

# Sclerosi multipla e ruolo degli ormoni sessuali

**Lorenzo Capone**

Centro Sclerosi Multipla, "Ospedale degli Infermi di Biella"

## Introduzione

La patogenesi della sclerosi multipla (SM) si caratterizza per complesse interazioni tra suscettibilità genetica e fattori scatenanti ambientali. La SM si verifica più frequentemente nelle donne che negli uomini, con un rapporto 3:1 e quindi ciò indica che i fattori legati al sesso hanno un effetto sulla suscettibilità di un individuo allo sviluppo della condizione<sup>(1)</sup>.

L'esordio della malattia con disturbi motori è più frequente nell'uomo, così come i problemi della sfera intellettuale, mentre i sintomi sensitivi e il dolore, sono più diffusi nelle donne.

I dati di risonanza magnetica (RM) indicano come le donne presentino più spesso lesioni infiammatorie demielinizzanti rispetto agli uomini, che sono più predisposti alla degenerazione neuronale, riconoscibile alla RM con aree di perdita di neuroni cioè i "buchi neri" (*black holes*).

Il decorso della malattia nelle donne è infine migliore rispetto agli uomini, che tendono a sviluppare con maggior

frequenza forme di SM più aggressive, raggiungendo prima delle donne una severa disabilità<sup>(2,3)</sup>.

Il dimorfismo sessuale può essere spiegato da fattori legati al cromosoma X e da fattori ormonali e immunologici. L'insieme sembrerebbe giocare un ruolo nei danni che la patologia demielinizzante causa a livello cerebrale e nei meccanismi riparativi dopo le ricadute, oltre che nel decorso e nella progressione clinica della malattia. Considerando il sistema immunitario, le donne presentano risposte immuni più forti rispetto agli uomini e ciò in parte spiega perché le malattie immuni o immuno-mediate siano più comuni nel sesso femminile<sup>(4)</sup>.

Negli anni gli studi clinici si sono concentrati sul ruolo giocato dall'assetto ormonale nella SM, gli estrogeni e il progesterone prodotti dalle ovaie nelle donne, il testosterone prodotto dai testicoli nell'uomo, la prolattina ormone secreto dall'adenoipofisi.

Questo articolo si sofferma proprio sul ruolo degli ormoni sessuali.

## Ormoni sessuali e sclerosi multipla

È noto come gli ormoni sessuali (estrogeni, progesterone, androgeni e prolattina) rivestano un ruolo essenziale nel determinare il dimorfismo sessuale nello sviluppo cerebrale. Essi sono capaci di ridurre la gravità di malattie autoimmunitarie cerebrali, indotte in modo sperimentale nell'animale, modulando l'azione di sostanze coinvolte nell'infiammazione, attraverso complessi meccanismi molecolari. I loro recettori sono presenti sulle cellule del sistema immunitario e ne influenzano la funzione. L'assetto ormonale sessuale giocherebbe, così, un ruolo nella patogenesi della malattia demielinizzante, determinando una diversa suscettibilità e decorso in base al sesso<sup>(3-6)</sup>.

La modulazione ormonale estrogenica del sistema immunitario ha trovato conferma in esperimenti di laboratorio condotti su colture cellulari, dove si è osservato che gli estrogeni sono in grado di stimolare l'attività an-

ti-infiammatoria dei linfociti Th2. Gli estrogeni hanno anche un'azione neuroprotettiva riducendo la degenerazione neuronale, attraverso la riduzione del danno tossico indotto, tra gli altri, dal glutammato, e aumentando, in esperimenti di laboratorio, la formazione degli oligodendrociti che producono la mielina nell'encefalo e nel midollo spinale. Sono in grado, infine, di ridurre la vera e propria morte di neuroni (apoptosi) e di rimodellare alcune parti<sup>(3-5)</sup>.

