

L'induzione dell'ovulazione in giovani ragazze affette da menometrorragia: un trattamento sicuro ed efficace

A M Fulghesu, R Magnini, F Melis

AMBULATORIO DI GINECOLOGIA DELL'INFANZIA ED ADOLESCENZA. POLICLINICO DI MONSERRATO
DIPARTIMENTO DI CHIRURGIA, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAGLIARI

ABSTRACT

{ITA} L'incidenza del quadro della menometrorragia nelle donne in età fertile è circa del 11.4-13.3 % e tende ad aumentare con l'età. La comparsa del quadro della metrorragia è causa di relativa preoccupazione tra le adolescenti e nei loro genitori, pur determinando visite relativamente frequenti al Pronto Soccorso sia ginecologico che pediatrico.

In questo studio pilota proponiamo l'uso del Clomifene Citrato per limitare i fenomeni metrorragici e di anovulazione in un gruppo di giovani pazienti con storia di questi disturbi. Il Clomifene è un SERM (modulatore selettivo del recettore degli estrogeni) che favorisce l'aumentata produzione delle gonadotropine per un fenomeno di feed-back sull'ipotalamo.

Il Clomifene è in genere usato per il trattamento della infertilità legata a alterata capacità ovulatoria, come si riscontra nella sindrome dell'ovaio policistico. Questo nostro studio pilota supporta l'efficacia dell'uso del Clomifene nelle pazienti con quadri di anovulazione e menometrorragia

{ENG} The prevalence of menometrorrhagia in fertile women is 11.4-13.2% and increases with aging. The presence of metrorrhagia is a relatively common cause of concern among adolescents and their parents, as well as a frequent cause of visits to emergency departments, gynaecologists, and paediatricians.

In this pilot study we propose the use of Clomiphene Citrate to limit the incidence of metrorrhagia and anovulation in young patients suffering for such diseases. Clomiphene is a selective estrogen receptor modulator (SERM) that increases the production of gonadotropins by inhibiting negative feedback on the hypothalamus.

Clomiphene is primarily used in the treatment of female infertility for ovulation induction to reverse oligoovulation or anovulation, as occurs in polycystic ovary syndrome. Our pilot study sustains the efficacy of the use of Clomiphene Citrate in young anovulatory patients with menometrorrhagia.

INTRODUZIONE

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'utilizzo del Clomifene Citrato nell'induzione dell'ovulazione e quindi la cessazione del sanguinamento nelle adolescenti con menometrorragia in assenza di patologie ovariche, uterine o altri disordini sistemici.

La prevalenza della menometrorragia in donne in età fertile va dall'11,4% al 13,2% con un trend in aumento con l'avanzare dell'età. Tale disturbo è fonte relativamente comune di preoccupazione tra le adolescenti e le loro famiglie, così come causa frequente di visite al pronto soccorso, ginecologiche e pediatriche.

Le cause di menometrorragia possono essere molteplici: malattie sistemiche, disturbi della coagulazione quali trombocitopenie (di rilievo la malattia di Von Willebrand), leucemie. Questi disturbi possono essere presenti in adolescenza con una percentuale che va dal 5 al 24%. Circa il 74% delle menometrorragie in adolescenza sono ascrivibili a cicli anovulatori seguiti da un sanguinamento prolungato e abbondante all'inizio dell'età riproduttiva.

La gestione del sanguinamento anomalo vaginale è determinata dall'eziologia e dalla gravità della perdita ematica. Se non è

stata fatta diagnosi di disturbi endocrini specifici (iperprolattinemia, ipotiroidismo, iperandrogenismo) o disturbi sistemici, frequentemente è posta una diagnosi di emorragia disfunzionale (DUB) e, dopo aver stabilizzato il quadro dell'anemia acuta, le linee guida prevedono l'utilizzo di un trattamento ormonale efficace. [1]

Negli anni settanta, alcuni autori italiani [2] hanno proposto l'uso del clomifene nei casi di DUB, ma nessun ulteriore studio ha indagato la sua utilità. Il Clomifene è un modulatore selettivo dei recettori per gli estrogeni (SERM) che aumenta la produzione di gonadotropine, inibendo il feedback negativo sull'ipotalamo.

