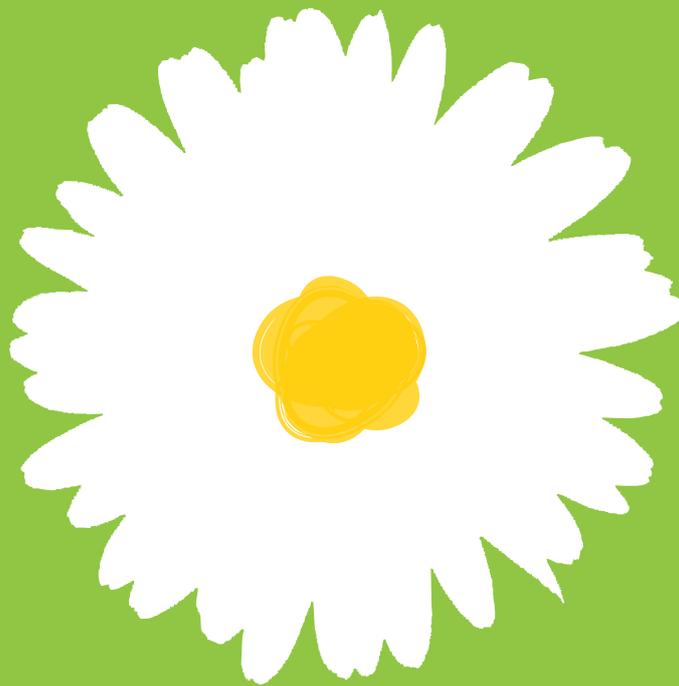




il bollettino

di ginecologia endocrinologica



Raccolta monografie
2017

Bollettino di Ginecologia Endocrinologica

Organo bimestrale di formazione ed informazione della AIGE

Presidente AIGE

Prof. Alessandro D. Genazzani

Editor-in-Chief e responsabile Scientifico del Bollettino di Ginecologia Endocrinologica

Prof. Alessandro D. Genazzani

Co-Editor

Prof. Tommaso Simoncini

Editorial Board

S. Angioni

N. Biglia

V. Bruni

A. Lanzone

S. LeIl

C. Nappi

R. E. Nappi

S. Palomba

M. Palumbo

M. Stomati

H. Valensise



Il presente libro è una raccolta delle Mini Reviews pubblicate on-line nell'anno 2017 nel "Bollettino di Ginecologia Endocrinologica", bollettino di aggiornamento e di informazione della ISGE Italia, diffuso gratuitamente tramite newsletters.

ISSN.2038-8489

Responsabile Scientifico

Prof. Alessandro Genazzani

Clinica Ostetrica Ginecologica

Università di Modena e Reggio Emilia

Via del Pozzo 71

41100 MODENA

FAX: (39) 059 42224394

Email: algen@unimo.it



INDICE

1

Il rischio cardiovascolare

Letizia Guiducci, Silvia Maffei

6

La logica per la scelta dell'inositolo nei casi di ovaio policistico (PCOS)

Alessandro D. Genazzani, Diletta Della Casa, Giulia Despini, Kamilla Shefer

10

Il trattamento del dolore pelvico cronico

Angelo Territo, Fabio Facchinetti, Giovanni D'Ippolito, Giovanni Grandi, Giuseppe Basile

18

La preservazione della fertilità nella paziente oncologica

Giovanna Sighinolfi

23

Nuove strategie contraccettive: il dolore pelvico e il contraccettivo in regime esteso

Antonella Verrone, Benedetta Capone, Gianmarco D'Antona, Lorenzo Sabbioni, Matteo Giorgi,
Stefano Luisi

Il rischio cardiovascolare tra peri-menopausa e menopausa

Silvia Maffei, Letizia Guiducci
FONDAZIONE CNR-REGIONE TOSCANA "G. MONASTERIO"
E ISTITUTO DI FISILOGIA CLINICA CNR PISA

ABSTRACT

{ITA} La malattia cardiovascolare rappresenta in Europa la principale patologia e la prima causa di morte nella donna in postmenopausa ed è caratterizzata, nei due generi, da diversa eziopatogenesi, sintomatologia, risposta alle terapie e prognosi, con diverso peso dei fattori classici di rischio cardiovascolare. Alla transizione della menopausa o perimenopausa, sono associati profondi cambiamenti riproduttivi e ormonali. La transizione menopausale implica un significativo aumento del rischio di malattie cardiovascolari (CVD) fino a far sì che le donne in postmenopausa raggiungano tassi di CVD pari o superiori a quelli osservati negli uomini. L'identificazione e la valutazione del rischio cardiovascolare nella donna, dunque, oltre ai fattori di rischio di malattia, deve prendere in considerazione aspetti specifici del genere femminile, con lo scopo di allestire strategie preventive e/o terapeutiche personalizzate.

{ENG} Cardiovascular disease represents the main disease in Europe and the leading cause of death in menopausal women. Women show different etiology, symptoms, response to treatment and prognosis compared with men. In addition, the weight of cardiovascular risk factors differs in both sexes. The menopausal transition, or perimenopause, is associated with profound reproductive and hormonal changes.

the transition through menopause has been implicated in a significant increase in risk for cardiovascular disease (CVD) to a point where postmenopausal women have rates of CVD equal to or greater than those seen in men.

Therefore, the assessment of cardiovascular risk in women should examine specific aspects of the female gender beyond the classic risk factors, in order to set up preventive and/or therapeutic strategies in patients.

during pregnancy is higher in macroadenomas not previously treated (medically or surgically), than in microadenomas and in treated macroadenomas. As soon as pregnancy is confirmed, it is advisable to stop therapy with dopamino-agonists except in those cases with large macroadenomas that can cause visual symptoms.

MENOPAUSA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

La menopausa rappresenta di per sé un fattore di rischio cardiovascolare. Questo è, in parte dovuto alla comparsa di fattori di rischio cardiovascolare che si manifestano durante la transizione menopausale. L'esaurimento della funzione ovarica determina la diminuzione, e la definitiva interruzione della produzione degli ormoni sessuali, causando il venir meno dell'effetto protettivo degli estrogeni endogeni. Le donne sviluppano la patologia cardiovascolare più tardivamente rispetto agli uomini, principalmente dopo la menopausa.

Questo ritardo nella manifestazione della MCV nel sesso femminile sembra essere dovuto alla protezione esercitata dagli steroidi sessuali. L'epoca della menopausa, infatti, a qualsiasi età avvenga, condiziona l'insorgenza di fattori di rischio CV e/o di MCV, rispetto alle donne di pari età non in menopausa. L'effetto della privazione ormonale sul rischio cardiovascolare è ancora più evidente nella menopausa precoce nella quale l'incidenza di malattia cardiovascolare è più elevata e più precoce rispetto alla menopausa fisiologica [1,2,3]. Si stima un incremento dell'80% di rischio di patologia cardiaca ischemica in donne con menopausa <40 anni rispetto a

donne con menopausa tra 49 e 55 anni; Il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari sembra essere maggiore nella menopausa chirurgica. Nelle donne soggette a ovariectomia bilaterale sono stati descritti effetti sul metabolismo glicidico e lipidico, l'aumento del rischio di sindrome metabolica e di aterosclerosi preclinica [4,5,6]. In generale il rischio di malattie cardiovascolari è più che raddoppiato tra le donne che si sottopongono a ovariectomia bilaterale rispetto alle donne in premenopausa [1].

L'ubiquità dei recettori degli estrogeni nell'organismo e il loro coinvolgimento nell'omeostasi di diversi tessuti e organi (sistema nervoso centrale, endotelio, osso, fegato eccetera) è tale per cui la carenza ormonale della menopausa induce un riassetto a livello cellulare e d'organo, con conseguenti ripercussioni sistemiche. Perciò, nella donna in menopausa, parallelamente alla carenza ormonale, si assiste a un vero e proprio cambiamento della risposta funzionale di molti organi questo rende ragione della comparsa dei fattori di rischio in questa epoca della vita delle donne. L'entità del cambiamento e la sensibilità e reattività degli organi coinvolti, condiziona la intensità e la diversificazione dei sintomi climaterici all'insorgere della menopausa.

PROFILO LIPIDICO

La prova più convincente del legame fra la menopausa e il rischio cardiovascolare è rappresentata dai cambiamenti del profilo lipidico in senso proaterogenico [7]. Con la menopausa si verifica infatti un aumento dei livelli circolanti di colesterolo totale, del colesterolo-LDL e dei trigliceridi a fronte di una stabilizzazione/diminuzione del colesterolo-HDL [8]. Cambiamenti proaterogenici del profilo lipidico e delle apolipoproteine sembrano essere specificamente legati all'invecchiamento ovarico; infatti l'aumento del colesterolo LDL e dei trigliceridi e le modificazioni dei livelli circolanti del colesterolo HDL sono maggiori durante la perimenopausa rispetto alla postmenopausa, mentre l'aumento della pressione arteriosa e della glicemia a digiuno sono maggiori nella postmenopausa [9], Lp(a), fattore di rischio indipendente per infarto miocardico acuto, aumenta similmente alle LDL durante la transizione menopausale [10].

