

# Medicina di genere: specificità nella donna con sclerosi multipla

**Cristina Zuliani**

Centro Sclerosi Multipla UOC Neurologia - Mirano (VE)

## Introduzione alla Medicina di Genere

Con il termine di “genere” ci si riferisce alla complessa interrelazione e integrazione tra il sesso, dato dalle caratteristiche biologiche (genetiche, anatomiche, endocrine) di un individuo, che sono universali ed immutabili in quanto geneticamente determinate, e le caratteristiche psichiche, sociali e culturali che ogni società considera specifiche per i due sessi.

La medicina ha sempre cercato di porsi in modo neutrale rispetto al genere, riconoscendo una specificità a quello femminile solo in relazione alla riproduzione. Dagli anni Novanta in poi però, vi è stato un profondo cambiamento e si è iniziato a studiare l'impatto delle variabili biologiche, ambientali, culturali, psicologiche e socio-economiche determinate dal genere su fisiologia, patologia e caratteristiche cliniche delle malattie, su risposta alle terapie e reazioni avverse ai farmaci. La Medicina di Genere (MdG), o

più precisamente genere-specifica, rappresenta un nuovo approccio nella cura della persona, e può essere definita in base all'indicazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come:

*La scienza che studia l'influenza del sesso (accezione biologica) e del genere (accezione socio-economica e culturale) sulla fisiologia, fisiopatologia e clinica delle patologie per giungere a decisioni terapeutiche basate sull'evidenza sia nell'uomo che nella donna.*

Offre la garanzia, in modo sostenibile, di equità nella pianificazione scientifica, nella programmazione dei processi di cura e nell'organizzazione dell'assistenza, ed è il presupposto fondamentale della medicina “personalizzata” o “di precisione”. La Sclerosi Multipla (SM) può essere considerata il paradigma di una patologia che presenta peculiarità di genere, sia in termini di suscettibilità alla malattia, che di

caratteristiche cliniche e risposta ai trattamenti. Inoltre, come verrà approfondito di seguito, oltre i due terzi delle persone colpite appartiene al sesso femminile, per cui parlare di SM significa confrontarsi con delle specificità di genere e con il grande impatto che sul piano sanitario, sociale, lavorativo e affettivo ha in donne giovani, dato che la malattia esordisce nella maggior parte delle pazienti ad un'età compresa tra i 20 ed i 40 anni.

## Differenze di genere nell'incidenza della SM e ruolo degli ormoni sessuali

Come in altre malattie immuno-mediate, anche nella SM, già descritta da Jean Martin Charcot nelle sue “lezioni del martedì” alla Salpêtrière come “*maladie de femmes*”, vi è una netta prevalenza nel sesso femminile <sup>(1)</sup>, con un costante incremento negli ultimi decenni del rapporto femmine/maschi, passato nelle forme *Relapsing-Remitting* (RR) di malattia da 2.3:1 a 3.1:1.

Tale rapporto presenta comunque differenze a seconda della fascia di età di esordio della malattia, con valori fra 1.4-1.8:1 nelle forme ad esordio dopo i 50 anni (esordio tardivo), e senza un *bias* di genere nelle forme ad esordio prepuberale <sup>(2)</sup>.

L'eziopatogenesi della SM non è ancora ad oggi del tutto conosciuta, ma è ormai accertato essere espressione dell'interazione tra fattori genetici ed ambientali.

Alla base dell'incremento di incidenza verificatosi selettivamente nelle donne in un arco temporale relativamente breve, a fronte di tassi pressoché invariati negli uomini, è più probabile vi sia una combinazione di modificazioni dello stile di vita e/o fattori ambientali, insieme a meccanismi epigenetici, piuttosto che fattori genetici.

Fra i candidati responsabili: l'aumento dell'abitudine al fumo nelle donne, modificazioni dietetiche con aumento del tasso di obesità, la minor esposizione al sole con maggior utilizzo di filtri protettivi, causa di carenza di Vit. D, il minor numero di gravidanze ed in età più avanzata, l'anticipazione progressiva negli anni della pubertà, tutti fattori che sono riconosciuti aumentare la suscettibilità alla malattia <sup>(3)</sup>.

