

# Gravidanza e sclerosi multipla

**Barbara Palmeri**

UO di Neurologia della Fondazione G. Giglio di Cefalù (PA)

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia cronica autoimmune che colpisce prevalentemente il sesso femminile in età fertile, per cui il tema centrale di discussione fin dalla diagnosi in queste pazienti è: la “preservazione della fertilità” e la “pianificazione della gravidanza” <sup>(1)</sup>.

## Preservazione della fertilità

Avere la SM di per sé non vuol dire ridotta fertilità femminile, tuttavia vi è evidenza di un ridotto numero di gravidanze e le cause potrebbero essere individuate in:

- un impatto psicologico che la diagnosi di malattia potrebbe avere sulla giovane paziente e sul suo partner (difficoltà a trovare un partner, stress nella vita di coppia, paura di trasmissione genetica);
- un coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale (SNC) nei fenomeni della risposta sessuale, compromettendo alcune funzioni sessuali (ridotta libido, secchezza vaginale, difficoltà a raggiungere

l'orgasmo), o un danno neurologico diretto (aumentato livello di sensibilità vaginale, disturbi urinari, etc.);

- una disfunzione sessuale che può essere causata, esacerbata o favorita da una deflessione del tono dell'umore <sup>(2)</sup>.

In una piccola quota di pazienti esistono fattori in grado di influenzare la fertilità:

- associazione tra SM e rischio di disfunzioni endocrine quali ipotiroidismo e ipogonadismo;
- uno studio condotto da Thöne *et al.* ha dimostrato che i livelli dell'ormone antimülleriano (AMH, *Anti-Müllerian Hormone*) erano più bassi nelle donne con SM <sup>(3)</sup>;
- l'oligomenorrea può essere spesso presente per cui è molto probabile che le pazienti si rivolgano al ginecologo per l'induzione dell'ovulazione attraverso la somministrazione di terapia ormonale (farmaci antiestrogeni o utilizzo di gonadotropine).

In caso di infertilità per varie cause che non correlano con la SM (endometriosi, danno tubarico, infertilità inspiegata), invece, la donna potrà ricorrere a tecniche di fecondazione assistita, tra cui la FIVET, ovvero fecondazione *in vitro* e *transfer* embrionario, crioconservazione degli ovociti e autotrapianto <sup>(4)</sup>.

Gli studi presenti in letteratura hanno evidenziato un maggior rischio di ricadute nel caso in cui la stimolazione venisse effettuata con analoghi GnRH, mentre con gli antagonisti ciò non avveniva.

## Pianificazione della gravidanza

La gravidanza in una giovane donna con SM pone il clinico, la paziente e la sua famiglia davanti ad una serie di scelte in cui occorre trovare un equilibrio tra il benessere della madre e quello del nascituro.

L'influenza della gravidanza sul decorso della malattia è stato un argomento molto dibattuto in vari studi già a partire dagli anni Cinquanta

del secolo scorso. In quegli anni alla donna veniva sconsigliata la gravidanza perché si riteneva potesse peggiorare il decorso della malattia. L'orientamento sull'argomento si è modificato dopo la pubblicazione dello studio PRIMS (*Pregnancy in Multiple Sclerosis*): da questo studio è emerso che durante la gravidanza vi è una lieve diminuzione del tasso annualizzato di ricadute (ARR, *Annualized Relapse Rate*) nei primi due trimestri e un netto decremento nel terzo trimestre rispetto all'anno che precede l'inizio della gravidanza, mentre il *post-partum* si caratterizza per un aumentato rischio di ricaduta nei primi 3 mesi dopo il parto, con un ritorno alla situazione pre-gravidica entro 6-9 mesi <sup>(5)</sup>.

È ormai ben consolidato anche il dato che l'esposizione ai DMDs (*Disease-Modifying Drugs*) prima del concepimento riduce in maniera significativa il rischio di ricadute *post-partum* <sup>(6)</sup>.

### Quali cambiamenti si verificano durante la gravidanza?

Nel corso della gravidanza si crea una condizione di "tolleranza im-

munologica transitoria", un bilanciamento immunitario in cui il sistema immune materno deve allo stesso tempo rimanere tollerante verso il feto e garantire una normale competenza immunologica verso i patogeni esterni.

