

# Modificazioni della citologia cervico-vaginale nella donna in menopausa e possibili trattamenti

Susanna Santagni, Erika Rattighieri, Annalisa Campedelli A, Alessia Prati, Elisa Chierchia, Alessandro D. Genazzani

CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA, CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA,  
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

## MENOPAUSA E QUADRI CLINICI

Oggigiorno l'allungamento della vita media ha portato le donne a trascorrere una parte sempre maggiore della loro esistenza in età post-menopausale; l'età media della menopausa si colloca intorno a 51,6 anni, ed essendo attualmente attorno agli 86 anni la lunghezza della vita media della donna, ne consegue che le donne trascorrono un terzo della loro vita dopo la fine dell'età riproduttiva. [1]

E' ben noto che con il termine menopausa si definisce il periodo che inizia dopo l'ultima mestruazione, evento che segna la fine del periodo fertile della donna. Si distingue una premenopausa caratterizzata da una progressiva riduzione della funzione ovarica e da modificazioni dell'asse riproduttivo che portano via via all'instaurarsi del quadro ipoestrogenico tipico della menopausa e del periodo successivo (post-menopausa). Durante questa fase si assiste ad un progressivo aumento dei livelli delle gonadotropine e parallelamente ad una diminuzione dei livelli di 17-Beta-estradiolo e la pressoché unica fonte di estrogeni in post-menopausa è costituita dall'aromatizzazione periferica degli androgeni e in particolare dalla trasformazione dell'androstenedione (sia il poco ancora prodotto dall'ovaio che quello di origine surrenalica) in estrone, estrogeno questo biologicamente tre volte meno potente rispetto al 17-Beta-estradiolo e quindi incapace di compensare la caduta dei livelli di estradiolo, per quanto concerne gli effetti sui tessuti estrogeno-dipendenti.

La sindrome clinica che si manifesta in post-menopausa riconosce quindi nella carenza di estrogeni il momento eziologico fondamentale; tra i vari fenomeni che si instaurano in questo periodo ricordiamo:

- » Sindrome vasomotoria, che si manifesta con le caratteristiche vampate di calore, che a loro volta rappresentano l'espressione clinica di alterazioni dell'omeostasi termoregolatoria indotte dalla carenza estrogenica attraverso modificazioni dell'attività di alcuni neurotrasmettitori e neuro modulatori (dopamina, noradrenalina, oppioidi)
- » Sindrome centrale: tono dell'umore depresso, ansietà, insonnia; l'ipoestrogenismo influenza negativamente il sistema oppioide endogeno, coinvolto nella genesi dei disturbi vasomotori, come pure tutti gli altri neuromodulatori e neurotrasmettitori del SNC come

acetilcolina, noradrenalina, serotonina. Si assiste alla perdita dell'effetto trofico che gli estrogeni sono in grado di determinare a livello del sistema nervoso con conseguente aumento di incidenza della malattia di Alzheimer.

- » Modificazioni della cute e mucose extragenitali: la presenza di specifici recettori per gli estrogeni è stata riportata in diversi distretti mucosi e cutanei ed in particolare nei fibroblasti quindi in post-menopausa le strutture cutanee e mucose risentono della carenza estrogenica; ne deriva che epidermide e derma si assottigliano, la vascolarizzazione si riduce, le ghiandole sebacee e sudoripare vanno incontro a fenomeni di distrofia e atrofia, la mucosa gengivale va incontro a fenomeni di retrazione, mentre la mucosa congiuntivale è soggetta a frequenti fenomeni infiammatori, fin oal quadro dell'"occhio secco", caratterizzato dalla sensazione di avere della sabbia nell'occhio.
- » Alterazione del ritmo sonno-veglia, spesso collegate alla comparsa di vampate di calore durante la notte, con conseguente perdita della qualità e della quantità del sonno
- » Modificazioni della sfera sessuale, con calo della libido, della frequenza e della soddisfazione nei rapporti sia dovuto a problemi oggettivi (secchezza vaginale, dispareunia) sia per fattori di ordine socio-culturale
- » Modificazioni metaboliche: il profilo lipidico si modifica in senso aterogeno (aumento del colesterolo totale, colesterolo-LDL, dei trigliceridi e rimangono invariati i livelli del colesterolo-HDL), il profilo glucidico muta in senso diabetogeno (con un aumento della resistenza periferica all'insulina), si assiste ad un aumento della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica e ad un aumento dei fattori della coagulazione con aumento del rischio tromboembolico.

