

Raccolta Monografie



Volume 2
2008

INDICE

APPROCCIO DIAGNOSTICO ALLA PAZIENTE AMENORROICA <i>Alessandro D. Genazzani, Chiara Lanzoni, Valerio M. Jasonni</i>	Pag. 1
TIROIDE E GRAVIDANZA <i>Natalia Lazzarin, Elena Vaquero, Herbert Valensise</i>	Pag. 17
LA DIAGNOSI ECOGRAFICA DELLA PCOS <i>A.M. Fulghesu, E. Frau, F. Spettu, E. Portoghese, S. Angioni, G.B. Melis, A. Lanzone</i>	Pag. 32
GESTIONE DELLA MENOPAUSA NELLE PAZIENTI CON NEOPLASIE ORMONOSENSIBILI <i>Lino Del Pup</i>	Pag. 42
LA DIAGNOSTICA IN ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA <i>Alessandro D. Genazzani, Chiara Lanzoni, Federica Ricchieri, Annalisa Campedelli, Erika Rattighieri, Susanna Santagni, Elisa Chierchia, Ilaria Di Monte, Valerio M. Jasonni</i>	Pag. 51
IL MANAGEMENT DIAGNOSTICO E CLINICO DELLA PERIMENOPAUSA <i>Maria Silvia Giretti, Paolo Mannella, Andrea R. Genazzani, Tommaso Simoncini</i>	Pag. 66
APPROCCIO DIAGNOSTICO E CHIRURGICO DELLE NEOFORMAZIONI ANNESSIALI <i>S. Angioni, E. Proto, G.B. Melis</i>	Pag. 81
NEWS ALL'APPROCCIO CLINICO E TERAPEUTICO DELLE PATOLOGIE BENIGNE E MALIGNI DELLA VULVA <i>M. Stomati, R. Fruscio, B. Monti, A. Pellegrino, M. Poti</i>	Pag. 95
OBESITA' E RIPRODUZIONE <i>Federica Ricchieri, Chiara Lanzoni, Annalisa Campedelli, Susanna Santagni, Erika Rattighieri, Elisa Chierchia, Ilaria Di Monte, Valerio M. Jasonni, Alessandro D. Genazzani</i>	Pag. 101

APPROCCIO DIAGNOSTICO ALLA PAZIENTE AMENORROICA

Alessandro D. Genazzani, Chiara Lanzoni, Valerio M. Jasonni

Clinica Ostetrica Ginecologica,
Università di Modena e Reggio Emilia

Introduzione

Il segno clinico dell'amenorrea è uno dei più frequenti in campo ginecologico e per la paziente è un sintomo che è quasi sempre fonte di preoccupazione. In genere in base a quando l'amenorrea è insorta (fatta l'esclusione di gravidanza in atto) si parla di amenorrea intendendo l'assenza o l'anomala cessazione delle mestruazioni e di norma si parla di una forma primaria e di una secondaria (1).

Per amenorrea primaria si intende l'insorgenza della stessa prima del menarca, viceversa quando questa si presenta dopo il menarca si definisce secondaria. La maggior parte delle cause di amenorrea dell'una o dell'altra categoria sono simili. L'epoca di insorgenza dell'amenoreia primaria è sempre in età precoce, e si evidenzia quando all'età di 15 anni pur in presenza di un adeguato sviluppo dei caratteri sessuali secondari non si ha la comparsa della mestruazione, oppure entro 5 anni dal telarca se questo avviene ad un'età inferiore ai 10 anni(2). Se oltre all'assenza delle mestruazioni si ha anche l'assenza del telarca all'età di 13 anni si devono eseguire in ogni caso approfondimenti e controlli. Nelle donne con un ciclo mestruale regolare che presentano un ritardo della mestruazione si

deve escludere l'eventuale presenza di una gravidanza prima di poter pensare ad un'amenorrea secondaria. Si parla realmente di amenorrea secondaria quando la mestruazione manca da almeno 3 mesi. Nel caso si abbia un'oligomenorrea che comporti meno di 9 cicli in un anno si deve provvedere ad effettuare approfondimenti diagnostici.

La prevalenza di amenorrea secondaria non dovuta a gravidanza, lattazione o menopausa è circa dal 3% al 4% (3,4). Sebbene la lista delle cause sia molto lunga (Tabella 1), la maggior parte si può ricollegare a 4 diverse condizioni: la sindrome dell'ovaio policistico, l'iperprolattinemia, l'amenorrea ipotalamica e il fallimento ovarico. Nei centri di riferimento altamente specializzati, dalle 10 alle 15 pazienti presenta un'amenorrea primaria e una quota pressoché analoga presenta amenorrea secondaria(5-7). L'organizzazione mondiale della sanità (WHO) ha riassunto le cause in: gruppo WHO 1 in cui non si ha evidenza della produzione di estrogeni, valori normali o bassi di FSH, valori normali di prolattina e nessuna evidenza di lesioni a livello ipotalamico; gruppo WHO 2 in cui si ha produzione di estrogeni, livelli normali di FSH e prolattina; gruppo WHO 3 in cui si riscontrano elevati valori di FSH da fallimento ovarico(8).

L'amenorrea può presentarsi assieme ad ambiguità dei caratteri sessuali e virilizzazione, ma di solito in questi casi l'amenorrea è solo uno dei problemi clinici che la paziente presenta. Di fatto l'ambiguità dei caratteri sessuali o la

virilizzazione si devono valutare come disordini a parte, e in queste pazienti l'amenorrea è sintomo secondario e un disordine riproduttivo su base genetica(9).

Tabella 1: classificazione delle amenorree (esclusi i disordini dell'ambiguità genitale congenita)

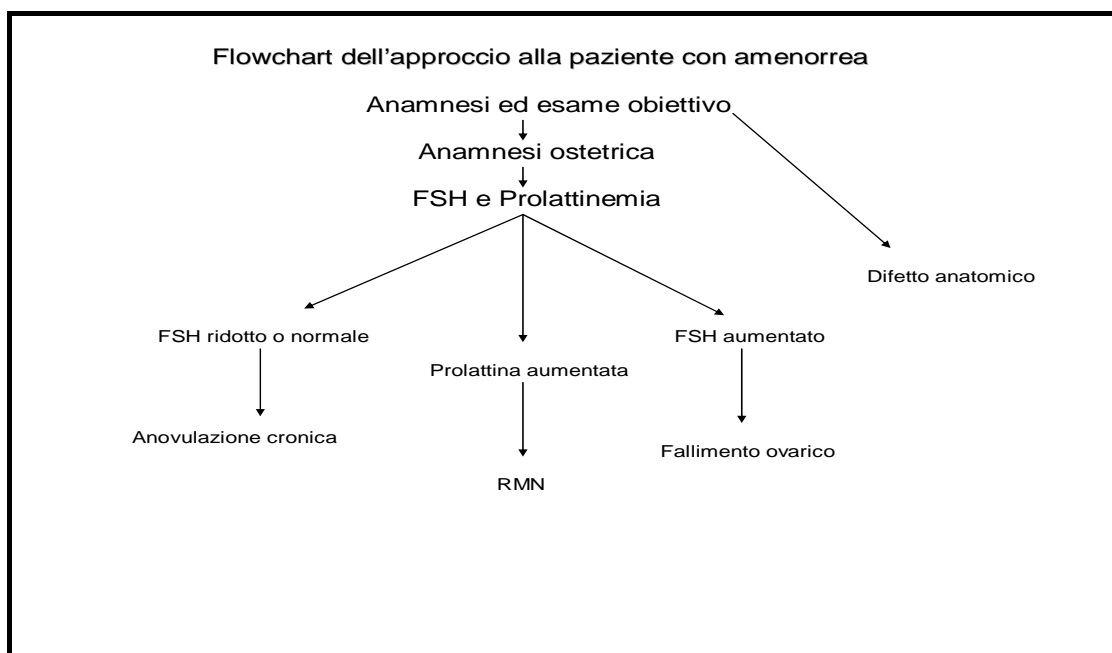
<p>Difetti anatomici</p> <ul style="list-style-type: none"> a. disordini Mulleriani b. resistenza completa agli androgeni c. sinechie intrauterine (Sindrome di Asherman) d. imene imperforato e. setto vaginale trasverso f. agenesia cervicale isolata g. agenesia cervicale iatrogena h. agenesia vaginale i. ipoplasia o aplasia endometriale congenite <p>Ipogonadismo primario</p> <ul style="list-style-type: none"> a. disgenesia gonadica: <ul style="list-style-type: none"> 1. cariotipo anormale: <ul style="list-style-type: none"> a. Sindrome di Turner b. mosaicismi 2. cariotipo normale <ul style="list-style-type: none"> a. disgenesia gonadica pura: <ul style="list-style-type: none"> i. 46XX ii. 46,XY (Sindrome di Swyer) b. Agenesia gonadica c. Difetti enzimatici: <ul style="list-style-type: none"> 1. difetto di 17-α-idrossilasi 2. difetto di 17-20liasi 3. difetto di aromatasi d. Fallimento ovarico precoce: <ul style="list-style-type: none"> 1. idiopatico 2. iatrogeno (chemioterapia, radioterapia, ovarite autoimmune) 3. ovaio resistente <p>Cause ipotalamiche</p> <p>a. disfunzionale</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. stress 2. esercizio fisico 3. alimentari (dieta, malnutrizione, anoressia nervosa, bulimia) 4. pseudociasi <p>b. altri disordini</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. difetto isolato delle gonadotropine <ul style="list-style-type: none"> a. Sindrome di Kallmann b. ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico 2. infezioni <ul style="list-style-type: none"> a. tubercolosi b. sifilide c. encefalite/meningite d. sarcoidosi 3. malattie degenerative croniche 4. tumori 	<p>Cause ipofisarie</p> <ul style="list-style-type: none"> A. tumori <ul style="list-style-type: none"> a. prolattinoma b. tumori ipofisari ormono-secerenti B. lesioni occupanti spazio <ul style="list-style-type: none"> a. sindrome della sella vuota b. aneurismi C. necrosi <ul style="list-style-type: none"> a. sindrome di Sheehan b. panipopituitarismo D. infiammazioni <ul style="list-style-type: none"> a. sarcoidosi b. emocromatosi c. ipofisite linfocitica d. malattia autoimmune e. galattosemia E. mutazioni del recettore per FSH <p>Altri disordini endocrini</p> <ul style="list-style-type: none"> A. anomalie surrenaliche <ul style="list-style-type: none"> 1. iperplasia surrenalica late-onset 2. sindrome di Cushing B. distiroidismi <ul style="list-style-type: none"> 1. ipotiroidismo 2. ipertiroidismo C. tumori ovarici <ul style="list-style-type: none"> 1. tumori delle cellule della granulosa-teca 2. tumori di Brenner 3. teratoma cistico 4. cistoadenoma mucinoso/sieroso 5. tumore di Krukenberg 6. metastasi <p>Cause multifattoriali</p> <ul style="list-style-type: none"> A. PCOS
--	--

Valutazione della paziente

L'anamnesi, l'esame obiettivo e il dosaggio degli ormoni: FSH, TSH, estradiolo e Prl per-

mettono di evidenziare le cause più comuni di amenorrea (Fig. 1).

Figura 1



Alcuni rilievi obiettivo aiutano molto nella diagnosi, anche di esclusione. La presenza dello sviluppo mammario è indice di una precedente produzione di estrogeni endogeni. Una quota eccessiva di androgeni endogeni è suggerita spesso dalla presenza di irsutismo, e più raramente dall'aumento della massa muscolare e dalla virilizzazione. L'esame obiettivo deve includere anche l'esame dei genitali interni ed esterni.

L'esame dei genitali risulta anormale in circa il 15% dei casi di amenorrea primaria. Si può infatti riscontrare una vagina cieca o un setto vaginale; se si è avuto il telarca queste situazioni di solito sono conseguenza di

un'agenesia Mulleriana, oppure di una insensibilità agli androgeni. Se non è possibile eseguire un esame vaginale è bene eseguire una ecografia pelvica trans-addominale.

Un altro parametro chiave da valutare nello studio di una paziente con disturbi del ciclo è l'indice di massa corporea o BMI; questo indice si ricava dal peso espresso in chilogrammi e dall'altezza della paziente espressa in centimetri (kg/cm^2). Un BMI superiore a 25 indica una situazione di sovrappeso, questo può indirizzare le indagini iniziali verso un disturbo di carattere metabolico come si riscontra di frequente nelle pazienti affette da PCOS, oppure un BMI inferiore a 19 indica una condi-

zione di sottopeso, che di frequente si osserva in pazienti con alterazioni disfunzionali dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio spesso dovute a diete dimagranti drastiche, anoressia nervosa. Anche l'andamento nel tempo del peso è un parametro che deve essere studiato, infatti una riduzione troppo rapida può portare a un blocco dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, in quanto questo viene percepito dall'organismo come una situazione di carenza metabolico/energetica che per difesa innesca una condizione di stress; è del resto importante anche vedere con l'anamnesi, se si è avuto un ingrassamento specie in epoca postpubere e se si è mai realizzata una difficoltà della paziente a ridurre il proprio peso pur sottoponendosi a regimi dimagranti, spesso anche molto rigidi; questa situazione deriva molto spesso da una condizione di iperinsulinemia, che alterando l'equilibrio metabolico comporta un facile stoccaggio delle riserve energetiche e una difficile mobilizzazione delle stesse, anche in condizioni di restrizione controllata dell'alimentazione.

Nel caso in cui l'esame obiettivo risulti nella norma ed esclusa una gravidanza, si deve pensare alle valutazioni ormonali. Devono essere valutati i valori plasmatici di FSH, prolattina, TSH. Il dosaggio del TSH. Questo è utile nella diagnosi di un eventuale ipotiroidismo subclinico, anche in assenza di sintomi tiroideo-correlati. Nella valutazione della funzionalità tiroidea, il dosaggio delle concentrazioni sieriche di tiroxina e triiodotironina associata ad elevate concentrazioni di TSH sono suggestivi per un ipotiroidismo primario, mentre in

presenza di bassi livelli di TSH suggeriscono un ipotiroidismo secondario. È inoltre necessario sottolineare che, in condizioni di eutiroidismo, si possono riscontrare valori di free T3 bassi (sindrome da bassa T3, Low T3 Syndrome), senza che questi comportino un'alterazione nei valori basali di TSH; questa situazione si riscontra di frequente nei soggetti ipoalimentati o malnutriti, per cui il ridotto introito calorico induce un rallentamento del metabolismo.

Se parallelamente ad una alterazione ormonale si sospetta un fallimento ovarico conviene studiare il cariotipo della paziente specie se questa ha meno di 30 anni, per escludere anomalie cromosomiche (Sindrome di Turner, Sindrome di Swyer).

Qualora si riscontrino dei valori di prolattina costantemente elevati ed un'anamnesi negativa per l'assunzione di farmaci o stupefacenti che possano dare iperprolattinemia, è indicata l'esecuzione di una risonanza magnetica ipofisaria per escludere la presenza di un adenoma ipofisario.

Quando i valori di FSH sono normali o bassi il problema è spesso dovuto a quadro di sindrome dell'ovaio policistico o un'amenorrea ipotalamica. Le tabelle 2 e 3 mostrano la distribuzione delle principali cause di amenorrea primaria e secondaria(5-7).

Cause di amenorrea

Difetti anatomici

Quando utero e vagina sono in parte o completamente assenti in presenza di caratteri

sessuali femminili normali, la diagnosi è di solito una agenesia Mulleriana, che è causa del 10 % dei casi di amenorrea primaria. L'agenesia Mulleriana è associata ad anomalie del tratto urogenitale come: agenesia renale unilaterale, rene a ferro di cavallo, rene pelvico, idronefrosi, e duplicazione ureterale. L'agenesia Mulleriana va distinta dall'insensibilità completa agli androgeni in quanto in entrambe le sindromi la vagina può essere corta o assente. L'insensibilità completa agli androgeni è molto rara, la ricorrenza è meno di 1 su 60.000 donne(10), ma corrisponde al 5% delle cause di amenorrea primaria (Tabella 2). La diagnosi differenziale si fa do-

sando il testosterone sierico che è pari ai valori normali per il sesso maschile o addirittura più alto nella sindrome da insensibilità agli androgeni(11). L'insensibilità completa agli androgeni è suggerita da una storia familiare, dall'assenza dei peli pubici e dalla presenza di masse inguinali (testicoli ritenuti). La diagnosi può essere confermata da un cariotipo 46XY. In queste pazienti (maschi) l'incidenza dei tumori maligni gonadici è del 22%, ma raramente insorgono prima dei 20 anni(12). La rimozione delle gonadi va pianificata al raggiungimento della statura adulta, dopo aver superato tutti i problemi psicologici di auto identificazione.

Tabella 2: cause comuni di amenorrea primaria

<p>Sviluppo mammario 30% -Agenesia mulleriana 10% -Insensibilità agli androgeni 9% -Setto vaginale 2% -Imene imperforato 1% - Ritardo puberale costituzionale 8%</p> <p>Mancato sviluppo mammario e alti valori di FSH 40% Mancato sviluppo mammario e bassi valori di FSH 30% -Ritardo puberale costituzionale 10% -Prolattinoma 5% -Sindrome di Kallmann 2% -Patologie del SNC 3% -Stress/anoressia/calor ponderale 3% -PCOS 3% -Iperplasia surrenalica congenita 3% -Altro 1%</p>

Altri difetti anatomici includono: l'imene imperforato (1 su 1000 donne), il setto vaginale trasverso (1 su 80.000 donne) e l'assenza isolata di vagina o cervice(13). Queste condizioni si presentano spesso con dolore ciclico ed accumulo di sangue a monte dell'ostruzione, che può portare allo sviluppo di endometriosi ed aderenze pelviche. L'amenorrea che insorge

dopo un episodio di endometrite post-partum o dopo procedure chirurgiche intrauterine come la revisione di cavità è spesso dovuta alla formazione di sinechie. Per evidenziare la presenza di sinechie intrauterine sono indicate procedure diagnostiche come: la sonoisterografia, la isterosalpingografia e la isteroscopia.

Nei casi in cui viene aperto l'introito vaginale e qualora sia visibile la cervice uterina con lo speculum è utile indagare con una sonda ecografica transvaginale se il canale cervicale è pervio o meno.(9)

Valori elevati di FSH

La disfunzione gonadica è caratterizzata dal rialzo dei valori di FSH. Il fallimento ovarico può manifestarsi a qualsiasi età, addirittura in utero come conseguenza di una agenesia o disgenesia gonadica. Se il fallimento ovarico intercorre prima del completo sviluppo sessuale porterà all'amenorrea primaria e telarca incompleto. Individui geneticamente XY con fallimento gonadico, avranno genitali di tipo femminile in quanto il fattore inibente Mulleriano e il testosterone non sono prodotti(14).

La disgenesia gonadica (streak gonads) può presentarsi con cariotipi normali 46 XX e XY e cariotipi anomali, più comunemente il cariotipo 45X0 (Sindrome di Turner), in cui la perdita degli ovociti è accelerata dopo le 18 settimane di vita intrauterina (15,16). La sindrome di Turner è spesso diagnosticata in età pediatrica per via delle ben note caratteristiche fenotipiche (bassa statura, collo corto e largo, bassa linea di inserzione dei capelli).

Cause rare di fallimento ovarico possono dipendere da: mutazioni dei recettori per LH e FSH(17-18), galattosemia, difetti enzimatici (17-idrosilasi, 17-20liasi) e difetti dell'aromatasi(19-21).

Nel fallimento ovarico precoce (POF), l'amenorrea, l'ipoestrogenismo e il rialzo dell'FSH insorge prima dei 40 anni, e questa

condizione colpisce dall'1% al 5% delle donne(22,23).

Le POF da cause iatrogene, come da chemioterapia e terapia radiante hanno una minima percentuale di remissione. La funzione ovarica può fluttuare, con un aumento delle irregolarità mestruali prima della totale deplezione degli ovociti e l'instaurarsi quindi del fallimento ovarico. La fase di fluttuazione vede in parallelo il fluttuare dei valori delle gonadotropine, il che rende poco preciso una sola determinazione dei valori dell'FSH al fine della diagnosi(24).

Il fallimento ovarico è confermato dal riscontro di valori di FSH costantemente elevati come è per la menopausa. Nelle donne sotto i 30 anni affette da POF, si dovrebbe eseguire una cariotipizzazione per escludere la presenza di traslocazioni sui cromosomi sessuali, tipo la delezione del braccio corto, o la presenza di un cromosoma Y occulto, che è associato ad un aumentato rischio di tumori gonadici. Di fatto circa il 16% delle donne portatrici della premutazione della sindrome dell'X Fragile vanno incontro a menopausa precoce(19). Anche diversi disordini dei cromosomi autosomici sono associati al fallimento ovarico precoce come: la mutazione del gene della fosfomanno-mutasi 2 (PMM2), il gene della galattosio-1-fosfato uridil-transferasi (GALT), il gene del recettore per l'FSH, il cromosoma 3q contenente il gene della blefarofimosi, il gene della regolazione autoimmune (AIRE), responsabile per poliendocrinopatie-candidiasi-distrofia ectodermica(25). Un'ulteriore indicazione alla cariotipizzazione è legata al fatto che molte

delle pazienti con POF hanno avuto figli e tali informazioni possono essere utili.

Circa il 40% delle pazienti con POF presentano delle malattie autoimmuni, tra cui più comunemente le tiroiditi autoimmuni(26-27). La POF si può riscontrare anche nelle pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, miastenia gravis, disordini delle paratiroidi(28). L'ovarite linfocitica autoimmune si può verificare nelle pazienti affette da Morbo di Addison, anche se è una condizione molto rara(1 su 1.000.000 di donne).

La biopsia ovarica non è di solito indicata nella pratica clinica, ma dal momento che la POF può essere componente di una sindrome multighiandola sono consigliati esami per escludere la presenza di una tiroidite autoimmune dosando TSH, gli anticorpi antitiroide, glicemia ed elettroliti.

Le pazienti affette da POF dovrebbero essere sottoposte a trattamenti estrogenici al fine di mantenere e promuovere i caratteri sessuali secondari e per prevenire l'osteoporosi. Nelle adolescenti affette da POF si somministrano estrogeni a dosaggi crescenti per mimare lo sviluppo sessuale, e non si somministrano estrogeni sino a che la mammella e l'areola non sono completamente sviluppati. Solo raramente rimane qualche follicolo nelle donne con fallimento ovarico, non è quindi possibile il verificarsi di un'ovulazione spontanea e quindi anche il concepimento, nonostante il trattamento con estrogeni esogeni e/o progesterone(29).

Elevati valori di prolattina

L'iperprolattinemia è associata a una riduzione dei livelli medi degli estrogeni e all'amenorrea/oligomenorrea. I valori della prolattinemia sono maggiori nelle pazienti amenorroiche rispetto alle oligomenorroiche(30). In caso di persistente iperprolattinemia, esclusa la presenza di un ipotiroidismo, è indicata l'esecuzione di una risonanza magnetica dell'ipofisi per escludere un prolattinoma, L'iperprolattinemia può essere il sintomo anche di altre lesioni organiche del sistema nervoso centrale come: la stenosi acueduttale congenita, adenomi non prolattino-secernenti, e qualsiasi altra condizione che causi irritazione della sella ipofisaria. Nelle donne con iperprolattinemia, la prevalenza dei tumori ipofisari (micro o macroadenomi) va dal 50 al 60%(31). L'aspetto dei tumori ipofisari non è correlato ai livelli di prolattinemia(31), e solo nel 16% dei casi la variabilità delle dimensioni del tumore correla con la prolattinemia ($r=0.40$, $p<0.001$)(32).

E' interessante notare che di solito le pazienti iperprolattinemiche amenorroiche presentano tumori di dimensioni maggiori rispetto alle pazienti oligomenorroiche. La scarsa correlazione tra le dimensioni dei tumori ipofisari e i livelli di prolattinemia giustifica sempre l'indicazione ad eseguire una RMN nel caso in cui i valori di prolattinemia siano elevati in maniera persistente.

Nella maggior parte delle pazienti iperprolattinemiche, i livelli di prolattina non diminuiscono senza un trattamento, e quasi sempre l'amenorrea non si risolve fin tanto che

persistono alti valori di prolattina(30,32). In assenza di altre cause organiche di iperprolattinemia il trattamento di elezione prevede l'utilizzo dei dopamino agonisti indipendentemente dalla presenza o meno di un adenoma ipofisario.

Valori normali o bassi di FSH

L'amenorrea associata a valori normali o diminuiti di FSH si caratterizza per l'anovulazione cronica e non raramente risulta inspiegata. Le 2 diagnosi più frequenti sono l'amenorrea ipotalamica e la sindrome dell'ovaio policistico, e in ogni caso condizioni meno comuni vanno comunque escluse.

L'amenorrea ipotalamica è caratterizzata da un'insufficiente attività ipotalamica in termini di GnRH, mentre nella sindrome dell'ovaio policistico la secrezione del GnRH è alterata per frequenza ed ampiezza dei pulse, comportando un'eccessiva produzione di LH, con iperandrogenismo e un'inadeguata maturazione follicolare(33). La diagnosi differenziale tra i 2 tipi di amenorrea è facile ed aiutata dall'esame obiettivo della paziente: ovviamente il riscontro di iperandrogenismo e obesità è fortemente suggestivo per una sindrome dell'ovaio policistico, che rende probabilmente bassa la probabilità di concepimento(34).

Non aiuta ai fini della diagnosi differenziale tra l'amenorrea ipotalamica e la sindrome dell'ovaio policistico la valutazione delle concentrazioni plasmatiche dell'estradiolo. Nonostante ci si aspetti un ipoestrogenismo nelle pazienti affette da amenorrea ipotalamica, e valori normali di estrogeni nelle pazienti policistiche, in entrambe queste situazioni fisiopatologiche le concentrazioni di estradiolo sono variabili. La durata dell'amenorrea e l'aspetto clinico sono parametri più importanti del dosaggio dell'estradiolo, del MAP test e della valutazione del muco cervicale. Sebbene il MAP test positivo indichi la produzione di estrogeni da parte della paziente, le emorragie da rottura correlano poco con i livelli degli estrogeni. La percentuale di falsi positivi è alta: circa il 20% delle pazienti nelle quali si ha la presenza di estrogeni non hanno emorragie da rottura o con il MAP test(35). Anche la percentuale di falsi negativi è alta: infatti emorragie da rottura si vedono nel 40% delle pazienti con amenorrea dovuta allo stress, e/o alla perdita di peso, o legate a quadri di iperprolattinemia in cui i valori di estrogeni sono diminuiti(36), e nel 50% delle pazienti con fallimento ovarico(29) (Tabella 3).

Tabella 3: cause comuni di amenorrea secondaria

<p>Valori di FSH bassi o normali 66% Calo ponderale/anoressia Cause ipotalamiche non specificate Anovulazione cronica tra cui PCS Ipotiroidismi Sindrome di Cushing Tumori ipofisari Sindrome di Sheehan</p>	<p>Fallimento ovarico: elevato FSH 12% Cariotipo normale Cariotipo anomalo Iperprolattinemia 13% Difetti anatomici acquisiti 7% Sindrome di Ashermann Iperandrogenismi 2% Tumori ovarici Altri iperandrogenismi</p>
--	---

Amenorrea ipotalamica

I disordini disfunzionali dell'ipotalamo o dei centri più alti sono la causa più comune del quadro dell'anovulazione cronica che è una situazione comune a tutte le condizioni che alterano il controllo ipotalamo-ipofisario della funzione ovarica. Lo stress psicogeno, le variazioni del peso corporeo, la malnutrizione, e l'esercizio fisico eccessivo sono di frequente associati all'amenorrea disfunzionale ipotalamica, ma i meccanismi fisiopatologici sottesi non sono ancora del tutto chiari. Un numero maggiore di casi di amenorrea sono associati alla riduzione di peso corporeo rispetto ai casi di amenorrea nelle pazienti affette da anoressia nervosa, che è rara (15 casi su 100.000 donne ogni anno), inoltre l'amenorrea che si riscontra nelle pazienti anoressiche è molto più grave(37,38). Le donne che svolgono attività sportive competitive hanno un rischio nettamente superiore di sviluppare amenorrea primaria e secondaria rispetto alle altre donne, e la maggior incidenza si ha nelle donne che corrono su lunghe distanze (corsa di resistenza, maratona)(39). Raramente l'amenorrea insorge prima del menarca e si presenta come amenorrea primaria solo in circa il 3% delle adolescenti; di solito i caratteri sessuali secondari si sviluppano e il ciclo mestruale si ripristina senza terapia in tempi relativamente lunghi(40).

Le malattie degenerative croniche come il diabete giovanile mal controllato, i malassorbimenti, le nefropatie croniche, la sindrome da immunodeficienza acquisita, che sono rare nelle donne in età riproduttiva, possono porta-

re all'anovulazione cronica e all'amenorrea attraverso meccanismi di tipo centrale.

Tra le altre cause rare di amenorrea ipotalamica va incluso il difetto isolato di gonadotropine, che molto spesso è dovuto alla Sindrome di Kallmann, che si associa al difettoso sviluppo dei bulbi olfattori. Queste donne presentano, infatti, anosmia e amenorrea e livelli bassi di gonadotropine dovuti al difetto di sintesi del fattore rilasciante le gonadotropine di origine ipotalamica(GnRh)(41). Le mutazioni del gene del recettore del GnRH si possono associare a ipogonadismo ipogonadotropo (42). Anche i disordini ipofisari acquisiti o secondari possono dare anovulazione cronica: sindrome di Sheehan, necrosi ipofisaria, sindrome della sella vuota(43). Quando si riscontra un'amenorrea ipotalamica in assenza di fattori causali quali: esercizio fisico intenso, dimagrimento, stress di carattere psichico, è sempre bene eseguire una RMN per escludere cause organiche di amenorrea a livello del Sistema Nervoso Centrale, dell'ipotalamo e dell'ipofisi.

Le donne affette da amenorrea ipotalamica sono a rischio di sviluppo di osteoporosi(44). A meno che non si riescano a trattare le cause dell'amenorrea è consigliabile la somministrazione di una terapia estro-progestinica, o di una pillola contraccettiva, per prevenire la perdita di massa ossea. Se la paziente desidera una gravidanza diventano essenziali il ripristino di un'alimentazione varia ed equilibrata e il raggiungimento di un peso ottimale. In queste pazienti può essere proposta l'induzione dell'ovulazione con clomifene citrato, gonado-

tropine esogene e GnRH pulsatile(45) oppure cicli di integratori ad azione neuroattiva centrale(46) o con farmaci ad azione anti-oppiode(47).

Sindrome dell'ovaio policistico

Quando l'amenorrea si associa a segni di iperandrogenismo la diagnosi è facile ed è la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Più raramente l'amenorrea associata all'iperandrogenismo è dovuta a difetti a livello surrenalico, come l'iperplasia surrenalica, la sindrome di Cushing o tumori secernenti androgeni(48). Storie familiari di disendocrinie, obesità, irsutismo, devono essere sempre valutate e in una minima percentuale di casi può essere consigliata l'esecuzione di un test di soppressione con Desametasone (DXM) magari abbinato ad un test di stimolo con ACTH. Altri disordini che possono dare anovulazione cronica sono molto meno comuni della PCOS (Tabella 1).

In genere la PCOS è caratterizzata da disturbi che vanno dai sanguinamenti uterini disfunzionali, all'oligomenorrea, all'amenorrea, all'iperandrogenismo con irsutismo, acne e alopecia, sino all'infertilità. Il 30-75% delle donne americane affette da PCOS sono in sovrappeso o obese (49). Le pazienti con PCOS sono più frequentemente oligomenorriche (76%) che amenorriche (24%)(34, 50) e spesso i sintomi si manifestano già al menarca, anche se i segni dell'iperandrogenismo possono diventare evidenti anche dopo diversi anni dalla 1° mestruazione.

I criteri diagnostici per la PCOS sono stati già definiti nel 1990 con la NIH/NICHHD consensus (National Institutes of Health/ National Institutes of Child Health and Human Development) e sono i seguenti: 1) disfunzione ovulatoria, 2) evidenze cliniche di iperandrogenismo (irsutismo, acne, alopecia androgenica) e/o iperandrogenemia, 3) esclusione di altri disordini come: iperplasia surrenalica, iperprolattinemia e distiroidismi(51).

Un consensus internazionale tenuto più tardi nel 2003 ha concluso che questa sindrome "comprende un spettro molto più ampio di segni e sintomi di disfunzione ovarica rispetto a quelli definiti dai criteri diagnostici"(52). Perciò i partecipanti a tale consensus hanno concluso che per fare diagnosi di PCOS le pazienti dovevano presentare almeno 1 o 2 delle seguenti caratteristiche: 1) oligo e/o anovulazione. 2) segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo. 3) evidenza ecografica di ovaie policistiche.

Per altre patologie come l'iperplasia surrenalica congenita, la sindrome di Cushing, andavano escluse fin dall'inizio. Comunque questa definizione è ancora soggetta a modifiche infatti il criterio ecografico per la diagnosi di PCOS non è sempre utile considerando che circa 1/5 delle donne con cicli mestruali regolari presenta un quadro definibile come "ovaio policistico"(53).

Sebbene diverse alterazioni endocrine sono associate alla PCOS non ci sono ancora definizioni basate sui criteri ormonali che siano accettate universalmente. I livelli plasmatici degli androgeni possono variare da valori nor-

mali a valori 2 volte più alti del normale nelle donne con PCOS e questi alti livelli di androgeni provocano le modificazioni morfologiche e biologiche dell'ovaio che alterano il normale sviluppo follicolare che induce una precoce atresia e quindi l'anovulazione. Le caratteristiche morfologiche dell'ovaio riflettono quindi lo stato disfunzionale della sindrome e non ne sono la causa. Di solito l'ecografia pelvica evidenzia nella maggior parte dei casi, ma non necessariamente in tutti, ovaie aumentate di volume contenenti un variabile numero di cisti follicolari (cioè bloccate nel loro sviluppo) del diametro di 2-6 mm, un incremento dello spessore dello stroma corticale e subcorticale ed un ispessimento della tunica.

Il rapporto LH/FSH può essere maggiore di 2, ma non è costante ed i valori delle gonadotropine non sono utilizzati per confermare la diagnosi (48,51-53).

Le donne con PCOS presentano spesso insulino-resistenza; la sensibilità insulinica si presenta ridotta dal 30% al 40%, portando allo sviluppo dell'iperinsulinemia compensatoria, ma la risposta insulinica può anche essere inadeguata per una contemporanea disfunzione delle beta-cellule pancreatiche. Questa tipologia di pazienti PCOS è predisposta all'intolleranza glucidica(54). Un'alterata tolleranza glucidica si può riscontrare nel 31% delle pazienti PCOS. Da ciò si deduce che le donne PCOS andrebbero sempre screenate per il diabete di tipo II(54,55). L'obesità può peggiorare l'insulino-resistenza, inoltre alti valori di insulinemia sono associati a valori plasmatici di androgeni più elevati(34). Va ricorda-

to che l'obesità è presente in circa il 25-50% delle donne affette da PCOS, e che l'iperinsulinemia è presente in oltre il 50% dei soggetti: il 70-80% delle pazienti obese presenta iperinsulinismo, ma il 30-40% delle pazienti magre è affetto dalla stessa alterazione metabolica presentando solo una parte dei disturbi da PCOS.

In relazione all'eccesso di grasso corporeo si hanno:

1. L'aumento dell'aromatizzazione periferica degli androgeni in estrogeni
2. La diminuzione dei livelli di SHBG con aumento dei livelli plasmatici di testosterone ed estradiolo liberi
3. L'aumento dei livelli insulinici con possibile stimolazione della produzione di androgeni da parte del tessuto stromale ovarico.

Un aspetto classico dell'obesità, in particolare nelle donne affette da PCOS, è la sua distribuzione anatomica. Ci sono due tipi di obesità: l'obesità ginoide (inferiore) in cui l'adipe si distribuisce nella parte inferiore del corpo, cioè glutei e cosce, e l'obesità androide (superiore), in cui il grasso si localizza centralmente, a livello addominale, mesenterico e viscerale. Questo grasso "androide", frequente nelle PCOS, è il più sensibile alle catecolamine e meno all'insulina, ed è pertanto metabolicamente più attivo, rilasciando più facilmente trigliceridi per esigenze metaboliche degli altri tessuti. Ciò induce il quadro di iperinsulinemia, ridotta tolleranza al glucosio, aumento del rischio di diabete mellito, aumento della produzione di androgeni, diminuzione delle SHBG,

aumento dei livelli circolanti di testosterone ed estradiolo liberi e spesso aumento dell'attività

surrenalica con incremento della secrezione di ACTH e cortisolo.

