

Vliv stárnutí na průběh roztroušené sklerózy u žen v klimakteriu a menopauze

MUDr. Olga Zapletalová

Neurologická klinika FN Ostrava a LF OU, Ostrava

Roztroušená skleróza je chronická zánětlivá choroba centrálního nervového systému, která vede k demyelinizaci a neurodegeneraci. U ženského pohlaví je výskyt RS častější (poměr 3 : 1). Jedna z vývojových etap u všech žen během stárnutí je menopauza. Tento fenomén vystavuje zdravé i nemocné ženy mnohým změnám, které bývají doprovázeny zdravotními problémy. Příznaky menopauzy a symptomy u roztroušené sklerózy se často mohou v klinické praxi překrývat. Zdá se, že přítomnost RS neovlivňuje počátek menopauzy u nemocné ženy, ale invalidita během a po menopauze progreduje. Mechanismy, kvůli kterým RS ženy vykazují progresi disability, zahrnují zánět a neurodegeneraci a jsou spojeny s fenomény stárnutí. Při poklesu hladin sexuálních hormonů probíhá reprodukční stárnutí. Důležitý faktor, který také ovlivňuje progresi invalidity, je stárnutí imunitního systému – imunosenescence. Syndrom předčasněho ovariálního selhání nesouvisí s přirozenou menopauzou. Jde o patologický stav s primární nebo sekundární amenoreou před 40. rokem věku. Etiologie tohoto onemocnění není vždy zřejmá, předpokládá se genetická příčina, neurogenní postižení a možné autoimunitní patologie.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, menopauza, disability, reprodukční stárnutí, imunosenescence, syndrom předčasněho ovariálního selhání.

The influence of aging on course multiple sclerosis on climacteric and menopausal women

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory disease of the central nervous system leading to demyelination and neurodegeneration. The disease is clearly more common in women. Being a woman is one of the strongest risk factors for multiple sclerosis. Menopause is one of the evolutionary stages that all women experience through aging and this phenomenon exposes them to massive changes. Both healthy and MS women could have some health problems. In clinical practice, symptoms of MS and menopause can frequently overlap. The presence of MS does not appear to influence age of menopausal onset, but MS disability during and after menopause seems to worsen. Mechanisms through which menopausal MS women experience disability progression include neuroinflammation and neurodegeneration from age associated phenomena. Menopause – related declines in sex hormone levels may contribute to a reproductive senescence. An important factor to age-related MS disability progression is immunosenescence. Premature ovarian failure is defined as hypergonadotropic amenorrhoea, has a diverse etiology and autoimmunity may play a role.

Key words: multiple sclerosis, menopause, disability, reproductive senescence, premature ovarian failure.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je multifaktoriální chronické, zánětlivé, autoimunitní a neurodegenerativní onemocnění, které postihuje více ženy (poměr žen k mužům s RS je 3 : 1). Ženské pohlaví nese významné riziko vzniku RS (Zeyden et al., 2020). RS je nejčastěji diagnostikována u mladých žen, ale ženy žijící s RS stárnou a většina z nich v páté nebo šesté

dekádě prochází klimakteriem a následně menopauzou. Stárnutí organismu včetně hypothalamo-hypofyzární osy, změny zánětlivé a degenerativní mohou způsobit dřívější nástup menopauzy (Koliba, 2011). Sexuální hormony hrají významnou roli v celém životě ženy, změny jsou od puberty včetně těhotenství, puerperia až po klimakterium a menopauzu. Hormony mají významný vliv na vznik a prů-

běh roztroušené sklerózy. Efekt hladiny estrogenu na imunitní procesy, klinický a radiologický aspekt RS je stále zkoumán (Sparaco et Bonavita, 2021). Nutno uvést, že data o vlivu hormonů na průběh RS u žen v období reprodukce, těhotenství a kojení jsou často diskutována a uváděna v literatuře. Proti tomu je méně informací o průběhu RS v době klimakteria a menopauzy (Midaglia et al., 2020). Stárnutí



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Olga Zapletalová, olga.zapletalova@fno.cz
Neurologická klinika FN Ostrava a LF OU
17. listopadu 1 790, 708 00 Ostrava

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(4):319-322
Článek přijat redakcí: 5. 7. 2021
Článek přijat k publikaci: 28. 11. 2021

nemocných (mužů i žen) s RS může být spojeno se změnami průběhu roztroušené sklerózy, ale vznikají i nové potíže, jejichž zařazení není jednoznačné. Pozvolné zhoršování stavu se projevuje v průběhu přibývajících let a zvyrazňuje se všeobecný úbytek energie, snížená motorická výkonnost, menší obratnost, celková slabost, nestabilita, poruchy paměti a jiných kognitivních funkcí, změny nálad, poruchy spánku a další, což nelze jednoznačně přičíst progresi RS. Symptomy RS během menopauzy a stárnutí se často prolínají a překrývají (Bove et al., 2021). V této fázi často dochází ke změnám průběhu RS, mění se relaps/remitentní typ na progresivní charakter se zhoršující se disabilitou (Midaglia et al., 2020).

