

La gestione del parto nella donna con sclerosi multipla: problematiche ostetrico/anestesiologiche

Rocco Totaro

Centro Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

La sclerosi multipla (SM) è più comunemente diagnosticata nelle giovani donne, molte delle quali continueranno a desiderare di avere figli. È quindi importante che la pianificazione familiare e la gravidanza vengano discusse in modo proattivo, in particolare quando si prendono in considerazione trattamenti che modificano la malattia (*Disease-Modifying Therapies*, DMTs).

L'influenza della gravidanza nella sclerosi multipla è stata oggetto di controversie per lungo tempo. Per molti anni, le donne con sclerosi multipla sono state scoraggiate dal contemplare una gravidanza a causa del possibile effetto deleterio della gravidanza sulla malattia.

Lo studio PRIMs (*Pregnancy in Multiple Sclerosis*) è stato il primo grande studio prospettico sulla storia naturale della sclerosi multipla in donne in gravidanza ⁽¹⁾. Questo studio multicentrico osservazionale europeo mirava a valutare l'influenza della gravidanza e del parto sul decorso clinico della sclerosi multipla e ha mostrato un significativo declino della percentuale di recidiva durante la gravidanza, più marcato nel

terzo trimestre, con un aumento di rimbalzo nei primi 3 mesi dopo il parto. Non è stata riscontrata alcuna accelerazione apparente di disabilità durante il puerperio, né durante l'allattamento al seno. Un diverso discorso merita il problema dei possibili effetti negativi dei diversi trattamenti utilizzati nei confronti della gravidanza. Il trattamento precoce causa il dilemma su cosa fare quando le donne con SM vogliono pianificare una gravidanza mentre assumono DMTs o rimangono incinte dopo aver iniziato questo trattamento.

La stragrande maggioranza dei farmaci usati nella SM sono classificati come potenzialmente dannosi ("Rischio non escluso", non ci sono studi nell'uomo ma potenziali benefici possono giustificare l'uso del farmaco in donne in gravidanza), in quanto vi sono dati limitati sul profilo di sicurezza durante la gravidanza e sui rischi per il feto in via di sviluppo.

Quindi, le donne che pianificano di concepire affrontano numerose preoccupazioni, tra cui l'impatto della SM sulla fertilità, il rischio di trasmettere la SM alla prole, gli effetti dei farmaci per la presenza del fe-

to, l'impatto della gravidanza sulla progressione della malattia, le problematiche legate al parto, l'impatto della SM sull'abilità della madre di prendersi cura di suo figlio e il peso socio-economico della famiglia.

Problematiche legate alla fertilità

La sclerosi multipla (SM) è la condizione neurologica più comune nelle persone di età compresa tra 20 e 40 anni e mostra una netta preponderanza nel genere femminile. Pertanto, poiché la SM colpisce principalmente le donne durante gli anni riproduttivi, e poiché il tempo di attesa dall'insorgenza clinica alla diagnosi è diminuito negli ultimi anni a causa del miglioramento della diagnosi, c'è stato un crescente interesse per la SM e la gravidanza. Al contrario, il problema della fertilità e della SM non è stato studiato sistematicamente.

La frequenza di assenza di figli nei pazienti con sclerosi multipla di sesso femminile può essere superiore a quella nella popolazione generale ⁽²⁾. Se fosse vero, ciò potrebbe essere dovuto al fatto che le donne con

SM potrebbero voler evitare la gravidanza per paura di non essere in grado di prendersi cura del bambino a causa della disabilità⁽³⁾. Anche i fattori psicologici, socio-culturali e di relazione possono influenzare la fecondità di una donna. Studi sulle disfunzioni sessuali (SD, *Sexual Dysfunction*) hanno riportato che il 30-70% dei pazienti affetti da SM hanno una SD⁽³⁾.