Variazioni sfavorevoli di altri fattori di rischio cardiovascolari possono invece essere influenzate dall'effetto dell'invecchiamento. Alcune citochine infiammatorie come il TNF- α e IL-1 α sono più elevate nelle donne in postmenopausa, mentre le concentrazioni di CRP sono aumentate in entrambi peri- e postmenopausa. In generale, la post-menopausa si associa a un aumento dei radicali liberi circolanti, a cui consegue uno stato pro-infiammatorio con tendenza all'ipercoagulabilità [11]. La perimenopausa e la postmenopausa sono stati associati con dislipidemia, infiammazione, e un aumento dello stato ossidativo che nel loro complesso, espongono le donne ad un incremento del rischio cardiovascolare.

SINDROME METABOLICA

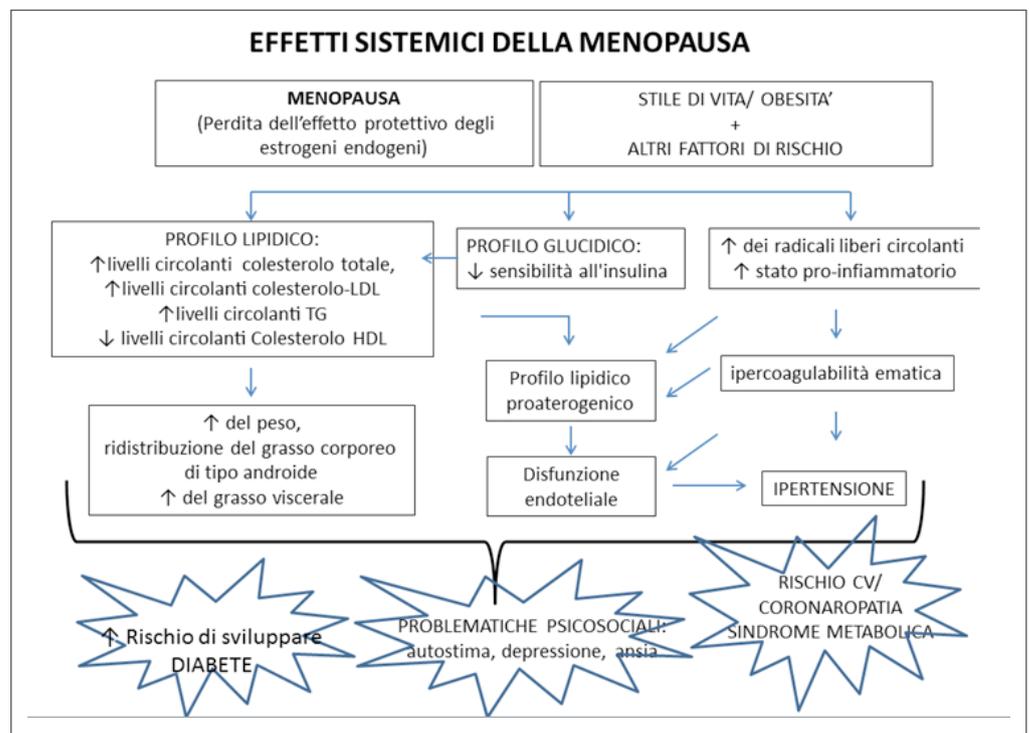
La transizione menopausale può essere associata con altri fattori di rischio cardiovascolare come la sindrome metabolica, un insieme di fattori di rischio che includono alterazioni del metabolismo del glucosio e dell'insulina, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e l'obesità addominale tutti correlati ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2. La carenza estrogenica determina anche una ridotta sensibilità all'insulina, con un rischio maggiore di sviluppare diabete mellito [11, 12].

La presenza di un aumento relativo del clima androgenico, dovuto al cambiamento nel rapporto fra testosterone ed estradiolo, è stato associato ad un aumento del rischio di sindrome metabolica suggerendo che l'interazione di testosterone ed estradiolo, piuttosto che i livelli assoluti di entrambi, possono essere alla base del rischio di sindrome metabolica osservato durante la menopausa. [15].

Di fatto, la transizione menopausale predice la sindrome metabolica, la cui gravità aumenta con il progredire verso la postmenopausa. [14]

Un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare è rappresentato dal progressivo aumento di peso con redistribuzione del grasso corporeo di tipo androide e un aumento del grasso. L'eccesso di peso non solo è associato ad un elevato rischio di malattie cardiovascolari e metaboliche, ma si ripercuote negativamente anche su altri determinanti di salute connessi alla qualità della vita e alla vita sessuale. I cambiamenti ormonali in perimenopausa contribuiscono in maniera sostanziale all'aumento dell'obesità addominale con ulteriore morbilità fisica e psicologica. La tera-

Fig. 1 - La transizione menopausale si accompagna ad una molteplice serie di cambiamenti della biologia femminile



pia estrogenica può in parte evitare questo cambiamento della composizione corporea e le sequele metaboliche ad essa associate in menopausa [15].

MENOPAUSA ED EFFETTI VASCOLARI, ENDOTELIO E IPERTENSIONE ARTERIOSA.

L'estradiolo agisce sulla parete arteriosa, con effetti diretti sia sul tono vascolare che sullo sviluppo di aterosclerosi. Quest'ultimo sembra essere mediato, in parte, dallo stress ossidativo che aumenta in perimenopausa. La carenza ormonale determina l'aumento delle resistenze periferiche con effetti sui valori pressori [16] e, nelle donne predisposte, l'insorgenza di ipertensione arteriosa [17]. Il ruolo dell'estradiolo nella regolazione della pressione arteriosa è confermato dal fatto che la sua somministrazione a dosi fisiologiche, in postmenopausa, migliora il profilo pressorio [18].

Il contributo degli estrogeni nel controllo della pressione arteriosa, durante la vita fertile, si esplica a vario livello e attraverso molteplici meccanismi. A livello vascolare, l'estradiolo favorisce la compliance vascolare, inducendo la sintesi di ossido nitrico (o monossido d'azoto, NO) attraverso la NO-sintasi e la sua liberazione a livello endoteliale [19]. Nella cellula muscolare vascolare modifica la risposta allo ione calcio, favorendo la vasodilatazione [20].

La funzione endoteliale, predittore di malattia cardiovascolare, si modifica progressivamente durante le fasi della transizione della menopausa e l'aumento dei fattori di rischio cardiovascolare e sintomi vasomotori possono influire negativamente sulla salute vascolare. Il declino della funzione endoteliale inizia durante perimenopausa e peggiora con la perdita della funzione ovarica e la carenza di estrogeni prolungata.

Con la privazione estrogenica, il tono vascolare cambia e si riduce, nel tempo, la compliance vascolare [68]. Alcuni studi di-

mostrano, infatti, la diminuzione della dilatazione endotelio-mediata già dalla perimenopausa [17].

Gli ormoni sessuali femminili, sono anche coinvolti nella regolazione ormonale della pressione arteriosa attraverso la modulazione dei livelli di renina e dei peptidi natriuretici cardiaci [22, 23].

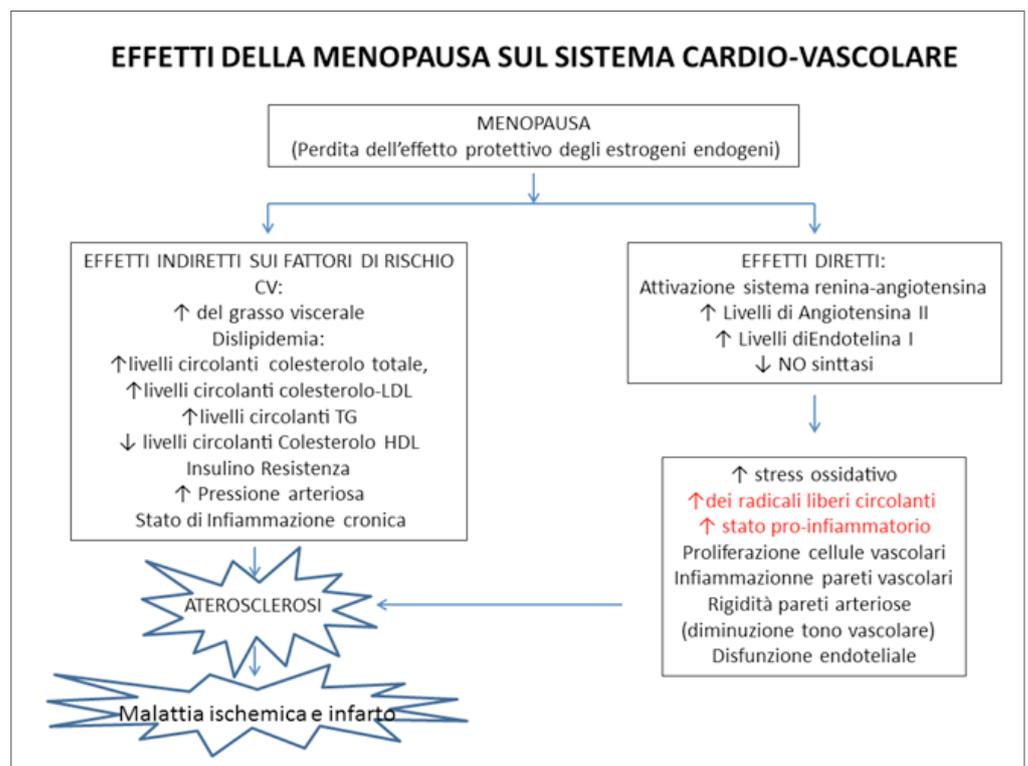
Il coinvolgimento dell'estradiolo nella regolazione del tono vascolare e della pressione arteriosa è tale per cui la sua carenza determina un aumento dei valori pressori. Già nel periodo premenopausale le donne predisposte cominciano a manifestare un aumento dei valori pressori fino alla malattia ipertensiva.