Il progesterone, come da dati ricavati da esperimenti di laboratorio, ha un effetto protettivo nella sopravvivenza neuronale e favorisce il processo di mielinizzazione a livello dell'encefalo, aumentando la proliferazione dei precursori degli oligodendrociti. È inoltre in grado di modulare la risposta immunitaria<sup>(3-5)</sup>. Altri spunti sul ruolo di modulazione ormonale da parte del progesterone vengono dal periodo premenstruale, quando un più alto livello di ormone è correlato alla comparsa di nuove lesioni demielinizzanti alla RM. Si è visto, inoltre, un aumento delle ricadute e un peggioramento della sintomatologia relativa alla SM, in particolare la fatica, i dolori muscolari, la rigidità muscolare, la depressione, i disturbi di coordinazione, della sensibilità e visivi. Molte donne, quindi, utilizzando contraccettivi orali, riescono ad attenuare questa sintomatologia, con evidente beneficio sulla patologia demielinizzante, anche se non tutti gli studi concordano in tal senso<sup>(7,8)</sup>.

Gli studi circa la prolattina sono contrastanti. Sono state segnalate ricadute di malattia in corso di iperprolattinemia<sup>(6)</sup> ed è stato riportato il caso di un uomo che ha realizzato un primo evento clinico di malattia durante lo sviluppo di un adenoma secernente prolattina e due successive ricadute a

seguito di recidiva del tumore<sup>(9)</sup>.

Anche il testosterone ha dimostrato, in modelli sperimentali animali maschili, un'azione protettiva essendosi evidenziato un incremento delle patologie autoimmuni e della loro severità dopo castrazione. Per le femmine la somministrazione dell'ormone ha migliorato le stesse malattie autoimmuni. Studi di laboratorio confermano che il testosterone riduce la produzione di alcune sostanze pro-infiammatorie e si è mostrato in grado di proteggere i neuroni del midollo spinale dalla tossicità del glutammato e di stimolare la crescita di alcune parti del neurone stesso. È possibile che alcuni di questi effetti siano dovuti all'aumento della produzione di una sostanza protettiva, il *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), fattore neurotrofico derivato dal cervello che favorisce la sopravvivenza dei neuroni<sup>(3-5)</sup>.

### Assetto ormonale nella maternità e sclerosi multipla

La maternità si propone come modello naturale significativo di come i cambiamenti ormonali possano influire sul decorso della SM.

Gli studi clinici degli ultimi due decenni affermano con certezza che la gravidanza non modifica l'andamento a lungo termine della malattia, non avendo alcun impatto sull'accumulo di disabilità nel lungo termine della donna. Le donne affette da SM, abitualmente, hanno una riduzione del *relapse rate* di circa il 70%, in particolare durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, quando i livelli di estrogeni (in particolare estradiolo), progesterone e androgeni sono elevati<sup>(10)</sup>. L'effetto protettivo della gravidanza riflette una combinazione di fattori materni, fetali e placentari. Essa induce nelle donne uno stato di tolleranza

immunitaria, determinando una condizione di stato immunosoppressivo, primariamente legato alla produzione degli ormoni sessuali che contrasterebbe, nelle pazienti affette da malattia demielinizzante, l'aggressività dei linfociti T nei confronti della mielina del SNC, riducendo l'influenza che il sistema immunitario gioca nella malattia. Come dimostrato da modelli sperimentali animali<sup>(11-13)</sup>, gli effetti anti-infiammatori sembrano principalmente mediati dai recettori estrogenici alfa ( $Er\alpha$ ) e beta ( $Er\beta$ ) espressi da linfociti T (Treg) e B (Breg) regolatori. Tuttavia, anche il progesterone è fondamentale nella sua azione sui meccanismi della risposta immunitaria con l'aumento delle cellule T regolatorie (Treg) e lo *shift* da un profilo immunitario di tipo Th1 (pro-infiammatorio) ad un profilo di tipo Th2 (anti-infiammatorio). L'estriolo, prodotto dall'unità placentare, induce poi cambiamenti delle citochine da Th1 a Th2 e ciò è utile per prevenire il rigetto del feto, che per metà ha un genoma estraneo rispetto a quello materno.

