

Prof.ssa Maria Teresa Pellecchia

Coordinatrice GDS Neurologia di genere

## **Introduzione**

La medicina di genere è un campo della medicina dedicato allo studio dell'impatto del sesso e del genere (e della loro interazione) su diversi aspetti del processo patologico, come l'epidemiologia, la modulazione del rischio, le manifestazioni cliniche e la risposta terapeutica. L'interesse per questo campo deriva dalle crescenti evidenze che uomini e donne spesso divergono in molti aspetti delle malattie, influenzando la percezione della patologia e il modo in cui i medici affrontano e trattano un paziente. Le differenze non sono solo legate all'effetto degli ormoni sessuali. Nell'ultimo decennio numerosi studi hanno indagato le differenze strutturali e funzionali del cervello maschile rispetto a quello femminile, soprattutto con la risonanza magnetica nucleare, mostrando un dimorfismo sessuale sia in termini strutturali che di connettività a livello cerebrale.

Molte patologie neurologiche colpiscono in maniera differente donne e uomini. Tali differenze non si limitano al tasso di incidenza ma anche alle diverse caratteristiche con cui la patologia si manifesta e progredisce. In aggiunta, anche i fattori di rischio e i fattori protettivi per queste malattie sono diversi tra uomini e donne. Il fenomeno è dovuto sia a differenze genetiche e biochimiche che a differenze nello stile di vita e nei ruoli sociali e culturali che caratterizzano i due sessi. Nonostante l'interesse crescente, anche fortemente sostenuto dalla Legge 3/2018 articolo 3 che promuove lo studio del genere come determinante di salute in Italia, la Neurologia di Genere è ancora poco conosciuta e praticata dai medici e dai professionisti sanitari.

La maggioranza delle ricerche destinate a comprendere la patogenesi e lo sviluppo delle malattie e la sicurezza ed efficacia delle terapie sono state condotte prevalentemente sugli uomini (i farmaci in commercio sono tradizionalmente stati testati su soggetti maschi di 70 kg di peso).

Anche la sperimentazione preclinica era condotta su cavie di sesso maschile.

Le cavie femmine, se usate, erano giovani e non avevano mai avuto una gravidanza.

Nonostante nei due sessi esistono differenze farmacodinamiche e gli effetti avversi da farmaci siano più frequenti e più gravi nella popolazione generale nelle donne, nel disegno

della massima parte degli studi registrativi dei farmaci attualmente utilizzati nelle malattie neurologiche è mancata una stratificazione e una randomizzazione del campione in base al sesso ed è mancata un'analisi delle differenze di farmacocinetica, di efficacia e del profilo degli eventi avversi in base al sesso.

## **Revisione della letteratura e implicazioni cliniche/di ricerca**

Gli studi epidemiologici hanno dimostrato che alcune comuni patologie neurologiche colpiscono

in modo differente i due sessi: la demenza di Alzheimer e la sclerosi multipla risultano avere una frequenza circa doppia nelle donne rispetto agli uomini, mentre la malattia di Parkinson colpisce prevalentemente gli uomini. Differenze di sesso/genere sono indubbiamente rilevanti anche per molte altre frequenti patologie neurologiche (come lo stroke, l'emicrania, l'epilessia), ma in questo documento ci limiteremo a discutere le prime tre patologie.

### ***Malattia di Alzheimer***

Sesso e genere emergono come fattori cruciali che influenzano la manifestazione, la progressione e la risposta ai trattamenti nella demenza di Alzheimer (AD). Tuttavia, queste differenze sono raramente considerate nei trial clinici.

Le differenze che riguardano i fattori di rischio e di conseguenza sono rilevanti per le possibili strategie preventive dell'AD sono:

- **Cardiovascolari:** Le donne anziane mostrano un rischio maggiore di AD legato a fattori cardiovascolari rispetto agli uomini.
- **Genetica:** L'APOE e4 aumenta il rischio di AD, con effetti più marcati nelle donne.
- **Età:** Le donne vivono più a lungo degli uomini, aumentando la prevalenza di AD.
- **Depressione:** Più comune nelle donne, può aumentare il rischio di AD.
- **Educazione:** Livelli educativi bassi, storicamente più comuni nelle donne, sono associati a un rischio maggiore di AD.
- **Fattori specifici femminili:** Cambiamenti ormonali (menopausa, gravidanze) influenzano il rischio di AD.

- **Fattori specifici maschili:** La riduzione del testosterone è collegata a un aumento del rischio di AD.

