

Hormonas sexuales y características ginecológicas y obstétricas de pacientes con esclerosis múltiple en remisión y en recaída

Dulce A. Espinoza-López,¹  María R. Huerta-Franco,²  Fernando Zermeño-Pöhls,¹ 
Ángeles Fernández-Aguilar³ y Juan M. Márquez-Romero^{4*} 

¹Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Neurología Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México; ²Departamento de Ciencias Aplicadas al Trabajo, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato; ³Laboratorio de Hormonas, Instituto Nacional de Neurología Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México; ⁴Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona No. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada, Aguascalientes, Aguascalientes. México

Resumen

Antecedentes: Diversos estudios muestran evidencia de la relación entre los niveles de hormonas sexuales y la esclerosis múltiple. **Objetivo:** Describir los niveles séricos de hormonas sexuales y las características gineco-obstétricas de mujeres con esclerosis múltiple en remisión y en recaída. **Material y métodos:** Estudio transversal. Se analizaron evaluaciones ginecológicas, obstétricas y clínicas, y mediciones de laboratorio. Las determinaciones séricas incluyeron 17β -estradiol, progesterona, hormona luteinizante, hormona estimulante del folículo, testosterona y dehidroepiandrosterona. **Resultados:** Se estudiaron 89 pacientes, con una edad media de 35.33 ± 9.5 años y una edad media de menarca de 12.7 ± 1.7 años. El 65.2% reportaron ciclos menstruales regulares y el 25.9% irregulares; 11 pacientes eran posmenopáusicas. Veintiséis pacientes experimentaron uno o más abortos, 37 fueron nuligrávidas, y en quienes reportaron embarazos la mediana fue de dos. Treinta y seis pacientes fueron evaluadas durante una recaída; de estas, 22 tenían ciclos menstruales regulares y el 59.1% de las recaídas ocurrieron durante la fase folicular. No hubo diferencias en los niveles séricos de hormonas sexuales cuando se compararon entre grupos con y sin recaída. **Conclusiones:** Existe una alta frecuencia de ciclos menstruales irregulares y abortos en esta muestra de mujeres con esclerosis múltiple. En las pacientes con ciclos menstruales regulares, las recaídas ocurrieron con mayor frecuencia durante la fase folicular.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis múltiple. Hormonas sexuales. Ciclo menstrual. Historia reproductiva. Fase folicular.

Sex hormones, obstetric and gynecologic characteristics of multiple sclerosis women with and without relapse

Abstract

Background: Several studies show evidence of the relationship between sex hormone levels and multiple sclerosis. **Objective:** To describe serum sex hormone levels and gynecological and obstetric characteristics of women with multiple sclerosis in remission and relapse. **Material and methods:** This was a cross-sectional study. Gynecological, obstetric, clinical and laboratory measurements were analyzed. Serum determinations included 17β -estradiol, progesterone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and dehydroepiandrosterone. **Results:** Eighty-nine patients were studied, with a mean age of 35.33 ± 9.5 years, and a mean age of 12.7 ± 1.7 menarche. 65.2% reported regular menstrual cycles, 25.9% reported irregular menstrual cycles, and 11 postmenopausal patients. Twenty-six patients experienced one or more miscarriages, 37 patients were nulligravida, and in those who reported pregnancies, the median was two. Thirty-six patients were

*Correspondencia:

Juan M. Márquez-Romero
E-mail: scint1st@gmail.com

Fecha de recepción: 15-01-2025

Fecha de aceptación: 10-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25000967

Gac Med Mex. 2025;161:289-295

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

evaluated during a relapse; 22 of these patients had regular menstrual cycles, and 59.1% of relapses occurred during the follicular phase. There was no difference in serum sex hormone levels when compared between relapsed and non-relapsed groups. Conclusions: There is a high frequency of irregular menstrual cycles and abortions in this sample of women with multiple sclerosis. In patients with regular menstrual cycles, relapses occurred most frequently during the follicular phase.

