

# Roztroušená skleróza mozkomíšní a menopauza

doc. MUDr. Peter Koliba, CSc.

Gynekologická ambulance – Gynartis, s. r. o., Ostrava – Vřesina

Autor se v článku zabývá vztahem mezi roztroušenou sklerózou mozkomíšní (RSM) a menopauzou. Roztroušená skleróza mozkomíšní je autoimunitní, zánětlivé, neurodegenerativní onemocnění s chronickým průběhem. První klinické projevy onemocnění RSM postihují většinou mladé ženy, které citlivě reagují na hormonální změny v každém životním cyklu. Stárnutí organismu včetně hypotalamo-hypofyzární osy, změny zánětlivé a degenerativní u RSM a možný vliv specifické medikace mohou způsobit dřívější nástup menopauzy proti průměrnému věku u zdravé populace. Autor diskutuje roli změn hladin pohlavních hormonů v menopauze a jejich možný vliv na průběh tohoto závažného autoimunitního degenerativního onemocnění CNS.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza mozkomíšní (RSM), menopauza, hormony, ovariální funkce, předčasná menopauza, hormonální terapie.

## Multiple sclerosis and the menopause

The article is about the relationship between multiple sclerosis (MS) with menopause. MS is an autoimmune, inflammatory, neurodegenerative disease with chronic course. MS affects patients at a younger age. Improvements in treatment due, that more women are in menopause and postmenopause age. Women with MS have menopause earlier than is the average age of menopause in a population. Author discusses the role of changes in levels of sex hormones at menopause and their potential impact on the course of MS.

**Key words:** multiple sclerosis (MS), menopause, hormones, ovarian function, premature menopause, hormonal therapy.

Neurol. praxi 2011; 12(4): 282–285

## Seznam zkratk

CNS – centrální nervový systém

FSH – folikulostimulační hormon

HT – hormonální terapie

LH – luteinizační hormon

MR – magnetická rezonance

PRL – prolaktin

R/R – remitující/relabující

RSM – roztroušená skleróza mozkomíšní

Roztroušená skleróza mozkomíšní je autoimunitní, zánětlivé, neuro-degenerativní onemocnění s chronickým průběhem (Zapletalová, 2009). Vyskytuje se častěji u žen, a to v poměru 2 až 3:1 k mužům. Tento fakt poukazuje na možnou úlohu pohlavních hormonů v etiologii onemocnění a jejich potencionální vliv na jeho klinický průběh. Systém imunitní, nervový a endokrinní jsou těsně propojeny a jejich součinnost a vzájemné vztahy se projevují za fyziologických i patologických okolností. Mění se hladina základních ženských hormonů, především estrogenu, progesteronu, a folikulostimulačního hormonu má vliv na charakter imunitních pochodů, na aktivitu pro a protizánětlivých faktorů, a tím na progresi patologických autoimunitních zánětlivých procesů v CNS. RSM vniká nejčastěji u mladých lidí mezi dvaceti až čtyřiceti lety života. Průběh RSM je zcela individuální – u někoho dochází k lehkým tělesným potížím a u někoho může dojít až těžké invaliditě. U 85 % nemocných probíhá RSM zpočátku jako remitující – relabující

(R/R) (Havrdová, 2007). Střídá se období klinické stabilizace s akutním zhoršením. Relaps-ataka je časově ohraničené období vzplanutí choroby s následnou úpravou (Zapletalová, 2009). Podle současných dat asi 2,5 milionu lidí na celém světě trpí roztroušenou sklerózou. Prevalence roztroušené sklerózy u nás činí více než 130 na 100 tisíc obyvatel. Incidence není známa, ale stejně jako u ostatních autoimunit lehce vzrůstá (Havrdová, 2010). Podle současných dat pocházejících z MS center je výskyt RSM v České republice přes 200/100 000 obyvatel, což znamená, že se v ČR předpokládá až kolem 20 000 pacientů s RSM, i když k tomuto faktu dosud nejsou dostupné literární údaje.