### **Ruolo degli ormoni sessuali**

È noto come gli ormoni sessuali (estrogeni, progesterone, androgeni e prolattina) giochino un ruolo essenziale nel determinare il dimorfismo sessuale dello sviluppo cerebrale; dal momento che le cellule del sistema immunitario presentano recettori per tali ormoni, è possibile che possano influenzarne la funzione, e giocare quindi un ruolo chiave nella patofisiologia della SM e nel determinarne una diversa

suscettibilità e decorso in base al genere <sup>(4)</sup>. Il ruolo chiave degli ormoni sessuali è supportato anche dal diverso rapporto di prevalenza della malattia fra i due sessi secondo la fascia di età di insorgenza (esordio infantile, classico, tardivo), l'effetto protettivo del numero di gravidanze sul rischio di sviluppare la malattia e di determinare una progressione più lenta della disabilità rispetto alle nullipare. Gli estrogeni, inoltre, renderebbero nella donna maggiormente efficace il ruolo protettivo della Vit. D <sup>(2)</sup>. Recentemente è stato segnalato come maschi con disforia di genere presentino un aumento della suscettibilità alla malattia, probabilmente per i trattamenti ormonali cui devono sottoporsi durante il passaggio dal sesso maschile a quello femminile <sup>(5)</sup>.

Vi sono delle differenze di genere anche per quanto riguarda la predisposizione genetica alla malattia, con un rischio maggiore di 2-3 volte di ammalarsi se si ha una sorella con SM (e non un fratello), e di trasmettere la malattia ai figli se il genitore affetto è il padre anziché la madre. Oggi sappiamo, infine, che l'intestino è il maggior organo immunitario del corpo, esposto quotidianamente a fattori ambientali che contribuiscono a mantenere uno stato di immunotolleranza, e dati della letteratura sempre più corposi indicano come vi sia un'interazione genere-dipendente fra ormoni sessuali e microbioma, con effetti sul sistema immunitario di tipo infiammatorio/autoreattivo o tollerogenico.

### **Specificità cliniche**

Oltre che nell'incidenza, la SM presenta differenze di genere anche nelle sue manifestazioni cliniche e nel decorso. Le donne tendono ad ave-

re, rispetto agli uomini, un esordio più precoce di malattia e un tasso di ricadute maggiore ma con miglior recupero, con Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) caratterizzata dalla presenza di un maggior carico lesionale infiammatorio.

Gli uomini, al contrario, presentano un maggior rischio di avere un fenotipo Primariamente Progressivo (PP), e nelle forme RR uno scarso recupero dopo il primo attacco, un più rapido accumulo di disabilità, con maggior interessamento dei sistemi funzionali cerebellare, tronco-encefalico, piramidale e cognitivo, una maggior rapidità nel raggiungere la forma Secondaria Progressiva (SP), e nel complesso un decorso più aggressivo <sup>(6)</sup>; il correlato di *neuroimaging* è caratterizzato dalla presenza di atrofia della sostanza grigia, in particolare a livello del talamo, da un maggior rapporto lesionale T1/T2 (minor numero di lesioni in T2 e lesioni che assumono contrasto paramagnetico, espressione di attività infiammatoria, ma maggior numero di esse che evolve in *black holes*, espressione di neurodegenerazione) e da una perdita di connettività funzionale <sup>(7)</sup> (Tab. I).

Il decorso della malattia non presenta, invece, differenze di genere nelle forme di SM pediatrica e ad esordio tardivo <sup>(6)</sup>.

Si ipotizza che alcuni dei dimorfismi visti negli aspetti clinici della malattia siano guidati anche da differenze nell'espressione genica, come ad esempio il polimorfismo del gene CD95 e dell'apolipoproteina E (APOE), che sono associati solo nella donna, rispettivamente, ad un aumento del rischio di contrarre la malattia e ad una maggiore rapidità nella progressione <sup>(8)</sup>.

