

## IL TRATTAMENTO DEI SANGUINAMENTI UTERINI ANOMALI IN ADOLESCENZA

*Metella Dei, Viola Seravalli, Vincenzina Bruni*

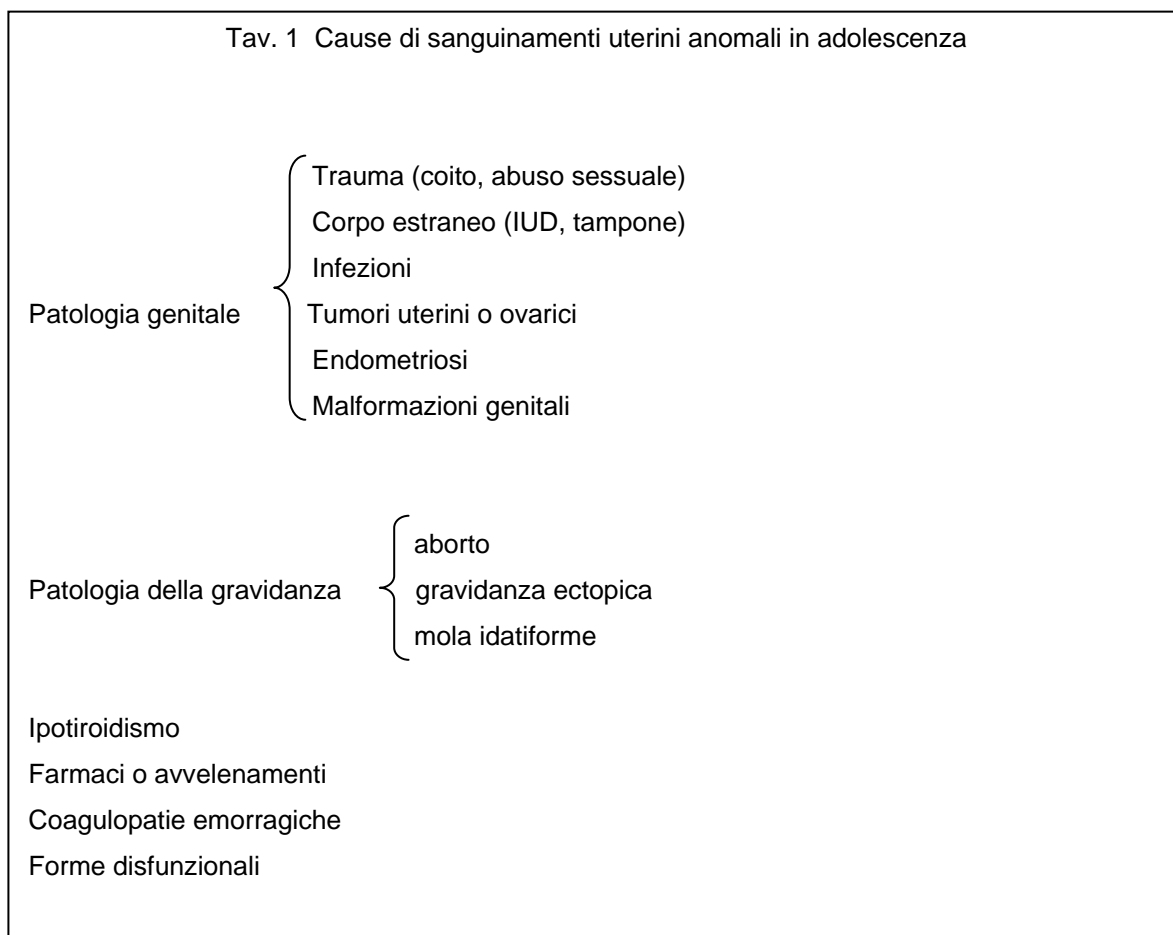
U.O. Ginecologia Infanzia e Adolescenza  
Azienda Ospedaliera Universitaria, Careggi, Firenze

### Premessa

In età adolescenziale è relativamente frequente la richiesta di aiuto per eccessivi sanguinamenti uterini (soprattutto ipermenorrea e metrorragie)

o più raramente spotting intermestruali. L'approccio terapeutico adeguato, anche in questa fascia di età, è sempre conseguente ad un inquadramento diagnostico corretto (Tav. 1).