VAMPATE DI CALORE

Altre componenti legate alla menopausa si sommano agli effetti diretti e mediati della carenza estrogenica. Per esempio, la sintomatologia vasomotoria, la cui severità si associa a più elevati valori pressori, alla diminuzione della risposta vascolare, alla dilatazione endotelio mediata e a un aumentato rischio di sviluppare eventi coronarici [18, 24]. Alcuni studi indicano che le donne in postmenopausa con sindrome climaterica a prevalente componente vasomotoria hanno un aumentato rischio di patologia cardio-metabolica [25]. I sintomi vasomotori correlano positivamente con l'insulino resistenza e il diabete tipo 2. Questi risultati suggeriscono che vi è un'associazione tra sintomi vasomotori e salute metabolica, perciò le vampate di calore rappresentano un vero e proprio fattore di rischio nelle pazienti ipertese e, in generale, un fattore di rischio per coronaropatia [26] rendendo pertanto necessario il loro trattamento. Studi recenti indicano che il rischio metabolico per la malattia cardiovascolare è aumentato nelle donne in post-menopausa che soffrono di disturbi vasomotori come le vampate di calore.

ALTRI FATTORI DI RISCHIO

Fig. 2 - L'effettore causale di maggior peso nell'innescare del rischio cardiovascolare in menopausa è l'ipoestrogenismo che determina la perdita del potere protettivo degli estrogeni



Oltre al calo degli estrogeni, che comunque rappresenta il maggior fattore di rischio metabolico, altri fattori di rischio sono la diminuzione della globulina legante gli ormoni sessuali (sex hormone binding globulin, SHBG) e l'aumento dei livelli di androgeni, in particolare testosterone libero [27, 28].

A questi fattori di rischio metabolico-ormonali sistemici si aggiunge, in alcune donne, la componente ambientale (per esempio, stress lavoro correlato) [29] e psichica (ansia e depressione), che talvolta si accompagna alla menopausa (soprattutto nel periodo peri-menopausale, durante il quale le donne sono più a rischio) e che risulta essere un fattore di rischio cardiovascolare in entrambi i sessi [30,31]. Similmente l'insonnia prolungata, dovuta sia alla sindrome ansioso-depressiva che ai frequenti risvegli dovuti alle sudorazioni notturne e/o alle vampate di calore, rappresenta un fattore di rischio per infarto miocardico acuto e coronaropatia.

CONCLUSIONI

Secondo i dati attuali, la terapia ormonale non è consigliabile come strategia di prevenzione per i disturbi metabolici in menopausa. Tuttavia, se somministrata all'inizio della menopausa con l'obiettivo di garantire un continuum ormonale, a basso dosaggio e come parte di una strategia globale per prevenire le malattie croniche dopo la menopausa, è un valido strumento preventivo e terapeutico. La terapia non può prescindere da una attenta valutazione dei rischi e dei benefici e dall'esclusione delle donne con controindicazione assoluta alla terapia. Grande valore preventivo e terapeutico hanno anche altri provvedimenti assolutamente necessari come la modificazione dello stile di vita che comprende l'adozione di una alimentazione sana, l'introduzione dell'esercizio fisico mirato ed il contenimento dello stress.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006;13:265-279.
2. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010;65:161-6
3. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ et al. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause*. 2012 ;19:1081-7
4. Corrigan EC, Nelson LM, Bakalov VK et al. Effects of ovarian failure and X-chromosome deletion on body composition and insulin sensitivity in young women. *Menopause*. 2006; 13:911-6
5. Knauff EA, Westerveld HE, Goverde AJ, et al Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008;15:919-23
6. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E et al Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907-13
7. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol*. 2009;15;54:2366-73
8. Bittner V. Lipoprotein abnormalities related to women's health. *Am J Cardiol*. 2002;90:77-84
9. Karen A. Matthews,; Lewis H. Kuller, Kim Sutton-Tyrrell et al. Changes in Cardiovascular Risk Factors During the Perimenopause and Postmenopause and Carotid Artery Atherosclerosis in Healthy Women. *Stroke* 2001;32:1104-11
10. LaRosa JC. Lipoproteins and CAD risk in women. *J Myocardial Ischemia* 1991;3:35-42
11. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:399-404
12. Mascarenhas-Melo F, Marado D, Palavra F et al. Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;9:12-61
13. Torr ns JI, Sutton-Tyrrell K, Zhao X et al. Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in midlife women: study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009;16:257-64
14. Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ et al Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition *J Am Heart Assoc*. 2016 3;5(8)
15. Davis SR , C. Castelo-Branco C, Chedraui P et al as the Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012 Understanding weight gain at menopause *Climateric* 2012;15:419-29
16. Staessen JA, Celis H, Fagard R. The epidemiology of the association between hypertension and menopause. *J Hum Hypertens*. 1998 ;12:587-592
17. Mercuro G, Longu G, Zoncu S et al. Impaired forearm blood flow and vasodilator reserve in healthy postmenopausal women. *Am Heart J*. 1999;137:692-697
18. Gerber LM, Sievert LL, Warren K et al. Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause*. 2007;14:308-315
19. Khalil RA Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease. *Biochem Pharmacol*. 2013;86:1627-1642
20. Reslan OM, Khalil RA. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Rev Recent Clin Trials*. 2012;7:47-70
21. Moreau KL, Hildreth KL, Meditz AL et al Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition

- in healthy women *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4692-4700
22. Maffei S, Del Ry S, Prontera C et al. Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101:447-453
 23. Kerry L, Hildreth, Wendy M et al Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition *Menopause*. 2014; 21: 624-32
 24. Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN, et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause*. 2011;18:146-151
 25. Cagnacci A, Palma F, Romani C, Xholli A, Bellafronte M, Di Carlo C. Are climacteric complaints associated with risk factors of cardiovascular disease in peri-menopausal women? *Gynecol Endocrinol*. 2015;31:359-62.
 26. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1199-1206
 27. Goto A, Chen BH, Song Y et al Age, body mass, usage of exogenous estrogen, and lifestyle factors in relation to circulating sex hormone-binding globulin concentrations in postmenopausal women. *Clin Chem*. 2014;60:174-185
 28. Karim R, Stanczyk FZ, Brinton RD et al Association of endogenous sex hormones with adipokines and ghrelin in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:508-515
 29. Maffei S, Vassalle C, ARS Toscana, La Salute di genere in Toscana: Documenti dell'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana 4:201-204. ISSN 1970-3244.
 30. Green SM, Key BL, McCabe RE Cognitive-behavioral, behavioral, and mindfulness-based therapies for menopausal depression: a review. *Maturitas* 2015;80:37-47
 31. Möller-Leimkühler AM Gender differences in cardiovascular disease and comorbid depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9:71-83

La logica per la scelta dell'inositolo nei casi di ovaio policistico (PCOS)

Alessandro D Genazzani, Diletta Della Casa, Kamilla Shefer, Giulia Despini

CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} Gli studi degli ultimi dieci anni hanno evidenziato come indipendentemente dall'essere magri o sovrappeso/obese molte pazienti con PCOS abbiano una alterata insulino sensibilità (o una aumentata insulino resistenza). Questo fatto aumenta in queste pazienti il rischio di sviluppare un diabete tipo 2 col passare degli anni. Per questo si è iniziato ad usare non solo gli ipoglicemizzanti orali come la metformina ma, per evitare i suoi eventuali effetti collaterali, si sta usando anche gli inositoli. Nell'uomo quelli biologicamente attivi sono 2: il mio-inositolo (MYO) e il d-chiro-inositolo (DCI), tra loro stereoisomeri. Il MYO è il precursore del DCI ed il precursore dell'inositolo trifosfato (PI3P) che è il secondo messaggero intracellulare post recettoriale non solo dell'insulina ma anche del TSH e del FSH. Il DCI deriva dal MYO per conversione tramite una epimerasi. Molti studi hanno evidenziato potenziali benefici dall'uso degli inositoli nelle pazienti PCOS. Questa review si prefigge di dare indicazioni al loro corretto uso.

{ENG} Studies over the last decade have demonstrated that some polycystic ovary syndrome (PCOS) patients have abnormal insulin sensitivity (insulin resistance), independently from being overweight or obese. This induces the risk of developing type 2 diabetes in such PCOS patients. The use of insulin sensitizers (i.e. metformin), reduces such metabolic, and most hormonal, impairments. As metformin often induces side effects, new integrative strategies have been proposed to treat insulin resistance, such as the use of inositols. Such compounds are mainly represented in humans by two inositol stereoisomers: myo-inositol (MYO) and D-chiro-inositol (DCI). MYO is the precursor of inositol triphosphate, a second messenger that regulates thyroid-stimulating hormone (TSH) and FSH as well as insulin. DCI derives from the conversion of myo-inositol via an insulin-dependent pathway. Several preliminary studies have indicated possible benefits of inositol therapy in PCOS patients, and this review aims to give clinical insights for the clinical use of inositol in PCOS.