Alcune comorbidità psichiatriche

| DONNA                                | UOMO   |
|--------------------------------------|--|
| Incremento prevalenza negli anni     | Prevalenza stabile negli anni                  |
| Esordio più precoce                  | Peggior <i>outcome</i>                         |
| Maggior tasso di ricadute            | Progressione più rapida                        |
| Maggior attività infiammatoria RMN   | Maggior interessamento tronco-encefalico       |
| Maggior numero di lesioni            | Maggior grado di atrofia della sostanza grigia |
| Maggior numero di lesioni Gadolinio+ | Maggior numero di lesioni T1 alla RMN          |
|                                      | Perdita connettività funzionale                |

**Tabella I.** Differenze di genere nelle caratteristiche cliniche della SM.

come depressione e disturbi d'ansia (in particolare ansia generalizzata, attacchi di panico e disturbi ossessivo-compulsivi), che si presentano con netta prevalenza nel sesso femminile, possono infine influenzare in modo negativo lo stato di benessere e la Qualità di Vita (QoL) delle pazienti, ed in modo indiretto accentuare alcuni sintomi della malattia.

### Genere e terapie modificanti il decorso della malattia

Anche la farmacologia risente di differenze di genere. Alcuni aspetti fisiologici (altezza, peso, percentuale di massa magra e grassa, quantità di acqua, pH gastrico) sono differenti nei due sessi, e possono influenzare parametri farmacocinetici (assorbimento, biodisponibilità, metabolismo, distribuzione, eliminazione dei farmaci), e farmacodinamici<sup>(9)</sup>. Tuttavia, solo dalla fine degli anni '80 la tematica del "genere" è stata inclusa nella sperimentazione farmacologica e nella ricerca scientifica e le donne hanno iniziato ad essere inserite nei *trials* clinici, introducendo di fatto il concetto di Farmacologia di Genere (FdG), definibile come "la branca della farmacologia che evidenzia e definisce differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci in

*funzione del genere*", con inclusione anche delle differenze derivanti dalla complessità della vita riproduttiva della donna (gravidanza, allattamento, etc.) e dall'assunzione di estrogeni-progestinici, come contraccettivi in età fertile e come terapia ormonale sostitutiva in menopausa. Negli ultimi anni, le opzioni terapeutiche per la SM sono notevolmente aumentate, e ad oggi sono disponibili oltre 12 terapie modificanti il decorso della malattia (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*), con differenti profili di efficacia e sicurezza. Nell'ottica della "medicina di precisione", vi è stato poi un crescente interesse verso l'individuazione di marcatori genetici e biologici che possano essere di aiuto nel predire la risposta al trattamento già all'esordio clinico della malattia. Nonostante ciò, le differenze di efficacia e sicurezza delle DMTs in relazione al genere sono state raramente indagate nei *trials*, ed i pochi dati a disposizione, dai quali è possibile trarre scarse conclusioni certe, sono ottenuti per lo più dalle analisi *post-hoc*.

In uno studio multicentrico italiano, datato ma su un campione numeroso di pazienti trattati anche per oltre 4 anni con interferone beta (IFN $\beta$ )<sup>(10)</sup>, si è osservato come nei maschi vi

fosse un rischio significativamente minore rispetto alle femmine di manifestare una prima ricaduta, ma maggiore di raggiungere l'incremento di 1 punto all'EDSS. Dall'analisi di sottogruppi negli studi AFFIRM e SENTINEL, l'efficacia di natalizumab sulla *relapse rate* risultava equivalente fra i due sessi, mentre sulla progressione della disabilità lo era, in modo significativo, solo nel sesso femminile<sup>(11)</sup>.

Anche negli studi registrativi di ocrelizumab non vi erano differenze di genere nella riduzione della *relapse rate* nella forma RR di malattia, mentre nella forma PP l'efficacia risultava maggiore negli uomini rispetto alle donne, che manifestavano un tasso di progressione a 12 settimane sovrapponibile al gruppo placebo<sup>(12)</sup>.

È noto come in generale vi sia una maggiore frequenza di reazioni avverse ai farmaci nel sesso femminile; nella SM, pur in assenza di dati in proposito, vi sono possibili effetti collaterali specifici di alcune DMTs, come ad esempio la lipoatrofia da glatiramer acetato, il *flushing* da dimetilfumarato e l'assottigliamento dei capelli da teriflunomide, che possono essere più difficili da tollerare per il sesso femminile, riducendo l'aderenza al trattamento.