Tav. 1 Cause di sanguinamenti uterini anomali in adolescenza



La patologia genitale non è frequente in questa fascia di età e si esprime spesso con stillicidi intermestruali, ma non va mai dimenticata, soprattutto se in associazione a dolori pelvici, l'eventualità di uno spotting secondario a cervicite da Chlamydia o come manifestazione di endometriosi o di malformazioni utero-vaginali. Deve poi essere sempre presa in considerazione la possibilità di uno stato di gravidanza alla base di perdite ematiche inattese: per scartare questa ipotesi è fondamentale un momento di colloquio confidenziale con la ragazza. La presenza di una diatesi emorragica in soggetti adolescenti con ipermenorrea o metrorragie è variabile nelle singole casistiche dal 5 al 24%<sup>1,2,3</sup>. Nella nostra esperienza, se l'indagine è estesa e il panel di test diagnostici accurato, la prevalenza è intorno alle percentuali più elevate riportate in letteratura

### **L'intervento di urgenza**

Una metrorragia severa può talvolta comportare una compromissione dello stato generale tale da richiedere una rapida ospedalizzazione. In questi casi la valutazione diagnostica essenziale si basa su<sup>4</sup>:

- storia medica e mestruale accurata
- esame obiettivo (comprendente la ricerca di segni di anemizzazione acuta)
- misura ortostatica della pressione arteriosa e del polso, cioè sia da seduta che in stazione eretta
- test di gravidanza ed emocromo
- ecografia pelvica

Se i livelli di emoglobina sono inferiori o uguali a 8 g/dl oppure se lo scarto della pressione si-

stolica entro 5'al cambiamento di posizione è almeno di 10 mm di Hg o l'incremento di pulsazioni è di almeno 20 battiti per minuto o, infine, se il sanguinamento è profuso e persistente è necessario il ricovero ospedaliero. In presenza di segni di compromissione dell'omeostasi emodinamica è fondamentale iniziare immediatamente i presidi adeguati per evitare lo shock ipovolemico tramite infusione di soluzioni saline di plasma o, in casi estremi, di trasfusioni. Contemporaneamente deve essere iniziata una e-mostasi ormonale: il protocollo terapeutico più utilizzato prevede l'impiego di contraccettivi orali combinati, iniziando con 2 o 3 pillole ( per un dosaggio di etinilestradiolo complessivo di 60 mcg, raramente superiore) e riducendolo progressivamente fino ad una pillola al giorno, quando il sanguinamento è stato contenuto. Può essere necessario associare un antiemetico. Appena possibile si instaura anche una terapia marziale.

Si consiglia di solito l'assunzione della pillola in regime esteso consentendo un sanguinamento quando i livelli di emoglobina hanno raggiunto almeno 11 g/dl e proseguendo gli estrogeni per qualche mese.

Altri Autori propongono regimi di attacco alternativi con dosaggi più elevati; come l'utilizzo di etinilestradiolo 100 mcg ogni 8 ore seguito da contraccettivi orali monofasici o 25 mg di estrogeni coniugati equini per via endovenosa ogni 4-6 ore<sup>5</sup> (questo preparato non è però disponibile in Italia).

### Il trattamento endocrino ambulatoriale

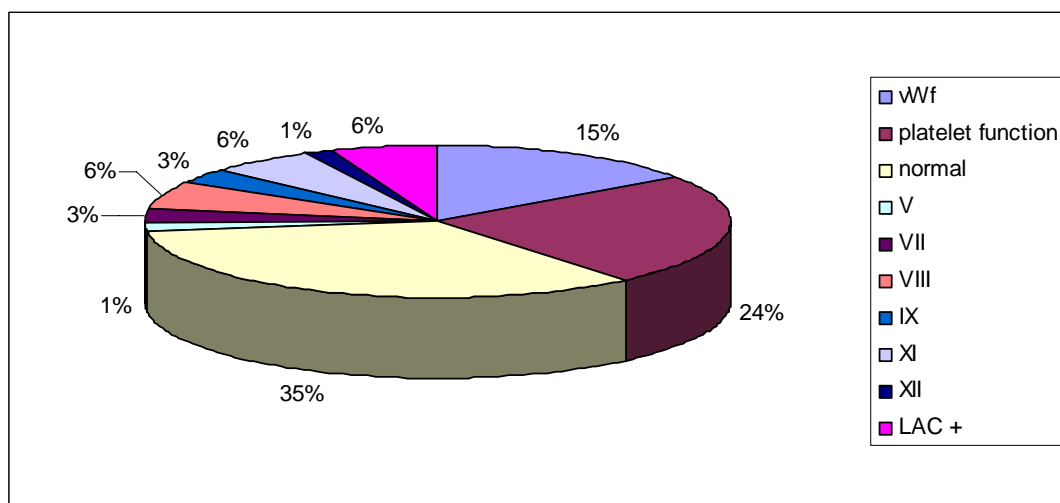
L'impiego di estroprogestinici combinati monofasici, in assenza di controindicazioni, è il trattamento di scelta anche per il trattamento ambulatoriale di episodi metrorragici sia su base disfunzionale che coagulopatica. Un dosaggio iniziale di etinilestradiolo di solito compreso tra i 40 e i 60 mcg. Gli estroprogestinici sono di solito in grado di procurare una rapida emostasi sia bloccando il sanguinamento a livello delle arteriose endometriali che stimolando la proliferazione della mucosa.

Le controindicazioni all'uso di tali preparati sono molto rare in questa fascia di età, in accordo con i Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use dell'Organizzazione Mondiale della Salute<sup>6</sup>. Bisogna però considerare che all'interno delle diatesi emorragiche possono riscontrarsi, se pur

raramente, quadri in cui l'uso degli estrogeni non è appropriato. Nella Tav 2 riportiamo i deficit coagulativi riscontrati in un gruppo di adolescenti afferite alla U.O. di Ginecologia Infanzia e Adolescenza della A.O.U. di Careggi. Notiamo come sono presenti anche soggetti LAC positivi e con deficit del fattore V.

In presenza di ipermenorrea tale da costituire un rischio di anemia sideropenica è da prendere in considerazione come opzione terapeutica anche l'uso ciclico di progestinici per os, soprattutto in ragazze molto giovani o quando non è richiesta contraccezione oltre che, naturalmente, in caso di controindicazioni all'uso degli estrogeni<sup>7</sup>.

Tav 2 Coagulopatie alla base di metrorragia in 68 adolescenti



Nella scelta del farmaco vanno prese in considerazione soprattutto due caratteristiche: l'attività biologica in termini di trasformazione

secretoria endometriale e l'emivita che condiziona una corretta modalità di somministrazione (Tav 3)

Tav 3 Caratteristiche farmacologiche dei progestinici di più comune impiego

Farmaco	Dose trasformante per l'endometrio (mg/ciclo per os)	Emivita (ore)
Noretisterone Acetate	30-60	8-26
Nomegestrolo Acetate	50	30-50
Medrossi Progesterone Acetato	80	14
Ciproterone Acetato	25	48
Diidrogesterone	140	6.5

In base a questi criteri, utilizziamo prevalentemente due preparati: il nomegestrolo acetato al dosaggio 2.5-5 mg al dì per 12-15 giorni e il noretisterone acetato al dosaggio di 5-10 mg al dì per 12-15 giorni. Quest'ultimo farmaco ha anche una caratteristica particolare in quanto è noto che presenta una significativa conversione in etinilestradiolo, capace di potenziare l'azione di stabilizzazione endometriale. Uno studio recente<sup>8</sup> ha precisato che un dosaggio giornaliero di 10 mg di NETA può equivalere alla estrogenicità di una pillola contenente 20 mcg di etinilestradiolo.

Questi trattamenti endocrini necessitano comunque una individualizzazione degli schemi terapeutici e dei dosaggi ed un monitoraggio dei

risultati sulla base dell'indice di massa corporea, delle possibili variazioni interindividuali di farmacocinetica e, quando possibile, della visualizzazione ecografica della rima endometriale come marker di impregnazione estrogenica.

In presenza di un endometrio scarsamente rappresentato la somministrazione ciclica di progestinici può essere più efficace associando 5 o 10 mg di etinilestradiolo nei primi mesi.

#### Terapie non ormonali

In alternativa o più spesso in associazione ai trattamenti endocrini uno strumento molto efficace nel contenimento degli episodi metrorragici è rappresentato dall'acido tranessamico. Questo preparato essendo un inibitore della formazione

di plasmina riduce l'attività fibrinolitica dei vari distretti corporei tra cui l'endometrio; ad alti dosaggi è descritta anche una riduzione del flusso arterioso uterino<sup>9,10</sup>. Al dosaggio di 15-20 mg pro Kg, se iniziato il primo giorno di sanguinamento in modo da promuovere un'immediata aggregazione piastrinica e fibrinica rappresenta un farmaco maneggevole e di primo impiego per il contenimento di metrorragie idiopatiche o in soggetti con coagulopatia<sup>11</sup>.

Un ulteriore approccio non endocrino può essere il ricorso ad antiinfiammatori non steroidei (acido mefenamico, naprossene, ibuprofene): questi farmaci grazie all'azione inibitoria sul sistema enzimatico della ciclossigenasi, che ha un ruolo chiave nella produzione di prostaglandine e di leucotrieni, sono in grado di ridurre in modo significativo la perdita ematica mestruale. Sono particolarmente indicati quando è presente anche dismenorrea, ma hanno il limite di effetti collaterali abbastanza rilevanti soprattutto a livello gastrointestinale e sono controindicati in soggetti con diatesi emorragica<sup>12</sup>.

Ricordiamo infine la possibilità di utilizzare emoderivati specifici, soprattutto in soggetti con malattia di von Willebrand o con deficit del VII.

### **L'uso di GnRH analoghi o antagonisti**

L'impiego di GnRh analoghi in età adolescenziale per il trattamento di episodi metrorragici è riservato a due situazioni cliniche particolari:

- la presenza di piastrinopenie gravi in cui è necessario evitare l'inizio del sanguinamento mestruale per ridurre il rischio di drastiche anemizzazioni, soprattutto quando l'impiego di estroprogestinici a regime esteso non dà risultati soddisfacenti sul piano del controllo del ciclo.
- La prevenzione di metrorragie da piastrinopenie acquisite in seguito a trattamenti chemioterapici in adolescenti con neoplasie ematologiche<sup>13</sup>. In questo caso esiste anche qualche dato a favore di un effetto protettivo sul patrimonio follicolare<sup>14</sup>.

Il limite dell'impiego di GnRH è costituito dalla latenza dell'effetto rispetto alla somministrazione. Il ricorso a farmaci antagonisti, come il cetrorelix, potrebbe essere in questi casi più razionale.

## Bibliografia

1. Dilley A, Drews C, Miller C et al Von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. *Obstet Gynecol* 97(4):630-6, 2001
2. Shankar M, Lee Ca, Evonomides DL Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *Br J Obst Gyn* 11:734-40, 2004
3. Jayasinghe Y, Moore P, Donath S et al Bleeding disorders in teenagers presenting with menorrhagia. *Aust NZJ Obstet Gynecol* 45(5): 439-43
4. Levine S B Dysfunctional uterine bleeding in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 19:49-51, 2006
5. Bravender T, Emans SJ Menstrual disorders. Dysfunctional uterine bleeding. *Pediatr Clin North Am* 46(3): 545-53, VIII, 1999
6. [www.who.int/reproductive health/publications/MEC](http://www.who.int/reproductive_health/publications/MEC)
7. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD001016, 2000
8. Chu M, Zhang X, Gentschein E et al Formation of ethinyl estradiol in women during treatment with norethindrone. *J Clin Endocrinol Metab* 6: 10-12, 2007
9. Gleeson Nc, Buggy F, Sheppard BL, Bonnar J The effect of tranexamic acid on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73(3):274-7, 1994
10. Lakhani KP, Marsh MS, Purcell W, Hardiman P Uterine artery blood flow parameters in women with dysfunctional uterine bleeding and uterine fibroids: the effects of tranexamic acid. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11(4): 283-5, 1998
11. Coulter A, Kelland J, Peto V, Rees MC Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trials and a survey of prescribing practice. *Int J Technol Assess Health Care* 11(3): 456-71, 1995
12. Roy SN, Bhattacharya S Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. *Drug Saf* 27(2): 75-90, 2004
13. Ghalie R, Porter C, Radwanska E et al Prevention of hypermenorrhea with leuprolide in premenopausal women undergoing bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 42(4): 350-3, 1993
14. Pereyra Pacheco B, Mèndez Ribas JM, Milone G et al Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 81(3): 391-7, 2001