INTRODUZIONE

La sindrome dell'ovaio policistico è una situazione di-
sendocrina che colpisce in media dal 5 al 20 % delle
donne in età fertile [1] ed è ormai ben chiaro che alla
sindrome partecipano vari fattori. Fin dalla definizione data
con il Consensus Meeting di Rotterdam [2] si ha un quadro di
PCOS quando sono presenti 2 di questi 3 criteri: 1) anovula-
zione cronica con eventualmente oligoamenorrea o amenorrea,
2) segni clinici (acne, irsutismo) e/o biochimici di iperandro-
genismo (livelli di testosterone o androstenedione), 3) aspetto
micropolicistico per la presenza di 12 o più follicoli con dia-
metro tra 2 e 9 mm di diametro in ciascun ovaio, e/o anche un
volume ovarico di 10 ml o più [3]. Ma per quanto negli ultimi
anni si è appurato, la PCOS presenta dei nuovi elementi da
tenere in considerazione, sostanzialmente di tipo metabolico.
Molti dati hanno infatti verificato che una alta percentuale di
pazienti con PCOS presentano insulino resistenza, anche in-
dipendentemente dal peso. Infatti la insulino resistenza dovuta
ad una riduzione della insulino sensibilità è presente nel 70-
80% delle pazienti PCOS sovrappeso o obese ma anche nel
15-30% delle pazienti PCOS normopeso o magre [3].

Alla luce di questi aspetti e per il rilevante ruolo che la insulina
gioca nella fisiopatologia della PCOS, si è addirittura pensato
che forse si deve distinguere 2 fenotipi di PCOS: il tipo di
PCOS "classico" con solo problemi riproduttivi ed un secondo
nuovo tipo, con alti rischi metabolici, che potrebbe chiamarsi
"Metabolic Reproductive Syndrome" (MRS) [4].

PROFILO ENDOCRINO-METABOLICO DELLA PCOS

Senza entrare nel dettaglio, per altro ben noto a tutti, la
PCOS si caratterizza per un livello più alto dei LH (e
FSH normale), rapporto LH/FSH > 2.5, livelli alti di
androstenedione, e/o di testosterone (per la maggior parte di
origine ovarico e solo poco surrenalico), di DHT, livelli ridotti
di SHBG che determina maggiore quote libere di steroidi cir-
colanti (in specie di androgeni), livelli di insulina da normali ad
elevati fino a 20 µU/mL. Relativamente ai livelli basali di insu-
lina è stato recentemente dimostrato che se questi superano i
12-13 µU/mL predicono la presenza di una iperinsulinemia e
quindi una insulino resistenza [5].
La causa esatta della insulino resistenza (e quindi della ridotta

insulino sensibilità) si lega certamente al fattore peso in specie se si è in presenza di sovrappeso/obesità ma anche a un difetto post-recettoriale del segnale dell'insulina, altrimenti non si spiegherebbe la insulino resistenza delle pazienti normo-peso o magre [5]. L'iperinsulinemia è quindi un meccanismo compensatorio dovuto alla lentezza del segnale della insulina a cui quindi l'organismo reagisce ipersecernendo l'insulina. Il problema è che la situazione di iperinsulinemia stimola la sintesi ed il rilascio di androgeni sia ovarici che surrenalici (3, 6) e nel tempo induce in modo relativamente veloce lo sviluppo di un diabete di tipo 2 [7]. Per questa ragione è ormai un fatto determinante il fare eseguire alla paziente PCOS, indipendentemente dal suo peso, un test da carico orale di glucosio (con 75 gr) di almeno 2 ore (tempi 0, 60, 120) dosando su ogni punto non solo la glicemia ma soprattutto l'insulina (3, 8). Se la risposta al carico di glucosio è uguale o supera i 50-55 $\mu\text{U}/\text{mL}$ siamo in presenza di una iperinsulinemia. In modo semplicistico si può calcolare la insulino resistenza col rapporto glicemia/insulina [9] e se il rapporto è un valore inferiore a 4,5 allora si parla di insulino resistenza. Molto più preciso è il calcolo dell'HOMA index. Lo si calcola usando sempre i livelli basali di insulina e di glucosio. Si applica una semplice formula: (insulina a digiuno in mU/l) \times (glicemia a digiuno in mmol/l)/22.5 [10]. L'indice HOMA indica una iperinsulinemia quando è inferiore a 2,71 [10].

OPZIONI DI TRATTAMENTO NELLA PCOS

Essendo la PCOS caratterizzata da un quadro di iperandrogenismo che porta a segni di acne, irsutismo fino alla seborrea o alopecia, da sempre si consiglia l'uso di preparazioni contraccettive spesso associate a farmaci anti androgeni quali la flutamida o la finasteride. Questi farmaci, in particolare la flutamida, pur essendo tipicamente usati per le problematiche prostatiche indotte dagli androgeni, sono da molti usati a basse dosi (62.5-125 mg di flutamida al giorno) in abbinamento esclusivo con il contraccettivo e garantisce rapidi effetti sul ripristino della integrità della pelle [11]. Purtroppo questi trattamenti non hanno alcun effetto sul versante metabolico.

Per questo, da tempo, sono stati usati nel trattamento delle pazienti PCOS con iperinsulinemia i farmaci ipoglicemizzanti orali quali la metformina, pioglitazone e troglitazone. Tra questi la metformina è certamente il più usato [3] ma non raramente induce effetti collaterali di tipo gastrointestinale che ne limitano l'uso [12].

Per questo la scoperta che un difetto del segnale postrecettoriale causato da un difetto della sintesi dell'inositol-fosfolipici (IPG) potrebbe essere alla base della iperinsulinemia, ha portato a meglio indagare su cosa si fondasse tale difetto. Di fatto gli IPG sono prodotti sulla superficie interna della membrana cellulare e successivamente integrati nella catena degli elementi il cui insieme struttura la catena del secondo messaggero endocellulare (13). Quando l'insulina si lega al suo recettore di membrana attiva il secondo messaggero endocellulare che successivamente fa migrare le GLUT4 sulla superficie della membrana cellulare dove provvederanno a catturare il glucosio dell'ambiente extra cellulare e a portarlo nel citoplasma cellulare (13). L'alterazione della sintesi dell'IPG porterebbe ad un rallentamento dell'azione del secondo messaggero o al

suo quasi blocco. È interessante fare notare che questo secondo messaggero è comune ad altri ormoni peptidici quali il TSH e FSH [13].

GLI INOSITOLI

Il nome "inositolo" identifica una sostanza che in natura ha ben 9 stereoisomeri! di fatto sono tutte molecole identiche ma differiscono nella posizione spaziale di alcuni degli atomi che ne formano la struttura. Negli ultimi 10 anni molto si è capito della loro struttura come della loro azione biologica (13, 14). Da un punto di vista chimico gli inositoli appartengono alla famiglia delle vitamine ma hanno una struttura sostanzialmente simile al glucosio. Una volta introdotti col cibo (o sintetizzati nel nostro organismo dal glucosio-6-fosfato) sono defosforilati e viene prodotto il mio-inositolo (MYO) e da questo per azione di una epimerasi viene prodotto il d-chiro-inositolo (DCI). Ambedue queste molecole, MYO e DCI, sono strategicamente inserite nel contesto del secondo messaggero ed è abbastanza evidente che l'efficienza di questo dipende sia della trasformazione del MYO a DCI per l'azione della epimerasi sia da un adeguato apporto di inositolo con l'alimentazione.

Il fatto che l'inositolo possa essere un trattamento integrativo adatto per la PCOS come per la paziente diabetica, è legato al fatto che in ambedue questi quadri clinici il segnale insulinico non è molto efficiente. Di fatto è stato dimostrato che sia nell'animale [15] che nel paziente diabetico si ha una ridotta escrezione urinaria di DCI dovuta ad una ridotta funzione dell'epimerasi [16]. Questa ridotta trasformazione di MYO in DCI determina una maggiore escrezione urinaria di MYO. Queste osservazioni hanno fortemente suggerito che la condizione diabetica e la predisposizione familiare al diabete inducano una anomala funzione e/o espressione della epimerasi, creando le condizioni per l'insorgenza della insulino resistenza e della iperinsulinemia compensatoria [13]. Quando si sono valutate le concentrazioni urinarie di DCI nelle pazienti con PCOS, si è trovato che queste sono ridotte [13] e che pure il rilascio di DCI sotto carico orale di glucosio (OGTT) induce una produzione di DCI da 2 a 3 volte più basse rispetto alle pazienti non PCOS. Questo fatto è alla base della insulino resistenza delle pazienti PCOS e chiaramente significa che queste pazienti sono predisposte con maggiore probabilità al rischio di sviluppare un diabete di tipo 2, in specie quando si ha anche un quadro di sovrappeso oppure obesità e/o familiari (genitori e/o nonni) col diabete [17].

USO DEGLI INOSITOLI PER LE PAZIENTI CON PCOS

Già nel 1999 Nestler [18] aveva dimostrato che la somministrazione di DCI migliorava la insulino resistenza nelle pazienti con PCOS obese e che simili risultati si erano visti nelle pazienti normopeso/magre [19]. Questi dati sono stati tra i primi a sostenere che l'inositolo aveva un potenziale ruolo per il trattamento del dismetabolismo nella PCOS.

