebbene la SZP abbia la capacità di spiazzare la bilirubina dal legame con l'albumina, non sono mai stati segnalati casi di ittero neonatale in nati da madri in terapia con SZP in prossimità del parto (20). Nel latte materno sono stati dosati piccoli quantitativi di SZP assorbiti dal neonato in quantità non terapeutiche (25). Pertanto, in gravidanza e durante l'allattamento la SZP sembra nel complesso un farmaco sicuro tanto che viene considerato il farmaco di fondo di prima scelta nel trattamento dell'artrite reumatoide e delle spondiloartriti sieronegative in donne in età fertile già gravide o che abbiano pianificato una gravidanza in tempi brevi.

AZATIOPRINA

L'azatioprina (AZA) è un analogo delle purine utilizzato nella terapia di malattie infiammatorie intestinali, neoplasie ematologiche, nel post-trapianto e in alcune malattie reumatologiche (6). È considerato un farmaco in categoria D. L'AZA attraversa la placenta ma solo piccole quantità del suo metabolita attivo, la 6-mercaptopurina, si ritrovano nella circolazione fetale in quanto il fegato del feto non possiede l'enzima (inosinato pirofosforilasi) necessario a convertire l'azatioprina nel suo metabolita attivo (26). Nessuno studio riporta la presenza di malformazioni congenite in feti esposti ad AZA durante la gravidanza. Alcuni studi in passato avevano segnalato un'aumentata incidenza di ritardo di crescita fetale, leucopenia neonatale, linfopenia, ipogammaglobulinemia, infezioni neonatali da citomegalovirus e parto pretermine e per evitare tali complicanze, veniva consigliata una riduzione del dosaggio del farmaco a partire dalla 32° settimana di gestazione. Tuttavia studi effettuati negli anni recenti hanno più volte confermato la sicurezza dell'utilizzo di AZA in gravidanza e anzi, se è richiesto un farmaco immunosoppressivo l'AZA è senz'altro una valida opzione (27). Sebbene solo una piccola quantità di AZA passi nel latte materno, l'allattamento è sconsigliato per il rischio di una prolungata immunosoppressione e di effetti carcinogenetici (28).

CICLOSPORINA A

La ciclosporina A (CyA) è un immunosoppressore che inibisce l'attivazione dei linfociti T e la produzione di citochine, in particolare di IL-2 (6). La maggior parte della letteratura disponibile sull'uso della CyA in gravidanza si riferisce a pazienti trapiantate. Più di recente tale farmaco ha trovato un'ampio impiego in malattie reumatologiche quali l'artrite reumatoide, l'artropatia psorica, il LES e la polimiosite. La CyA attraversa la placenta e si ritrova nella circolazione fetale (29); è etichettato dalla FDA come farmaco in Categoria C. Una metanalisi di 15 studi che ha preso in considerazione l'outcome gravidico dopo esposizione a terapia con CyA, ha rilevato che la prevalenza di malformazioni maggiori (4.1%) era analoga a quella della popolazione generale (30). Tuttavia l'impiego di CyA è risultato associato a perdita fetale, ritardo di crescita intrauterino e parto pretermine (complicanze forse dovute alla malattia materna). Mentre in donne in terapia con CyA è stata descritta un'aumentata incidenza di diabete, ipertensione e aumento della creatinina, nei nati da madri esposte sono state descritte sporadiche alterazioni immunologiche ed ematologiche minori (15). L'allattamento in corso di terapia con CyA è controindicato sebbene vi siano reports di bimbi allattati senza alcuna conseguenza (31).

CICLOFOSFAMIDE

La ciclofosfamide (CFS) è un agente alchilante utilizzato nella terapia di patologie tumorali e in molte patologie di pertinenza reumatologica, in particolare LES e vasculiti (6). Sussiste un elevato rischio di infertilità irreversibile e amenorrea associato all'utilizzo di CFS con una prevalenza di insufficienza ovarica che dipende dall'età (superiore ai 30 anni) e dalla dose cumulativa di farmaco ricevuto (superiore ai 10 grammi) (32). Pertanto le pazienti andrebbero adeguatamente informate prima dell'inizio di tale terapia. La CFS è considerata farmaco in Categoria D. Il rischio di malformazioni congenite è stimato attorno al 20%. L'embriopatia da CFS include manifestazioni quali deficit di crescita, ritardo di sviluppo, craniosinostosi, blefarofimosi, malformazioni a carico di orecchie e arti inferiori come alluce ipoplasico e oligodattilia (33). Pertanto la CFS andrebbe evitata in gravidanza soprattutto nel corso del primo trimestre. Trattandosi tuttavia, in certe circostanze, di un farmaco salva-vita, il suo impiego è ammesso nel terzo trimestre per il trattamento di situazioni particolarmente gravi quali l'insorgenza o la riacutizzazione di una grave nefropatia o di complicanze neuropsichiatriche in corso di LES. La CFS si trova in concentrazione rilevante nel latte materno e pertanto dovrebbe esserne evitata l'assunzione in corso di allattamento (34).

