

**SCLEROZA MULTIPLĂ ȘI SARCINA****MULTIPLE SCLEROSIS AND PREGNANCY**

conf. univ. dr. **Marius Moga**<sup>1</sup>, dr. **Cosmuță Adina**, drd. **Nicușor Bîgiu**<sup>1</sup>,  
Șef lucrări dr. **Petru Ifteni**<sup>1</sup>, conf. univ. dr. **Victoria Burtea**<sup>1</sup>, conf. univ. dr. **Alina Pascu**<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov

Autor corespondent: **Marius Moga**, email: [moga.og@gmail.com](mailto:moga.og@gmail.com)

**Abstract:**

Multiple sclerosis (MS, SM) is a condition that interferes with the decision of having a child because of the complex associated-morbidity and treatment. This paper identifies and highlights the importance of a reliable evaluation of the relationship MS – pregnancy. We can hereby conclude how the pregnancy influences the evolution of MS and also in which degree the MS influences the evolution of the puerperium. Therefore, to ensure a good management of this complex situation, this article proposes some indications to be taken into account whenever this morbid association occurs.

**Key-words:** *chronic pruritus, oncological patient, malignancy, itch pathophysiology, lymphoma*

**Introducere și obiectivele lucrării**

Scleroza multiplă (MS, SM), numită și scleroză în plăci, scleroză diseminată sau encefalomielită diseminată, este o boală inflamatorie idiopatică, cronică, a sistemului nervos central, în care tecile de mielină ale neuronilor suferă trei trepte de afectare: apariția leziunilor (numite și plăci), inflamația și distrugerea ireversibilă neuronală. În plus, se consideră că SM este o afecțiune imuno-mediată, deteriorarea fiind produsă în parte de faptul că propriul sistem imunitar al pacientului atacă sistemul nervos al acestuia, determinând simptome senzitive, vizuale, motorii, cerebeloase și altele.

Lucrarea de față are ca obiectiv evidențierea, prin cercetarea literaturii de specialitate, a interrelației dintre sarcină și scleroza multiplă. Pentru a putea detalia concret interrelația de studiat, este necesară abordarea duală a problematicii și anume: influența sarcinii asupra SM, dar și influența SM asupra sarcinii.

**Influența sarcinii asupra evoluției sclerozei multiple**

Efectele benefice ale sarcinii asupra sclerozei multiple pot fi explicate prin starea de imunosupresie indusă de unitatea fetoplacentară în timpul sarcinii. Fătul exprimă atât antigene maternelor cât și paternelor, prin urmare, un anumit grad de imunosupresie e necesar pentru ca

acesta să supraviețuiască. Se consideră că această imunosupresie este realizată prin supresia celulelor natural killer (NK) și modularea celulelor CD4+ T helper.

Celulele CD4+ pot fi divizate în două tipuri: tipul 1 (Th-1) și tipul 2 (Th-2). Celulele Th-1 sunt în general proinflamatoare și produc un răspuns citotoxic, în timp ce celulele Th-2 promovează răspunsul umoral (celule B) și inhibă răspunsul celulelor Th-1. Se crede că scleroza multiplă este în primul rând determinată de celule Th-1 cu citokine proinflamatorii asociată cu creșterea permeabilității barierei hematoencefalice, cu un răspuns celular imun. Sarcina este asociată cu răspunsul Th-2 și suprimarea activității celulelor Th-1 ceea ce ne face să ne așteptăm la o diminuare a manifestărilor sclerozei multiple în timpul sarcinii.

Un interes aparte a fost manifestat pentru rolul imunosupresiv al estriolului, un estrogen produs de placentă și detectat în cantități mari în timpul sarcinii. Nivelul de estriol pare a fi în proporție directă cu reducerea frecvenței recidivelor manifestate în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină și a fost realizat deja un studiu pilot al estriolului ca agent terapeutic pentru pacientele cu scleroză multiplă (care nu sunt însărcinate). Acest studiu a arătat o reducere de 80% a activității bolii demonstrată imagistic (RMN) într-o perioadă de 6 luni.[3]

Teste clinice derivate care urmează acestui studiu, au asociat estriolul cu Copaxone.