Studi degli anni successivi hanno dimostrato che ogni tessuto ha la sua capacità di usare il MYO e di trasformarlo in DCI e che le concentrazioni di MYO correlano in modo positivo con la buona qualità degli oociti. In pratica mentre in tutto l'organismo umano, in particolare i muscoli, fegato, tessuto adiposo, la

conversione MYO a DCI è preponderante e diviene deficitaria nei casi di PCOS o diabete, nell'ovaio apparentemente non si realizzerebbe questa situazione di ridotta funzione/espressione della epimerasi [20] per cui il DCI è normalmente prodotto. L'importante osservazione da fare è che quando si valuta con il test da carico orale di glucosio (OGTT) la risposta insulinica, si ha la valutazione di questa sui tessuti metabolicamente più attivi (muscoli, fegato, tessuto adiposo) che rappresentano dal 70 al 80% del peso corporeo. Essendo il peso delle ovaie solo pochi grammi è evidente che le ovaie sono sostanzialmente ininfluenti sulla valutazione finale della insulino resistenza per cui dovremo sempre avere chiaro che la insulino resistenza sistemica e l'ambiente delle ovaie sono due mondi metabolicamente distinti [13].

In generale, secondo review recenti, [21], la somministrazione di MYO in dosi tra i 500 mg e 1500 mg al giorno migliora i livelli di LH, FSH, LH/FSH, testosterone, androstenedione, insulina, indice HOMA, peso corporeo (BMI). Questo si realizzerebbe perché dando MYO si avrebbe l'aumento di IPG (messaggero endocellulare) e questo determina una migliore funzione endocrina [21]. Ma non tutto è quello che sembra. In fatti il nostro gruppo ha dimostrato che non tutte le pazienti obese con PCOS avevano tale effetto positivo dopo la somministrazione del MYO [5] e che l'efficienza della somministrazione del MYO si differenziava anche sulla base dei livelli basali di insulina, se questi erano sotto o sopra i 12 μ U/mL. Le pazienti PCOS mostravano tutte un miglioramento dei parametri ormonali ma solo quelle che avevano l'insulina di base più alta di 12 μ U/mL avevano anche il miglioramento della insulino resistenza e della risposta insulinica al carico orale di glucosio [5].

Questi dati altro non fanno che suggerire che le alterazioni metaboliche si realizzano non tanto quando manca il MYO nella alimentazione/integrazione ma forse proprio quando il MYO non è convertito in DCI in modo efficace (epimerasi meno espressa/efficiente).

Il fatto che l'espressione della epimerasi sia anomala e ridot-

ta nei soggetti con diabete o con familiarità al diabete suggerisce in modo chiaro quanto sia importante una valutazione anamnesticamente delle pazienti PCOS. Infatti quando abbiamo valutato l'effetto della integrazione con DCI (500 mg al giorno) in pazienti PCOS obese, abbiamo osservato che quelle che avevano familiarità per il diabete avevano la risposta insulinica all'OGTT molto più alta rispetto alle pazienti senza familiarità al diabete e che col trattamento ambedue i gruppi riducevano in modo del tutto identico tale risposta, migliorando la insulino resistenza [22].

È proprio la alterata funzione/espressione della epimerasi alla base di questo effetto del DCI. Di fatto dare DCI altro non ha fatto che superare la difficoltà funzionale dell'enzima, praticamente saltando l'ostacolo, permettendo la ottimale attività metabolica riequilibrando la funzione del secondo messaggero [22].

CONCLUSIONI

Alla luce quindi di quanto detto fino ad adesso, si capisce chiaramente l'importanza ed il ruolo degli inositoli nella biologia della specie umana e come questi siano rilevanti per la trasmissione del segnale dell'insulina e non solo. Di fatto il MYO ed il DCI sono elementi della trasmissione post-recettoriale sia del TSH che dell'FSH e per certo quindi sono importanti anche per altre funzioni endocrine e metaboliche, assolutamente non correlate all'insulina. Ai fini pratici l'inositolo è un semplice presidio integrativo che può aiutare certamente il miglioramento della funzione riproduttiva. Certo è che un inquadramento anamnesticamente della paziente con PCOS è fondamentale per poter avere le indicazioni su quale sia preferibile indirizzarsi. Alla luce dei dati attuali la presenza di familiarità al diabete pare essere un indicatore verso l'uso del DCI. Recentemente però nuove prospettive stanno evidenziando come anche l'uso dell'acido lipoico abbia rilievo nel migliorare il controllo metabolico e la insulino resistenza nelle pazienti con PCOS anche in quelle con familiarità diabetica e come la sua associazione col MYO [23] e/o col DCI possa avere effetti positivi sulla PCOS.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Azziz, R., Woods, K.S., Reyna, R., Key, T.J., Knochenhauer, E.S., Yildiz B.O., 2004. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 2745–2749.
2. Fauser, B.C., Tarlatzis, B.C., Rebar, R.W., Legro, R.S., Balen, A.H., Lobo R., Carmina E., Chang J., Yildiz B.O., Laven J.S., Boivin J., Petraglia F., Wijeyeratne C.N., Norman R.J., Dunaif A., Franks S., Wild R.A., Dumesic D., Barnhart K., 2012. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 97, 28–38.
3. Genazzani, A.D., Ricchieri, F., Lanzoni, C., 2010. Use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond)* 6, 577–593.
4. Dunaif, A., Fauser, B.C., 2013. Renaming PCOS: a two state solution. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 4325–4328.
5. Genazzani, A.D., Ricchieri, F., Prati, A., Santagni, S., Chierchia, E., Rattighieri, E., Campedelli, A., Simoncini, T., Artini, P.G., 2012. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese PCOS patients. *Gynecol. Endocrinol.* 28, 969–973.
6. Dunaif, A., Green, G., Futterweit, W., Dobrjansky, A., 1990. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70, 699–704.
7. Celik, C., Tasdemir, N.2., Abali, R.2., Bastu, E.3., Yilmaz, M., 2014. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study. *Fertil. Steril.* 101, 1123–1128.
8. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology, 2009. ACOG Practice bulletin no. 108: polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynecol.* 114, 936–949.

9. Legro, R.S., Finegood, D., Dunaif, A., 1998. Fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 2694–2698.
10. Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, de Matos HJ, Borges MA, et al. (2008) Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight prepubertal children. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 52:1466–1473.
11. Goodman, N.F., Cobin, R.H., Futterweit, W., Glueck, J.S., Legro, R.S., Carmina, E., 2015. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 1. *Endocr. Pract.* 21, 1291–1300.
12. Lord, J.M., Flight, I.H., Norman, R.J., 2003. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 327, 951–953.
13. Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod BioMed Online* (2016) 33, 770–780
14. Bizzarri, M., Carlomagno, G., 2014. Inositol: history of an effective therapy for polycystic ovary syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 18, 1896–1903.
15. Sun, T.H., Heimark, D.B., Nguyen, T., Nadler, J.L., Larner, J., 2002. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiroinositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 293, 1092–1098.
16. Larner, J., Brautigan, D.L., Thorner, M.O., 2010. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol. Med.* 16, 543–552.
17. Pasquali, R., Pelusi, C., Ragazzini, C., Hasanaj, R., Gambineri, A., 2002. Glucose tolerance, insulin secretion and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *JOP J. Pancreas (Online)* 3, 1–7.
18. Nestler, J.E., Jakubowicz, D.J., Reamer, P., Gunn, R.D., Allan, G., 1999. Ovulatory and metabolic effects of D-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 340, 1314–1320.
19. Iuorno, M.J., Jakubowicz, D.J., Baillargeon, J.P., Dillon, P., Gunn, R.D., Allan, G., Nestler, J.E., 2002. Effects of d-chiroinositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr. Pract.* 8, 417–423
20. Heimark D, McAllister J, Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocrine Journal* 2014, 61 (2), 111-117
21. Unfer, V., Carlomagno, G., Dante, G., Facchinetti, F., 2012. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol. Endocrinol.* 28, 509–515.
22. Genazzani, A.D., Santagni, S., Rattighieri, E., Chierchia, E., Despini, G., Marini, G., Prati, A., Simoncini, T., 2014. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol. Endocrinol.* 30, 438–443.
23. Genazzani AD, Despini G, Santagni S, Prati A, Rattighieri E, Chierchia E, Simoncini T. Effects of a Combination of Alpha Lipoic Acid and Myo-Inositol on Insulin Dynamics in Overweight/Obese Patients with PCOS. *Endocrinol Metab Syndr* 2014, 3:3 - <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1017.1000140>

Il trattamento del dolore pelvico cronico

Giovanni Grandi¹, Giovanni D'Ippolito¹, Angelo Territo^{1,2},
Giuseppe Basile², Fabio Facchinetti¹

¹DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE MATERNO-INFANTILI E DELL'ADULTO, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA POLICLINICO DI MODENA

²UNIVERSITÀ AUTONOMA DI BARCELONA, FUNDACIÓ PUIGVERT, BARCELONA (SPAGNA)

ABSTRACT

{ITA} Il dolore pelvico cronico (CPP) è un dolore ricorrente o costante all'addome inferiore che dura da almeno 6 mesi. Possibili cause vanno dalla sindrome del colon irritabile (50-80% dei casi), a disturbi urologici (tra cui cistite interstiziale, 5-10% dei casi), all'endometriosi e aderenze pelviche (circa 5% dei casi). In circa la metà dei casi ci si può trovare davanti a cause concomitanti. Si deve quindi sempre partire da una corretta diagnosi delle diverse componenti di CPP presenti in quella specifica paziente. Bisogna poi focalizzarsi alla comprensione di quali meccanismi si sono alterati, se solo periferici o anche centrali, per capire se quella specifica paziente possa beneficiare anche da un trattamento psicologico/psicoattivo. Il trattamento del CPP spiegato in questa review narrativa deve essere sempre multidisciplinare, può essere o comportamentale/medico o chirurgico o combinato e non si deve focalizzare irrimediabilmente sulla rimozione chirurgica della presunta causa di CPP, soprattutto in patologie complesse quali l'endometriosi.