ANTAGONISTI DEL TNF

Attualmente sono disponibili in commercio 3 farmaci antagonisti del TNF (anti-TNF) ovvero l'infliximab, l'adalimumab e l'etanercept. Mentre l'infliximab è stato inizialmente utilizzato per la terapia dell'artrite reumatoide, tali farmaci sono attualmente utilizzati anche per la terapia delle malattie infiammatorie croniche intestinali, l'artrite idiopatica giovanile, l'artropatia psoriasica, la spondilite anchilosante e altri più rari disordini reumatologici. L'infliximab è un anticorpo chimerico di classe IgG1 anti-TNF-alfa, l'etanercept è un recettore solubile per il TNF e l'adalimumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante che si lega al TNF-alfa (38). In base alla classificazione FDA tutti questi farmaci sono in categoria B. Nel topo non vi è alcuna evidenza di tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità in seguito all'utilizzo di un inibitore del TNF (39). Dati disponibili sull'utilizzo degli anti-TNF nell'uomo sono scarsi.

In riferimento all'uso di infliximab sono disponibili i dati relativi a 133 gravidanze: 3 mesi prima del concepimento 56% delle pazienti erano in terapia con infliximab e 45% delle pazienti ricevettero il farmaco prima del concepimento e per tutto il primo trimestre di gravidanza. Delle 65 pazienti per le quali vi sono dati disponibili relativamente all'outcome gravidico, si calcolano 65% di nati vivi, 17% di aborti spontanei e 22% di aborti terapeutici (40). Questi dati sono simili a quelli riportati per la popolazione generale.

A parte qualche sporadico case report (41, 42) non vi sono dati certi di letteratura relativi all'uso di questi farmaci in allattamento; pertanto se ne sconsiglia l'uso in questo frangente.

Le malattie reumatiche autoimmuni non sono ad esclusivo appannaggio del sesso femminile; infatti, sebbene con minore frequenza, possono colpire anche il sesso maschile in età riproduttiva. In questo caso per tutti i farmaci descritti, valgono le stesse indicazioni relative all'effetto teratogeno, ai tempi di sospensione e alla sicurezza fornite per il sesso femminile.

Informazioni relative all'uso dei farmaci in corso di gravidanza si possono trovare sul sito www.perinatology.com.

CONCLUSIONI

In passato alle donne affette da patologie reumatiche veniva sconsigliata la gravidanza; ora grazie all'impiego dei numerosi farmaci disponibili questo accade raramente ma la gravidanza va pianificata in un momento in cui la malattia di base è stabile e successivamente attentamente monitorata da un'equipe esperta. Compito dell'equipe specialistica composta da ginecologi, reumatologi, neonatologi e farmacologi sarà quello di essere a conoscenza dell'attuale classificazione FDA al fine di poter soppesare la severità della malattia con rischi e benefici connessi alla terapia nel momento della scelta di un farmaco.

Le nostre storie

La storia di Maria

È da tanto che ci penso, guardandomi in giro vedo solo richiesta di aiuto ad associazioni per la scherosi multipla, la sclerosi multipla etc ma di noi malati di sindrome di Behçet non si parla neanche!!!!e noi soffriamo come loro ma soprattutto abbiamo bisogno di cure e di ricerche come loro!