Viene utilizzato principalmente nell'infertilità femminile, soprattutto per indurre l'ovulazione e per contrastare l'oligoovulazione o anovulazione, così come è pratica comune il suo utilizzo nell'infertilità nella sindrome dell'ovaio policistico. Noi proponiamo il suo utilizzo nelle menometrorragie disfunzionali legate all'anovulazione.

Il meccanismo d'azione prevede l'utilizzo delle sue proprietà estrogeniche e anti-estrogeniche. Il Clomifene sembra stimolare il rilascio di gonadotropine, dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) e dell'ormone luteinizzante (LH), che porta allo

sviluppo, maturazione ed ovulazione del follicolo ovarico, e successivo sviluppo e funzione del corpo luteo, con conseguente regolarizzazione dello sviluppo dell'endometrio e del ciclo mestruale. Lo scopo di questo lavoro è quello di studiare la sicurezza e l'efficacia dell'induzione dell'ovulazione con clomifene in adolescenti affette da menometrorragia disfunzionale, evitando qualsiasi trattamento ormonale.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Il gruppo di studio è stato realizzato su cinquanta soggetti (di età compresa tra i 13 e i 16 anni) che si sono rivolte per menometrorragia (sanguinamento superiore ai 7 giorni, con perdita di sangue media superiore agli 80 ml), al Centro per le Malattie ginecologiche in adolescenza del Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Cagliari, presso l'ospedale San Giovanni di Dio. [3]

Queste pazienti sono state sottoposte a:

indagine anamnestica familiare e personale: storia mestruale, la presenza di dolore addominale, l'attività sessuale o abuso sessuale (aggressione), presenza di corpo estraneo, trattamenti farmacologici (l'uso di acido acetilsalicilico, contraccettivi orali o trattamenti progestinici, antipsicotici, anticoagulanti o chemioterapia);

valutazione delle condizioni cliniche: pressione sanguigna, sviluppo del seno e dei peli pubici, presenza di malattie infettive, parametri antropometrici: altezza, peso, BMI, vita, fianchi e rapporto vita / fianchi (WHR)

visita ginecologica in adolescenti sessualmente attive.

La presenza di cause organiche di menometrorragia è stata valutata mediante esame emocromocitometrico completo, test di coagulazione, funzionalità epatica e test di gravidanza per escludere patologie congenite o acquisite della coagulazione, malattie epatiche, patologie della gravidanza.

Le pazienti che presentavano una grave anemia (livelli di emoglobina <7,0) sono state ricoverate in ospedale ed escluse dal protocollo al fine di stabilizzare la condizione emodinamica e di ottenere l'immediata cessazione del sanguinamento prima di un trattamento ormonale o chirurgico. [1]

Le pazienti con segni clinici di iperandrogenismo (valutati in base ai criteri di Ferriman e Gallwey per l'irsutismo e alla classificazione Cremoncini per l'acne) o ipotiroidismo e/o iperprolattinemia sono state escluse.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti all'ecografia transaddominale o transvaginale al fine di escludere patologie genitali congenite o acquisite (malformazioni, patologie benigne dell'utero, cisti ovariche, tumori ovarici/surrenalici secernenti ormoni).

Protocollo di studio

Alla fine dello screening, alle rimanenti pazienti è stato proposto il trattamento con clomifene citrato alla dose di 50 mg/die per 5 giorni come fase di attacco, e dal 3° al 7° giorno del ciclo per i tre cicli successivi. Ai genitori delle ragazze minorenni è stato richiesto un consenso prima dell'inizio della terapia. In tutti i casi è stata prescritta una terapia con ferro e supplementazione di folati.

Tutte le pazienti sono state sottoposte ad una valutazione ecografica durante la menometrorragia: lo scanner utilizzato è il 128xp/10ob Acuson, con sonda trans-addominale di 3,5 MHz

o trans-vaginale di 5 MHz.

Nello stesso giorno è stato eseguito un prelievo di sangue per eseguire i dosaggi ormonali. Il primo follow-up è stato fatto dopo 48h ed il secondo dopo 7 gg, con esame clinico, ecografia transvaginale o transaddominale, emocromo, test di coagulazione, e prelievo di sangue per la valutazione dell'estradiolo. Successivamente, queste pazienti sono state sottoposte a controlli clinici, ecografici e prelievo del progesterone sierico durante la seconda metà del secondo e del terzo mese di trattamento. Infine le pazienti sono state esaminate clinicamente dopo un anno dalla fine del trattamento.

