

ASPECTI ENDOCRINI, DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI DELLE MENOMETRORRAGIE IN ETÀ PERIMENOPAUSALE

*Erika Rattighieri, Chiara Lanzoni, Susanna Santagni, Elisa Chierchia, Anna Lisa Campedelli,
Valerio M. Jasonni, Alessandro D. Genazzani*

Clinica Ostetrica Ginecologica, Centro di Endocrinologia Ginecologica
Università di Modena e Reggio Emilia

Introduzione

La perimenopausa è una fase di transizione che può precedere la menopausa da pochi mesi ma anche di alcuni anni; può essere relativamente sintomatica ma il più delle volte presenta periodi di sintomatologia climaterica franca, anche molto intensa che perdurano qualche settimana e/o mese per poi scomparire lentamente ed essere seguiti da intervalli di totale benessere. Va detto che avere pochi sintomi o non averne affatto non vuol dire che le modificazioni biologiche della transizione la menopausa non ci siano o si siano arrestate. In questi casi si è ridotta la sensibilità del S.N.C. relativamente alla scarsa quota di estrogeni oppure l'ovaio ha temporaneamente ripreso a funzionare in modo sufficiente a coprire i fabbisogni in termini di ormoni steroidei (soprattutto per quanto concerne gli estrogeni).

È importante ricordare che durante il climaterio la donna è soggetta a diversi quadri clinici sintomatici che possono essere manifestazione di patologie importanti, tipiche dell'età adulta avanzata ma che possono anche essere semplicemente indice di modificazioni ormonali: forse la più evidente e sintomatica è la perdita ematica al di fuori dei normali giorni di ciclo

mestruale, meglio indicata con il termine di sanguinamento uterino anomalo (DUB, dysfunctional uterine bleeding).

I sanguinamenti uterini si definiscono "anomali" sia per entità che per epoca di comparsa in cui accadono, e si possono manifestare con varie modalità associate tra loro; tali modalità sono:

- **Menorragia:** quando la perdita ematica mestruale è abbondante ($> 80\text{ml}$) e/o dura più a lungo del normale flusso mestruale, considerando che la normale durata della mestruazione è di 7 giorni;
- **Metrorragia:** quando la perdita ematica si verifica nel periodo intermestruale oppure durante la pre-pubertà o la post-menopausa, cioè in periodi nei quali non devono essere presenti perdite ematiche genitali;
- **Meno-metrorragie:** quando la perdita ematica abbondante inizia nel periodo mestruale e si continua nel periodo intermestruale in quantità più o meno abbondanti. [1]

I DUB possono avversi lungo tutto l'arco della vita riproduttiva della donna, dalla pubertà alla menopausa, più frequentemente però nei periodi della vita della donna in cui si verificano importanti trasformazioni a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio con alterazioni sulla quota di ormoni sessuali prodotta dalle ovaie; sono quindi maggiormente esposte a queste

situazioni le giovani età al momento del passaggio alla piena maturità sessuale (20% dei casi) ed il climaterio (50% dei casi).

In quest'ultimo periodo infatti l'ovaio perde progressivamente la sua capacità di reclutare follicoli in numero sufficiente per poterne poi selezionare uno capace di maturare prima e ovulare dopo: questo è dovuto da un lato ad un esaurimento del numero globale di follicoli che, dopo anni di funzionamento dell'ovaio, si sono sempre più ridotti di numero e/o di efficienza biologica e dall'altro a delle modificazioni neuroendocrine indotte dall'invecchiamento dell'asse ipotalamo-ipofisi, divenuto assai più sensibile alle variazioni dei livelli di estrogeni. Tutto ciò determina cicli sempre più irregolari, sia in termini di durata sia in termini di quantità, cicli spesso anovulatori e di conseguenza è frequente la comparsa di periodi di mancata mestruazione e di sintomatologia climaterica.

La sintomatologia durante questo periodo di transizione dall'età fertile all'età menopausale si caratterizza per la comparsa di sintomi di natura vasomotoria (vampate di calore improvvise, palpitazioni, sudorazioni profuse specialmente durante le ore notturne...) e sintomi di natura neurovegetativa (irritabilità, nervosismo, ansia, astenia persistente, stati depressivi). Tutto l'insieme di questi sintomi sono indice di una chiara difficoltà dell'ovaio a funzionare in modo corretto e quindi non producendo così più in modo continuativo e in una quota sufficiente gli steroidi sessuali (in specie l'estradiolo).

In realtà i cambiamenti che si realizzano nella fase perimenopausale sono così complessi e collegati tra loro che è difficile trovare un solo agente causale responsabile di un determinato segno/sintomo clinico insorto in questo periodo. Infatti già qualche anno prima della menopausa la regolazione endocrina del ciclo mestruale presenta delle modificazioni: l'ovaio, infatti, con il passare degli anni, va incontro ad una progressiva riduzione del numero dei follicoli ovarici e della loro qualità biologica. Inoltre assieme a una progressiva riduzione anche della quantità di recettori per le gonadotropine presenti sulla sua superficie, i livelli dell'AMH (anti-Mullerian hormone) e della inibina A e B cambiano, determinando così un lento ma continuo incremento dei livelli di FSH e una lenta ma continua riduzione dei livelli di estradiolo e progesterone. In questo periodo, anche con cicli mestruali abbastanza regolari, i livelli di FSH appaiono elevati in fase follicolare più di quanto dovrebbero essere, a voler giustificare che per indurre la maturazione follicolare e poi l'ovulazione le strutture ovariche necessitano di una maggiore stimolazione.