## Maternità

Desiderare e decidere di avere un figlio rappresenta forse la decisione più importante, impegnativa e fonte di preoccupazione per una coppia, e lo è maggiormente se uno dei due partner, in particolare la donna, è affetto da una malattia cronica ed imprevedibile come la SM, la cui insorgenza peraltro, solitamente, coincide proprio con l'età fertile della donna, momento in cui si delineano i progetti di vita relativi al costruirsi una famiglia e diventare genitori. Il clinico deve affrontare con la coppia una serie di problematiche che richiedono un programma di pianificazione responsabile, e che riguardano in particolare: il rischio di trasmettere la malattia ai figli, la gestione della gravidanza, del puerperio e delle terapie, la “competenza genitoriale” con la malattia (Tab. II). Nonostante ciò, la nascita di un figlio rappresenta per la donna con SM una opportunità di gioia ed una nuova prospettiva di vita, con un allontanamento psicologico dalla condizione di malattia.

### Funzione riproduttiva e trattamenti per la fertilità

Problemi di fertilità sono presenti nel 10-20% delle coppie della popolazione generale dei Paesi occidentali. La SM non sembra compromettere ulteriormente la funzione riproduttiva, se si escludono le disfunzioni sessuali, che possono avere un effetto negativo sui tentativi di concepimento; alcuni dati riportano una minore riserva follicolare ovarica nelle donne ammalate rispetto alle sane, che può essere ulteriormente compromessa dall'esposizione a terapie immunosoppressive citotossiche. Le tecniche di riproduzione assistita richiedono tratta-

## PIANIFICAZIONE DI GRAVIDANZA

Fertilità e sviluppo fetale

Rischio genetico

Counselling di base

Impatto della gravidanza sul decorso della SM a breve e lungo termine

Impatto della SM sulla capacità di prendersi cura del figlio

Carico economico e sociale legato alla genitorialità

Utilizzo delle DMTs e periodi di *wash-out*

## GRAVIDANZA

Attività di malattia

Uso delle DMTs

Valutazione e trattamento di ricadute e sintomi

Parto ed anestesia

## POST-PARTUM

Attività di malattia

Allattamento al seno

Uso delle DMTs

Impatto sullo sviluppo del neonato

Tabella II. Problematichette correlate alla gestione della gravidanza nella SM.

menti ormonali a base di agonisti od antagonisti dell'ormone che rilascia le gonadotropine (GnRH), ormoni follicolo-stimolante (FSH) e luteinizzante (LH), progesterone, che nel complesso non sembrano aumentare il rischio di recidive, ad esclusione degli agonisti del GnRH.

### Gravidanza

Fino a 20 anni fa, alle donne con SM veniva sconsigliato fortemente di affrontare una gravidanza, ma da allora molto è cambiato e ora è ormai noto come sia possibile pianificare una gravidanza con serenità.

Fondamentale, in tal senso, è stato lo studio osservazionale multicentrico PRIMs (*Pregnancy in Multiple Sclerosis*)<sup>(13)</sup>, che ha fornito le risposte più esaustive sull'argomento, evidenziando una riduzione della *relapse rate* di circa il 70% durante

la gravidanza, in particolare durante il terzo trimestre. Questo perché la gravidanza rappresenta un periodo di immunotolleranza per la donna, come protezione dal rigetto del feto, mediata da alti livelli di estrogeni, in particolare estradiolo, progesterone ed androgeni; il progesterone, in particolare, agirebbe sui meccanismi della risposta immunitaria con aumento delle cellule T regolatorie (*Treg*) e *shift* da un profilo immunitario di tipo Th1 (pro-infiammatorio) ad un profilo di tipo Th2 (anti-infiammatorio).

Altri meccanismi addizionali che possono giocare un ruolo protettivo durante la gravidanza includono la produzione di interferone-tau (*IFN-tau*), strutturalmente simile all'*IFNβ*, da parte dei trofoblasti placentari<sup>(4)</sup>. È bene comunque pianificare la gravidanza in un momento

di stabilità della malattia in termini di ricadute ed attività neuroradiologica, ed in presenza di un basso livello di disabilità, considerando anche la gestione del potenziale impatto delle DMTs sulla gravidanza stessa e sul feto.

A prescindere dagli effetti sull'attività di malattia, la donna con SM non è esposta a particolari rischi o complicanze gravidiche (ad esempio aborto precoce, morte fetale in utero, malformazioni fetali), eccetto un rischio lievemente maggiore di partorire un bimbo di basso peso, per cause peraltro sconosciute, ed una maggior suscettibilità ad avere stipsi e ad infezioni urinarie in presenza di disfunzioni sfinteriche preesistenti. Anche il travaglio ed il parto non presentano maggiori problematiche, e tutte le forme di anestesia sono considerate sicure <sup>(14)</sup>.