Per quanto riguarda la diagnosi, le differenze di sesso/genere osservate riguardano:

- **Sintomi cognitivi:** Le donne mostrano un declino più rapido della memoria rispetto agli uomini con AD.
- **Biomarcatori:** Differenze di sesso sono osservate nei livelli di tau e atrofia cerebrale, con progressioni più rapide nelle donne.
- **Implicazioni:** Test diagnostici e biomarcatori potrebbero richiedere aggiustamenti basati sul sesso per migliorare la precisione.

Per quanto riguarda il trattamento e i trial clinici, i problemi individuati riguardano i seguenti aspetti:

- **Farmaci attuali:** Pochi studi hanno analizzato differenze di efficacia e sicurezza tra uomini e donne.
- **Trial clinici:** La maggior parte non considera il sesso come variabile di stratificazione, limitando la comprensione delle differenze di risposta ai trattamenti.
- **Implicazioni:** L'inclusione del sesso nei disegni dei trial potrebbe migliorare la precisione dei risultati e favorire la medicina di precisione. [1]

## ***Malattia di Parkinson***

### *Differenze nel fenotipo motorio*

Le donne si ammalano di MP meno frequentemente degli uomini, ad un'età leggermente più elevata e tendono a sviluppare la malattia con un fenotipo inizialmente più benigno, prevalentemente tremorigeno, attribuito agli effetti degli estrogeni, ma con il progredire della malattia sono più soggette a complicazioni legate al trattamento, come fluttuazioni motorie e non motorie e discinesie. [2]

### *Differenze nei sintomi non motori*

Le differenze di genere si manifestano anche nei sintomi non motori: le donne riportano più frequentemente depressione, ansia, dolore e problemi di sonno, mentre gli uomini

presentano maggiore prevalenza di declino cognitivo e demenza, disturbo comportamentale del sonno REM disturbi del controllo degli impulsi e disfunzione sessuale. Le donne sviluppano più precocemente fluttuazioni non motorie, in particolare caratterizzate da ansia, deflessione dell'umore e sintomi dolorosi.

### **Implicazioni:**

- E' importante diffondere tra i pazienti e tra i sanitari la conoscenza di queste differenze di genere riguardo al fenotipo motorio e non motorio e al rischio di complicanze motorie e non motorie
- La gestione terapeutica può essere modificata/adequata per prevenire la comparsa di sintomi/complicanze gender-related
- E' importante investigare in maniera accurata la presenza di sintomi gender-related per trattarli precocemente in maniera adeguata

### *Differenze nell'imaging e biomarcatori*

Studi di risonanza magnetica hanno dimostrato differenze di genere nel volume e nella connettività strutturale e funzionale di alcune aree cerebrali sia in pazienti drug-naive che trattati farmacologicamente. [3] Alcuni biomarcatori, come l'acido urico, mostrano un ruolo protettivo negli uomini ma non nelle donne. [2]

### **Implicazioni**

E' necessario analizzare le differenze di genere negli studi sui biomarcatori sierici, liquorali o di imaging

### *Effetti di genere nella terapia:*

Nessun trial clinico registrativo ha randomizzato e stratificato il campione tenendo conto del genere e ha presentato i dati di efficacia e tollerabilità/profilo di eventi avversi separatamente nei due sessi.

Le donne hanno un accesso più tardivo alla prima terapia farmacologica per la malattia di Parkinson e un ritardo nello switch terapeutico o nell'aggiunta di un secondo farmaco antiparkinsoniano rispetto agli uomini. Le donne hanno meno probabilità di accedere a

trattamenti chirurgici efficaci come la stimolazione cerebrale profonda (DBS) e ad altre terapie complesse, come le pompe infusionali sottocutanee o intraduodenali. Nei trial clinici sulle terapie complesse le donne sono poco rappresentate e questo può creare preoccupazione per la generalizzabilità dei risultati ottenuti all'intera popolazione.

Le donne mostrano una maggiore biodisponibilità della levodopa dimostrata da studi di farmacocinetica, anche alla prima assunzione assoluta del farmaco ed indipendentemente dal peso corporeo. [4] Questo potrebbe spiegare almeno in parte il maggior rischio di complicazioni (wearing-off, discinesie).

### **Implicazioni:**

- E' necessario assicurare un'adeguata rappresentazione delle donne nei trial clinici sia per terapie della fase stabile che della fase complicata di malattia
- E' necessario informare e sensibilizzare la popolazione generale e i pazienti per consentire un adeguato accesso alle terapie disponibili, indipendentemente dal genere
- Il maggior rischio di complicanze motorie nelle donne parkinsoniane e la maggiore biodisponibilità della levodopa suggeriscono un approccio farmacologico gender-oriented al trattamento con levodopa fin dalle fasi iniziali di malattia.