Va infatti considerato con sospetto un $FSH > 12-15 \text{ mUI/ml}$ in 3°- 4° giornata del ciclo mestruale; l'ormone luteinizzante (LH) al contrario, non si modifica più di tanto, almeno fino a quando si hanno ancora ovulazioni e quindi anche relativamente adeguate produzioni di steroidi gonadici. Con il ridursi del numero di follicoli e soprattutto con il ridursi di quelli reclutati all'inizio di ogni ciclo, la quantità di recettori per l'FSH presenti sulle cellule della granulosa comincia a ridursi assieme all'AMH e

all'inibina, portando poi anche alla riduzione della sintesi di estradiolo ma più che altro cambiando il controllo di feedback sull'ipofisi. Per un meccanismo di compenso l'FSH inizia ad essere secreto in quantità maggiori. Quando il numero dei follicoli ovarici si riduce in perimenopausa, si riducono le possibilità di cicli ovulatori ma si riduce anche la quantità di inibina e AMH prodotta, con conseguente innalzamento dei livelli di FSH. Quando l'ovaio non risponderà più allo stimolo gonadotropinico i livelli di FSH raggiungeranno anche i 50-100mIU/ml e i livelli di LH arriveranno a 30-60mIU/ml: tutto questo si verifica normalmente in almeno 30-50 giorni da quando l'ovaio cessa completamente di funzionare.

È importante tenere presente che nel passaggio dalla perimenopausa alla amenorrea menopausale l'organismo femminile non rimane del tutto privo di estrogeni: si osserva infatti una caduta dei livelli di estradiolo, mentre i livelli di estrone (prodotto dall'aromatizzazione degli androgeni ovarici e surrenalici liberi a livello del tessuto adiposo) rimangono pressoché invariati. Gli androgeni d'altro canto non subiscono grosse variazioni: a causa dell'ipoestrogenismo si riduce la produzione dell'SHBG (la proteina legante gli steroidi plasmatici) a cui è legata la maggior parte del testosterone circolante (avendo quest'ultimo una maggiore affinità per l'SHBG rispetto all'androstenedione), quindi i livelli di quest'ultimo saranno più bassi rispetto a quelli dell'androstenedione. Queste modificazioni a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio non sembrano interessare gli ormoni dell'ipofisi

anteriore quali TSH, PRL, GH, ACTH, mentre per ovvie ragioni di compenso è fortemente aumentata la produzione del GnRH ipotalamico. Come già accennato precedentemente, durante la perimenopausa compaiono tutta una serie sintomi dovuti sia agli effetti dell'ipoestrogenismo sull'ipotalamo e sul sistema limbico sia all'interazione tra gli steroidi gonadici e i molti neuropeptidi e neurotrasmettitori che sono alla base della regolazione e modulazione di tutti i sintomi neurovegetativi e psicologici.[2]

Quanto detto fino ad ora ci permette di capire le basi biologiche delle modificazioni ormonali, ormai già note da anni, che si verificano nella donna al termine della vita fertile. In realtà quando ci troviamo di fronte ad una paziente che ci riferisce la comparsa di perdite ematiche uterine dobbiamo tenere presente che in questo periodo le possibili cause di questo quadro clinico sono molteplici, per cui dobbiamo valutare la situazione al fine di escludere le condizioni "parafisiologiche" della transizione meno-pausa leda quelle che sono vere problematiche patologiche. La diagnostica deve quindi porsi tra:

- **Infezioni dell'area genitale**
- **Malattie sistemiche** (alterazioni della coagulazione, malattie epatiche, malattie renali, tireopatie, malattie del surrene, emopatie)
- IUD
- **Farmaci** (ormoni esogeni, anticoagulanti, FANS, salicilati, digitalici, fenotiazine)
- **Cause organiche** (traumi, fibromi uterini, polipi endometriali, iperplasia endometriale, K endometrio, K cervice)
- **Cause disfunzionali** (anovulazione con basso E2, anovulazione con alta E2, cisti

ovarie funzionali, insufficienza del corpo luteo), vera forma legata alla transizione menopausale [3]