### **Puerperio**

Durante il puerperio si verifica un aumento di 3 volte del rischio di ricadute rispetto all'anno precedente la gravidanza, che correla con il grado di disabilità presente all'inizio della gravidanza stessa; a partire dal terzo trimestre successivo al parto, vi è poi un ritorno a valori medi del tasso di ricadute pre-gravidanza, e non vi sono nel complesso effetti negativi sulla progressione della disabilità nel breve e lungo termine. Queste fluttuazioni sono da attribuire alla caduta improvvisa dei livelli di estrogeni, progesterone e glucocorticoidi, che si verifica nel *post-partum*, ed al rapido ritorno della funzione immunitaria allo stato pre-gravidanza, con un fenomeno tipo "sindrome da immunoricostruzione infiammatoria", con *rebound* in numero e funzione delle cellule pro-infiammatorie.

### **Allattamento**

L'allattamento al seno è universalmente raccomandato nei primi sei mesi di vita, per favorire la salute del bambino e la relazione madre-figlio. Durante l'allattamento vi è un aumento di glucocorticoidi, progesterone, ossitocina e prolattina; quest'ultima ha dimostrato avere da una parte un effetto protettivo contro l'eccito-tossicità, e favorire i processi di rimielinizzazione, dall'altra promuovere l'autoreattività cellulo-B mediata. Nella donna con SM il ruolo dell'allattamento al seno è controverso, ma sembra che l'effetto sia più probabilmente neutrale. La scelta della ripresa precoce del trattamento con DMTs verso l'allattamento deve essere soppesata caso per caso nel contesto di un processo decisionale condiviso, con un *counselling* orientato verso la reintroduzione precoce della terapia nelle pazienti a maggior rischio <sup>(15)</sup>.

### **DMTs**

L'uso di qualsiasi farmaco durante la gravidanza deve sempre far considerare attentamente il possibile rischio di malformazioni e complicanze per il nascituro. Per la donna con SM in età fertile, la discussione sul profilo beneficio/rischio delle DMTs prima, durante e dopo la gravidanza dovrebbe svolgersi idealmente già al momento della diagnosi, e la scelta terapeutica più appropriata da prendere in considerazione se vi è in progetto di maternità in un breve orizzonte temporale, sempre se compatibile con il tipo di evoluzione della malattia. La durata del *wash-out* prima del concepimento, la possibilità di utilizzo durante la gravidanza, il tempo per la ripresa dopo il parto in base al rischio di *rebound* dell'attività di malattia de-

vono essere analizzati per ogni farmaco, tenendo in considerazione da una parte la severità della malattia ed il rischio di ricadute, dall'altro il potenziale impatto del trattamento sulla gravidanza ed i rischi per il feto. Senza entrare nel dettaglio delle singole DMTs, ci sono farmaci iniettivi di prima linea di consolidata esperienza e a basso profilo di rischio (interferone-beta, glatiramer acetato), considerati attualmente complessivamente sicuri fino al momento del concepimento e per i quali è stata recentemente eliminata anche la controindicazione d'uso durante la gravidanza e l'allattamento, se ritenuto necessario. Altri farmaci di seconda linea, come natalizumab, per i quali in presenza di alta attività di malattia e rischio di *rebound* dopo sospensione, è possibile proseguire il trattamento fino al termine del secondo trimestre di gravidanza (nel terzo può indurre alcune anomalie ematologiche).

Vi sono, infine, altri farmaci di più recente introduzione, sia di prima che di seconda linea, per i quali è previsto un differente periodo di *wash-out* o intervallo dall'ultima somministrazione, perché considerati tossici per il feto o perché mancano dati consolidati sulla loro sicurezza in gravidanza. Per questo, la gestione della terapia deve essere attentamente considerata nel singolo caso, e la ripresa precoce del trattamento consigliata in presenza di donne con alta attività di malattia prima della gravidanza <sup>(16)</sup>.