Hormony a RS

Sexuální hormony, jako je testosteron a progesteron, mají protizánětlivý efekt, zatímco estradiol má bipotenciální vliv. Prozánětlivé působení estradiolu je při nízkých koncentracích, a naopak protizánětlivý vliv je až při vyšší koncentraci (Ngo, Steyn et McCombe, 2014). Jeden z hormonů adenohipofýzy – luteinizační – patří společně s folikulo stimulacím hormonem do skupiny gonadotropních hormonů. Změny sekrečního vzorce ovariálních steroidů alterují zpětnovazebné vztahy mezi ováriem a hypothalamo-hypofyzární jednotkou (HHJ) a následně ovlivňují funkci CNS a hypofýzy. Alterovaná senzitivita stárnoucí HHJ vůči účinkům sexuálních hormonů je naopak potencována a měněna přítomností patologických změn daných imunitním zánětem a následnými degenerativními změnami (Koliba, Zapletalová et Hradílek, 2009). Pokles sexuálních hormonů v menopauze může potencovat reprodukční stárnutí (Bove, 2013). Je nutné zmínit Anti-Müllerian hormon (AMH), který je tvořen ve vaječniku buňkami preantrálních a malých antrálních folikulů do velikosti 4 mm. Jde o atypický hormon, jehož hladiny jsou přímo závislé na počtu a typu folikulů. Absolutní hladiny AMH jsou excellentním biomarkrem ovariální rezervy. Během

cyklu se koncentrace AMH v krvi nemění, ale se stoupajícím věkem ženy postupně klesá až k neměřitelným hodnotám. Ve studii byla srovnávána hladina AMH u žen s RS v reprodukčním věku se zdravými ženami. V širší věkové skupině (22–65 let) se nenašel rozdíl mezi hladinou AMH u zdravých a u žen s RS (Graves et al., 2018). Výsledky se významně lišily a nelze uzavřít, do jaké míry byly ovariální funkce ovlivněny stavem RS (Bove et al., 2021).

Menopauza a RS

Menopauza je jedna z vývojových etap u všech žen během stárnutí a tento fenomén vystavuje zdravé i nemocné ženy mnohým změnám, které bývají doprovázeny zdravotními problémy (Heidari et al., 2019). V páté dekádě dochází k peri-menopauzálnímu poklesu v možnosti reprodukce a k přesunu z relaps/remitentní fáze do progresivního průběhu (Zeydan et al., 2019). Ženský organismus je nastaven na pravidelně se opakující cykly se stoupajícími hladinami pohlavních hormonů. Když se sníží jejich produkce, vylučování hormonů se zpomaluje a hladina klesá. Dříve pravidelný ovariální a menstruační cyklus se stává nestálý a nepravidelný, cyklus se prodlužuje – probíhá klimakterium. Ovariální a menstruační cyklus zanikne při plném deficitu aktivních hormonů. Menopauza zahrnuje množství fyziologických změn, které postihnou ženy s RS v oblasti reprodukční, imunologické a neurologické. Nástup menopauzy se všeobecně dostavuje v páté a šesté dekádě věku ženy. Hladina progesteronu klesá nejdříve, množství estrogenu se snižuje později (Ferrell et al., 2005). Anti-Müllerian hormon (AMH) je klíčový biomarker ovariálního stárnutí. Maximální hodnota je kolem 25 let věku, pozvolna se snižuje a je již v době menopauzy nedetekovatelný (Kelsey et al., 2011). V mnoha zemích světa je průměrný věk žen kolem 80 let. Ovaria ztrácejí svou aktivitu průměrně u padesátiletých žen, takže poslední třetinu života žijí již s deficitní hladinou sexuálních hormonů. Symptomy menopauzy se často spojují s redukcí estrogenů. Kvalita života se snižuje vznikajícími vedlejšími projevy,

jako například atrofie urogenitálních epitelů, což přináší bolest, hyperaktivní močový měchýř s dyskomfortem v oblasti vaginální (Heidari et al., 2019). Několik studií zkoumalo vliv menopauzy z hlediska průběhu RS včetně počtu relapsů (relaps-rate). Získaná data vykazující progresi klinického nálezu jsou neprůkazná, bez přesvědčivých závěrů ve srovnávacích studiích (Bove et al., 2016). Stárnutí imunitního systému postihuje vrozený – innativní i adaptivní imunitní systém, což se projeví v progresi klinického nálezu – disability (Mussela et al., 2018; Bove, 2013). Lze shrnout, že neurologický nálezu v menopauze progreduje.