Din nefericire, profilul imunosupresiv al estrogenului depistat în timpul sarcinii nu pare a se regăsi cu un rol benefic similar la pacientele cu un nivel mai scăzut de estrogen în afara sarcinii (care nu sunt însărcinate). Nivelul de estrogen la pacientele care nu sunt însărcinate apare asociat cu o creștere a sensibilității celulare și un răspuns imunosupresiv mai puțin favorabil, de tip TH-1.[3]

Există un număr mare de alți factori potențial legați de un răspuns imunosupresiv de tip TH-2 din timpul sarcinii, iar acest efect este foarte probabil să fie la fel de benefic și pentru pacienți cu alte boli autoimune precum este pentru cei cu scleroza multiplă. Dintre acești factori, merită menționată forma hormonală a vitaminei D, calcitriol. Nivelul de calcitriol este maxim în timpul primului trimestru de sarcină și scade rapid postpartum reflectând în mod invers proporțional activitatea sclerozei multiple. În afara sarcinii, nivelul scăzut de vitamina D asociat cu expunerea scăzută la soare la latitudini mari a fost asociat cu o incidență sporită a SM. Beneficiul imunosupresiv al vitaminei D a condus la studii pilot privind suplimentarea vitaminei D la pacienții cu SM, deși încă nu pot fi trase concluzii ferme privind eficacitatea acesteia.[3]

Efectul supresiv al alfa-fetoproteinei, o glicoproteina oncofetală, asupra celulelor T a fost descris fără modificări privind numărul total al acestor celule [5]. Un studiu [11] realizat pe șoareci a demonstrat faptul că alfa-fetoproteina inhibă producția de anticorpi specifici MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein), la fel ca și expresia CD11b, MHC clasa II și receptorul CCR5. Alfa-fetoproteina umană recombinată este acum considerată un posibil tratament pentru bolile autoimune datorită modificărilor pe care le induce în profilul citokinelor.[11] Studiile inițiale despre utilizarea alfa-fetoproteinei ca tratament în SM a avut rezultate încurajatoare: este bine tolerată și are capacitatea de a scădea neuroinflamația.[8]

În concluzie, schimbările hormonale și ale citokinelor din timpul sarcinii par a fi legate de o stare imună de tip TH-2, care este benefică pacienților cu boli autoimune inflamatorii, așa cum este SM.

### **Influența sclerozei multiple asupra sarcinii - Concepție**

SM nu pare să aibă nici un efect fiziologic specific asupra fertilității, deși disfuncția sexuală poate avea impact asupra concepției. Studiile au ilustrat prevalența mare a simptomelor de disfuncție sexuală atât la bărbați (în jur de 65%), cât și la femei (în jur de 40%) în rândul pacienților cu SM, comparând cu procentul de doar 10% în rândul celorlalți pacienți.[3] Și alte aspecte particulare trebuie luate însă în considerare, în ceea ce privește calitatea vieții sexuale, precum: depresia, insomniile, spasmele, slăbiciunea, durerea, insomnia.

Un studiu realizat în Finlanda a observat 61 de paciente cu SM care au rămas însărcinate între anii 2003-2005 și s-a constatat faptul că, față de populația generală, pacientele cu SM au avut o mai mare necesitate de însemnare artificială (4,9% vs. 0,9%;  $p=0,0009$ ).[2]

SM are o transmitere poligenică și riscul absolut de boală în familie este cuprins între 2% și 4% [1]. Riscul crescut de boală la rudele pacienților cu SM nu trebuie să fie un motiv de descurajare a fertilității. Studiile epidemiologice au sugerat faptul că SM este o boală influențată genetic, cu toate că aceasta influența este destul de mică și încă controversată [5].

Susceptibilitatea la scleroza multiplă este legată de interacțiunea complexă dintre genele individuale și mediul extern. Riscul de transmitere este mic, dar poate fi un motiv de preocupare. Consilierea pentru familiile cu SM s-a extins. În ansamblu, părinții pot fi asigurați că riscul ca copii să dezvolte SM este în jur de 4% dacă unul dintre părinți suferă de această boală. Procentul crește însă la 30% dacă ambii părinți sunt afectați.[3]

### **Decizia de sarcină**

O sarcină neplanificată la o pacientă cu SM aflată în tratament, aduce cu sine toate riscurile medicamentelor pe care gravida le utilizează.

În cadrul testelor pe animale, s-a arătat că medicamentele precum  $\beta$ -interferonul determină un nivel mai ridicat de avort spontan, de aceea este indicată oprirea acestora cât mai repede. Confirmarea a venit studiind un grup de 40 femei care au primit  $\beta$ -interferon în timpul sarcinii, rezultând o rată de avort ușor mai crescută decât normalul. Se recomandă ca orice femeie care este în tratament cu aceste

medicamente (Avonex, Betaferon, Rebif, Copaxone sau Tysabri) să oprească administrarea acestuia cu trei luni înainte de momentul concepției. De asemenea, bărbații aflați în tratament cu aceste medicament ar trebui să ceară sfatul neurologului înainte concepției.

