

## Il decorso della sclerosi multipla nelle diverse fasi della gravidanza

**Giulia Mallucci**  
IRCCS Mondino, Pavia

### Introduzione

La gravidanza è un fenomeno fisiologico unico in natura, in cui coesistono in simbiosi due individui semi-allogeni. Questo tipo di coesistenza necessita di una complessa modulazione del sistema immunitario, sia materno che fetale.

Infatti, se da un lato il sistema immunitario deve garantire un'efficiente protezione contro eventuali infezioni, dall'altro deve permettere il processo di invasione del tessuto embrionale nel contesto di quelli materni, evitando però l'attivazione di una reazione immunitaria da parte della madre, che danneggerebbe l'embrione.

La tolleranza fetto-materna è complessa e per alcuni aspetti è un paradosso immunologico. Non tutti i processi sono completamente noti, tuttavia si può sintetizzare che durante la gravidanza fisiologica si osserva uno *shift* del sistema immunitario verso una risposta Th2, cioè di tipo anti-infiammatorio, un incremento delle cellule regolatorie, sia T che B, e uno *shift* verso una maggior risposta umorale piuttosto che verso quella cellulo-mediata.

È importante, inoltre, ricordare che alla modulazione del sistema immunitario a livello dell'interfaccia fetto-placentare corrisponde una modulazione dello stesso a livello del sistema periferico, come dimostrato dall'effetto che ha la gravidanza sull'attività di alcune patologie autoimmuni. In generale, si ritiene che durante la gravidanza le malattie cellulo-mediate migliorino (artrite reumatoide e psoriasi), mentre quelle che coinvolgono la produzione di anticorpi peggiorino (lupus eritematoso sistemico)<sup>(1,2)</sup>.

La sclerosi multipla (SM), è una malattia disimmune del sistema nervoso centrale che colpisce più frequentemente le donne rispetto agli uomini con un rapporto che varia da 3:1 a 2:1. Tipicamente la malattia esordisce tra i 20 e i 40 anni<sup>(3)</sup>, coincidendo quindi con l'età fertile della donna e influenzandone direttamente la scelta e la programmazione di una o più gravidanze. Recenti studi, però, stimano che fino a un terzo delle pazienti con SM ha una gravidanza in seguito alla diagnosi<sup>(4)</sup>.

È importante, quindi, che i clinici siano aggiornati sul rapporto tra

gravidanza e SM per poter fornire alle loro pazienti tutte le informazioni necessarie.

### Decorso della sclerosi multipla in gravidanza

#### Attività clinica

Prima del 1949, si riteneva che la gravidanza peggiorasse il decorso della SM<sup>(5,6)</sup> aumentandone il rischio di ricadute; nonostante queste osservazioni fossero aneddotiche, le donne affette da SM erano fortemente scoraggiate ad andare incontro a una gravidanza.

Solo nel 1949 Mueller condusse uno studio osservazionale in più di 100 gravidanze in donne affette da SM e riportò che il rischio di ricadute in corso di gravidanza non era differente rispetto a quello descritto nella popolazione generale<sup>(7)</sup>.

Su questa scia, l'anno seguente, Tilmann pubblicò un lavoro in cui descriveva il decorso della SM in poco meno di 300 gravidanze e concludeva non solo confermando i dati di Mueller, ma segnalando anche per la prima volta un aumento del rischio di ricaduta di malattia nel *post-partum*<sup>(8)</sup>.

Nonostante queste prime evidenze, all'epoca la gravidanza veniva sconsigliata. L'atteggiamento della comunità scientifica sostanzialmente cambiò a favore della gravidanza solo alla fine del XX Secolo, in seguito alla pubblicazione nel 1998 dello studio PRIMIS<sup>(9)</sup>. In breve, lo studio PRIMIS raccolse prospettivamente i dati di 254 donne con SM che regolarmente furono seguite prima, durante e dopo la gravidanza. Lo studio riportò una significativa e progressiva riduzione della frequenza di ricadute durante il corso della gravidanza, con un picco di riduzione pari all'80% rispetto all'anno precedente la gestazione; il picco di riduzione si registrava al terzo trimestre. Il rischio di ricaduta risaliva però velocemente ai valori registrati prima della gravidanza nel *post-partum*.

I dati di questo studio sono stati successivamente confermati da altri studi prospettici e da una metanalisi degli stessi<sup>(10)</sup>. Sebbene tutti questi studi si siano localizzati in un'epoca storica in cui erano disponibili i farmaci modificanti il decorso della SM (DMDs, *Disease Modifying Drugs*), è importante ricordare che la maggior parte delle donne incluse negli studi era stata trattata prima del concepimento con terapie sostanzialmente di prima linea, come interferone e glatiramer acetato. Questo *bias* di selezione risiede probabilmente in due fattori: da una parte una maggior propensione verso una gravidanza nelle donne con forme di malattia meno aggressive (e quindi in trattamento con farmaci di prima linea),