L'incontinenza urinaria e intestinale, la fatica e l'aumento della spasticità durante l'attività sessuale possono anche interferire con il comportamento intimo e le relazioni^(3,4). Infatti, è stata riscontrata una correlazione significativa tra SD e incontinenza vescica/intestino e ridotta sensibilità⁽⁵⁾. Le SD possono avere un significativo impatto negativo sulla qualità della vita. Uno studio di coorte danese ha suggerito che una ridotta attività riproduttiva potrebbe essere dovuta ai sintomi sottili della SM non ancora diagnosticata che influenzano il desiderio o la capacità di avere figli⁽⁶⁾. È anche possibile che vari fattori ormonali o correlati ai farmaci possano indurre infertilità nelle donne con SM. Uno studio finlandese ha rilevato che, rispetto alla popolazione generale delle donne finlandesi, le donne con SM avevano più probabilità di praticare l'inseminazione artificiale⁽⁷⁾. Alcuni studi hanno rilevato livelli anormali di ormoni sessuali e gonadotropine, cioè livelli più elevati di prolattina, LH e FSH, in pazienti con sclerosi multipla rispetto a controlli sani^(4,8).

Altri studi hanno riferito che le don-

ne con SM hanno una riserva ovarica ridotta, che è fortemente correlata alla ridotta fertilità^(9,10).

L'infertilità può anche essere causata da farmaci. Ad esempio, la ciclofosfamide, un farmaco immunosoppressore utilizzato in passato per trattare le forme attive di malattia, può causare insufficienza ovarica; l'amenorrea definitiva si verifica nel 33% delle donne trattate⁽¹¹⁾. L'esposizione alla ciclofosfamide nel primo trimestre di gravidanza può avere un effetto teratogeno sul feto^(12,13), tra cui l'idrocefalo grave, la micrognazia e l'aplasia radiale bilaterale⁽¹³⁾.

Anche un altro potente farmaco immunosoppressore, il mitoxantrone, può causare infertilità. In un ampio studio retrospettivo, il trattamento con mitoxantrone è risultato essere causa di amenorrea di lunga durata, legata alla riduzione della riserva ovarica, nel 17,3% delle donne sotto i 45 anni⁽¹⁴⁾.

È stato anche suggerito che l'autoimmunità può generalmente causare infertilità⁽¹⁵⁾. L'insufficienza ovarica primitiva autoimmune (POI, *Primary Ovarian Insufficiency*) può essere una causa di infertilità nei pazienti con SM. Tuttavia, si ritiene che la POI sia correlata ad altre malattie autoimmuni e non alla SM. Inoltre, gli studi dimostrano che la frequenza della comorbidità di altri disordini autoimmuni nelle donne con SM non differisce da quella di una popolazione di controllo⁽¹⁶⁾. Va notato che i risultati della ricerca sull'infertilità causata dalla SM sono contrastanti e gli studi pubblicati sono scarsi.

La SM può compromettere la fertilità, ma, dato che la SM e l'infertilità sono entrambe comuni nelle giovani donne in età fertile, questa osservazione può essere un effetto casuale piuttosto che un "effetto-causa".

Tuttavia, la corretta valutazione e la conseguente conservazione della fertilità nelle pazienti con SM può avere un impatto considerevole sulla loro qualità di vita.

Problematiche legate alle tecniche di riproduzione assistita e SM

Le tecniche di riproduzione assistita (ARTs, *Assisted Reproductive Technologies*) sono state introdotte con successo con la nascita della prima bambina *in vitro*, Louise Brown, nel 1978. Da allora, i metodi, con diversi approcci ormonali, sono enormemente aumentati.

Sono attualmente disponibili protocolli di trattamento dell'infertilità di diversa durata e diversi tipi di trattamento. La lunghezza di una singola stimolazione dipende principalmente dal tipo di *down-regulation* coinvolto: la *down-regulation* con un agonista o un antagonista di un ormone rilasciante la gonadotropina (GnRH) viene comunemente applicata per *down-regolare* l'asse della ghiandola ipotalamo-ipofisaria e per prevenire un aumento incontrollato di LH e l'ovulazione. Gli agonisti del GnRH iniziano con un'azione recettoriale agonistica, successivamente bloccano il recettore per un periodo di tempo prolungato a causa di un'emivita più lunga.