### ***Sclerosi Multipla***

Il rapporto di prevalenza femmine-maschi (F:M) della sclerosi multipla (SM) è passato da 1:1 negli anni '40 a circa 3:1, principalmente a causa di un aumento dell'incidenza nelle donne. Fattori genetici, epigenetici e ambientali contribuiscono a questa differenza, con un ruolo significativo delle esposizioni ambientali.

### ***Sesso/genere e fattori di rischio***

Un locus di suscettibilità significativo è stato identificato sul cromosoma X, mentre non sono state trovate associazioni sul cromosoma Y. Differenze nella composizione dei cromosomi sessuali influenzano il profilo proinfiammatorio della SM. [5]

L'incidenza della SM è aumentata rapidamente nel secolo scorso, suggerendo un ruolo cruciale dei fattori ambientali. Cambiamenti nello stile di vita, come l'uso di contraccettivi ormonali, il ritardo della prima gravidanza e la riduzione dell'esposizione al sole, possono influenzare il rischio di SM, insieme a differenze nella regolazione del microbioma intestinale.

La predominanza femminile nella SM emerge dopo la pubertà, implicando un ruolo degli ormoni. L'inizio precoce del menarca e l'assenza di gravidanze aumentano il rischio di SM, mentre la menopausa riduce la predominanza femminile e accelera la progressione della disabilità.

## **Implicazioni**

La gestione della SM deve considerare le differenze di sesso, con un approccio personalizzato basato su fattori genetici, epigenetici, ambientali e ormonali.

### *Quadro clinico*

Mentre le donne presentano un rischio più elevato di sviluppare SM e di sperimentare ricadute durante l'intera durata della malattia e a qualsiasi età, gli uomini tendono a manifestare un decorso della malattia più aggressivo. Gli uomini hanno maggiori probabilità di presentare un esordio progressivo, di recuperare meno efficacemente dopo le ricadute iniziali, di accumulare disabilità più rapidamente e di sperimentare una progressione più marcata sulla scala EDSS (Expanded Disability Status Scale) [6]; inoltre, hanno una maggiore probabilità di passare alla forma secondaria progressiva di SM, insieme a una maggiore perdita di volume cerebrale e a un deterioramento cognitivo più grave.

### *Trattamento*

Oltre alle differenze nel rischio e nel decorso della malattia, sono emerse recentemente significative differenze legate al sesso nelle strategie di trattamento. Un'ampia analisi su

4.224 pazienti affetti da sclerosi multipla, provenienti dal Registro Austriaco dei Trattamenti per la Sclerosi Multipla, ha rilevato che le pazienti di sesso femminile hanno sperimentato maggior ritardo nell'inizio delle terapie modificanti la malattia (DMT) e una più lenta escalation del trattamento in relazione all'attività delle ricadute. Inoltre, le donne più giovani erano più inclini a interrompere le DMT di moderata efficacia e, in generale, le donne avevano una maggiore probabilità di sospendere i trattamenti ad alta efficacia, principalmente a causa di considerazioni legate alla pianificazione familiare. [7] Questi risultati suggeriscono che le decisioni terapeutiche non sono guidate esclusivamente da fattori clinici come il tasso di ricadute o la progressione della disabilità, ma sono anche influenzate da questioni specifiche legate al sesso.

## **Implicazioni**

Sesso e genere influenzano profondamente la sclerosi multipla sotto tutti i punti di vista—dal decorso clinico alla strategia di trattamento—pertanto, per ottimizzare la cura di tutte le persone con sclerosi multipla, sono essenziali ulteriori ricerche gender-oriented, un'educazione avanzata all'interno della comunità scientifica e medica, e strategie di gestione personalizzate.