Conclusioni

Ai fini pratici va quindi riassunto che:

- le cause più comuni di amenorrea sono: la PCOS, l'amenorrea ipotalamica, il fallimento ovarico, e l'iperprolattinemia,
- le indagini di laboratorio iniziali e chiave sono il dosaggio di FSH, TSH, estradiolo e prolattina.

- la diagnosi differenziale tra un'amenorrea ipotalamica e un'amenorrea da PCOS si basa sull'esame obiettivo e sulla presenza o meno di iperandrogenismo.

Bibliografia

1. Stedman's Medical Dictionary. 27th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:56.
2. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997;99:505–12.
3. Pettersson F, Fries H, Nillius SJ. Epidemiology of secondary amenorrhea. I. Incidence and prevalence rates. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117:80–6.
4. Bachmann G, Kemmann E. Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in a college population. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:98 –102.
5. Reindollar RM, Byrd JR, McDonough PG. Delayed sexual development: a study of 252 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140: 371– 80.
6. Reindollar RH, Novak M, Tho SP, McDonough PG. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:531–43.
7. Mashchak CA, Kletzky OA, Davajan V, Mishell DR. Clinical and laboratory evaluation of patients with primary amenorrhea. *Obstet Gynecol* 1981;57:715–21.
8. Insler V. Gonadotrophin therapy: new trends and insights. *Int J Fertil* 1988;33:85–97.
9. Doody KM, Carr BR. Amenorrhea. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990;17:361– 87.
10. Jagiello G. Prevalence of testicular feminization. *Lancet* 1962;1:329.
11. Wilson JD. Syndromes of androgen resistance. *Biol Reprod* 1992;46: 168–73.
12. Lobo RA. Primary and secondary amenorrhea. In: Fraser IS, Jansen R, Lobo RA, Whitehead M, eds. *Estrogens and progestogens in clinical practice*. London: Churchill Livingstone, 1998.
13. Reid RL. Amenorrhea. In: Copeland LJ, ed. *Textbook of gynecology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
14. Manuel M, Katayama PK, Jones HW Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:293–300.
15. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938;23:566.
16. Turner's syndrome. *West J Med* 1982;137:32– 44.
17. Toledo SP, Brunner HG, Kraaij R, Post M, Dahia PL, Hayashida CY, et al. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46,XX female. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3850–4.
18. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995; 82:959–68.

19. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, Holden JJ, Yang KT, Lee C, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study—preliminary data. *Am J Med Genet* 1999;83: 322–5.
20. Laml T, Preyer O, Umek W, Hengstschlager M, Hanzal H. Genetic disorders in premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2002;8: 483–91.
21. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3689–98.
22. Jones GS, De Moraes-Ruehsen M. A new syndrome of amenorrhea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:597–600.
23. Van Campenhout J, Vauclair R, Maraghi K. Gonadotropin-resistant ovaries in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol* 1972;40:6–12.
24. Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996;65:337–41.
25. Laml T, Preyer J, Umek W, Hengstschlager M, Hanzal E. Genetic disorders in premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2002;8:483–91.
26. LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988; 16:115–22
27. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18:107–34.
28. Nelson LM, Anasti JN, Flack MR. Premature ovarian failure. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:1393–410.
29. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;53:804–10.
30. Touraine P, Plu-Bureau G, Beji C, Mauvais-Jarvis P, Kuttent F. Longterm follow-up of 246 hyperprolactinemic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:162–8.
31. Brenner SH, Lessing JB, Quagliarello J, Weiss G. Hyperprolactinemia and associated pituitary prolactinomas. *Obstet Gynecol* 1985;65:661–4.
32. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:412–8.
33. Marshall JC, Eagleson CA, McCartney CR. Hypothalamic dysfunction. *Mol Cell Endocrinol* 2002;183:29–32.

34. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *Fertil Steril* 2002;77:91–7.
35. Rarick LD, Shangold MM, Ahmed SW. Cervical mucus and serum estradiol as predictors of response to progestin challenge. *Fertil Steril* 1990;54:353–5.
36. Nakamura S, Douchi T, Oki T, Ijuin H, Yamamoto S, Nagata Y. Relationship between sonographic endometrial thickness and progestin-induced withdrawal bleeding. *Obstet Gynecol* 1996;87:722-5.
37. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974;185:949 –51.
38. Lucas AR, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. The ups and downs of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1999;26:397– 405.
39. Warren MP, Goodman LR. Exercise-induced endocrine pathologies. *J Endocrinol Invest* 2003;26:873– 8.
40. Rosenfield RL. Clinical review 6: diagnosis and management of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:559–62.
41. Hall JE. Physiologic and genetic insights into the pathophysiology and management of hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Endocrinol* 1999;60:93–101.
42. Layman LC, McDonough PG, Cohen DP, Maddox M, Tho SP, Reindollar RH. Familial gonadotropin-releasing hormone resistance and hypogonadotropic hypogonadism in a family with multiple affected individuals. *Fertil Steril* 2001;75:1148 –55.
43. Sheehan HL. Simmond's disease due to post-partum necrosis of the anterior pituitary. *Q J Med* 1939;8:277.
44. Davies MC, Hall ML, Jacobs HS. Bone mineral loss in young women with amenorrhoea. *BMJ* 1990;301:790 –3.
45. Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley WF Jr. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:125–9.
46. Genazzani AD, Petraglia F, Algeri I, Gastaldi M, Calvani M, Botticelli G, Genazzani AR Acetyl-L-carnitine as possible drug in the treatment of hypothalamic amenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70(6):487-92.
47. Genazzani AD, Gastaldi M, Petraglia F, Battaglia C, Surico N, Volpe A, Genazzani AR. Nal-trxone administration modulates the neuroendocrine control of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhoea. *Human Repr* 1995; 10:2868-71.

48. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibanez L, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1468–74.
49. Legro RS. Polycystic ovary syndrome: the new millennium. *Mol Cell Endocrinol* 2001;184:87–93.
50. Bili H, Laven J, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. Age-related differences in features associated with polycystic ovary syndrome in non-mogonadotrophic oligo-amenorrhoeic infertile women of reproductive years. *Eur J Endocrinol* 2001;145:749–55.
51. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GM, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell, 1992:377–84.
52. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19–25.
53. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001;52:401–19.
54. Legro RS, Kusunman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165–9.
55. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:942–7.

TIROIDE E GRAVIDANZA

Natalia Lazzarin, Elena Vaquero, Herbert Valensise

Divisione di Ginecologica e Ostetrica,
Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Università di Roma "Tor Vergata"

La gravidanza determina mutamenti dell'omeostasi tiroidea così profondi da essere considerati tra i più significativi quali conseguenza di uno stato fisiologico.

Le variazioni ormonali e le peculiari richieste metaboliche che caratterizzano la gravidanza richiedono, infatti, un complesso adattamento della funzione tiroidea cui solo una ghiandola in perfette condizioni può sopperire. È importante, inoltre, sottolineare che l'alterazione della funzione tiroidea costituisce una condizione sempre più frequente nelle donne in età fertile e che non è dunque sorprendente l'elevata incidenza di patologie a carico della tiroide preesistenti o diagnosticate per la prima volta in gravidanza.

Per poter comprendere pienamente le condizioni patologiche che possono interessare la tiroide durante la gravidanza è tuttavia necessario conoscere i processi di adattamento fisiologico che la caratterizzano.

Per tali motivi, negli ultimi anni l'attenzione dei clinici e dei ricercatori si è rivolta con sempre maggiore interesse allo studio della funzione tiroidea in gravidanza permettendo di chiarire molti aspetti riguardanti l'interazione tra la regolazione del sistema tiroideo ed il processo gravidico, in condizioni fisiologiche ed in presenza di una patologia tiroidea. Nonostante la

mole di lavori pubblicati, tuttavia, molti aspetti della patologia tiroidea in gravidanza risultano non completamente chiariti e permangono incertezze e controversie riguardanti la gestione e terapia della paziente con disturbi dell'omeostasi tiroidea. È infine di fondamentale importanza non dimenticare che un'adeguata funzione tiroidea rappresenta un elemento fondamentale per lo sviluppo del feto e che quindi la comprensione delle interrelazioni madre-feto rappresenta un cardine fondamentale nell'approccio alla patologia tiroidea in gravidanza.

Regolazione della funzione tiroidea durante la gravidanza

Le modificazioni caratteristiche della gravidanza dipendono essenzialmente dalla necessità di adattare l'organismo materno al prodotto del concepimento, garantendone il corretto sviluppo. In tal senso, il sistema endocrino risulta tra gli apparati maggiormente coinvolti in tale processo.

In particolare, si osservano caratteristiche modificazioni dei parametri di funzionalità tiroidea secondarie agli eventi biochimici che caratterizzano da un lato il progressivo sviluppo della tiroide fetale e dall'altro il riallineamento

dell'omeostasi tiroidea materna ai mutamenti indotti dallo stato gravidico (Tab.1).

L'omeostasi tiroidea durante la gravidanza è dunque il risultato di complesse interazioni ormonali tra madre, feto e placenta (1, 2).

Tabella 1: fattori che influiscono sulla funzione tiroidea nella gravidanza normale

Aumento della filtrazione renale di iodio
Diminuzione dello iodio plasmatico per trasferimento al feto
Aumento della hCG
Aumento della TBG
Deiodinazione placentare di T4 e T3

Durante la gravidanza si osserva tipicamente un aumento del metabolismo dello iodio dovuto sia ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare, e conseguentemente della clearance dello iodio, sia al trasferimento di iodio e ormoni tiroidei dalla madre al feto, indispensabile al feto soprattutto nelle prime dieci settimane di gravidanza. Si osserva quindi una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di iodio cui consegue la necessità di un maggiore apporto dietetico (3). La comparsa di un gozzo per carenza di iodio in gravidanza è tuttavia piuttosto raro mentre non è del tutto infrequente osservare una modesta ipertrofia della ghiandola.

L'evento adattativo centrale è, tuttavia, rappresentato da un aumento dei livelli plasmatici della proteina di trasporto dell'ormone tiroideo (tiroxine binding globulin, TBG) indotto dagli estrogeni circolanti (2-4). L'aumento di questi ultimi, infatti, induce un progressivo incremento della sintesi epatica della TBG fino al raggiungimento di un plateau intorno alla 24° settimana. Da questa epoca in poi i livelli di TBG si mantengono elevati fino a due mesi dopo il parto. Parallelamente all'aumento della TBG si

osserva un aumento della quota totale di tiroxina (T4) e triiodotiroina (T3). In contrasto, non si hanno dati certi circa l'andamento delle frazioni libere dell'ormone tiroideo (FT4 e FT3). L'ipotesi più probabile sembra essere quella di un lieve aumento delle frazioni libere di T4 e T3 durante il primo trimestre con diminuzione fino ai livelli pregravidici nel corso successivo della gravidanza (1 burrow). Parallelamente all'aumento di FT4 e FT3 si ha una diminuzione dei livelli circolanti di TSH che rimangono al di sotto dei valori normali solo durante il primo trimestre. Si ritiene che l'iniziale diminuzione dei livelli di TSH si dovuta alle elevate concentrazioni di gonadotropina corionica (hCG) che caratterizzano l'inizio della gravidanza (5).

E' noto, infatti, che questa sostanza presenta una parziale analogia strutturale con il TSH (possiede la stessa subunità) ed agisce sulla tiroide allo stesso modo del TSH, determinando un aumento dei livelli di tiroxina ed una successiva riduzione delle concentrazioni di TSH (5).

Un altro aspetto che senza dubbio concorre alle modificazioni dell'omeostasi tiroidea è le-

gato alla presenza di un deiodinasi placentare di tipo III. Questo enzima, la cui concentrazione aumenta con il procedere della gravidanza, trasforma T3 e T4 in una forma inattiva attraverso la rimozione di molecole di iodio che attraversando la barriera placentare e si rendono disponibili per il feto (6). La presenza di questo enzima concorre alla riduzione dei livelli di ormone tiroideo circolante e potrebbe spiegare la riduzione nel passaggio di T4 al feto dopo primo trimestre. Infine, un ruolo determinante nelle modificazioni dell'omeostasi tiroidea è svolto dal progressivo sviluppo della funzione tiroidea fetale.

Nel feto sia la tiroide che i meccanismi di controllo ipofisario iniziano a funzionare alla fine del primo trimestre. Nelle prime 10-12 settimane l'ormone tiroideo deriva dal circolo materno attraverso la barriera placentare che lascia passare modeste quantità di T4 che viene successivamente convertito in T3 a livello dei tessuti fetali. Solo dopo la 12^a settimana la tiroide fetale comincia a produrre T4, la cui concentrazione aumenta fino ad eguagliare i valori materni al termine della gravidanza. La concentrazione di T3 al contrario si mantiene bassa per tutta la gravidanza a causa della scarsa attività della deiodinasi fetale di tipo I o per la rapida deiodinazione placentare. Il TSH compare alla 12^a settimana e la sua concentrazione cresce fino a raggiungere valori di 4-10 mUI/l alla nascita. L'aumento della concentrazione degli ormoni tiroidei fetali con il procedere della gravidanza riflette la progressiva maturazione della tiroide fetale (1).

Interpretazione degli esami di funzionalità tiroidea in gravidanza

Come al di fuori della gravidanza, lo studio della funzione tiroidea dovrebbe comprendere l'analisi di segni clinici e di laboratorio. In gravidanza, tuttavia, può risultare difficile differenziare il quadro clinico di disfunzione tiroidea da segni e sintomi caratteristici della gravidanza normale. La diagnosi di disfunzione della tiroide in gravidanza è dunque largamente legata alla determinazione dei parametri umorali. Anche l'interpretazione di tali dati, tuttavia, può risultare complessa ed esistono notevoli controversie su quale siano i parametri più utili nella diagnosi delle patologie tiroidee e quali i criteri di normalità.

I dati riguardanti tali parametri emergono, infatti, in larga parte da studi con piccoli numeri di pazienti e criteri di inclusione talora non univoci. Tali dati suggeriscono che nel primo trimestre i parametri di funzionalità tiroidea si avvicinano a valori nel range dell'ipertiroidismo mentre nel terzo trimestre tali valori si avvicinano al range dell'ipotiroidismo. In generale, è fondamentale considerare che l'aumento della TBG determina un globale incremento di T3 e T4 e che, quindi, la reale concentrazione dell'ormone tiroideo si deve basare sullo studio delle frazioni libere. Allo stesso modo i livelli di TSH tendono a diminuire significativamente in risposta all'elevazione della HCG. Infatti in un quinto dei casi di donne eutiroidee, il valore di questo ormone, in corrispondenza del picco della hCG può risultare al di sotto dei valori normali per tornare alla normalità con il procedere della gravidanza. Per tale motivo nella

gravidenza iniziale la presenza bassi livelli di TSH non dovrebbe porre automaticamente il sospetto di ipotiroidismo (7).

Patologia tiroidea in gravidanza

Iperitiroidismo

In presenza di una condizione di ipertiroidismo non trattata il concepimento è piuttosto raro. Tuttavia il 2 gravidanze su 1000 presentano una condizione di ipertiroidismo. Tale condizione può essere secondaria a legata a malattie simili a quelle che si incontrano prima della gravidanza o a condizioni specifiche della gravidanza. Problematiche, frequentemente causa di ipertiroidismo nella popolazione generale quali l'adenoma tossico, il gozzo multinodulare tossico sono piuttosto rare in gravidanza. Allo stesso modo un ipertiroidismo secondario ad

una gravidanza molare è piuttosto raro poiché la diagnosi di mola avviene generalmente nelle prime fasi della gravidanza prima che si possa instaurare un quadro di franco ipertiroidismo.

Nella maggior parte dei casi (85-95%) l'ipertiroidismo in gravidanza è dovuto al morbo di Graves (7). I segni clinici tipici di questa malattia sono, tuttavia, difficilmente distinguibili da sintomi tipici della gravidanza fisiologica. Come riportato nella tabella 2, la presenza tuttavia di perdita di peso con appetito normale e tachicardia che difficilmente si riduce con la manovra di Valsalva, soprattutto in presenza di anamnesi personale o familiare per patologia tiroidea, devono far sospettare la presenza di ipertiroidismo e determinano la necessità di valutare gli indici di funzionalità tiroidea.

Tabella 2: fattori clinici suggestivi per ipertiroidismo secondario a morbo di Graves

<p>Anamnesi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Storia familiare o personale di ipertiroidismo o malattie autoimmuni della tiroide 2. Sintomi suggestivi di ipertiroidismo: diminuzione di peso, o mancato aumento di peso, palpitations debolezza muscolare, ansia. 3. Sintomi suggestivi di ipertiroidismo di malattia Graves: oftalmopatia, mixedema pretibiale. 4. Aumento di volume della tiroide. 5. Accentuazione di normali sintomi della gravidanza: intolleranza al caldo, affaticabilità, tachicardia.
<p>Esame fisico</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frequenza cardiaca > 100. 2. aumento della pressione differenziale 3. Oftalmopatia. 4. Aumento di volume della tiroide 5. Debolezza delle unghie.

In presenza di ipertiroidismo si osservano valori di TSH inferiori a 0.1 mUI/l associato a valori di FT3 e FT4 nei valori superiori alla norma. Nell'interpretazione di tali indici è tuttavia necessario tenere in considerazione la diminuzione del TSH secondaria al picco della HCG che si verifica verso la fine del primo trimestre. Sono stati infatti descritti valori di TSH inferiori a 0.4 mU/L nel 20% di donne eutiroidee (8). La diagnosi differenziale delle diverse tireopatie si basa sull'esame clinico, all'ecografia tiroidea e alla ricerca dei marker umorali dell'autoimmunità tiroidea (anticorpi antitireoglobulina, TG-Ab, antitireoperossidasi, TPO-Ab, antirecettore del TSH).

Le pazienti con la malattia di Graves presentano TPO-Ab e TG-Ab e frequentemente anti-recettore del TSH. Questi ultimi, che permettono la diagnosi differenziale della malattia di Graves, andrebbero dosati nel primo trimestre dal momento che nel secondo trimestre, per l'effetto immunosoppressivo della gravidanza, tendono a mostrare livelli ridotti (9).

Per quanto riguarda le complicanze gravidiche, in presenza di un ipertiroidismo ben compensato, preferibilmente prima dell'inizio della gravidanza, la prognosi per madre e feto è buona, mentre un ipertiroidismo non trattato può determinare complicanze gravi per la madre ed il feto (tab.3).

Tabella 3: complicanze materne e fetali dell'ipertiroidismo non trattato

Complicanze materne

- Ipertensione
- Preeclampsia.
- Distacco di placenta.
- Aborto spontaneo.
- Parto pretermine
- Scompenso cardiaco
- Anemia.

Complicanze fetali

- Basso peso alla nascita
- Prematurità
- Morte endouterina
- Morte neonatale
- Malformazioni congenite
- Ipertiroidismo fetale e neonatale.

Il controllo dell'ipertiroidismo in gravidanza può essere ottenuto con farmaci antiroidei o con l'intervento di tiroidectomia, cui si ricorre in casi eccezionali, per fallimento della terapia medica o per sintomi da compressione secondari al

gozzo. Tale intervento si esegue di norma nel secondo trimestre. I farmaci di prima scelta per il trattamento della tireotossicosi in gravidanza sono il propiltiouracile (PTU) ed e le tionamidi. In Europa si utilizzano più comunemente le

tionamidi (soprattutto metimazolo) mentre negli Stati Uniti si preferisce il PTU. L'esperienza clinica sembra dimostrare che entrambi i farmaci possiedono la stessa efficacia e sicurezza. L'azione di questi principi consiste nell'inibizione della sintesi degli ormoni tiroidei, in aggiunta il PTU agisce anche sui tessuti periferici inibendo la conversione della T4 in T3. Il metimazolo, tuttavia, ha un'azione più rapida permettendo il raggiungimento di una condizione di eutiroidismo dopo 2-6 settimane. Contrariamente a quanto si riteneva in precedenza entrambe queste sostanze attraversano la barriera placentare. Non esiste, tuttavia, una chiara evidenza che dimostri un effetto teratogeno di questi farmaci. Al contrario sembra che l'aumentata incidenza di malformazioni congenite descritte nei neonati di donne ipertiroidiche non trattate si riduca nettamente con il control-

lo farmacologico della patologia (7). Un dosaggio appropriato di queste sostanze, inoltre, sembra non interferire significativamente con la funzionalità tiroidea fetale. Si raccomanda tuttavia di utilizzare la dose minima efficace per ottenere valori di FT4 materni ai limiti alti della norma.

Qualora si necessario intervenire su sintomi quali tremore, ansia tachicardia si utilizzano beta-bloccanti (soprattutto il propanololo) che consentono una rapida remissione della sintomatologia senza determinare variazioni degli ormoni tiroidei.

Nella tabella sono sintetizzate le indicazioni per il trattamento dell'ipertiroidismo in gravidanza (7,9)

Tabella 4: indicazioni per la terapia dell'ipertiroidismo in gravidanza.

1. Monitorare la frequenza cardiaca, le dimensioni della tiroide, FT4, FT3 ogni 2-4 settimane
2. Propiltiouracile e metimazolo possono essere usati indifferentemente
3. Utilizzare il minimo dosaggio necessario per raggiungere e mantenere una condizione di eutiroidismo o lieve ipertiroidismo. In genere è possibile ridurre il dosaggio dei farmaci dopo il primo trimestre e sospendere la terapia nel terzo
4. Non è necessario normalizzare i livelli di TSH. Concentrazioni tra 0.1-e 0.4 sono considerate appropriate
5. Valutare attentamente benessere e crescita fetale.
6. Considerare la tiroidectomia solo per fallimento della terapia medica
7. La terapia farmacologica deve essere ripresa o aumentata dopo il parto

In conclusione, sebbene si presenti con un bassa incidenza, l'ipertiroidismo può essere causa di serie complicanze materne e fetali che possono essere efficacemente prevenute da un'adeguata terapia. E' dunque di fonda-

mentale importanza un'attenta valutazione dell'anamnesi personale e familiare e lo studio tempestivo degli indici di funzionalità tiroidea in tutti quei casi in cui si sospetti la presenza di una condizione di ipertiroidismo.

Ipotiroidismo

Il deficit della funzione tiroidea costituisce la patologia endocrina più frequente tra le donne in età riproduttiva. E' stato, infatti, stimato che l'incidenza di ipotiroidismo in gravidanza è circa 100 volte superiore rispetto ad una condizione di ipertiroidismo (10, 11).

Crescenti evidenze suggeriscono che la presenza di questa patologia è in grado di interferire negativamente sulla prognosi riproduttiva e determinare alterazioni dello sviluppo psicosomatico del feto con esiti a distanza.

L'importanza degli ormoni tiroidei nella crescita fetale è supportata da diversi studi clinici e di laboratorio che hanno dimostrato che questi ormoni svolgono un ruolo primario soprattutto per lo sviluppo e la maturazione delle funzioni neurologiche del feto (12, 13). Come già riportato, la tiroide fetale è in grado di produrre gli ormoni tiroidei solamente a partire dalla 10^a-12^a settimana di gravidanza. Per tale motivo gli ormoni necessari al feto in questa fase della gravidanza sono unicamente di origine materna. In particolare è stato dimostrato che durante il primo trimestre di gravidanza la levotiroxina, che svolge un ruolo primario nello sviluppo del cervello fetale, attraversa la placenta in modo considerevole (14).

Questa osservazione ha completamente modificato il concetto, comunemente accettato negli anni 80, che gli ormoni tiroidei materni non fossero in grado di attraversare la barriera placentare e che per tale motivo la loro concentrazione nel compartimento materno non potesse in alcun modo influenzare quello fetale.

Al contrario è ora chiaro che un deficit nella funzione tiroidea materna può compromettere in modo significativo lo sviluppo neurologico del feto. Infatti bambini nati in zone con ipotiroidismo endemico, da madri ipotiroidee, presentano più frequentemente ritardo mentale la cui gravità è direttamente correlata con il grado di deficit tiroideo (13). Sembra inoltre che anche la presenza di un deficit subclinico possa ugualmente determinare alterazioni dello sviluppo neurologico. Un recente ampio studio ha dimostrato che elevate concentrazioni di TSH all'inizio della gravidanza in donne asintomatiche individuano bambini, alla nascita eutiroidei, con quozienti intellettivi mediamente più bassi rispetto a coetanei nati da madri eutiroidee. A fronte di queste osservazioni bisogna considerare che le problematiche descritte potrebbero essere prevenute grazie ad una diagnosi precoce ed una adeguata strategia terapeutica (10)

Sul fronte materno la presenza di un deficit tiroideo, anche in forma subclinica, si associa ad un incremento significativo di complicanze ostetriche determinando un rischio tre volte aumentato di aborto e parto pretermine ed un rischio due volte più elevato di andare incontro a disturbi ipertensivi della gravidanza (10-15-16-17).

E' stato dimostrato che l'incidenza di queste complicanze non dipende dal grado di deficit di funzione della ghiandola ma dal momento della diagnosi e dalla adeguatezza della terapia. Diversi studi riportano, infatti, che una terapia inadeguata non riduce il numero di aborti e parti pretermine mentre in presenza di uno

stato di eutiroidismo si osserva una diminuzione significativa di queste problematiche (10-15). Vi sono, inoltre, osservazioni che testimoniano che anche in donne con aborti ricorrenti ed ipotiroidismo subclinico una terapia di supplementazione, in grado di ristabilire una perfetta omeostasi tiroidea, previene efficacemente un successivo insuccesso gestazionale (18).

Negli ultimi anni inoltre è emerso il ruolo dell'autoimmunità tiroidea. La presenza di anticorpi antitiroide è attualmente considerato il fattore più frequentemente implicato o associato ad una condizione di malfunzionamento della ghiandola tiroidea (ipotiroidismo subclinico o di grado lieve) (10). Tale condizione può rimanere latente o non diagnosticata per lunghi periodi.

Al momento della gravidanza la presenza di questi anticorpi, in assenza di adeguata terapia si associa frequentemente ad un progressivo deterioramento della funzione tiroidea. È stato, infatti, osservato che un'alta percentuale di donne con anticorpi antitiroide, benché con funzionalità tiroidea normale all'inizio della gravidanza, presentano, al momento del parto, elevati livelli di TSH e FT4 al di sotto dei valori normali, dimostrando che la presenza di anticorpi antitiroide implica la presenza di una tiroide con ridotta riserva funzionale (10-18). In particolare sembra sia possibile predire il rischio di progressione verso l'ipotiroidismo sulla base del livello di TSH e del titolo anticorpale. È stato descritto che la presenza di TSH >2 mU/l e/o TPOab >1250 prima della 20^a settimana deve essere considerata una condizione predisponente allo sviluppo di ipotiroidismo entro

la fine della gravidanza (10). Queste osservazioni rivestono una grande importanza clinica dal momento che permettono di identificare precocemente casi a rischio di sviluppare di ipotiroidismo. Per tale motivo, la presenza di anticorpi antitiroide in gravidanza, anche con funzione tiroidea normale, implica la necessità di un controllo attento degli indici tiroidei al fine di poter istituire, se necessario, una adeguata terapia e prevenire le complicanze materne e fetali correlate all'ipotiroidismo.

In conclusione una condizione di ipotiroidismo preesistente o diagnosticata per la prima volta in gravidanza necessita una terapia di supplementazione che possa nel più breve tempo possibile riportare ad una condizione di eutiroidismo. Non bisogna inoltre dimenticare che è ormai dimostrato che la presenza di un ipotiroidismo preesistente alla gravidanza richiede un incremento del dosaggio di ormone tiroideo. Tale incremento dovrebbe essere realizzato nelle primissime fasi della gravidanza e comunque adattato alle necessità individuali sulla base degli esami di funzionalità tiroidea (2-10).

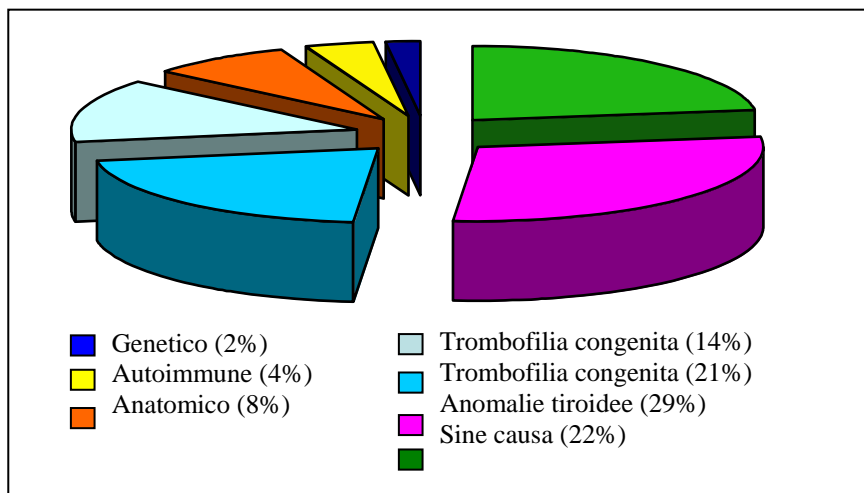
Ipotiroidismo e aborto ricorrente

L'aborto ricorrente (AR) è una patologia che interessa il 3-5% delle donne in età fertile. I fattori considerati causa di AR sono molteplici ed includono alterazioni della coagulazione, anomalie uterine, aberrazioni cromosomiche, malattie autoimmuni e patologie endocrine. In particolare, l'incidenza di un deficit della funzione tiroidea in donne con AR è aumentato significativamente negli ultimi anni e nella nostra casistica (19), in accordo con la letteratu-

ra, arriva ad interessare quasi il 30% delle pa-

zienti (fig 1).

Figura 1: Incidenza dei diversi fattori etiologici di AR nella nostra casistica



In particolare in pazienti con AR l'anomalia di più frequente riscontro è la presenza di anticorpi antiroide. Nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati un gran numero di lavori che hanno dimostrato che la presenza di questi autoanticorpi, anche con normale funzione tiroidea, si correla con un aumento significativo del rischio di aborto (20). Trovare un'associazione tuttavia, non implica necessariamente una relazione causale. Il meccanismo attraverso cui gli anticorpi antiroide determinano l'aumentato rischio di aborto è infatti ancora controverso. Le ipotesi più verosimile sono tre. La prima chiama in causa un'eventuale relazione tra gli anticorpi e la funzione placentare. La placenta umana produce diversi ormoni simili alla tireotropina, inclusa la tireotropina corionica e la hCG; l'interazione tra questi ormoni e gli anticorpi antiroide, in particolare

con la hCG che nelle prime fasi della gravidanza è necessaria per un sufficiente apporto di progesterone, potrebbe essere la causa dell'insuccesso della gravidanza (21). Alternativamente si potrebbe speculare che gli anticorpi antiroide riflettano un'anomala risposta immunitaria legata all'attivazione generalizzata del sistema immunitario. Secondo alcuni autori, infatti, gli anticorpi antiroide rappresenterebbero un segno di funzionalità T linfocitaria alterata ed avrebbero lo stesso significato di anticorpi non organo-specifici. Secondo gli stessi autori la strategia terapeutica più indicata sarebbe pertanto rappresentata dall'utilizzo di terapie in grado di modulare la risposta immunitaria.

Come ipotizzato dalla maggior parte degli autori (10,18), infine, la presenza di anticorpi antiroide costituisce il segno di un deficit tiroideo

in atto o che verosimilmente si sta sviluppando. Questa condizione, che risulta generalmente priva di significato al di fuori della gravidanza, potrebbe divenire clinicamente evidente in condizioni di aumentato fabbisogno, come in gravidanza, quando per l'iperestrogenismo, per l'azione tireostimolante della hCG e per l'aumento della clearance dello iodio si ha una maggiore richiesta di ormone tiroideo. Si realizza così un quadro di ipotiroidismo, che soprattutto nelle prime fasi di gravidanza sarebbe responsabile di alterazioni irreversibili sull'unità feto-placentare tali da portare all'aborto precoce.

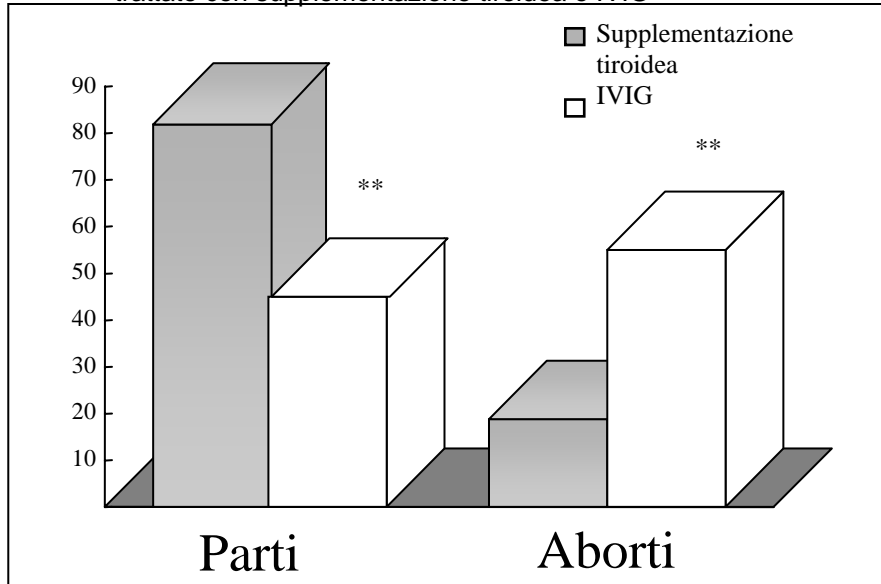
Allo scopo di chiarire il meccanismo di azione degli anticorpi antitiroide il nostro gruppo ha portato avanti una ricerca studiando pazienti con AR ed alterazioni subcliniche dell'omeostasi tiroidea (18 vaquero).

Obiettivo di questo studio era inoltre quello di proporre per la prima volta una strategia terapeutica volta a migliorare la prognosi gestazionale.

I risultati ottenuti sono in accordo con le evidenze riportate in letteratura (10). Infatti, studiando pazienti con anticorpi antitiroide prima della gravidanza, la maggior parte presentano indici di funzionalità tiroidea nei range della normalità. Sottoponendo, tuttavia, queste stesse pazienti al test al TRH per TSH, che po-

tremmo definire uno "stress test" della tiroide, capace di mimare la condizione di iperlavoro cui viene sottoposta la tiroide durante la gravidanza, abbiamo osservato che per la maggior parte, i soggetti mostravano valori alterati compatibili con un quadro di ipotiroidismo subclinico. In queste pazienti abbiamo utilizzato un protocollo terapeutico in grado di prevenire l'insorgenza di ipotiroidismo, somministrando prima del concepimento o comunque sin dalle prime fasi di gravidanza, ormone tiroideo ottenendo una bassissima incidenza di aborto. Solo il 19% delle pazienti hanno abortito mentre l'81% hanno portato a termine la gravidanza. Tali risultati sono ancor più interessanti se paragonati a quelli ottenuti trattando un simile gruppo di pazienti con una terapia immunomodulante, come le immunoglobuline ad alte dosi. Utilizzando questa terapia solo il 50% delle pazienti hanno portato a termine la gravidanza. Queste osservazioni, confermando l'importanza degli anticorpi antitiroide, sembrano suggerire che il meccanismo patogenetico attraverso cui agiscono sia di tipo endocrino piuttosto che immunologico e che la causa dell'interruzione della gravidanza possa risiedere principalmente nello stato di ipotiroidismo latente che caratterizza che si associa alla presenza di questi anticorpi. (Fig. 2).