## IL DISTRETTO CERVICO-VAGINALE NELLA DONNA IN MENOPAUSA

**A**nche l'area del tratto cervico-vaginale, come molte altre aree del corpo umano, è composta da organi e tessuti strutturati da cute e mucose e quindi anch'essi subiscono le modificazioni legate all'ipoestrogenismo meno-

pausale, sia da un punto di vista anatomico-funzionale sia da un punto di vista citologico.

Si parla di "distrofia" indicando una qualsiasi lesione organica dei tessuti conseguente ad un disturbo del trofismo, mentre per "atrofia" si intende un'insufficiente nutrizione dei tessuti. È indubbio che la carenza estrogenica post-menopausale si associ ad alterazioni del trofismo cervico-vaginale e ad un conseguente danno maturativo dell'epitelio pluristratificato [2]. La prevalenza dell'atrofia vaginale in post-menopausa varia dal 27 al 55% (anche se tale dato sembra essere ampiamente sottostimato) e l'insorgenza della sintomatologia risulta più tardiva rispetto alla comparsa dei sintomi vasomotori, in quanto livelli di estrogeni relativamente più bassi sembrano essere sufficienti a garantire il trofismo del tessuto urogenitale; la sintomatologia tipica da atrofia cervico-vaginale è rappresentata da sensazione di secchezza ed irrigidimento, irritazione e bruciore durante il coito, dispareunia, prurito, spotting ed infiammazione post-coitale da vaginiti ricorrenti. Attraverso la visita con lo speculum, quando questa sia possibile e non evochi dolore e bruciore, è possibile evidenziare una mucosa vaginale pallida, sottile, asciutta, con scomparsa delle pliche, appiattimento dei fornicati e nei casi più avanzati piccole petecchie emorragiche sub epiteliali, telengectasie e ulcerazioni; risultano spesso alterati anche il reperto colposcopico e citologico che evidenziano in modo oggettivo i quadri distrofico/atrofico.

A tale proposito, da un punto di vista citologico, si sottolinea come nel periodo peri-post-menopausale, a causa delle alterazioni cellulari spesso distrofiche e quindi anche di difficile interpretazione, la diagnosi di ASCUS risulta 2-3 volte superiore rispetto all'età fertile[3]. Inoltre questo dato sembra essere associato ad una minor incidenza di positività al test per HPV-DNA: il 73% delle ASCUS oltre i 40anni sono HPV-DNA negative (in particolare nelle donne che non fanno terapia ormonale sostitutiva sistemica)[4]. Il termine ASCUS sta ad indicare la presenza di cellule squamose atipiche di incerto significato, cioè la presenza di modificazioni cellulari più severe di quelle attribuibili a processi benigni e reattivi ma che non raggiungono i requisiti per la diagnosi di SIL (lesione intra-epiteliale squamosa); è una diagnosi citologica e viene posta dopo un prelievo eseguito mediante Pap-Test. Esistono dei criteri precisi per fare diagnosi di ASCUS [5], quali:

- I. Allargamento nucleari 2-3 volte superiori a quelli di una cellula squamosa
- II. Lieve aumento del rapporto nucleo / citoplasma
- III. Variazioni nelle dimensioni e nella forma del nucleo
- IV. Lieve ipercromasia
- V. Possibile binucleazione
- VI. Cromatina ben distribuita con lieve granularità
- VII. Membrana nucleare liscia e regolare o solo leggermente irregolare.

L'atrofia post-menopausale può rendere inaccurata o falsamente positiva la diagnosi di ASCUS per la presenza di alterazioni reattive come l'ipercromasia, l'alterazione della distribuzione della cromatina o l'ingrandimento nucleare; inoltre bisogna tenere presente anche la difficoltà in senso

pratico, nell'eseguire il Pap-Test a causa della marcata atrofia vulvo-vaginale presente in queste donne. Di fatto, la maggior difficoltà è rappresentata dall'introduzione e/o permanenza dello speculum per fare il Pap-test.

