

Sclerosi Multipla e Family Planning

Cristina Zuliani
Ambulatorio Sclerosi Multipla UOC di Neurologia (Mirano, VE)

La locuzione “*Family Planning*” definisce la progettazione/pianificazione delle modalità di formazione di un nucleo familiare da parte di una coppia, con particolare riferimento al numero dei figli desiderati, ai tempi ed al distanziamento del loro concepimento.

La sclerosi multipla (SM), malattia infiammatoria cronica, demielinizzante e neurodegenerativa del Sistema Nervoso Centrale (SNC) a genesi autoimmune, colpisce prevalentemente il sesso femminile fra i 20 ed i 40 anni⁽¹⁾, periodo che coincide con l'età riproduttiva, momento in cui si delineano i progetti di vita relativi al costruirsi una famiglia e diventare genitori. Se la decisione di avere un figlio rappresenta forse il momento più importante, impegnativo e fonte di apprensione per una coppia, lo è maggiormente se uno dei due partner, in particolare la donna, è affetto da una malattia cronica ed imprevedibile come la SM.

Il neurologo e la sua *équipe* hanno il compito di affrontare in modo proattivo tutti gli aspetti del *family planning* in rapporto alla malattia, ed aiutare il/la paziente e il proprio partner alla realizzazione del progetto di genitorialità in maniera responsabile, con un percorso condiviso che inizi già al momento della diagnosi. Verranno analizzate di seguito le tappe e le potenziali “criticità” da affrontare nel corso del *family planning* di una coppia, con particolare attenzione a: funzione riproduttiva e trattamenti per la fertilità, contraccezione, gravidanza e parto, puerperio e gestione delle terapie modificanti il decorso della malattia (*Disease Modifying Therapies* - DMTs).

La funzione riproduttiva ed i trattamenti per la fertilità

La SM non sembra di per sé compromettere la funzione riproduttiva, ma può alterarla in presenza di disfunzioni sessuali e disturbi minzionali, che possono avere un effetto negativo sui tentativi di concepimento, o in caso siano stati utilizzati farmaci immunosoppressivi citotossici, che pos-

sono ridurre la riserva ovarica (spermatogenesi nel sesso maschile). Le donne con SM hanno in media un numero minore di figli rispetto alla popolazione generale⁽²⁾, e questo dato non sembra dovuto tanto a problemi di fertilità, quanto più probabilmente alla scelta personale di evitare la procreazione o di limitare il numero delle gravidanze per problematiche psicosociali e per “paure” profonde riguardanti: la possibilità di trasmettere la malattia al figlio; il possibile effetto nocivo sul nascituro della malattia stessa e/o dei farmaci assunti; il timore di non essere in grado di svolgere i compiti parentali, soprattutto nei primi anni di vita del bambino, o di avere una ridotta aspettativa di vita e quindi non poter accompagnare i figli nella crescita⁽³⁾. Il clinico deve in modo empatico far emergere questi timori e affrontarli con un *counselling* adeguato, per aiutare la coppia a superarli. Qualora invece si presentino problemi di infertilità (mancato concepimento dopo almeno 12 mesi di rapporti sessuali non protetti), andranno indagati con approccio multidisciplinare le possibili cause associate alla malattia, ma anche problematiche anatomiche e/o ormonali, estese al partner. In caso la coppia prenda la decisione di accedere a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), occorre una pianificazione che tenga in considerazione come alcuni protocolli di stimolazione, che prevedono in particolare l'utilizzo degli antagonisti dell'ormone che rilascia le gonadotropine (GnRH), possano aumentare il rischio di recidive.

La contraccezione

Le donne con SM possono decidere di rimandare una gravidanza, o di evitarla, per motivi personali o familiari indipendenti dalla malattia; a volte invece la gravidanza deve essere posticipata su indicazione medica, in particolare quando la SM è insorta di recente o non si è ancora stabilizzata, o quando si debba utilizzare un DMT con effetti potenzialmente teratogeni o di cui si attenda il periodo di *wash-out*. In queste condizioni una contraccezione

adeguata è fondamentale. L'efficacia dei diversi tipi di contraccettivi è nelle donne con SM sovrapponibile rispetto a quanto osservato nella popolazione generale: i contraccettivi ormonali hanno l'efficacia maggiore, seguiti dai dispositivi intrauterini (IUD) e dai metodi di barriera (preservativo, diaframma). L'utilizzo dei contraccettivi orali, inoltre, non risulta favorire una riattivazione della SM, per cui le donne con SM possono utilizzarli in generale senza problemi; va prestata solo particolare attenzione in presenza di spasticità e ridotta mobilità, che possono aumentare il rischio di Trombosi Venosa Profonda (TVP), raro evento avverso legato all'utilizzo di questi farmaci ⁽⁴⁾.

La gravidanza ed il parto

Il vecchio tabù che suggeriva alle donne con SM di evitare la gravidanza per il suo effetto nocivo sul decorso della malattia si è modificato radicalmente nel corso degli anni; fondamentale, in tal senso, è stato lo studio osservazionale multicentrico PRIMIS (*Pregnancy in Multiple Sclerosis*) ⁽⁵⁾, che ha chiarito come la gravidanza si comporti come un modificatore naturale della malattia, che porta ad una crescente riduzione del tasso di ricadute rispetto all'anno precedente il concepimento, fino al 70% nel III trimestre. La gravidanza infatti rappresenta un periodo di immunotolleranza per la donna, come protezione dal rigetto del feto, mediato da alti livelli di estrogeni e progesterone, che agiscono sui meccanismi della risposta immunitaria con aumento delle cellule T-regolatorie (Treg) e cuna diminuzione delle cellule T pro-infiammatorie, noto come *shift* da un profilo Th1 (pro-infiammatorio) a Th2 (anti-infiammatorio) ⁽⁶⁾. Durante il puerperio il rischio di ricaduta aumenta nuovamente, per poi ritornare al livello precedente alla gravidanza, senza nel complesso determinare effetti negativi sulla progressione della disabilità nel breve e lungo termine. Sappiamo oggi che i principali fattori predittivi di riattivazione di malattia nel *post partum* sono rappresentati dal tasso di ricadute nell'anno precedente la gravidanza, la loro comparsa durante la gravidanza stessa, ed il grado di disabilità presente al momento del concepimento ⁽⁷⁾. Il Neurologo deve quindi affrontare con la coppia il tema della necessità di pianificare la gravidanza quando la malattia è stabile da almeno 1 anno in termini di attività clinica e neuroradiologica, e preferibilmente in presenza di un basso livello di disabilità ⁽⁸⁾. In assenza di altre comorbidità la SM di per sé non aumenta il rischio di complicanze ostetriche, e comporta una incidenza di aborto spontaneo, parto pretermine e basso peso alla nascita del neonato sovrapponibile alla popolazione generale. Anche il travaglio ed il parto non presentano maggiori problematiche, e tutte le forme di anestesia sono considerate sicure ⁽⁹⁾.



Il puerperio

Come già riportato, le donne con SM possono essere esposte a riacutizzazioni di malattia nei mesi successivi il parto. Nel percorso di *family planning* è opportuno rendere consapevole la futura madre quanto sia importante avere a disposizione ed organizzare una rete di supporto (familiare o extra-familiare) che le consenta di vivere serenamente e godere appieno le prime fasi della maternità, anche dovessero manifestarsi limitazioni fisiche o sia necessario sottoporsi a controlli medici e a terapie. Va programmata una visita nell'ultimo trimestre di gravidanza, per valutare il profilo individuale di rischio/beneficio relativamente ad allattamento e ripresa dei DMTs nel *post partum*, definendo in anticipo una strategia da condividere con la coppia.

L'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; inoltre, se prolungato ed esclusivo, può portare benefici a breve e lungo termine alla salute del neonato (es. riduzione del rischio di infezioni, di asma, obesità e diabete mellito di tipo 1 e 2), e contestualmente anche della madre (es. riduzione del rischio di obesità, diabete mellito tipo 2, cancro mammario e ovarico, sindrome metabolica). Il ruolo dell'allattamento al seno sull'attività di malattia è invece controverso, ma sembra essere più probabilmente neutrale. Ciononostante, nel caso in cui la donna sia il paziente affetto da SM, la possibilità di condurre in sicurezza l'allattamento dovrà essere comunque valutata con il curante. La scelta della ripresa precoce dei 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 ⁽¹⁰⁾.

La gestione delle terapie DMT

La gestione delle DMTs ha un ruolo fondamentale in tutte le tappe del *family planning*. L'attuale evidenza che il trattamento precoce riduce la disabilità a lungo termine e la disponibilità di farmaci ad alta efficacia indica di trattare la SM sempre più precocemente ed in modo incisivo; va però ricordato che la sospensione di trattamenti ad alta efficacia può esporre ad una importante riattivazione di malattia ⁽¹¹⁾. Di qui la necessità un percorso informativo ed educativo che deve iniziare già al momento della comunicazione della diagnosi, in particolare se vi è un progetto di maternità in un breve orizzonte temporale. Dal punto di vista terapeutico non esiste una chiara strategia condivisa finalizzata a minimizzare il rischio di ricadute, salvaguardando contemporaneamente la salute del feto ⁽¹²⁾; in conformità con il principio di precauzione, la pratica *standard* fino a qualche anno fa era quella di consigliare alle donne di interrompere tutti i DMTs prima di tentare di concepire, con un periodo di *washout* determinato dall'emivita del farmaco, concentrandosi però in questo modo solo sul potenziale rischio per il feto, che per alcuni farmaci è probabilmente minimo, trascurando invece i rischi per la salute della donna, che in alcuni casi possono essere sostanziali. Ora l'atteggiamento si è modificato, e la durata del *wash-out* prima del concepimento, l'utilizzo di alcuni DMTs durante la gravidanza, il tempo per la ripresa del trattamento dopo il parto in base al rischio di *rebound*

dell'attività di malattia devono essere valutati nel singolo caso ⁽¹³⁾. Anche dopo il parto l'approccio odierno è guidato in primo luogo dalle caratteristiche di malattia, ed in linea generale è raccomandata la ripresa dei DMTs il prima possibile, anche già 3 giorni dopo il parto, in presenza di un elevato rischio di riattivazione ⁽¹⁰⁾. Per quanto riguarda poi l'allattamento, il Glatiramer Acetato e l'interferone beta non passano nel latte materno e sono quindi sconsigliati sicuri, mentre non esistono dati sufficienti relativamente alle altre DMTs ⁽¹⁴⁾.

Considerazioni conclusive

La pianificazione familiare rappresenta oggi un tema centrale per chi si occupa di SM, ed è fondamentale che il clinico intraprenda e condivida con la coppia un percorso informativo ed educativo già dall'inizio della relazione terapeutica. La SM è generalmente considerata una condizione che non preclude la genitorialità, e la gravidanza è sicura sia per la madre che per il bambino, ma va pianificata attentamente in tutte le sue fasi, ed affrontata in una situazione di prolungata stabilità clinica, per ridurre il rischio di ricadute nel *post partum*. Le scelte terapeutiche devono essere frutto di un processo decisionale condiviso con la coppia, con un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio dei singoli farmaci in ognuna delle diverse fasi del percorso che va dalla progettazione di genitorialità al periodo successivo alla nascita del neonato.

Bibliografia

1. Sellner J, Kraus J, Awad A, et al. The increasing incidence and prevalence of female Multiple Sclerosis, a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun Rev.* 2011;10(8):495-502.
2. Ferraro D, Simone AM, Adani G et al. Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: a multicenter study. *Neurol Sci.* 2017;38(8):1453-1459.
3. Lavorgna L, Esposito S, Lanzillo R, et al. Factors interfering with parenthood decision-making in an Italian sample of people with multiple sclerosis: an exploratory online survey. *J Neurol.* 2019; 266(3): 707-716.
4. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM et al. Contraception for women with multiple sclerosis: guidance for healthcare providers. *Mult Scler.* 2017;23(6):757-764.
5. 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.
6. Tisovic K, Amezcua L. Women's Health: Contemporary Management of MS in Pregnancy and Post-Partum. *Biomedicine.* 2019 Apr 19;7(2):32.
7. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain.* 2004;127(Pt6):1353-1360.
8. Fragoso YD, Adoni T, Brooks JFB et al. Practical Evidence-Based Recommendations for Patients with Multiple Sclerosis Who Want to Have Children. *Neurol Ther.* 2018;7(2):207-232.
9. Dobson R, Dassan P, Roberts M et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol.* 2019;19(2):106-114
10. 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):1849-1858.
11. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet.* 2017;389(10076):1347-1356.
12. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: effect on Multiple Sclerosis, Treatment considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):974-84.
13. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. EC- TRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(2):96-120.
14. Airas L, Kaaja R. Pregnancy and multiple sclerosis. *Obstet Med.* 2012;5(3):94-97.