### **Sessualità e rapporti di coppia**

I disturbi della sfera sessuale, funzione complessa che integra la componente biologica neuro-ormonale con quella psicologico-culturale, so-

no frequenti nella SM, con una prevalenza riportata variabile dal 30 al 70%, nettamente maggiore rispetto alla popolazione generale. Sono più comuni e di maggiore entità nel sesso femminile, dove correlano con grado di disabilità, età, forma PP di malattia e sintomi come depressione, disturbi minzionali, *fatigue* e problemi cognitivi; non sembrano invece avere una relazione con durata di malattia, forma SP e disturbi intestinali. Rappresentano una fonte di disagio ed insoddisfazione, con effetti negativi sulla QoL delle pazienti e sui rapporti di coppia. La loro natura è multidimensionale e multifattoriale e possono essere concettualmente caratterizzati in base al loro livello di influenza in:

- **Primari:** espressione diretta delle lesioni multifocali encefaliche e midollari, che possono interferire a vari livelli sui centri e le vie nervose implicati nelle diverse fasi della risposta sessuale; sono rappresentati da deficit di erezione ed eiaculazione nel maschio, di lubrificazione vaginale nella femmina; da calo della libido, difficoltà a raggiungere l'orgasmo e deficit di sensibilità genitale in entrambi i sessi.
- **Secondari:** dipendenti da sintomi correlati alla malattia quali *fatigue*, contratture muscolari, disturbi urinari ed intestinali, parestesie dolorose, disturbi cognitivi, oppure dovuti all'utilizzo di farmaci che come effetto collaterale possono interferire con le funzioni sessuali ed il desiderio (ad esempio, antidepressivi ed antiepilettici).
- **Terziari:** legati alle ripercus-

sioni della malattia in ambito psico-sociale e culturale, che possono interferire con la sessualità: depressione, ansia, perdita di fiducia e speranza, modificazioni della propria immagine corporea e del proprio ruolo familiare, sociale e lavorativo, calo di autostima, pregiudizi sulla disabilità, aspettative di *performance*, tutti fattori che possono distorcere le dinamiche della relazione di coppia.

I sintomi riportati più frequentemente dalle pazienti sono un'insufficiente lubrificazione vaginale con dispareunia, una ridotta sensibilità e, in percentuale maggiore rispetto agli uomini a parità di caratteristiche di malattia, un calo della libido e incapacità o difficoltà nel raggiungere l'orgasmo<sup>(17)</sup>.

La relazione di coppia trova in una malattia cronica come la SM numerose sfide: già il momento della diagnosi ha un profondo impatto sulla vita familiare e può essere responsabile di un cambiamento nella relazione con il proprio partner. I dati su differenze di genere nella prevalenza di separazione/divorzio sono pochi ma, anche se talora contrastanti, documentano nel complesso che il rischio è maggiore se il *partner* ammalato è la donna; gli uomini sono anche meno propensi ad iniziare una relazione sentimentale o a sposarsi con una persona affetta da SM, per cui risulta evidente come per la donna possa essere più difficile poter allacciare relazioni stabili e durature.

### Problematiche psicosociali

La SM ha una grande interferenza in ogni ambito esistenziale, dal lavoro alla famiglia, dalla sfera intima ai progetti personali, con un impac-

to emotivo molto profondo che determina una serie di conseguenze fisiche, psicologiche e sociali sulle persone ammalate, ma anche sui familiari, e con una possibile influenza negativa sulla QoL.

Le differenze di genere sull'impatto della malattia in ambito psicosociale sono state poco indagate ed i dati a disposizione non sono sempre concordanti, ma emergono degli elementi comuni per quanto riguarda il genere femminile, che manifesta bisogni e ha esperienze di vita con la SM diversi rispetto a quello maschile. Le donne, infatti, devono gestire quotidianamente le sfide della convivenza con la malattia che si aggiungono ai carichi imposti dai ruoli di partner, lavoratrici, madri o figlie. Nel processo di adattamento, le donne sembrano avere più risorse ed utilizzare strategie di *coping* più funzionali, ed anche nelle fasi più avanzate di malattia riescono a mantenere una maggiore autonomia, avere la percezione di un migliore stato di salute e una maggiore capacità di resilienza; tendono poi a seguire maggiormente regimi dietetici e stili di vita sani. Già dal momento della diagnosi, ma maggiormente con l'aumentare della disabilità fisica, le donne tendono però a ridurre le uscite di casa e la partecipazione ad attività sociali; presentano, inoltre, elevati livelli di ansia e sintomi depressivi, che sono determinanti maggiori della salute percepita.