Sono stati determinati i livelli basali plasmatici delle gonadotropine, della Sex Hormon Binding Globulin, dell'Androstenedione, del testosterone totale e libero, 17-Idrossi-progesterone e deidroepiandrosterone solfato. I campioni di plasma per la determinazione degli ormoni sono stati mantenuti a -20°C fino all'esecuzione del dosaggio. Tutti gli ormoni sono stati misurati con metodi RIA utilizzando kit commerciali (Radim, Pomezia, Italia). LH, FSH, e SHBG sono stati misurati mediante test immunoradiometrici (IRMA) su fase solida (tubo rivestito), basati sull'utilizzo di anticorpi monoclonali. Gli ormoni steroidei sono stati analizzati utilizzando un metodo RIA. Il dosaggio dell'insulina è stato eseguito mediante RIA (Ares Serono, Milano, Italia). Globuli rossi, bianchi e piastrine sono stati misurati con il ® COULTER HMX Hematology Analyzer.

I valori sono espressi come media \pm SD. I dati sono stati analizzati applicando il T-di-Student per dati appaiati.

Tutti i soggetti avevano un'età inferiore ai 18 anni. Per trattare queste adolescenti è stato fatto firmare un consenso informato dai loro genitori. Il protocollo di trattamento segue la dichiarazione di Helsinki sulla sperimentazione sui soggetti umani ed è stato approvato dal nostro comitato etico locale.

RISULTATI

I criteri di esclusione hanno permesso di escludere dallo studio 10 pazienti affette da cisti ovariche, PCOS, grave anemia e / o malattie sistemiche; pertanto il DUB è stata diagnosticata nell'82% (40 soggetti) delle adolescenti studiate. Una ragazza è stata esclusa per una grave anemia.

Tutte le pazienti reclutate per il nostro studio erano all'interno del 3° anno di vita ginecologica (avevano tre anni di vita ginecologica), con un'età media di 13,5 anni. La Tabella 1 riporta i dati antropometrici, la durata dell'emorragia e i valori dell'emoglobina e delle piastrine all'inizio del trattamento, così come i valori basali ormonali. I bassi livelli basali di gonadotropine e la secrezione follicolare di steroidi quasi assente dimostrano un fallimento del reclutamento e dello sviluppo follicolare.

Dopo due giorni dall'inizio del trattamento, il 90% dei pazienti hanno riferito una notevole riduzione del sanguinamento mestruale. Non è stata rilevata nessuna differenza significativa dei livelli di emoglobina e della conta piastrinica.

Dopo 7 giorni in 37 soggetti (92,5%) si è avuto un blocco del sanguinamento.

Una paziente è stata esclusa dal trattamento per la presenza di ipotensione.

Nella tabella 2 sono mostrati i livelli di estradiolo e risultati durante il controllo basale e i follow-up successivi.

A distanza di una settimana dall'inizio della terapia in 27 soggetti mediante l'esame ecografico è stato visualizzato un follicolo dominante. In nessun soggetto sono state evidenziate cisti ovariche.

Al controllo clinico dopo tre cicli di terapia, tutti le pazienti hanno ottenuto una risoluzione della menometrorragia e la ripresa dei cicli ovulatori.

Nessuna paziente ha riportato effetti collaterali indesiderati. A distanza di 8 mesi dalla fine della terapia, solo 2 soggetti hanno lamentato una recidiva di DUB.

DISCUSSIONE

La menometrorragia disfunzionale è una comune fonte di preoccupazione tra le adolescenti e le loro famiglie, ed è la causa più frequente di visite al reparto di emergenza ginecologica. [1] Nonostante siano molteplici le cause di tale emorragia, quella più probabile tra le adolescenti sane è DUB.