### *Gravidanza*

La gravidanza offre protezione contro le ricadute grazie a cambiamenti ormonali—mediati da estrogeni, progesterone e hCG—che promuovono una maggiore tolleranza immunitaria. Tuttavia, l'immunità pre-gravidanza viene ripristinata nel periodo postpartum, con un rischio sensibile di riattivazione della malattia. [8]

Pertanto, la pianificazione della gravidanza nella SM richiede una strategia personalizzata che inizi al momento della diagnosi e si estenda fino al periodo postpartum. Le donne dovrebbero sottoporsi a consulenza pre-concezionale, basata su una valutazione clinica e di risonanza magnetica dettagliata, per elaborare la migliore strategia terapeutica personalizzata volta a mantenere la stabilità clinica e di risonanza magnetica durante la pianificazione della gravidanza, la gravidanza stessa e il puerperio. Nella gestione della scelta delle DMT, i clinici devono valutare i rischi di teratogenicità, riattivazione della

malattia e rebound—particolarmente con agenti come fingolimod, ozanimod, ponesimod e natalizumab—rispetto ai profili di sicurezza di farmaci iniettabili come interferone- $\beta$  e acetato di glatiramer, che possono essere continuati fino al concepimento e durante la gravidanza, e anticorpi monoclonali anti-CD20. Natalizumab comporta un noto rischio di rebound e riattivazione se interrotto, ma—poiché il trasferimento mediato da FcRn placentare è trascurabile durante il primo trimestre—viene spesso mantenuto durante la gravidanza per preservare il controllo della malattia, con un attento monitoraggio dei cambiamenti ematologici nel neonato. [9] Al contrario, gli anticorpi anti-CD20 (es. ocrelizumab) hanno tradizionalmente richiesto un periodo di washout di 6–12 mesi prima del concepimento, ma dati emergenti dai registri supportano la riduzione di tale intervallo (fino a soli 3 mesi prima dell'ultimo ciclo mestruale) senza aumentare i tassi di aborto spontaneo o anomalie congenite maggiori, poiché il trasferimento placentare di IgG1 diventa significativo solo dopo circa 20 settimane di gestazione. [10] Le terapie iniettabili (interferone- $\beta$ , acetato di glatiramer) rimangono un'opzione per le donne con attività di malattia più lieve e possono essere continuate durante la gravidanza.

Nel periodo postpartum, una pianificazione attenta è essenziale; l'allattamento al seno offre sia protezione immunologica per il neonato sia un effetto modulatore sull'attività della SM postpartum, e dati recenti ne supportano la sicurezza insieme a DMT selezionati. Meta-analisi mostrano che l'allattamento esclusivo riduce il rischio di ricadute nei primi sei mesi postpartum ed è associato a un minor numero di nuove lesioni alla risonanza magnetica. Farmaci iniettabili scarsamente assorbiti (interferone- $\beta$ , acetato di glatiramer; RID < 1 %) e monoclonali basati su IgG (natalizumab, rituximab, ocrelizumab; RID < 1 %) sono compatibili con l'allattamento al seno continuato. [9] Al contrario, piccoli agenti orali (es. cladribina, fumarato di dimetile) mostrano un trasferimento più elevato o profili sconosciuti e sono generalmente evitati fino allo svezzamento.

## **Implicazioni**

- Nel programmare una gravidanza, per le donne con malattia attiva, il passaggio a terapie altamente efficaci e a basso rischio di rebound (es. anticorpi depletanti) può offrire un controllo superiore della malattia minimizzando l'esposizione fetale, mentre quelle con malattia più lieve potrebbero mantenere in sicurezza le terapie iniettabili.

- Nel post-partum una decisione condivisa neurologo-paziente deve essere alla base di una terapia postpartum personalizzata, bilanciando il rischio di ricadute materne, la possibile esposizione del neonato a DMT e i benefici ampi dell'allattamento.
- Un approccio multidisciplinare in questa fase della vita della paziente con SM è fortemente auspicabile.

## **Conclusioni**

La comprensione degli effetti del sesso e del genere sullo stato di salute e di malattia, permette di fornire cure personalizzate e più efficaci.

In Italia, la Legge n. 3/2018 per l'applicazione della Medicina di Genere, il Piano Nazionale per la Medicina di Genere e l'Osservatorio presso l'Istituto Superiore di Sanità, hanno l'obiettivo di indirizzare il Servizio Sanitario Nazionale verso l'equità e l'appropriatezza degli interventi mettendo la persona al centro delle cure.

Le differenze di sesso e genere sono fondamentali per comprendere la variabilità delle patologie neurologiche ed ottimizzare diagnosi, prevenzione e trattamento. È necessario un maggiore impegno per includere le variabili sesso e genere negli studi clinici ed epidemiologici. Approfondire le conoscenze circa le differenze di genere nelle malattie neurologiche è fondamentale per sviluppare approcci diagnostici e terapeutici personalizzati che possano migliorare il benessere e la salute di uomini e donne.

## **Raccomandazioni**

### ***Ricerca e innovazione:***

- Approfondire le conoscenze circa le differenze genere-specifiche nelle patologie neurologiche, riguardanti sia le manifestazioni cliniche che le alterazioni biochimiche e i biomarcatori diagnostici e prognostici.