KEYWORDS: Multiple sclerosis. Sex hormones. Menstrual cycle. Reproductive history. Follicular phase.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) tiene una clara relación con el sexo. El riesgo de desarrollar EM es mayor en las mujeres que en los hombres, es excepcionalmente alto durante la pubertad y disminuye tras la menopausia.¹ La evidencia muestra que hasta el 80% de las personas afectadas por trastornos autoinmunes son mujeres en edad reproductiva,² que también sufren cambios en la gravedad de los síntomas y en el avance de la enfermedad durante el embarazo.³ Igualmente se ha demostrado que el ciclo menstrual, la menopausia y la administración farmacológica de hormonas sexuales afectan a la EM.⁴ A pesar de los hechos citados, los niveles séricos de hormonas sexuales en las pacientes con EM están escasamente reportados.⁵ En este sentido, el presente estudio tuvo como objetivo describir las características ginecológicas y obstétricas, incluidos los niveles séricos de hormonas sexuales, en mujeres con EM, y comparar los niveles séricos de hormonas sexuales presentes en pacientes evaluadas durante una recaída con los de pacientes sin recaída.

Material y métodos

Diseño del estudio y selección de participantes

Estudio transversal que incluyó pacientes de la clínica ambulatoria de EM de un centro neurológico de atención terciaria. La muestra consistió en pacientes consecutivas atendidas en la clínica durante 12 meses.

Los criterios de inclusión fueron tener una edad mayor de 18 años, diagnóstico de EM que cumple con los criterios de McDonald de 2010,⁶ tratamiento intravenoso (ya sea terapia modificadora de la enfermedad en pacientes estables o metilprednisolona en pacientes con recaída)⁴ y formulario de consentimiento informado firmado.

Los criterios de exclusión fueron uso actual de anticonceptivos hormonales por cualquier método,

diagnóstico de trastornos endocrinos (incluyendo diabetes mellitus, hipo- o hipertiroidismo y síndrome de Cushing), administración durante los 3 meses anteriores de esteroides por cualquier vía, o síntomas neuropsiquiátricos graves evidenciados por puntuaciones ≥ 4 en la EDSS (*Expanded Disability Status Scale*).

Datos clínicos

Los datos registrados incluyeron variables demográficas y antropométricas, tipo de EM, EDSS basal y cambio en la EDSS para las pacientes evaluadas durante una recaída. La historia ginecológica y obstétrica incluyó la edad de la menarquia, las fechas de los dos últimos ciclos menstruales, el historial de infertilidad y, en presencia de esta, el número de embarazos, partos y pérdidas de embarazos o abortos espontáneos.

Se consideró un ciclo menstrual normal cuando la duración media informada de los ciclos anteriores era de 21 a 35 días. El número de días desde el primer día de la última menstruación hasta el día de la evaluación se utilizó para determinar las fases del ciclo menstrual: 1) folicular (primera mitad del ciclo) y 2) lútea (segunda mitad del ciclo).

Datos de laboratorio

Tras la inserción de la cánula intravenosa, pero antes de la conexión de la línea, se extrajo una muestra de sangre venosa de 5 mL. La sangre se centrifugó a 2400 r.p.m durante 10 minutos y se almacenó el plasma a -70°C . Una vez finalizado el período de reclutamiento, se procesaron las muestras almacenadas para determinación de 17β -estradiol (E2), progesterona (P4), hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), testosterona (T) y dehidroepiandrosterona (DHEA). Las mediciones séricas de E2, P4, T y DHEA se realizaron empleando kits comerciales de radioinmunoensayo en fase sólida (Diagnostic Products, Los Angeles, CA, USA). El coeficiente de variación intraensayo fue $\leq 7\%$. Se utilizó un sistema comercial de doble anticuerpo (Diagnostic

Systems Laboratory, Inc., Webster, TX, USA) para las determinaciones séricas de LH y FSH. Todas las mediciones se procesaron dos veces y el análisis utilizó la media.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para probar la normalidad. En consecuencia, los datos se expresan como media y desviación estándar o como mediana y rango. Las diferencias entre grupos se calcularon mediante la prueba t de muestras independientes, ANOVA unidireccional o prueba U de Mann-Whitney. Se estableció la significación en 0.05. Todos los análisis estadísticos se realizaron en STATISTICA (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