Závěr

Přirozený průběh menopauzy u žen s RS je často spojen s progresí neurologického nálezu. Projevuje se nejen vliv změny hormonální situace se stárnutím ovárií, ale také celkového stárnutí organismu. Akcelerace stárnutí ovárií, imunitního systému a centrální nervové soustavy, komorbidita a věkové změny reprezentují faktory, které velmi pravděpodobně ovlivňují průběh RS v menopauze. S přibývajícím věkem se symptomy RS během menopauzy prolínají a překrývají a často nelze tyto příznaky s jistotou zařadit. Lze shrnout, že progresi neurologického nálezu v průběhu menopauzy nevzniká jen z důvodu neurodegenerace, autoimunitních procesů a demyelinizace u RS. Během stárnutí všech systémů vznikají další změny, které se podílí na zhoršení celkového neurologického nálezu. Syndrom předčasněho ovariálního selhání nesouvisí s přirozenou menopauzou. Je to patologický stav, jehož etiologie je pravděpodobně multifaktoriální. Mezi nejčastější příčiny se řadí genetické poruchy, iatrogenní vlivy a autoimunitní poškození folikulárního aparátu. Diagnostika a léčba je velmi náročná, spolupráce neurologa s gynekologem a s dalšími specialisty je potřebná při léčbě menopauzálních obtíží a stejně tak při podezření na autoimunitní poruchu folikulárního systému.

LITERATURA

1. Baroncini D, Annovazzi PO, De Rossi N, et al. Impact of natural menopause on multiple sclerosis: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90:1201-1206.
2. Bove R. Autoimmune diseases and reproductive aging. *Clin Immunol*. 2013;149:251-264.

3. Bove R, Okal A, Houtchens M, et al. Effects of menopause in women with multiple sclerosis: An Evidence-Based Review. *Front Neurol*. 2021;12:554375.
4. Bove R, Healy BC, Musallam A, et al. Exploration of changes in disability after menopause in a longitudinal multiple

- sclerosis cohort. *Mult Scler*. 2016;22:935-943.
5. Ferrell RJ, O'Connor KA, Rodriguez G, et al. Monitoring reproductive aging in a 5-year prospective study: aggregate and individual changes in steroid hormones and menstrual cycle lengths with age. *Menopause*. 2005;12:567-577.

INZERCE

6. Gava G, Visconti M, Salvi F, et al. Prevalence and psychological determinants of sexual dysfunction and related distress in women with and without multiple sclerosis. *J Sex Med.* 2019;16:833-842.
7. Graves JS, Henry RG, Cree BAC, et al. Ovarian aging is associated with gray matter volume and disability in women with MS. *Neurology.* 2018;90:e254-260.
8. Grossmann B, Saur S, Rall K, et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care.* 2020;25(1):70-75.
9. Heidari M, Ghodusi M, Rezaei P, et al. Sexual function and factors affecting menopause: a systematic review. *J Menopausal Med.* 2019;25:15-27.
10. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, et al. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS One.* 2011;6:e22024.
11. Koliba P, Zapletalová O, Hradílek P. Roztroušená skleróza u žen a menopauza. *Klimakterická medicína.* 2009;14:19-20.
12. Koliba P. Roztroušená skleróza mozkomíšní a menopauza. *Neurol. praxi.* 2011; 12(4):282-285.
13. Midaglia L, Otero S, Baró F, et al. Menopause and multiple sclerosis: Influence on prognosis and role of disease-modifying drugs and hormonal replacement therapy. *Mult Scler.* 2020. doi: 10.1177/1352458520952022.
14. Musella A, Gentile A, Rizzo FR, et al. Interplay between age and neuroinflammation in multiple sclerosis: effects on motor and cognitive functions. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:238.
15. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35:347-369.
16. Prokopová I, Crha I. Předčasně ovariální selhání. *Prakt Gyn.* 2007;11(4):170-173.
17. Ruano L, Portaccio E, Goretti B. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler.* 2017;23:1258-1267.
18. Sparaco M, Bonavita S. The role of sex hormones in women with multiple sclerosis: From puberty to assisted reproductive techniques. *Front Neuroendocrinol.* 2021;60:100889.
19. Weinstein RS. Glucocorticoid induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North America.* 2012;41:595-611.
20. Ysrraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology.* 2019;156:9-22.
21. Zeydan B, Atkinson EJ, Weis DM, et al. Reproductive history and progressive multiple sclerosis risk in women. *Brain Commun.* 2020; 17(2):185.