Questo porta a effetti collaterali ipoestrogenici (*climacterium-like*) dopo 10-14 giorni. Gli antagonisti del GnRH, al contrario, inibiscono direttamente e rapidamente il rilascio di gonadotropina entro alcune ore attraverso il legame competitivo ai recettori del GnRH ipofisario⁽¹⁰⁾.

Le stimolazioni con agonisti del GnRH sono più lunghe (“protocollo lungo”) rispetto a quelle con l’uso di antagonisti (“protocollo breve”). L’uso di protocolli antagonisti rispetto ai protocolli agonisti del GnRH sembra essere correlato con una forte riduzione della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS, *Ovaric Hyper Stimulation Syndrome*), ma con tassi simili di nascita. L’iperstimolazione ovarica controllata viene eseguita con diverse gonadotropine; principalmente gonadotropina umana della menopausa (HMG, *human menopausal gonadotropin*) e ormone follicolo-stimolante ricombinante umano (rFSH, *recombinant Follicle-Stimulating Hormone*), o una combinazione di entrambi. Il clomifene, un antiestrogeno, è utilizzato principalmente in approcci di inseminazione. Dopo la stimolazione, l’ovulazione controllata viene indotta con hCG, seguita dal progesterone per supportare la fase luteale. La fecondazione è per lo più ottenuta mediante inseminazione intrauterina (IUI), fecondazione *in vitro* (IVF) o iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI).

Sono stati pubblicati diversi studi osservazionali sugli effetti delle ARTs nella SM⁽¹⁷⁻²¹⁾. Nel 2006, una se-

rie di casi francesi ha riscontrato un significativo aumento di recidive in 6 pazienti con SM in seguito a un totale di 10 tentativi di fecondazione *in vitro*⁽¹⁹⁾. Le terapie modificanti il decorso della malattia (DMTs) erano state interrotte almeno 1 anno prima dell’inizio della fecondazione *in vitro*. È stato registrato un aumento significativo del tasso annualizzato di ricadute (ARR, *Annualized Relapse Rate*) dopo IVF. L’aumento di ARR dopo IVF è stato osservato in particolare in quelle pazienti che utilizzavano agonisti del GnRH e questo aumento è stato anche osservato in un secondo studio francese⁽²⁰⁾.

La maggior parte delle donne in questo secondo studio⁽²⁰⁾ non era mai stata trattata con una DMT o aveva interrotto la DMT prima dell’ART.

Un registro tedesco di ART e SM a livello nazionale⁽¹⁷⁾ ha raccolto informazioni, con un questionario standardizzato, sul decorso di malattia delle donne (ad esempio, durata della malattia e numero di recidive nell’anno precedente l’ART, durante e dopo l’ART), l’uso di DMTs e il protocollo di stimolazione⁽¹⁷⁾. L’ARR è aumentato in seguito alla mancata riuscita (assenza di gravidanza) dell’ART. L’ARR è aumentato significativamente dopo l’ART, ma era indipendente dai diversi approcci ormonali alla *down-regulation* (agonisti vs antagonisti).

Una seconda pubblicazione tedesca⁽¹⁸⁾ comprendeva 39 pazienti sottoposte a IUI (n = 32), IVF (n = 15) e ICSI (n = 31); ancora una volta, è stato osservato un aumento signifi-

cativo dell’ARR nei 3 mesi successivi all’ART, indipendentemente dai diversi approcci ormonali alla *down-regulation*, con agonisti o antagonisti del GnRH. Non sono state osservate differenze significative tra l’ARR e l’uso di diverse gonadotropine, o tra l’ARR e diversi intervalli di tempo tra le stimolazioni. Nessuna delle donne rimaste incinta aveva avuto una ricaduta. La maggior parte delle donne in questo studio non aveva ricevuto alcuna terapia per la SM.