- Esaminare sesso e genere negli studi epidemiologici e clinici.
- Stratificare i pazienti nei trial clinici in base al sesso.
- Identificare la neurologia di genere come area prioritaria nei bandi di ricerca.
- Promuovere la ricerca biomedica e farmacologica basata sulle differenze di genere.
- *Trasferire i risultati della ricerca nella pratica clinica.*

### ***Percorsi clinici e politiche sanitarie:***

- Garantire prevenzione, diagnosi e cura tenendo conto delle differenze di genere.
- Sviluppare soluzioni che garantiscano un accesso adeguato ai servizi sanitari tenendo conto delle differenze di genere e delle diverse difficoltà di accesso
- Incentivare lo sviluppo di approcci personalizzati (genere-specifici) per il trattamento delle patologie neurologiche.
- Incentivare la stratificazione dei pazienti nei trial clinici in base al sesso.

### ***Formazione e aggiornamento professionale:***

- Garantire formazione adeguata per il personale medico e sanitario sulla neurologia di genere.
- Promuovere la consapevolezza delle differenze di genere e della loro importanza in termini diagnostici, prognostici e terapeutici in ambito neurologico.

### ***Comunicazione e informazione:***

- Promuovere la conoscenza della neurologia di genere tra i pazienti e la popolazione generale.
- Sensibilizzare professionisti e pazienti sull'importanza dell'approccio di genere nella Neurologia.

## Riferimenti bibliografici

- [1] Ferretti MT, Martinkova J, Biskup E, Benke T, Gialdini G, Nedelska Z, Rauen K, Mantua V, Religa D, Hort J, Santucciono Chadha A, Schmidt R. Sex and gender differences in Alzheimer's disease: current challenges and implications for clinical practice: Position paper of the Dementia and Cognitive Disorders Panel of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2020 Jun;27(6):928-943. doi: 10.1111/ene.14174.
- [2] Picillo M, Nicoletti A, Fetoni V, Garavaglia B, Barone P, Pellecchia MT. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *J Neurol*. 2017 Aug;264(8):1583-1607. doi: 10.1007/s00415-016-8384-9.
- [3] Tremblay C, Abbasi N, Zeighami Y, Yau Y, Dadar M, Rahayel S, Dagher A. Sex effects on brain structure in de novo Parkinson's disease: a multimodal neuroimaging study. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):3052-3066. doi: 10.1093/brain/awaa234.
- [4] Conti V, Izzo V, Russillo MC, Picillo M, Amboni M, Scaglione CLM, Nicoletti A, Cani I, Cicero CE, De Bellis E, Charlier B, Giudice V, Somma G, Corbi G, Barone P, Filippelli A, Pellecchia MT. Gender Differences in Levodopa Pharmacokinetics in Levodopa-Naïve Patients With Parkinson's Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022 May 31;9:909936. doi: 10.3389/fmed.2022.909936.
- [5] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019 Sep 27;365(6460):eaav7188. doi: 10.1126/science.aav7188.
- [6] Tomassini V, Pozzilli C. Sex hormones, brain damage and clinical course of Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009; 286:35–9.
- [7] Hegen H, Berek K, Deisenhammer F, Berger T, Enzinger C, Guger M, Kraus J, Walde J, Di Pauli F. Sex impacts treatment decisions in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2024 Jun;271(6):3256-3267.
- [8] Krysko KM, Graves JS, Dobson R, Altintas A, Amato MP, Bernard J, Bonavita S, Bove R, Cavalla P, Clerico M, Corona T, Doshi A, Fragoso Y, Jacobs D, Jokubaitis V, Landi D, Llamasa G, Longbrake EE, Maillart E, Marta M, Midaglia L, Shah S, Tintore M, van der Walt A, Voskuhl R, Wang Y, Zabad RK, Zeydan B, Houtchens M, Hellwig K. Sex effects across the lifespan in women with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 Jul 1;13:1756286420936166.
- [9] Carrozzo G, Pinaridi F, Lugaresi A. Long-term safety evaluation of natalizumab during pregnancy and lactation in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2025 May 7.
- [10] Vukusic S, Bove R, Dobson R, McElrath T, Oreja-Guevara C, Pietrasanta C, Lin CJ, Ferreira G, Craveiro L, Zecevic D, Pasquarelli N, Hellwig K. Pregnancy and Infant Outcomes in Women With Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2025 Jan;12(1):e200349.