Approccio diagnostico

Di fronte ad un sanguinamento uterino si deve capire di che tipo di sanguinamento si tratta: durante la perimenopausa le forme disfunzionali sono la conseguenza di una prolungata stimolazione dell'endometrio da parte degli estrogeni, i cui livelli sono fluttuanti, ma per lo più elevati (iperestrogenismo relativo), la cui azione non viene contrastata dalla presenza di adeguate quantità di progesterone a causa del ripetersi di una condizione di anovularità dovuta al fallimento funzionale dell'ovaio. In questi casi l'endometrio presenta per lo più un aspetto proliferativo più o meno accentuato, con caratteristiche variabili dall'iperplasia ghiandolare semplice, all'iperplasia ghiandolare cistica, fino a quella adenomatosa. Il sanguinamento di solito viene dopo che si ha una riduzione repentina dei livelli estrogenici, che porta all'irregolare sfaldamento dell'endometrio ispessito. L'entità del sanguinamento che si verifica in questi casi e la sua durata devono essere considerati anche in relazione ad eventuali alterazioni dei meccanismi locali endometriali, a carico della produzione locale di prostaglandine (PG), di eparina, dei processi di fibrinolisi tutti parzialmente dipendente dalle stimolazioni estro-progestiniche.

Le forme organiche, invece, più frequenti in questo periodo della donna piuttosto che in età

giovane e fertile, sono soprattutto rappresentate da polipi endometriali, da neoplasie a carico dell'endometrio o della cervice. Al momento della visita è importante valutare l'entità del sanguinamento: più il sanguinamento uterino è intenso e prolungato nel tempo e più la probabilità che riconosca una causa organica è elevata, intorno al 40-50% dei casi; per altro cercare di quantificare l'entità del sanguinamento è importante per una corretta programmazione terapeutica successiva. Non dimentichiamo che perdite ematiche abbondanti possono portare a serie conseguenze a livello ematologico, in particolare possono determinare quadri di anemizzazione più o meno marcati. Come già detto di fronte ad una paziente che lamenta sanguinamento uterino anomalo, è necessario innanzitutto stabilire la natura del sanguinamento, tenendo comunque presente che la diagnosi di sanguinamento disfunzionale è soltanto una diagnosi di esclusione. È quindi importante fare un'anamnesi accurata, indagando il tempo e le modalità di comparsa dell'emorragia, l'eventuale associazione con altri sintomi ginecologici e non, l'abitudine dell'evento; anche l'indagine su eventuali terapie in atto non va trascurata, in particolare non bisogna trascurare l'assunzione di terapie ormonali (contraccettivi orali, progestinici, IUD) e terapie con FANS e/o anticoagulanti, così come non bisogna dimenticare di indagare sull'eventuale esistenza di malattie sistemiche capaci di alterare la coagulazione, renali, epatiche, endocrine. Molto importante risulta l'esclusione di un'eventuale gravidanza in cor-

so, cosa molto improbabile nel periodo climate-rico ma non impossibile.

Un'accurata visita ginecologica: permette di verificare la presenza di lesioni o patologie organiche a carico della cervice e del corpo uterino. Per non sottovalutare la presenza di carenze ematologiche vanno eseguiti alcuni esami di laboratorio quali lo studio della crasi ematica e della funzione coagulatoria, lo studio della funzionalità epatica e il dosaggio dei markers neoplastici (CEA, CA125, AFP, hCG). Se il sanguinamento uterino è un evento che con relativa frequenza si ripete, va allora fatto anche un dosaggio ormonale (eseguito in 6°-8°, 14°-17° e 22°-25° giornata del ciclo) di LH, FSH, estradiolo, progesterone, testosterone, prolattina, 17OHP, cortisolo, e in almeno un prelievo dosare anche TSH, fT3, fT4. Questa valutazione ormonale è mirata ad accertare la presenza o meno di ovulazione e quindi di un'adeguata funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, la funzionalità tiroidea e cortico-surrenaleica che possano giustificare il sanguinamento. Utile per la diagnosi di eventuali lesioni cervicali è anche il Pap-test, meglio se eseguito nell'ambito di una colposcopia. Tra gli esami strumentali più importanti c'è l'ecografia trans vaginale, che rappresenta l'esame in grado di escludere (o confermare) la presenza di lesioni intracavitarie: la rima endometriale, che appare come un "interface ecogenica" nella porzione centrale della cavità uterina, può essere deformata da miomi sottomucosi che appaiono all'ecografia come formazioni nodulari con margini ben definiti, struttura eterogenea ed ecogenicità mista, o da polipi che pre-

sentano una ecogenicità simile a quella dell'endometrio; questa metodica permette inoltre l'identificazione di quadri di adenomiosi diffusa, che appare come un'area a margini indistinti di miometrio eterogeneo. Le caratteristiche dell'endometrio, che dipendono fondamentalmente dai livelli circolanti di steroidi gonadici, condizionano in certa misura il suo aspetto ecografico: un ispessimento anomalo può essere indicativo sia di una patologia benigna che maligna; si ritiene che se lo spessore misurato con l'ecografia transvaginale è inferiore a 5 mm (in epoca post-mestruale) il rischio di alterazione neoplastica è minimo [3].