In realtà, molte adolescenti dopo il menarca hanno vissuto periodi di irregolarità per 2 a 3 anni a causa di cicli anovulatori e immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisario-ovarico. [1,4,5] Il DUB anovulatorio è il risultato finale di effetti estrogenici non contrastati sull'endometrio, che portano a cambiamenti proliferativi, iperplastici. Per le pazienti in cui non è riscontrata alcuna altra eziologia, la gestione di DUB sarà in parte dipendente dalla quantità di flusso di sangue, dalla presenza di anemia associata, e dalla compliance del paziente e della famiglia alle diverse modalità di trattamento. In caso di flusso moderato o pesante e / o livelli di emoglobina inferiore a 10 g / dl, l'unico metodo suggerito per arrestare il sanguinamento sono le pillole contraccettive orali (OCP). Recenti linee guida in adolescenti raccomandano l'utilizzo di OCP a dosi crescenti di estradiolo da 30 a 50 microgrammi da 1 a 4 volte al giorno, con un aumento del rischio trombotico e importanti effetti collaterali, come nausea, cefalea ed edema. 1 OCP ha ridotto il flusso di sangue in pochi giorni, ma il trattamento deve essere prolungato dai 3 ai 6 mesi per poi diminuire le dosi per evitare le recidive.

Anche i progestinici o il progesterone possono essere efficaci nel ridurre il flusso mestruale, così come medroxiprogesterone acetato depot o un dispositivo intrauterino di levonorgestrel (LNG-IUS), quando è possibile. Questi metodi, tuttavia, spesso sono associati ad un persistente sanguinamento irregolare e a dolore addominale. L'utilizzo di LNG-IUS non è consigliato nelle linee guida per adolescenti. [1]

In questo studio pilota proponiamo l'induzione dell'ovulazione con clomifene come metodo per fermare e prevenire il DUBS nelle ragazze adolescenti. Il Clomifene sembra inibire i recettori degli estrogeni nell'ipotalamo, inibendo il feedback negativo degli estrogeni sulla produzione delle gonadotropine. La liberazione di gonadotropine può derivare da una stimolazione diretta dell'asse ipotalamo-ipofisario o da una minore incidenza inibitoria degli estrogeni sull'asse ipotalamo-ipofisario rispetto con gli estrogeni endogeni dell'utero, dell'ipofisi o dell'ipotalamo. Poiché gli estrogeni possono più efficacemente esercitare un feedback negativo sull'ipotalamo, la secrezione di GnRH diventa più rapidamente pulsatile, e ciò si traduce in un aumento del rilascio di gonadotropine pituitarie (FSH, LH). L'aumento del livello di FSH provoca la crescita e la matu-

Tabella 1
Caratteristiche antropometriche, cliniche e ormonali nelle adolescenti affette da DUB

N° Pazienti	40
Età (M±DS)	13,5 ± 2,1
Altezza(CM)(M±DS)	158,0 ± 8,8
Peso (Kg) (M±DS)	50,2 ± 9,1
BMI (M±DS)	19,9 ± 3,3
WHR (M±DS)	0,7 ± 0,1
Età del menarca (M±DS)	12,5 ± 2
Anni di vita ginecologica (M±DS)	2 ± 1,8
Durata del sanguinamento (giorni)	25 ± 7
HB (gr/dl)(M±DS)	12,87 ± 1,54
PLT(x10 ³ /µl)(M±DS)	274,71 ± 64,24
FSH (mIU/ml) (M±DS)	9,33 ± 12,14
LH (mIU/ml) (M±DS)	5 ± 5,7
E2 (pg/ml) (M±DS)	47,76 ± 73,62
P (ng/ml) (M±DS)	0,65 ± 0,27
PRL(ng/ml) (M±DS)	15,72 ± 7,56
A (ng/ml) (M±DS)	1,63 ± 0,47
Ttot (ng/ml) (M±DS)	0,56 ± 0,5
Tfree (pg/ml) (M±DS)	3,82 ± 7,34
17OHP (ng/ml) (M±DS)	1,24 ± 0,46
DHEAS (µg/ml) (M±DS)	1,07 ± 0,57
SHBG (mmol/ml) (M±DS)	73,84 ± 43,68
F (ng/ml) (M±DS)	120,32 ± 58,87

Tabella 2
Parametri ecografici e ormonali nelle adolescenti affetti da DUB, prima e dopo la somministrazione di Clomifene