Resultados

Un total de 93 pacientes requirieron tratamiento intravenoso en la clínica ambulatoria durante el período de reclutamiento de 12 meses. Tres pacientes informaron el uso de anticonceptivos orales y una dijo haber recibido metilprednisolona intravenosa en los 3 meses anteriores. En este sentido, el presente informe incluye datos de 89 pacientes. La media de edad fue de 35.3 ± 9.5 años y la media del índice de masa corporal fue de 24.0 ± 3.7 . La EM remitente-recurrente estuvo presente en 82 (92.1%) pacientes, la EM secundaria progresiva en 6 (6.7%), y 1 (1.1%) paciente fue diagnosticada de EM primaria progresiva. Al diagnóstico, la media de edad fue de 28.7 ± 8.3 años. En el momento de la inclusión, la mediana de tiempo desde el diagnóstico de EM fue de 5 años (rango: 0-29) y la mediana de la EDSS fue de 2.5 (rango: 0-7.5). Todas las pacientes estaban en tratamiento con terapia modificadora de la enfermedad; 36 (40.4%) fueron incluidas en el estudio durante una recaída. Entre aquellas que experimentaron una recaída, el aumento mediano en la EDSS fue de 1.0 (rango: 0-5.0).

La media de la edad de la menarquia fue de 12.7 ± 1.7 años. Del total de las pacientes, 58 (65.2%) tenían ciclos menstruales normales (duración media: 30.4 ± 3.0 días), 20 (22.5%) los tenían irregulares (duración media: 53.9 ± 55.4 días) y 11 (12.4%) eran posmenopáusicas. Con respecto a la historia obstétrica, 13 (14.6%) pacientes eran núbiles, 53 (59.6%) reportaron al menos un embarazo, el número medio de embarazos fue de dos, 52 pacientes informaron de al menos un parto (17 pacientes, uno; 19 pacientes,

dos; 12 pacientes, tres, 1 paciente, cuatro; 3 pacientes, cinco), 26 (29.2%) informaron al menos una pérdida de embarazo (19 pacientes, una; 3 pacientes, dos; 3 pacientes, tres; 1 paciente, cuatro). Una paciente informó de antecedentes de infertilidad, pero finalmente quedó embarazada sin tratamiento de ningún tipo.

En la tabla 1 se comparan las variables registradas entre grupos según la duración del ciclo menstrual.

Los valores medianos (rango) para los niveles séricos de hormonas sexuales medidos fueron $66.8 \mu\text{g/dl}$ (263.8) para DHEA, 23.9 pg/ml (402.0) para E2, 0.3 ng/ml (0.7) para T, 1.1 ng/ml (15.1) para P4, 5.4 mUI/ml (73.3) para LH y 6.0 mUI/ml (168.7) para FSH.

En la tabla 2 se comparan los niveles séricos de las hormonas sexuales medidas durante una recaída con los de las pacientes sin recaída. No hubo diferencias en los niveles séricos hormonales cuando se hizo una comparativa de todas las participantes, mujeres no menopáusicas o mujeres con ciclo menstrual normal. Los niveles séricos de DHEA fueron mucho más altos en las pacientes con un ciclo menstrual irregular cuyos niveles hormonales se midieron sin estar en recaída.

Un total de 24 de las 58 pacientes con un ciclo menstrual normal fueron evaluadas durante una recaída. La mediana de días desde el inicio del ciclo menstrual hasta la recaída fue de 8.5 (31), sobreviniendo 15 (62.5%) recaídas durante la fase folicular. La figura 1 muestra la distribución de las recaídas durante el ciclo menstrual.

Discusión

Como ocurre con la mayoría de los trastornos autoinmunes, la EM afecta de forma desproporcionada a las mujeres en edad fértil. La fisiopatología tras este hecho es objeto de una investigación especializada en la actualidad;⁷ la relación de la EM con la fertilidad y las condiciones ginecológicas y obstétricas está menos descrita en la literatura.