Uno studio di Vercellini compiuto su 770 donne menorrhagiche ha messo in evidenza come l'ecografia transvaginale abbia una sensibilità del 96%, una specificità dell'86% ed un valore predittivo positivo e negativo rispettivamente del 91 e 94% nella diagnosi di patologie intrauterine [4]. Un lavoro ha valutato 106 pazienti in premenopausa ed ha messo a confronto l'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale, della sonoisterografia, dell'isteroscopia e della RMN nello studio della patologia della cavità uterina evidenziando come l'ecografia sia quella meno affidabile, con una sensibilità del 69% e una specificità dell'83% [5]. È decisamente ovvio che l'ecografia è l'approccio diagnostico ottimale in quanto, permettendo una valutazione complessiva della sfera genitale ed essendo solo minimamente invasiva, viene comunque eseguita come primo esame in pochi minuti anche in Pronto Soccorso da un ginecologo che può facilmente correlare il quadro clinico con il

quadro ecografico. Qualora si volesse e si avesse intenzione di approfondire gli accertamenti, si potrebbe proporre l'isterosonografia o l'isteroscopia. L'isterosonografia tramite l'introduzione nella cavità uterina nel corso dell'ecografia transvaginale di una soluzione salina o di particolari mezzi di contrasto, permette di valutarne con maggiore attendibilità la morfologia della cavità uterina: in particolare questa metodica permette di definirne i contorni ed eventualmente di evidenziare se ci sono lesioni intramurali o intracavitarie, dato importante ai fini della valutazione pre-operatoria [6].

La metodica che oggigiorno sembra essere la più affidabile nella valutazione del sanguinamento uterino anomalo è l'isteroscopia: essa offre il vantaggio della visione sia diretta sia panoramica del canale cervicale e della cavità uterina, permettendo inoltre di evidenziare la presenza di miomi e polipi endometriali precisandone caratteristiche, dimensioni, base d'impianto, sede e di procedere immediatamente al loro trattamento endoscopico; l'esame, ormai ad esecuzione ambulatoriale, non richiede l'uso dell'anestesia né della dilatazione del canale cervicale, in quanto si utilizza l'endoscopio a fibre ottiche di Hamou con calibro esterno di soli 5 mm. L'introduzione di isteroscopi con ottica di diametro di soli 2,9 mm e un sistema di camicie operative a flusso continuo ha consentito di raggiungere una maggior compliance della paziente e la possibilità di eseguire, nello stesso momento diagnostico, anche piccole procedure chirurgiche (biopsie mirate, polipectomie). L'isteroscopia ha una sensibilità dell'84% e una specificità

dell'88%, valori sovrapponibili a quelli della sonoisterografia [5]. La procedura diagnostica largamente utilizzata in passato è il curretage o la revisione di cavità: questa tecnica, molto più invasiva dell'isteroscopia con canula di Novak, consente di prelevare una quantità di mucosa più consistente e permette una diagnosi certa in presenza di lesioni estese dell'endometrio; è però ben documentata la sua minor accuratezza diagnostica in caso di lesioni focali. Infatti uno studio di Bettocchi et al. compiuto su 400 pazienti affette da DUB sottoposte a curretage e nei 2 mesi successivi a isterectomia a causa del riscontro istologico o per la persistenza della sintomatologia, ha concluso che tale tecnica è inaffidabile, avendo fallito la diagnosi di patologia intrauterina nel 62,5% dei casi. Tutti i disordini endometriali scoperti al curretage erano peraltro persistenti al momento dell'isterectomia e questo dato smentisce il supposto valore "terapeutico" dell'esame di cavità [7].

Approccio terapeutico

Sia per il numero di donne in perimenopausa colpite dai sanguinamenti uterini anomali sia per le conseguenze debilitanti che questo gruppo di patologie determina è importante fare una corretta diagnosi nel più breve tempo possibile, in modo da attuare tempestivamente l'intervento terapeutico più adeguato; gli obiettivi della terapia sono:

- Rimozione della causa determinante il sanguinamento
- Riduzione del sanguinamento mestruale

- Prevenzione di eventuali complicate (per es. anemia sideropenica)
- Miglioramento della qualità di vita
- Prevenzione delle recidive

Per i sanguinamenti anomali di natura organica l'approccio terapeutico è soprattutto di tipo chirurgico, con rimozione della causa del sanguinamento in certi casi fino all'isterectomia; sicuramente più interessante, per le possibilità terapeutiche a disposizione, è il trattamento sia farmacologico che chirurgico per i sanguinamenti di natura disfunzionali [8].

Terapia medica:

Sono vari i presidi farmacologici disponibili per agire in caso di DUB e sono suddivisi per tipologia:

- Antifibrinolitici
- Fans
- Estrogeni
- Progesterone e derivati
- Estro-progestinici
- Danazolo
- Gestrinone
- Desmopressina

Dato che nell'endometrio di donne affette da DUB è stato rilevato un elevato livello di attivatori del plasminogeno, un gruppo di enzimi in grado di favorire l'attivazione della fibrinolisi, si può in caso di DUB impiegare degli antifibrinolitici come l'acido aminocaproico (3 gr al dì per 3 giorni seguiti da un dosaggio progressivamente minore) o l'acido tranexanico (4 gr al dì per 3 giorni): il loro utilizzo rimane comunque limitato a causa degli effetti collaterali che compaiono a questi dosaggi quali nausea, vomito, diarrea, addominalgie, vertigini, cefale-

a. Va detto che questi farmaci possono avere un effetto relativo in acuto in quanto sono farmaci che agiscono sui meccanismi della coagulazione e del sanguinamento stesso e non sulla causa a monte che lo determina (per esempio gli squilibri ormonali) [9].