La mia storia come tutte quelle che ho letto non è facile ma soprattutto ogni giorno arrivare a fine giornata diventa sempre più dura anche perché ormai sembra diventata una lotta contro il tempo la mia vita... Ho deciso di raccontare, spero in modo breve, la mia storia: ho 30 anni e tutto è iniziato nel 2007 con un attacco di mal di testa fortissimo, sbandamento, vomito, parestesia in volto, dopo una risonanza con esito di lesioni multiple nella mielina del cervello mi era stata data una diagnosi di sindrome demielinizzante, quindi hanno ritenuto necessario farmi il cortisone in bollo per 7 giorni migliorando notevolmente il mio stato di salute, tornata a casa da questo ricovero iniziano i veri problemi... quando camminavo sbandavo, le gambe mi si addormentavano, di notte avevo rigidità notturna, ho iniziato ad avere coliche renali ricorrenti, pielonefrite e dopo un anno ad entrare e uscire dall'ospedale la diagnosi di vescica neurologica e quindi devo auto-caterizzarmi 4 volte al giorno, ovviamente nel frattempo mi hanno preso anche per pazzia che ero io a causarmi i problemi... poi a settembre 2009 mentre camminavo mi è venuta una trombosi venosa profonda, da lì iniziano i miei problemi di deambulazione, afte orali, afte genitali, cistiti ricorrenti, pustole con pus nelle gambe, retto colite ulcerosa, dolori alle articolazioni che non mi permettono la mattina di alzarmi dal letto, anche questa volta migliorata con il cortisone, nel novembre 2010 facendo una visita al San Matteo di Pavia nei reparti speciali col Dott. Montecucco dopo aver visto decine di medici arriva la diagnosi di neuro-Behçet da lì le cose iniziano a cambiare, i dottori mi iniziano a prendere sul serio e iniziano a darmi delle cure però senza alcun miglioramento, ho provato la colchicina, il metotrexato, e altri medicinali, ma da più di un anno sono su una sedia a rotelle. Ho passato tutto il 2011 da febbraio ad agosto in ospedale per fisioterapia e addestramento per la mia autonomia personale, vado nel frattempo anche a Prato dal Dott. Cantini dove mi conferma la malattia ma non mi vuole cominciare la cura biologica perché ho cistiti ricorrenti. A novembre 2011 un altro ricovero con shock settico 10gg di coma da lì il primario di medicina Dott. F. Bencicelli mi prende in cura parla col Dott. Montecucco con la direzione sanitaria dell'ospedale di Tortona per farsi autorizzare il farmaco e decide di farmi cominciare la cura biologica (infliximab) già sono alla 3 infusione devo dire che mi sono un po' rinforzata e spero di avere miglioramenti. L'ultimo ricovero a febbraio per setticemia abbiamo notato che quando spuntano le afte genitali infettano il sangue causandomi setticemia, e abbassandomi l'emoglobina e quindi trasfusioni ricorrenti, ora che lo sappiamo alla prima comparsa subito antibiotico, anche se si è deciso che la prima settimana del mese di fare un ciclo di antibiotico per prevenzione! ma purtroppo tutto non finisce qui a causa del cortisone mi si è inclinata la 5ª vertebra schiacciandomi il midollo e costringendomi a portare un bustino, e per finire settimana scorsa all'improvviso mentre guardavo la tv un formicolio al piede e poi non l'ho potuto più muovere. Una cosa che ho capito che questa malattia ha alti e bassi e le cose vengono così, con il mio compagno ci chiediamo se facciamo la cosa giusta ma penso che non sapendo niente della malattia siamo costretti a curare le cose solo quando vengono, finora siamo stati fortunati ma lo saremo sempre!!!!???

La parola agli specialisti

Stress e malattie autoimmuni

Edoardo Rosato e Felice Salsano

Dipartimento di medicina clinica cattedra e u.o.c. Immunologia clinica ed allergologia

(Direttore: Prof. Felice Salsano)

Hans Seley, padre del termine stress, nel 1975 lo definì: "Sindrome generale di adattamento (SGA), ovvero una risposta aspecifica a qualsiasi richiesta proveniente dall'ambiente". Lo stress è una risposta fisiologica dell'organismo ad un qualsiasi cambiamento operato da stressor (fattori interni o esterni), che possa turbare l'equilibrio psicofisico dell'individuo. Tale risposta, in termini comportamentali, è uno dei cardini della capacità di interazione con il mondo esterno ed è un meccanismo di cui è dotata la specie umana, finalizzato alla sopravvivenza individuale. Hans Seley distingueva fra stress positivo (eustress) e negativo (distress) anche in base alla controllabilità degli eventi da parte del soggetto. Accanto ad una