In uno studio argentino⁽²²⁾, un ciclo di ART è stato associato ad un aumento settuplo del rischio di recidiva clinica, coerente con un aumento di nove volte del rischio di attività di lesioni Gd+.

Sebbene l’esatto meccanismo per l’aumento del rischio di recidiva delle donne con SM dopo ART non sia stato completamente compreso, è ormai dimostrato che gli ormoni possono alterare il decorso a breve termine della malattia^(1,23,24).

Alcuni studi suggeriscono che la *down-regulation* con agonisti del GnRH potrebbe spiegare il rischio di recidiva⁽¹⁹⁻²¹⁾. Lo studio argentino⁽²²⁾ ha cercato di delucidare i meccanismi immunologici, che potrebbero spiegare l’aumento dell’attività della malattia: il trattamento con ART è associato ad un aumento dei livelli di estrogeni e progesterone, sebbene questi livelli siano significativamente inferiori a quelli osservati durante la gravidanza normale^(6,7). È stato anche evidenziato che l’estrogeno media un aumento di diverse cellule/fattori immunitari (cellule secernen-

ti anticorpi anti-MOG, fattore attivante i linfociti B - BAFF - e proteina Bcl-2 anti-apoptotica), scatenando l'attività della malattia della SM⁽²¹⁾.

Sono stati anche discussi i possibili effetti del recettore GnRH stesso, che è espresso sulle cellule immunitarie, con una sovra-regolazione del recettore da parte del GnRH che suggerisce una funzione autocrina nelle cellule immunitarie. Diverse citochine pro-infiammatorie, quali Interleuchina-8 (IL-8), IL-12, interferone (IFN)- γ e TGF- β sono sovra-regolate dall'ART e l'ART facilita anche la tras migrazione delle cellule immunitarie attraverso la barriera ematoencefalica⁽²¹⁾.

Oltre ai rapidi livelli ormonali durante l'ART, molti altri fattori potrebbero contribuire a un aumento del rischio di recidiva della SM.

La maggior parte delle donne con SM sottoposte ad ART ha interrotto le DMTs prima della stimolazione con ART⁽¹⁷⁻²¹⁾. Inoltre, l'ART rappresenta un evento di vita estremamente stressante, normalmente preceduto da diversi anni dal desiderio irrealizzato di rimanere incinta. Sebbene non del tutto chiariti, gli eventi di vita stressanti possono indurre un aumento dell'attività della malattia nei pazienti con sclerosi multipla e una ridotta funzione ipotalamo-ipofisurrene (HPA) può svolgere un ruolo nell'aumentata suscettibilità all'attività della malattia^(25,26). È interessante notare che mentre lo stress pre-ART non predice il fallimento della IVF, il fallimento della IVF è particolarmente associato con lo stress

nelle donne affette⁽²⁷⁾. Complessivamente, l'ART coinvolge interazioni complesse e dinamiche tra fattori ormonali e immunitari, che potrebbero influenzare il decorso di una malattia autoimmune, spiegando l'aumento dell'attività della malattia. Nonostante gli sforzi finora fatti, sono necessarie ulteriori ricerche per indagare se la fertilità sia ridotta nelle donne con SM. Sebbene tutti i dati disponibili dimostrino un significativo aumento dell'attività della malattia dopo l'ART "non riuscita", le donne con SM non dovrebbero essere scoraggiate dal sottoporsi ad ART. Secondo una revisione Cochrane, l'uso di antagonisti rispetto ai lunghi protocolli agonisti del GnRH sembrava essere associato a una forte riduzione della OHSS e non vi era evidenza di una differenza tra i gruppi nei tassi di natalità vivi⁽²⁸⁾. Pertanto, potrebbe essere preferibile utilizzare un approccio di *down-regulation* con gli antagonisti del GnRH. Tuttavia, la scelta finale del miglior trattamento ormonale dipende dalle raccomandazioni degli specialisti ART. Potrebbe essere utile, inoltre, laddove possibile, che i pazienti con SM effettuino DMTs compatibili con la gravidanza durante l'ART, anche se mancano studi che mostrano un effetto delle recidive post-ART.