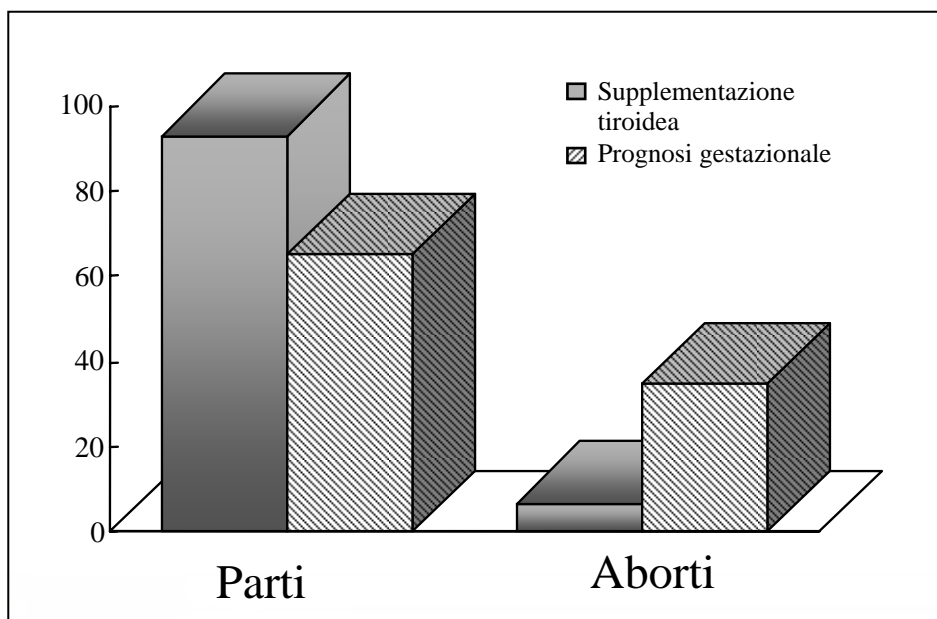
Figura 2: Prognosi gestazionale in pazienti con ASR e anticorpi antitiroidee trattate con supplementazione tiroidea o IVIG



Un'ulteriore conferma deriva dall'osservazione che anche una condizione di ipotiroidismo subclinico, svelata dal test al TRH per TSH, senza anticorpi antitiroidei, può essere causa di insuccessi gestazionali sporadici o ripetuti. Includendo il test al TRH per TSH, infatti, ab-

biamo riscontrato la presenza di ipotiroidismo latente in molte pazienti con AS che non presentavano altri fattori di rischio. Sottoponendo queste ultime ad una supplementazione tiroidea, abbiamo ottenuto un significativo miglioramento della prognosi gestazionale (Fig. 3).

Figura 3: Prognosi gestazionale in pazienti con ASR e ipotiroidismo subclinico trattate con supplementazione tiroidea



I risultati del nostro lavoro, confermando che anticorpi antitiroide rappresentano un fattore di rischio indipendente e non un segno di una aspecifica attivazione del sistema immunologico, dimostrano che verosimilmente agiscono con un meccanismo di tipo endocrino, correlandosi ad una condizione di ipotiroidismo latente. La strategia terapeutica più efficace nel migliorare la prognosi gestazionale si è, infatti, rivelata la supplementazione tiroidea. Infine, anche un quadro isolato di ipotiroidismo subclinico costituisce una condizione di aumentato rischio di aborto ed è quindi di fondamentale importanza individuare precocemente le pazienti affette ed iniziare precocemente la terapia di supplementazione tiroidea.

Conclusioni

Da i dati riportati risulta evidente l'importanza di conoscere le modificazioni fisiologiche della tiroide durante la gravidanza per poter correttamente interpretare gli indici di funzionalità tiroidea ed identificare tempestivamente le pazienti con patologia tiroidea in atto o che si sta sviluppando da avviare ad adeguati protocolli terapeutici.

Considerando, inoltre, l'importanza della funzione tiroidea nella prognosi riproduttiva, molti ritengono utile l'analisi sistematica della funzione tiroidea nelle donne in età fertile.

Non c'è tuttavia consenso sui tempi e sui modi in cui lo screening dovrebbe essere condotto.

Virtualmente lo screening ideale, comporterebbe l'esecuzione dello studio della funzione tiroidea in tutte le donne, anche se asintomatiche, che desiderino una gravidanza in modo di

poter arrivare al momento del concepimento in una condizione di eutiroidismo. D'altro canto nella maggior parte dei casi, donne giovani senza precedenti familiari ed in assenza di sintomi, difficilmente si sottopongono a tale screening in fase preconcezionale. In questi casi le linee guida dell'Associazione Americana degli Endocrinologi lasciano al giudizio del medico la decisione di valutare o meno la funzione tiroidea al momento della gravidanza stessa (22).

Dal nostro punto di vista le evidenze della letteratura internazionale e le conseguenze di una condizione di patologia tiroidea non diagnosticata supportano la scelta di valutare la funzione tiroidea in tutte le donne in gravidanza. In accordo, un recente studio Americano ha dimostrato che la maggior parte dei medici dello stato del Maine richiedono sistematicamente il dosaggio del TSH in tutte le donne in gravidanza, benché non raccomandato dalle linee guida delle Associazioni Professionali. Al contrario non c'è univoco consenso riguardo i valori da considerare rassicuranti. Come già discusso la presenza di un TSH superiore a 2 mUI/l può essere considerata l'indice di una predisposizione a sviluppare ipotiroidismo entro la fine della gravidanza o mentre un TSH inferiore a 0.01 deve far sospettare una condizione di ipertiroidismo. Per tale ragione possiamo concludere che in presenza di questi valori è necessario uno studio attento della funzione tiroidea durante il tutto corso della gravidanza.

Per quanto riguarda il trattamento della patologia tiroidea in gravidanza esistono linee guida

ben delineate per la gestione dell'ipertiroidismo e del franco ipotiroidismo. Al contrario, esistono molte controversie circa la terapia e la gestione di tutte quelle condizioni di deficit tiroideo classificate come ipotiroidismo subclinico. Benché siano necessari ulteriori studi per stabilire quando è realmente necessario istituire

un terapia e quali siano gli obiettivi da raggiungere, è necessario sottolineare che la supplementazione tiroidea non presenta effetti collaterali per la madre ed il feto e può, al contrario, prevenire importanti complicanze ostetriche ed alterazioni dello sviluppo neurologico fetale.

Bibliografia

1. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072-78.
2. Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux et al Regulation of maternal thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 276
3. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot L, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guide. *J Clin Endocrinol Meta* 2007; 92:
4. Glinoe D, Delange F, Laboureur I, De Nayer P. Maternal and neonatal thyroid function at birth in an area with marginally low iodine intake. *Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 800-5.
5. Kimura M, Amino N, Tamki H et al Physiologic thyroid activation in normal early pregnancy in induced by circulating hCG. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 775-78.
6. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Mechanism of disease: Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J med* 1994; 331:1072
7. Girling J. Thyroid disorders in pregnancy. *Curr Obstet Gynecol* 2006;16:47-53.
8. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pahtways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 404: 18.
9. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:45-48.
10. Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003;9:149-61.
11. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1984;21:265-70.
12. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Eng J Med* 1999;341:549-602.
13. Pharoah POD, Connoly KJ, Ekins RP, Harding AG Maternal thyroid hormone levels in pregnancy and subsequent cognitive and motor performance of le the children. *Clin Endocrinol* 1984;21:41-6.
14. Ruiz de Ona C, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G developmental changes in rat brain 5'deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effects of fetal hypothyroidism and maternal hormones *Pediatr Res* 1988;24:588-594
15. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12;63-8.

16. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005;15:351-7.
17. Casey BM, Dashe JS, Wells C.E., McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;2:239-45.
18. Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, Valensise H, Moretti C, Ramanini C. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. *Am J Reprod Immunol.* 2000;43:204-8.
19. Lazzarin, E Vaquero MD, C Exacoustos, E Romanini, A Amadio, D. Arduini. Midluteal-phase Doppler assessment of uterine artery blood flow in non-pregnant women having a history of recurrent spontaneous abortions: correlation to different etiologies. *N. Fertil. Steril.* 2007; 87: 1383-87
20. Glinoeer D, Fernandez Soto M, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, Kinthaert J, Robijn C, Grun JP, De Nayer P. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities maternal and neonatal repercussion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:421-7.
21. La Marca, Morgante G, De Leo V. Human chorionic gonadotropin, thyroid function, and immunological indices in threatened abortion. *Obstet Gynecol* 1998;92:206-211.
22. Gharib H, Cobin RH, Dikey RA. Subclinical hypothyroidism during pregnancy: position statement from the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocrinol Pract* 1999; 5:367-8.
23. Haddow JE, McClain MR, Palomaki GE. Screenig for thyroid disorders during pregnancy: results of a survey in Main. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 471:194

LA DIAGNOSI ECOGRAFICA DELLA PCOS

*A.M. Fulghesu, E. Frau, F. Spettu, E. Portoghese, S. Angioni, GB. Melis, A. Lanzone**

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Unioversità di Cagliari,

*Clinica Ostetrica Ginecologica, Università cattolica del sacro Cuore, Policlinico Gemelli, Roma

Introduzione

La PCOS costituisce attualmente la causa più frequente di iperandrogenismo ed anovulatorietà sia nelle donne adulte che nelle giovani adolescenti, con una prevalenza del 5-10% delle donne in età fertile; dal punto di vista clinico rappresenta una condizione fortemente eterogenea, caratterizzata da un insieme di sintomi clinici, squilibri ormonali ed alterazioni metaboliche che si combinano in modo variabile e la cui fisiopatologia è certamente multifattoriale. Nel corso degli anni la definizione della PCOS è stato oggetto di un dibattito acceso, sostenuto da studi clinici internazionali.

Dalla citazione dei primi autori, I.F. Stein e M.L. Leventhal, che già nel 1935 avevano scoperto per primi l' esistenza di un' associazione precisa tra alcuni elementi clinici (infertilità, amenorrea, irsutismo ed obesità) ed il dato morfologico di ovaie aumentate di volume e di aspetto e consistenza perlacea, molta strada è stata fatta. Le due principali definizioni proposte negli ultimi anni sono quelle del NIH del 1990 e quella del Consensus di Rotterdam del 2003. La prima determinazione rigorosa è stata posta dal NIH (National Institute of Health) e prevedeva la presenza di iperandrogenismo e/o iperandrogenemia, oligo o anovulazione e l'esclusione di altre cause di iperandrogenismo. Tale definizione escludeva del tutto l' uso degli ultrasuoni nella diagnosi e veniva poco condivisa dagli autori europei, più inclini ad integrare il dato ecografico. In questo clima è maturata la necessità di provvedere ad una adeguata riconsiderazione del problema di ridefinire la PCOS (tenendo conto anche del dato ecografico) ed un consenso è stato proposto nel 2003:

con il Consensus di Rotterdam è stata fissata la presenza di almeno due dei seguenti fattori di riferimento fondamentali (escludendo altre cause di iperandrogenismo):

- presenza di oligomenorrea e/o anovulatorietà
- presenza di iperandrogenismo/iperandrogenemia
- ovaio di tipo policistico

Dal punto di vista del fenotipo con l' adozione dei criteri di Rotterdam sono stati introdotti due nuovi sottotipi (non inclusi nei criteri NIH del 1990): infatti 4 tipi di pazienti diverse rientrano nella definizione, oltre alle pazienti con problemi ovulatori ed iperandrogenismo, (sia con che senza ovaio PCO all' esame US) sono infatti presenti altri due gruppi di pazienti: pz.

con anovulatorietà ed ovaio PCO (ma senza note di iperandrogenismo) ed infine pz. con ovaio PCO ed iperandrogenismo ma con normali cicli ovulatori.

Con il “consensus” dunque la valutazione ultrasonografica dell’ ovaio acquisisce un nuovo “ruolo”, diventando una tappa fondamentale del percorso diagnostico.

In particolare: l’ avvento degli ultrasuoni, l’ avanzamento tecnologico degli apparecchi a disposizione, e l’ utilizzo di sonde endovaginali sempre più performanti hanno permesso di studiare con maggiore precisione sia le dimensioni che la morfologia dell’ ovaio. L’ approccio transvaginale ha reso possibile la valutazione accurata della struttura interna, anche nelle pazienti obese, nelle quali la scansione trans-addominale non era sufficientemente attendibile.

Infatti dai lavori del 2003 viene tracciato un **identikit specifico dell’ ovaio “tipo PCO”** e vengono identificati, sulla scorta dei dati della letteratura allora disponibile, gli elementi precisi da analizzare:

- **presenza di almeno 12 follicoli in ciascun ovaio:** il computo deve tener conto di tutti i follicoli presenti, dal margine più interno a quello più esterno, indipendentemente dalla loro disposizione, e, per uno studio più esauritivo, devono essere valutate sezioni diverse ottenute su più piani .
- **diametro follicolare compreso tra 2 e 9 mm:** il diametro follicolare corri-

sponde alla media dei diametri misurati nelle tre sezioni.

- **volume ovarico aumentato (>10mm³):** per il calcolo del volume sono state proposte nel tempo numerose formule diverse, basate sull’ identificazione preliminare dei tre diametri; la loro validità si è dimostrata pressoché sovrapponibile, così come appaiono anche sufficientemente precisi i calcoli realizzati dai software dei moderni apparecchi ecografici (è comunque consigliato l’ utilizzo della formula dell’ ellissoide: $\Pi/6 \times (D_1 \times D_2 \times D_3)$).

L’ insieme di questi tre elementi è sembrato essere sufficientemente sensibile e specifico, ed allo stesso tempo efficace, nel garantire la differenziazione della PCO dalle altre cause di ovaio multifollicolare.

Anche la sola presenza in un singolo ovaio di uno dei caratteri sopra descritti costituisce elemento sufficiente per la diagnosi; viceversa la presenza di una cisti dall’ aspetto anomalo o di ovaie fortemente asimmetriche (che potrebbero far ipotizzare l’ esistenza di un problema di altra natura) devono indurre ad eseguire con sollecitudine ulteriori approfondimenti.

La reale appartenenza alla grande categoria delle pazienti con PCOS degli ultimi due gruppi ha fatto e fa molto discutere. Un recente lavoro pubblicato da Lanzone et al. ha riclassificato una popolazione di pz. per cui era stata fatta diagnosi di PCOS applicando separatamente i due criteri diagnostici. Su 375 pz.

studiate 345 rispettano i criteri di Rotterdam, e, di queste, 273 soddisfano anche i criteri del NIH del 1990. Esistono dunque 72 pazienti che hanno la diagnosi esclusivamente sui criteri di Rotterdam. Comparando per le caratteristiche cliniche ed ormonali queste pazienti si vede che le 72 “non NIH” mostrano BMI, androgeni ed insulina inferiori alle pazienti “NIH positive”.

Altri autori hanno studiato le caratteristiche androgeniche e metaboliche di un gruppo di 827 pazienti affette da PCOS, di cui 754 NIH + e 298 NIH –, ed hanno trovato che l'incidenza di obesità (BMI>27) è in percentuale significativamente differente tra i due gruppi (61% vs 21%), e così pure l'incidenza di iperglicemia a digiuno (4% vs 0,6%) e dell'insulino-resistenza (27% vs 5%).

Un ulteriore lavoro, realizzato dal gruppo di Welt, che ha analizzato le caratteristiche ormonali delle pazienti affette da PCOS ha dimostrato che le pz. NIH- che presentavano irregolarità mestruali ed ovaio PCO dimostravano livelli di testosterone ed androstenedione simili a quelli dei controlli e significativamente inferiori ai due gruppi di pazienti con iperandrogenismo ed irregolarità mestruali o iperandrogenismo ed ovaio PCO all'esame US. La verifica che potrebbe esistere una categoria di pazienti incluse nei criteri di Rotterdam per la presenza di ovaie PCO ma prive dei problemi clinici, ormonali e metabolici caratteristici della sindrome ha focalizzato l'attenzione sui criteri ecografici utili alla diagnosi.

L'esame ecografico deve essere eseguito con particolare rigore, nel rispetto di al-

cune specifiche tecniche che devono essere doverosamente osservate:

- l'operatore deve avere eseguito un minimo di training sufficiente a garantire la valutazione attenta dell'immagine clinica e la correlazione con il dato endocrinologico. In particolare l'esperienza costituisce un valido supporto nella diagnosi differenziale con l'ovaio multifollicolare che viene codificato, in seno allo stesso Consensus, sulla base degli studi condotti da Adams et al. già nel 1985, come caratterizzato da un numero di follicoli inferiore (>6), di diametro minore (4-10 mm), e con una componente stromale normorappresentata.
- È intuitivo che, quando possibile, l'approccio trans-vaginale deve essere preferito, soprattutto nelle pazienti obese.
- Nelle donne con cicli mestruali regolari l'esame deve essere effettuato nella fase follicolare precoce (3°-5°giorno); nelle donne oligo-amenorroiche si può scegliere un giorno random oppure preferire i primi 3-5 giorni che seguono un sanguinamento indotto tramite progesterone. Questo tipo di timing garantisce l'approccio ottimale per la valutazione quantitativa del volume ovarico e dell'area.
- Se c'è l'evidenza di un follicolo dominante (>10mm) o di un corpo luteo, l'ecografia va ripetuta nel ciclo successivo.

Va da sé che tutti i criteri sopraccitati non si applicano alle donne che assumono terapia estroprogestinica; lo studio di questi soggetti dovrà dunque essere rinviato ad un momento successivo alla sospensione del trattamento, tale da garantire la ripresa della normale attività funzionale.

Dal punto di vista clinico gli elementi utili per la diagnosi ultrasonografica sono:

- n° e caratteristiche dei follicoli
- valutazione del volume dell' ovaio
- valutazione dello stroma

Dal punto di vista ecografico quasi tutti gli autori sono concordi nel definire >12 il numero dei follicoli (identificati su una sola scansione ovarica mediana) necessari per la diagnosi:

AUTORE:	NUMERO DEI FOLLICOLI
FOX (1991)	15
ADAMS (1985)	10
JONARD (2003)	12

Riguardo alle dimensioni dei follicoli studi recenti sottolineano che i follicoli di diametro compreso tra 2 e 5mm sono più caratteristici della sindrome e più correlati alla presenza dei sintomi clinici.

Per quanto riguarda il volume ovarico il valore soglia di 10 mm³ trova generale accordo anche se Jonard nel 2006 ha proposto di ridurre a 7cm³ il valore soglia e Allemand nel 2007 ha dimostrato che 7cm³ è il volume medio calcolato con il 3D nelle popolazioni di controllo.

Nonostante i lavori del Consensus E-SHRE/ASRM 2003 di Rotterdam abbiano escluso la valutazione della disposizione dei follicoli e dello stroma ovarico questi erano già considerati molto specifici in precedenza. In

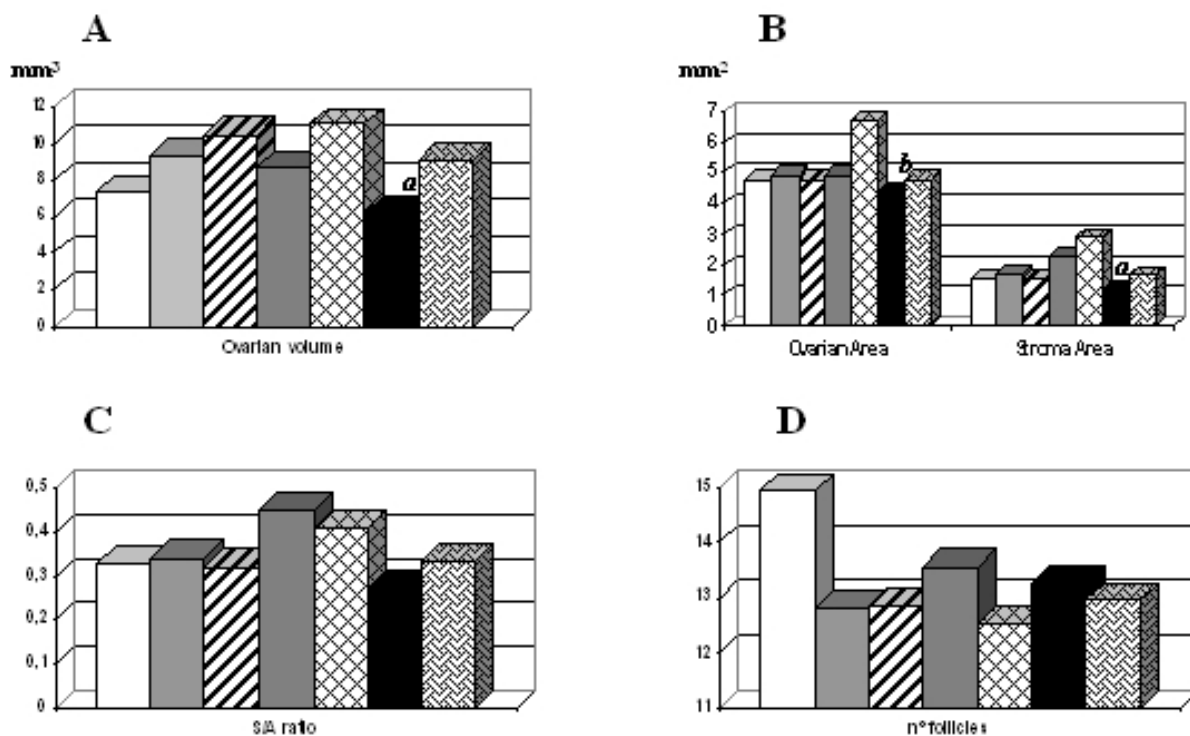
particolare già nel 1985 Adams e collaboratori avevano segnalato la "caratteristica disposizione periferica dei follicoli nell' ovaio PCO intorno ad un core di tessuto stromale". Lo stesso Dewailly nel 1994 osservava che la scelta di studiare la ipertrofia ovarica appariva giustificata dal fatto che questo parametro non soltanto è facile da misurare, ma è anche direttamente correlato con l' ipertrofia dello stroma, ne costituisce cioè un indicatore indiretto. Nel 2001 il gruppo Fulghesu et al. sottolineava come la migliore caratterizzazione dell'ovaio PCO si potesse ottenere mediante l' identificazione della ratio S/A, ovvero del rapporto tra l' area della zona di addensamento stromale centrale (ottenuta sottolineando il profilo periferico dello stroma con il caliper) e l' area totale dell' ovaio (ottenuta sottolineando, sempre con

il caliper, il limite esterno dell' organo) fotografate sulla stessa immagine corrispondente alla massima sezione planare dell' ovaio.

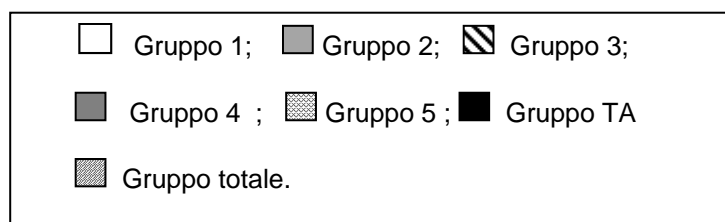
Con questo tipo di valutazione la diagnosi di ovaio PCO corrisponde a valori di $S/A > 0,3$. Questa posizione veniva giustificata col convincimento che la valutazione dello stroma stesso costituirebbe un indicatore troppo soggettivo, e non adattabile, pertanto, alla pratica quotidiana abituale. I dati della letteratura più attuale sembrano però rafforzare queste posizioni. Infatti un lavoro pubblicato nel 2006 da Belosi et al. ha indicato il rapporto S/A come un elemento che nella realtà poco si presta a variazioni inter-operatore e che garantisce grande sensibilità e specificità diagnostica, essendo peraltro strettamente correlato con i valori degli androgeni plasmatici. L' adozione di un indicatore di questo tipo dunque non sembrerebbe cosa da poco soprattutto perché condurrebbe alla precisa differenziazione della PCO dal normale ovaio multifollicolare.

Al fine di valutare le difficoltà oggettive della misurazione dello stroma nella routine clinica abbiamo voluto proporre uno studio multicentrico cui hanno aderito, con almeno 30 casi valutabili, 5 centri in Italia. Lo scopo dello studio era quello di identificare il dato morfologico dell' ovaio che meglio prevedesse il profilo ormonale dei soggetti. Sono state prese in considerazione tutte le possibili opzioni: volume ovarico (OV), area dell' ovaio (A), area dello stroma (S), rapporto tra l'area dello stroma e l' area totale dell' ovaio (S/A), e numero dei follicoli. E' inoltre importante sottolineare che le valutazioni ecografiche delle pazienti sono state condotte, così come d' attività routinaria, da almeno due operatori per centro, che non hanno ricevuto alcun training particolare, in assoluta indipendenza, ed hanno fornito risultati coerenti ed univoci; sembrerebbe così superata anche l' obiezione mossa in seno al Consensus ESHRE/ASRM di una scarsa applicabilità della metodica nella pratica quotidiana.

FIG. 1 Caratteristiche ultrasonografiche delle pazienti studiate nei diversi centri: volume ovarico; numero dei follicoli, area dello stroma e rapporto S/A.



LEGENDA:



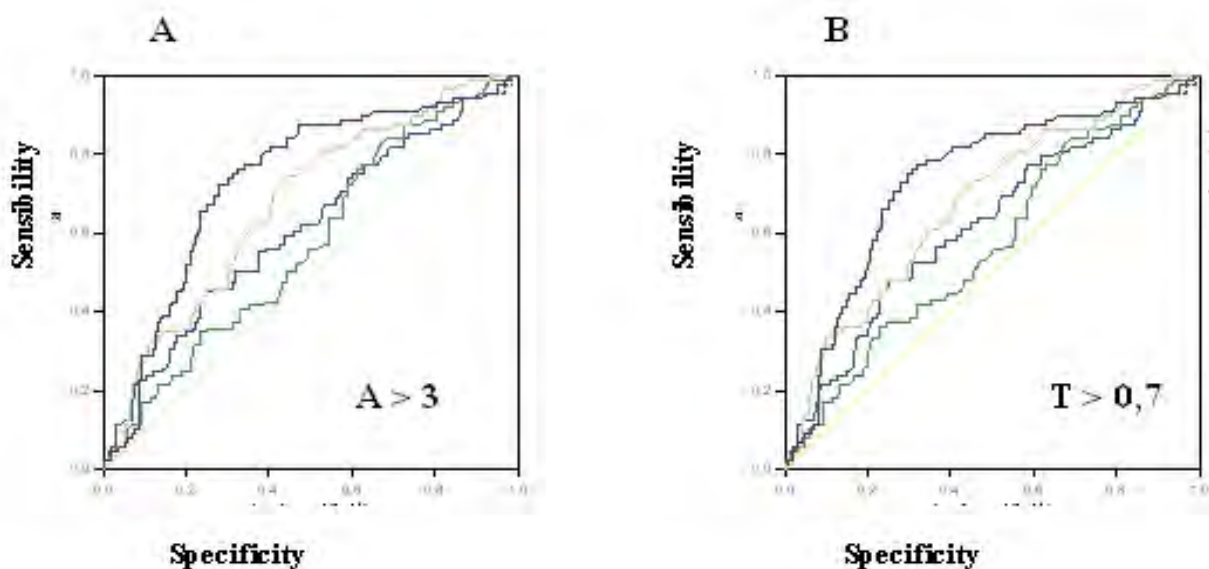
Tale figura dimostra una sostanziale omogeneità dei dati ecografici, pur se ottenuti da almeno 10 operatori in 5 centri diversi.

Il parametro che meglio si correla con gli elevati valori androgenici è la ratio S/A: l'

introduzione di tale valore potrebbe conferire all' esame ecografico una migliore sensibilità e specificità diagnostica.

FIG. 2: Curve ROC calcolate sui parametri ecografici relativamente ad elevati valori di A e T.

--- Volume ovarico; --- Area Totale; --- Stroma Ovarico; --- Ratio S/A;



Tale lavoro dimostra che il rapporto S/A potrebbe rappresentare un ulteriore criterio di diagnosi ultrasonografica in quanto può facilitare l'identificazione dei soggetti iperandrogenici. Infatti i soggetti con S/A aumentato (supe-

riore a 0,33) mostrano livelli androgenici più elevati di soggetti con stroma normale.

La tabella mostra l'effetto dell'introduzione di tale criterio nella diagnosi di PCOS:

Caratteristiche cliniche, biochimiche ed ormonali di 273 pz. PCOS secondo NIH comparate con 72 pz. PCOS secondo Rotterdam.

	PCOS Rotterdam S/A ↑ (n≈35)	PCOS Rotterdam S/A ↓ (n≈37)	No-PCOS (n≈27)
Age	28,21 ± 7,38	27,00 ± 6,07	24,81 ± 5,63
BMI (Kg/m ²)	25,89 ± 4,38	24,04 ± 4,94	21,80 ± 3,30
Oligomenorrea/Amenorrea (%)	29 (82,8)	28 (75,6)	18 (66,6)
Irsutismo (%)	15 (42,8)*	7 (19,8)	3 (3,11)
Acne (%)	10 (28,5)*	3 (8,1)	6 (22,2)
Testosterone ≥ 0,6 ng/ml (%)	17 (48,5)	12 (34,4)	0
Testosterone ≥ 0,6 ng/ml (%) and Androstenedione ≥ 0,3 ng/ml (%)	10 (28,5)	3 (8,1)	1 (3,7)

C. Belosi, L. Selvaggi, R. Apa, M. Guido, D. Romualdi, AM. Fulghesu and A. Lanzone; 2006.

L' introduzione di tale criterio ha permesso al gruppo di Belosi e Lanzone di selezionare all' interno del gruppo di pz. NIH negative i soggetti che presentano note più spiccate di iperandrogenismo, alterazioni mestruali e/o metaboliche.

Il dato ottenuto dallo studio multicentrico inoltre è stato recentemente confermato da Li Sun e Qingzhao Fu che hanno studiato, sia da un punto di vista endocrino che ecografico, un gruppo di giovani soggetti "virgo" affetti da PCOS tramite sonde tridimensionali transrettali per lo studio della morfologia ovarica. Anche in questo caso la ratio S/A è stato trovato essere il parametro che si correla più strettamente con i livelli di androgeni plasmatici.

In conclusione dunque possiamo dire che sicuramente la diagnostica ecografia della PCOS non può prescindere dalle valutazioni fissate a Rotterdam nel 2003, e che allo stato attuale costituiscono i criteri riconosciuti per la identificazione dell' ovaio PCOS; sembra però possibile perfezionare la capacità diagnostica ecografica affiancando ai parametri già validati dalla letteratura scientifica internazionale lo studio dello stroma effettuato con la valutazione del rapporto S/A, che sembrerebbe essere più strettamente correlato con l' aspetto endocrino della sindrome. Questo offrirà infatti per il futuro la possibilità di caratterizzare ancora meglio i diversi fenotipi della PCOS con l' intento di ottimizzare la gestione delle pazienti e gli eventuali interventi di terapia medica.

Bibliografia

1. Stein IF and Leventhal ML (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. Journal Obstet. and Gynecol.*, 29, 181-191.
2. Goldzieher MW and Greene JA (1962). The polycystic ovary. I. Clinical and histological features. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 22, 325-338.
3. Hanley JA, Mc Neil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. (1983) *Radiology* 148: 839–843.
4. Franks S, Adams J, Mason HD and Polson DW (1985). Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 12, 605-632.
5. Goldstein G (1990). Incorporating endovaginal ultrasonography into the overall gynecological examination. *Am. Journal Obstet. and Gynecol.*, 160, 625-632.
6. Ardaens Y, Robert Y, Lemaitre L, Fossati P, Dewailly D. Polycystic ovarian disease: contribution of vaginal endosonography and reassessment of ultrasonic diagnosis. (1991) *Fertil Steril. Jun*; 55 (6): 1062-8.
7. Zawadzki, JA and Dunaif A (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Blackwell Scientific Boston, pp. 377-384.
8. Pache T, Wladimiroff J, Hop WC, Fauser BC. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: trans-vaginal US study. (1992) *Radiology* 183, 421-423.
9. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R "et al." Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycle of adolescents. (1995) *Ped. Research*, 38, 974-980.
10. Kyei Mensah A, Maconochie N, Zaidi J, "et al." trans-vaginal three dimension ultrasound: reproducibility of ovarian and endometrial volume measurements. (1996) *Fert. and Ster.*, 66 718-722.
11. Van Santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC. Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. (1997) *Fertil Steril. Mar*; 67(3): 452-8.
12. Balen AH and Michelmore K (2002). What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? (Debate). *Hum. Reprod.*, 17, 2219-2227.
13. Homburg R (2002). What is polycystic ovary syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, 17, 2495-2499.
14. Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, Apa R, Pavone V, Lanzone A. (2001). A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stroma/total area ratio. *Fertil. and Ster.*, 76, 326-331.

15. Fauser B, Tarlatzis B, Chang J et al. (2004). The Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop. 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum. Reprod. and Fertil. and Ster.
16. Adam H Balen , Joop SE Leaven, Seang Lin Tan and Didier Dewailly (2003). Ultrasound assesment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum. Reprod. Update, Vol. 9, No 6 pp. 505-514, 2003.
17. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary sindrome. (2004). Fertil. and Ster., vol. 81, no 1, Jan. 2004, pp. 19-25.
18. Richard Y, Yoo MD, CB Sirlin et al. (2005). Ovarian imaging by magnetic resonance in obese adolescent girls with polycystic ovary sindrome: a pilot study. Fertil. and Ster., vol. 84, no 4, Oct. 2005, pp. 985-995.
19. Jonard S, Robert Y, Dewailly D. (2005) Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. Hum. Reprod. Oct. 2005, 20 (10) pp. 2893-8.
20. Michael C, Allemand MD, Jan S, Tummon MD et al. (2006). Diagnosis of polycystic ovaries by three dimensional transvaginal ultrasound. Fertil. and Ster., vol. 85, no 1, Jan. 2006, pp. 214-29.
21. Reyss AC, Proust R, Catteu Jonard S, Dewailly D. Rotterdam consensus in adolescent girls: wich investigations and how to interpret them to make diagnosis of PCOS? Gynecol. Obstet. Fertil. 2006, Apr., 34(4):341-346.
22. Fulghesu AM, Angioni S, Belosi C, Apa R, Selvaggi L, Ciampelli M, Iuculano A, Melis GB, Lanzone A. (2006). Pituitari-ovarian response to the gonadotropin releasing hormone against test in anovulatory patients with polycystic ovary sindrome: predictive role of ovarian stroma. Clinical Endocrinology, 65, 396-401.
23. C.Belosi, L.Selvaggi, R.Apa, M. Guido, D.Romualdi, AM. Fulghesu, A. Lanzone (2006). Is the PCOS diagnosis solved by ESHRE/ASRM 2003 consensus 2003 or could it include ultrasound examination of the ovarian stroma? Hum.Reprod., July 2006.
24. Fulghesu AM, Angioni S, Frau E, Belosi C, Apa R, Mioni R, Xamin N, Capobianco G, Dessole S, Fruzzetti F, Lazzarini V, Minerba L, Melis GB, Lanzone A. (2007). Ultrasound in PCOS: the measuring of ovarian stroma and relationship with circulating androgens. Results of a multicentric study. Hum. Reprod., *actually in press*.
25. Li Sun, Qingzhao Fu (2007). Three dimensional transrectal ultrasonography in adolescents patients with polycystic ovary sindrome. International Journal of Gynecology and Obstetrics, *actually in press*.

Gestione della menopausa nelle pazienti con neoplasie ormonosensibili

Lino Del Pup

C U.O. Oncologia Ginecologica, Istituto Nazionale Tumori, CRO, Aviano, PN

Grazie alla diagnosi precoce e ai nuovi trattamenti è in aumento il numero di pazienti trattate per neoplasie ormono-sensibili che sopravvivono e desiderano una migliore qualità di vita. Nella maggioranza dei casi si tratta di cancro mammari e meno spesso di neoplasie endometriali. Si stima infatti che una donna ogni nove nell'arco della vita avrà un cancro mammario ed a una su quattro viene diagnosticata prima dei 50 anni questa neoplasia la cui incidenza aumenta del 3% all'anno. La chemioterapia, l'inibizione farmacologica delle ovaie con analoghi del Gn RH e le terapie antiestrogeniche determinano una menopausa precoce con la comparsa di una sintomatologia climaterica intensa e con accentuazione ed anticipazione delle conseguenze a lungo termine della carenza estrogenica. L'impatto sulla qualità di vita è rilevante, rispetto alle pazienti non oncologiche, per la combinazione degli effetti psicologici conseguenti alla neoplasia e alla menopausa precoce e fortemente sintomatica. I livelli di ansia tendono a essere elevati per l'incombente rischio di recidiva, di metastasi e per la possibilità di dover fare ulteriori trattamenti oncologici. Il tono dell'umore tende a essere ridotto dalla consapevolezza della prognosi, dalla mutata immagine corporea dovuta all'effetto dei trattamenti oncologici e rinforzato dalle conseguenze della carenza

ormonale marcata per la quale i trattamenti sostitutivi non sono ritenuti sicuri e raramente vengono accettati. Queste pazienti, rispetto ai controlli sani, hanno un probabilità 5.3 (95% CI, 2.7-10.2), volte maggiore di soffrire di sintomi climaterici, ma ricorrono all'HRT 25 (95% CI, 8.3-100), volte meno e utilizzano 7.4 (95% CI, 2.5-21.9) volte di più trattamenti "alternativi" di non dimostrata efficacia (1).