In alternativa si può usare i FANS, meglio quando la donna presenta ancora cicli ovulatori. Questi sono farmaci in grado di inibire la produzione di prostacicline, un antagonista del trombossano, i cui livelli aumentano notevolmente in corso di menorrhagia: in questo modo il trombossano può esercitare la sua azione pro-aggregante sulle piastrine riducendo così il sanguinamento. Il trattamento con naprossene o acido mefenamico, i due FANS più utilizzati, deve essere cominciato subito all'inizio del sanguinamento e protratto per 3-4 giorni [3].

Nella maggior parte dei casi però il sanguinamento anomalo nella perimenopausa si manifesta dopo un periodo di amenorrea più o meno prolungato: in questi casi la terapia più adeguata è l'uso di un progestinico, capace di bilanciare gli effetti di un'iperstimolazione estrogenica sull'endometrio non controbilanciato da adeguati livelli di progesterone endogeno [10]. I principali composti ad attività progestinica presenti in commercio sono:

Progesterone e derivati simili

Progesterone micronizzato
Diodropogesterone

	Medrogestone Nomegestrolo acetato Progesterone acetato
Derivati del 17-α-idrossiprogestrone	Ciproterone acetato Clormadinone acetato Medrossiprogesterone acetato (MAP) Megestrolo acetato
Derivati del 19-nor-testosterone	Desogestrel (DSG) Gestodene (GSD) Levonorgestrel Noretindrone (noretisterone) Noretindrone acetato Norgestimate
Derivati del 17-α-spirolattone	Drospirenone

Il progesterone naturale, estratto dalla soia e dalla radice della Discorea messicana, possiede diversi effetti compreso quello di controllare il DUB. Purtroppo però esso è poco assorbito se assunto per os, e nonostante il legame con specifiche proteine vettrici la sua emivita è di soli 5 minuti [11]. Oggi è disponibile il progesterone micronizzato che ha un'emivita più lunga e può essere usato sia per os che per via vaginale; per alcuni effetti collaterali (nausea, cefalea, vertigini, sonnolenza) non sempre è ben tollerato a dosaggi terapeutici di 200 mg/die. Si può quindi usare degli analoghi sintetici del progesterone, detti appunto progestinici, capaci di superare questi limiti e di esprimere gli effetti clinici favorevoli del progesterone. I progestinici, in dosi farmacologiche, han-

no una potente azione anti-estrogenica dipendente:

- Dalla loro capacità di convertire l'estradiolo in estrone, rapidamente eliminato dalla cellula, grazie alla stimolazione della 17-beta-idrossi-steroidogenasi e delle sulfotrasferasi;
- Dalla loro capacità di inibire e/o ridurre la sintesi dei recettori per gli estrogeni;
- Dalla soppressione della trascrizione di oncogeni indotta dagli estrogeni [10].

In questo modo i progestinici possono indurre un importante effetto anti-mitotico e di inibizione della crescita a livello endometriale, inducendo al tempo stesso una trasformazione secretiva dell'endometrio e la regressione di un'eventuale iperplasia. Esistono varie generazioni di progestinici classificati in base al loro anno di scoperta:

- Progestinici di I generazione (anni '50-'60): noretisterone, noretinodrel, linestrenolo, ciproterone acetato, clormadinone acetato
- Progestinici di II generazione (anni '70): norgestrel, levonorgestrel
- Progestinici di III generazione (anni '80): gestodene, desogestrel, norgestimate
- Progestinici di IV generazione (2000): drospirenone

Tra i vari progestinici ci sono molte differenze proprio per la diversa attività biologica e la relativa potenza: ogni progestinico possiede una maggiore o minore capacità di mimare quelle che sono le funzioni biologiche indotte

dal progesterone naturale; oltre all'attività progestinica ognuno di questi composti possiede altre attività biologiche rappresentate dagli effetti estrogenici, anti-estrogenici, androgenici, anti-androgenici e aldosterone – antagonista (effetto anti-mineralcorticoide: questa attività si contrappone allo stimolo dell'etinilestradiolo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, portando ad un aumento dell'escrezione di sodio e acqua; la ritenzione di sodio viene ridotta con conseguente beneficio sulla tensione mammaria, edema, aumento di peso). Particolare attenzione è necessaria per l'attività androgenica di questi composti, soprattutto per le ripercussioni che hanno a livello del distretto cardiovascolare: il progesterone naturale possiede bassissima attività androgenica, mentre in genere i progestinici hanno un'elevata affinità per i recettori per gli androgeni che si manifesta con ritenzione idrica, meteorismo intestinale, riduzione dell'HDL, cefalea, disturbi dell'umore. Una maggior attività androgenica è riconosciuta per il levonorgestrel rispetto al MAP, medrogestone, diidropogesterone, megestrolo acetato, GSD, DSG e norgestimate (quindi questi ultimi preparati dovrebbero essere preferiti qualora si voglia intraprendere un trattamento di media-lunga durata). Il progestinico andrà somministrato, in presenza di menometrorragia, alla dose di 10-20 mg/die dal 14° al 25° giorno del ciclo mestruale, in modo da ottenere una completa stabilizzazione endometriale, con l'induzione di uno stato predeciduale e l'arresto del flusso. Al momento della sospensione si avrà un sanguinamento

da privazione che coinvolgerà tutto l'endometrio in maniera sincrona.