	Basale	7 giorni dopo il trattamento con Clomifene
Volume ovarico (mm) (M±DS)	23 ± 1,5	25 ±1,5
N° follicoli > 0,4 ; < 1 cm (M±DS)	8 ± 2	12 ± 2
Presenza del follicolo dominante (>1) (%)/n° casi	0/40	27/40 (67.5%)
E2 (pg/ml) (M±DS)	47,7 ± 73,62	125 ± 70
Ricorrenze/anno	-	2

razione dei follicoli ovarici, e l'aumento dei livelli di estrogeni circolanti seguita dalla rottura dei follicoli con conseguente ovulazione e produzione di progesterone. Il Clomifene non ha apparenti effetti progestinici, androgeni, o antrandrogeni e non sembra interferire con l'asse ipofisi-surrene o ipofisi-tiroide. Il trattamento con clomifene citrato per le pazienti che soffrono di anovulazione rappresenta la prima scelta, la più semplice e quella con il miglior rapporto costo beneficio. Questa terapia può causare effetti indesiderati soprattutto se usato in dosi superiori a 150 mg / giorno come il rischio di

iperstimolazione ovarica, vampate di calore (10%), nausea e vomito (2%), disturbi visivi (1%), cefalea (1%) e distensione addominale (5%). Di solito questi effetti indesiderati si verificano in modo incoerente, non provocano complicazioni gravi e scompaiono dopo interruzione della terapia. Pochi soggetti sono costretti a interrompere la terapia a causa di questi disturbi.

La tossicità acuta con clomifene è molto bassa sia per somministrazione orale che parenterale. Utilizzando basse dosi, si evita il rischio di cisti ovariche e / o iperstimolazione, e si ottiene la cessazione del sanguinamento nel 92% delle ragazze trattate senza effetti collaterali ormonali o ovarico.

Inoltre dopo 3 mesi tutti i soggetti hanno avuto cicli ovulatori e solo due ragazze avevano DUB successiva durante l'anno di trattamento. Nella nostra esperienza questo approccio si è mostrato sicuro ed efficace, mostrando, in questo basso dosaggio, l'assenza di iper-risposta ovarica ed evitando gli effetti collaterali ormonali di somministrazione.

Dal punto di vista teorico la presenza della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) potrebbe rappresentare un fattore di rischio per iperstimolazione ovarica. In questa esperienza

abbiamo preliminarmente escluso i soggetti PCO dal gruppo di studio. Tuttavia non è dimostrato che in adolescenza l'ovaio dimostrare la stessa resistenza particolare a basso livello e iper-a livelli di FSH elevati caratteristici della sindrome adulta. Inoltre la PCOS completamente sintomatica è raramente presente nel primo anno di vita mestruale, e, solitamente, è caratterizzata da altre disfunzioni mestruali come oligomenorrea o amenorrea. In questo caso, però, vi suggeriamo un rigoroso controllo ecografo in questi soggetti.

L'unico limite a questo approccio potrebbe essere l'anemizzazione grave, a causa del periodo di latenza di almeno 48 ore tra l'assunzione e l'efficacia del trattamento. Nonostante tutto, in questo periodo, tutti i farmaci anti-infiammatori come l'acido mefenamico e naprossene possono essere prescritti. Infatti questi farmaci di per sé possono ridurre il sanguinamento dal 22 al 46% dei casi (Livello di evidenza 1)

In conclusione proponiamo la bassa dose di trattamento con clomifene come primo passo in DUB adolescente. A causa del numero limitato di soggetti trattati questa nostra esperienza necessita di un approccio un numero più ampio di soggetti.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Benjamins LJ. Practice Guideline: Evaluation and Management of Abnormal Vaginal Bleeding in Adolescents. *Journal of Pediatric Health Care* (May/June 2009).
2. Mitan, L.A.P., Slap, G.B. Dysfunctional uterine bleeding. In L.S. Neinstein, C.N.Gordon, D.K.Katzman, D.S.Rosen, &E.R.Wood(Eds.), *Adolescent health care: A practical guide*(5th ed.) pp. 687-690. Philadelphia: Lippincott Wiliam & Wilkins (2008).
3. Gray, S.H., Emans, S.J. Abnormal vaginal bleeding in adolescents. *Pediatric in Review*, 28, 175-182 (2007).
4. Lavin, C. Dysfuctional uterine bleeding in adolescents. *Current Opinion in Pediatrics*, 8, 328-332. (1996).
5. D.E.Telner, D. Jakubovicz Approach to diagnosis and management of abnormal uterine bleending. *Clinical Review, Series on women's health. Canadian Family Phisician*. Vol.53. (January 2007)