S-a realizat un studiu pe 3361 paciente, s-au raportat 69 paciente gravide, dintre care 41 erau paciente care primeau (sau care au oprit în mai puțin de 2 săptămâni dinaintea concepției) IFN  $\beta$ -1a (grupul cu expunere în utero), 22 erau paciente care au întrerupt tratamentul cu IFN  $\beta$ -1a cu mai mult de 2 săptămâni înainte momentului concepției (grupul cu expunere anterioară), iar 6 paciente au primit placebo. Din grupul pacientelor cu expunere în utero, au rezultat 20 feți născuți sănătoși la termen, un făt născut sănătos prematur, un făt născut mort, unul cu anomalie congenitală (hidrocefalie), la 9 paciente s-a indus avort, iar 8 au avortat spontan. O pacientă a abandonat studiul. În cadrul grupului pacientelor cu expunere anterioară (22 paciente), au rezultat 20 feți născuți sănătoși la termen, un făt născut sănătos prematur și un făt cu paralizie Erb. În concluzie, majoritatea gravidelor (21/31) care au dus sarcina la termen au născut copii sănătoși. Rata avortului spontan a fost mare, dar nu semnificativă, comparativ cu a populației în general. Totuși, pacientelor li se indică să oprească tratamentul cu interferon- $\beta$  înainte de a rămâne însărcinate.[6]

Alte medicamente utilizate pentru simptomele MS, precum carbamazepină sau amitriptilină nu sunt recomandate pe timpul sarcinii. În unele cazuri în care sunt totuși recomandate, este mai indicat ca doza lor să fie scăzută treptat decât să fie oprită brusc.

Este important de menținut nivelul adecvat de vitamina D pe timpul sarcinii și al alăptării, pacientelor fiindu-le recomandate doze de 10 micrograme de vitamina D pe zi, mai ales dacă au factori de risc privind deficiența acestei vitamine.

Corticosteroizii trebuie limitați mai ales în timpul primelor 3 luni de sarcină, când fătul se dezvoltă rapid. Cu toate acestea, când au loc recidive grave, neurologul poate decide ca beneficiul administrării acestor medicamente e mai important decât potențialele riscuri.

Un studiu realizat în sudul Ungariei pe 65 de gravide cu SM între anii 1998-2012 a

concluzionat faptul că există o rată mai mare de avort (18,46%) în primul trimestru și de moarte intrauterină (7,69%) în cel de-al treilea trimestru la pacientele cu SM față de populația generală ( $p < 0.001$  și  $p = 0.035$ ).[9]

### Nașterea

În conformitate cu Norwegian Medical Birth Registry, între anii 1967 și 2002 au fost înregistrate 649 de nașteri la femei cu SM față de 2 milioane de nașteri la restul populației. O rată mai mare a nașterilor, incluzând operația cezariană și nașterile instrumentale, s-a constatat la grupul cu SM. Lipsa progresiunii travaliului în cea de-a doua parte a travaliului a fost sesizată de două ori mai frecvent la pacientele cu SM. Numărul feților cu întârziere de creștere intrauterină a fost, de asemenea, mai mare. Nu au fost însă diferențe privind scorul Apgar, malformațiile la naștere sau mortalitatea perinatală. Nu sunt dovezi care să arate că pacientele cu SM au un risc mai mare de dezvoltarea incontinenței urinare de efort postpartum, în ciuda travaliului mai lung și a ratei ușor mai crescute a nașterilor instrumentale la aceste parturiente. Un studiu realizat pe 273 de paciente cu SM a concluzionat faptul că modalitatea de naștere pare a nu avea nici o influență asupra frecvenței patologiei urinare.[3]

În general, nu sunt probleme particulare legate de naștere în cazul gravidelor cu scleroză multiplă. Uterul se află sub control neuro-hormonal, astfel încât contracțiile uterine nu sunt influențate sau afectate în mod negativ de patologia sistemului nervos central. O mică parte dintre parturiente pot necesita aplicare de forceps sau vidextractor odată ce fătul a coborât în pelvis însă rata nașterilor instrumentale, chiar dacă este semnificativă, este relativ mică (3,4-7%).[3]

Nu există studii care să arate că anestezia epidurală este contraindicată la pacientele cu SM. Boala cu implicare severă mai sus de T6 poate împiedica abilitatea pacientei de a detecta debutul travaliului, iar travaliul prematur, poate fi, din această cauză, neidentificat. Aceste paciente trebuie să fie avertizate asupra acestui risc sau, în cazuri mai severe, ele pot primi instrucțiuni despre tehnica palpării tonusului uterin.