Relativamente al progesterone dobbiamo dire che se possibile è il prodotto più "naturale" da usare in quanto del tutto uguale a quello endogeno e prodotto dall'ovaio. La micronizzazione del progesterone è una metodica che tende a ridurre le dimensioni della molecola e ad aumentarne la solubilità: in questo modo viene notevolmente aumentata l'emivita plasmatica e ridotto il suo catabolismo nell'intestino, aumentandone così la sua biodisponibilità [12]. Il progesterone micronizzato somministrato alla dose di 200-300 mg/die dal 13° al 25° giorno del ciclo mestruale stabilizza la fase luteale, può migliorare il tono dell'umore (il progesterone è il precursore dell'allopregnanolone nel SNC) e non riduce le concentrazioni dell'HDL: talvolta gli effetti collaterali possono essere l'affaticabilità e la sonnolenza, ovviabili con l'assunzione del farmaco prima di andare a dormire, ma tendono a scomparire dopo qualche giorno di trattamento [13].

Per sfruttare al massimo le proprietà antiestrogeniche dei progestinici riducendo gli effetti sistemici indesiderati esistono i dispositivi intrauterini medicati al levonorgestrel: in uno studio di Stewart nel 2001 si è dimostrato che l'uso dei dispositivi riduce il sanguinamento del 74-97% dei casi con un'efficacia superiore a quella dell'acido tranexanico e di poco inferiore a quella dell'ablazione endometriale [14].

Meno utilizzato, soprattutto nelle donne in perimenopausa (è infatti utilizzato soprattutto

nelle donne giovani o in quelle in terapia con estro-progestinici), è l'uso dei soli estrogeni ad alte dosi per trattare prolungati episodi di DUB: in questi casi molte volte l'epitelio è per gran parte stato eliminato con le perdite ematiche e pertanto il progestinico non è in grado di esercitare la sua azione [15, 16]. Gli estrogeni vengono impiegati grazie alla loro capacità, a dosi farmacologiche, di indurre una proliferazione della mucosa endometriale; per altro gli estrogeni ad alte dosi sono in grado di indurre la sintesi epatica del fibrinogeno e dei fattori V, VII, IX, X della coagulazione, riducendo i livelli di antitrombina III, stimolano l'aggregazione piastrinica e quindi l'emostasi. Alla cessazione della menorrhagia, per evitare il ripetersi di nuovi episodi, la paziente potrà essere trattata con dei progestinici [16]. La sola terapia con estrogeni ad alte dosi è poco utilizzata anche per l'elevato rischio trombo-embolico nei grossi vasi sia arteriosi che venosi (sia microcircolo arterioso, sia sistema venoso profondo) a cui si può associare l'utilizzo dei soli estrogeni varia in termini di quantità in funzione dell'entità del sanguinamento: se il sanguinamento è improvviso e intenso, sarà conveniente somministrare dosi elevate di estrogeni, fino a 25 mg di estrogeni coniugati per via endovenosa ogni 4 ore, fino a quando il sanguinamento non si arresta e, al massimo, per 12 ore. L'estrogeno agisce stimolando una massiva coagulazione a livello vascolare, ma anche stimolando l'attività mitotica e la crescita dell'endometrio. Contemporaneamente viene poi iniziato un trattamento estro-progestinico.

Se il sanguinamento è di minore entità le dosi iniziali di estrogeno possono essere più ridotte.

Risolta la fase acuta, la paziente potrà assumere un contraccettivo estro-progestinico orale, dal primo giorno del sanguinamento da privazione progestinica. È infatti dimostrato che, in assenza di patologia organica, l'utilizzo di un estro-progestinico riduce il flusso mestruale del 60% per effetto della riduzione della proliferazione endometriale: in questo modo, oltre ad ovviare all'iperestrogenismo relativo, si otterrà anche un utile effetto contraccettivo, dal momento che donne in perimenopausa possono comunque presentare sporadiche e imprevedibili ovulazioni [3].

Poco utilizzato nelle metrorragie disfunzionali perimenopausali ma importante da ricordare è l'uso del danazolo, uno steroide sintetico, derivato isossazolico del 17- α -etiniltestosterone con effetti androgenici e misti progestinici e anti-progestinici: impedisce l'ovulazione bloccando il picco preovulatorio di LH e FSH, induce bassi livelli circolanti di estrogeni e progestrone, in quanto inibisce la sintesi degli enzimi della steroidogenesi, aumenta la quota di testosterone libero. Proprio il testosterone sarebbe responsabile dell'atrofia endometriale e della progressiva riduzione dei flussi mestruali che si verifica con dosaggi di 200-400mg/die dopo circa 3 mesi di terapia (per ridurre al minimo gli effetti collaterali legati all'uso del danazolo quali acne, irtsismo, aumento di peso, alterazione del timbro della voce, riduzione del volume delle mammelle, edema, seborrea,

vampate di calore è meglio utilizzare la dose di 200 mg/die) [15-17].

E' stato anche proposto l'uso degli agonisti del GnRH: la loro azione si traduce in un massivo rilascio di LH e FSH iniziale con conseguente desensibilizzazione ipofisaria al GnRH endogeno (fenomeno della "down regulation" retentoriale) in grado di determinare un quadro di ipogonadismo ipogonadotropo reversibile, caratterizzato da bassi livelli di estrogeni e assenza di progesterone; gli importanti effetti collaterali legati alla brusca caduta dei livelli di estrogeni (vampate di calore, alterazioni del tono dell'umore fino ad un quadro depressivo, calo della libido, osteoporosi), sommati ai costi elevati dei farmaci limitano l'impiego di questi nella gestione a lungo termine dei DUB [18]. L'uso degli agonisti del GnRH è indicato nella gestione delle menometrorragie della pazienti con gravi quadri di insufficienza renale, nella pazienti trapiantate o in quelle con gravi alterazioni della coagulazione oppure nelle pazienti in cui la meno-metrorragia ha determinato gravi stati di anemizzazione: un trattamento di 3-6 mesi con un'assenza di flussi permette un rapido recupero delle condizioni generali e dei parametri ematochimici. Per ottenere un rapido blocco devono essere utilizzate le formulazioni depot (3,75mg intramuscolo ogni 28 giorni), sicuramente più efficaci della somministrazione per via endonasali o sottocute. Gli analoghi del GnRH vengono frequentemente utilizzati nella preparazione farmacologica all'intervento di ablazione endometriale [19]: anche se con le formulazioni depot soprattutto con un mese di terapia si raggiunge l'assottigliamento

dell'endometrio, per essere certi che lo spessore endometriale sia inferiore ai 4 mm, la terapia viene continuata per 2-3 mesi. In uno studio di Tinelli et al. dove venivano messi a confronto il trattamento dei DUB con gli analoghi del GnRH e con il danazolo, si è visto che a parità di efficacia terapeutica nell'indurre uno stato di amenorrea si preferisce il trattamento con analoghi del GnRH per una minor comparsa di effetti collaterali e quindi una maggior compliance della paziente al trattamento [20].

Nelle pazienti con sanguinamenti anomali e abbondanti, dovuti a turbe della coagulazione, che non hanno risposto ad altri trattamenti, può essere efficace la desmopressina, un analogo sintetico della arginina - vasopressina; la sua azione è dovuta al rapido aumento del fattore VIII e si protrae per circa 8 ore. Viene utilizzata sottoforma di spray nasale, ma soprattutto per via endovenosa [3].

Terapia chirurgica:

Nei casi che non rispondono alla terapia medica o in cui la perdita ematica è particolarmente intensa e profusa può rendersi necessario ricorrere al trattamento chirurgico, con l'asportazione dell'endometrio si blocca rapidamente il sanguinamento e si può effettuare l'esame istologico della mucosa asportata. L'esame della cavità uterina è particolarmente indicato in tutte quelle pazienti con sanguinamenti uterini disfunzionali acuti massivi, che abbiano provocato anemia ed ipovolemia, nelle donne in età perimenopausale (ad elevato rischio neoplastico), in tutte le pazienti in cui

una terapia medica anche prolungata non abbia avuto effetto. L'esame della cavità uterina, rimuovendo l'endometrio iperplastico permette da una parte l'esecuzione dell'esame istologico del materiale asportato e quindi di escludere eventuali patologie neoplastiche ma dall'altra è una soluzione temporanea in quanto non viene rimossa la vera patologia del sanguinamento ma solo il materiale endometriale che con l'emorragia verrebbe eliminato.

L'ablazione (distruzione) dell'endometrio non rappresenta solo l'alternativa all'isterectomia, ma piuttosto una valida scelta terapeutica soprattutto nelle pazienti a grosso rischio chirurgico o che preferiscono evitare un intervento come l'isterectomia. L'ablazione dell'endometrio viene eseguita per via isteroscopia. Il trattamento pre-operatorio delle pazienti con analoghi del GnRH o con progestinici o danazolo, inducendo una soppressione dell'endometrio fino quasi all'atrofia, può facilitare il trattamento chirurgico. La distruzione dello strato mucoso e della parte più interna del miometrio è tale da impedire la ricrescita

endometriale a partire dagli sfondati ghiandolari risparmiati. Con questa metodica è però necessario un follow-up mediante ecografia transvaginale per lungo tempo in modo da evitare che frammenti di endometrio conservati vadano incontro a trasformazione carcinomatosa. Nonostante quanto detto fino ad ora l'isterectomia deve comunque essere considerata ancora la terapia definitiva dei sanguinamenti uterini anomali cronici persistenti, che non rispondono alle terapie mediche; l'isterectomia è soprattutto indicata nelle pazienti di oltre 40 anni, che non desiderano gravidanze e che non possono fare terapie contraccettive [21-23].

Conclusioni:

Il quadro del sanguinamento uterino anomalo (DUB) richiede quindi una precisa ricerca delle cause fisiopatologiche e solo se queste sono correttamente individuate la soluzione proposta sarà sicuramente quella adeguata ad evitare il ripetersi dell'evento.

Bibliografia

1. A.D.Genazzani. "La menopausa e il suo trattamento". Endocrinologia Ginecologica, 2004, Editeam Editore,
2. A.D.Genazzani, F.Petraglia. "Modificazioni neuroendocrinologiche in pre e post-menopausa", Aggiornamento Permanente in Ostetricia e Ginecologia (APOG) (Endocrinologia), 1999
3. G.Pescetto, L.De Cecco, D.Pecorari, N.Ragni. Ginecologia e Ostetricia, cap.7 "Alterazioni mestruali, Sanguinamenti Uterini Anomali"
4. P.Vercellini, I.Cortesi, S.Oldani, M.Moschetta, O.De Giorgi, PG Crosignani "The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. Hum Reprod 1997;12:1768-71

5. M.DUEholm, E.Lundorf, ES Hansen, S.Ledertoug, F.Olesen. "Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy". *Fertil Steril* 2001;76:350-7
6. E. Cincinelli, F. Romano, PS Anastasio, N. Blasi, C. Parisi, P. Galantino. "Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous mioma". *Obstet Gynecol* 1995;85:42-7
7. S. Bertocchi, O. Ceci, M. Vicino, F. Marello, L. Impedovo, L. Selvaggi. "Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage". *Fertil Steril* 2001;75:803-5
8. M. Luerti, P. Vercellini "Menometrorragie premenopausali ed il sanguinamento uterino disfunzionale"
9. A.Lethaby, C.Farquhar, I.Cooke. "Antifibrinolitics for heavy menstrual bleeding". *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD0002494
10. C.Nappi, C.Di Carlo. "Terapia con steroidi sessuali in premenopausa" APOG-Endocrinologia 1998;2:88-94
11. BS.Apgar , G.Greenberg. "Using progestins in clinical practice". *Am Acad Fam Physicians* 2000;62:1839-46
12. ML.Padwick, J.Endacott. "Pharmacokinetics of oral micronized progesterone" *Maturitas* 1984;6:161-5
13. S.Saarikoski, M.Yliskoski, I.Penttila "Sequential use of norethisterone and natural progesterone in pre-menopausal bleeding disorder" *Maturitas* 1990;12:89-97
14. A.Stewart, C.Cummins, L.Gold, R.Jordan, W.Phillips "the effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review" *BJOG* 2001;108:74-86
15. L.Ciotta, A.Cianci, E.Marletta "Le metrorragie disfunzionali della premenopausa" APOG-Endocrinologia 1997;1:42-7
16. C.Di Carlo, C.Nappi "Le meno-metrorragie tra i 20 e i 40 anni: cause funzionali e iatogene" APOG-Endocrinologia 1997;1:34-41
17. KI.Forbes, M.Dowsett, GL Rose, JE Mudge, SL. Jeffcoare "Dosage related effects of Danazol on sex hormone binding globuline and free and total androgen levels" *Clinical Endocrinology* 1986;25:597-605
18. AJ Friedman "GnRH agonist: patient selection, drug information, monitoring and side effects" In:Barbieri RL, Friedman AJ, editors "Gonadotropin releasing hormone analogs" NewYork:Elsevier Science Pub Co 1991 p.17
19. RF. Valle "Endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: role of GnRH agonist" *Int J.Gynecol. Obstet.* 1993;41:3-15
20. F.G.Tinelli, A.Tinelli, T.Menis, R.Tinelli, A.perrone "Valutazione dell'efficacia di un trattamento con analoghi del GnRH vs danazolo nella terapia delle meno metrorragie disfunzionali in donne in perimenopausa" *Minerva Ginecol.* 2002;54:499-504
21. P.G.Crosignani, P.Vercellini, G.Apolone, O.De Giorgi, I.Cortesi, M.Maschia "Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia" *Am.J. Obstet. Gynecol.* 1997;171,95
22. P.G.Crosignani, P.Vercellini, S.Oldani, O.De Giorgi, G.Aimi, I.Cortesi "A levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional bleeding" *Obstet.Gynecol.* 1997;90, 257
23. P.Vercellini, S.Oldani, O.De Giorgi, G.Aimi, P.G.Crosignani "Le meno metrorragie tra i 20 e i 40 anni: cause organiche". In *Aggiornamento Permanente in Ostetricia e Ginecologia (APOG)* 1997;1,27