En este estudio de 89 mujeres con EM encontramos ciclos menstruales irregulares en el 25.6% de las 87 mujeres no menopáusicas, lo cual coincide con las cifras descritas anteriormente. Por ejemplo, en un estudio de 181 mujeres con EM, los autores hallaron un 21% con ciclos menstruales irregulares, es decir, un índice superior a la prevalencia en la población general (14.3%).⁸ Aunque se citan varios factores de riesgo que podrían explicar este mayor número de ciclos menstruales irregulares, el estrés percibido

Tabla 1. Comparación de las pacientes según la duración de su ciclo menstrual

	Ciclo menstrual normal (n = 58)	Ciclo menstrual irregular (n = 20)	Menopausia (n = 11)	p
Edad, años	35.5 ± 6.8	35.8 ± 9.6	51.5 ± 8.1	< 0.01*
Edad al diagnóstico de EM, años	27.2 ± 6.5	27.9 ± 9.1	27.8 ± 8.7	0.87*
Duración de la EM, años	5.4 ± 4.6	7.9 ± 6.3	23.7 ± 8.6	< 0.01*
EM remitente-recurrente, n (%)	56 (96.6)	16 (80.0)	10 (90.9)	0.14†
EM secundaria progresiva, n (%)	2 (3.4)	3 (15.0)	1 (5.0)	
EM primaria progresiva, n (%)	0	1 (100)	0	
EDSS, mediana (rango)	2.0 (7.5)	2.8 (7.0)	3.3 (5.5)	0.27‡
Recaída, n (%)	24 (41.4)	7 (35.4)	5 (45.5)	0.83‡
Edad en la menarquía, años	12.8 ± 1.7	13.0 ± 1.9	12.3 ± 1.3	0.62*
Índice de masa corporal	23.7 ± 3.8	23.6 ± 3.2	26.5 ± 3.7	0.09*
Duración del ciclo menstrual, días	30.4 ± 3.0	53.9 ± 55.4	-	< 0.01§
Embarazos, mediana (rango)	0 (9)	2 (4)	3 (7)	0.02‡
Partos, mediana (rango)	0 (5)	1.5 (3)	2 (5)	0.02‡
Abortos, mediana (rango)	0 (4)	0 (1)	0 (3)	0.47‡

EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; EM: esclerosis múltiple.
Todos los valores se expresan como media ± desviación estándar, a menos que se especifique lo contrario.
*Prueba ANOVA de una vía.
†Prueba exacta de Fisher.
‡Prueba U de Mann-Whitney.
§Prueba t para muestras independientes.

Tabla 2. Valores séricos de hormonas sexuales en las pacientes según el estado de recaída

Todos	Con recaída	Sin recaída	p*	Normal	Sin recaída	p*
				Con recaída		
DHEA (µg/dl)	64.4 (231.4)	77.7 (255.2)	0.08	71.9 (231.4)	66.6 (254.2)	0.36
E2 (pg/ml)	28.8 (230.0)	19.4 (402.0)	0.29	37.7 (230.0)	28.2 (402.0)	0.20
T (ng/dl)	30 (60)	0.3 (0.7)	0.21	0.3 (0.6)	30 (0.70)	0.46
P4 (ng/ml)	0.9 (15.1)	1.2 (13.6)	0.58	1.0 (15.1)	1.2 (10.2)	0.73
LH (mUI/ml)	6.2 (40.9)	4.7 (72.9)	1.00	4.8 (34.4)	4.5 (18.6)	0.53
FSH (mUI/ml)	6.3 (126.4)	5.5 (167.6)	0.98	5.8 (17.2)	5.2 (84.4)	0.44
No menopáusicas				Irregular		
DHEA (µg/dl)	66.3 (231.4)	87.1 (255.2)	0.06	52.9 (88.3)	111.5 (253.4)	0.04
E2 (pg/ml)	36.6 (230.0)	25.6 (402.2)	0.27	18.8 (119.0)	23.0 (134.0)	0.84
T (ng/dl)	30 (60)	70 (70)	0.20	30 (40)	40 (70)	0.22
P4 (ng/ml)	1.0 (15.1)	1.2 (13.6)	0.55	1.0 (4.5)	1.2 (13.6)	0.66
LH (mUI/ml)	5.4 (34.4)	4.5 (72.9)	0.91	7.1 (17.8)	4.8 (10.3)	0.55
FSH (mUI/ml)	6.0 (17.7)	5.3 (167.6)	0.89	6.0 (13.2)	5.4 (167.6)	0.41