Označení „menopauza“ používáme pro období života ženy, kdy dochází k vyhasínání reprodukční funkce ženy a poklesu produkce ženských pohlavních hormonů – estrogenů (především 17-β estradiolu) a gestagenů (progesteronu). Přesná definice říká, že menopauza je poslední menstruační krvácení, když žena už definitivně přestane menstruat, v praxi to znamená, že po posledním krvácení žena nemenstruuje po dobu 1 roku. V našich podmínkách to bývá nejčastěji mezi 48 až 52 rokem věku. Pro celé toto období kolem menopauzy se používá termín „perimenopauza“. Termín klimakterium (přechod) označuje období, kdy postupně dochází k vyhasínání činnosti vaječníků (Donát, 1995). Klimakterium a menopauza jsou období, kdy postupně dochází fyziologicky

k vyhasínání ovariální funkce a tomu odpovídajícím endokrinním, somatickým a psychologickým změnám. Střední věk menopauzy závisí na mnoha faktorech, ale pokud se vyskytne před 40 rokem života, je menopauza považována za předčasnou.

V menopauze dochází ke změně sekrečního vzorce ovariálních steroidů a následné alteraci zpětnovazebných vztahů mezi ovariem a hypotalamo-hypofyzární jednotkou, a tím k ovlivnění funkce CNS a hypofýzy. Naopak alterovaná senzitivita stárnoucí hypotalamo-hypofyzární jednotky vůči účinkům sexuálních hormonů je určité potencionována a změněna přítomností patologických změn daných autoimunitním zánětlivým procesem a následnými degenerativními změnami, které postihují CNS při RSM. Je tedy možný nejen vztah mezi menopauzou a průběhem onemocnění, ale také RSM může mít vliv na předčasný výskyt menopauzy.

## Imunitní systém a hormonální změny

Systém imunitní, nervový a endokrinní jsou těsně propojeny a jejich součinnost a vzájemné vztahy se projevují za fyziologických i patologických okolností. Mění se hladina ženských hormonů, především estrogenu, progesteronu a gonadotropních hormonů – folikulostimulačního hormonu (FSH), luteinizačního hormonu (LH) a prolaktinu (PRL) mají vliv na charakter imunitních pochodů, na aktivitu pro a proti-

zánětlivých faktorů, a tím na progresi patologických autoimunitních zánětlivých procesů v centrálním nervovém systému (CNS). Je známo, že RSM reaguje různými klinickými projevy na změny v hladinách pohlavních hormonů. Reaktivita tohoto onemocnění na hormonální změny je markantní zejména v graviditě, kdy je prokazatelně pozorovaný protektivní vliv na průběh onemocnění. Rovněž při jiných změnách hormonálních hladin např. při abortu, či menopauze byly pozorovány také změny klinického stavu RSM. Onemocnění se zdá být dokonce citlivé i k malým rozdílům v hladinách pohlavních hormonů při fyziologickém kolísání hladin v rámci menstruačního cyklu.

U řady pacientek bylo pozorováno přechodné zhoršení symptomatiky v období před menstruací. U pacientek, které byly sledovány, k exacerbacím onemocnění docházelo pouze v premenstruační fázi menstruačního cyklu. Příčinou může být náhlý pokles hladin estradiolu a progesteronu před nástupem menstruačního krvácení. Změny v koncentraci hormonů mohou mít vliv na charakter imunitní reakce – dojde k narušení rovnováhy v cytokinovém sekrečním profilu, konkrétně ve směru k Th1 imunitní odpovědi, která je typická pro RSM (Correale, 1998; Cutolo, 1995). Reakce charakteru změny aktivity onemocnění v závislosti na kolísání hladin pohlavních hormonů v rámci menstruačního cyklu byly zaznamenány i u jiných autoimunitních onemocnění, jako jsou např. revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus a autoimunitní tyreoidita apod. Jako průkaz vlivu pohlavních hormonů na RSM byla sledována korelace mezi hladinou pohlavních hormonů a MR obrazem demyelinizačních lézí u roztroušené sklerózy. MR se zdá být ideální metodou monitorování aktivity onemocnění, neboť u pacientů s RSM jsou často známky postupu demyelinizace na MR patrné ještě před jeho klinickými projevy. Byl studován vliv hormonů na počet aktivních lézí, identifikovaných pomocí kontrastní látky gadolinia a magnetické rezonance a simultánně sledována hladina estradiolu a progesteronu během časných folikulárních (1.–3. den cyklu), pozdních folikulárních (14.–16. den cyklu) či luteálních fází (21.–23. den menstruačního cyklu). U pacientek s vysokou hladinou estradiolu a nízkou hladinou progesteronu byl prokázán vyšší počet a aktivita ložisek. Predominantně se léze objevovaly během pozdní folikulární fáze menstruačního cyklu.