Proprio per questo motivo la gravidanza influenza il decorso di molte malattie infettive e autoimmuni; si parla di "immunoregolazione endocrina". Gli elevati livelli circolanti di estrogeni, progesterone, glucocorticoidi e prolattina esercitano effetti immunomodulanti e contribuiscono ai cambiamenti della produzione di citochine infiammatorie, *down-regulation* di molecole di adesione e metalloproteinasi della matrice (MMP), a una marcata diminuzione della presentazione antigenica e, soprattutto, all'induzione di cellule T regolatorie, espressione dello *shift* da TH1 a TH2 nel sangue periferico che spiega la remissione dell'attività di malattia in gravidanza.

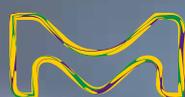
Molti di questi ormoni hanno il loro picco nel terzo trimestre di gravidanza, proprio quando si assiste ad una più forte diminuzione dell'attività infiammatoria <sup>(7)</sup>: questo fe-

nomeno è stato osservato in molte patologie autoimmuni cellulo-mediate, ed è quindi un potentissimo immunomodulante con una discreta riduzione del tasso di ricadute nel primo e secondo trimestre e che diventa di circa l'80% nell'ultimo trimestre, seguita da un *rebound* nel *post-partum* <sup>(8)</sup>.

Gli effetti benefici della gravidanza, inoltre, sembrerebbero andare ben oltre la sola modulazione del sistema immunitario materno durante il periodo gestazionale e contribuire potenzialmente ad un maggiore adattamento del sistema nervoso centrale materno in termini di neuroplasticità e capacità di recupero. Studi condotti su roditori gravidi hanno dimostrato che la prolattina aumenta significativamente la rimielinizzazione del sistema nervoso e che femmine multipare di ratto hanno un miglior recupero funzionale dopo un danno neurologico rispetto agli animali vergini.

In antitesi alla gravidanza, durante il *post-partum* il sistema immunitario ritorna ai livelli di funzionamento pre-gravidici e aumenta il rischio di recidiva del 33%.

Negli ultimi 20 anni, dunque, la ge-



Numero Verde  
**800-44.44.22**

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì dalle 08:00 alle 18:00  
Esclusivamente per assistenza tecnica



**RebInfo.it:** servizi, informazioni utili e consigli pratici per sostenerti ogni giorno nell'affrontare al meglio la Sclerosi Multipla.

**MERCK**



stione di una paziente affetta da SM che vuole diventare madre è notevolmente cambiata, grazie soprattutto a due elementi: da un lato la conferma, da parte di studi clinici, che la gravidanza è “protettiva” rispetto alla malattia e non correlata a peggioramenti sul lungo periodo e, dall’altro, il crescente numero di terapie disponibili, che consentono alle donne di raggiungere quella stabilità di malattia indispensabile per la pianificazione.

La presenza di una malattia stabile costituisce la condizione ottimale per pensare ad una gravidanza; quest’ultima non si può collocare durante una fase di malattia attiva, ma solamente dopo che la risposta alla terapia è stata validata dal raggiungimento di una condizione di *No Evidence of Disease Activity* (NEDA - assenza di attività di malattia), determinata da parametri clinici e radiologici. Idealmente, la condizione di inattività dovrebbe persistere per almeno 2 anni; tuttavia questo periodo può essere ridotto ad uno per motivi pratici.

Agli aspetti sopracitati si deve aggiungere che le principali linee guida consigliano di sospendere qualsiasi terapia prima di avviare i tentativi di concepimento. Tuttavia, nella pratica clinica e da studi *post-marketing* è emerso che protrarre fino alla conferma della gravidanza la somministrazione di alcuni farmaci, come IFN $\beta$ , glatiramer acetato o natalizumab, in pazienti ad alto rischio di riattivazione della malattia dopo sospensione del trattamento, è un approccio sufficientemente sicuro per la paziente e per il prodotto del concepimento.

Inoltre, nelle donne con elevata attività di malattia, alcune terapie possono essere mantenute anche nel corso della gravidanza stessa.

Per quanto riguarda il glatiramer acetato, a seguito di un esame completo dei casi di gravidanza esposti al farmaco, le Autorità Regolatorie hanno recentemente emesso un cambiamento dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) in Italia, eliminando la controindicazione “gravidanza” sulla

base dell’assunto che i dati attuali non evidenziano teratogenicità o tossicità fetoneonatale: l’uso in gravidanza è quindi supportato dal fatto che il beneficio per la madre supera il rischio per il feto<sup>(9)</sup>.