Studiile au arătat că, în general, gravidele cu SM, sunt supuse mai des operației cezariene

comparativ cu alte paciente. Este însă neclar de ce se întâmplă astfel, acest fapt putând să reflecte o întârziere a nașterii la pacientele cu stare de slăbiciune și oboseală musculară. Oricum, este bine știut faptul că operația cezariană nu are nici un impact asupra cursului SM. Nu există nici o evidență care să ateste faptul că alegerea căii înalte de naștere cauzează recidive sau progresia SM. În plus, trebuie menționat și faptul că nu sunt dovezi pentru vreun beneficiu al operației cezariene față de nașterea naturală.

### **Nou-născutul**

Un studiu realizat pe o perioadă de 3 ani la Spitalul Middlesex a raportat o distribuție normală a greutateii și circumferinței capului la copiii născuți din mame cu SM. Nu există absolut nici o evidență care să sugereze faptul ca feții pacientelor cu SM au avut sau au probleme mentale sau fizice. Incidența mai mare a recidivelor în puerperalitate poate avea, totuși, un impact important asupra relației dintre mamă și copil. O mamă cu SM se poate afla temporar în imposibilitatea de a-și îngriji propriul copil, dacă suferă o recidivă gravă. Fatigabilitatea e bine cunoscută, ca fiind una dintre trăsăturile SM, iar în perioada lăuziei, această problemă poate fi mai importantă decât în alte perioade. Această potențială problemă trebuie serios abordată pentru suportul lăuzei.[3]

### **Postpartum**

Nelson a studiat pacienții cu SM, descoperind că rata de recidivă în puerperalitate este independentă de alăptare. 50% dintre pacienții cu MS își alăptau copii de 6,3 luni. Rata de recidivă în grupul celor care alăptau a fost 37,5% în comparație cu 30.5% (nesemnificativ). Alăptatul nu întârzie între timp recidivele. 69% dintre recidive în grupul persoanelor care alăptau, au avut loc înainte de încetarea alimentării la sân a copilului.[4]

Nici un autor nu contestă riscul crescut de recădere după naștere față de perioada sarcinii. Cunoșcând efectele benefice ale sarcinii asupra cursului SM, ne putem explica faptul că, odată ce acestea dispar, crește posibilitatea apariției recăderilor, la aceasta contribuind creșterea rapidă a producției celulelor LT. La femeile cu multiple recăderi înaintea sarcinii, riscul ca aceste episoade să apară în perioada postpartum

e și mai mare [10]. Perioada de spitalizare ușor mai îndelungată la mamele cu SM, nu e neapărat legată de o rată crescută de complicații, ci mai degrabă de atitudinea prudentă a obstetricianului.[11]

### **Metode de reducere și prevenire a recidivelor în perioada perinatală**

S-a sugerat ca administrarea intravenoasă a imunoglobulinei în perioada postpartum are potențialul de a reduce incidența recidivelor postpartum. S-a realizat un studiu în Israel ce a inclus 9 femei cu SM la care, după sarcini anterioare (ce au dus la severe sau multiple recidive în postpartum), s-a administrat imunoglobulină în doza de 0.4g/kg în 5 din 7 zile postpartum. Mai departe, au fost administrate doze în săptămânile 6 și 12. În 6 luni, nici una dintre ele nu a mai avut nici o recădere. În acest caz, nu s-a raportat nici o reacție adversă.

Sunt puține informații în ceea ce privește administrarea intravenoasă de corticosteroizi pe timpul sarcinii. Agenția americană Food and Drug Administration au listat cortizonul, în ceea ce privește sarcina, în categoria D (evidențe pozitive asupra riscului fetal, medicamente ce pot fi folosite doar în cazuri în care nu există altă variantă mai sigură, sau în cazuri în care beneficiul este mai mare decât riscul) și prednisonul în categoria B (studiile pe animale nu au reușit să demonstreze riscul asupra fătului). Nu există date despre doze mari de corticosteroizi în tratamentul SM în timpul gravidității. Studiile pe animale au ilustrat o întârziere a creșterii intrauterine și afectarea sistemului nervos central în caz de administrare a dozelor mari de corticosteroizi în perioada prenatală. La femeile suferind de alte boli dependente de steroizi, au fost raportate supresie adrenală fetală, hipocalcemie, prematuritate și nașterea de feți morți. În bolile necesitând steroizi - precum astm, lupus eritematos sistemic, boala Crohn - poate fi pusă în pericol atât viața mamei, cât și a fătului. În SM, în cazurile în care nu s-a demonstrat pe termen lung că administrarea corticosteroizilor în doze mari ar fi benefică, decizia de a-i folosi este dificil de justificat.[3]