### RSM hormonální změny

Doposud se poměrně málo studií věnovalo sledování hodnoty plazmatických hladin hormo-

nů u pacientek s RSM. Grinstead, et al. sledoval hladiny pohlavních hormonů u 14 premenopauzálních a 14 kontrolních pacientek. Skupina pacientek s roztroušenou sklerózou měla oproti kontrolní skupině signifikantně vyšší plazmatickou koncentraci prolaktinu, LH, FSH, celkového a volného testosteronu. Vliv RSM na neuroendokrinní osu studovali Wei, et al. ve své studii u 26 pacientek s RSM ve věkovém složení od 25–70 let. Skupina pacientek v premenopauze vykazovala nízké hladiny estradiolu, méně než 100 pmol/l. Ve skupině pacientek v postmenopauze, kterým nebyla podávána HT, byla zjištěna nízká hladina estradiolu odpovídající fyziologickým hladinám v postmenopauze, u 5 pacientek rovněž hladina LH a FSH odpovídala postmenopauze, avšak jedna pacientka měla sníženou hodnotu FSH na 12,7 U/l. Pozzilli, et al. ve své studii sledovali hladiny pohlavních hormonů a jejich korelaci mezi obrazem neurologického poškození na MR obraze. Ženy s RSM vykazovaly nižší hladiny testosteronu, než ženy zdravé. Abnormálně nízké hladinami testosteronu korelovaly s rozsahem obrazu poškození na MR.

Výsledky těchto studií však nelze interpretovat jednoznačně, neboť rozdílné koncentrace hormonů mohou vzniknout sekundárně jako následek degenerativních procesů, které vznikly v rámci onemocnění. Léze způsobené RSM mohou narušit nervové dráhy, které jsou odpovědné za hormonální sekreci.

### RSM a menopauza

Věk menopauzy u žen s RSM je podle mnohých pozorování nižší, než je tomu běžné v populaci. Konkrétně ve skupině pacientek s RSM byl průměrný věk definitivního ukončení menses 37 let (v rozmezí od 29 do 51 let), což je pod průměrem populace.

Izolovat příčinu předčasné menopauzy u žen s RSM je obtížné. Jednak může jít o alteraci hormonální aktivity v rámci postižení odpovědných struktur v CNS degenerativním procesem. Možný je také vliv medikace, neboť pacientky jsou dlouhodobě léčeny imunosupresivy a jsou jim podávány imunomodulační preparáty. Od roku 1960 byly používány preparáty s protizánětlivým efektem. Jako první to byly kortikosteroidy a adrenokortikotropní hormon. Podle postupujících znalostí o etiopatogenezi onemocnění byly do léčby zahrnuty imunosupresivní léky ze skupiny cytostatik – nejdříve od roku 1968 azatioprin. Od počátku 90. let dvacátého století byly poprvé užívány léky modifikující onemocnění (DMD, disease-modifying drugs) (Zapletalová, 2009). V období relapsu

onemocnění jsou ženy léčeny pulzními dávkami kortikoidů (metylprednisolon), při progresi kombinací metylprednisolonu a mitoxantronu v cyklech. Mezi novější terapeutické přípravky patří interferony a glatiramer-acetát, natalizumab a další nové moderní léky. Dávkování léku se mění dle klinického průběhu a mimo to jsou používány i další symptomatické léky, jako jsou antidepresiva, antispastika, analgetika a řada dalších léků podávaných ke zmírnění symptomatiky onemocnění. Většina podávaných preparátů může v rámci vedlejších nežádoucích účinků ovlivňovat hormonální změny, které se klinicky projeví poruchami menstruačního cyklu – oligomenorea či amenoreou.

Otázkou zůstává vliv poklesu hormonů v menopauze na průběh onemocnění. V období menopauzy dochází často ke změně relabujícího – remitujícího průběhu onemocnění na formu sekundárně progresivní a dochází k výraznému zhoršení neurologického postižení (Smith, 1992). Naopak v řadě pozorování předčasněmu nástupu menopauzy neodpovídalo zhoršení neurologického nálezu.