dall'altra un minor utilizzo in quegli anni dei farmaci a più alta efficacia. È interessante però notare che se da un lato la letteratura più recente conferma i dati di riduzione del rischio di ricadute in corso di gravidanza nelle pazienti con SM e precedentemente trattate con farmaci di prima linea, dall'altro le pazienti che provengono da trattamenti di seconda linea presentano un rischio di ricadute nei primi mesi di gravidanza maggiore rispetto a quello registrato l'anno precedente; ciò è dovuto all'alto profilo di efficacia di queste terapie ed è direttamente legato al periodo di *wash-out* che intercorre tra la sospensione della terapia e il concepimento<sup>(11)</sup>. Quindi, poiché per alcuni farmaci ci sono dei tempi di *wash-out* obbligati, è opportuno che fin dall'esordio della malattia venga discusso con la paziente la gravidanza (e di tutti gli aspetti ad essa connessi) per ottimizzare la strategia terapeutica e permettere eventualmente alla donna di perseguire il desiderio di maternità nella maggior sicurezza e controllo possibili.

### Disabilità

Controverso è invece ancora l'argomento riguardo l'accumulo di disabilità a lungo termine nelle pazienti che hanno avuto una o più gravidanze<sup>(12,13)</sup>. Sebbene alcuni studi a breve *follow-up* (2 anni) abbiano evidenziato che la gravidanza non ha alcun effetto positivo o negativo sull'accumulo della disabilità, altri studi con più lungo periodo di osservazione hanno mostrato che le donne con almeno

una gravidanza abbiano accumulato minor disabilità nel tempo o accumulato pari disabilità ma in tempi più lunghi<sup>(14-16)</sup>.

La discordanza dei risultati è probabilmente legata al periodo di *follow-up* stesso, alla diversa disabilità delle donne incluse negli studi, ma anche all'assenza di correzione dei risultati in base all'utilizzo o meno della terapia modificante il decorso della malattia. Infatti, da un lato è plausibile che le donne affette da una minor disabilità decidano più frequentemente di avere una gravidanza, dall'altro anche che l'utilizzo di farmaci con effetto anti-infiammatorio e neuroprotettivo abbia un ruolo nella riduzione della disabilità in aggiunta all'esposizione a un *milieu* anti-infiammatorio e neuroprotettivo tipico del terzo trimestre di gravidanza.

### Conversione da CIS e RIS in sclerosi multipla

La gravidanza sembrerebbe giocare un ruolo protettivo nel rischio di sviluppare la malattia in seguito a un primo episodio clinico suggestivo per SM. In breve, uno studio australiano ha osservato che ogni gravidanza riduceva del 50% il rischio relativo di sviluppare SM in seguito a un primo episodio neurologico suggestivo per SM (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*)<sup>(17)</sup>. Tuttavia la gravidanza eserciterebbe un ruolo opposto nel caso di un riscontro occasionale di lesioni demielinizzanti alla RMN in assenza di precedenti clinici (RIS, *Radiologically Isolated Syndrome*).

In sintesi, in uno studio internazionale sono state seguite 60 donne affette da RIS per 7 anni; di queste donne 7 sono andate incontro a una gravidanza. Durante il *follow-up* è stato osservato che la gravidanza aumentava significativamente il rischio di sviluppare nel tempo attività clinica di malattia o di presentare un'evoluzione del quadro radiologico <sup>(18)</sup>. In entrambi i casi, ulteriori studi dovrebbero essere condotti per confermare i risultati ottenuti.

### Eventi avversi in gravidanze nelle pazienti affette da SM

In letteratura, gli studi che hanno indagato gli eventi avversi durante le gravidanze in donne affette da SM sono anche loro spesso discordanti. Le discrepanze sono verosimilmente legate al ridotto numero di casi nelle corti studiate e a *bias* di selezione. Solo recentemente uno studio americano ha raccolto i dati amministrativi di quasi 4.000 donne affette da SM e andate incontro a una gravidanza. Lo studio si è focalizzato sugli eventi avversi registrati in questo gruppo di donne rispetto alle loro coetanee non affette da SM. Lo studio ha riportato una maggior incidenza di eventi infettivi, soprattutto a livello delle vie urinarie, e di parti pretermine nelle gravidanze delle donne affette da SM rispetto alle loro coetanee. Proprio quest'ultimo dato è interessante perché, a differenza dei precedenti studi condotti su casistiche ridotte, correla positivamente anche se corretto per le comorbidi-

tà materne (diabete, ipertensione, ecc.). La presenza di questi eventi avversi non correlava, tuttavia, con il rischio di ricaduta di malattia durante la gravidanza o nel *post-partum* <sup>(19)</sup>.