Analizzando la situazione da un punto di vista delle alterazioni citologiche durante la menopausa ma anche nelle fasi immediatamente precedenti, ed entrando più nello specifico, bisogna considerare come in base all'involutione progressiva delle ovaie, si instaura un nuovo equilibrio ormonale che può portare alla comparsa di vari quadri citologici anche contrapposti tra loro: ricordiamo che poco prima dell'inizio della menopausa possono esservi cicli ovulatori sia anovulatori. Nei cicli anovulatori lo striscio mostra caratteristiche iperestrogeniche che comprendono la predominanza di grandi cellule con nucleo picnotico, elevato grado di maturazione cellulare, metaplasia squamosa della giunzione squamo-colonnare associata a grandi cellule basali con doppio contorno, moderata discheratosi, forma ovale e talora vacuolizzate; per contro, il quadro associato a ipoestrogenismo è costituito da picnosi e acidofilia, con predominanza di cellule basofile a grosso nucleo di tipo superficiale e intermedio. Benché anche la metaplasia squamosa della giunzione squamo-colonnare possa talora mostrare caratteristiche compatibili con la diagnosi di ASCUS, questo si verifica molto più frequentemente in presenza di cellule con nucleo di dimensioni aumentate. Alcuni autori hanno puntualizzato che le modificazioni citologiche della perimenopausa possono comprendere le manifestazioni precoci della atipia post-menopausale, quali per esempio ipercromasia nucleare, variabilità delle dimensioni nucleari, aloni perinucleari marcati e multinuclearità: la presenza di ipercromasia nucleare e di nuclei di dimensioni aumentate potrebbe portare alla diagnosi di ASCUS [6].

L'utilizzo della diagnosi di ASCUS per tutte queste manifestazioni sembra, per alcuni autori, non del tutto appropriata: secondo Koss [7], lo striscio delle pazienti in perimenopausa è sostanzialmente uguale a quello delle pazienti in età fertile tranne che per un riduzione nel numero e nelle dimensioni delle cellule squamose superficiali e la presenza di cellule intermedie con nuclei vescicolari di dimensioni regolari; l'autore ha poi sottolineato come le dimensioni generalmente ridotte delle cellule possono portare un osservatore superficiale all'errata conclusione che le dimensioni dei nuclei siano aumentate.

#### OPZIONI DI TRATTAMENTO

**I**n base a quanto detto finora, risulta evidente come il quadro citologico di ASCUS nella donna in menopausa, riconducibile all'elevata incidenza di quadri atrofici e distrofici cervico-vaginali, rappresenti un problema diagnostico per il ginecologo, in quanto può determinare un eccesso di falsi positivi, un successivo ricorso ad esami più o meno invasivi, potenzialmente evitabili e un forte stress emotivo per la donna di fronte ad un quadro citologico "di incerto significato".

Secondo le Linee Guida della società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV) del 2006, per le donne in età fertile con diagnosi citologica di ASCUS la raccomandazione è l'invio in prima istanza all'esame colposcopico; tuttavia, risulta ugualmente valida l'opzione per il solo ASCUS, dell'invio immediato all'esecuzione del test per

HPV, riservando l'esecuzione dell'esame colposcopico nel solo gruppo di donne risultate positive per HPV ad alto rischio. Diversamente, nelle donne in post-menopausa con ASCUS, senza controindicazioni, l'opzione è rappresentata da un ciclo di trattamento estrogenico topico per almeno 6-8 settimane, seguito da un esame citologico di controllo, dopo una settimana dall'ultima applicazione del trattamento ormonale [8]. Analogamente, tale opzione terapeutica è consigliata anche da altre Società Scientifiche internazionali, come espresso nelle Linee Guida del 2007 dell'Alberta Cervical Cancer Screening Program (ACCSP) [9] e dalle National Guideline Clearinghouse del 2006 [10].

L'ALTS (ASCUS/Low-SIL Triage Study) ha confrontato il triage con HPV-DNA test e con follow-up citologico nelle pazienti in post-menopausa con ASCUS, attribuendo all'HPV-DNA test una sensibilità simile a quella della colposcopia ma superiore a quella del follow-up citologico [11]. Infatti, come già espresso, la diagnosi di ASCUS in menopausa si associa ad una minor positività all'HPV-DNA rispetto a quanto accade in pre-menopausa: il 73% delle ASCUS oltre i quarant'anni sono infatti HPV DNA negative [4]. Lo studio ALTS ha quindi dimostrato che l'invio alla colposcopia delle donne risultate positive all'HPV DNA, dopo il riscontro di ASCUS o Low-SIL al Pap-test è più specifico nelle donne più anziane dove è minore la prevalenza dell'HPV ed è anche economicamente più conveniente. Pertanto, proprio in menopausa l'utilizzo del HPV-DNA test può permettere di selezionare maggiormente le pazienti che necessitano di una colposcopia.