La stragrande maggioranza di queste donne in menopausa anticipata e sintomatiche non ricorre a trattamenti per i sintomi climaterici prevalentemente perché non vengono adeguatamente proposti dai medici e perché esse ritengono che l'unico aiuto possibile siano i tanto temuti ormoni. Eppure vi sono diversi trattamenti non ormonali la cui efficacia è comprovata da studi randomizzati e controllati. Inoltre ricorrere all'aiuto medico per menopausa dopo un cancro non significa solo avere dei farmaci, ma anche dei consigli comportamentali che possono aiutare a migliorare la qualità della vita e a ridurre le conseguenze della carenza estrogenica, oltre che a prevenire patologia cardiovascolari e osteometaboliche. Infine l'effetto di ascolto, empatia e presa in carico da parte di un medico è comunque di per se un atto terapeutico che può alleviare le sofferenze di queste pazienti o permettere loro di valutarle cognitivamente in modo diverso, migliorando-

ne le strategie di adattamento (il “coping”) e di viverle emotivamente in modo più sereno.

Caratteristiche della menopausa nelle donne con neoplasie ormonosensibili

Generalmente più precoce che nelle pazienti non oncologiche

Mediamente con sintomatologia più intensa

Indotta dalla Chemioterapia e/o dagli analoghi del Gn RH

Accentuata dalla terapia antiestrogenica (tamoxifene o inibitori dell'aromatasi)

Intrisa anche di problematiche psico-oncologiche (ansia e depressione) tali da determinare un peggiore impatto sulla vita personale e relazionale

TERAPIE NON ORMONALI SICURE E PIU' EFFICACI DEL PLACEBO

FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Alcuni farmaci antidepressivi si sono dimostrati essere efficaci, non solo per la terapia della depressione, ma anche nel trattamento dei sintomi climaterici in genere a dosi più basse rispetto a quelle richieste per la cura della depressione. Le pazienti climateriche hanno un basso livello del tono dell'umore, particolarmente se sono molto sintomatiche, se hanno avuto menopausa precoci, per neoplasie, indotte da interventi o chemio-radioterapia.

Il farmaco più studiato è la venlafaxina (2) utilizzabile a dosaggi variabili da 37,5 a 150 g/die. La dose che offre il migliore bilanciamento fra efficacia ed effetti collaterali varia fra

37,5, inizialmente, a 75 mg/die, dopo la prima o seconda settimana nei casi più sintomatici. L'effetto è rapido, in genere entro 1- 2 settimane dall'inizio della terapia, e questo permette di stabilirne in breve tempo l'efficacia e di modulare la posologia. Le dosi più basse tuttavia possono richiedere un periodo anche più lungo di trattamento per dare buoni risultati. Gli effetti collaterali più frequenti sono limitati a nausea nei primi giorni di assunzione, stipsi e secchezza delle fauci.

Tra gli SSRI (*Selective Serotonine Reuptake Inhibitors*) i più studiati come terapia delle vampate sono la fluoxetina (3) e la paroxetina (4). La mirtazapina, appartenente alla classe dei NASSA (*Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant*) al dosaggio di 30 mg/die ha fornito risultati promettenti, con una riduzione del 50% circa della frequenza e dell'intensità delle vampate dopo due mesi di trattamento. Il principale effetto collaterale di questo farmaco, lamentato dal 20% delle donne, è costituito dalla sonnolenza (5). Il principale limite degli antidepressivi è che il loro utilizzo è stato sinora studiato solo nelle pazienti oncologiche e mancano dati sull'efficacia e sui rischi a lungo termine per questo tipo di utilizzo.

CLONIDINA

La clonidina è un antiipertensivo, con effetto alfa adrenergico centrale, che può essere anche utile nel trattamento della sindrome climaterica. Vale la pena di provarlo particolarmente se la paziente è ipertesa. Uno studio randomizzato e controllato ne ha confermato

l'efficacia nelle donne affette da cancro mammario in terapia con tamoxifene (6). Il dosaggio medio per via orale è di 100 mcg die e sembra efficace anche la via transdermica (7). Anche in questo caso è utile iniziare con le basse dosi e poi aumentare gradualmente monitorizzando efficacia e pressione arteriosa.

GABAPENTINA

La gabapentina, un farmaco utilizzato con varie indicazioni, dall'epilessia, al dolore cronico, agli attacchi di panico. Un ampio studio randomizzato non su pazienti con pregresso tumore della mammella ha mostrato l'efficacia della gabapentina nel controllo dei sintomi vasomotori. Il preparato è efficace al dosaggio di 900 mg/die in tre somministrazioni, con benefici superiori a quelli riportati nel braccio di controllo trattato con vitamina E, che è assimilabile per efficacia ad un placebo (8). A differenza di altri antiepilettici non è necessario controllarne i dosaggi ematici.

LUBRIFICANTI VAGINALI

Le pazienti con carcinoma mammario soffrono spesso di secchezza vaginale e disturbi sessuali correlati all'ipoestrogenismo menopausale accentuato dalle terapie antiestrogeniche (9). I lubrificanti o reidratanti vaginali, forniscono un modesto beneficio se confrontati con il placebo. Il trattamento più efficace prevede l'impiego di estrogeni per uso topico.

TERAPIE EFFICACI, MA PER LE QUALI VI SONO DUBBI SULLA SICUREZZA

ESTROGENI TOPICI

L'impiego per via vaginale di dosi molto basse di estrogeni non sembra modificare i tassi circolanti di estradiolo e di estrone che restano sempre nel range di normalità per la postmenopausa, ma non vi sono studi sufficienti per convalidarne la sicurezza nelle neoplasie ormono-sensibili (10).

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Numerosi piccoli studi non hanno messo in evidenza un peggioramento della prognosi fra le donne con tumore della mammella in terapia ormonale sostitutiva, ma lo studio HABITS, che prevedeva l'uso della HRT confrontata con placebo, è stato prematuramente sospeso a causa del riscontro di un maggior numero di recidive fra le donne trattate rispetto al gruppo di controllo. (RR= 3.5; 95% CI, 1.5-8.1) (11) Un altro studio randomizzato ha invece trovato un trend non significativo verso il rischio ridotto (RR = 0.82; 95% CI, 0.35-1.9) e si caratterizzava per un più limitato, intermittente invece che combinato continuo, uso del progestinico. Questo dato è in accordo con le recenti acquisizioni riguardanti il possibile effetto oncogeno di certi progestinici ed il ruolo sorprendentemente più neutrale dei soli estrogeni sulla mammella.

Il megestrolo acetato in un RCT ha ridotto le vampate dell'85% rispetto al 21% del placebo ($p < 0.001$) (12) ma restano le perplessità precedentemente esposte.

TIBOLONE

Il tibolone ha azioni di tipo estrogenico, progestinico ed androgenico ed appartiene alla categoria degli STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator). E' una molecola interessante in quanto teoricamente potrebbe essere utile proprio nelle pazienti con neoplasie ormonosensibili in base alle seguenti considerazioni. Nei tumori mammari umani, in particolare in postmenopausa, vi sono elevati livelli di estrone solfato (E1-S) che è un coniugato inattivo i cui livelli dipendono dal bilancio fra due enzimi: la solfo transferasi, che sintetizza l'E1-S, e la solfatasi, che al contrario idrolizza l'E1-S a estrone libero. Il tibolone riduce a dosi farmacologiche l'attività della solfatasi ed aumenta quella della solfo transferasi in questo modo diminuisce la quota libera è quindi disponibile per la sintesi di estradiolo ad opera della 17-beta-idrossisteroidodeidrogenasi(17beta-HSD).

Il tibolone un'incidenza di mastodinia inferiore al 5%, sovrapponibile a quella riscontrata nelle donne che ricevono un placebo, mentre fra le donne trattate con diversi schemi di HRT il tasso di mastodinia era intorno al 25%. Il tibolone non modifica la densità radiologica delle mammelle: tibolone (3.3%) estriolo (0%) e nei controlli (3.3%). Mentre l' HRT l'aumenta significativamente dal 26% al 66%. (13, 14) In uno studio randomizzato e controllato in doppio cieco, l'aumento della densità mammografica, è stato del 2-6% con il tibolone, rispetto allo 0% del gruppo placebo ed al 46-50% fra le donne trattate con HRT in schema combinato continuo. (15) Il Million Women study ha evidenziato invece un aumento del rischio di car-

cinoma mammario anche fra le donne in terapia con tibolone (RR: 1,45 IC 1,25-1,68), sebbene inferiore a quello della HRT. Tale studio è molto criticato per la metodologia e può riflettere una tendenza da parte dei medici a prescrivere il tibolone preferibilmente alle donne considerate a maggior rischio di carcinoma mammario, sulla base dei dati sperimentali e clinici favorevoli. (16)

Il Million Women Study ha rilevato una riduzione del rischio di carcinoma endometriale rispetto ai controlli nelle pazienti sottoposte a HRT combinata e continua (RR: 0.71; IC: 0.57-0.90) particolarmente nelle pazienti obese, un effetto sostanzialmente neutro della terapia sequenziale ciclica (RR: 1.05; IC: 0.91-1.21) ed un aumento del rischio per le donne in terapia con tibolone di 1.79 (IC: 1.43-2.25), mettendo in discussione quella che, fino ad oggi, era considerata un'evidenza. (17) Su 5000 donne trattate con tibolone, non vi è però stato un incremento di rischio di carcinoma endometriale statisticamente significativo (RR 1,65), mentre il rischio è aumentato fino a 1,83 solo nelle donne che lo hanno assunto dopo alcuni anni di HRT. Lo studio è criticato anche in considerazione della limitata durata del follow-up, e si ipotizza che in alcuni di questi casi il tibolone sia stato prescritto in donne che avevano sanguinamenti uterini anomali in corso di terapia con estro progestinici. (18) In sintesi il tibolone potrebbe essere una molecola teoricamente da privilegiare, ma gli studi clinici ancora non confermano questo e anche suo utilizzo che, come quello dell'HRT, rimane ancora molto controverso in campo oncologico.

TERAPIE PER LE QUALI NON VI SONO DIMOSTRAZIONI DI EFFICACIA

FITOESTROGENI

La supplementazione di fitoestrogeni in postmenopausa invece non ha univoci dati di efficacia sui sintomi climaterici. Certo alcuni studi randomizzati rilevano un effetto significativamente superiore al placebo, ma il problema è che il loro uso non è ritenuto, al momento, sicuro nelle donne con neoplasie ormonosensibili (19, 20). Essi potrebbero infatti avere un blando effetto estrogenico effetto di promozione alla crescita neoplastica dovuto all'azione agonista in un ambiente endocrino non estrogenizzato. Gli studi epidemiologici su popolazioni ne rilevano un effetto favorevole a livello oncologico, ma questo è plausibile quando essi agiscono come antagonisti in una donna estrogenizzata, come nel caso

dell'assunzione alimentare di soia fin dalla pubertà.

FARMACI DI EFFICACIA PARI AL PLACEBO

Le terapie di cui non vi sono evidenze di efficacia sono molte e molto usate, ma la gran parte di questi preparati non hanno mostrato alcuna efficacia quando confrontati con il placebo, che è in grado di dare una buona risposta nel 25-35% dei casi. Inoltre essi sono a totale carico economico della paziente. Molti farmaci storicamente considerati efficaci sono di origine vegetale o "fitoterapici" e di essi mancano convincenti prove di efficacia. La vitamina E è un esempio di farmaco di dimostrata non efficacia nelle pazienti sintomatiche. I pochissimi studi randomizzati e controllati con placebo indicano che anche l'omeopatia è efficace come il placebo nei confronti delle vampate.(21)

Sintesi delle terapie usate per la sindrome climaterica nelle neoplasie ormonosensibili:

Terapie non ormonali sicure e più efficaci del placebo	Terapie efficaci, ma per le quali vi sono dubbi sulla sicurezza	Terapie per le quali non vi sono dimostrazioni di efficacia
farmaci antidepressivi clonidina gabapentina lubrificanti vaginali	estrogeni topici terapie ormonali sostitutive tibolone	fitoestrogeni fitoterapici vitamina E omeopatia

CONCLUSIONI E SUGGERIMENTI PER LA PRATICA CLINICA

Le pazienti affette da neoplasie ormonosensibili vanno innanzitutto ascoltate e informate riguardo ai metodi comportamentali per ridurre l'entità delle vampate. Se è necessaria una terapia farmacologica la venlafaxina è il farmaco di prima scelta per le seguenti motivazioni. È stata adeguatamente studiata per questa indicazione, più dei farmaci alternativi, e ci sono studi randomizzati che ne confermano l'efficacia. Una parte rilevante di queste pazienti ha anche necessità di trattare la depressione, che spesso è presente ed è latente. I rischi sembrano trascurabili e la tollerabilità buona. L'efficacia si può già rilevare dopo una o due settimane. Inizialmente è meglio partire con 37.5 mg die. Successivamente generalmente la dose di 75 mg die è quella che raggiunge il miglior compromesso tra efficacia e tollerabilità. L'unico limite rilevante, condiviso con tutti gli altri farmaci, non ormonali, è che le valutazioni di efficacia e sicurezza sono fatte su studi a breve termine, dell'ordine delle settimane, mentre la sintomatologia climaterica presuppone un trattamento di diversi mesi o anche di alcuni anni. Gli altri antidepressivi di nuova generazione sono un'alternativa valida quando la venlafaxina non è efficace o non è tollerata. Se un antidepressivo non funziona in una data paziente vale la pena provarne un altro dato che la risposta è soggettiva.

Alle donne ipertese affette da cancro mammario in terapia con tamoxifene o a coloro che non tollerano o non accettano gli antidepressivi si può proporre la clonidina iniziando con la

dose di 75 mcg/die la sera (mezza cp) e poi passando anche alla dose analoga al mattino. La formulazione transdermica è un'alternativa che ha il vantaggio di una dismissione più costante e dell'applicazione settimanale iniziando con la dose di 2.5 mg (TTS1) e poi raddoppiando se necessario. La pressione sanguigna va monitorizzata e la paziente informata delle possibili ipotensioni ortostatiche con rischio di caduta e quindi di frattura, considerato che queste pazienti hanno una ridotta massa ossea.

La gabapentina può essere considerata come terza scelta in quanto è un farmaco di cui si ha minore esperienza. La dose efficace, in base a studi randomizzati controllati con il placebo, è di 300 mg per tre volte al dì e ci si deve arrivare gradualmente usando inizialmente le cps da 100mg.

Questi primi tre farmaci hanno il grosso limite di non avere la sindrome climaterica tra le indicazioni approvate, ma il problema è aggirabile in presenza di depressione, per gli inibitori del reuptake della serotonina/adrenalina, oppure di ipertensione, per la clonidina.

Non vi sono studi sufficienti ad escludere un seppur minimo effetto negativo delle terapie ormonali vaginali, dei progestinici o del tibolone. È plausibile che il rapporto benefici/rischi sia comunque favorevole se si selezionano adeguatamente le pazienti, si personalizza e monitorizza la terapia, ma permane il rischio medico legale accentuato dal tasso di recidive "spontanee" neoplastiche e dal fatto che non si potrà dimostrare che il trattamento ormonale non ne è stato responsabile.

Non abbiamo studi che confermano la sicurezza dei fitoestrogeni o fitoterapici in generale nelle neoplasie estrogeno sensibili. Considerato che la loro efficacia è in molti studi troppo simile all'effetto placebo, il teorico minimo effetto agonistico non è accettabile. Le pazienti vanno avvertite in quanto i fitofarmaci sono spesso usati, anche all'insaputa del medico, in base al passaparola o alla pubblicità ingannevole. Vengono infatti comunemente considerati innocui in quanto "naturali" a differenza delle terapie ormonali i rischi sono sovrastimati.

La serietà scientifica del professionista e la correttezza deontologica nei confronti delle pazienti impone la necessità di avvertirle che non vi sono studi adeguati che confermano la sicurezza delle terapie cosiddette "alternative". I costi sono rilevanti e l'efficacia non è stata finora mai dimostrata. L'unica giustificazione alla prescrizione potrebbe essere l'uso strategico dell'effetto placebo, ma va ricordato che il migliore placebo è il medico stesso, se sa ascoltare, capire empaticamente e rassicurare la paziente che soffre di disturbi climaterici.

Bibliografia

1. Bordeleau L et al. Therapeutic Options for the Management of Hot Flashes in Breast Cancer Survivors: An Evidence-Based Review *Clin Ther.* 2007; 9:230-241
2. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flushes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2000; 356: 2059-2063
3. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III Evaluation of Fluoxetine for treatment of hot flushes. *J Clin Oncol* 2002; 20 (6): 1578-1583
4. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 4; 289 (21): 2827-34
5. Waldinger MD, Berendsen HH, Schweitzer DH. Treatment of hot flushes with mirtazapine: four case reports. *Maturitas* 2000; 31; 36 (3): 165-8
6. Pandya K.J. et al. Experiencing Tamoxifen-Induced Hot Flashes: A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Study *Ann Intern Med.* 2000;132:788-793
7. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol.* 1994;12:155-589
8. Guttuso T, Kurlan R, Mc Dermott MP, Kiebertz KJ. Gabapentin's effects on hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 337-345
9. Biglia N, Cozzarella M, Cacciari F, Ponzzone R, Roagna R, Maggiorotto F, Sismondi P. Menopause after breast cancer: a survey on breast cancer survivors. *Maturitas* 2003; 45: 29-38
10. Consensus Statement on treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83, 6: 1993-2000
11. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomized comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453-5
12. Loprinzi CL, MichalakJC, QuellaSK, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med.* 1994;331:347-352
13. Valdivia I.B., Ortega D.T. Modificaciones de los patrones mamograficos con diversos esquemas de hormonoterapia de reemplazo en mujeres postmenopausicas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1997; 62(5): 336-342
14. Erel C.T., Elter K., Akman C., et al. Mammographic changes in women on tibolone. *Fertil Steril* 1998; 69: 870-875

15. Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186: 717-22
16. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427
17. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-51
18. de Vries C.S., Bromley S.E., Thomas H., Farmer R.D.T. Tibolone and Endometrial Cancer. A Cohort and Nested Case-Control Study in The UK. *Drug Safety* 2005;28 (3):241-9
19. NAMS Position Statement. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11 (1): 11-13
20. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18 (5): 1068-74
21. Jacobs J, Herman P, Heron K, et al. Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: A preliminary randomized controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2005; 11:21-27

La diagnostica in Endocrinologia Ginecologica

*Alessandro D. Genazzani, Chiara Lanzoni, Federica Ricchieri, Annalisa Campedelli,
Erika Rattighieri, Susanna Santagni, Elisa Chierchia, Ilaria Di Monte, Valerio M. Jasonni*

Clinica Ostetrica Ginecologica, Università di Modena e Reggio Emilia

Introduzione

Il sistema endocrino è un complicato sistema di controllo della funzione di molti organi che “parlano” e comunicano tra loro proprio grazie alla secrezione pulsatile e/o circadiana di sostanze steroidee o proteiche che sono appunto gli ormoni. La disciplina che si occupa dello studio del mondo ormonale è l'endocrinologia, nata poche decine di anni fa e sempre in costante e veloce sviluppo. Anche l'area ginecologica è rimasta fortemente coinvolta dallo sviluppo della endocrinologia proprio perché tutta la riproduzione umana è “vittima costante” dell'effetto di sostanze ormonali che in modi precisi e specifici portano a compimento il ciclo ovarico e permettono così la riproduzione umana. La endocrinologia ginecologica è quindi parte integrante della cultura ginecologica moderna e senza la sua conoscenza l'attività del ginecologo è fortemente penalizzata. Conoscere i meccanismi ormonali che stanno dietro alle funzioni ginecologiche significa avere in mano la conoscenza delle funzioni e delle basi bio-umoralmente della riproduzione femminile.

Queste pagine sono dedicate alla diagnostica in endocrinologia ginecologica, sono quindi mirate a dare dei suggerimenti tali da permettere il migliore inquadramento clinico di una paziente al fine di capire dove e come il

problema clinico e fisiopatologico si sia realizzato. Saranno quindi considerate scontate le conoscenze di base della endocrinologia ginecologica che meglio sono trattate in testi specifici, anche di nostra stesura (xx).

Venendo quindi al dunque, l'alterata funzione endocrina della donna si esprime in maniera diversa in funzione dell'età di esordio del disordine. Infatti, mentre le disfunzioni ormonali nella donna adulta sono caratterizzate per lo più da disturbi metabolici e/o della funzione ovulatoria, nei soggetti giovani (12-16 anni) ed in quelli in età preadolescenziale (8-11 anni) possono determinare marcate alterazioni del normale sviluppo somatico e sessuale. Per l'inquadramento diagnostico di tali pazienti sono essenziali da una parte l'approccio clinico con un accurato esame anamnestico ed obiettivo, e dall'altro quello laboratoristico con dei dosaggi ormonali ed eventuali esami strumentali (ecografia, risonanza magnetica).

ESAME OBIETTIVO

Nella valutazione della paziente con sospetto disordine endocrino va valutato lo stato di salute generale oltre che il peso e l'altezza. Nelle adolescenti la velocità di crescita è un parametro importante: infatti, uno sviluppo sessuale precoce con un incremento dei livelli di estro-

geni ed androgeni induce una marcata accelerazione della crescita, mentre una bassa statura può essere determinata da un deficit di GH come negli ipopituitarismi ad esempio dovuti a neoplasie ipofisarie o ad infezioni del sistema nervoso centrale. Deve sempre essere valutato l'habitus generale, lo stato nutrizionale e la distribuzione dell'adipe, il trofismo della cute, e nel dettaglio le caratteristiche della pelle, come la distribuzione e la quantità dei peli, con particolare attenzione nel distinguere un'ipertricosi da un vero irsutismo. E' inoltre importante una attenta ispezione dell'area mammaria per poterne valutare lo sviluppo e quindi avere una adeguata stadiazione (telarca). In alcuni casi è conveniente richiedere un esame cardiaco (ecocardiografia, elettrocardiografia) in quanto alcune malformazioni cardiache (es. coartazione aortica) sono comunemente associate a disgenesie gonadiche, oppure certe iperattività cardiache (tachicardia) si riscontrano in varie forme di tireotossicosi. L'esame obiettivo comprenderà poi l'osservazione accurata dei genitali esterni ed interni, con la stadiazione dello sviluppo secondo Tanner.

I vari segni e sintomi eventualmente raccolti andranno considerati in relazione allo sviluppo puberale o al suo eventuale completamento. Infatti vari tipi di disfunzioni endocrine possono interferire sullo sviluppo puberale arrivando a manifestarsi anche come una pubertà precoce, con segni di sviluppo eterosessuale o con una pubertà ritardata. Se siamo davanti ad un disturbo dello sviluppo puberale con un suo acceleramento (pubertà precoce) dovremo sempre prestare attenzione se que-

sta è realmente una pubertà vera o una pseudopubertà precoce e sarà sempre da considerare se si accompagna anche ad un telarca precoce o prematuro (caratterizzato dal solo incremento volumetrico del seno) e da un adrenarca precoce (con sviluppo dei soli peli sessuali, più comunemente pubici). Talvolta l'adrenarca si realizza al momento giusto ma è lo sviluppo puberale che si realizza agli estremi dell'età aspettata o francamente in ritardo. E' la così detta pubertà ritardata.

Nelle giovani donne i cambiamenti eterosessuali devono essere considerati come l'evidenza di un'aumentata produzione di androgeni biologicamente attivi in individui geneticamente femmine o, più raramente, come segni di un errore nella differenziazione e sviluppo fetale delle gonadi. La virilizzazione al momento della pubertà può suggerire una incompleta insensibilità agli androgeni o altre forme di pseudoermafroditismo maschile, in tali casi è indicata una valutazione del cariotipo. Una storia di interruzione della progressione dello sviluppo puberale è invece suggestiva di neoformazioni dell'ipofisi o di un ipopituitarismo idiopatico.

Un parametro da valutare sempre nello studio di una paziente con disturbi del ciclo mestruale è quello relativo all'indice di massa corporea o BMI; questo indice si ricava dal peso espresso in chilogrammi e dall'altezza della paziente espressa in metri (la formula è $BMI = \text{peso in kg} / \text{altezza in m}^2$), e ci può orientare nella diagnosi. Un BMI superiore a 25 indica una situazione di sovrappeso, e questo può indirizzare le indagini iniziali verso un di-

sturbo di carattere metabolico come si riscontra di frequente nelle pazienti affette da PCOS, oppure un BMI inferiore a 19 indica una condizione di sottopeso, che di frequente si riscontra in pazienti con alterazioni disfunzionali dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio dovute a diete dimagranti drastiche, anoressia nervosa, stress psico-emotivo, eccesso di attività sportiva, o comunque da una combinazione di tutti i precedenti punti. Anche l'andamento nel tempo del peso è un parametro da non sottovalutare: infatti una riduzione troppo rapida può portare a un blocco dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, in quanto questa viene percepita dall'organismo come una condizione di tipo carenziale metabolico ed è vissuta come uno stress metabolico; è importante del resto anche desumere dall'anamnesi se ci sia stato o meno un aumento della massa corporea in specie in epoca postpubere, magari accompagnato da una difficoltà della paziente a controllare/ridurre il proprio peso pur sottoponendosi a regimi dimagranti, a volte molto rigidi; questa situazione può dipendere spesso da una condizione di alterazione dell'omeostasi metabolica, magari abbinata ad un quadro di iperinsulinismo, che rende più facile lo stoccaggio delle riserve energetiche (accumulo di grasso) e una difficile mobilitazione delle stesse, anche in condizioni di restrizione alimentare.

INDAGINI DI LABORATORIO

Come essenziale supporto della valutazione clinica della paziente con disturbi della regolarità o della funzione ciclica dell'ovaio ci sono le valutazioni di tipo endocrino. Sono queste delle indagini di laboratorio che con metodiche ra-

dioimmunologiche ed immunoistochimiche, permettono la determinazione dei livelli ormonali nel siero o plasma, talvolta anche nelle urine (raccolte nelle 24 ore). Nell'interpretazione dei dati forniti da tali dosaggi occorre comunque tener conto che essi forniscono informazioni sulle concentrazioni nel liquido biologico in esame, il che non coincide con la attività biologica dell'ormone. In pratica si deve ricordare che non sempre immunoreattività e bioattività coincidono.

Un corretto inquadramento dello stato endocrino della paziente prevede una valutazione ormonale abbastanza completa che non si limiti a indagare il solo asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, ma accerti la funzionalità surrenalica, tiroidea e lo stato metabolico. Spesso infatti disturbi del ciclo mestruale sono indotti da altre endocrinopatie più complesse come la sindrome di Cushing, il morbo di Addison, l'eccessiva produzione di GH, oppure l'ipertiroidismo, o l'iperprolattinemia. Tale inquadramento prevede il dosaggio delle concentrazioni ormonali di base così da inquadrarle ed interpretarle sulla base dello stato clinico/funzionale ovarico e/o mestruale della paziente stessa. Normalmente il prelievo per questa valutazione ormonale di base si esegue a digiuno, al mattino, tra le 7 e le 9, dopo che la paziente è stata seduta e tranquilla almeno 5-10 minuti.

In genere la valutazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio la si fa dosando le gonadotropine FSH e LH, la prolattina (PRL) e ormoni steroidei (estradiolo e progesterone). Per le gonadotropine il dosaggio di un singolo punto

non permette una ottimale valutazione del loro assetto funzionale dato che hanno un rilascio di tipo pulsatile, ma il singolo prelievo informa almeno su quali concentrazioni queste si trovano nel plasma ed è di notevole aiuto clinico, soprattutto nei casi di amenorrea (ipogonadotropica, normogonadotropica, ipergonadotropica), rimandando la valutazione della secrezione pulsatile delle gonadotropine ad un secondo livello diagnostico.

Il dosaggio basale di PRL ha valore clinico quando a priori si può escludere la presenza di uno stress o l'assunzione di farmaci dopaminoagonisti o antagonisti. Normalmente la valutazione della PRL deve essere effettuata in condizioni di riposo, senza interferenza di farmaci, effettuando 3 prelievi a distanza di 15 minuti (tempi 0, +15 e +30 minuti) con ago a dimora e mantenendo la pervietà della vena con l'infusione di soluzione fisiologica. Galattorrea e/o cefalea sono spesso correlate a PRL elevata ma va ricordato che questo non è una costante. Infatti, circa il 90% delle pazienti con galattorrea è quasi sempre normalmente mestrata e presenta livelli di PRL nella norma. La presenza di elevati livelli di PRL (superiori almeno a 40-50 ng/ml) impone l'esecuzione di indagini più approfondite per escludere un ipotiroidismo o la presenza di neoformazioni (adenomi) ipofisarie, eseguendo una risonanza magnetica nucleare (RMN) ipofisaria.

Nella valutazione della funzionalità tiroidea, il reperto di normali o bassi livelli fT4 (tiroxina) e fT3 (triiodotironina) associati ad elevate concentrazioni di TSH sono suggestivi per un ipotiroidismo primario, mentre la pre-

senza di bassi livelli di TSH suggeriscono un ipotiroidismo secondario. Va inoltre sottolineato che, in condizioni di eutiroidismo, si possono riscontrare valori di fT3 bassi o ai limiti inferiori della norma, senza alterazione nei valori basali di TSH. E' questa una situazione che si osserva con relativa frequenza nei soggetti ipoalimentati o malnutriti, o in soggetti con un dispendio energetico molto alto e scarso apporto alimentare (sportive, ballerine) per cui il bilancio negativo tra alimentazione e consumo calorico induce per difesa un rallentamento del metabolismo attraverso un freno sulla funzione tiroidea (sindrome da bassa T3).

Un'alterata funzionalità surrenalica può essere alla base di un disturbo del ciclo mestruale; una sua valutazione è possibile dosando il deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S), il 17-idrossi-progesterone (17-OH-P), e il cortisolo. Va ricordato che il dosaggio del cortisolo è meglio eseguirlo al mattino in quanto questo presenta normalmente delle variazioni circadiane, con un picco secretorio fisiologico verso le 8 del mattino e minimi livelli attorno alle ore 20-22. Nel sospetto di ipo/ipersurrenalismi è opportuna una valutazione del ritmo circadiano con dosaggi alle ore 8:00, 12:00, 16:00, 20:00 e 24:00. In pazienti affette da Sindrome di Cushing si evidenziano elevati livelli basali di cortisolo, o in presenza di normali concentrazioni basali, una ridotta oscillazione circadiana con elevati livelli notturni dell'ormone persistenti.

In presenza di iperandrogenismo, invece, il riscontro di concentrazioni sieriche di DHEA-S più del doppio del valore normale

rispetto a normali concentrazioni di testosterone (T) suggerisce un'origine surrenalica dell'eccessiva secrezione di androgeni, ed indirizzerà verso ulteriori indagini atte ad escludere neoformazioni surrenaliche; un incremento, invece, delle concentrazioni di testosterone in presenza di normali livelli di DHEA-S può fare pensare ad una ipersecrezione ovarica di androgeni. Il reperto di livelli di 17-OH-P troppo alti è indicativo nella maggior parte dei casi per la diagnosi di deficit della 21-idrossilasi, che rientra nel capitolo delle iperplasie surrenaliche congenite.

Anche se non frequente, nelle pazienti con sospetta disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi è da pensare anche la valutazione dei livelli di Growth Hormone (GH), una cui ridotta secrezione è spesso associata all'ipopituitarismo idiopatico, mentre una ipersecrezione può associarsi a tumori ipofisari. I bassi livelli di GH nell'adulto consigliano, nella pratica clinica, un suo dosaggio anche dopo stimoli secretivi (test con GH-RH, test da esercizio fisico, test con ipoglicemia insulino-indotta, test con somministrazione di arginina). Anche il dosaggio dei livelli sierici di insulin-like growth factor 1 (IGF-1) può dare indicazioni nella diagnosi di deficit di GH, essendo la IGF-1 il mediatore periferico del GH. Nell'interpretazione clinica del dosaggio del GH sierico si deve sempre ricordare che varie condizioni, come l'obesità e la somministrazione di benzodiazepine e di corticosteroidi, possono alterare, inibendola, la secrezione indotta di GH.

Un altro ormone che negli ultimi anni ha riacquisito valore clinico nella valutazione endocrinologica di base, è l'insulina. Di fatto le sue concentrazioni basali forniscono importanti informazioni su un eventuale coinvolgimento di disturbi del metabolismo e/o dell'alimentazione sulla normale funzione ovarica e/o mestruale. Quando i valori basali sono elevati e si accompagnano a livelli glicemici normali, si deve pensare ad una condizione di insulino-resistenza, tipica in almeno il 50% delle pazienti affette da PCOS (polycystic ovarian syndrome), siano esse in sovrappeso o normopeso. Nel caso che ci sia il riscontro di bassi livelli di insulinemia basale (anche sotto 2-3 mcUI/ml), con livelli glicemici normali, si deve pensare ad un quadro di difetto energetico o da ridotto introito o da eccesso di consumo. In questo caso è essenziale vedere se sussiste in parallelo anche un quadro da "sindrome da bassa T3", cioè bassi livelli di fT3. Tutto questo è tipico delle sportive, delle ballerine, delle pazienti con disturbi psicologici da cause familiari che si riverberano negativamente sul comportamento alimentare, con uno stato di ipoalimentazione o alimentazione scorretta, con predilezione per cibi ad alto contenuto in fibra, a discapito della componente proteica e glucidica. Questo indirizza verso una diagnosi di un disturbo del ciclo su base disfunzionale, da stress e nella fattispecie di tipo fisico/metabolico. Vista la complessità dei disturbi del comportamento alimentare e tenuto anche conto della reticenza delle pazienti nel rivelarli, è importante evincere questi dall'attenta lettura dei valori ormonali, meglio se in associazione

alla valutazione di alcune analisi ematochimiche, quali l'amilasemia e la protidemia. L'amilasi, enzima prodotto dal pancreas e dalle parotidi, è tipicamente più elevata nella paziente anoressica, probabilmente a seguito dell'attitudine di questi soggetti a masticare lungamente il cibo; tale abitudine, prolungata nel tempo, comporta una ipertrofia delle sudette ghiandole dando un aspetto "a roditore", caratteristico del volto di tali pazienti. La protidemia è suggestiva del tipo di alimentazione della paziente, e protidemia bassa associata a bassi valori di albuminemia suggeriscono un ridotto introito di proteine specie di tipo animale, a favore di proteine vegetali contenute nei legumi.

TEST DI STIMOLO O INIBIZIONE

La valutazione ormonale di base in certi casi può non essere sufficiente o comunque può non dirimere del tutto la situazione tanto da permettere una diagnosi certa e quindi una ottimale scelta terapeutica. In questi casi si può ricorrere a test endocrini particolari, più sofisticati, che sfruttano stimoli o inibizioni indotte da farmaci sul rilascio di ormoni. Gli elevati costi di tali test ne impongono però un utilizzo oculato e mirato in centri super specialistici appartenenti a strutture Ospedaliere dove possono essere eseguiti in regime di Day Hospital oppure in modo ambulatoriale tramite il pagamento di ticket.

Test di stimolo con GnRH - (100 microgr, 50 microg o 10 microgr e.v. con prelievi dopo 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minuti per dosaggio LH e FSH). Il test così fatto evoca una risposta

massimale dell'ipofisi. Normalmente la massima risposta si osserva fra i 15 e i 30 minuti per la secrezione di LH e tra i 30 e 45 minuti per la secrezione di FSH. Si utilizza per indagare la funzione ipofisaria e la reattività delle cellule gonadotrope allo stimolo con la specifica tropina ipotalamica (GnRH). Si usa nelle forme di amenorrea primaria o secondaria caratterizzate da bassi livelli circolanti di gonadotropine per valutare la capacità ipofisaria di produrre e liberare LH e FSH in circolo in risposta al GnRH; la risposta è minore in pazienti prepuberi, con risposta in FSH maggiore che in LH. Durante la pubertà il pattern di risposta cambia significativamente, con un aumento della risposta dell'LH rispetto all'FSH. Nelle amenorree ipotalamiche la risposta può essere normale in LH e FSH, talvolta (in specie se l'amenorrea è datata da più di 18-24 mesi) la risposta può essere solo modesta, indice di una riserva ipofisaria molto bassa delle due gonadotropine. Nella PCOS usualmente la risposta dell'LH appare esagerata, in quanto amplificata dal quadro di iperandrogenismo (assoluto o relativo). Del test ne esistono alcune varianti, le più usate sono ambedue con lo stimolo a basso dosaggio. La prima usa un bolo di 10 microgr. soltanto, ed evoca una risposta più fisiologica delle gonadotropine. La seconda variante stimola con due boli di 10 microgr. ciascuno, eseguiti a distanza di 120 minuti l'uno dall'altro, con prelievi eseguiti ai tempi del test standard dopo ciascun bolo. Il test così eseguito, più lungo, permette con il secondo bolo la valutazione della riserva ipofisaria. E' spesso fatto per la valutazione delle

forme di amenorrea ipotalamica (da stress, da basso peso, da attività agonistica). Il test è ritenuto normale quando ambedue i boli evocano una simile risposta gonadotropinica. Nelle forme con scarsa riserva la risposta al primo bolo è scarsa e lo è ancor più dopo il secondo.

Test di valutazione della secrezione pulsatile della gonadotropine – E' un test impegnativo (prelievo ogni 15, 10 o 5 minuti per 2, 4, 8 o 12 ore). Permette lo studio della regolazione cronobiologica delle gonadotropine in tutte le forme di disturbi del ciclo dove si prospetti una alterazione del rilascio pulsatile delle gonadotropine (amenorrea ipotalamica, PCOS, etc). Usualmente si esegue per il controllo dell'LH, ma può essere usato per qualsiasi altro ormone che abbia un rilascio episodico o pulsatile (FSH, cortisolo, PRL, GH). Il test studia tramite l'analisi con algoritmi specifici (Detect, Cluster, etc) le variazioni temporali delle concentrazioni di LH che si realizzano come picchi di secrezione (indotti dal GnRH ipotalamico). Alterazioni del tempismo cronobiologico dei picchi (frequenza, ampiezza) possono essere alla base delle alterazioni del ciclo ovarico e mestruale. Nella amenorrea ipogonadotropa si osservano picchi di LH assai piccoli e frequenti, mentre quelli dell'FSH sono normali, nella PCOS la frequenza è normale mentre l'ampiezza è aumentata. La valutazione della media integrata della pulsatilità (calcolata come media di tutti i punti del test) può dare molte informazioni ancor prima di eseguire uno studio del profilo con i programmi di valutazione cronobiologica (Detect, Cluster). Infatti me-

die integrate con standard deviation piccole sono indice di scarsa variabilità (in ampiezza) dei picchi di secrezione, al contrario una standard deviation alta (anche fino al 50-60%) dello stesso valore medio integrato è indice di picchi di ampiezza normale o esagerata (frequente riscontro nelle PCOS). Qualora siano eseguiti i dosaggi sia di LH che di FSH, si possono valutare anche le corrispondenze temporali tra gli episodi secretori dell'LH con quelli dell'FSH (correlazioni temporali o coincidenze). Il banale rapporto tra i valori di LH e FSH cambia a seconda dei quadri disfunzionali, come si riscontra spesso nelle pazienti affette da PCOS, dove LH/FSH è tipicamente maggiore di 2.5 ed è tra i criteri diagnostici di questa complessa sindrome.

Test di stimolo con TRH – E' eseguito per la valutazione della risposta ipofisaria della PRL e del TSH (200 microgr e.v. con prelievi dopo 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minuti per dosaggio della prolattina). E' tipicamente usato per le pazienti iperprolattinemiche in cui si deve ben valutare se le elevate concentrazioni di PRL sono dovute ad una ghiandola disregolata (problema disfunzionale) o ad un problema organico (adenoma). Nel primo caso la risposta della PRL è presente e si accompagna ad un profilo normale, nel secondo caso i livelli di PRL già alti non si elevano di molto. E' un test parzialmente in disuso in quanto nelle forme di iperprolattinemia si preferisce la valutazione della PRL a tempi (pulsatilità breve) oppure abbinare questa ad una valutazione strumentale con una risonanza magnetica nucleare

(RMN) dell'ipofisi per accertare o meno la presenza di un micro/macro adenoma ipofisario PRL secernente.

Valutazione della PRL a tempi (0, 15', 30')

con ago a dimora – E' il più classico degli esami per la valutazione degli stati iperprolattinemici. La presenza di livelli di PRL superiori a 30-35 ng/ml deve essere indagata al fine di capire se è dipendente da fattori di stress oppure da una reale aumentata secrezione ipofisaria (su base disfunzionale o organica). La paziente esegue il test dopo circa 15 minuti che sta seduta, per ridurre al minimo l'evento dello stress fisico. Il test prevede l'uso di un ago a dimora (butterfly) e l'infusione continua di soluzione fisiologica per mantenere la pervietà della vena. I 3 prelievi sono eseguiti a distanza di 15 minuti l'uno dall'altro (0, 15' e 30'). Il test può mostrare dei livelli di PRL che si riducono al di sotto dei livelli medi normali (20 ng/ml) già al secondo prelievo, perciò il test è negativo per sospetto di patologia organica (adenoma ipofisario); se si mantengono attorno ai 25 ng/ml anche al tempo 30', riducendosi di poco rispetto al tempo 0, c'è da pensare che lo stress non è causa della iperprolattinemia; nel caso in cui i livelli della PRL non scendano in nessuno dei tre punti sotto i livelli di partenza con cui si è riscontrata la iperprolattinemia, allora si deve pensare ad una situazione disfunzionale o organica poco condizionata dallo stress. In questi ultimi due casi è sempre bene suggerire un controllo RMN ipofisario.

Test di stimolo con ACTH - (250 microgr e.v. di un derivato sintetico dell'ACTH, con prelievi dopo 60 e 120 minuti per dosaggio del cortisolo, 17OHP, DHEAS, androstenedione). Il test deve essere eseguito al mattino, entro le ore 8-8:30. A seconda dei casi può essere eseguito con la soppressione con desametasone (DXM). La soppressione si esegue con la assunzione di 1 mg di DXM la sera precedente al test, alle ore 23, oppure con l'assunzione di 1 mg di DXM per le 3 sere precedenti al test. Questa soppressione serve a frenare l'asse ipofisi surrene e permette di poter valutare in modo più netto e preciso la risposta dei vari ormoni surrenalici. Si utilizza negli stati iperandrogenici per valutare la componente di androgeni del surrene rispetto a quella ovarica. Viene eseguito spesso per escludere nella PCOS il coinvolgimento della surrene.

Test di soppressione con desametasone (DXM) - (0,5 mg per os ogni 6 ore per 48 ore, con prelievi ematici prima e dopo 6 ore dall'assunzione dell'ultima compressa). Viene utilizzato per valutare la funzione dell'asse ipofiso-surrenalico dosando cortisolo, 17OHP, DHEAS, testosterone (T) e androstenedione. In 48 ore si realizza una riduzione significativa dei livelli di ACTH e di tutti gli steroidi surrenalici. In endocrinologia ginecologica questo test permette di discriminare gli stati di iperandrogenismo ad origine surrenalica da quelli ad origine ovarica e permette di quantizzare in modo percentuale quanto sia la partecipazione surrenalica al quadro dell'iperandrogenismo. Se la soppressione riduce del 60-80% i livelli di

androstenedione, 17OHP il problema è di pertinenza surrenalica (iperattivazione surrenalica), se la riduzione è modesta (20-30%) il problema è di pertinenza ovarica (iperandrogenismo ovarico). Nelle donne non iperandrogeniche i normali livelli androgenici sono ridotti con la soppressione solo del 40-50%, a dimostrazione che la surrene partecipa alla produzione di metà circa dei (bassi) livelli androgenici circolanti nella donna normalmente mestrata.

Test con carico orale di glucosio - (75-100 gr per os di glucosio con prelievi ematici dopo 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180 e 240 per dosaggio glucosio, insulina e peptide C). Viene utilizzato per mettere in evidenza un'alterazione del metabolismo glucidico in presenza di tassi glicemici di base nella norma. In condizioni normali, i valori glicemici basali aumentano a 130-160 mg/dl 30 minuti dopo il carico di glucosio, per poi ritornare a livelli normali entro il tempo 120. La curva deve essere considerata patologica quando la glicemia raggiunge o supera i 170 mg/dl ed è ancora elevata dopo 120 minuti. In associazione alla valutazione della glicemia vengono dosati insulina e peptide C agli stessi tempi. In questo modo viene valutata la quota di produzione e rilascio di insulina immessa nel sangue dal pancreas in risposta allo stimolo glucidico esogeno nel tempo successivo al carico orale di glucosio. Il test permette di poter valutare anche l'indice di sensibilità (o di resistenza) all'azione insulinica. Questo si ottiene semplicemente facendo il rapporto tra concentrazione del glucosio e la concentrazione dell'insulina. Si considera normale un rap-

porto superiore a 4,5. Nelle pazienti affette da PCOS o con quadri di iperinsulinismo si può osservare che da valori di glicemia ed insulinemia normali di base si passa durante il carico orale di glucosio a valori di glicemia sopra la media e ad una risposta insulinica esagerata, anche fino a valori di 200-300.

Per semplificare, questo test è anche proposto in una forma più semplice, con due soli prelievi al tempo 0 e +90, dosando sempre glicemia, insulina e peptide C.

Una variante del test vede il dosaggio di glicemia, insulina e peptide C alle ore 11:30 del mattino (almeno 2 ore dopo la colazione) ed un secondo prelievo 90 minuti dopo l'assunzione del pranzo. Questo test è molto più indicativo della situazione metabolica in specie se la paziente è in terapia con farmaci (ipoglicemizzanti) e/o segue una dieta.

Test con ipoglicemia insulinica - (da 0,05 a 0,15 U/Kg e.v. di insulina pronta, con prelievi dopo 0, 15, 30, 45, 60, 90 minuti per dosaggio GH, cortisolo e glucosio). Un medico dovrebbe essere costantemente presente durante l'esecuzione del test e una soluzione di glucosata al 50% dovrebbe essere pronta per essere iniettata endovena in caso di crisi ipoglicemica (tachicardia, sonnolenza, sudorazione). Il test, controindicato in pazienti affetti da ischemia del miocardio ed epilessia, viene utilizzato per valutare la secrezione di GH e l'integrità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Infatti, lo stress dell'ipoglicemia determina un'ipersecrezione di GH, ACTH e catecolamine. Il dosaggio del cortisolo è un indice indiret-

to della secrezione di ACTH. Le concentrazioni di GH dovrebbero aumentare a livelli superiori a 5 ng/ml; un aumento della concentrazione di cortisolo di oltre 7 microgr/dl o comunque ad un livello superiore ai 20 microgr/dl esclude la diagnosi di insufficienza surrenalica nella maggior parte dei laboratori. I livelli di glucosio sierico dovrebbero ridursi del 50%, o comunque a valori inferiori a 40 mg/dl.

Test al naloxone - (4-25 mg in bolo di naloxone cloridrato, con prelievo dopo 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 per dosaggio LH, FSH e cortisolo). Il naloxone sopprime il tono oppioidergico endogeno ed è per questo che nelle donne con amenorrea ipotalamica da stress i livelli di LH risentono positivamente della sua somministrazione; in alcune però non si rileva questa risposta positiva a testimonianza di un'attivazione oppioidergica notevolmente aumentata.

Test alla clonidina - (0.15 g/m², oppure 25 g, con prelievo dopo 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 min per dosaggio di GH). Il paziente deve stare a riposo a letto per tutta la durata della prova (2 ore). I prelievi del tempo 0 min. (basale) devono essere sempre eseguiti dopo almeno 30 minuti dal posizionamento dell'agocanula (o butterfly) nella vena prescelta (mantenuta pervia mediante infusione continua di soluzione fisiologica). Il test può dare effetti collaterali quali ipotensione posturale e sonnolenza. Risposta normale: all'inizio della pubertà GH > 10 ng/ml; post-puberale > 14 ng/ml; la risposta nelle femmine è maggiore di quella nei maschi.

Da ricordare il ben conosciuto **test da deprivazione progestinica (MAP test)** - è un classico test, utilizzato per una valutazione biologica della situazione ormonale, spesso quando non si può ricorrere al dosaggio ormonale. Non richiede dosaggi. Ha lo scopo di saggiare il livello di estrogeni endogeni e la funzione uterina in termini mestruali. Si tratta di somministrare un progestinico totalmente privo di attività estrogenica (medrossiprogesterone acetato (MAP) 10 mg/die) per 5 giorni. Se dopo 2-7 giorni dalla sospensione la paziente ha il flusso mestruale (test positivo) si attesta la presenza di una normale estrogenizzazione e quindi di un endometrio reattivo, sufficientemente stimolato da estrogeni endogeni (minima funzionalità ovarica, ipofisaria ed ipotalamica). Un MAP test negativo (non è comparsa la mestruazione) può indicare: assenza organica o alterata attività recettoriale dell'endometrio, assenza di estrogeni endogeni ed endometrio decidualizzato sia per un elevato livello di androgeni (ovaio micropolicistico), che per gli elevati livelli di progesterone (specifico deficit enzimatico surrenalico).

A. INDAGINI STRUMENTALI

In associazione ai dosaggi ormonali, indispensabili per la diagnosi delle alterazioni endocrine del ciclo mestruale, saranno utili, a seconda dei casi, alcuni esami strumentali:

Ecografia pelvica: consente di valutare l'esistenza e la conformazione delle ovaie e dell'utero e la valutazione della rima endometriale. In alcuni casi è utile l'associazione di un esame ecografico del distretto renale, even-

tualmente associato ad urografia, per valutare l'esistenza di malformazioni renali o delle vie urinarie, talvolta presenti in alcune disgenesi gonadiche e nella sindrome di Rokitansky;

Laparoscopia: permette la visualizzazione diretta di ovaie ed utero, consente l'effettuazione di piccoli interventi e biopsie dell'ovaio;

Isteroscopia: consente la visualizzazione diretta del canale uterino e l'effettuazione di biopsie mirate dell'endometrio;

Tomografia Assiale Computerizzata (TC) o la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) della sella turcica e dell'encefalo che, nei casi di iperprolattinemia o in cui si sospetti un'origine ipotalamica o ipofisaria dell'amenorrea, evidenzieranno eventuali lesioni organiche a tali livelli. A questo proposito occorre ricordare che si parla di microprolattinomi per formazioni di dimensioni inferiori a 1 cm, mentre di macroprolattinomi per lesioni superiori al cm;

DXA (Double energy X-Ray Absorptiometry): è la tecnica di riferimento per la misurazione della massa (densità) ossea. La stessa metodologia può essere applicata alla determinazione della composizione corporea totale attraverso la scomposizione della massa corporea nei suoi tre compartimenti: tessuto osseo, tessuti privi di grasso e tessuti grassi. La DXA risulta la metodologia più accurata per la determinazione della massa grassa corporea, soprattutto se confrontata con la Impedenziometria tradizionale che ne dà stime relative e approssimative. La DXA, inoltre, consente di ottenere una determinazione regionale della

composizione corporea, questo ha importanti applicazioni soprattutto nella determinazione dell'adiposità addominale, che come è confermato da numerosi studi, sembra essere una delle cause principali della sindrome metabolica favorendo lo sviluppo di dislipidemie e insulino resistenza. Le applicazioni di questa metodica nel campo della endocrinologia ginecologica sono perciò svariate, a partire dal dismetabolismo della paziente policistica fino ad arrivare alla emaciazione della paziente affetta da anoressia nervosa; viene utilizzata anche nel campo della endocrinologia della adolescenza dal momento che è ormai confermato da numerosi studi che l'insacco dello sviluppo puberale è condizionato da un valore critico di massa grassa. Questo spiegherebbe come mai nelle bambine in sovrappeso è più precoce il menarca e nelle bambine sottopeso sia invece più frequente il riscontro di un menarca tardivo.

Comunque il quadro ginecologico e sistemico suggerirà di volta in volta l'indagine più appropriata, e pertanto la trattazione della diagnostica ginecologica verrà affrontata tenendo conto dei più frequenti disturbi del ciclo mestruale riferiti dalle pazienti.

Conclusioni

La diagnostica endocrina dei disturbi ginecologici è quindi un fondamentale approccio per trovare la soluzione alle problematiche della funzione ovarica/mestruale della donna. Di fatto l'unica figura medica che ha competenze sulla ciclicità mestruale e su tutte le sue pro-

blematiche (in teoria anche quelle endocrine) è il ginecologo. Da quanto esposto nelle pagine precedenti si intuisce che il lavoro da detective che il ginecologo clinico deve fare coinvolge in modo netto il settore della endocrinologia classica e correla sempre le funzioni ormonali e i loro effetti alla attività dell'asse riproduttivo femminile. Ci dobbiamo sempre ricordare che "l'endocrinologia" pervade intimamente le fun-

zioni femminili, gli ormoni estrogeni, androgeni al pari di tutti gli altri, influenzano e modulano le funzioni di tutto l'asse riproduttivo, dal cervello all'ipotalamo, dall'ipofisi alle ovaie, fino all'utero. Dobbiamo quindi sapere valutare le irregolarità ormonali femminili perché a conti fatti il ginecologo è il solo a potersi definire come "il medico della donna".

Bibliografia consigliata

- S. C. Yen, R. Jaffe, R. L. Barbieri "Endocrinologia della Riproduzione" Verduci Editore, 1998
- Pescetto, De Cecco, Pecorari, Ragni "Manuale di Ginecologia e Ostetricia" volume 1, Società Editrice Universo, Roma, XIII ristampa
- M. Massobrio, M. Ardizzoja, C. Benedetto "Fisiologia dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio" Monduzzi Editore
- G.B.Candiani, V. Danesino, A. Gastaldi "La clinica ostetrica e ginecologica" volume 2, II edizione, Masson Editore
- A.D. Genazzani. Endocrinologia Ginecologica. Editeam Editore, Cento (FE), 2004.
- V. Bruni, M. Dei, L. Magnani, L. Piciocchi, A. Verni, I. Vicini "Iperandrogenismo e Adolescenza" APOG, Pacini Editore, Pisa, vol. 4, Aprile 2000, pg 41-53
- A. M. Fulghesu, R. Apa, M. Ciampelli, F. Cucinelli, M. Guido, L. Selvaggi, G. Muzj, A. Lanzone "Iperinsulinemia e Iperandrogenismi" APOG, Pacini Editore, Pisa, vol. 4, Aprile 2000, pg 21-27
- GA. Burghen, J. R. Givens, A. E. Kitabchi "Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease" J Clin Endocrinol Metab 1980;50:113-116
- C. A. Stuart, E. J. Peters, M. J. Prince, G. Richards, A. Cavallo, W. J. Meyer "Insulin resistance with acanthosis nigricans; the role of obesity and androgen excess" Metabolism 1986;35:197-205
- L. Ibanez, N. Potau, I. Francois, F. de Zegher "Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth" J Clin Endocrinol Metab 1999;83:3558-3562
- C. Bulletti, P. Rocchi, V. Polli, L. Diotallevi, C. Flamigni "L'iperandrogenismo nella sindrome dell'ovaio policistico" APOG, Pacini Editore, Pisa, vol.4, Aprile 2000, pg. 65-73
- A.D. Genazzani, C. Battaglia "L'iter diagnostico" APOG, Pacini Editore, Pisa, vol.4, Aprile 2000, pg.29-39
- D. W. Polson, J. Wadsworth, J. Adams, S. Frank "Polycystic ovaries: a common finding in normal women" Lancet 1988;1:870-872
- J. Adams, S. Franks, DW. Polson, H. D. Mason, N. Abdulwahid, M. Tucker, D. V. Morris, J. Price, H. S. Jacobs "Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone" Lancet 1985;2:1375-1378

- C. Battaglia, P.G. Artini, G. D'Ambrogio, A. D. Genazzani, A. R. Genazzani "The role of color-Doppler imaging in the diagnosis of polycystic ovary syndrome" Am J Obstet Gynecol 1995;172:108-113
- A. Cianci, L. Ciotta, "La terapia sintomatica" APOG, Pacini Editore, Pisa, vol. 4 Aprile 2000 pg 55-64
- F. Petraglia, V. De Leo, C. Nappi, F. Facchinetti, U. Montemagno, F. Brambilla, A. R. Genazzani "Differences in the opioid control of luteinizing hormone secretion between pathological and iatrogenic hyperprolactinemic state" J. Clin. Endocrinol. Metab., 64: 508-511, 1987
- C. Y. Cheung "Prolactin suppresses luteinizing hormone secretion and pituitary responses to LHRH by a direct action at the anterior pituitary" Endocrinology, 113: 632-635, 1983
- S. E. Sauder, M. Frager, G. D. Case, R. P. Kelch, J. C. Marshall "Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: responses to bromocriptine" J. Clin. Endocrinol. Metab., 59:941, 1984
- S. S. C. Yen "Opiates and reproduction: studies in women" in: Delitala G. "Opioid modulation of endocrine function" Raven Press, New York, 1984, pag 191
- F. Petraglia, W. Vale, C. Rivier "Opioids act centrally to modulate stress-induced decrease in luteinizing hormone in the rat" Endocrinology, 119: 2245, 1986
- F. Petraglia, G. D'Ambrogio, G. Comitini, F. Facchinetti, A. Volpe, A. R. Genazzani "Impairment of opioid control of luteinizing hormone secretion in menstrual disorders" Fertil. Steril. 43: 535, 1985
- J. L. Vaitukaitis "Exercise-induced menstrual dysfunction" Ann. Rev. Med. 39: 443, 1988
- A. D. Genazzani, F. Petraglia, G. Fabbri, A. Monzani, V. Montanini, A. R. Genazzani "Evidence of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhea associated with weight loss" Fertil. Steril. 54:222, 1990
- S. L. Berga, S. F. Mortola, L. Girton, B. Suh, G. Laughlin, P. Pham, S. S. C. Yen "Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea" J. Clin. Endocrinol. Metab. 68: 301, 1989
- R. E. Frisch, J. W. MacArthur "Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset" Science 185:949-951, 1974
- B. L. Drinkwater, K. Nilson, C. H. Chesnut, W. J. Bremner, S. Shainholtz, M. B. Southworth "Bone mineral content of amenorrhic and eumenorrhic athletes" New Engl. J. Med. 311: 277, 1984

- L. Wildt, G. Leyendecker "Induction of ovulation by the chronic administration of naltrexone in hypothalamic amenorrhea" J. Clin. Endocrinol. Metab. 64:1334, 1987
- A. D. Genazzani, F. Petraglia, I. Algeri, M. Gastaldi, M. Calvani, G. Botticelli, A. R. Genazzani "Acetyl-L-carnitine as possible drug in the treatment of hypothalamic amenorrhea" Acta Obstet Gynecol Scand 70:487, 1991
- K. Dalton "Premenstrual syndrome" Br Med J 1980, 137:1
- L. Dennerstein et al. "Premenstrual tension: hormonal profiles" J Psychosom Obstet Gynecol 1984, 3:37
- D. Genazzani et al. " Specific concordance index defines the physiological lag between LH and progesterone in women during the midluteal phase of the menstrual cycle" Gyn Endocrinol 1991, 5:175

Il management diagnostico e clinico della perimenopausa

M.S. Giretti, P. Mannella, A.R. Genazzani, T. Simoncini

Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva,
Divisione di Ginecologia e Ostetricia, Università di Pisa

Introduzione

La perimenopausa rappresenta una delicata fase di transizione nell'esistenza femminile, in cui si verifica il passaggio dalla vita fertile a quella climaterica, con ampie fluttuazioni dei livelli degli ormoni sessuali circolanti fino all'instaurarsi di uno stato di amenorrea ipogonadica ipergonadotropa. Questo cambiamento comporta una serie di implicazioni affettive, psicologiche, sociali e soprattutto cliniche che si ripercuotono sull'esistenza della donna e che, se non adeguatamente gestite, potrebbero condizionare seriamente anche il benessere nella successiva menopausa.

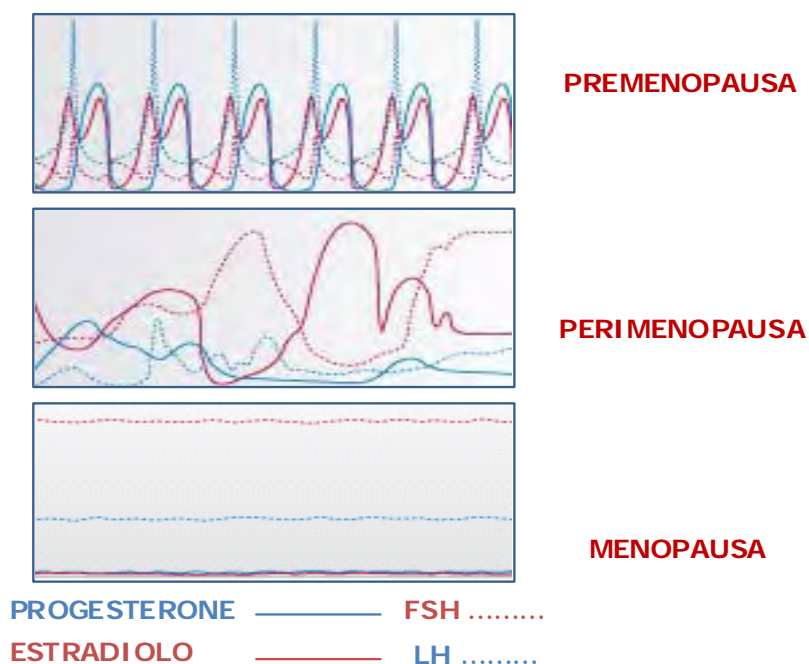
In questo contesto, l'intervento del ginecologo assume un ruolo chiave, finalizzato a preservare il benessere psico-fisico della donna, attraverso strategie terapeutiche mirate e suggerimenti comportamentali personalizzati caso per caso, senza mai dare nulla per scontato.

La transizione menopausale

La transizione menopausale è segnata dall'inizio delle prime irregolarità mestruali, in particolare dall'insorgenza di periodi più o meno lunghi di amenorrea, culminante nel "final menstrual period" (FMP) con la cessazione definitiva delle mestruazioni (1, 2). Sebbene esista un'ampia variabilità interpersonale, le irregolarità cominciano ad interessare la maggior parte delle donne a partire dai 45 anni (2) riflettendo il profondo cambiamento endocrinologico che si verifica in fase perimenopausale nell'organismo femminile. A questo proposito, mentre in passato si riteneva che le modifiche ormonali consistessero in un progressivo ipogonadismo con una lineare riduzione dei livelli circolanti (3) è oggi unanimemente dimostrata l'esistenza di ampie ed irregolari fluttuazioni ormonali, a cui si correla una sintomatologia altrettanto irregolare ed intermittente (4) (Tabella 1).

Tabella 1 - Fluttuazioni dei livelli ormonali nella transizione menopausale

ASPETTI ENDOCRINOLOGICI DELLA TRANSIZIONE PERIMENOPAUSALE



Queste variazioni a carico degli ormoni steroidei di origine ovarica, si riflettono nell'andamento clinico della transizione menopausale e sono il frutto della progressiva deplezione dei follicoli ovarici che accompagna il continuo processo di invecchiamento riproduttivo (Fig.1) (5, 6). In risposta al calo degli estrogeni ovarici la produzione di gonadotropine aumenta a causa del ridotto feed-back inibitorio a livello ipotalamo-ipofisario. Inizialmente, l'aumento riguarda prevalentemente l'FSH, i cui livelli circolanti si innalzano più preco-

cedentemente rispetto a quelli di LH. Questo è dovuto alla relativa perdita di produzione di inibina da parte dell'ovaio depleto di follicoli (7, 8).

ASPETTI CLINICI DELLA TRANSIZIONE MENOPAUSALE

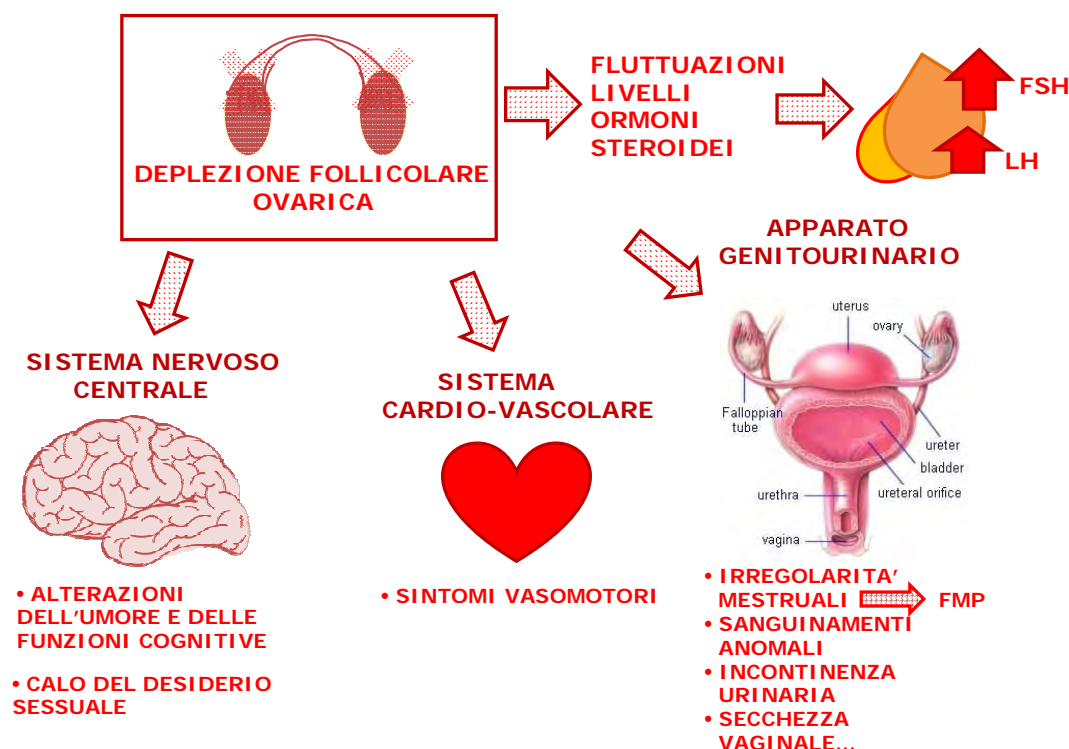


Figura 1 - Principali aspetti endocrinologici e clinici del quadro sindromico perimenopausale

L'aumento isolato della produzione di FSH causa di frequente nella fase iniziale della transizione menopausale un accorciamento dei cicli ovulatori con un aumento (e non con una diminuzione, come ci si potrebbe attendere) della produzione di estradiolo e di metaboliti estrogenici. Questo è dovuto sia all'aumento dei livelli circolanti della gonadotropina, sia alla ridotta produzione di inibina ovarica, che consente una risposta follicolare esagerata (9). Con il progressivo calo della riserva follicolare, i cicli divengono progressivamente più irregolari e più frequentemente anovulatori,

fino alla comparsa di periodi più o meno prolungati di amenorrea, caratterizzati da elevati livelli circolanti di gonadotropine intervallati da occasionali rialzi dei livelli di estradiolo e ancor meno frequenti picchi di produzione di progesterone (in occasione di eventi ovulatori) (4, 5).

Lo Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) (10), un trial longitudinale effettuato negli Stati Uniti di America, ha recentemente investigato le caratteristiche longitudinali dei cicli mestruali di donne in transizione menopausale. Lo studio ha permesso di analizzare le caratteristiche ormonali dei cicli anovulatori in questa popolazione. Questi cicli

sembrano essere differenziabili in tre categorie principali (11). Un gruppo di cicli sono caratterizzati da un aumento dei livelli di estradiolo seguito da un picco di LH, ma in assenza di una successiva produzione di progesterone, il che suggerisce una intatta risposta estrogenica dell'ovario ed una preservata produzione di LH a livello centrale, in presenza di un qualche difetto nella formazione o nella funzione del corpo luteo. Un secondo gruppo di cicli è caratterizzato da un normale aumento della produzione di estrogeni, in assenza di un picco di LH, suggerendo una iniziale compromissione della risposta ipotalamica e ipofisaria. Il rimanente gruppo di cicli anovulatori è invece caratterizzato da livelli elevati di LH e FSH in assenza di elevazioni significative delle concentrazioni di estrogeni, in maniera analoga a quanto avviene in postmenopausa.

Pur non esistendo indici certi o obiettivi, lo stato di progressione attraverso la transizione menopausale è clinicamente approssimabile mediante le caratteristiche del ciclo mestruale (12). Per convenzione una donna in tarda età riproduttiva che noti irregolarità (ritardi/anticipi) mestruali superiori ai sette giorni o che abbia avuto un salto di ciclo viene considerata in fase "precoce" della transizione menopausale. Quando siano stati presenti tra i tre e gli undici mesi consecutivi di amenorrea si parla di perimenopausa "avanzata", per parlare infine di postmenopausa dopo i 12 mesi di amenorrea. In generale, in presenza di un periodo di amenorrea di almeno tre mesi o di cicli mediamente superiori ai 45 giorni la probabilità

di andare incontro alla menopausa entro l'anno successivo è alta (13).

Il management diagnostico e clinico della perimenopausa

La perimenopausa è comunemente associata ad una sequela di disturbi di varia entità, quali cicli irregolari, sanguinamenti uterini anomali, vampate di calore, alterazioni dell'umore o affezioni del sistema urogenitale. Molte donne si rivolgono al curante o al ginecologo di fiducia in questa fase della vita a causa di una o più di queste manifestazioni, che necessitano di un inquadramento clinico e di un management appropriato. Nel contempo però, la gestione clinica della paziente in perimenopausa offre la possibilità di impostare un "check up" di salute che può avere risvolti importanti per la salute della donna. La possibile ricaduta di un corretto inquadramento clinico di quelle donne che giungono a questa fase della vita in modo relativamente asintomatico non deve pertanto essere sottovalutata, utilizzando il controllo annuale o quello in occasione dei primi sintomi legati alla perimenopausa come un'occasione per un inquadramento globale dello stato di salute femminile che vada oltre la sfera strettamente riproduttiva.

Lo studio del profilo glicemico e lipidico ed il controllo del regime alimentare possono garantire un sano metabolismo ed il mantenimento (od il recupero) di un equilibrato peso corporeo. La valutazione della pressione arteriosa, dell'attività fisica svolta, del consumo di tabacco e alcolici è fondamentale per valutare il ri-

schio personale di patologie cardiovascolari e per attuare specifiche misure preventive.

Poche ma mirate domande circa la storia mestruale, in particolare per la presenza di episodi prolungati di amenorrea, la durata dell'allattamento al seno, le abitudini dietetiche o l'uso di corticosteroidi sono efficaci per individuare i soggetti a maggior rischio di sviluppare osteoporosi dopo la menopausa, e per indicare l'esecuzione di esami diagnostici come la densitometria ossea e la programmazione di eventuali follow-up o di terapie specifiche, inclusa la supplementazione dietetica con calcio e vitamina D3.

Infine, poche parole possono essere utili per informare circa l'aumento del rischio di sviluppare tumori frequenti, quali il cancro del seno, del polmone e del colon-retto, e per consigliare i controlli appropriati o sensibilizzare la paziente ad aderire ai programmi di screening presenti sul territorio o ad intraprendere cammini personalizzati, in base alla specifica stima di rischio di patologia oncologica.

Sintomatologia della perimenopausa.