### Procreazione medicalmente assistita in pazienti con sclerosi multipla

Sono sempre più frequenti i casi di gravidanza in cui si ricorre alla procreazione medicalmente assistita (PMA). I protocolli normalmente coinvolgono l'utilizzo di terapia ormonali (agonisti o antagonisti del GnRH, FSH, LTH, progesterone) per indurre l'ovulazione o per supportare l'impianto dell'embrione. In letteratura sono disponibili alcuni studi, sia retrospettivi che prospettici, condotti in piccole coorti di pazienti affette da SM che indagano se la PMA aumenti o meno il rischio di ricadute di malattia <sup>(20-24)</sup>. Un aumento del numero di ricadute è stato osservato tra le pazienti sottoposte a protocolli di PMA che contengono agonisti del GnRH; tuttavia bisogna sottolineare che spesso questi studi non tengono conto dei fattori confondenti quali il tempo di *wash-out* dalla terapia, che se lungo potrebbe influenzare il rischio delle ricadute, o la disabilità delle pazienti <sup>(25)</sup>. In generale si ritiene che la PMA, inserendosi nell'interazione tra gli ormoni e il sistema immunitario, possa modificare in senso sfavorevole il decorso della malattia. In breve, il motivo dell'aumento delle ricadute potrebbe essere dovuto a tre fattori principali:

- 1) il rilascio di GnRH aumenta la proliferazione dei CD4 e di citochine pro-infiammatorie;
- 2) l'incremento degli estrogeni e del progesterone, seppur maggiori e compatibili per una gravidanza, sono comunque inferiori rispetto a quelli registrati durante una gravidanza fisiologica; pertanto il loro effetto anti-infiammatorio/neuroprotettivo potrebbe non manifestarsi;
- 3) aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica <sup>(25)</sup>.

### Conclusioni

La gravidanza è chiaramente uno dei principali fattori fisiologici in grado di modificare il decorso della SM, esercitando un forte effetto protettivo che raggiunge il suo apice nel terzo trimestre. Seppure sia ancora in dubbio il ruolo della gravidanza nel lungo termine, i dati attuali suggeriscono che le donne con SM che hanno una o più gravidanze non accumulino maggiore disabilità rispetto alle nullipare. Inoltre, la gravidanza nelle donne con SM non deve essere trattata come se fosse una gravidanza a rischio di per sé e non sono richiesti monitoraggi particolari per il feto o per la madre; tuttavia, deve essere posta attenzione considerando il riscontro di maggior rischio di infezioni materne e parto prematuro. Infine, le donne con SM che si sottopongono a PMA devono essere informate del relativo maggior rischio di attività clinica collegato ad alcuni protocolli di stimolazione.

## Bibliografia

1. Patas K, Engler JB, Friese MA, Gold SM. Pregnancy and multiple sclerosis: fetomaternal immune cross talk and its implications for disease activity. *J Reprod Immunol.* 2013;97(1):140-6.
2. Voskuhl RR, Gold SM. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(5):255-63.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008;372(9648):1502-17.
4. van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2011;70(1):41-50.
5. Baker WS, Jr. Multiple sclerosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1952;63(4):917-9.
6. Kushner JI. Pregnancy complicating multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1946;51:278.
7. Mueller R. Studies on disseminated sclerosis with special references to symptomatology, course, and prognosis. *Acta Med Scand.* 1949;183(suppl. 222):1-214.
8. Tillman AJ. The effect of pregnancy on multiple sclerosis and its management. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1950;28:548-82.
9. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group.* *N Engl J Med.* 1998;339(5):285-91.
10. Finkelsztein A, Brooks JB, Paschoal FM, Jr, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG.* 2011;118(7):790-7.
11. Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF, et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology.* 2018;90(10):e840-e6.
12. Hutchinson M. Multiparity in women with multiple sclerosis causes less long-term disability: commentary. *Mult Scler.* 2014;20(11):1437-8.
13. McCombe PA, Callaway LK. Multiparity in women with multiple sclerosis causes less long-term disability: no. *Mult Scler.* 2014;20(11):1435-6.
14. D'Hooghe M B, Haentjens P, Nagels G, et al. Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *J Neurol.* 2012;259(5):855-61.
15. Maserà S, Cavalla P, Prosperini L, et al. Parity is associated with a longer time to reach irreversible disability milestones in women with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(10):1291-7.
16. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain.* 1995;118(Pt 1):253-61.
17. Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA, et al. Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event: the Auslmmune Study. *Neurology.* 2012;78(12):867-74.
18. Lebrun C, Le Page E, Kantarci O, et al; Club Francophone de Sclérose en Plaques (CFSEP); Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC) Group. Impact of pregnancy on conversion to clinically isolated syndrome in a radiologically isolated syndrome cohort. *Mult Scler.* 2012;18(9):1297-302.
19. MacDonald SC, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Pregnancy Outcomes in Women With Multiple Sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2019;188(1):57-66.
20. Hellwig K, Schimrigk S, Beste C, Müller T, Gold R. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2009;61(2):65-8.
21. Hellwig K, Beste C, Brune N, et al. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol.* 2008;255(4):592-3.
22. Laplaud DA, Leray E, Barrière P, et al. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology.* 2006;66(8):1280-1.
23. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol.* 2012;72(5):682-94.
24. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, et al; Club Francophone de la Sclérose En Plaques (CFSEP). Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(8):796-802.
25. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2013;149(2):219-24.

### Segreteria Organizzativa



MediMay Communication Srl  
Via G. Antonelli, 47  
00197 Roma  
e-mail: info@medimay.it

### Provider



MAPY Consulenza & Servizi Sas  
Viale G. Matteotti, 1 – 50121 Firenze  
e-mail: info@mapyformazione.it  
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