{ENG} Chronic Pelvic Pain (CPP) is a recurrent or constant pain in the lower abdomen that lasts for at least 6 months. Possible causes range from irritable bowel syndrome (50-80% of cases), to urological disorders (including interstitial cystitis, 5-10% of cases), to endometriosis and pelvic adherence (about 5% of cases). In about half of the cases concomitant multiple causes are found. Therefore, it is always necessary to start with a proper diagnosis of the various CPP components present in the specific subject. Then it is important to focus on understanding which mechanisms have been altered, if only peripheral or even central, to understand whether the specific subject can also benefit from psychological/psychoactive treatments. The treatment of the CPP explained in this narrative review must always be multidisciplinary, be either behavioral/medical or surgical or combined and it should not irreparably focus on the surgical removal of the presumed CPP cause, especially in complex diseases such as endometriosis.

DEFINIZIONE DI DOLORE PELVICO CRONICO (CPP)

Il dolore in generale è "un'esperienza sensoriale ed emotiva sgradevole associata ad un danno reale o potenziale dei tessuti, o descritta dal soggetto in tali termini" [1]. La definizione più usata di dolore pelvico cronico (CPP) considera la localizzazione e la durata del dolore: il dolore pelvico cronico è un dolore ricorrente o costante all'addome inferiore che dura da almeno 6 mesi [2].

La mancanza di una definizione coerente di CPP rende le stime della sua reale prevalenza difficili. Uno studio condotto negli US riporta una prevalenza del problema attorno al 15% delle donne fra i 18 ed i 50 anni in un periodo di 3 mesi [4]. Circa il 10% di tutta l'attività ambulatoriale ginecologica, il 20% di tutte le isterectomie per patologia benigna ed il 40% di tutte le laparoscopie eseguite ogni anno negli US sono dovute a CPP [5]. Il dolore pelvico può essere ciclico o non ciclico, spontaneo o indotto, prevedibile o imprevedibile [6]. Il prototipo di dolore pelvico ciclico, spontaneo e completamente prevedibile è la dismenorrea. Si verifica durante ogni ciclo mestruale, in un preciso momento, più o meno tutte le volte allo stesso modo. Le donne di solito possono far fronte a questo tipo di dolore, senza notevole impatto sulla loro qualità di vita e l'umore [6]. La dispareunia profonda è un dolore non ciclico, è indotta dal

rapporto e per questo prevedibile. Il rapporto di causa-effetto con i rapporti sessuali la rende in qualche modo evitabile. Essa può avere un impatto sulla qualità della vita delle donne, influenzando sia i domini fisici e mentali, ma il suo ruolo è apparentemente oscurato dal dolore pelvico intermestruale, il vero e proprio CPP, che è ad esso spesso associato. CPP è un dolore spontaneo, non sempre ciclico, non prevenibile e imprevedibile. L'incapacità di controllare e prevedere la sua presenza probabilmente rende il CPP il più debilitante tipo di dolore pelvico cronico e quello maggiormente associato con una scarsa qualità della vita e del tono dell'umore [6].

L'associazione del CPP con i disturbi psicologici può essere interpretato in modo bidirezionale, vale a dire la depressione può favorire la percezione del dolore o il dolore deprimere l'umore [7]. Studi interventistici su entrambi i lati saranno necessari per chiarire la questione, ma è probabile che il trattamento medico dell'umore depresso può contribuire a migliorare la qualità della vita delle donne con CPP [8, 9].

Il CPP può derivare da qualsiasi organo/struttura del basso addome o da muscoli/legamenti relativi al bacino, comprese le pareti pelviche e non di rado la causa del dolore è multifattoriale: esso quindi è terra comune e di confine fra diversi specialisti. Di seguito riportiamo alcune stime della prevalenza di vari cause responsabili di CPP:

- » disturbi di dismotilità intestinale (tra cui la sindrome del colon irritabile) (50-80%)
- » disturbi urologici (tra cui cistite interstiziale) (5-10%)
- » endometriosi e aderenze pelviche (<5%)
- » multiple diagnosi (30-50%)
- » nessuna diagnosi identificabile (<5%)

Tratteremo in modo separato le cause più frequenti di CPP ed i loro possibili trattamenti.

SINDROME DEL COLON IRRITABILE

La sindrome del colon irritabile (IBS) è la diagnosi più comune in donne con CPP. La più recente modifica dei criteri di Roma per la diagnosi di IBS la definisce come: dolore addominale o disagio ricorrente almeno 3 giorni al mese negli ultimi 3 mesi, associato a due dei seguenti elementi: miglioramento con la defecazione, insorgenza associata al cambiamento nella frequenza delle defecazioni o ad un cambiamento di forma delle feci.

Diagnosi ed eziologia dell'IBS

La IBS è una diagnosi clinica. Una storia completa dei sintomi gastrointestinali e le caratteristiche delle feci devono essere attentamente valutati. L'esame obiettivo è di solito normale, ad eccezione di una "morbidezza" ano-rettale all'esplorazione. Allo stesso modo, gli esami di laboratorio e l'imaging, anche se non sempre necessari, dovrebbero essere normali.

Ci sono alcuni segni e sintomi che meritano valutazione approfondita da uno specialista gastroenterologo e questi sono: anemia inspiegata, feci sottili, sanguinamento rettale o sangue nelle feci, perdita di peso inspiegabile, anoressia o senso di sazietà precoce, diarrea acquosa persistente con volumi di feci > 200 mL al giorno o sanguinolenta, nausea e vomito persistenti, febbre e concomitanza di altri sintomi non gastrointestinali. Se questi sono tutti negativi, la colonscopia di routine non è indicata. Il più grande studio prospettico controllato per quanto riguarda la resa della colonscopia nei pazienti con IBS non ha mostrato alcuna differenza in presenza di polipi, tumori, angioidisplasia, diverticolosi, cause di emorragia e ragadi anali rispetto ai pazienti di controllo [10].

L'eziologia della IBS è multifattoriale. Essa è considerata come un disturbo funzionale, il che implica che non ci siano spiegazioni strutturali o anatomiche. Diversi autori hanno proposto meccanismi fisiopatologici che includono l'ipersensibilità viscerale che porta a dolore sproporzionato intestinale per eccessiva distensione, disregolazione della motilità gastrointestinale, correlato ad una disfunzione endocrina dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, sotto forma di risposta allo stress.

Trattamento dell'IBS

Ci sono varie opzioni per la gestione medica dell'IBS a seconda del sintomo primario. Il primo trattamento per il dolore addominale ed il gonfiore possono essere aggiustamenti dietetici di carboidrati e grassi. Agenti antispastici come ad esempio la diciclomina e iosciamina possono portare ad un miglioramento di questi sintomi, ma possono non essere tollerati a lungo termine a causa di effetti indesiderati anticolinergici. Fibre e lassativi sono regolarmente prescritti per la costipazione cronica: tuttavia, i dati sulla loro efficacia nel contesto di IBS è limitato in quanto possono aggravare altri sintomi di IBS,

come crampi e flatulenza. Il tegaserod, un agonista del recettore 5-idrossitriptamina 4 (HT4), ha dimostrato efficacia nel migliorare i sintomi relativi alla costipazione predominante da IBS [11]. Questo farmaco però è stato associato ad un aumento degli eventi cardiovascolari. La loperamide è la prima linea di trattamento della diarrea legata all'IBS.

Alosetron, un antagonista 5-HT₃ è anche utile come antidiarroico. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) hanno dimostrato di migliorare la qualità della vita dei pazienti con IBS e di fornire un beneficio globale. La loro utilità in questo contesto può essere secondaria ad un disturbo di somatizzazione sottostante, una caratteristica che è stato attribuito ad entrambi i pazienti affetti da IBS e CPP [12].

CISTITE INTERSTIZIALE

Diagnosi ed eziopatogenesi

Sopportuno riferirsi alla Cistite Interstiziale (CI) con il termine di "Bladder Pain Syndrome (BPS)" ovvero "Sindrome della Vescica Dolorosa" caratterizzata da dolore sovra-pubico relazionato al riempimento vescicale ed associato a pollachiuria e nicturia, in assenza d'infezioni urinarie o altre patologie organiche e/o funzionali note [13]. La CI/BPS può colpire donne, uomini e persino soggetti in età pediatrica, senza una prevalenza di razza; generalmente interessa le donne (rapporto uomo/donna = 10/1) in età compresa tra i 30 - 50 anni. Ad oggi, non è stata identificato un fattore eziopatogenetico preciso per questa condizione. Secondo le teorie più accreditate, l'infiammazione cronica sarebbe generata e perpetuata dall'attivazione di mastociti, secondo un meccanismo di tipo auto-immunitario. La patogenesi include, altresì, un difetto dei glicosaminoglicani (GAG) uroteliali, l'ipossia tissutale, neuropatie centrali e periferiche con iperattività delle fibre C del dolore (con diffusione al pavimento pelvico), allergia o ipersensibilità del soggetto, infezioni occulte. Inoltre, esiste una familiarità / predisposizione genetica all'insorgenza della malattia [14-16]. Recentemente, è stata anche effettuata la prima caratterizzazione di anomalie della sostanza bianca cerebrale in donne affette da IC/BPS [17].