Todos los valores expresan mediana (rango). Todos los resultados la prueba U de Mann-Whitney.
DHEA: dehidroepiandrosterona; E2: 17β-estradiol; FSH: hormona estimulante del folículo; LH: hormona luteinizante; P4: progesterona; T: testosterona.
Todos los valores se expresan como mediana (rango).
*Prueba U de Mann-Whitney.

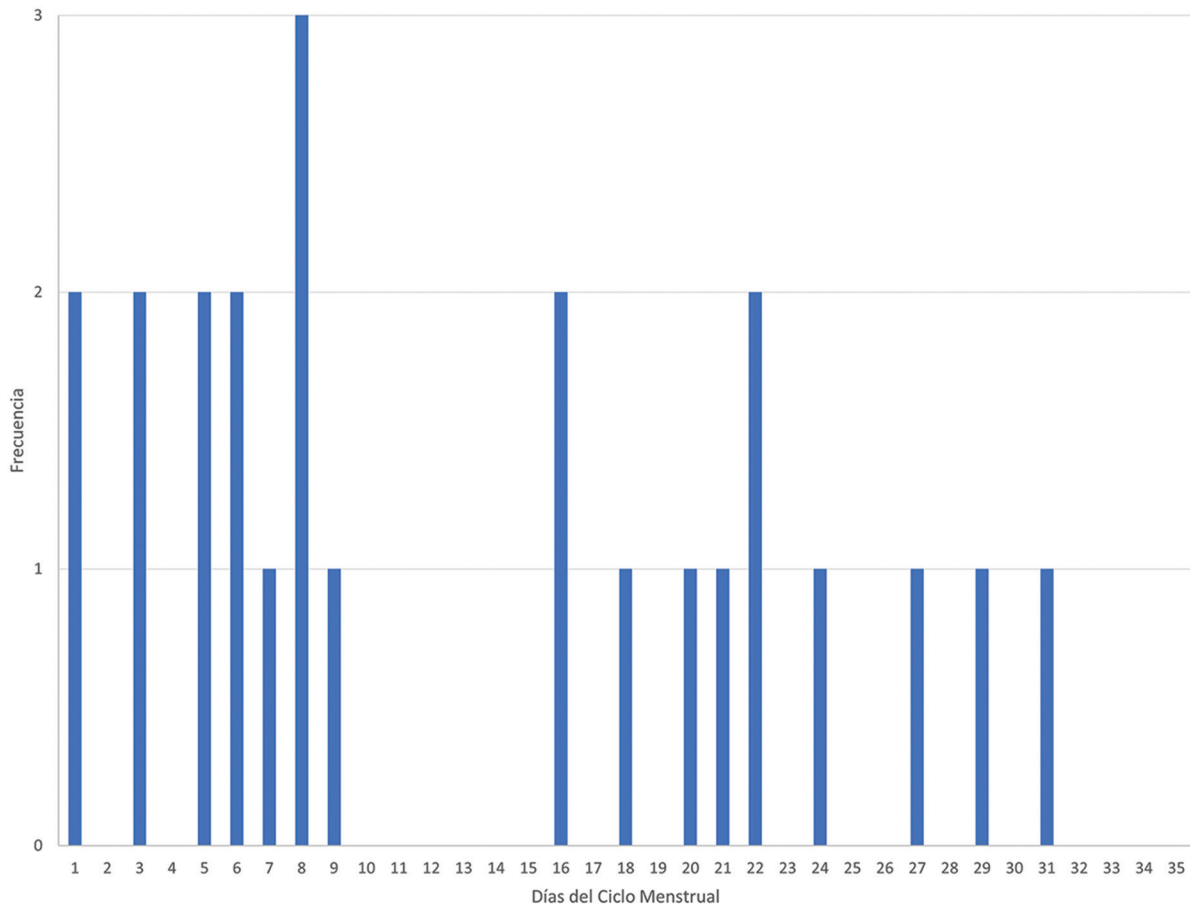


Figura 1. Frecuencia de recaídas en las pacientes con ciclos menstruales regulares.