Sintomi vasomotori

La perimenopausa è caratterizzata da una serie variabile di sintomi che frequentemente sono di entità tale da indurre la donna a rivolgersi al proprio curante o ginecologo (Fig. 1). Il disturbo più frequentemente riferito è rappresentato dalle vampate di calore, associate o meno a sudorazioni notturne (14). Si tratta di sintomi vasomotori che raramente esordiscono nelle fasi precoci della perimenopausa, caratterizzando invece più spesso la transizione

menopausale avanzata e presentandosi con maggior frequenza e severità tra le pazienti più giovani. Sebbene la descrizione delle vampate di calore lasci raramente spazio a dubbi diagnostici, esistono condizioni cliniche che possono presentarsi nel periodo perimenopausale con caratteristiche simili, ponendo problemi di diagnosi differenziale (patologie tiroidee, aritmie cardiache, attacchi di panico...).

L'insorgenza della vampate di calore è associato alle fluttuazioni irregolari dei livelli circolanti di estrogeni tipici di questa fase di transizione, più che al calo assoluto dei livelli di questi ormoni. Per questo, dopo un corretto inquadramento clinico, la terapia più efficace è rappresentata dall'intervento con ormoni steroidei, finalizzato alla stabilizzazione delle concentrazioni plasmatiche steroidee (15, 16). La terapia ormonale sostitutiva è in questo senso efficace nelle pazienti amenorroiche o comunque in fase "avanzata" di transizione menopausale. Al contrario, in pazienti più giovani e con cicli irregolari, è più adatto l'uso di un contraccettivo orale a basso dosaggio (20 mcg di etinilestradiolo), che consente di controllare efficacemente il ciclo mestruale e che offre il beneficio aggiuntivo della contraccezione, dato che la donna può ancora avere cicli ovulatori e quindi restare incinta.

Qualora invece l'utilizzo degli ormoni fosse controindicato (storia personale di tumore della mammella, presenza di anomalie dei fattori della coagulazione, fumo, rischio clinici di trombosi venosa profonda) si può ricorrere ad altre strategie terapeutiche come l'uso di farmaci neuro attivi come gli antidepressivi che

inibiscono il re-uptake della serotonina (venlafaxina), che hanno tuttavia efficacia ridotta rispetto alla terapia ormonale (17).

Data la frequente insorgenza di disturbi di ansia e dell'umore in perimenopausa (18), la corretta valutazione di questi aspetti della paziente è fondamentale. Il trattamento ormonale o con anti-depressivi dei sintomi climaterici

spesso esita in un miglioramento significativo anche di questi aspetti, quando questi siano esorditi in perimenopausa.

MANAGEMENT CLINICO DELLA PERIMENOPAUSA

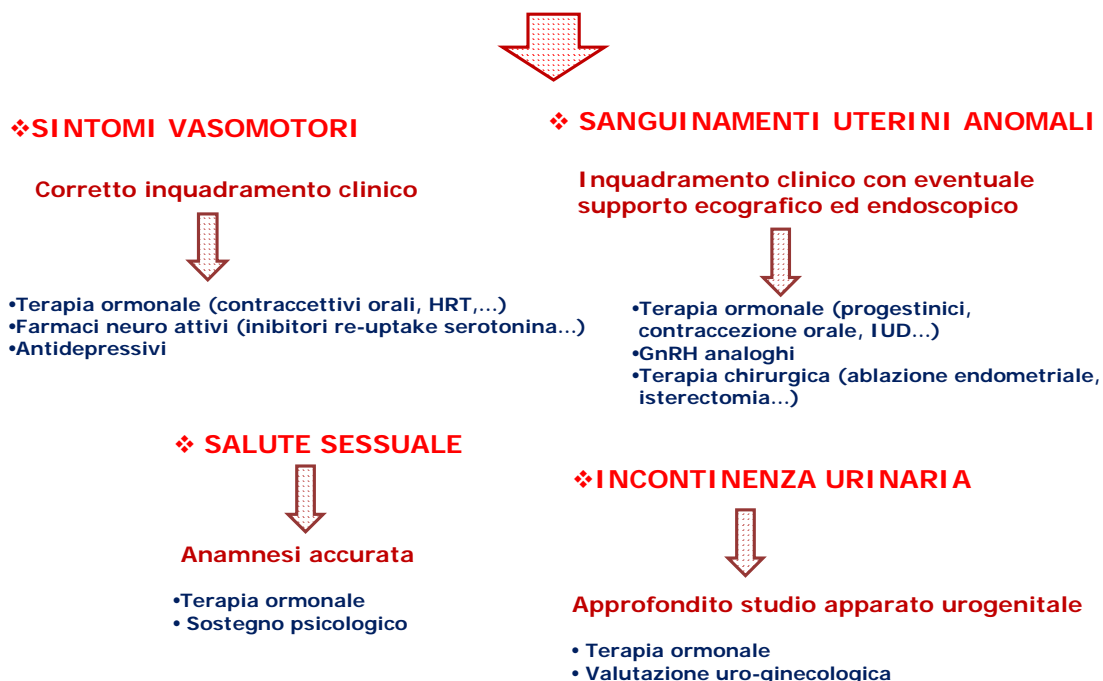


Figura 2 - Obiettivi e strategie terapeutiche durante la transizione menopausale

Sanguinamenti uterini anomali

In virtù dei cambiamenti ormonali tipici di questa fase della vita della donna, una ragione che spinge spesso la paziente a consultare il ginecologo è la comparsa di sanguinamenti uterini anomali (19). Si può trattare di semplici episodi di "spotting" intermestruali fino a vere e proprie meno-

metrorragie, spesso associate a cambiamenti della ciclicità mestruale, con cicli più frequenti insieme a salti di ciclo. Dato che in questa fase della vita della donna aumenta la frequenza di problematiche non funzionali che possono determinare la comparsa di alterazioni del ciclo (fibromi uterini, polipi endometriali, iperplasia

endometriale..), l'inquadramento clinico dovrà essere innanzitutto dedicato ad escludere una di queste cause eziologiche. L'esame clinico, associato all'ecografia transvaginale, eventualmente seguiti da un esame endoscopico diagnostico della cavità uterina permettono di completare la valutazione della donna e di propendere per una o l'altra diagnosi. In ogni caso, l'anamnesi è forse il presidio diagnostico più utile, che permette di caratterizzare al meglio l'andamento temporale delle irregolarità mestruali, la loro evoluzione per quanto riguarda i caratteri (intensità, quantità, aspetto..), cosa che spesso permette un orientamento diagnostico immediato.

In base alla diagnosi, le strategie terapeutiche vanno da un approccio di tipo conservativo con il ricorso a farmaci fino al trattamento chirurgico (20). In presenza di disturbi del ciclo su base funzionale, la terapia di prima istanza dovrebbe sempre essere quella farmacologica. Nella maggioranza dei casi, questa consiste nella somministrazione di un contraccettivo orale a basso dosaggio (21) o nella supplementazione con progesterone naturale o con un progestinico di sintesi per 14-16 giorni al mese, al fine di sostenere l'endometrio in presenza di cicli anovulatori, in cui sia carente la funzione luteale (19). Un approccio alternativo e molto efficace è rappresentato dal posizionamento di un dispositivo intrauterino medicato (IUD) che rilasci levonorgestrel all'interno della cavità uterina (19, 22, 23). Questi dispositivi offrono molteplici vantaggi. Infatti sono generalmente semplici e poco fastidiosi da inserire, consentono un controllo ottimale del ciclo in

presenza di bassissimi livelli circolanti del progestinico, proteggono efficacemente l'endometrio dal rischio di sviluppare iperplasia per l'aumentata esposizione agli estrogeni dovuta ai cicli anovulatori ed hanno un'ottima efficacia contraccettiva. In aggiunta, offrono anche il vantaggio clinico non trascurabile di permettere, una volta che la donna completi la transizione menopausale, un trattamento sostitutivo estrogenico senza la necessità di aggiungere un progestinico per via generale, consentendo un ottimale controllo dei sintomi minimizzando gli effetti collaterali legati ai progestinici (cefalea, tensione addominale).

Gli analoghi del GnRH sono presidi molto efficaci per contrastare le menometrorragie della perimenopausa (19, 24), particolarmente in presenza di una fibromatosi uterina, ma sono più costosi e possono essere prescritti solo dietro piano terapeutico di struttura accreditata e con le restrizioni della nota 51 (metrorragia, per preparazione ad intervento chirurgico di fibromatosi uterina o in presenza di fibromi inoperabili). Inoltre, è prevedibile attendersi una recidiva della sintomatologia alla sospensione della cura, e la comparsa degli effetti collaterali collegati allo stato menopausale indotto da questi farmaci.

Tra le opzioni chirurgiche, in presenza di meno-metrorragie disfunzionali l'ablazione endometriale rappresenta un trattamento poco invasivo e ripetibile, anche se generalmente di durata limitata nel tempo (25). Quando il ricorso ad un trattamento chirurgico radicale sia obbligato, magari per il fallimento di altre strategie conservative (terapia farmacologica, chi-

rurgia mini invasiva,...) lo strumentario della moderna chirurgia consente ormai l'esecuzione per via laparoscopica dell'intervento di isterectomia nella grande maggioranza dei casi, anche in presenza di fibromatosi uterine voluminose, per cui le strutture sanitarie dovrebbero poter offrire alla maggioranza della pazienti che necessitano di questa opzione la possibilità di un trattamento mini-invasivo al fine di apportare benefici immediati ed un rapido miglioramento della qualità della vita nella maniera meno aggressiva possibile per il corpo della paziente.

Incontinenza urinaria

Prima di procedere alla chirurgia, è comunque opportuno studiare approfonditamente lo stato del pavimento pelvico e dell'apparato urogenitale. La ridotta estrogenizzazione della mucosa uretrale e del trigono vescicale possono inoltre aggravare una incontinenza urinaria da sforzo, che compromettono gravemente la qualità di vita generale e sessuale della paziente (26). I benefici effetti del trattamento ormonale possono inoltre ripercuotersi anche al livello urogenitale contribuendo al trofismo delle mucose con una minor incidenza di sintomi quali infezioni vaginali, cistiti, dispareunia. In tutti i casi, in vista di una procedura chirurgica in una donna in perimenopausa, la valutazione uro-ginecologica tesa a comprendere l'opportunità di una ricostruzione del pavimento pelvico e/o dell'inizio di un percorso di riabilitazione perineale sono sempre di grande utilità.

Salute sessuale

Uno tra i cambiamenti più rilevanti riferito da molte donne già al momento della transizione menopausale è rappresentato dal calo del desiderio sessuale associato in maniera variabile ad un discomfort ingravescente durante i rapporti (27). Quando sollecitato, questo fenomeno è riferito da un numero elevato delle pazienti in questo periodo, che spesso lo percepiscono come qualcosa di inevitabile, sebbene molto peggiorativo della propria qualità di vita. Il calo del desiderio nella donna in transizione menopausale è strettamente condizionato da una serie di fattori emotivi e di vita, oltre che dai cambiamenti ormonali. Molte donne vivono infatti la menopausa, non solo come la fine della vita riproduttiva, ma anche come la perdita del proprio ruolo di donna e della propria femminilità. Il progressivo cambiamento del corpo associato alla scomparsa del flusso mestruale, è spesso interpretato come un segno di invecchiamento e di decadimento psicofisico che va ad aggravare la qualità della sessualità di coppia, già compromessa dalle conseguenze dell'ipoestrogenismo sulla vaginale, come la secchezza vaginale e la dispareunia durante i rapporti, o la comparsa di perdite di urina o di sangue, fonte di disagio verso il partner. Un ginecologo attento, deve valutare con cura tutti questi aspetti intervenendo con strategie terapeutiche farmacologiche, chirurgiche ma anche e soprattutto psicologiche. La paziente deve essere infatti aiutata a comprendere che la cessazione della funzione ovarica non corrisponde affatto alla fine anche della

sua vita di relazione e ancor più di quella sessuale (28).

L'approccio terapeutico ormonale in questi casi deve essere mirato innanzitutto a restituire un livello sufficiente di trofismo vaginale, sia con una terapia ormonale per via generale che, in alternativa, mediante una somministrazione locale di estrogeni. In caso di persistente calo del desiderio sessuale o di scarsa soddisfazione durante i rapporti, dovrebbe sempre essere considerata la possibilità di un deficit androgenico, che può essere valutato clinicamente ed eventualmente trattato con testosterone transdermico, deidroepiandrosterone (DHEA) orale o con steroidi sintetici ad azione combinata estrogenica ed androgenica, come il tibolone (29).

Perimenopausa come prevenzione

Come già accennato, la perimenopausa può costituire un'ottima occasione per il medico di fare prevenzione nei confronti di una serie di patologie comunemente associate con il processo di invecchiamento e che aumentano la loro incidenza tra le donne proprio in questo periodo della vita. Tra queste, vanno ricordate l'osteoporosi, la patologia cardio- e cerebro-vascolare e la patologia oncologica.

L'osteoporosi rappresenta una realtà di riscontro sempre più frequente nella nostra società in relazione al progressivo allungamento della vita media. Il grande impatto in termini di costi sociali e di alterazione della qualità della vita, sollecita un'accurata prevenzione di questa patologia, ancor più che semplici e banali interventi, se effettuati tempestivamente,

possono risolvere alla radice il problema. Il deficit estrogenico è il principale responsabile dell'aumentato turnover del tessuto osseo e del suo progressivo indebolimento fino allo sviluppo di fratture patologiche, anche per traumi di modesta entità (30). Prevenire in questo caso significa innanzitutto individuare precocemente i soggetti a rischio. A questo proposito, sono stati sviluppati diversi test diagnostici, anche se l'anamnesi rimane lo strumento più prezioso. Un banale "one-minute osteoporosis test", un questionario di 8 rapide domande, ci può indicare se la persona davanti a noi è a rischio o meno di sviluppare osteoporosi. Il risultato di questo test, può essere successivamente integrato in base al giudizio clinico da esami strumentali come la densitometria ossea computerizzata del femore e della colonna.

Al di là delle indagini diagnostiche, il ginecologo può comunque fare un'ottima prevenzione nei confronti dell'osteoporosi, anche semplicemente monitorando lo stile di vita delle pazienti: un corretto regime dietetico, con assunzione adeguata di Vitamina D (400 mg/die) e Calcio (1g/die), associato ad una buona attività fisica e ad un ridotto consumo di alcoolici e tabacco. Per quanto riguarda le possibili strategie terapeutiche farmacologiche, in assenza di controindicazioni, l'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva in periodo perimenopausale e nella donna in postmenopausa iniziale è la misura più razionale per la protezione dell'osso (31), riservando ad età più avanzate l'adozione di molecole quali i bisfosfonati o i SERMs.

PERIMENOPAUSA = PREVENZIONE



Figura 3 - Prevenzione della patologia tumorale in perimenopausa

Altro capitolo è la prevenzione della patologia cardiovascolare (32). Il ginecologo, trovandosi di fronte a donne in perimenopausa e dunque ancora giovani, può avere un ruolo importante per sensibilizzare la paziente circa il proprio rischio di sviluppare in futuro un evento cardiovascolare. Per quanto banale, un semplice monitoraggio della pressione arteriosa, del profilo lipidico e della glicemia, il controllo del peso corporeo e della distribuzione del grasso corporeo possono incidere notevolmente sul rischio cardiovascolare di queste pazienti, consentendo di svelare la presenza

di fattori di rischio correggibili. Va inoltre ricordato, che seppur vi siano forti disaccordi sull'utilizzo della terapia ormonale in postmenopausa per la prevenzione del rischio cardiovascolare, la maggior parte degli autori concordano nel riconoscere un ruolo protettivo della terapia ormonale sostitutiva contro la patologia cardiovascolare quando iniziata in fasi precocissime della menopausa.

In ultimo, ma non meno importante, è da ricordare il ruolo del ginecologo nella prevenzione della patologia tumorale, non solo ginecologica (33). In questo senso, il ginecologo inteso non come medico dell'apparato riproduttivo ma piuttosto come medico che cura

la salute della donna, deve indirizzare la paziente verso un completo check-up. In base alla storia della donna, della sua familiarità di pregresse esposizioni a sostanze cancerogene quali il fumo di sigaretta, dovranno essere prescritti semplici esami come la raccolta di sangue occulto nelle feci o degli esami delle urine andando a considerare dunque apparati anche al di fuori di quello genitale. Compito del ginecologo attento è di essere al fianco della donna anche in questo percorso, indirizzandola verso un corretto percorso di prevenzione e di diagnosi precoce della patologia tumorale.

Per ciò che riguarda la sfera ginecologica, oltre al routinario Pap-test per la prevenzione del cancro della cervice uterina (34), è indicato lo studio della mammella anche in associazione con i programmi di screening mammografico che, a seconda della regione di residenza, sono prestati gratuitamente dal Sistema Sanitario. Inoltre, non va dimenticato che proprio nel periodo perimenopausale la donna si trova più facilmente esposta ad un clima di iperestrogenismo relativo che comporta fenomeni di iperplasia e talvolta di progressione di eteroplasie endometriali. Anche in assenza di sanguinamenti anomali importanti, è buona pratica clinica l'esecuzione di almeno un'ecografia pelvica annuale che possa far

rilevare un eventuale aumento dello spessore endometriale non compatibile con l'età e con lo stato ormonale della donna. L'ecografia pelvica ha inoltre un ruolo fondamentale anche nello screening della patologia oncologica ovarica, purtroppo ancora oggi diagnosticata troppo in ritardo. A maggior ragione, un'ecografia pelvica in periodo menopausale e postmenopausale risulterà particolarmente indicata in quelle pazienti con anamnesi familiare positiva per tumori ovarici.

Conclusioni.

In conclusione, la perimenopausa rappresenta un passaggio cruciale per la vita della donna con numerose implicazioni psicologiche, sociali, cliniche. Compito del ginecologo è rappresentare una presenza affidabile ed obiettiva, in grado di aiutare ad affrontare la fase di disagio psico-fisico che sta attraversando. Allo stesso tempo, questo delicato momento può essere utile per inquadrare la paziente, risolvere la sintomatologia se presente e soprattutto aiutarla con strategie mirate alla prevenzione delle patologie degenerative più comuni ed alla instaurazione di stili vita salutari, offrendo ad ogni paziente la possibilità di raggiungere e mantenere alti livelli di qualità di vita durante gli anni a venire.

Bibliografia

1. Soules, M. R., Sherman, S., Parrott, E., Rebar, R., Santoro, N., Utian, W., and Woods, N. (2001) Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gen Based Med* 10, 843-848
2. McKinlay, S. M. (1996) The normal menopause transition: an overview. *Maturitas* 23, 137-145
3. Gindoff, P. R., and Jewelewicz, R. (1986) Reproductive potential in the older woman. *Fertil Steril* 46, 989-1001
4. Santoro, N., Brown, J. R., Adel, T., and Skurnick, J. H. (1996) Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 1495-1501
5. Santoro, N., Crawford, S. L., Lasley, W. L., Luborsky, J. L., Matthews, K. A., McConnell, D., Randolph, J. F., Jr., Gold, E. B., Greendale, G. A., Korenman, S. G., Powell, L., Sowers, M. F., and Weiss, G. (2008) Factors related to declining luteal function in women during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab*
6. Richardson, S. J., and Nelson, J. F. (1990) Follicular depletion during the menopausal transition. *Ann N Y Acad Sci* 592, 13-20; discussion 44-51
7. Burger, H., Woods, N. F., Dennerstein, L., Alexander, J. L., Kotz, K., and Richardson, G. (2007) Nomenclature and endocrinology of menopause and perimenopause. *Expert Rev Neurother* 7, S35-43
8. Laughlin, G. A., Barrett-Connor, E., Kritz-Silverstein, D., and von Muhlen, D. (2000) Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 645-651
9. Prior, J. C. (1998) Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 19, 397-428
10. Santoro, N., Lasley, B., McConnell, D., Allsworth, J., Crawford, S., Gold, E. B., Finkelstein, J. S., Greendale, G. A., Kelsey, J., Korenman, S., Luborsky, J. L., Matthews, K., Midgley, R., Powell, L., Sabatine, J., Schocken, M., Sowers, M. F., and Weiss, G. (2004) Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's

- Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2622-2631
11. Weiss, G., Skurnick, J. H., Goldsmith, L. T., Santoro, N. F., and Park, S. J. (2004) Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *Jama* 292, 2991-2996
 12. Brambilla, D. J., McKinlay, S. M., and Johannes, C. B. (1994) Defining the perimenopause for application in epidemiologic investigations. *Am J Epidemiol* 140, 1091-1095
 13. Taffe, J., and Dennerstein, L. (2002) Time to the final menstrual period. *Fertil Steril* 78, 397-403
 14. Deecher, D. C., and Dorries, K. (2007) Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health* 10, 247-257
 15. Naftolin, F., Schneider, H. P., Sturdee, I. D., Birkhauser, M., Brincat, M. P., Gambacciani, M., Genazzani, A. R., Limpaphayom, K. K., O'Neil, S., Palacios, S., Pines, A., Siseles, N., Tan, D., and Burger, H. G. (2005) [Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond: position statement by the Executive Committee of the International Menopause Society]. *Lijec Vjesn* 127, 94-96
 16. Harman, S. M., Brinton, E. A., Clarkson, T., Heward, C. B., Hecht, H. S., Karas, R. H., Judelson, D. R., and Naftolin, F. (2004) Is the WHI relevant to HRT started in the perimenopause? *Endocrine* 24, 195-202
 17. Ladd, C. O., Newport, D. J., Ragan, K. A., Loughhead, A., and Stowe, Z. N. (2005) Venlafaxine in the treatment of depressive and vasomotor symptoms in women with perimenopausal depression. *Depress Anxiety* 22, 94-97
 18. Parry, B. L. (2008) Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 165, 23-27
 19. Duckitt, K. (2007) Medical management of perimenopausal menorrhagia: an evidence-based approach. *Menopause Int* 13, 14-18
 20. Jain, A., and Santoro, N. (2005) Endocrine mechanisms and management for abnormal bleeding due to perimenopausal changes. *Clin Obstet Gynecol* 48, 295-311

21. Kaunitz, A. M. (2001) Oral contraceptive use in perimenopause. *Am J Obstet Gynecol* 185, S32-37
22. Milsom, I. (2007) The levonorgestrel-releasing intrauterine system as an alternative to hysterectomy in peri-menopausal women. *Contraception* 75, S152-154
23. Sitruk-Ware, R. (2007) The levonorgestrel intrauterine system for use in peri- and postmenopausal women. *Contraception* 75, S155-160
24. Gutmann, J. N., and Corson, S. L. (2005) GnRH agonist therapy before myomectomy or hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 12, 529-537; quiz 528, 538-529
25. Dighe, S. V., Bain, C., and Parkin, D. E. (2005) Surgical treatment of bleeding problems in perimenopausal women. *J Br Menopause Soc* 11, 85-90
26. Van Voorhis, B. J. (2005) Genitourinary symptoms in the menopausal transition. *Am J Med* 118 Suppl 12B, 47-53
27. Gregersen, N., Jensen, P. T., and Giraldi, A. E. (2006) Sexual dysfunction in the peri- and postmenopause. Status of incidence, pharmacological treatment and possible risks. A secondary publication. *Dan Med Bull* 53, 349-353
28. Cohen, L. S., Soares, C. N., and Joffe, H. (2005) Diagnosis and management of mood disorders during the menopausal transition. *Am J Med* 118 Suppl 12B, 93-97
29. Basson, R. (2007) Hormones and sexuality: current complexities and future directions. *Maturitas* 57, 66-70
30. Finkelstein, J. S., Brockwell, S. E., Mehta, V., Greendale, G. A., Sowers, M. R., Ettinger, B., Lo, J. C., Johnston, J. M., Cauley, J. A., Danielson, M. E., and Neer, R. M. (2008) Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 861-868
31. Gambacciani, M., Cappagli, B., Lazzarini, V., Ciaponi, M., Fruzzetti, F., and Genazzani, A. R. (2006) Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: effects of different low dose oral contraceptive preparations on bone mineral density. *Maturitas* 54, 176-180
32. Collins, P., Rosano, G., Casey, C., Daly, C., Gambacciani, M., Hadji, P., Kaaja, R., Mikkola, T., Palacios, S., Preston, R., Simon, T., Stevenson, J., and Strambadiale, M. (2007) [Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal

woman--a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists].
Kardiol Pol 65, 1331-1346; discussion 1347-1349

33. Leslie, K. K., and Kumar, N. S. (1999) Endocrine cancer risks for women during the perimenopause and beyond. *Semin Reprod Endocrinol* 17, 359-370
34. Johnston, E. I., and Logani, S. (2007) Cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance in perimenopausal and postmenopausal women: lessons learned from human Papillomavirus DNA testing. *Cancer* 111, 160-165

Approccio diagnostico e chirurgico delle neoformazioni annessiali

S. Angioni, E. Proto, G.B. Melis

Clinica Ginecologica e Ostetrica
Azienda Mista Ospedale Università, Università degli Studi di Cagliari

Introduzione

Le masse annessiali sono un problema molto comune nelle donne di tutte l'età. Il 5-10% di tutte le donne negli stati uniti si sottopone ad intervento per massa annessiale almeno una volta nella vita (1). Nella popolazione generale la prevalenza di masse annessiali è del 0.2-5.9% nelle donne asintomatiche, e del 7.1-12% in quelle sintomatiche (2). E' necessario differenziarne l'origine ovarica, tubarica o tubo-ovarica. La valutazione del caso dipende da diversi fattori come un'accurata anamnesi, l'età della paziente, l'esame obiettivo generale, la sintomatologia, l'esame ecografico, la dimensione della massa e i livelli sierici del CA-125. La combinazione di questi fattori deve far decidere il medico se la paziente è candidata o meno all'intervento chirurgico. Con lo sviluppo della chirurgia laparoscopica, di cui i chirurghi ginecologi sono stati i pionieri, sono stati pubblicati numerosi lavori scientifici che hanno documentato i tanti vantaggi facendo diventare negli anni tale tecnica il gold standard per la diagnosi e terapia delle masse annessiali (3).

Diagnosi

Anamnesi

Il primo passo da eseguire nella diagnosi consiste in un accurato colloquio con la paziente. E'infatti molto importante avere un quadro chiaro della sua storia clinica personale e familiare. Particolare attenzione viene data alla presenza o meno di fattori protettivi per le neoplasie ovariche come la multiparità, l'allattamento, l'uso di contraccettivi orali e la legatura delle tube (4). Con l'anamnesi familiare si indaga sulla presenza di parenti di primo grado con storia di neoplasia ovarica o mammaria, persone in cui perciò viene sospettata la mutazione del gene BRCA1 o 2. Donne con tale mutazione hanno una possibilità 10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare un carcinoma dell'ovaio (5-7).

Fattore età

Le lesioni ovariche maligne sono molto più comuni in postmenopausa che in età fertile, numerosi studi lo hanno confermato (8). Infatti circa l'80% delle neoformazioni annessiali in donne in età < 55 anni sono ormonodipendenti, come le cisti funzionali e gli endometriomi. Circa il 13% dei carcinomi ovarici si verifica in donne di età inferiore ai 45 anni (9-11). Il rischio che una neoformazione ovarica

sia maligna sale dal 13%, in premenopausa, a circa il 45% in postmenopausa (12). Altre cause di masse annessiali non maligne in postmenopausa includono: tecomi, fibromi, miomi e ascessi diverticolari (13). Spesso si possono verificare dei problemi nella diagnosi e nel management dei carcinomi ovarici in giovani donne, sia per l'aspecificità della clinica, sia per la gestione diagnostico-terapeutica di donne con masse annessiali complesse. Molte giovani donne infatti, vengono sottoposte ad intervento chirurgico prima che venga confermata la diagnosi. Allo scopo di evitare interventi chirurgici su cisti funzionali dovrebbe essere prescritto un periodo di osservazione di 1-3 mesi. In tal modo un numero considerevole di tumefazioni si risolvono spontaneamente. Bisogna evitare di eseguire inadeguate procedure chirurgiche laparoscopiche ed inappropriate esplorazioni della cavità addominale (momento fondamentale nella chirurgia del carcinoma ovarico), o inappropriati drenaggi della neoformazione senza un accurata valutazione prechirurgica. La conseguenza di un approccio terapeutico sbagliato è quello di una riduzione della sopravvivenza in caso di carcinoma ovarico (14).

Esame obiettivo

L'esame obiettivo in caso di neoformazione annessiale, sia essa benigna o maligna, è di scarso aiuto nella diagnosi. Comparata con l'esame ultrasonografico, la visita ginecologica bimanuale, è risultata avere scarsa sensibilità (15,16). Rulin e Preston (17), in uno studio retrospettivo, hanno trovato che in circa

il 30% di donne in postmenopausa, con masse annessiali di diametro da 5 a 10 cm, non si è repertata la neoformazione durante la visita ginecologica. E' stato comunque dimostrato che la dimensione della neoformazione è determinante nel far sì che essa venga evidenziata durante la visita, infatti una percentuale che va dal 35 al 43% di masse annessiali inferiori ai 5 cm non vengono identificate con la manovra bimanuale (17,18). L'esame obiettivo deve comprendere oltre la visita ginecologica, un accurata valutazione di tutti i segni che possono essere indicativi di malattia metastatica, come la presenza di adenopatia dei linfonodi cervicali, sopraclaveari, ascellari e inguinali. E' doverosa inoltre un'attenta palpazione e percussione di tutto l'addome per l'individuazione di nodularità, ascite o l'eventuale presenza di un piastrone omentale. Qualora la massa annessiale sia palpabile bisogna valutarne le caratteristiche come la fissità, la regolarità o meno dei suoi margini e l'invasione di strutture adiacenti (19).

Diagnostica per immagini

Nell'approccio diagnostico per immagini delle masse annessiali la metodica più utilizzata ed efficace è sicuramente l'ultrasonografia. In un recente report è stato messo in evidenza che la Gray-scale e il doppler ultrasonografico hanno una sensibilità del 84% e una specificità del 82% (20). La tomografia computerizzata (TC) ha una sensibilità del 81% e una specificità del 87%. La risonanza magnetica nucleare (RMN) ha invece una elevata specificità, del 97% per immagini non

captanti e del 98% per immagini captanti, ma una bassa sensibilità, solo il 76%. Gli autori, alla luce di questo, concludono che uno studio ultrasonografico non diagnostico può essere seguito dall'RMN in quanto la TC dà limitate informazioni aggiuntive all'ultrasonografia. I costi proibitivi della RMN fanno sì che non possa essere utilizzata come primo approccio diagnostico e bisogna inoltre tener conto della

sua più bassa sensibilità rispetto all'ultrasonografia. Le neoformazioni benigne hanno delle caratteristiche ecografiche tipiche come: bassa ecogenicità; capsula cistica sottile; unilocularità, o se sono presenti dei setti sono in genere sottili; assenza di vegetazioni aggettanti nel lume cistico (tabella 1) (21).

Tabella 1 – Caratteristiche ecografiche delle neoformazioni ovariche

Lesione	Caratteristiche
Cisti funzionale	Anecogena con parete cistica sottile e rinforzo della parete posteriore.
Cisti emorragiche	Echi reticolari o coaguli intracistici.
Endometrioma	Fini echi interni con zone a differente ecogenicità.
Teratoma maturo cistico	Ecogenicità diffusa o in zone, linee o punti iperecogeni ed aree liquide.
Tumore fibrotico	Solido, massa iperecogena
Neoplasia epiteliale	Uniloculare, capsula sottile, setti sottili, assenza di vegetazioni aggettanti nel lume.

E' necessario, per evitare di ricorrere ad intervento chirurgico per cisti funzionali, tenere sotto osservazione le pazienti per 1-3 mesi, con o senza terapia estro-progestinica (22). Le cisti funzionali rappresentano, però, solo il 30% delle masse ovariche persistenti in età riproduttiva (23). L'esame ultrasonografico con il B-mode è di solito usato per la diagnosi di queste cisti, dando dei quadri ecografici tipici a seconda che si tratti di cisti follicolari o luteali (24-27). Le cisti follicolari sono frequentemente anecogene, mentre le cisti luteali sono ipoecogene e più o meno eterogenee. L'ultrasonografia da sola non è comunque in grado di differenziare delle cisti follicolari da un

cistoadenoma sieroso, o un'endometrioma da una cisti funzionale emorragica (23,28). L'utilizzo del power doppler con valutazione dei flussi vascolari intra e pericistici consente nei casi dubbi una maggiore specificità dell'ecografia nella valutazione delle tumefazioni annessiali (29).

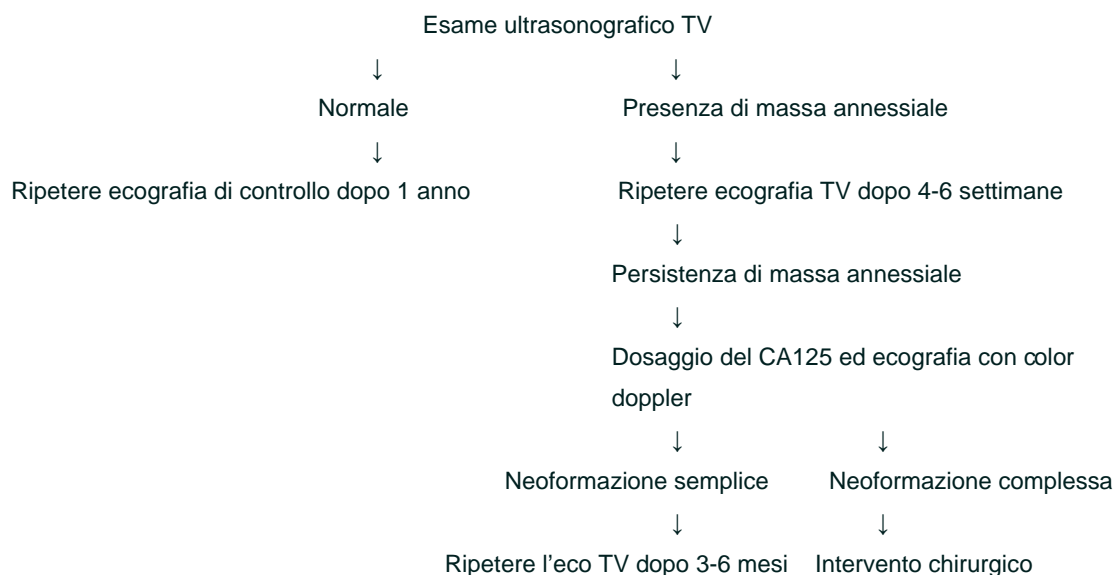
Esami di laboratorio

I markers tumorali sierici appropriati dovrebbero essere testati in tutte le pazienti con neoformazione annessiale per 2 ragioni: 1) come test complementare all'ecografia per aiutare la diagnosi; 2) come valore basale per aiutare nel follow up qualora si trattasse di

patologia maligna. Attualmente non sono stati identificati markers biochimici specifici dei tumori ovarici. La scelta dipende dall'età della paziente e dal sospetto di tumore ovarico maligno basato su altri parametri clinici. Nelle pazienti giovani nelle quali si sospetta un tumore delle cellule germinali si dovrebbero testare i livelli della Bhcg, dell'alfa-fetoproteina e della lattico deidrogenasi. Se si considerano i tumori stromali sono appropriati i livelli degli androgeni e degli estrogeni. Il marker sierico più utile dal punto di vista clinico nei tumori epiteliali ovarici non mucinosi è una glicoproteina chiamata CA125. E' considerato elevato quando è > 35U/MI e questo accade nel 90% di pazienti con carcinoma dell'ovaio in stadio avanzato. Sfortunatamente però risulta essere elevato solo nel 50% delle pazienti con malattia in fase iniziale (stadio I) (30). Non bisogna trascurare, però, che i livelli sierici di CA125 sono elevati

anche in pazienti affette da altri tumori (fegato, pancreas, endometrio) ed in una serie di patologie benigne ginecologiche (endometriosi, malattia infiammatoria pelvica, fibromi uterini). Inoltre, donne sane possono avere aumentati livelli durante differenti fasi del ciclo, in gravidanza e dopo isterectomia. La maggior parte delle patologie benigne sono però tipiche del periodo premenopausale, perciò alcuni autori sostengono che i livelli di CA125 abbiano uno scarso valore predittivo nelle donne in età riproduttiva. Infatti da uno studio è emerso che i livelli di CA125 pre-intervento > 65U/MI è indicativo di patologia ovarica maligna nel 49% dei casi di donne in premenopausa e nel 98% dei casi di quelle in postmenopausa (31). Nel management delle masse annessiali è perciò estremamente importante l'età della paziente, l'esame ultrasonografico e i livelli di CA125 (Schema) (32).

Tabella 2 – Flow chart per il monitoraggio delle neoformazioni ovariche



La chirurgia laparoscopica

La chirurgia laparoscopica ha avuto un enorme sviluppo negli ultimi 30 anni. Inizialmente l'inadeguata strumentazione con i primi sistemi ottici limitava questa tecnica ad uno strumento diagnostico (33). Nel 1980 tale tecnica ha avuto un'enorme sviluppo con l'introduzione della laparoscopia video assistita. Ciò ha permesso all'equipe chirurgica di poter vedere le immagini operatorie nei monitor e quindi di poter dare assistenza durante l'intervento al primo operatore (34).

Il trattamento laparoscopico delle neoformazioni annessiali è stato, probabilmente, uno dei temi più controversi della chirurgia ginecologica. Sicuramente abbiamo assistito ad una evoluzione dei criteri diagnostici, delle tecniche chirurgiche, dei risultati post-intervento e delle complicanze negli ultimi anni che hanno allargato sempre più le indicazioni all'uso della chirurgia endoscopica nella patologia espansiva dell'annessio (35). Nel caso di masse cisti-

che annessiali benigne la chirurgia laparoscopica è l'approccio più diffuso, anche se, poiché esiste il rischio di disseminazione nella riduzione di volume di grosse cisti la selezione preoperatoria è molto importante (36).

Anche la laparoscopia può svolgere un importante ruolo nella diagnosi, infatti, oltre a consentire un'osservazione diretta della massa, permette un'osservazione dell'intera pelvi degli organi addominali e eventuali washing peritoneale e prelievi biotipici. Se sono presenti segni di malignità come vegetazioni ovariche extracistiche o metastasi peritoneali la massa è diagnosticata come sospetta o maligna. Nei rimanenti casi, per escludere la malignità è necessaria una valutazione intracistica (37). In base all'età della paziente e all'aspetto ecografico transvaginale la valutazione intracistica intraoperatoria sarà eseguita dopo aspirazione e apertura della cisti o successivamente ad annessiectomia e estrazione mediante sacchetto (Figura 1).

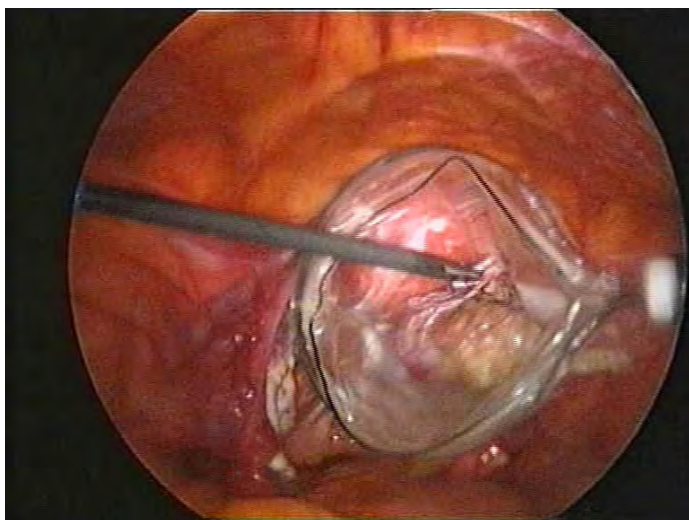


Figura 1. Posizionamento di una neoformazione ovarici nell'endobag.

Le masse annessiali sono incise solo se sono giudicate benigne con l'iniziale ispezione laparoscopica e con il work-out preoperatorio. Quando si punge e si aspira una cisti è, comunque, importante minimizzare il versamento. La valutazione del contenuto cistico è importante il liquido può essere chiaro e sieroso, denso e gelatinoso (mucinoso), sieroso scuro, ematico o torbido. Dopo aver vuotato e lavato la cisti questa viene aperta con forbici e deve essere ispezionata con attenzione la parete interna della cisti. Le zone papillari biancastre sulla superficie interna della capsula vanno attentamente valutate per quanto riguarda la fissità, la solidità e le dimensioni. Se si osservano segni di malignità la massa è diagnosticata come sospetta o maligna. Nelle pazienti in postmenopausa o in caso di masse fortemente sospette, non si esegue la puntura e l'esame cistico è effettuato dopo l'annessiectomia. L'esame istologico estemporaneo ci aiuta nel ridurre le conseguenze di diagnosi laparoscopiche di malignità falsamente positive. È, infatti, opinione comune che nel trattamento chirurgico delle masse annessiali l'esame estemporaneo sia necessario per evitare eccessi di radicalità o di conservatività. Molti studi hanno dimostrato che l'accuratezza di questo esame è costantemente superiore al 90% (38). L'esame estemporaneo ha, però, delle limitazioni, in particolar modo legate al campionamento ad opera del chirurgo o del patologo quando si inviano masse cistiche molto grandi.

Sono stati eseguiti numerosi studi che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della

laparoscopia per la diagnosi e terapia delle masse annessiali. Nezhat, in un suo studio, ha dimostrato che su 1101 pazienti, sottoposte ad intervento chirurgico laparoscopico per asportazione di masse annessiali mono o bilaterali comprese tra 2 e 25 cm, in nessuna si sono verificate complicanze maggiori. Tutte le pazienti sono state dimesse dall'ospedale dopo 24 ore dall'intervento (39). Sono stati eseguiti numerosi studi retrospettivi e prospettici che hanno messo in evidenza come con la chirurgia laparoscopica si abbia una minore perdita di sangue e minore incidenza di complicanze nel post-operatorio che con la chirurgia laparotomica, oltre che ad un minor tempo di degenza (35, 40-42). I tempi dell'intervento chirurgico in laparoscopia sono però più lunghi ed è inoltre necessario un training più lungo per l'apprendimento di questa tecnica rispetto alla tecnica open. Un altro vantaggio della laparoscopia sono i costi che risultano essere più bassi che in laparotomia (42-44).

La scelta tra l'ovariectomia e la cistectomia dipende da: 1) i risultati dell'ispezione della superficie esterna dell'ovaio e della cavità peritoneale; 2) l'aspetto ecografico; 3) l'età della paziente (41).

In caso di presenza di segni extracistici di malignità: si procede alla annessiectomia

In caso di assenza di segni extracistici di malignità: si deve valutare il quadro ecografico, come segue:

- Ecografia non sospetta:
 1. pazienti con età <45-50 anni: trattamento conservativo

2. pazienti con età > 50 anni: annessiectomia bilaterale
- Ecografia sospetta:
 1. pazienti con età < 40 anni: eventuale valutazione endocistica con estemporanea o se sono presenti numerose formazioni papillari, il tumore è prevalentemente solido e si osserva una ricca vascolarizzazione con flusso a bassa resistenza l'annessiectomia senza puntura della cisti è il trattamento più conveniente.
 2. nelle pazienti con età 40-50 anni data la frequenza delle cisti funzionali, paraovariche e degli endometriomi la laparoscopia è un'importante strumento diagnostico, eventuale annessiectomia.
 3. pazienti con età > 50 anni: la laparoscopia è utile principalmente per l'ispezione dell'addome superiore e del diaframma. Tutte le masse benigne sono trattate mediante l'annessiectomia bilaterale.

Se la diagnosi di cancro è confermata dall'esame istologico estemporaneo, la procedura di stadiazione si dovrebbe eseguire immediatamente e, generalmente, si procede alla laparotomia per eseguire un trattamento chirurgico radicale previo consenso della paziente. E' importante, infatti, un trattamento chirur-

gico iniziale corretto nel cancro ovarico. Se non è effettuata una citoreduzione efficace, la malattia residua non individuata lascerà la paziente in uno stato subottimale dopo la chemioterapia citotossica adiuvante. Sottostadiare può anche portare a non sottoporre le pazienti in uno stadio avanzato alla terapia standard appropriata. Inoltre, può essere preso in considerazione un reintervento per una stadiazione completa, esponendo la paziente ad un secondo intervento operatorio. Infine, sarà impedita la formulazione accurata della prognosi, il che può condurre ad aspettative non realistiche (39, 45).

Trattamento degli endometriomi

L'ecografia transvaginale permette la diagnosi di endometrioma con un'accuratezza dell'88% ed una specificità del 90% (46) (Figura 2). Il trattamento laparoscopico di questa comune cisti ovarica in età riproduttiva varia dal semplice drenaggio alla escissione o alla ablazione con laser o pinza bipolare. Qualunque tecnica sia utilizzata è importante ricordare che l'endometrioma è un marker di endometriosi pelvica ed è isolato solo nell'1% dei casi e pertanto la paziente dovrebbe ricevere un trattamento completo (47). Il semplice drenaggio laparoscopico dell'endometrioma si è rivelato un trattamento inefficace con persistenza della sintomatologia ed un alto tasso di recidiva della cisti (48). Il trattamento laparoscopico più utilizzato è l'escissione della cisti endometriosa. Tale procedura presenta un tasso di recidiva senza terapia medica postintervento intorno al 10%. Il dibattito sulla natura del piano

di clivaggio e l'effetto che la resezione possa avere sulla riserva follicolare ovarica ha condotto alcuni chirurghi a ipotizzare che fosse meglio lasciare la cisti in sede e distruggere la parete mediante CO2 o KTP laser o diatermo-coagulazione in uno o due tempi chirurgici. Le serie pubblicate evidenziano un tasso di ricorrenza con queste tecniche che varia dall'8 al 30% (48, 49). A nostro avviso l'escissione della parete cistica sembra il trattamento più indicato in quanto permette la valutazione istologica e quindi di escludere la presenza di carcinoma endometriode che, seppur raramente, può essere associato all'endometrioma. Gli studi

che hanno valutato i tassi di gravidanze dopo trattamento laparoscopico degli endometriomi hanno evidenziato valori simili con la tecnica di escissione o di ablazione della parete (43-60%)(48, 50).

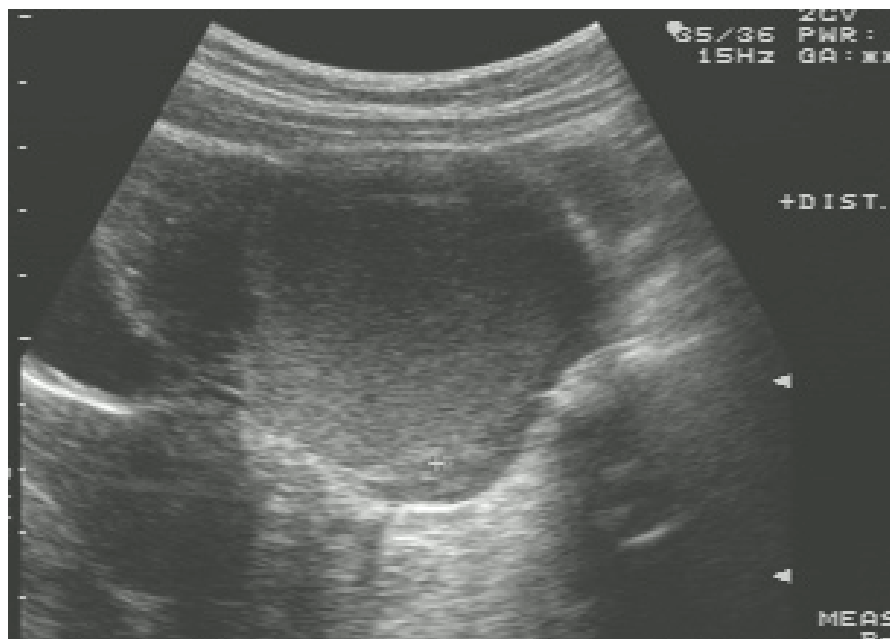


Figura 2. Immagine ecografia di un endometrioma ovarico.

Trattamento delle cisti dermoidi

Il trattamento laparoscopico delle cisti dermoidi (teratomi ovarici) è oramai diffuso e rappresenta un approccio sicuro e valido nelle donne in premenopausa (41). Nel nostro istituto abbiamo condotto uno studio che ha valutato comparativamente l'outcome precoce e tardivo del trattamento laparoscopico rispetto a quello laparotomico ed inoltre i tassi di recidiva in un periodo di 5 anni. 40 donne sono state operate nel periodo 1993-96 in maniera randomizzata con tecnica laparoscopica o laparotomica per escissione di teratoma cistico. In entrambi gli approcci dopo escissione della parete cistica l'ovaio è stato lasciato aperto senza suture. Se si è verificato versamento del contenuto cistico in addome questo è stato ripetutamente lavato con soluzione fisiologica (Figura 3). Nel caso di trattamento laparoscopico il dermoide è stato estratto dall'addome

mediante endobag. Entrambi i trattamenti sono risultati efficaci nella nostra casistica per l'asportazione delle cisti dermoidi. La dimissione è stata più precoce nel gruppo trattato con la laparoscopia rispetto alla chirurgia tradizionale. Infatti, 90% delle laparoscopie vs. 10% delle laparotomie sono state dimesse in terza giornata. Inoltre 80% delle laparoscopie vs. 15% delle laparotomie non hanno avuto necessità di analgesia nel secondo giorno postintervento ed il ritorno all'attività lavorativa è stato molto più precoce. 31 donne sono state seguite per 5 anni e non è stata evidenziata alcuna recidiva della cisti dermoide.

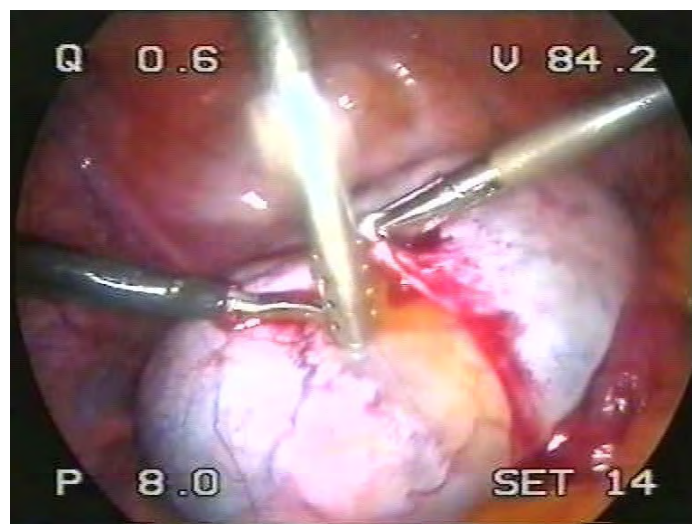


Figura 3. Apertura di una cisti dermoide in laparoscopia ed aspirazione del contenuto.

Conclusioni

Una accurata valutazione delle pazienti con masse annessiali deve sicuramente comprendere tutti gli elementi sopra riportati per poter scegliere l'approccio terapeutico più idoneo al caso e per poter quindi decidere se adottare un'atteggiamento di tipo "attendistico" oppure un'approccio chirurgico. Alla luce dei fatti la chirurgia laparoscopica risulta essere oggi la metodica d'elezione per le masse annessiali in molti casi. La laparoscopia rappresenta, infatti, il gold-standard nel trattamento della patologia ovarica benigna, inoltre è spesso essenziale nell'accertamento delle masse sospette all'ecografia. Consente una diagnosi

macroscopica e un trattamento di un gran numero di lesioni benigne evitando un gran numero di laparotomie non necessarie. Inoltre, una laparoscopia iniziale può essere utile per valutare l'addome superiore meglio della laparotomia e per scegliere l'incisione addominale, evitando il trattamento del cancro ovarico con un'incisione traversa bassa. In caso di patologia maligna è indispensabile eseguire sempre una stadiazione al momento dell'asportazione della lesione e avere cura che l'intervento venga eseguito da un chirurgo oncologo esperto, evitando una rottura della capsula della lesione durante il corso dell'intervento.

Bibliografia

1. NIH Consensus Development Panel of Ovarian Cancer. NIH consensus conference. Ovarian Cancer: screening, treatment, and follow-up. JAMA. 1995; 273:491-497.
2. Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP. Accuracy of the pelvic examination in detecting adnexal masses. Obstet Gynecol. 2000;96:593-598.
3. Canis M, Rabishong B, Houlle C, et al. Laparoscopic management of adnexal masses: a gold standard? Curr Opin Obstet Gynecol. 2002;14:423-428
4. Wesley S, Hilger, MD, Javier F. Magrina, MD, and Paul M. Magtibay, MD. Laparoscopic Management of the Adnexal Mass. Clin Obstet Gynecol. 2006;3:535-548.
5. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1- mutation carriers. Lancet. 1994;343:692-695.
6. Stuewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutation of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. New Engl J Med. 1997;336:1401-1408.
7. Risch HA, McLaughlin JR, Col DEC, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutation in a population series of 649 women with ovarian cancer. Am J Hum Genet. 2001;68:700-710.
8. Nezhat F, Nezhat C, Welander CE, et al. Four ovarian cancers diagnosed during laparoscopic management of 1011 women with adnexal masses. Am J Obstet Gynecol. 1992;167:790-796.
9. National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer. Prepared by the Australian Cancer Network and the national Cancer centre (incorporating the Ovarian Cancer Program). Funded by the Department of Health and Ageing. A national health priority initiative. Australian government. National Health and Medical Research Council 2004:205
10. Carter J. Ovarian cancer early detection: facts surrounding the myths. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1997;Supp 37 (1): 9-11.
11. Carter J. An update on ovarian cancer screening. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1994;34: 169-174.

12. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, et al. Relative frequency of primary ovarian neoplasm: a 10-years review. *Obstet Gynecol.* 1989;74:921-926.
13. Drake J. Diagnosis and management of the adnexal mass. *Am Fam Physician.* 1998;57:2471-2476,2479-2480.
14. Tingulstad S, Skjeldestad F, Hagen B. The effect of centralization of primary surgery on survival in ovarian cancer patients. *Obstet Gynaecol* 2003; 102: 499-505.
15. Ueland FR, Depriest PD, Desimone CP, et al. The accuracy of examination under anesthesia and transvaginal sonography in evaluating ovarian size. *Gynecol Oncol.* 2005;99:400-403. Epub 2005 August 9.
16. Van Nagell JR Jr, DePriest PD, Reedy MB, et al. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;77:350-356.
17. Rulin MC, Preston AL. Adnexal masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1987;70:587-581.
18. Andolf E, Jorgensen C. Cystic lesions in elderly women, diagnosed by ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:1076-1079.
19. Bobbie S, Gostout, MD and Molly A. Brewer, Dum, MD, MS. Guidelines for referral of the patient with adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49:448-458.
20. el Kinkel K, Ying L, Mehdizade A, et al. Indeterminate ovarian mass at the US: incremental value of second imaging test for characterization meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology.* 2005;236:85-94.
21. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics.* 2000;20:1445-1470.
22. Steikampf MO, Hammod Kr, Blackwell RE. Hormonal treatment of functional ovarian cysts: a randomized, prospective study. *Fertil Steril* 1990;54:775-7
23. Guerriero S, Mais V, Ajossa S, Paoletti AM, Angiolucci M, Melis GB. Transvaginal ultrasonography combined with CA 125 plasma levels in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril* 1996;65:293-8
24. Yoffe N, Bronstein M, Brandes J, Blumenfeld Z. Hemorrhagic ovarian cyst detection by transvaginal sonography: the great imitator. *Gynecol Endocrinol* 1991;5:123-9.
25. Hurwits A, Yagel S, Zion I, Zakut D, Palti Z, Adoni A. The management of persistent clear pelvic cysts diagnosed by ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1988;72:320-2

26. Osmer RG, Osmer M, von Maydell B, Wagner B, Kuhn W. Preoperative evaluation of ovarian tumors in postmenopause by transvaginasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:428-34
27. Gerber B, Muller H, Kultz T, Krause A, Reimer T. Simple ovarian cysts in premenopausal patients. *Int J Gynecol Obstet* 1997;57:49-55.
28. Guerriero S, Mallarini G, Ajossa S, Risalvato A, Satta R, Mais V, Melis GB. Transvaginal ultrasound and computer tomography combined with clinical parameters and CA 125 determinations in the differential diagnosis of persistent ovarian cysts in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:339-43.
29. Guerriero S, Ajossa S, Risalvato A, Lai MP, Mais V, Angiolucci M, Melis GB. Diagnosis of adnexal malignancies by using color Doppler energy imaging as a secondary test in persistent masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998, 11: 277-82.
30. Jacobs I, Bast RC Jr, the CA 125 tumor-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod.* 1989;4:1-12.
31. Malkasian GD Jr, Knapp RC, Lavin PT, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal patient with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:341-346.
32. Susan C. Modesitt, MD, Edward J. Pavlik, PhD, Frederick R. Ueland, MD, Paul D. DePriest, MD, R.J. Kryscio PhD, and Van Nagell, Jr, MD. Risk of the malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters. 2003;102:594-599.
33. Semm K, Mettler L. Technical progress in pelvic surgery via operative laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;138:121-127
34. Nazhat F. Triumphs and controversies in laparoscopy: the past, the present and the future. *JSLs.* 2003;7:1-5
35. Parker WH, Berek JS. Management of the adnexal mass by operative laparoscopy. *Clin Obstet Gynecol* 1993, 36:413-22.
36. Angioni S, Guerriero S, Aiossa S, Mais V, Melis GB. Presurgical assessment of ovarian cysts in reproductive-age women. *Gynecol Endocrinol* 15 (Suppl 5): 55, 2001
37. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994, 121: 124-32.

38. Obiakor I, Maiman M, Demopoulos R. The accuracy of frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasm. *Gynecol Oncol* 1991, 43: 61-63.
39. Young RC, Decker DG, Wharton JT. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 250: 3072-6.
40. Yuen PM, Yu KM, Yip SK et al. A randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian masses. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:109-114
41. Mais V, Ajossa S, Piras B, et al. Treatment of nonendometriotic benign adnexal cysts: a randomized comparison of laparoscopy and laparotomy. *Obstet Gynecol.* 1995;86:770-774.
42. Pittaway DE, Takacs P, Bauguss P. Laparoscopic adnexectomy: a comparison with laparotomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171:385-389.
43. Hidlebaugh DA, Vulgaropoulos S, Orr RK. Treating adnexal masses: operative laparoscopy vs. laparotomy. *J Reprod Med* 1997;42:551-558.
44. Papisakelariou C, Saunders D, De La Rosa A. Comparative study of laparoscopic oophorectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1997;4:215-218.
45. McGowan L, Parent-Lesher L, Norris HJ, Barnett M. Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 65: 568-72.
46. Mais V, Guerriero S, Ajossa S, Angiolucci M, Paletti AM, Melis GB. The efficiency of transvaginal ultrasonography of endometrioma. *Fertil Steril* 1993, 60:775-80.
47. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 1999, 72: 310-5.
48. Donnez J, Nisolle M, Gillet N. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996, 11: 641-6.
49. Sutton CJG, Ewen SP, Jacobs SA, Whitelaw N. Laser laparoscopic surgery in the treatment of ovarian endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997, 4: 319-23.
50. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F et al. Randomised clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998, 70: 1176-80.

“News all’approccio clinico e terapeutico delle patologie benigne e maligne della vulva

*M. Stomati, *R. Fruscio, *B. Monti, **A. Pellegrino, M. Poti*

Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia, P.O. “D. Camberlingo”, Francavilla Fontana (Br), Azienda USL BR

* Clinica Ostetrica e Ginecologica, Azienda Ospedaliera “San Gerardo”, Università di Milano Bicocca, Monza

** U.O. di Ostetricia e Ginecologia, P.O. Alessandro Manzoni, Azienda Ospedaliera Lecco

Introduzione

Le patologie vulvari benigne e maligne vengono considerate da molti specialisti ginecologi come patologie con bassa incidenza nella popolazione femminile e, pertanto, l’interesse sulla diagnosi e trattamento di tali patologie da parte degli esperti nel settore del climaterio e della postmenopausa è notevolmente ridotto rispetto alle altre patologie di interesse del ginecologo (cervice, endometrio, ovaio e portio). Alcune doverose precisazioni, motivo di riflessione e discussione, si rendono necessarie sull’argomento, e possono suscitare attenzione da parte di coloro che giornalmente si confrontano con le pazienti in postmenopausa.

Il riscontro di modificazioni in senso distrofico ed atrofico che si diagnosticano a livello vulvare sono in costante aumento nella popolazione femminile, sia per una maggiore sensibilità delle pazienti in ai controlli periodici, sia perché si assiste ad un progressivo invecchiamento della popolazione.

Il quadro morboso che si presenta più spesso all’attenzione del ginecologo è il lichen scleroatrofico (LSA), patologia che si manifesta con maggiore frequenza tra i 40 ed i 70 anni di età. Le cause di tale patologia ad oggi non ancora del tutto definite si possono ritrovare in fattori genetici, patologie autoimmuni, ridotta degradazione del collagene, esiti di patologie infettive, od alla relazione con la carenza degli steroidi sessuali della postmenopausa. La vulva è ricca di recettori per il progesterone e gli androgeni, mentre notevolmente inferiore è la quota di recettori estrogenici. La carenza ormonale della postmenopausa contribuisce al progressivo assottigliamento degli strati superficiali cutanei vulvari, nonché del trofismo del derma profondo e del sottocute. Di conse-

guenza si viene a determinare un progressivo assottigliamento degli strati superficiali e profondi con conseguente assottigliamento delle grandi e piccole labbra fino alla completa scomparsa delle stesse ed una riduzione dell’introito vaginale.

Al quadro istologico è impossibile riconoscere se il danno insorto prima sia dermico o epidermico. L’epidermide appare ipercheratosica e non in grado di mantenere i granuli di melanina. Si osserva distruzione dei melanociti e degenerazione delle cellule dello strato basale. L’assottigliamento del derma è un aspetto importante, il quale coinvolge progressivamente la parte superficiale e profonda, così che lo spessore totale dello strato dermico risulta notevolmente ridotto. Le fibre elastiche sono completamente perdute e lo strato di collagene sostituito da una zona di edema ed omogeneizzazione. Inoltre è costantemente presente un infiltrato di linfociti che circondano tutti i vasi, che a loro volta appaiono notevolmente dilatati (1).

L’aspetto delle lesioni è diretta espressione del quadro istologico descritto in precedenza. L’area cutanea può apparire cheratinizzata o con il caratteristico aspetto “a carta di sigaretta”. L’atrofia e l’imbiancamento della lesione vanno differenziati dal carcinoma in situ, dalla vitiligine, da porpore e vasculiti. Il sintomo di tale stato è il prurito vulvare e dell’introito vaginale, cui conseguono lesioni da trattamento con iperemia ed edema della cute vulvare che facilitano la colonizzazione da parte di agenti patogeni o saprofiti con conseguenti vulviti o vulvo-vaginiti su base distrofico-atrofica (1).

Il trattamento con preparati topici a base di cortisonici assunti in creme locali con cadenza ciclica di 20 giorni alternati a pause di 2 mesi, estrogeni (estriolo e promestriene), testostero-

ne dipropionato il più delle volte associato in preparazione galenica con creme veicolanti e/o a base di ossido di zinco e di preparati a base di progesterone dipropionato al 2% tendono a risolvere la sintomatologia clinica, ma chiaramente non determinano la “restituito ad integrum” dell'organo, che come tutti i tessuti ormono- responsivi è andato incontro con la menopausa a delle modificazioni irreversibili.

Il riscontro di patologie maligne vulvari, seppur agli stadi iniziali, è in costante aumento negli ultimi 10 anni e questo dato è da porre in relazione all'età di insorgenza della malattia. Infatti, i tumori della vulva rappresentano il 3-5% dei tumori ginecologici e l'1% di tutte le neoplasie femminili; tuttavia la loro incidenza è elevata nelle pazienti anziane, raggiungendo picchi di circa 10 volte maggiori dopo la settima decade di vita rispetto alle donne in età giovanile e fertile (1,3). Chiaramente, il progressivo invecchiamento della popolazione sta portando ad un maggiore riscontro di patologie neoplastiche tra cui anche i carcinomi della vulva. Inoltre, la tendenza delle pazienti in terza età a controlli di screening regolari è ancora scarsa sia per antichi retaggi culturali, che per impossibilità effettiva legata a patologie croniche invalidanti, che rendono impossibile la mobilitazione delle stesse pazienti.

In relazione all'istotipo, l'85-90% delle neoplasie vulvari è rappresentato dal carcinoma a cellule squamose, l'1-3% dal carcinoma della ghiandola del Bartolini, mentre gli altri istotipi come la malattia di Paget con adenocarcinoma, od il sarcoma, sono più rari (4).

Il counselling pre-chirurgico è un momento fondamentale per il corretto trattamento della paziente ed è necessario un approccio multidisciplinare, coinvolgendo oltre al ginecologo oncologo ed al ginecologo chirurgo anche il chirurgo plastico ed il radioterapista. Il trattamento standard del carcinoma vulvare è rappresentato dall'approccio chirurgico come primo “step”. Sin dal 1955 Way ed altri autori avevano introdotto il concetto di vulvectomia radicale con exeresi “en-bloc” del tumore primario, dei linfonodi inguinali, dell'area vulvo-perineale e del monte di venere. Gli esiti post-chirurgici di questo tipo di approccio, in un numero elevato di casi, erano gravati da elevata morbidità con diastasi delle suture chirurgiche e con guarigione per seconda intenzione, infezioni, linfoceli, linfedema agli arti inferiori,

disfunzioni sessuali maggiori, ecc. Tutto ciò finiva col gravare sull'equilibrio psicologico e sul vissuto soggettivo della paziente, che il più delle volte si trovava ad affrontare contemporaneamente l'accettazione della patologia neoplastica e gli esiti post-chirurgici.

La radicalità chirurgica nel trattamento del cancro della vulva è condizionata dalla sede e dalle caratteristiche del tumore (estensione profondità di invasione, metastasi cliniche nelle regioni inguinali) dall'età, e dalle condizioni generali della paziente. Negli ultimi venti anni molte scuole di chirurgia ginecologica hanno cercato di migliorare le tecniche chirurgiche e l'evoluzione delle esperienze ha permesso di ottenere gli stessi risultati del passato con una chirurgia limitata e personalizzata (4, 5). L'exeresi dei tumori piccoli (<2 cm) viene oggi realizzata mediante incisioni separate del focolaio primario e delle regioni inguinali: emivulvectomia per le lesioni laterali e vulvectomia parziale personalizzata per le lesioni anteriori e posteriori. La linfadenomia inguinofemorale omolaterale viene eseguita nelle lesioni laterali e bilaterale nelle lesioni anteriori e posteriori. La neoplasia localmente avanzata con o senza metastasi inguinali clinicamente apprezzabili costituiscono da sempre un problema di difficile soluzione (4-7). I modesti risultati in termini di intervallo libero di malattia e di sopravvivenza hanno gradualmente optare per sequenze ed integrazioni terapeutiche con adeguata modulazione della chirurgia, corroborate da convincenti motivi razionali.

Purtroppo l'età, le condizioni generali delle pazienti, soventi compromesse da altre patologie concomitanti, rendono complessa la scelta della soluzione più idonea, sempre associata ad elevata morbidità e/o mortalità meta-chirurgica.

Queste procedure sono state associate negli anni all'introduzione nel mercato di nuove e sofisticati strumenti per l'elettrochirurgia ed innovative metodiche di ricostruzione in chirurgia plastica, riducendo ulteriormente la morbidità precoce e tardiva. Tradizionalmente vengono utilizzati in circa l'80% delle procedure chirurgiche elettro-bisturi mono o bi-polari (8). I manipoli mono-polari utilizzano energie ad alti voltaggi per la dissezione, coagulazione e fulgorazione dei tessuti. I bisturi elettrici bi-polari utilizzano correnti con minore voltaggio e minore dispersione termica tissutale (9). I più sofi-

sticati strumenti per elettrochirurgia utilizzano sistemi ad energia pulsata e/o modulata per la coagulazione e taglio dei tessuti, mediante molteplici tipologie di energie per tali procedure (8, 9). Altre tipologie di bisturi sull'utilizzo degli ultrasuoni. Questo metodica consente una ridotta dispersione termica a livello tissutale e viene analogamente utilizzato per la vaporizzazione, coagulazione e taglio dei tessuti.

Presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Azienda Ospedaliera "San Gerardo" di Monza, Università degli Studi Milano Bicocca, si è voluto valutare gli effetti dell'introduzione di tali dispositivi elettromedicali, associati ad una adeguata modulazione della radicalità chirurgica ed alle moderne tecniche di ricostruzione plastica sui parametri pre- e post-operatori nelle pazienti sottoposte a trattamento chirurgico per carcinoma vulvare.

Materiali e metodi

Sono state valutate in questo studio 38 pazienti trattate consecutivamente per carcinoma vulvare presso il Dipartimento di Ostetrica e Ginecologia dell'Azienda Ospedaliera "San Gerardo" di Monza, dal Luglio 2005 al Luglio 2007. Dallo studio sono state escluse le pazienti trattate con vulvectomia semplice senza dissezione linfonodale, o coloro che venivano sottoposte a "skin vulvectomy" e le tumorectomia per recidiva.

Tutte le pazienti dallo stadio I venivano sottoposte a vulvectomy o emivulvectomy radicale con escissione della lesione con margini di 1-2 cm liberi da neoplasia macroscopica. Una ricostruzione plastica della lesione prevedeva l'utilizzo di lembi cutanei di scivolamento a "Y-Z" o plastica a "Z" regione para-clitoridea o lembi cutanei di rotazione da 90° a 180°. La ricostruzione plastica della zona vulvare veniva modulata in relazione all'estensione della lesione. Separate incisioni a livello dei ligamenti inguinali di circa 5 cm ciascuna venivano utilizzate per la linfadenectomia inguinale bilaterale. La linfadenectomia prevedeva l'asportazione dei linfonodi superficiali nel compartimento fasciale superficiale. I linfonodi femorali profondi erano identificati aprendo la fascia cribriforme lungo il muscolo sartorio. Una volta identificata e dissecata la vena femorale venivano asportati i linfonodi mediali alla vena. A conclusione della procedura veni-

va apposto un drenaggio in aspirazione per ogni lato della dissezione linfonodale.

Le pazienti sono state suddivise in due gruppi in base al tipo di strumentazione per dissezione utilizzata: il primo gruppo comprendeva le pazienti trattate dal Luglio 2005 al Luglio 2006 e trattate con elettrobisturi classici (n= 18, Gruppo A), il secondo gruppo, dal Luglio 2006 al luglio 2007 tutte le pazienti comprendeva le pazienti trattate con strumentazione elettrochirurgica avanzata ed innovativa (n= 20 Gruppo B) di cui 10 pazienti trattate con Plasma Kinetic System (Gyrus, AB medica) ed altre 10 con bisturi ad ultrasuoni (Harmonic wave, Ethicon Endo Surgery, Jhonson and Jhonson Company). Le neoplasie vulvari sono state stadiate secondo la classificazione FIGO e lo staff medico e paramedico era il medesimo per tutte le procedure chirurgiche per entrambi i gruppi in esame. Per ogni paziente sono stati esaminati i seguenti parametri: la durata della procedura chirurgica, la perdita ematica intraoperatoria, la durata dell'ospedalizzazione, la diastasi della sutura a livello vulvare od inguinale, l'infezione della sutura, linfedema degli arti inferiori e del monte di Venere che perdurava oltre tre mesi dall'intervento chirurgico, la formazione di linfocisti. L'analisi statistica dei risultati è stata eseguita mediante test del chi-quadro e veniva considerato statisticamente significativo valori di $p < 0.05$.