La cistite interstiziale determina modificazioni strutturali a livello della parete vescicale che possono determinare un progressivo deterioramento della funzionalità vescicale fino alla completa disfunzione. Tipicamente, l'andamento della patologia è a poussé, alternando fasi di acuzie e di remissione spontanea. La IC/BPS si associa spesso ad altre patologie infiammatorie croniche autoimmuni quali la fibromialgia, la sindrome dell'intestino irritabile, il morbo di Crohn, l'endometriosi, la sindrome di Sjogren ed il Lupus eritematoso sistemico.

Diagnosi

A causa della mancanza di test specifici, l'orientamento diagnostico di IC/BPS si basa sui dati clinici:

- » dolore e/o tensione e/o sensazione di bruciore in regione sovra-pubica che si può irradiare alla vagina o al retto;
- » sensazione di replezione vescicale associata a urgenza e/o aumento della frequenza minzionale diurna e notturna, con durata di almeno 6 mesi (6 settimane

secondo la Society for Urodynamics and Female Urology) [13];

- » esclusione di qualsiasi causa organica e/o funzionale responsabile dei disturbi (diagnosi di esclusione).

Al fine di escludere cause organiche e/o funzionali, gli esami laboratoristici e strumentali includono: esame urine, urino coltura, tampone uretrale, BK urinario (in caso di piuria sterile), citologia urinaria, PSA, ecografia addomino-pelvica. L'esame uro-dinamico può identificare un'elevata pressione di chiusura uretrale, uno svuotamento vescicale ostruito per scarso rilassamento sfinterico ed una ipocontrattilità vescicale per inibizione indotta dal mancato rilassamento perineale. Ancorché non specifico, la diagnosi può essere supportata dal test della permeabilità al potassio al fine di valutare la permeabilità della mucosa vescicale.

Recentemente, è stato riportato il ruolo della RMN nella diagnosi di IC/BPS. Le alterazioni della permeabilità dell'urotelio vescicale sono state valutate con somministrazione intra-vescicale del mezzo di contrasto Gd-DTPA, suggerendo che la captazione del m.d.c. possa fornire una misura quantificabile della permeabilità vescicale, utile nella sia sul piano diagnostico che nel monitoraggio della terapia [18].

La diagnosi può essere sostenuta da una cistoscopia (con o senza idro-distensione) e biopsia della mucosa vescicale (al fine di escludere lesioni neoplastiche). I reperti macroscopici riscontrati alla cistoscopia possono essere:

- » glomerulazioni, emorragie petecchiali millimetriche, visualizzate solo dopo distensione della vescica che, tuttavia, non sono né specifiche e né diagnostiche. Vanno distinte in: grado 1 se piccole, grado 2 se estese (ecchimosi) e grado 3 se diffuse a tutta la mucosa vescicale.
- » lesioni di Hunner, aree arrossate con piccoli vasi a raggiera, disepitelizzate e con tessuto cicatriziale nel centro (Figura 1).

Attualmente, si distinguono due tipi fondamentali di CI, considerate come entità patologiche distinte anche in considerazione delle diverse risposte terapeutiche: CI classica con lesione di Hunner 3C e CI senza lesione.

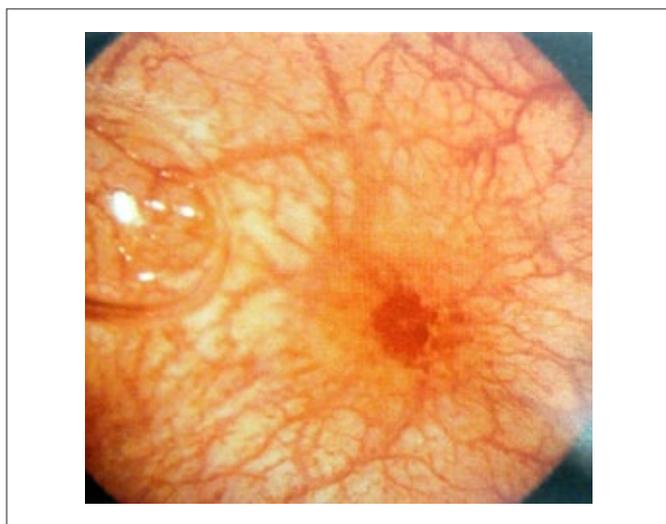


Fig 1. Visione cistoscopica di lesione semplice di Hunner in cistite interstiziale.

La presenza della "lesione di Hunner" prevede la sua resezione endoscopica o folgorazione con laser. Nei casi in cui tale lesione non venga riscontrata, va pianificata una gestione terapeutica personalizzata.

Trattamento della CI

Il cambiamento dello stile di vita riveste un ruolo determinante nell'attenuazione dei sintomi, in particolare la dieta (evitare assolutamente fumo, caffeina, teina, alcolici, spezie) e la riduzione dello stress psico-fisico. Il trattamento sintomatologico orale è molto variegato e può includere la somministrazione di uno o più delle seguenti categorie di farmaci: antidepressivi, anti-infiammatori, antispastici, anticolinergici, anticonvulsivi, antagonisti dei recettori dell'istamina, immunosoppressori, analgesici, pentosano polisolfato sodio (PPS), prostaglandine. Altri trattamenti utilizzati per il miglioramento dei sintomi sono la riabilitazione pelvico - perineale, l'agopuntura e la riabilitazione manuale o attraverso stimolazioni elettriche mirate a togliere la spasticità muscolare. La ginnastica vescicale «stretching» determina una progressiva e forzata distensione della vescica al fine di riabituare a trattenere normali quantità di urina riducendo la frequenza minzionale. La cistoscopia con idro-distensione vescicale in sedazione o anestesia loco-regionale ha l'obiettivo di interrompere la trasmissione del dolore attraverso lo stretching delle fibre nervose. L'instillazione endo-vescicale di acido ialuronico e condroitin-solfato, ripristinando temporaneamente lo strato di GAG, migliora i sintomi dolorosi e la qualità della vita [18]. La tossina botulinica A ha dimostrato un miglioramento significativo della sintomatologia, interferendo con la trasmissione nervosa nocicettiva. Recentemente, è stato anche valutato il possibile impiego di anticorpi monoclonali considerata la possibile eziologia autoimmune [19]. Infine, in casi selezionati, laddove le altre terapie non abbiano sortito alcun beneficio, è possibile ricorrere a procedure chirurgiche quali l'entero-cistoplastica di ampliamento e la cistectomia con derivazione urinaria. La flow-chart per il trattamento della CI è schematizzato in Figura 2.

ENDOMETRIOSI E SINDROME ADERENZIALE

L'endometriosi è una patologia cronica dell'età riproduttiva che colpisce in particolare le ovaie, ma può dare localizzazioni a livello intestinale, vescicale, ureterale, dei legamenti uterini (legamenti uterosacrali) ma anche extra-pelviche. È dovuta alla crescita ectopico di tessuto endometriale, sia ghiandole che stroma, che crea una reazione infiammatoria cronica, da cui può scaturire dolore ed infertilità.

Meccanismi periferici e centrali del CPP dell'endometriosi: cosa trattare?

I tipi di dolore di cui soffre la donna con endometriosi hanno connotazioni molto varie e variabili con lo stadio della malattia (revisionata dall'American Fertility Society) e da soggetto a soggetto [20]. Due donne allo stesso stadio di malattia possono presentare sintomatologie dolorose molto differenti, dipendenti non solo dalle dimensioni delle lesioni presenti ma anche da come queste interagiscono con le fibre nervose sensitive, il sistema nervoso autonomo ed il sistema nervoso centrale della donna (midollo spinale, cervello). Il dolore nell'endometriosi può essere nocicettivo (dovuto al quadro infiammatorio cro-

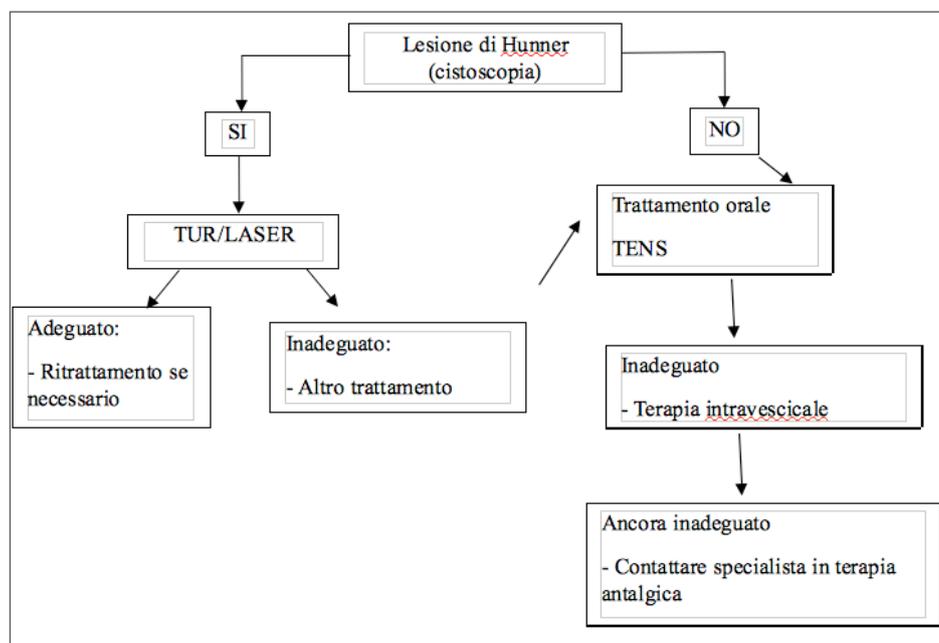


Fig 2. Trattamento della cistite interstiziale. TUR: Resezione Trans Uretrale. TENS: Stimolazione Elettrica Nervosa Transcutanea

nico periferico che la malattia dà), neuropatico (da alterazioni specifiche del sistema nervoso) o da una combinazione di questi; inoltre, fattori psicologici, lo stress fisico e lo stato ormonale sono noti per influenzare la percezione del dolore della paziente (Tabella 1) [21].