Ciò nondimeno occorre considerare che proprio nella donna in post-menopausa, è l'atrofia dell'epitelio squamoso cervico-vaginale, conseguente al deficit estrogenico, che complica la diagnosi citologica delle alterazioni epiteliali, riducendo ulteriormente il già basso valore predittivo per CIN dell'ASCUS, aumentando perciò i falsi positivi citologici. Pertanto l'uso di terapie estrogeniche vaginali può risultare particolarmente utile nei casi di ASCUS per discriminare le possibili origini atrofiche, displastiche, flogistiche o reattive del quadro citologico anormale e per trattare un'atrofia marcata che rende difficoltosa l'esecuzione del Pap-test e/o della colposcopia.

Gli estrogeni topici migliorano il quadro citologico vaginale aumentando il rapporto cellule superficiali-basali; l'effetto compare dopo almeno 4 settimane dall'inizio del trattamento, che può protrarsi per 1-3 mesi, se l'atrofia è particolarmente marcata e comunque finché permangono i sintomi da atrofia vaginale, senza che vi sia la necessità di associare un progestinico, date le basse dosi di estrogeni utilizzate. Il Pap-test va eseguito dopo 7 giorni dall'ultima applicazione della terapia vaginale, per evitare che la presenza del farmaco possa alterare i quadri colpo-citologici [9].

Le possibili opzioni di terapie estrogeniche vaginali sono rappresentate dal Promestriene e dall'Estriolo.

Il Promestriene è stato oggetto di diversi studi che ne hanno confermato l'efficacia e la tollerabilità, soprattutto grazie alla sua peculiarità, ossia l'assenza di effetti sistemici. Il Promestriene è infatti il dietero dell'estradiolo e tale processo di dieterificazione determina la peculiarità di tale molecola, ossia un assorbimento vaginale e un'azione puramente locale, priva di effetti sistemici. Numerosi studi hanno infatti evidenziato come la somministrazione di Promestriene non influenza sia

i livelli di estrogeni circolanti sia quelli delle gonadotropine ipofisarie e non determina alterazioni del profilo glucidico, lipidico e della funzionalità epatica [12].

Altri autori [13] hanno recentemente rilevato un miglioramento nella diagnostica cervico-vaginale dopo terapia locale con Promestriene; tale trattamento ha reso possibile una esecuzione soddisfacente dell'esame colposcopico, la diagnosi differenziale tra strisci benigni che simulano un'atrofia e quelli con vere alterazioni citologiche pre-neoplastiche e ha ridotto la necessità al ricorso a curettage endocervicale o escissione con ansa o conizzazione. Ulteriori studi [9], ancora in fase di completamento, stanno valutando la sicurezza della molecola in pazienti oncologiche; in tale tipologia di pazienti, l'atrofia vaginale insorge precocemente ed è più marcata, con un maggiore impatto sulla qualità della vita. Pertanto sono queste le pazienti che maggiormente necessitano di un trattamento estrogenico per via vaginale, per ridurre il grave quadro distrofico/atrofico che si instaura precocemente e per periodi più lunghi rispetto alle coetanee non affette da neoplasie. In questo studio il Promestriene sembra dare benefici vaginali, senza rischi di stimolazione sistemica, così come riduce i casi di ASCUS legate ad ipotrofia [9].

Oltre al Promestriene, si usa da molto tempo l'Estriolo, disponibile in crema, in ovuli o anche in compresse vaginali. Diversi studi sottolineano come tale molecola rappresenti una valida scelta nella donna in post-menopausa con disturbi del tratto uro-genitale, nel caso in cui sia controindicata una terapia ormonale sistemica o nei casi in cui questa venga rifiutata dalla paziente [14]; altre ricerche dimostrano come il concomitante uso di Estriolo per via trans-vaginale in pazienti già in terapia ormonale sostitutiva, possa abbreviare i tempi di insorgenza dei benefici della terapia estrogenica sui sintomi da atrofia genito-urinaria [15].

Un importante elemento da considerare è che l'assorbimento vaginale degli estrogeni è più elevato all'inizio del trattamento quando le mucose genitali sono più sottili e poi va riducendosi nel momento in cui si recupera il trofismo delle mucose. Questo dato è un elemento di sicurezza per i potenziali effetti sistemici degli estrogeni negli studi in pazienti neoplastiche e non, dove non si riscontrano effetti sistemici notevoli, proprio nel primo mese di studio. Tuttavia, per ridurre ulteriormente il potenziale di assorbimento, si può decidere di iniziare il trattamento a dosi dimezzate, con un successivo aumento a distanza di 2-4 settimane dall'inizio [16]. Inoltre, va considerato come un'adeguata preparazione delle mucose vaginali sottili e atrofiche con prodotti a base di acqua depurata e policarbophyl (Replens, Mypharm Milano), eventualmente con l'aggiunta di una minima quantità di fluoro per la sua azione antisettica (Mifluor, Mipharm Milano) prima della somministrazione di estrogeni topici quali Promestriene o Estriolo, evita effetti collaterali quali bruciore, dolore e irritazione vaginale, legato alla sensibilizzazione, per contatto con gli estrogeni, delle terminazioni nocicettive esposte della mucosa vaginale, assottigliata e distrofica.