tensione positiva, o eustress (dal greco eu = bene), ne esiste una negativa o distress (dal greco dis = suffisso che indica qualcosa di negativo e distruttivo). La condizione di eustress si verifica quando le pressioni agenti sul soggetto rientrano nell'ambito della tollerabilità. In tale condizione, il grado ottimale di attivazione psicofisiologica consente la mobilitazione delle risorse dell'individuo, migliorandone le capacità di attenzione, concentrazione, percezione, memoria ed apprendimento (es. la reazione attacco-fuga che consente di far fronte ad un pericolo). Il distress, invece, si sviluppa quando, per un periodo più o meno lungo, si è sottoposti sia a situazioni che possano mettere in discussione la capacità di affrontarle, sia a

condizioni d'eccessiva o, al contrario, di scarsa stimolazione. Coinvolgendo la mente ed il corpo esso predispone il soggetto a sentimenti e a comportamenti spesso disadattativi sul piano personale e sociale. Il distress non dipende solo dall'accumularsi degli eventi, ma anche da come vengono valutati e dal peso emotivo che viene loro assegnato. Fino agli inizi degli anni settanta, si pensava che la risposta allo stress attivasse soltanto il sistema nervoso vegetativo (anche noto come autonomo, in quanto deputato all'innervazione dei visceri e quindi fuori dal controllo volontario) e quello endocrino. Alcune ricerche condotte all'inizio degli anni settanta hanno dimostrato, invece, un'influenza dello stress sui processi immunitari. È ormai esperienza comune la riattivazione dell'herpes labialis in concomitanza con cambiamenti (stressor) che turbano le abitudini di vita del soggetto (febbre, esami, ciclo mestruale, etc.).

Partendo dall'ipotesi che la personale risposta emotiva possa influenzare, in termini di attivazione o di inibizione, il sistema immunitario, si è sviluppata una vasta area di ricerca, appartenente ad una scienza di recente nascita, denominata Psicoimmunologia, la quale è stata definita "la disciplina che studia in modo sistematico il sistema immunitario quale sistema in grado di reagire e modificare la sua attività anche sulla base delle interazioni tra individuo e ambiente mediate dal sistema nervoso relazionale" (Biondi, 1984). Il sistema immunitario, pertanto, diventa parimenti al sistema nervoso vegetativo e all'apparato endocrino un terzo sistema di regolazione della risposta allo stress. Le interazioni tra psiche da una parte e, sistema nervoso vegetativo, apparato endocrino, sistema immunitario dall'altra, sono oggetto di studio della psico-neuro-endocrino-immunologia. Il baricentro di tali interazioni è l'asse cortico ipotalamicopituitario-surrene. L'ipotalamo è una struttura neurale complessa con un ruolo determinante nelle risposte somatiche ed autonome relative agli stimoli emotivi. Esso fa parte integrante del sistema

limbico sottocorticale, deputato all'elaborazione degli stimoli emozionali ed intimamente connesso con i centri corticali superiori. L'ipotalamo, a sua volta connesso con l'ipofisi posteriore attraverso fibre nervose, produce ormoni che stimolano o inibiscono la sottostante ipofisi. L'ipofisi è una ghiandola endocrina destinata alla produzione di ormoni che regolano la funzione delle altre ghiandole endocrine del nostro organismo: ghiandole surrenali, tiroide, gonadi. Le ghiandole surrenali secernono: ormoni mineralcorticoidi, androgeni, cortisolo e catecolamine (80% adrenalina e 20% noradrenalina). L'adrenalina viene secreta come ormone di emergenza in tutte le situazioni di pericolo immediato (reazione attacco-fuga = eustress).

Essa, in quanto ormone dell'eustress, consente un adattamento rapido dell'organismo ad una situazione di pericolo immediato, mettendo quest'ultimo nelle condizioni di superarlo. L'adrenalina infatti aumenta la frequenza cardiaca, la contrattilità della muscolatura striata, favorisce il rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale e mobilita riserve energetiche di pronto utilizzo