Risultati

I due gruppi presi in esami erano omogenei per età, (media $70,07 \pm 4,87$ per il gruppo A e $76,11 \pm 5,01$ per il gruppo B). La maggior parte degli istotipi tumorali erano squamosi (15 nel gruppo A e 16 nel gruppo B), agli stadi iniziali (stadio I b e II) (n= 33) ed il grading della lesioni erano specialmente G1 e G2 (n= 28) come riportato in tabella 1. Le perdite ematiche nel corso della procedura chirurgica erano significativamente differenti tra i due gruppi in esame, apparendo inferiori per il gruppo B rispetto al gruppo A. Non si apprezzavano significative differenze nel gruppo B a seconda del tipo di strumentazione elettromedicale utilizzata (Figura 1). Analogamente anche la durata media della procedura chirurgica era inferiore per il gruppo B rispetto al gruppo A (Figura 1), mentre non si riscontravano differenze significative in relazione ai giorni di o-

spedalizzazione post-intervento. Solo in una paziente del Gruppo B è stata riscontrata una diastasi della sutura a livello inguinale con linfocele e linfedema, mentre non sono state

osservate diastasi delle suture a livello vulvare in entrambi i gruppi in esame.

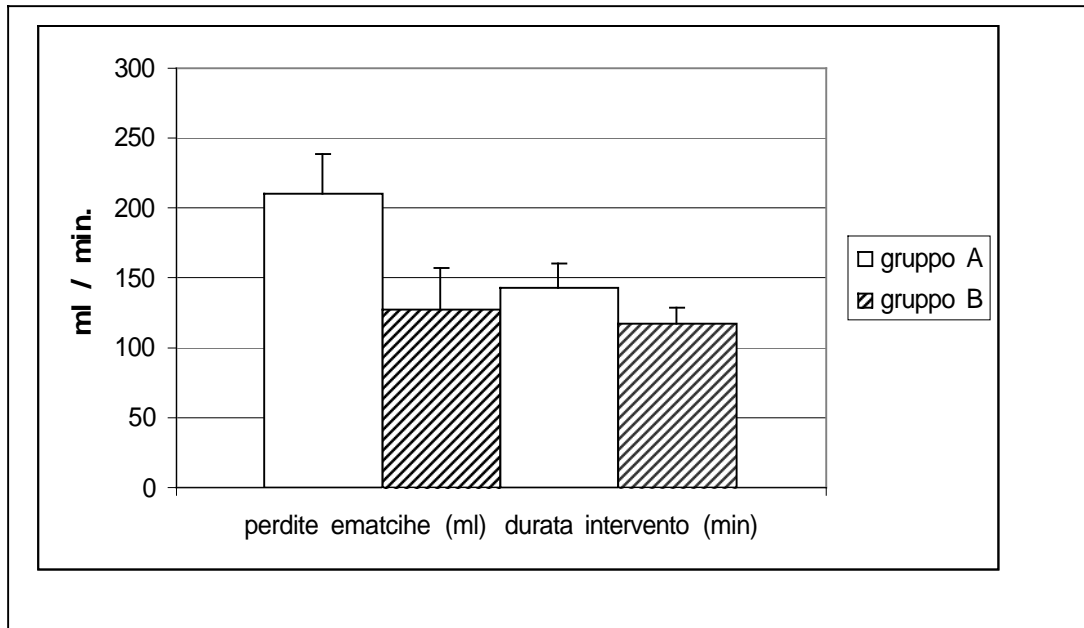


Figura 1 Perdita ematiche intraoperatorie (ml) per le pazienti del gruppo A e del gruppo B. Durata in minuti della procedura chirurgica per le pazienti del gruppo A e del gruppo B* p<0.05

Caratteristiche	Gruppo A (n°)	Gruppo B (n°)
Stadio		
I	8	8
II	7	9
III	3	3
IV	0	0
Istotipo		
Squamoso	15	16
Basocellulare	0	1
Melanoma	1	0
Adenocarcinoma	0	0
Angiosarcoma	0	0
Spinocellulare	1	2

Grado di differenziazione		
Grado 1 (ben differenziato)	6	8
Grado 2 (moderatamente differenziato)	10	10
Grado 3 (scarsamente differenziato)	2	2

Tabella 1: caratteristiche delle neoplasie nelle pazienti del gruppo A e del gruppo B

Discussione e conclusioni

Negli ultimi 20 anni l'approccio chirurgico alla paziente oncologica ginecologica, così come per altre discipline, è stato caratterizzato dalla ricerca dei migliori risultati in associazione alla minore invasività intraoperatoria e di conseguenza ad una ridotta morbidità post-operatoria e delle sequele a lungo termine. Anche per il carcinoma vulvare il trattamento chirurgico si è evoluto alla ricerca di modalità meno traumatiche mediante un'adeguata modulazione della radicalità che determina una notevole riduzione della morbidità.

La disponibilità delle tecniche di plastica ricostruttiva mediante lembi di scivolamento o la recente introduzione dei lembi di rotazione dermo-epidermici da 90 a 180° ha consentito una drastica riduzione delle diastasi delle suture vulvari che spesso obbligavano a prolungati periodi di ospedalizzazione delle pazienti. Nella nostra esperienza le pazienti molto raramente vanno incontro a questa tipologia di sequela.

Invece, quel che risultava ancora difficile da ottenere, in tali procedure chirurgiche, era un adeguato controllo emostatico e tempi operatori ragionevoli, per consentire da un lato la riduzione della necessità di emotrasfusione in queste pazienti e la durata dei tempi di esposizione all'anestesia generale, che gioca un ruolo importante in queste pazienti poiché trattasi il più delle volte di soggetti anziani, talvolta defedati od affetti da patologie sistemiche cardiovascolari e/o polmonari.

L'introduzione di bisturi ad ultrasuoni o radiofrequenze come quelli utilizzati nel nostro protocollo clinico ha chiaramente consentito un miglioramento nell'approccio chirurgico. Soprattutto, nel caso del carcinoma della vulva, l'introduzione dei suddetti strumenti ha note

volmente ridotto la durata dell'intervento, in special modo per la parte demolitiva dello stesso, evitando di dover utilizzare tempi, imprescindibili nel passato per la buona riuscita dell'intervento che consistevano nella meticolosa forcipessura sezione e legatura dei numerosissimi vasi che irrorano la zona vulvare e paraclitoridea. Infatti, le metodiche di vaporizzazione, coagulazione e taglio con minima dispersione termica circostante, consentono di lavorare con accuratezza e sicurezza su arterie e vene di diverso calibro. In tal modo oltre a ridursi la durata media del tempo demolitivo si riduce anche la perdita ematica totale riportata al termine dell'intervento. Ne risulta che il tempo demolitivo si svolge in tempi brevissimi, lasciando un'area di exeresi totalmente esangue, priva di punti di sutura e pronta per essere ricostruita con plastiche adeguate.

Per quanto concerne gli altri parametri esaminati sia post-operatori che di follow-up clinico è evidente che l'affinamento tecnico e la buona tenuta delle suture ricostruttive plastiche svolge il ruolo predominante e quindi non risentono in maniera significativa delle apparecchiature elettromedicali impiegate. Il caso unico di deiscenza della sutura nella paziente del gruppo B, si trattava di una caso di diastasi a livello inguinale e non vulvare in una paziente particolarmente compromessa.

In conclusione, l'utilizzo delle moderne tecnologie strumentali, in associazione alla modulazione della radicalità chirurgica ed alla adeguata ricostruzione plastica, ha consentito di ridurre notevolmente la morbidità nelle pazienti sottoposte a trattamento chirurgico per il carcinoma vulvare, migliorando in tal modo sia la condizione fisica sia, soprattutto, lo stato psicologico di tali pazienti e quindi indirettamente la qualità di vita delle stesse.

Bibliografia

1. Marini D., De Virgilis G. Lichen, craurosi e distrofie vulvari. In : De Virgilis G. Le malattie delle donne. Cap. 4 pp: 54-64 Momento Medico Eds.
2. Hacker N.F. Vulvar cancer. In: Berek Js, Hacker NF eds. Practical Gynecologic oncology, 3rd edition. Philadelphia. Lippincott Williams& Wilkins 2000; 533-96
3. Morrow C.P., Townsend D.F. Malignant tumors of the vulva. In: Morrow C.P., Townsend D.F. eds. Synopsis of gynaecologic oncology 3rd dn New York; John Wiley & Sons; 1987: 60-86
4. Gadducci A., Cionini L., Romanini A., Fanucchi A., Genazzani A.R. Old and new perspective in the management of high-risk, locally, advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. Clinical Reviews in Oncology/Hematology 2006; 60: 227-241
5. Gaarenstrom K.N., Kenter G.C., Trimbos J.B., Agous I., Amant F., Peters A.W., Vergote I. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. Int J Gynecol Cancer 2003; 13: 522-527
6. Liemen A., Forss M., Paavonen J. Wound complications in patients with carcinoma of the vulva. Comparison between radical and modified vulvectomies. Europ J OfObstetrics & Gynecology and reprod. Boil. 2000; 93: 193-197
7. Arvas M., Kose F., Gezer A., Demirkiran F., Tulunay G., Kosebay D. Radical versus conservative surgery for vulvar carcinoma. Int J of Gynecology and Obstetrics. 2005; 88: 127-133
8. Presthus J.B., Brooks P.G., Kirchof N. Vessel sealing using a pulsed bipolar system and open forceps. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2003; 10(4): 528-533
9. Nduka C.G., Super P.A., Morson J.R.T. et al. Cause and prevention of electrosurgical injuries in laparoscopy. J Am Coll Surg 1994; 179: 161-70

Obesità e riproduzione

Federica Ricchieri, Chiara Lanzoni, Annalisa Campedelli, Susanna Santagni, Erika Rattighieri, Elisa Chierchia, Ilaria DiMonte, Valerio M. Jasonni, Alessandro D. Genazzani

Clinica Ostetrica Ginecologica, Università di Modena e Reggio Emilia

CICLO MESTRUALE E OBESITA'

L'obesità è in rapido aumento anche nelle donne ed in particolare in quelle in età fertile. Negli Stati Uniti la prevalenza delle donne in soprappeso ed obese nella fascia di età compresa tra i 18 e i 49 anni è del 44% (1). Uno studio svedese mostra che la frequenza dell'obesità è aumentata dal 9 % nel 1980/1981 al 12% nel 1996/1997 con un aumento proporzionalmente più elevato nella fascia di età 16-44 anni nella quale la prevalenza del sovrappeso è addirittura raddoppiata (2).

Le donne obese, oltre ad avere le complicanze dell'obesità che interessano per altro anche gli uomini, hanno anche alcune problematiche legate all'apparato genitale e alla funzione riproduttiva. Tali problematiche, in base a quando il soprappeso/obesità si presenta, iniziano alla pubertà con la possibile comparsa di amenorrea ed infertilità, si manifestano anche in età fertile ed in menopausa con la più elevata frequenza di cancro dell'endometrio e della mammella ed infine possono complicare la gravidanza con ipertensione, diabete gestazionale e outcome fetale negativo.

Dal punto di vista patogenetico sembra esistere uno stretto legame tra la massa adiposa e la funzione di alcune aree del sistema nervoso centrale, coinvolte nella regolazione dell'introduzione del cibo, del dispendio energetico e nella fertilità. Il tessuto adiposo deve essere considerato quasi come un organo endocrino in grado, non solo di aromatizzare gli androgeni in estrogeni, ma anche capace di rilasciare segnali che agendo sul SNC modulano l'introito alimentare, il dispendio energetico e la riproduzione. Il segnale ormonale prodotto dagli adipociti è la leptina, un ormone proteico, codificato dal gene *ob* situato sul cromosoma 7 che è stato identificato in donne

obese con BMI > a 35 e per questo definito gene dell'obesità. La leptina regola la massa grassa attraverso la modulazione dell'introduzione di cibo ed il consumo energetico, infatti questo ormone sopprime l'introduzione del cibo e stimola il dispendio energetico legandosi a specifici recettori ipotalamici. La perdita di peso normalmente porta ad un decremento della secrezione leptinica e quindi promuove l'introito di cibo oltre alla spesa energetica per ristabilire la massa grassa corporea. Un'eccessiva massa di tessuto adiposo comporta invece un incremento nella secrezione di leptina e quindi diminuisce l'introito alimentare e normalizza la massa grassa corporea. Solo in un numero limitato di casi sono stati evidenziati difetti molecolari e mutazioni nel gene della leptina che potrebbero spiegare la genesi dell'obesità. Inoltre il fatto che in donne obese i livelli di leptina ematica sono generalmente più elevati che nelle donne normopeso suggerisce una possibile resistenza alla leptina circolante piuttosto che una deficienza ormonale o funzionale del tessuto adiposo.

OBESITA', CICLO OVARICO ed INFERTILITÀ'

Nelle donne obese si osserva classicamente una riduzione della fertilità legata all'anovulazione cronica associata spesso ad oligomenorrea o ad amenorrea. Diversi studi (3,4) mostrano che le donne con un BMI > di 30 presentano un rischio 2,7 volte più elevato di infertilità rispetto alle donne normopeso e l'associazione col fumo determina un ulteriore aumento del rischio (4). Inoltre l'incidenza di obesità nelle donne con amenorrea secondaria è 4-5 volte più elevata rispetto alle donne non obese (5-7).

Dal punto di vista neuroendocrino esiste una stretta correlazione tra leptina, il principale mediatore prodotto dal tessuto adiposo ed il sistema riproduttivo. La leptina circola nel sangue legata ad una proteina che supera la barriera ematoencefalica per legarsi al suo recettore a livello ipotalamico espresso dai neuroni che producono il neuropeptide Y (NPY) localizzati nel nucleo arcuato. La leptina agisce sopprimendo l'espressione e la secrezione del NPY, che stimola l'introduzione del cibo ed è coinvolto nella regolazione di vari ormoni ipofisari.

In condizioni nutrizionali favorevoli la leptina informa il SNC dell'adeguatezza delle risorse adipose ai fini della riproduzione, inibisce l'azione del NPY eliminando l'effetto inibitorio che questo neuropeptide ha sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, favorendo e stimolando così la sintesi e la secrezione degli steroidi sessuali. Bisogna sottolineare che l'interazione tra leptina e sistema riproduttivo è bidirezionale, dal momento che se i livelli di leptina nel siero influiscono sulla fertilità, anche la funzione gonadica modula la sintesi e la secrezione della leptina.

Essenzialmente è necessaria una normale secrezione leptinica per assicurare una normale funzione riproduttiva. Di fatto in condizioni energetiche favorevoli ad iniziare le tappe finalizzate alla maturazione sessuale, la leptina sembra essere il segnale d'inizio per la progressione puberale. Infatti come è noto il menarca compare solo quando le riserve di grasso hanno raggiunto una certa percentuale soglia. Le grandi atlete e in genere le anoressiche che spesso hanno dei livelli di adipe assai ridotto possono presentare un ritardo nella comparsa del menarca o alterazioni dei cicli successivi che spesso risultano essere sporadici e/o assenti ed anovulatori, mentre donne con un eccesso ponderale possono recuperare una regolarità mestruale dopo anche modesti cali ponderali.

Anche i neuroni ipotalamici GnRH secernenti oltre ad essere coinvolti nella regolazione del ciclo mestruale, hanno anche un importante ruolo nel controllo dell'assunzione di cibo, infatti regolano la produzione di steroidi gonadici, quali il progesterone e gli estrogeni che modulano in senso positivo il comportamento alimentare.

Riguardo il sovrappeso/obesità va detto che queste hanno un impatto negativo non solo

sulla ciclicità ovulatoria spontanea ma anche sul trattamento dell'infertilità; infatti le donne obese trattate per infertilità hanno un tasso di gravidanze minore rispetto alle donne normopeso, inoltre, dopo il trattamento d'induzione dell'ovulazione il rischio di interruzione spontanea di gravidanza è molto elevato (8). Alcuni studi hanno evidenziato che il calo di peso ha un effetto assolutamente positivo sul concepimento (9). Dal punto di vista ormonale le donne obese con oligomenorrea/amenorrea hanno varie diversità ormonali rispetto alle donne con normale ciclicità: presentano un'anomala secrezione delle gonadotropine, livelli androgenici più elevati, una riduzione della globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG o sex hormone binding globulin), un'aumentata aromatizzazione periferica degli androgeni in estrogeni, ed infine un'anomala secrezione insulinica.

Nelle obese è stato dimostrato un aumento della secrezione di androgeni da parte della corteccia surrenalica; anche il catabolismo di questi androgeni risulta diverso, tanto da mantenere livelli di testosterone libero ed androstenedione più alti nelle obese amenorriche rispetto alle donne eumenorriche.

In genere infatti il 95% del testosterone è legato all'SHBG, ma nelle donne in sovrappeso essendoci una minore produzione di questa proteina il testosterone libero e quindi attivo risulta essere aumentato. Esiste infatti una correlazione inversa tra la concentrazione di SHBG ed il peso corporeo, e questo è più evidente soprattutto nell'obesità di tipo androide. La sintesi della SHBG è regolata dagli ormoni steroidei, ma sembra siano implicati anche fattori nutrizionali. Infatti nelle diete ristrette e nelle pazienti anoressiche i livelli sierici di SHBG aumentano, mentre diminuiscono nell'obesità e sono bassi anche in donne con PCOS soprattutto se obese.

Anche l'iperinsulinemia riscontrata sia nelle obese che nelle pazienti con PCOS può spiegare in parte la riduzione della SHBG, l'insulina infatti sembra inibire la sintesi epatica di questa proteina. Inoltre nel tessuto adiposo si ha una buona parte dell'aromatizzazione del testosterone in estradiolo e dell'androstenedione in estrone; ne risulta che la continua esposizione agli estrogeni deboli e agli androgeni porta ad un ampliamento dei picchi secretivi dell'LH ed ad un aumento della frequenza dei picchi del GnRH con aumento della secrezione dell'LH, riduzione dell'FSH e conseguente aumento

della sintesi di altri androgeni a livello ovarico. Anche l'insulina sembra potenziare tale produzione di androgeni LH-dipendente da parte dell'ovaio, così come l'IGF (insulin-like growth factor) che svolge un ruolo importante nella differenziazione delle cellule della granulosa, potrebbe essere implicato in questo meccanismo.

L'obesità da sola non provoca sterilità, ma sono i disordini ormonali da essa indotti che contribuiscono allo squilibrio biologico e favoriscono l'anovulazione cronica. La riduzione del peso corporeo è quindi necessaria per il ripristino della funzionalità ovarica e della capacità riproduttiva.

E' importante inoltre ricordare che esiste un'associazione tra la leptina e la concentrazione di LH nei diversi momenti del ciclo mestruale; nelle obese le concentrazioni di leptina sono di solito molto più alte del dovuto e aumentano dalla fase follicolare fino alla fase luteale intermedia per poi ritornare ai valori di base durante la mestruazione. E' stata infatti sospettata una alterazione funzionale o dei recettori per la leptina o del secondo messaggero (difetto postrecettoriale) nelle pazienti obese che hanno un'anamnesi positiva per obesità familiare.

OBESITA' E PCOS

La patologia disfunzionale che assai frequentemente si associa al sovrappeso/obesità femminile è la PCOS o sindrome dell'ovaio policistico, un disordine endocrino che colpisce il 5-10% delle donne in età riproduttiva (10). Questa sindrome fu descritta da Stein e Leventhal negli anni 80 ed è caratterizzata dalla presenza di ovaie aumentate di volume, contenenti numerose cisti subcapsulari, da oligomenorrea-amenorrea ed irsutismo (11). Nel tempo la definizione è stata corretta e la PCOS è definita come una sindrome caratterizzata da anovulazione cronica, irregolarità mestruali (amenorrea o oligomenorrea), iperandrogenismo sia clinico con acne, irsutismo, perdita di capelli, seborrea, sia biochimico con aumento delle concentrazioni plasmatiche di androgeni ovarici e/o surrenalici. Per fare una corretta diagnosi di PCOS si devono necessariamente escludere altri possibili quadri endocrini spesso associati a disturbi della ciclicità mestruale quali la sindrome di Cushing, l'iperplasia surrenalica, l'iperprolattinemia, le malattie della tiroide, le

neoplasie ovariche e surrenaliche androgeno secernenti.

Questi criteri diagnostici sono stati adottati nel 1990 dalla National Institute of Health Consensus Conference sulla PCOS (12) e quindi per fare diagnosi non è obbligatoriamente richiesta la presenza ecografica di un ovaio policistico; infatti con l'introduzione dell'ecografia ad alta risoluzione ha messo in evidenza che il 20% delle donne sane ha alterazioni ovariche assolutamente analoghe all'ovaio policistico e che solo alcune di esse mostrano i segni di iperandrogenismo tipici della sindrome (13). Per altro l'iperandrogenismo può essere presente anche senza il riscontro di ovaie policistiche (14).

L'eziologia di questa sindrome non è ancora completamente chiara; si pensa che possa avere un ruolo una componente genetica e che la PCOS possa risultare da una disregolazione dell'enzima chiave della steroidogenesi androgenica, la P450c17 (15) e/o di geni che si esprimono in presenza di una vita sedentaria o di un eccesso alimentare (16).

L'obesità è presente in circa il 25-50% delle donne affette da PCOS (17), e l'iperinsulinismo è presente in oltre il 50 % dei soggetti con PCOS. Inoltre bisogna ricordare che circa il 70-80 % delle pazienti obese presenta iperinsulinismo, ma che anche il 30-40% delle pazienti magre è affetto dalla stessa alterazione (18). Di fatto quindi esistono PCOS obese ma non sempre iperinsulinemiche (solo il 50-65%) e PCOS normopeso di cui il 15-20% è iperinsulinemico. Le differenze nelle manifestazioni cliniche tra pazienti con PCOS obese e non obese sono soprattutto quantitative, nel senso che l'obesità amplifica l'iperandrogenismo, il tasso di infertilità e i cicli anovulatori (17).

In relazione all'eccesso di grasso corporeo si verificano tre importanti fenomeni: l'aumento dell'aromatizzazione periferica degli androgeni in estrogeni, la diminuzione dei livelli di SHBG con aumento dei livelli plasmatici di testosterone ed estradiolo liberi ed infine l'aumento dei livelli di insulina con possibile stimolazione della produzione di androgeni da parte del tessuto stromale ovarico.

I meccanismi fisiopatologici attraverso i quali l'obesità contribuisce alle manifestazioni cliniche della PCOS sono correlati all'iperinsulinemia che a sua volta è determinata dall'insulinoresistenza. Sebbene l'insulinoresistenza sia presente anche nelle

pazienti con PCOS non obese essa è più marcata nelle donne obese (19).

L'ovaio delle donne con PCOS rimane sensibile all'azione dell'insulina nonostante sia resistente a questa in periferica, e questo comporta progressivamente l'alterazione funzionale e morfologica dell'ovaio. L'insulina infatti a livello ovarico induce un aumento nella secrezione di androgeni sia direttamente attivando il citocromo P450c17 ma anche potenziando l'azione dell'LH. L'insulina inoltre attiva il sistema IGF (insulin growth factor) dell'ovaio, un importante regolatore della sintesi ovarica di androgeni e di fattori di crescita, inducendo l'espressione dei recettori ovarici dell'IGF1 e inibendo la produzione epatica della proteina 1 (IGF-BP1) che lega IGF1; infine l'insulina inibisce la produzione epatica di SHBG con conseguente aumento del testosterone libero attivo. Tutte queste modulazioni "anomale" spiegano la comparsa delle formazioni cistiche a livello ovarico e della sintomatologia caratteristica della PCOS (20).

Un aspetto dell'obesità nelle donne con PCOS è la distribuzione anatomica del grasso corporeo. Esiste infatti un'obesità ginoide in cui l'adipe si distribuisce nella parte inferiore del corpo, cioè a glutei e cosce, e l'obesità androide in cui il grasso si localizza centralmente a livello addominale, mesenterico e viscerale. Il rapporto circonferenza vita/fianchi è un ottimo mezzo per valutare il grado di obesità superiore rispetto all'inferiore. La misura della vita corrisponde alla più piccola circonferenza compresa tra gabbia toracica e creste iliache; la misura dei fianchi è data invece dalla circonferenza maggiore tra vita e cosce. Un rapporto maggiore di 0,85 è indice di obesità androide, mentre se minore di 0,75 è indice di obesità ginoide (21).

Il grasso androide frequente nella PCOS è più sensibile alle catecolamine e meno all'insulina, pertanto più attivo nel rilasciare trigliceridi ad altri tessuti per esigenze metaboliche. Questo comporta iperinsulinismo, ridotta tolleranza al glucosio, diabete mellito, aumento della produzione androgenica, calo della SHBG, aumento dei livelli circolanti di testosterone ed estradiolo liberi e spesso incremento dell'attività surrenalica con incremento della secrezione di ACTH e cortisolo.

La PCOS è quindi caratterizzata da infertilità con ridotta frequenza di gravidanze rispetto ad altri disordini anovulatori, aumentato rischio di

iperstimolazione ovarica e gravidanze multiple, aumentato rischio di abortività spontanea (22) e di alterazioni metaboliche correlate all'insulinoresistenza (23,24). In particolare le alterazioni metaboliche più frequenti che si associano alla PCOS sono l'aumentato rischio di diabete gestazionale, ipertensione e preeclampsia, di ridotta tolleranza agli zuccheri e di diabete di tipo 2, presenza di dislipidemia con bassi livelli di colesterolo HDL e con alti livelli di colesterolo LDL, di VLDL e di trigliceridi con conseguente aumento del rischio cardiovascolare (23-27). L'accoppiamento di obesità e PCOS aggrava le manifestazioni cliniche e amplifica la frequenza delle complicanze metaboliche della sindrome. Infatti è stato dimostrato che nelle pazienti obese con PCOS la perdita di peso di almeno il 5% porta ad una aumentata frequenza dei cicli ovulatori, di concepimento e a una riduzione della frequenza di abortività spontanea (28). Infine si deve ricordare come le donne con PCOS e soprattutto quelle con sovrappeso/obesità associata sono ad alto rischio per sindrome metabolica in età perimenopausale (29).

Diversi studi hanno dimostrato l'importanza della perdita di peso corporeo nelle donne con in sovrappeso/obese con PCOS; infatti la semplice perdita di peso corporeo attraverso un regime dietetico ipocalorico determina un miglioramento del grado di insulinoresistenza tale da ripristinare nel 75-90% circa delle pazienti un ciclo ovulatorio regolare (30).

Dal punto di vista terapeutico il trattamento della PCOS si basa su trattamenti di tipo ormonale o di tipo metabolico. Tra quelli di tipo ormonale abbiamo gli estroprogestinici (contraccettivi) utili soprattutto per regolarizzare la ciclicità mestruale e/o correggere eventuali sanguinamenti disfunzionali, inoltre riducono la secrezione di LH e la biosintesi androgenica ovarica, mentre implementano la quota di SHBG prodotta riducendo la quota di testosterone libero, con riduzione di acne ed irsutismo. Nelle forme di PCOS con acne e irsutismo severo possono essere preferibilmente utilizzate associazioni estroprogestiniche contenenti progestinici ad attività antiandrogenica intrinseca quali il ciproterone acetato, il quale inibisce significativamente la produzione ipofisaria di LH e blocca il legame specifico degli androgeni al loro recettore, o il drospirenone, un derivato dello spironolattone con una spiccata attività antiandrogenica e antialdosteroidonica.

In genere nel trattamento sintomatico della PCOS caratterizzata da segni di iperandrogenismo si usano i contraccettivi da soli o in associazione a composti antiandrogeni quali la flutamide e la finasteride. La finasteride è un bloccante periferico della 5 α -reduttasi cutanea che attiva il testosterone a deidrotestosterone, il principale imputato nelle manifestazioni cutanee androgeniche e quindi dell'acne e della seborrea. La flutamide compete invece con gli androgeni a livello recettoriale, riducendo soprattutto l'irsutismo e l'alopecia.

Nel caso in cui sia presente un disturbo iperinsulinico associato o meno ad alterazioni del peso tra le possibili terapie metaboliche utilizzate abbiamo la possibilità di usare la metformina, un biguanide utilizzato normalmente in pazienti con diabete di tipo II che agisce principalmente inibendo la gluconeogenesi epatica e quindi in grado di diminuire i livelli di insulina circolanti, e/o incrementando la sensibilità periferica all'insulina stessa e/o riducendo la secrezione pancreatica dell'insulina. La metformina è spesso utilizzata con importanti risultati positivi in termini di ciclicità mestruale, ripristino dell'ovulazione e perdita di peso in pazienti con PCOS associata ad obesità (31).

OBESITA' E GRAVIDANZA

La gravidanza nelle donne obese è gravata da una serie di complicanze che interessano sia la madre sia il feto, complicanze che sono correlate sia direttamente all'eccesso ponderale sia alla situazione di insulino-resistenza che spesso caratterizza l'obesità. Si può ipotizzare che queste complicanze possano rappresentare un sistema difensivo dell'organismo femminile all'insorgenza della gravidanza, in quanto l'insorgenza della stessa in una condizione dismetabolica di questo tipo potrebbe essere un rischio per la salute della donna stessa.

A tale proposito recenti studi (32) hanno evidenziato come la preeclampsia, il taglio cesareo, la distocia di spalla, il parto pretermine, la macrosomia, il distress respiratorio e la mortalità neonatale, aumentino progressivamente all'aumentare del BMI e questo è evidente soprattutto nelle donne con obesità grave, cioè con BMI superiore a 40. In questa analisi non erano state escluse le donne con diabete gestazionale. Tali dati sono stati confermati da

altri studi in cui erano state arruolate donne con obesità grave escludendo quelle che avevano sviluppato in corso di gravidanza ipertensione gestazionale e/o diabete gestazionale (33).

L'obesità è anche un fattore di rischio importante per lo sviluppo del diabete gestazionale, come dimostrato da una serie di studi (34,35) e in questo contesto quello che è interessante è che quando le due condizioni si sommano le complicanze in gravidanza aumentano. Uno studio recente (36) ha evidenziato che in donne con diabete gestazionale obese l'ottenimento del buon controllo glicemico si accompagna a una riduzione degli outcome negativi materni e fetali solo se il buon controllo viene raggiunto con la terapia insulinica.

Inoltre si deve ricordare che sia il diabete che l'obesità sono predittori di malformazioni maggiori, tra le quali soprattutto quelle cardiovascolari (37,38). I meccanismi che legano l'obesità al rischio di malformazioni non sono però del tutto chiari: è possibile che questo sia determinato da un eccessivo passaggio al feto di nutrienti che si rivelano embriotossici, attraverso un meccanismo di stress ossidativo, questo spiegherebbe perché GDM e obesità assieme determinano tale rischio (39).

Per altro l'insulina ad alte dosi (similmente all'iperinsulinemia) si è dimostrata teratogena in embrioni di pollo (40).

È noto che il diabete gestazionale non solo è correlato a un aumento della morbilità materna e fetale durante la gravidanza, ma si associa anche a una aumentata frequenza di sviluppo di diabete di tipo 2 dopo la gravidanza (41). In questo contesto è interessante sottolineare che quando al pregresso diabete gestazionale si associa la condizione di obesità il rischio di sviluppo di diabete tipo 2 post-parto aumenta notevolmente, come documentato dai diversi studi (42,43).

Anche lo sviluppo di sindrome metabolica è più frequente nelle donne con diabete gestazionale obese rispetto alle non obese (44). Recentemente è stato comunque dimostrato che il trattamento prima o durante la gravidanza con metformina in pazienti con PCOS e storia di diabete gestazionale riduceva al massimo l'abortività spontanea e riduceva dal 33% al 12% l'incidenza di diabete gestazionale (45).

Bibliografia

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity 3-5 June WHO Geneva 1997.
2. Lissner L, Johansson SE, Qvist J, Rossner S, Wolk A. Social mapping of the obesity epidemic in Sweden. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 801-5.
3. Lake J.K, Power C., Cole T.J. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:432-8.
4. Rich-Edwards J.W., Goldman M.B., Willett W.C., Hunter D.J., Stampfer M.J., Colditz G.A. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:171-7.
5. Rogers J, Mitchell G.W. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N Engl J Med* 1952; 247:53-5
6. Green B.B., Weiss N.S., Danling J.R. Risk of ovulatory infertility in relation to body weight. *Fertil Steril* 1998; 50: 721-6.
7. Rich-Edwards J.W., Manson J.E., Goldman M.B. Body mass index at age 18 years and the risk of subsequent ovulatory infertility. *Am J Epidemiol* 1992; 5: 247-50.
8. Fedorosak P, Storeng R, Dale P.O., Tanbo T, Abyholm T. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 43-8.
9. Clark A.M., Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman R.J. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13: 1502-5.
10. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
11. Stein I.F., Leventhal M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *AM J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
12. Zawadzki J.K., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rationale approach. In: Dunaif A, Givens JR, Hasetline FP eds. *Polycystic ovary syndrome. Current Issues in Endocrinology and Metabolism*. Boston MA: Blackwell Scientific 1992, pp.377-84.
13. Polson D.W., Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870-2.
14. Wentz A.C., White R.I., Mignon C.J. Differential ovarian and adrenal vein catheterisation. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 1000-7.
15. Ehrmann D.A., Barnes R.B., Rosenfield R.L. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16: 322-53.
16. Holte J. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistance: thrifty genes struggling with overfeeding and sedentary life style? *J Endocrinol Invest* 1998; 21:589-601.
17. Talbott E, Guzck D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weiner K. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 821-6.
18. Lanzone A, Fulghesu AM, Apa R, Andreani CL, Fortini A, Caruso A, Mancuso S. Insulin secretion in polycystic ovarian disease: effect of ovarian suppression by GnRH agonist. *Hum reprod* 1990; 5: 143-9.
19. Salesi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Guller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome. What is the role of obesity? *Metabolism* 2004; 53: 358-76.
20. Tsichorozidou T, Overton C, Conway G.S. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 1-17.
21. Bruni V, Dei M. *Ginecologia dal periodo neonatale all'età evolutiva*. Cap 15 pp 241-262
22. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-36.
23. Buffington C.K., Kitabchi A.E. Evidence for a defect in insulin metabolism in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1994; 43: 1367-72.
24. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 463-71.

25. Ek I, Arner P, Ryden M. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002; 51: 484-92.
26. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 499-507.
27. Legro R.S., Kuneselman A., Dodson W.C, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome. A prospective controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-9.
28. Kiddy D.S., Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anayaoku V. Reed M.J. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 38: 105-11.
29. Moran L, Norman R.J. Understanding and managing disturbances in insulin metabolism and body weight in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:719-36.
30. Ciampelli M, Lanzone A. Insulin and polycystic ovary syndrome: a new look to an old subject. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 277-292.
31. AD Genazzani, C. Battaglia, B. Malavasi, C. Strucchi, F. Tortolani, O. Gamba " Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in nonobese patients with polycystic ovary syndrome". *Fertility Sterility* , 2004, Jan 81 (1): 114-9.
32. Cedergen M.I. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome . *Obstet Gynecol* 2004; 103: 219-24.
33. Fumari AS. Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *Int J Obstet Gynecol* 2001; 73:101-7.
34. La polla A, Mazzon S, Marini S, Burattin G, Grella P, Fedele D. A screening programme for gestational diabetes in a North Mediterranean Area. *Diab Nutr Metab* 1995; 8:33-41.
35. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diab Res Clin Pract* 2003; 12: 131-7.
36. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1768-76.
37. Garcia-Patterson A., Erdozain L, Ginovart G, Adelantado JM, Cubero JM, Gallo G. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 509-14.
38. Martinez-Frias ML, Frias JP, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL. Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 775-81.
39. Wentzel P, Thunberg L, Eriksson U.J. Teratogenic effect of diabetic serum is prevented by supplementation of superoxide dismutase and N-acetylcysteine in rat embryo culture. *Diabetologia* 1997; 40:7-14.
40. Landauer W. Rumplessness of chicken embryos produced by the injection of insulin and other chemicals. *J Exp Zool* 1945; 98: 65-77.
41. Kim C, Newton K.M., Knopp R.H. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862-6.
42. O'Sullivan I.B. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991; 40: 131-5.
43. Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeid S, Garrido-Franco M. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2006; 55: 792-7.
44. Albareda M, Caballero A, Badell G, Rodriguez-Espinosa J, Ordonez-Lianos J. DeLeivaA. Metabolic syndrome at follow-up in women with and without gestational diabetes mellitus in index pregnancy. *Metab Clin Experiment* 2005; 54:115-21.
45. Charles J, Glueck MD, Joel Prankoff MD, Dawit Aregawi MD, and Ping Wang PD. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* vol 89, numero 3 , Marzo 2008.



Il Bollettino di Ginecologia Endocrinologica è realizzato con il contributo educativo di:

ALFA WASSERMANN



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Wyeth