Relativamente a natalizumab, invece, poiché una sua sospensione al fine di una pianificazione di gravidanza può portare ad un aumento del rischio di ricadute, nelle pazienti con malattia attiva è suggerito il proseguimento della terapia con questo farmaco fino al secondo trimestre di gestazione, informando tuttavia la gestante e il partner sulla necessità di partorire in Centri altamente specializzati in ambito neonatologico perché il nascituro potrebbe avere delle problematiche ematologiche con necessità di emotrasfusione<sup>(10)</sup>. Nonostante l’effetto benefico indotto dalla gravidanza, durante i nove mesi di gestazione si possono verificare delle ricadute di malattia e, laddove sia strettamente necessario (ricadute gravi e disabilitanti), il clinico potrà prescrivere boli steroidei ad alte dosi.

La gestante dovrà naturalmente essere debitamente informata che lo steroide, attraversando la barriera placentare, potrebbe determinare un rischio aumentato di palatoschisi e di aborto, specie se utilizzato nel primo trimestre, e di soppressione adreno-fetale, leucocitosi neonatale transitoria (desametasone), immunosoppressione fetale (metilprednisolone) e rottura prematura di membrane, soprattutto nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Durante la gravidanza, nonostante il monitoraggio da parte del neurologo sia strettamente clinico, se necessario potrà essere effettuata la risonanza magnetica nucleare (RMN), cercando tuttavia di evitarla nel primo trimestre in quanto sono stati ipotizzati potenziali rischi di teratogenicità da surriscaldamento e da rumore acustico del feto <sup>(11)</sup>.

Parlando di gravidanza è inevitabile fare riferimento anche alla modalità

di espletamento del parto e all'allattamento al seno.

Tutti i farmaci autorizzati per il trattamento della SM sono controindicati durante l'allattamento al seno, anche se il passaggio del farmaco attraverso il latte materno è incerto per alcuni di essi.

Il desiderio di allattare al seno, se questo viene protratto per un lungo periodo (almeno sei mesi di allattamento esclusivo al seno) in una donna affetta da SM con una storia clinica di malattia non particolarmente aggressiva, sembrerebbe protettivo nei confronti della riattivazione di malattia, perché si ricrea un ambiente ormonale/immunologico simile a quello della gravidanza. Tuttavia, di fronte all'evidenza di una qualsiasi ripresa di malattia, andrà interrotto immediatamente l'allattamento al seno e ripresa una DMT (*Disease-Modifying Therapy*). In generale il decorso della gravi-

danza, il travaglio e il parto di una donna affetta da SM sono simili a quelli di una donna sana e la loro gestione non presenta particolari problemi legati alla malattia neurologica <sup>(12)</sup>. Tuttavia, alcuni sintomi possono essere più frequenti e di intensità maggiore nella donna con SM e in alcune pazienti, soprattutto quelle con coinvolgimento spinale e/o disabilità moderata-grave, il travaglio e il parto possono presentare alcune difficoltà specifiche.

Un danno al midollo potrebbe compromettere la percezione del dolore e l'inizio del travaglio e quindi ostacolare il parto naturale, così come la presenza di disturbi motori agli arti inferiori o la facile affaticabilità. Per quanto riguarda il tipo di anestesia, invece, non sembrano sussistere controindicazioni all'anestesia loco-regionale (per molti anni si è creduto che questo tipo di anestesia potesse favorire le ricadute) <sup>(13)</sup> ■

## Bibliografia

- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112(Pt 1):133-46.
- Lew-Starowicz M, Rola R. Sexual dysfunctions and sexual quality of life in men with multiple sclerosis. *J Sex Med*. 2014;11(5):1294-301.
- 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.
- Donnez J, Dolmans MM. Livebirth after cryopreserved ovarian tissue autotransplantation. *Lancet* 2004; 2004; 364(9451): author reply 2092-3.
- 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.
- Hughers SE, Spelman T, Gray OM, et al; MSBase study group. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(6):739-46.
- Al-Shammri S, Rawoot P, Azizieh F, et al. Th1/Th2 cytokine patterns and clinical profiles during and after pregnancy in women with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004;222(1-2):21-7.
- Gilli F, Lindberg RL, Valentino P, et al. Learning from nature: pregnancy changes the expression of inflammation-related genes in patients with multiple sclerosis. *Plos ONE*. 2010;5(1):e8962.
- Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A et al. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol*. 2012;12:124.
- De Giglio L, Gasperini C, Tortorella C, et al. Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. *Acta Neurol Scand*. 2015; 131(5):336-40.
- Birk K, Ford C, Smeltzer S, et al. The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Arch Neurol*. 1990; 47(7):738-42.
- Stuart M, Bergstrom L. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Midwifery Womens Health*. 2011;56(1):41-47.
- Dorotta IR, Schubert A. Multiple sclerosis and anesthetic implications. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2002;15(3):365-70.