(glucosio). In condizioni di stress cronico, agisce sull'ipofisi, favorendo la produzione di ACTH (ormone adrenocorticotropo) che stimola la secrezione surrenalica di cortisolo, ormone prevalente in condizioni di distress. La noradrenalina, invece, ha la funzione di neurotrasmettitore del sistema nervoso vegetativo. Recentemente è stata avanzata l'ipotesi che lo stress possa aumentare la predisposizione di un individuo all'insorgenza di malattie autoimmuni, infettive, neoplastiche. Nella patogenesi delle malattie autoimmuni si riconosce sempre un'importante fattore stressante nella vita del soggetto colpito (morte di un familiare, separazione dal coniuge, preoccupazioni per i figli). L'evento stressante può essere un fattore causale, un fattore trigger, o più semplicemente un epifenomeno. Tutti gli studi condotti fin'ora, per valutare gli effetti dello stress sul sistema immunitario, hanno evidenziato un'azione soppressiva. Gli eventi negativi della vita agiscono prevalentemente sul compartimento acquisito dell'immunità (cellule linfatiche) non lasciando intatta l'immunità innata. In individui che vivono in condizioni di stress cronico è stata osservata una riduzione dei linfociti ad azione regolatoria (T-suppressori), del numero delle cellule Natural Killer (NK), della loro funzione, e del numero dei linfociti con funzione helper (Thelper). È ipotizzabile, pertanto, che la riduzione dei linfociti con attività soppressoria, associata ad una ridotta attività delle cellule NK, la cui funzione è la distruzione delle cellule infettate da virus e delle cellule neoplastiche, possa portare ad una disregolazione del sistema immunitario con risposta verso cellule self. In una rassegna, pubblicata su Immunology Today nel 1999 e dal titolo "The neuroendocrine immune basis of rheumatic disease", si afferma che la patogenesi delle malattie reumatiche dipende da una stretta correlazione tra sistema nervoso, endocrino ed immune. Infatti la produzione di cortisolo, favorita dal rilascio ipotalamico di CRH (corticotropin releasing hormone) e dall'ormone ipofisario ACTH, aumenta in tutte le condizioni di stress psicofisico e svolge un'azione immunosoppressiva, favorendo l'apoptosi (morte programmata) delle cellule T. Il sistema nervoso autonomo, fondamentale nelle reazioni acute a fattori stressanti, è importante nel mantenimento della flogosi che si riscontra nelle malattie autoimmuni (LES, artrite reumatoide, sclerosi sistemica, fenomeno di

Raynaud idopatico o secondario, vasculiti). Nei pazienti affetti da artrite reumatoide si ha un'alterazione del controllo del sistema nervoso autonomo, sia in termini di attivazione che di inibizione. Le catecolamine, prodotte dall'attivazione di tale sistema, influenzano la proliferazione dei linfociti attraverso la presenza di specifici recettori adrenergici. Nel fenomeno di Raynaud primitivo o secondario, la componente emotiva gioca un ruolo determinante al pari della temperatura ambientale. Il vasospasmo, infatti, può essere scatenato da un forte stimolo emozionale, il quale attiva il sistema nervoso vegetativo,

agendo sui recettori adrenergici della muscolatura liscia vascolare. Anche la prolattina prodotta dall'ipofisi sotto il controllo ipotalamico esercita un potente effetto immunomodulatore, aumentando la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule T. Gli ormoni prodotti dalle gonadi, sotto il controllo dell'asse ipotalamo-ipofisario, esercitano un controllo sulla funzione immunitaria. Gli ormoni maschili (androgeni) esercitano un'influenza inibitoria della risposta umorale e cellulare, gli ormoni femminili (estrogeni) sopprimono la risposta cellulare ma aumentano la risposta umorale. In donne in età fertile, affette da artrite reumatoide, A. Masi ha descritto una ridotta produzione di deidroepiandrosterone (DHEA). In pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES), la prolattina e l'estradiolo sono associati con attività clinica della malattia. L'influenza degli ormoni sessuali è ancora più evidente durante la gravidanza (iperestrogenismo) a causa della eccessiva stimolazione ormonale. È stata avanzata l'ipotesi che il DHEA possa essere un farmaco utile per il trattamento del LES, consentendo lo shift linfocitario da Th2 a Th1. In modelli sperimentali di laboratorio, è stata dimostrata una variabile reattività allo stress tra pazienti affetti da artrite reumatoide e pazienti affetti da osteoartrite. Tale reattività è legata ad una differente capacità dell'asse corticoipotalamicopituitario-surrene di regolare la secrezione di prolattina, ACTH e cortisolo. Nei pazienti con artrite reumatoide vi è una aumentata risposta cardiovascolare allo stress associata ad una ridotta produzione di prolattina, rispetto ai pazienti con osteoartrite. In sintesi, lo stress, nei pazienti affetti da artrite reumatoide, attiva il sistema immune, ma non la conseguente down-regulation (regolazione in senso soppressivo). Nei veterani della guerra del golfo si ha una ridotta proliferazione cellulare antigene dipendente. Sui macrofagi sinoviali dei pazienti affetti da artrite reumatoide sono stati ritrovati recettori per androgeni, estrogeni, corticosteroidi, catecolamine corroborando l'ipotesi di una funzione regolatoria sul compartimento dell'immunità innata. In conclusione, le cellule del sistema immunitario sono dotate di recettori per neurotrasmettitori ed ormoni e possono rispondere a tali mediatori con tre modalità differenti:

ipofunzione (soppressione del sistema immunitario con aumentata suscettibilità alle infezioni); iperfunzione (iperattività delle cellule del sistema immunitario come si osserva nell'asma e nelle malattie allergiche); perdita della tolleranza al self (malattie autoimmuni).

Liberamente

Il diritto alla salute

In Italia abbiamo le normative, che sono delle migliori del mondo, a cominciare dall'articolo 32 della nostra bella costituzione, diritto alla salute per tutti i cittadini. La legge 833 del 1978 che ha istituito il Servizio Sanitario Nazionale, che contiene dei principi, di uguaglianza di trattamento, decentramento di gestione e unificazione di intervento su tutto il territorio nazionale, contiene anche degli obiettivi di prevenzione, cura e riabilitazione. Certo che per rispettare questi principi e per raggiungere questi obiettivi, ci vorrebbe una seria programmazione, con un Piano Sanitario Nazionale, che risponda al meglio ai bisogni di salute dei cittadini, poi anche un Piano Sanitario Regionale, sappia organizzare con efficienza ed efficacia tutte le strutture sanitarie e convenzioni sul territorio, eliminando anche tanti sprechi, anche a livello locale, le Aziende Ospedaliere e le Aziende Sanitarie Locali, che sia fatto un serio Piano Sanitario Locale ed Ospedaliero, sappia organizzare i servizi alle persone in base ai loro bisogni di salute.

A livello nazionale dico basta tagli alla sanità, non spendiamo troppo, il 9,5% del prodotto interno lordo, a confronto della Germania che spende l'11,5%, che molto di più, se mai bisogna spendere meglio. I tagli bisognerebbe farli sulle spese militari e sugli armamenti, esempio sospendere l'acquisto dei 131 cacciabombardieri americani, che sono strumenti di morte e con un costo veramente spaventoso 15 miliardi di euro, è più opportuno investire in salute e difendere il valore della vita. Da parte delle regioni organizzare meglio tutte le strutture, eliminare gli sprechi, superare doppioni o triploni, meno consulenze costose, appalti trasparenti meno clientelari, poi che siano nominati Direttori Generali di Aziende Sanitarie Locali e Ospedaliere con criteri in base alle capacità, preparazione, responsabilità, al merito e trasparenza. I Direttori Generali siano in grado di organizzare al meglio i servizi alle persone bisognosi di salute, ci vorrebbe meno personale dipendente precario, avere Infermieri Professionali a sufficienza, superando la cronica carenza, fare tutto il possibile per superare le liste di attesa troppo lunghe per tante prestazioni sanitarie, poi eliminare tante altre disfunzioni.

I medici di base vanno organizzati meglio, raggrupparli, affiancarli anche dal pediatra e geriatra, aperti più ore al giorno, potrebbero potenziare la qualità del servizio e fare come filtro su tante prestazioni evitando poi di andare ad intasare il pronto soccorso, come leggiamo dai giornali in questi giorni, che va a scapito dei malati più gravi, poi potenziare l'assistenza domiciliare. Perciò io dico che il personale dipendente al Servizio Sanitario Nazionale, lavora con professionalità, umanità, con scienza e coscienza, che nonostante la carenza di programmazione da parte della classe dirigente, riesce a garantire una sanità che fa essere una delle migliori del mondo. Il punto è a livello governativo a tutti i livelli, che non fanno a sufficienza per eliminare i disservizi e le disuguaglianze di trattamento, venendo meno al principio del diritto alla salute uguale per tutti i cittadini. esempio chi ha una malattia rara, per arrivare ad una diagnosi tempi troppo lunghi, poi diagnosticata, i malati devono spostarsi da una regione all'altra per trovare una cura appropriata, quando invece ci vorrebbe almeno un centro ogni regione d'Italia. Sono da incoraggiare, aiutare e ammirare le tante associazioni di volontariato di queste malattie rare, che fanno tanti sacrifici, lavorano gratis, elaborano progetti per la ricerca e altri, organizzano convegni, incontri, feste, manifestazioni, per farsi conoscere, per autofinanziarsi e finanziare dei progetti. in particolare vorrei incoraggiare pubblicamente un'associazione di volontariato nata da pochi anni si chiama S.I.M.B.A. Che si occupa della malattia di Behçet, sono in pochi però determinati, stanno lavorando bene, con entusiasmo e tenacia, hanno incominciato anche ad elaborare progetti di ricerca e altri su questa malattia, hanno bisogno di sostegno e di incoraggiamento, questi progetti possono avere dei limiti, ma è sicuramente una buona partenza. Cari cittadini dobbiamo interessarci tutti di più e meglio, con responsabilità, entrare in associazioni di volontariato, nelle istituzioni ad ogni livello, nei sindacati, per portare avanti le nostre proposte, con un impegno serio e costante, se faremo tutti la nostra parte per migliorare la sanità, l'obiettivo del diritto alla salute come prevede la nostra costituzione sarà garantito a tutti i cittadini in eguale misura e l'obiettivo di una ottima sanità.