(odds ratio [OR]: 1.46; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.11-1.92) y el estado de ánimo depresivo (OR: 2.07; IC 95%: 1.18-3.63) parecen ser los más importantes. Estos dos factores de riesgo también son altamente prevalentes en pacientes con EM. En un estudio de 110 mujeres con EM, el 46.3% reportaron niveles altos a muy altos de estrés medidos por la Escala de Estrés Percibido, el 60.9% tenían puntuaciones altas en el Perfil de Estados de Ánimo y el 37.8% informaron estrés alto y bajo estado de ánimo.⁹ El hecho de que la mayor prevalencia de los ciclos menstruales irregulares se deba directamente al diagnóstico de EM no termina de estar claro. Aun así, en un estudio de 181 pacientes, las mujeres con ciclos menstruales irregulares pasaron del 21% al 40.3% tras el diagnóstico de EM.⁸

Con respecto a las pérdidas de embarazos o abortos espontáneos, este estudio halló una alta prevalencia (29.2%), que difiere de lo que se ha informado. En una cohorte danesa, los investigadores

encontraron una incidencia del 14.5% de pérdida de embarazo en mujeres con EM.¹⁰ En otro estudio de mujeres con EM de la República Checa, los abortos espontáneos sobrevivieron en el 16.5% de los casos.¹¹ Las posibles explicaciones para tal discrepancia incluyen el sesgo de selección por un centro terciario y una alta carga de discapacidad en las pacientes incluidas en el presente estudio. Los datos de un estudio de encuesta de más de 30,000 mujeres revelan que aquellas con discapacidades eran menos propensas a tener nacimientos vivos (75.3-80.8% frente al 85.0% de las mujeres sin discapacidades).¹²

Curiosamente, este estudio no halló diferencias en los niveles séricos de las distintas hormonas sexuales medidas, excepto al comparar los niveles séricos de DHEA de pacientes con EM irregular durante una recaída con los de mujeres sin recaídas. Durante una recaída, los niveles séricos de DHEA fueron normales, mientras que en aquellas mujeres que no sufrieron recaída fueron anormalmente altos. En este

sentido, se sabe que la DHEA ejerce efectos antiinflamatorios en la microglía a través de la activación del factor de crecimiento neural.¹³ Los niveles de DHEA son más bajos en los tejidos del sistema nervioso central de mujeres con EM y en animales hembras con encefalomielitis alérgica experimental.¹⁴

El hallazgo más convincente de este estudio es la mayor frecuencia de recaídas en la fase folicular del ciclo menstrual, sobre todo durante los primeros días del ciclo; el conjunto de recaídas de la fase folicular del ciclo menstrual no se había informado previamente. El conjunto de recaídas en pacientes con ciclos menstruales normales podría deberse a fluctuaciones normales en los niveles séricos de hormonas sexuales, especialmente el aumento bifásico de E2 durante un ciclo menstrual normal. Los dos patrones de conjunto de recaídas observados parecen corresponder con los días de niveles bajos de E2 en la fase folicular temprana y con niveles bajos de E2 y P4 tras la ovulación. En un estudio de 56 pacientes con EM y ciclo menstrual regular, el 58% de las recaídas sobrevinieron en la fase folicular o durante la primera mitad de la fase lútea. Estos resultados son similares a los hallazgos de nuestro estudio; no obstante, el 40% de las pacientes incluidas estaban en tratamiento con anticonceptivos orales combinados, lo cual actúa como un posible factor de confusión.¹⁵

Aunque nuestros hallazgos tienen algunas implicaciones relevantes a efectos de caracterización de las diferencias sexuales en la EM, también presentan algunas limitaciones. En primer lugar, la consideración de ciclo menstrual normal dependió completamente del recuerdo de las pacientes con respecto a sus fechas relevantes, lo cual está sujeto a sesgo de recuerdo. En segundo lugar, la muestra pequeña produjo subgrupos aún más pequeños; por ejemplo, solo 24 pacientes tenían tanto ciclo menstrual normal como recaídas en el momento de la inclusión. En tercer lugar, los niveles séricos se midieron solo una vez en cada paciente, cuando lo ideal es que las mediciones se realicen varias veces por ciclo menstrual o durante más de un ciclo. No obstante estas salvedades, el presente estudio avala la existencia de diferencias en las características obstétricas y ginecológicas de las mujeres con EM. También proporciona datos nuevos sobre el conjunto de recaídas en la fase folicular en mujeres que no están bajo tratamiento anticonceptivo hormonal con ciclos menstruales normales. Aunque los niveles séricos medidos de hormonas sexuales fueron equivalentes en todos los

subgrupos estudiados, estos hallazgos justifican una mayor investigación.

Conclusiones

En este estudio de los niveles séricos de hormonas sexuales y las características ginecológicas y obstétricas de pacientes con EM, el ciclo menstrual irregular y la pérdida de embarazo fueron frecuentes entre las participantes. Por el contrario, los niveles séricos obtenidos fueron similares en las pacientes que experimentan recaídas y en aquellas con EM estable. Además, en las pacientes con ciclos menstruales normales, las recaídas sobrevinieron con mayor frecuencia durante la fase folicular del ciclo.

Agradecimientos

Los autores agraden a la Enf. E. Rodríguez-Arreguín, RN, por su ayuda con la toma de muestras para el estudio.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de ninguna agencia de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de las pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún

tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Cossburn M, Ingram G, Hirst C, Ben-Shlomo Y, Pickersgill TP, Robertson NP. Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18:45-54.
2. Desai MK, Brinton RD. Autoimmune disease in women: endocrine transition and risk across the lifespan. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:265.
3. Piccinni MP, Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, Parronchi P, Romagnani S. How pregnancy can affect autoimmune diseases progression? *Clin Mol Allergy*. 2016;14:11.
4. 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;85:612-3.
5. Golden LC, Voskuhl R. The importance of studying sex differences in disease: the example of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*. 2017;95:633-43.
6. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.
7. Alvarez-Sanchez N, Dunn SE. Immune cell contributors to the female sex bias in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Curr Top Behav Neurosci*. 2023;62:333-73.
8. Mirmosayyeb O, Badihan S, Manouchehri N, Basiri AK, Barzegar M, Esmaeil N, et al. The interplay of multiple sclerosis and menstrual cycle: which one affects the other one? *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 21:46-50.
9. Khedr MA, El Sayed HG, El Wakil A. Perceived stress in multiple sclerosis patients: relationship with mood states and pain experience. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103650.
10. Mikkelsen AP, Egerup P, Kolte AM, Westergaard D, Nielsen HS, Lidegaard O. Pregnancy loss and risk of multiple sclerosis and autoimmune neurological disorder: a nationwide cohort study. *PLoS One*. 2022;17:e0266203.
11. Hradilek P, Meluzinova E, Zapletalova O, Hanulikova P, Horakova D, Woznicova I, et al. Is pregnancy in MS patients safe and what is its impact on MS course? Real world evidence of 1533 pregnancies in Czech Republic. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103391.
12. Horner-Johnson W, Kulkarni-Rajasekhara S, Darney BG, Dissanayake M, Caughey AB. Live birth, miscarriage, and abortion among U.S. women with and without disabilities. *Disabil Health J*. 2017;10:382-6.
13. Lazaridis I, Charalampopoulos I, Alexaki VI, Avlonitis N, Pediaditakis I, Efsthathopoulos P, et al. Neurosteroid dehydroepiandrosterone interacts with nerve growth factor (NGF) receptors, preventing neuronal apoptosis. *PLoS Biol*. 2011;9:e1001051.
14. Boghoozian R, McKenzie BA, Saito LB, Mehta N, Branton WG, Lu J, et al. Suppressed oligodendrocyte steroidogenesis in multiple sclerosis: implications for regulation of neuroinflammation. *Glia*. 2017;65:1590-606.
15. Zorodrager A, De Keyser J. The premenstrual period and exacerbations in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2002;48:204-6.