În studiul PRIMs, 40 din 254 de femei înrolate au fost supuse tratamentului cu numeroși agenți imunosupresori (corticosteroizi,

azatioprina, mitoxantron) în primele 6 luni după naștere. În următoarele șase luni, 27 au primit corticosteroizi, 3 azatioprina și 6 interferon  $\beta$ -1-b. Efectul acestui tratament asupra recăderilor nu a fost raportat. Azatioprina nu este contraindicată în sarcină, dar nu ar trebui administrată, iar interferonul nu este aprobat în sarcină.[3]

### Contracepție

Pentru a analiza riscul de SM la pacientele la care se administrează pilulele contraceptive, s-a realizat un studiu în Marea Britanie între anii 1968 și 1996. Acest studiu a inclus paciente la care se administrau contraceptive în momentul începerii studiului, paciente foste consumatoare de pilule și paciente care nu au folosit niciodată astfel de medicamente. Au fost raportate 114 cazuri de SM din 564000 de femei. Incidența nu a fost diferită la femeile care nu au luat niciodată contraceptive față de cele la care se administra în trecut sau în momentul studiului. Nu există nici o dovadă că estrogenii, în dozele conținute în pilulele contraceptive, au un efect advers asupra sclerozei multiple [8]. Un singur studiu a sugerat o rată a debutului SM ușor mai mică la femeile care luau contraceptive, deși această diferență nu era semnificativă din punct de vedere statistic.[3]

### Concluzii

Efectele benefice ale sarcinii asupra sclerozei multiple pot fi explicate prin starea de imunosupresie maternă indusă de unitatea fetoplacentară în timpul sarcinii. Schimbările hormonale și ale cytokinelor din timpul sarcinii par a fi legate de o stare imună de tip TH-2, care este benefică pacienților cu boli autoimune inflamatorii, așa cum este SM.

SM nu pare să aibă nici un efect patologic specific asupra fertilității.

O sarcină neplanificată la o pacientă cu SM aflată în tratament aduce cu sine toate riscurile medicamentelor pe care gravida le utilizează.

În general, nu sunt probleme particulare legate de naștere în cazul gravidelor cu scleroză multiplă.

Nu există absolut nici o evidență care să sugereze faptul ca feții pacientelor cu SM au probleme mentale sau fizice.

Administrarea intravenoasă postpartum a imunoglobulinei are indicația și potențialul de a reduce incidența recidivelor postpartum.

### Bibliografie:

- [1] Ebers G.C. , Sadovnick A. D., Dymant D. A., Yee I. M. - Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings, 2004
- [2] Jalkanen A., Alanen A., Airas L. - Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group - Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland, 2010
- [3] Lee M. and P. O'Brien – J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008
- [4] Lorenzi R., Ford H. L. – Multiple sclerosis and pregnancy, 2002
- [5] Oksenberg JR, Barcellos LF - The complex genetic aetiology of multiple sclerosis
- [6] Sandberg-Wollheim M., Frank D., Goodwin T. M., Giesser B., Lopez-Bresnahan M., Stam-Moraga M., Chang P., Francis G. S. – Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis
- [7] Stahn R., Hans – Ake F., Hartleitner W. - Suppression of human T-cell colony formation during pregnancy
- [8] Thorogood M., Hannaford P. C. - The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis
- [9] Vanya M., Nyari T., Bencsik K., Bartfai G. - Pregnancy and perinatal outcomes among women with multiple sclerosis: a retrospective case-controlled study in South Hungary, 2013
- [10] Vukusic S., Hutchinson M., Hours M., Moreau T., Cortinovic-Tourniaire P., Adeleine P., Confavreux C., The Pregnancy In Multiple Sclerosis Group; Pregnancy In Multiple Sclerosis Group.- Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse, 2004
- [11] Yára Dadalti Fragoso, ANIMES - Multiple Sclerosis and Pregnancy, 2009.