Francesco Iena

Le nostre storie

La storia di Matteo

Ciao a tutti,

Mi chiamo Matteo, ho 24 anni e convivo con la consapevolezza di essere affetto dal morbo di Behçet da qualche mese. Ho deciso di raccontarvi la mia storia perché credo che possa essere confortante per quanti si chiedono se con questa malattia sia ugualmente possibile condurre una vita normale e soddisfacente. Inoltre, oltre a vivere l'esperienza dell'essere paziente, sono anche uno studente di Medicina al quinto anno, e quindi posso dire di vedere queste problematiche anche dall'altra parte della scrivania, attraverso gli occhi del medico, così diversi da quelli del paziente.

La mia non è una storia particolarmente drammatica, forse simile a quella di tante altre persone. Fin da piccolo ho sofferto periodicamente di afte orali, molto dolorose e spesso molto grandi, multiple. Oltre a questo, una strana follicolite agli arti inferiori mi aveva sempre accompagnato, senza che nessuno si desse troppo pensiero per queste cose (che, d'altra parte, sono molto frequenti). I miei problemi sono iniziati qualche anno fa, quando ho cominciato a sperimentare disturbi intestinali molto invalidanti, che hanno portato ad eseguire numerose indagini (tra cui tre endoscopie!), nel sospetto della malattia celiaca o di malattie infiammatorie croniche intestinali: i risultati erano sempre parziali, non totalmente convincenti... Qualcosa stava accadendo nel mio intestino, ma nessuno sapeva dirmi esattamente cosa. Oltre a questo, col passare del tempo si erano aggiunti dolori articolari, muscolari, febbre serale che non si riusciva a spiegare in nessun modo, grande senso di spossatezza. Ovviamente, eventuali cause psicologiche dei miei problemi erano state ampiamente prese in considerazione, come spesso accade in questi casi - e d'altronde sappiamo bene quanto la psiche possa incidere sui nostri disturbi fisici!

Passano così circa 3 anni. Un giorno, però, un particolare desta la mia attenzione: oltre alle afte orali, che ormai erano stabili nella mia bocca da circa 6 mesi (mai un giorno senza, e nei punti più strani!), noto una lesioncina molto simile a quelle afte anche sui genitali. A quel punto, mi ricordo di quella strana malattia studiata per l'esame di reumatologia, e dentro di me capisco che molto probabilmente è proprio quello il problema. Così, vengo dapprima visitato dalla Prof.ssa Difonzo (dermatologa e docente), che richiede subito la tipizzazione HLA, nel forte sospetto del Behçet. Qualche settimana dopo arriva la risposta: ho il B51, e vengo subito inviato dal Dr. Emmi, che conferma la diagnosi e mi fa iniziare la terapia, dopo tutti gli accertamenti del caso (che fortunatamente non evidenziano alcun interessamento del sistema nervoso e dei vasi retinici).