In conclusione, è importante sottolineare il rilevante ruolo svolto dall'atrofia-distrofia nella donna in post-menopausa, dal momento che i disturbi uro-genitali ad essa correlata condizionano fortemente la qualità della vita sessuale e non solo. Inoltre l'atrofia cervico-vaginale induce alterazioni citologi-

che di complesso management per il ginecologo, soprattutto in un periodo della vita femminile dove si ha un incremento di incidenza di patologia maligna cervicale. La possibilità di trattare la donna con terapia estrogenica locale, a basse dosi per brevi periodi, ma preferibilmente per lunghi intervalli di tempo (mesi se non anni), permette di ridurre o eliminare tut-

ti i disturbi legati all'ipoestrogenismo dell'area vulvo-vaginale, ma più che altro permette di discriminare buona parte della patologia benigna cervico-vaginale di origine disfunzionale ed endocrina, tipica della peri- e post-menopausa, con buoni margini di sicurezza, riservando le indagini invasive e mirate solo nei casi non responsivi al trattamento ormonale topico.

---

#### {BIBLIOGRAFIA}

1. Gambacciani M, Vacca F, Ciaponi M, La menopausa e il suo trattamento, *Endocrinologia Ginecologica*, di A.D. Genazzani, Editeam Editore, Cento (Ferrara) 2004(15) 295-335.
2. Inglese S, Guaschino S. Distrofie peri e postmenopausali. *Bolettino di Ginecologia Endocrinologica* 2010, 4:25-32
3. Flynn K. Diagnosis of ASCUS in women over 50 age is less likely to be associated with dysplasia. *Diag Cytopathol* 2001 (24):132
4. Johnston E. I., Mogani S. Cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance in perimenopausal and post-menopausal women *Cancer Cytopathology* 2007; 111 (3): 160-165
5. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Definitions, criteria and planatory notes for terminology and specimen adequacy. *Springer Verlag, New York*, 1994 pp 30-43
6. Jovanovic AS, McLachlin CM, Shen L et al Post menopausal squamous atypia: a spectrum including "pseudokoilocytosis". *Mod Pathol* 1995 8:408-412
7. Koss LG *Diagnostic cytology and its histopathologic basis*, 4TH edn. Lippincott, Philadelphia, 1992 pp 276-281
8. Società italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-vaginale. Linee Guida. Gestione della paziente con pap test anormale. Edizione 2006. In: *La Colposcopia* Artioli Ed. Modena Dic 2006; XXI (1), cap VI: 11-12
9. Del Pup L. La terapia estrogenica vaginale nelle pazienti oncologiche: suggerimenti pratici per migliorare l'accuratezza delle indagini e la qualità di vita delle pazienti. *ncologia Chirurgica Ginecologica*, Istituto Nazionale Tumori Aviano, PN. *Bollettino di Ginecologia Endocrinologia* 2010, 4: 68-73.
10. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Initial management of abnormal cervical cytology (pap smear) and HPV testing. *Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2006 Oct. 32 p*
11. Kulasingam S.L., Kim J.J, Lawrence W.F. et al. Effectiveness Analysis Based on the Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) *Journal of the National Cncer Institute* 2006 98(2): 92-100
12. Fridmann S. Colpotrophine, un estradiol tres particulier. *Le courrier du specialiste. La lettre du gynecologue. Hors-serie-Janvier 1994*
13. Piccoli R., Mandato V.D., Lavatola G., et aa Atypical aquamous cells and low squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women: implications for managements. *European Journal of Ostetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 140(20089) 269-274
14. Dessole S., Rubattu G., Ambrosini G. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause* 2004 Jan-Feb; 11(1):49-56
15. Palacios S., Castelo-Blanco C., Cancelo M.J. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas* 2005 Feb 14; 50(2): 98-104
16. Pschera B., Hjerpe A., Carlstrom K., Influence of the maturity of the vaginal epithelium upon the absorption of vaginally administered estradiol-17 and progesterone in postmenopausal women. *Gynecol. Obstet. Invest* 1989;27: 204-208.