Infine, i neurologi e altri operatori sanitari che trattano donne con SM dovrebbero essere consapevoli di questo rischio e discutere i pro e i contro della procedura con le loro pazienti.

Problematiche legate al parto ed alle tecniche anestesiolgiche

La pianificazione della concezione e la gestione medica della SM in gravidanza sono considerazioni importanti. La consultazione prenatale con un anestesista è altamente raccomandata alle donne in gravidanza con SM per valutare la gravità della malattia della paziente, per rispondere a qualsiasi domanda e preoccupazione che la paziente possa avere riguardo alle opzioni anestetiche e per pianificare il parto.

La gravidanza è stata associata a una diminuzione del tasso di recidiva, tuttavia l'immediato periodo *post-partum* è associato a un aumento del tasso di recidiva anche se la gravidanza generale in sé non è associata ad un deterioramento clinico della SM.

Gli studi che descrivono le tecniche di anestesia per le donne in gravidanza con SM sono limitati.

Un sondaggio di anestesisti del Regno Unito ha rilevato che la SM si incontra relativamente di rado; la stragrande maggioranza degli intervistati ha riferito che per i pazienti con SM hanno eseguito meno di 5 blocchi epidurali e spinali su un periodo di 10 anni⁽²⁹⁾.

L'anestesia epidurale è stata teorizzata per essere meno rischiosa rispetto all'anestesia spinale a causa della ridotta concentrazione di anestesia che si sarebbe incrociata nel CSF⁽³⁰⁾. Il sondaggio degli anestesisti del Regno Unito ha rilevato che la maggior parte preferirebbe eseguire

un'epidurale piuttosto che una tecnica spinale per donne con SM; tuttavia, il pieno consenso informato, la preferenza materna e l'urgenza della situazione si riflettono sul processo decisionale. I dati sulla sicurezza dell'anestesia regionale nel parto cesareo sono stati scarsi fino a quando sono stati pubblicati i dati di uno studio multicentrico italiano che ha valutato l'impatto dell'anestesia epidurale e del parto cesareo sul rischio di recidiva *post-partum* e di disabilità nelle donne con SM⁽³¹⁾.

In questo studio di coorte multicentrico, Pastò *et al.* hanno studiato donne incinte con una diagnosi clinica di SM afferenti a 21 Centri tra il 2002 e il 2008. Hanno raccolto dati

su 423 gravidanze in 415 donne; 349 gravidanze sono risultate portate a termine con *follow-up post-partum* di almeno un anno. Il parto cesareo si è verificato in 155 pazienti e 65 pazienti hanno ricevuto analgesia/anestesia epidurale (19 per parto vaginale e 46 per parto cesareo). Nel primo anno dopo il parto, 148 pazienti hanno avuto almeno una ricaduta. Le pazienti con recidiva *post-partum* presentavano punteggi più elevati di disabilità al momento del concepimento, con un maggior numero di recidive nell'anno precedente alla gravidanza e durante la gravidanza. L'analisi multivariata ha rivelato che né il parto cesareo né l'anestesia epidurale erano associa-

ti ad un più alto rischio di recidiva *post-partum*⁽³¹⁾.

I risultati di questo studio dimostrano che l'anestesia epidurale può essere un'opzione anestetica sicura per il parto cesareo nelle donne in gravidanza con SM.

Tradizionalmente, c'è stata preoccupazione per quanto riguarda l'anestesia spinale e la SM a causa dell'esposizione di aree del midollo spinale demielinizzate dalla malattia agli effetti potenzialmente neurotossici degli anestetici locali nel liquido cerebrospinale (CSF). I dati pubblicati sull'uso dell'anestesia spinale e generale sono limitati, tuttavia l'opinione corrente degli esperti è che entrambe sono sicure⁽³²⁾.

Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. Cavalla P, Rovei V, Masera S, et al. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol Sci.* 2006;27(4):231-9.
4. Lombardi G, Celso M, Bartelli M, et al. Female sexual dysfunction and hormonal status in multiple sclerosis patients. *J Sex Med.* 2011; 8(4):1138-46.
5. Ghezzi A. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Int MS J.* 1999;5:44-53.
6. Nielsen NM, Jørgensen KT, Stenager E, et al. Reproductive history and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology.* 2011;22(4):546-52.
7. Jalkanen A, Alanen A, Airas L; Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler.* 2010;16(8):950-5.
8. Grinsted L, Heltberg A, Hagen C, Djursing H. Serum sex hormone and gonadotropin concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis. *J Intern Med.* 1989;226(4):241-4.
9. Cil AP, Leventoğlu A, Sönmez M, et al. Assessment of ovarian reserve and Doppler characteristics in patients with multiple sclerosis using immunomodulating drugs. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2009;10(4):213-9.
10. Thöne J, Kollar S, Noursome D, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(1):41-7.
11. Yasuzumi G, Yabumoto N, Saito K, Tsubo I. In vivo production of nucleolar channel system in human endocervical secretory cells. *J Submicrosc Cytol.* 1981;13(4):639-47.
12. Patti F, Messina S, D'Amico E, et al. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis patients previously treated with cyclophosphamide. *Pregnancy outcomes in multiple sclerosis patients*

- previously treated with cyclophosphamide. *Acta Neurol Scand.* 2014;130(4):e41-4.
13. Paladini D, Vassallo M, D'Armiento MR, Cianciaruso B, Martinelli P. Prenatal detection of multiple fetal anomalies following inadvertent exposure to cyclophosphamide in the first trimester of pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70(2):99-100.
 14. Amato MP, Portaccio E. Fertility. Pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs.* 2015;29(3):207-20.
 15. Sen A, Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. Endocrine autoimmune diseases and female infertility. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(1):37-50.
 16. McCombe PA, Stenager E. Female infertility and multiple sclerosis: is this an issue? *Mult Scler.* 2015;21(1):5-7.
 17. Hellwig K, Beste C, Brune N, et al. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol.* 2008;255(4):592-3.
 18. Hellwig K, Schimrigk S, Beste C, et al. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2009;61(2):65-8.
 19. Laplaud DA, Leray E, Barrière P, et al. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology.* 2006;66(8):1280-1.
 20. 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.
 21. Correale J, Farez MF, Ysrraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol.* 2012;72(5):682-94.
 22. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2013;149(2):219-24.
 23. Voskuhl RR, Palaszynski K. Sex hormones in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *Neuroscientist.* 2001;7(3):258-70.
 24. Voskuhl RR, Gold SM. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nature Reviews. Neurology.* 2012;8(5):255-63.
 25. Heesen C, Gold SM, Huitinga I, Reul JM. Stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis – a review. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(6):604-18.
 26. Gold SM, Mohr DC, Huitinga I, et al. The role of stress-response systems for the pathogenesis and progression of MS. *Trends Immunol.* 2005;26(12):644-52.
 27. Pasch LA, Gregorich SE, Katz PK, et al. Psychological distress and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2012;98(2):459-64.
 28. González DA, Díaz BB, Rodríguez Pérez Mdel C, et al. Sex hormones and autoimmunity. *Immunol Lett.* 2010;133(1):6-13.
 29. Drake E, Drake M, Bird J, Russell R. Obstetric regional blocks for women with multiple sclerosis: a survey of UK experience. *Int J Obstet Anesth.* 2006;15(2):115-23.
 30. Bader A, Hunt C, Datta S, et al. Anesthesia for the Obstetric Patient with Multiple Sclerosis. *J Clin Anesth.* 1988;1(1):21-4.
 31. Pastò L, Portaccio E, Ghezzi A, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurol.* 2012;12:165.
 32. Hopkins A, Alshaeri T, Akst S, Berger JS. Neurologic disease with pregnancy and considerations for the obstetric anesthesiologist. *Semin Perinatol.* 2014;38(6):359-69.

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