### Lavoro

Il tema del lavoro riveste particolare interesse per le persone con SM, ponendosi come preconditione di inclusione sociale. I pochi studi a disposizione non sembrano evidenziare differenze fra i due sessi, ma le donne sono spesso costrette a su-

bire, tanto nell'inserimento quanto nello svolgimento del rapporto di lavoro, una discriminazione "doppia" derivante dall'interazione tra la discriminazione dovuta alla disabilità e al fatto di essere donne. Già a breve distanza dalla diagnosi, ma in modo più consistente con l'avanzare della disabilità, una buona percentuale di esse deve modificare il proprio *status* lavorativo a causa della malattia, abbandonando il lavoro, riducendone l'orario o dovendo cambiare mansione. Il mantenimento del lavoro è correlato in modo significativo alla presenza di supporto familiare e da parte dei colleghi e, soprattutto, dall'aver un partner e un basso carico familiare

(ad esempio, genitori anziani da accudire e figli) <sup>(18)</sup>.

### Considerazioni conclusive

La SM è una malattia che presenta differenze di genere in molti degli aspetti che la caratterizzano, dalla suscettibilità al decorso, espressione di una complessa interazione di fattori genetici, ormonali ed epigenetici. Le donne devono affrontare delle problematiche specifiche, che coinvolgono molteplici aspetti essenziali e possono avere un impatto negativo in ambito familiare, lavorativo e psicosociale.

I disturbi della sfera sessuale sono frequenti, possono essere fonte di grave disagio ed insoddisfazio-

ne per la donna e compromettere le relazioni di coppia. I progetti di genitorialità sono altamente rilevanti per le pazienti e richiedono considerazioni attente da condividere con il partner ed il clinico di riferimento. La gravidanza è sicura sia per la madre che per il bambino, con qualche criticità a seconda della terapia seguita e della severità della malattia, per cui va pianificata attentamente, cercando un equilibrio tra il desiderio di diventare genitori e il mantenimento della stabilità clinica e neuroradiologica. La qualità delle relazioni sociali ed il mantenimento del proprio ruolo familiare e lavorativo possono contribuire ad un buon adattamento alla malattia ■

## Bibliografia

- Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9:520-32.
- Harbo HF, Gold R, Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(4):237-48.
- Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(12 Suppl):3-9.
- Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis. *Immunology.* 2019;156(1):9-22.
- Pakpoor J, Wotton CJ, Schmierer K, et al. Gender identity disorders and multiple sclerosis risk: a national record-linkage study. *Mult Scler.* 2016;22(13):1759-62.
- Bove R, Chitnis T. Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clin Immunol.* 2013;149(2):201-10.
- Schoonheim MM, Hulst HE, Landi D, et al. Gender-related differences in functional connectivity in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(2):164-73.
- Kantarci OH, Hebrink DD, Achenbach SJ, et al. Association of APOE polymorphisms with disease severity in MS is limited to women. *Neurology.* 2004;62(5):811-4.
- Houtchens MK, Bove R. A case for gender-based approach to multiple sclerosis therapeutics. *Front Neuroendocrinol.* 2018;50:123-34.
- Trojano M, Russo P, Fuiani A, et al; MSDN Study Group. The Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN): the risk of worsening according to IF-Nbeta exposure in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12(5):578-85.
- Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* 2009;256(3):405-15.
- Montalban X, Gold R, Thompson A, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(2):96-120.
- 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.
- Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al; Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain.* 2004;127(Pt 6):1353-60.
- Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci.* 2017;38(10):1849-58.
- Canibaño B, Deleu D, Mesraoua B, et al. Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J Drug Assess.* 2020;9(1):20-36.
- Polat Dunya C, Tulek Z, Uchiyama T, et al. Systematic review of the prevalence, symptomatology and management options of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neuro-Urodyn.* 2020;39(1):83-95.
- Ploughman M, Collins K, Wallack EM, et al; Health, Lifestyle, and Aging with MS Canadian Consortium. Women's and Men's Differing Experiences of Health, Lifestyle, and Aging with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2017;19(4):165-71.