### Hormonální terapie a RSM

Kombinovaná hormonální terapie (HT) estrogen-gestageni, nebo i samotná estrogenová substituce nemá negativní dopad na RSM. Možný je dokonce pozitivní vliv na klinický průběh onemocnění. V retrospektivní dotazníkové studii uvedlo 54 % pacientek subjektivní zhoršení symptomatiky onemocnění, toto zhoršení však nebylo kvantifikováno, 75 % uživatelé HT uvádělo zlepšení symptomatiky po nasazení HT, doposud však nebyla provedena relevantní klinická studie, která by tuto hypotézu potvrdila (Smith, 1992). Dále je nutné upozornit, že pacientky v pokročilých stadiích RSM mohou být v rámci neurologického postižení omezeně mobilní a tato skutečnost v kombinaci s užíváním HT dále zvyšuje riziko výskytu hluboké žilní trombózy. HT by tedy pacientkám s RSM neměla být odepírána, je však třeba mít na paměti zejména zvýšené riziko výskytu trombo-embolických komplikací u imobilních pacientek a v těchto případech vždy individuálně zhodnotit míru rizika.

### Závěr

Věk menopauzy u žen s RSM je podle mnohých pozorování nižší, než je tomu běžné v populaci. V současné době není k dispozici žádná prospektivní klinická studie, která by sledovala vliv menopauzy na průběh onemocnění a validně zhodnotila tento vztah. Prozatím

nebyla provedena ani klinická studie, která by posoudila možný pozitivní terapeutický efekt hormonální terapie na RSM. HT však určitě nemá negativní dopad na průběh RSM. Možný je dokonce mírný pozitivní vliv na klinický průběh onemocnění. HT by tedy pacientkám s RSM mohla zvýšit kvalitu života, je však třeba mít na paměti zejména zvýšené riziko výskytu tromboembolických komplikací u imobilních pacientek a v těchto případech vždy individuálně zhodnotit míru rizika.

## Literatura

1. Correale J, Arias M, Gilmore W. Steroid hormone regulation of cytokine secretion by proteolipid protein-specific CD4 T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J Immunol* 1998; 161: 3365–3374.
2. Cutolo M, Sulli A, Serio B, Accardo S, Masi AT. Estrogens, the immune response and autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 217–226.
3. Donát J. Fyziologické změny v klimakteriu a postmenopauze. *Moderní gynekologie a porodnictví* 1995; 5: 19.
4. Grinsted L, Heltberg A, Hagen C, Djursing H. Serum sex hormone and gonadotropine concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis. *J Internal Medicine* 1989; 226: 241–244.
5. Havrdová E. Nová diagnostická kritéria RS a jejich praktické důsledky. In: *Neurologie 2003* (Eds. Havrdová E, et al.). Praha, Triton 2003: 181–187.
6. Havrdová E, Horáková D. Roztroušená skleróza. *Postgraduální med.* 2004; 4: 6.
7. Havrdová E. Léčba roztroušené sklerózy. *Remedia*, 2007; 17: 61–72.
8. Kim S, Liva SM, Dalal MA, Verity MA, Vaskuhl RR. Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease: implications for multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 52: 1230–1238.
9. Kolár OJ. New treatment and azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet*, 1997; 35: 1033.
10. Koliba P, Zapletalová O, Petzel M. Vliv gravidity na průběh roztroušené mozkomíšní sklerózy, *Čes. a Slov. Neurol. N.* 69/102, 2006; 2: 125–129.
11. Pozzilli C, Falaschi P, Mainero C, Martocchia A, D'Urso R, Proietti A, Frontoni M, Bastianello S, Filippi M. MRI in multiple sclerosis during the menstrual cycle: relationship with sex hormone patterns. *Neurology* 1999; 53: 622–624.
12. Smith R, Studd JW. A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle. *J R Soc Med* 1992; 85: 612–613.
13. Wei T, Stafford L, Lightman L. The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis, *Brain*, 1997; 120: 1067 – 1076.
14. Zapletalová O. Komplexní léčba roztroušené sklerózy mozkomíšní. *Postgraduální med.* 2009; 9: 956.

Článek doručen redakci: 31. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 7. 6. 2011

**doc. MUDr. Peter Koliba, CSc.**  
Gynekologická ambulance –  
Gynartis, s.r.o., Ostrava – Vřesina  
koliba@gynartis.cz