I meccanismi periferici del dolore associato all'endometriosi sono numerosi e contemplano l'interazione tra lesioni endometriose, il sistema immunitario e le fibre del sistema nervoso periferico. Numerose citochine infiammatorie, fattori di crescita e diverse chemochine, secrete dalle cellule immunitarie, possono direttamente sensibilizzare i nervi periferici ed evocare cicli di feedback complessi, che amplificano l'infiammazione locale e la generazione del dolore [21].

Inoltre, nelle lesioni endometriose si formano nuove fibre nervose per un fenomeno detto di neuroangiogenesi, grazie all'iperproduzione e all'azione di fattori di crescita come il nerve growth factor (NGF).

Contemporaneamente le lesioni endometriose tendono a denervarsi dal sistema nervoso autonomo, il sistema simpatico, come avviene anche in altre malattie infiammatorie croniche [22]: questo fatto aiuta nel mancato controllo dell'aberrante risposta infiammatoria nelle lesioni.

È interessante notare come gli estrogeni, che svolgono un ruolo chiave nella patogenesi dell'endometriosi, possano anche direttamente o indirettamente influenzare la crescita dei nervi periferici sia sensitivi che del sistema nervoso autonomo: essi possono aumentare la produzione di NGF e di altri fattori di stimolazione della neuroangiogenesi [23]. Inoltre in queste pazienti si instaura una sensibilizzazione del dolore fra diversi organi della pelvi quali l'intestino, l'apparato urinario e gli altri organi ginecologici [24]. Questo meccanismo può essere spiegato dal fatto che terminazioni sensoriali di un singolo neurone innervano due diversi tessuti. In queste pazienti la localizzazione specifica del dolore diventa difficoltosa e tutti i dolori addominali vengono accomunati in un dolore pelvico cronico di incerta origine.

Il dolore in queste pazienti tenderebbe anche a modificare anche la struttura e la funzionamento del sistema nervoso cen-

trale e conducendo alla cosiddetta "sensibilizzazione centrale", per cui la paziente diventa più sensibile agli stimoli periferici [25]. La sensibilizzazione centrale può ad un certo punto diventare indipendente da stimoli periferici con meccanismi simili a quelle alla base della generazione della memoria [26] e per questo motivo il suo sviluppo può portare alla generazione di dolore senza una vera noxa nociva periferica.

Negli ultimi anni le tecniche di neuroimaging, quali la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e tomografia ad emissione di positroni (PET), sono state utilizzate per identificare le vie attraverso le quali il dolore acuto viene elaborato, per comprendere i meccanismi attraverso i quali stimoli nocivi si amplificano in soggetti con dolore cronico [27].

Alcuni studi hanno dimostrato in caso dello stesso dolore una maggiore attivazione di particolari regioni della corteccia cerebrale, con un aumento volumetrico dei neuroni coinvolti nella sua percezione. È stato dimostrato che le donne con CPP (anche se non associato endometriosi) presentavano attivazioni di diverse volumetrie neuronali in aree specifiche del cervello [28], insula, putamen, eccetera) rispetto alle donne senza dolore. Queste donne presentavano inoltre un ridotto volume del loro grigio periacquoduttale (PAG), una regione chiave nelle vie discendenti modulatrici del dolore [29]. È plausibile di conseguenza, che le donne con endometriosi che non hanno dolore cronico presentino un buon tono discendente inibitorio che le "protegge" ancora dal dolore.

Questo potrebbe anche spiegare il motivo per cui alcune donne cominciano a provare il dolore da endometriosi più tardi nella loro vita riproduttiva, potenzialmente dopo che un altro insulto diverso (ad esempio, una grave infezione delle vie urinarie, calcoli renali o altre lesioni somatiche) ha ridotto la loro capacità di inibizione discendente.

Un ulteriore cambiamento centrale comune a condizioni di dolore cronico è un la disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene [30], il sistema endocrino coinvolto nella risposta allo stress. Mentre bassi livelli di cortisolo potrebbero anche essere dannosi in patologie infiammatorie come l'endometriosi, aggravando l'infiammazione periferica dovuta alla malattia, è

stato suggerito che la soppressione dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene potrebbe in realtà proteggere l'individuo dalle conseguenze negative dell'eccesso di attività del sistema cronico [31].

Due studi hanno indagato specificamente l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nelle donne con l'endometriosi, dimostrando livelli di cortisolo ridotti nelle donne con endometriosi rispetto ai controlli sani [32, 33].

Tali meccanismi periferici e centrali e le loro interazioni complesse sono di fondamentale importanza quando si parla di trattamento dell'endometriosi in quanto possono spiegare perché alcune terapie dirette alla periferia non riescono ad alleviare il dolore centrale in maniera soddisfacente e come anche il dolore diventi sempre più difficile da trattare. Tali meccanismi potrebbero spiegare anche la persistenza del dolore in alcune pazienti dopo un adeguato trattamento chirurgico. Le differenti componenti del dolore nella donna con endometriosi sono meglio spiegate in Tabella 1.

Il trattamento medico dell'endometriosi va dall'induzione di uno stato di menopausa indotta, con l'utilizzo di GnRH analoghi che però danno importanti effetti collaterali e non si possono usare per più di 6 mesi, a modulazioni ormonali meglio tollerate come l'utilizzo di progestinici (dienogest, noretisterone acetato e medrossiprogesterone acetato), estroprogestinici, danazolo e recentemente anche di inibitori delle aromatasi [34].

Sindrome aderenziale

Le aderenze possono essere definite come fasci di tessuto fibroso cicatriziale che uniscono superfici di tessuti e organi in sedi anomale. Esse possono essere il risultato di una pregressa chirurgia o di una precedente infezione, ma anche di irritazioni chimiche (come in caso di fuoriuscita di contenuto delle cisti dermoidi), di endometriosi o possono anche essere congenite. Nonostante in molti casi le aderenze possano rimanere clinicamente silenti, non causando alcun sintomo rilevante, un numero considerevole di esse sono associate a patologie importanti e la loro presenza può avere un forte impatto sulla salute delle pazienti. Le aderenze possono, infatti, essere causa di diminuita fertilità, di occlusione intestinale, di reinterventi difficoltosi e, non ultimo, di CPP.

In molti studi è riportata la presenza, individuata tramite laparoscopia, di aderenze in varie popolazioni di donne tra cui quelle, appunto, con CPP. L'osservazione di esse nelle pazienti

con CPP non costituisce tuttavia prova di una relazione causa - effetto tra queste due condizioni. È possibile che in alcune, o probabilmente nella maggior parte, delle pazienti con CPP, il dolore e le aderenze coesistano in maniera indipendente. Per cercare di capire il ruolo delle aderenze nell'eziologia del dolore pelvico cronico sono stati usati vari approcci tra cui: 1) confronto tra la frequenza delle aderenze nelle pazienti con dolore pelvico cronico e quella in donne di altre popolazioni; 2) valutazione delle caratteristiche delle aderenze come densità e localizzazione in donne con e senza dolore; 3) confronto tra localizzazione del dolore e localizzazione delle aderenze e 4) valutazione degli effetti dell'adesiolisi sul dolore. Per quanto riguarda il punto 1 l'evidenza di una maggiore frequenza di aderenze in pazienti con CPP rispetto a donne di altre popolazioni è risultata bassa e non conclusiva [35]. Poiché le aderenze non sono sempre associate a dolore è ragionevole ipotizzare che alcune caratteristiche specifiche delle aderenze come la localizzazione, la densità o la presenza di tessuto nervoso possano essere importanti fattori determinanti nel causare dolore [36]. Le aderenze possono essere sospettate come causa di dolore anche quando esse limitano la mobilità degli organi intraperitoneali e/o quando la loro localizzazione correla esattamente con quella del dolore. Tuttavia, il dolore può anche non essere spiegato dalle caratteristiche sopracitate. È stato studiato anche l'effetto della lisi delle aderenze sul CPP. Il trattamento delle aderenze prevede l'adesiolisi laparoscopica e l'utilizzo di mezzi di barriera che impediscano il riformarsi delle aderenze. Per quanto riguarda l'adesiolisi laparoscopica, una review recente indica una riduzione del dolore associato alle aderenze in circa il 70% delle pazienti nella fase iniziale subito dopo il trattamento. C'è però una scarsa evidenza sull'efficacia a lungo termine di tale tecnica. