

Sclerosi Multipla, fertilità e procreazione medicalmente assistita

Landi Doriana^{1,2}

¹ Department of Systems Medicine, Tor Vergata University, Rome, Italy

² Multiple Sclerosis Clinical and Research Unit, Fondazione Policlinico di Tor Vergata, Rome, Italy

Analisi di contesto

La Sclerosi Multipla (SM) è la malattia neurologica infiammatoria più comune dell'età giovane-adulta. In media insorge all'incirca a 30 anni di età e ha una prevalenza doppia nelle donne rispetto agli uomini, soprattutto nelle fasce di età comprese tra la pubertà e la sesta decade di vita⁽¹⁾.

Questa epoca della vita coincide con l'età fertile ed è generalmente l'età in cui si effettuano le scelte riproduttive e ricevere una diagnosi di SM a questa età può orientare la decisione di concepire.

Numerosi studi, soprattutto relativi alla popolazione femminile, indicano, infatti, che le persone affette da SM hanno in media un numero minore di figli rispetto alla popolazione generale o scelgono di non averne^(2,3).

Le ragioni di questa scelta sono prevalentemente di natura psicosociale (p.es. paura di non essere in grado di accudire i figli a causa della disabilità, paura di trasmettere la patologia o di dover interrompere i trattamenti per la malattia)⁽³⁾; viceversa, la letteratura medica sembra sufficientemente concorde nel ritenere che la malattia e la disfunzione immunologica che la sottende non abbiano un significativo impatto biologico sulla capacità riproduttiva sia maschile che femminile.

Un dato poco considerato è che, in aggiunta alle difficoltà di conciliazione tra lavoro e famiglia comuni alla popolazione generale di pari età, nelle persone che ricevono una diagnosi di SM il tempo necessario per giungere alla diagnosi, per avviare le cure e per ottenere una stabilizzazione del quadro neurologico, possono indipendentemente ritardare la messa in atto del programma di genitorialità. Questo può significare che i primi tentativi di concepimento vengano procrastinati ad una età in cui la fertilità inizia fisiologicamente a ridursi.

Il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), pertanto, sta diventando sempre più comune sia nella SM, come del resto nella popolazione generale⁽⁴⁾.

Di pari passo è aumentata, quindi, la richiesta al neurologo da parte delle coppie con un membro affetto da SM di *counselling* sul tema della sicurezza della PMA e della gestione delle terapie *disease modifying* prima e dopo la procedura. È necessario, quindi, migliorare lo stato delle conoscenze sul tema e promuovere studi volti a chiarire i numerosi aspetti ancora poco esplorati sul tema della fertilità della PMA.

Sclerosi Multipla e fertilità nella donna

Ad oggi non esistono studi volti a studiare in modo prospettico il tasso di gravidanza nelle donne con SM. La maggior parte delle informazioni disponibili riguardo alla fertilità delle donne con SM deriva dallo studio di biomarcatori di riserva ovarica (p.es. Ormone anti-mulleriano, conta follicoli antrali, studio delle variazioni degli ormoni sessuali)⁽⁵⁾.

Gli studi relativi ai livelli di ormone anti-mulleriano hanno ad oggi prodotto risultati difformi.

Uno dei primi lavori effettuato in 76 donne con SM e 58 controlli aveva mostrato che nelle donne con SM si riscontravano valori di ormone anti-mulleriano inferiori ai controlli, indicativi di una ridotta riserva ovarica⁽⁶⁾.

Questa osservazione non è stata confermata da studi successivi^(7,8). In particolare uno studio longitudinale prospettico della durata di 10 anni ha dimostrato che i livelli di ormone anti-mulleriano, corretti per fattori confondenti (età, *body mass index*, fumo di sigaretta, uso di terapie ormonali), non sono ridotti nelle donne con SM rispetto ai controlli⁽⁸⁾.

Allo stesso modo il numero di follicoli antrali ovarici non sembra essere diminuito nelle donne con SM⁽⁷⁾, sebbene siano necessari studi su popolazioni più ampie per una valutazione conclusiva.



Sclerosi Multipla e fertilità nell'uomo

Ad oggi un numero esiguo di dati è disponibile relativamente alla fertilità maschile nella SM.

Uno studio pubblicato nel 2008 condotto in un campione di 68 uomini affetti da SM remittente-ricidivante e progressiva e 48 controlli ha riscontrato valori di ridotti nella conta e nella motilità spermatica e nella proporzione di sperma eumorfo negli individui con SM rispetto ai controlli, in associazione a ridotti livelli di LH, FSH e testosterone⁽⁹⁾. Più recentemente si è osservato, invece, che pazienti con SM remittente-ricidivante non presentano differenze rispetto a soggetti sani di controllo di pari età relativamente a parametri spermatici e ai livelli di steroidi gonadici, fatta eccezione per il testosterone libero che sembra essere significativamente ridotto⁽¹⁰⁾.

Seppure i dati sono rassicuranti riguardo all'impatto della SM sulla fertilità maschile, è necessario tuttavia sottolineare che il successo riproduttivo, negli uomini con SM, in misura maggiore rispetto alle donne, può essere inficiato anche dalla presenza di disturbi sessuali secondari al danno neurologico, tra cui deficit erettivo ed eiaculatorio, anorgasmia, ridotta sensibilità in sede perineale riscontrabili nel 30-90% dei pazienti⁽¹¹⁾.

Pertanto, la valutazione e la gestione dei disturbi sessuali rappresentano elementi integranti e sostanziali del programma assistenziale da offrire agli uomini con SM che vogliono avere un figlio.

Sclerosi Multipla e procreazione medicalmente assistita

Per procreazione medicalmente assistita (PMA) si intende l'insieme di stimolazioni ormonali e procedure *in vitro* su oocita, sperma ed embrione finalizzate all'ottenimento della gravidanza⁽¹²⁾.

Il dibattito sulla sicurezza della PMA nella SM, iniziato all'incirca negli anni 2000, è ancora aperto.

I temi principali di dibattito riguardano l'influenza dei diversi protocolli di stimolazione ormonale preliminari al prelievo dell'oocita e all'impianto dell'embrione sulle ricadute di malattia, la gestione delle terapie *disease modifying* in donne che si accingono ad affrontare una PMA, la percentuale di successo della PMA in queste donne rispetto alla popolazione generale e l'impatto di un eventuale aborto sull'attività malattia, in caso di fallimento della procedura.

Nonostante il crescente bisogno di informazione da parte di neurologi, ginecologi e pazienti con SM, gli studi sono esigui e si tratta perlopiù di *case report* o *case series*. Sulla base delle osservazioni disponibili, si ritiene che la PMA esponga la donna con SM ad aumentato rischio di ricadute di malattia nei mesi successivi alla procedura⁽¹³⁻¹⁶⁾.

In particolare, la maggior parte degli studi è concorde nel ritenere che l'aumento del rischio sia correlato con l'uso di agonisti del GnRH, a differenza degli antagonisti del GnRH⁽¹³⁻¹⁶⁾.

L'effetto attivante degli agonisti del GnRH sembra dovuto alla loro capacità di indurre la proliferazione di cellule mononucleate del sangue periferico che esprimono recettori per il GnRH e che rilasciano citochine proinfiammatorie (i.e. INF gamma)⁽¹⁵⁾.

In relazione alla riuscita della PMA, una recente analisi di numerosi *transfer* embrionali presenti nei registri danesi di malattia ha dimostrato che non vi è una significativa differenza nell'*outcome* del *transfer* in donne con SM rispetto a donne sane. Nelle donne con SM la percentuale di feti nati vivi dopo *transfer* embrionale è il 22%, mentre la percentuale di gravidanze confermate biochimicamente (*alias* positività delle B-HCG) è il 34%; questo indica che circa il 10% delle gravidanze esita in aborto. L'aborto, so-

prattutto, se la gravidanza si interrompe in fase molto precoce, aumenta il rischio di riattivazione clinico-radiologica di malattia in donne con SM sia in gravidanze ottenute in modo naturale che dopo PMA^(16,17).

Pertanto, se nel passato, in assenza di linee guida o raccomandazioni, alle donne veniva consigliato da neurologi e ginecologi di sospendere la terapia in corso⁽¹⁸⁾, oggi, per minimizzare il rischio di ricaduta pre impianto o post-aborto, ci si orienta nel proseguire la terapia fino a gravidanza iniziata e, in casi selezionati, anche durante la gravidanza, tenuto anche conto delle recenti modifiche alla scheda tecnica dei farmaci iniettabili, che non ne controindica più l'uso in gravidanza. Studi *ad hoc* sono tuttavia necessari per verificare l'efficacia di questo approccio.

Altro tema dibattuto è se l'uso di steroidi a basso dosaggio nei mesi precedenti all'impianto sia vantaggioso, tuttavia la loro efficacia protettiva sulle ricadute di malattia degli steroidi non è mai stata esplorata; il loro uso in donne con SM, secondo quanto è emerso dall'analisi dei dati dei registri danesi, sembra, invece, associato ad significativo miglioramento delle percentuali di riuscita del *transfer*, ma non del numero di feti nati vivi⁽¹⁹⁾.

Farmaci per la Sclerosi multipla e fertilità

Per la terapia della SM ci si avvale di farmaci immunomodulanti o immunosoppressivi con meccanismi d'azione molto diversi tra loro.

Alcuni farmaci *disease modifying* usati nel passato, quali ciclofosfamide e mitoxantrone, per il loro effetto citotossico non selettivo su cellule ad elevato tasso di replicazione, potevano ridurre la fertilità maschile e femminile^(20, 21), mentre la maggioranza dei farmaci attualmente in uso non sembra avere effetti significativi, come emerso da studi vi-

tro e nel modello animale.

La Cladribina, in quanto analogo del nucleotide adenosina, possiede la capacità di intercalarsi nel DNA e di inibire la replicazione cellulare e la riparazione del DNA, inducendo la morte cellulare.

Gli studi su modello animale hanno mostrato che, sebbene la Cladribina non riduca la fertilità nel topo maschio, può ridurre il peso testicolare e determinare una dismotilità spermatica transitoria.

Viceversa, gli analoghi della Sfingosina 1-fosfato, secondo alcuni studi preliminari in modelli animali, potrebbero avere una azione protettiva sull'apoptosi follicolare spontanea, ritardando l'invecchiamento ovarico⁽²²⁻²⁴⁾.

Un unico studio ha recentemente esplorato nell'uomo l'effetto di Ocrelizumab e Natalizumab su parametri spermatici dopo 12 mesi di terapia e ha confermato la sicurezza di questo farmaci relativamente alla capacità riproduttiva maschile⁽²⁵⁾.

Conclusioni

Il dibattito sul tema della fertilità nella SM è ancora aperto. Sebbene si ritenga che alla malattia non si associ una riduzione della fertilità secondaria a meccanismi immunologici specifici, come per altre malattie disimmuni sistemiche, tuttavia vi sono aspetti più complessi, quale il ruolo dei farmaci e del *sequencing* terapeutico sulla fertilità, che rimangono ancora ampiamente inesplorati da studi sull'uomo. In un contesto di mancanza di dati robusti a supporto della gestione clinica, assume una importanza sostanziale lo sviluppo di linee guida o raccomandazioni che orientino i clinici neurologi e ginecologi e favoriscano un approccio standardizzato al counselling di coppia e alla gestione dei farmaci soprattutto quando si rende necessario ricorrere a tecniche di PMA.

Bibliografia

1. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, et al (2019) Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 18:269–285. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5)
2. Roux T, Courtilot C, Debs R, et al (2015) Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J Neurol* 262:957–960. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7663-1>
3. Ferraro D, Simone AM, Adani G, et al (2017) Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: a multicenter study. *Neurol Sci* 38:1453–1459. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2999-1>
4. de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, et al (2020) International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology 2012†. *Human Reproduction* 35:1900–1913. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa090>
5. Krysko KM, Graves JS, Dobson R, et al (2020) Sex effects across the lifespan in women with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 13:175628642093616. <https://doi.org/10.1177/1756286420936166>
6. Thöne J, Kollar S, Noursome D, et al (2015) Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 21:41–47. <https://doi.org/10.1177/1352458514540843>

7. Sepúlveda M, Ros C, Martínez-Lapiscina EH, et al (2016) Pituitary-ovary axis and ovarian reserve in fertile women with multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler* 22:564–568. <https://doi.org/10.1177/1352458515602339>
8. Graves JS, Henry RG, Cree BAC, et al (2018) Ovarian aging is associated with gray matter volume and disability in women with MS. *Neurology* 90:e254–e260. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004843>
9. Safarinejad MR (2008) Evaluation of Endocrine Profile, Hypothalamic-Pituitary-Testis Axis and Semen Quality in Multiple Sclerosis: Hypothalamic-pituitary-testis axis in multiple sclerosis. *Journal of Neuroendocrinology* 20:1368–1375. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01791.x>
10. D'Amico E, Zanghi A, Burgio G, et al (2020) Gonadal Steroids and Sperm Quality in a Cohort of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A Case-Control Study. *Front Neurol* 11:756. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00756>
11. Dastoorpoor M, Zamanian M, Moradzadeh R, et al (2021) Prevalence of sexual dysfunction in men with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 10:10. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01560-x>
12. Farquhar C, Marjoribanks J (2018) Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018:. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010537.pub5>
13. Laplaud D-A, Leray E, Barriere P, et al (2006) Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology* 66:1280–1281. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000208521.10685.a6>
14. Hellwig K, Beste C, Brune N, et al (2008) Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol* 255:592–593. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0607-2>
15. Correa J, Farez MF, Ysraelit MC (2012) Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Annals of Neurology* 72:682–694. <https://doi.org/10.1002/ana.23745>
16. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, et al (2012) Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 83:796–802. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302235>
17. Landi D, Ragonese P, Prosperini L, et al (2018) Abortion induces reactivation of inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89:1272–1278. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318468>
18. Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al (2014) Management of Multiple Sclerosis During Pregnancy and the Reproductive Years: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology* 124:1157–1168. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000541>
19. Jølving LR, Larsen MD, Fedder J, Nørgård BM (2020) Live birth in women with multiple sclerosis receiving assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online* 40:711–718. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.01.013>
20. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, et al (2003) Safety and tolerability of cyclophosphamide 'pulses' in multiple sclerosis: a prospective study in a clinical cohort. *Mult Scler* 9:446–450. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms926oa>
21. Cocco E, Sardu C, Gallo P, et al (2008) Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Mult Scler* 14:1225–1233. <https://doi.org/10.1177/1352458508094882>
22. Li F, Turan V, Lierman S, et al (2014) Sphingosine-1-phosphate prevents chemotherapy-induced human primordial follicle death. *Human Reproduction* 29:107–113. <https://doi.org/10.1093/humrep/det391>
23. Guzel Y, Bildik G, Oktem O (2018) Sphingosine-1-phosphate protects human ovarian follicles from apoptosis in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 222:19–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.01.001>
24. Mumusoglu S, Turan V, Uckan H, et al (2018) The Impact of a Long-Acting Oral Sphingosine-1-Phosphate Analogue on Ovarian Aging in a Rat Model. *Reprod Sci* 25:1330–1335. <https://doi.org/10.1177/1933719117741376>
25. D'Amico E, Zanghi A, Calogero AE, Patti F (2021) Male fertility in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab and ocrelizumab: A prospective case-control study. *Mult Scler* 13524585211009208. <https://doi.org/10.1177/13524585211009208>