Nel puerperio l'assetto ormonale ritorna gradualmente a quello originario prima del concepimento, con un aumento di tre volte del rischio di ricadute rispetto all'anno precedente la gravidanza. Ecco la necessità di riprendere immediatamente, qualora fosse stata sospesa, la terapia con farmaci modificanti il decorso della malattia demielinizzante. A partire dal terzo trimestre successivo al parto, infine, vi è un ritorno ai valori medi del tasso di ricadute pre-gravidanza. 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 im-

muno-ricostituzione infiammatoria”, con *rebound* in numero e funzione delle cellule pro-infiammatorie<sup>(14)</sup>. Nella donna con SM il ruolo dell’allattamento al seno è controverso, ma sembra che l’effetto sia più probabilmente neutrale. Per l’assetto ormonale, oltre l’aumento di glucocorticoidi, progesterone e ossitocina, un ormone il cui livello è elevato, ma decade rapidamente se la mamma non allatta al seno il neonato, è la prolattina. Il possibile effetto benefico sarebbe dovuto all’effetto protettivo contro l’eccito-tossicità, perché la prolattina favorisce i processi di rimielinizzazione e promuove l’autoreattività cellulare-B mediata<sup>(15)</sup>.

### Ormoni sessuali come agenti terapeutici nella sclerosi multipla

Negli ultimi due decenni sono stati condotti diversi studi, sia su model-

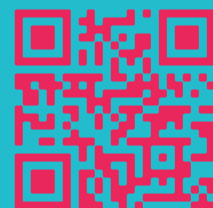
li animali sia sull’uomo, con lo scopo di identificare l’eventuale effetto di trattamenti farmacologici ormonali sul decorso della SM, ispirandosi all’effetto protettivo degli ormoni nella gravidanza. L’estriolo è stato l’agente terapeutico più usato. Nel 2002 furono pubblicati i risultati di uno studio condotto su donne con SM recidivante-remittente (SM-RR) e secondariamente progressiva (SM-SP), cui furono somministrati 8 mg/die di estriolo, per via orale per 10 mesi, suddivisi in un primo periodo di 6 mesi, seguito da altrettanti di osservazione, e poi da un secondo ciclo di 4 mesi. La RM mostrò una riduzione del numero e delle dimensioni delle lesioni attive, che tornavano al numero e alle dimensioni precedenti al trattamento, quando la terapia veniva interrotta, e che nuovamente si riducevano alla ripresa dell’estriolo. Si osservò anche un miglioramento nelle funzioni cogni-

tive dopo somministrazione del test PASAT. Il miglioramento si osservò però solo nelle pazienti affette da SM-RR e non in quelle con SM-SP<sup>(16)</sup>. Nel 2004 altri Autori dimostrarono, sempre su donne con SM-RR e SM-SP che avevano assunto estriolo, un aumento di due sostanze anti-infiammatorie, interleuchina 5 e interleuchina 10, e una riduzione della sintesi di una sostanza pro-infiammatoria chiamata fattore di necrosi tumorale alfa, confermando il ruolo degli estrogeni nello spostamento della risposta immunitaria pro-infiammatoria mediata dai linfociti Th1 verso quella anti-infiammatoria mediata dai linfociti Th2<sup>(17)</sup>. Nel 2016 è stato pubblicato un lavoro di fase II, con 164 donne arruolate, che ha dimostrato, nell’arco di 24 mesi, una diminuzione del tasso di ricadute, con una buona tolleranza, associando estriolo e glatiramer acetato<sup>(18)</sup>. Al contrario lo studio europeo PO-

senza  
SE  
senza  
Ma

# Parliamo di Sclerosi Multipla a 360°

#senzaSesenzaMa



IT-MONMI-00141 - 01/03/2022

**MERCK**

PART'MUS, su 126 pazienti il cui *target* era la prevenzione delle ricadute di SM nei 3 mesi dopo il parto, utilizzando alte dosi di progestinico in combinazione con dosi di protezione endometriale di estradiolo, si è concluso senza risultati incoraggianti<sup>(19)</sup>. A sostegno del ruolo protettivo del testosterone è l'osservazione che nell'uomo l'esordio della SM avviene in età più avanzata, quando i livelli dell'ormone si riducono e ciò fa pensare che sia protettivo in giovani uomini geneticamente predisposti alla SM<sup>(3-5,20)</sup>. Un piccolo studio clinico del 2007, su 10 soggetti di sesso maschile con SM-RR, trattati con 100 mg/die di testosterone sotto forma di gel cuta-

neo per un anno, concluse che le prestazioni intellettive miglioravano (fu utilizzato il PASAT) e che vi era stato un rallentamento nella progressione dell'atrofia cerebrale, misurato con la RM. Non si osservò invece una riduzione del numero delle placche di demielinizzazione attive e delle loro dimensioni<sup>(21)</sup>.

## Conclusioni

I dati a nostra disposizione dimostrano l'esistenza di una stretta correlazione tra assetto ormonale e attività del sistema immunitario. Inoltre sono da chiarire meglio le interazioni tra il sistema immunitario, i fattori genetici, gli ormoni e l'ambiente che sono al-

la base della genesi della SM. È innegabile il ruolo che gli ormoni sessuali hanno nell'influenzare la suscettibilità e il decorso della SM nell'uomo e nella donna. Gli studi citati hanno fornito risultati lusinghieri circa il trattamento ormonale sul decorso della patologia demielinizzante. Ne sono però necessari di nuovi e con campioni di maggiore numerosità, per meglio comprendere i meccanismi molecolari alla base degli effetti benefici della terapia ormonale e per stabilirne la sicurezza, soprattutto alla luce della relazione esistente e ben documentata tra estrogeni e tumore mammario ed uterino, tra testosterone e tumore della prostata ■

## Bibliografia

1. Bove R, Chitnis T. Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clin Immunol.* 2013;149(2):201-10.
2. Voskuhl RR. The effect of sex on multiple sclerosis risk and disease progression. *Mult Scler.* 2020;26(5):554-60.
3. Tomassini V, Pozzilli C. Sex hormones, brain damage and clinical course of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;286(1-2):35-9.
4. Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology.* 2019;156(1):9-22.
5. Gold SM, Voskuhl RR. Estrogen and testosterone therapies in multiple sclerosis. *Prog Brain Res.* 2009;175:239-51.
6. Zhornitsky S, Yong VW, Weiss S, Metz LM. Prolactin in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(1):15-23.
7. Bove R, Rankin K, Chua AS, et al. Oral contraceptives and MS disease activity in a contemporary real-world cohort. *Mult Scler.* 2018;24(2):227-30.
8. Zapata LB, Oduyebo T, Whiteman MK, et al. Contraceptive use among women with multiple sclerosis: a systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):612-20.
9. Nociti V, Frisullo G, Tartaglione T, et al. Multiple sclerosis attacks triggered by hyperprolactinemia. *J Neurooncol.* 2010;98(3):407-9.
10. Finkelsztejn 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. Polanczyk MJ, Zamora A, Subramanian S, et al. The protective effect of 17beta-estradiol on experimental autoimmune encephalomyelitis is mediated through estrogen receptor-alpha. *Am J Pathol.* 2003;163(4):1599-605.
12. Polanczyk MJ, Hopke C, Huan J, et al. Enhanced FoxP3 expression and Treg cell function in pregnant and estrogen-treated mice. *J Neuroimmunol.* 2005;170(1-2):85-92.
13. Matsushita T, Yanaba K, Bouaziz JD, et al. Regulatory B cells inhibit EAE initiation in mice while other B cells promote disease progression. *J Clin Invest.* 2008;118(10):3420-30.
14. 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.
15. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66(8):958-63.
16. Sicotte NL, Liva SM, Klutch R, et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol.* 2002;52(4):421-8.
17. Soldan SS, Alvarez Retuerto AI, Sicotte NL, Voskuhl RR. Immune modulation in multiple sclerosis patients treated with the pregnancy hormone estriol. *J Immunol.* 2003;171(11):6267-74.
18. Voskuhl RR, Wang H, Wu TC, et al. Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(1):35-46.
19. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M, et al; Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis Study Group. The Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPART'MUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci.* 2009;286(1-2):114-8.
20. Kurth F, Luders E, Sicotte NL, et al. Neuroprotective effects of testosterone treatment in men with multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2014;4:454-60.
21. Sicotte NL, Giesser BS, Tandon V, et al. Testosterone treatment in multiple sclerosis: a pilot study. *Arch Neurol.* 2007;64(5):683-8.