I miei problemi non sono mai stati molto invalidanti: conduco una vita normale, studio (tanto), faccio sport a buoni livelli e mi sento in tutto e per tutto una persona normale e piena di vita. Certo, la consapevolezza di essere "malati" nel senso biologico del termine è diventata una mia compagna di cammino, ma spero di riuscire a metabolizzare questo elemento e di riuscire a rapportarmi con la mia malattia nel modo più sereno possibile: purtroppo, anch'essa fa parte di noi, dobbiamo imparare a rispettare noi stessi e a prenderci cura del nostro corpo e della nostra mente, due regole importantissime per minimizzare il rischio di ricadute. Non tutto è stato semplice, però: qualche settimana fa ho sperimentato una brutta ricaduta con problemi articolari, muscolari e febbre. È stato il mio primo vero brutto episodio con questa malattia, ma sono contento di poter dire che lo sto superando brillantemente e che mi impegnerò per far sì che questo sia solo un altro stimolo in più a vivere la vita nella sua pienezza.

Editoriale

COME USIAMO IL 5X1000

di Alessandra Del Bianco



Carissimi tutti

Abbiamo sempre lavorato, e continuiamo a farlo, nella massima trasparenza, per questo vogliamo rendervi partecipi di come abbiamo utilizzato i fondi del 5x1000 relativi agli anni 2008/2009 che ci sono stati accreditati nel luglio e settembre 2011. Simba lotta da anni per stimolare e favorire quella ricerca nella Malattia di Behçet che nessuna fondazione o ditta farmaceutica ha interesse a fare, niente di più naturale aver stanziato trentamila (30.000) euro **per la ricerca**.

Abbiamo chiesto a tutti i centri di riferimento di presentare un progetto di ricerca sulla malattia, i nove che abbiamo ricevuto sono stati valutati sia da una commissione scientifica appositamente predisposta, sia dai pazienti tramite votazione online sul nostro sito www.behcet.it.

Il risultato ha decretato vincitore il Dott. Emmi Lorenzo della AOUC di Firenze che, oltre ad una ricerca immunologica specifica sulle manifestazioni trombotiche e vascolari della malattia, ha progettato l'istituzione del Florence Behçet Center, mettendo per la prima volta al centro del processo diagnostico e terapeutico il paziente. Questo si realizzerà evitando al paziente di doversi prendere appuntamenti per esami, ogni necessità sarà gestita direttamente dall'immunologo che, durante la stessa visita, provvederà a dare tutti gli appuntamenti necessari con specialisti di comprovata esperienza nella malattia.

Dato poi, che ad oggi, la nostra battaglia per assicurare ad ogni paziente le terapie necessarie nella propria regione di residenza non ha sortito effetti concreti, abbiamo istituito un fondo di millecinquecento (1500) euro per rimborsare quei pazienti che siano obbligati a **recarsi fuori regione per avere farmaci biologici** e che versino in stato di effettiva necessità.

Come tutti ben sapete, i prontoari sanitari non forniscono molti ausili ai non vedenti, abbiamo quindi provveduto a stanziare un fondo economico di millecinquecento (1500) euro per acquistare **beni essenziali non erogati dal sistema sanitario nazionale**. Nello specifico, Simba ha acquistato e fornito in comodato gratuito a due soci, un video ingranditore che permetta loro di essere autosufficienti nel fare la spesa o nel poter leggere una lettera od il giornale.

Non appena ci verranno accreditati i proventi del 5x1000 relativi all'anno 2010 sponsorizzeremo un altro progetto di ricerca volto, speriamo, a stabilire la causa (o la concausa) della malattia.

Vi chiediamo quindi di aiutarci e sostenerci nei nostri progetti, devolvendoci anche quest'anno il 5x1000 della vostra dichiarazione dei redditi, sarà sufficiente scegliere **"associazione di volontariato"** ed indicare il nostro codice fiscale **90040570550** è un vostro diritto che non vi costa niente ma che a tutti noi può cambiare la vita! Non abbandonateci.



Per non dimenticare



*La vita è un'opportunità, coglila.
La vita è bellezza, ammirala.
La vita è beatitudine, assaporala.
La vita è un sogno, fanne una realtà.
La vita è una sfida, affrontala.
La vita è un dovere, compilo.
La vita è un gioco, giocalo.
La vita è preziosa, abbine cura.
La vita è una ricchezza, conservala.
La vita è amore, godine.
La vita è un mistero, scopriilo.
La vita è una promessa, adempila.
La vita è tristezza, superala.
La vita è un inno, cantalo.
La vita è una lotta, vivila.
La vita è una gioia, gustala.
La vita è una croce, abbracciala.
La vita è un'avventura, rischiala.
La vita è pace, costruiscila.
La vita è felicità, meritatala.
La vita è vita, difendila.*

Madre Teresa di Calcutta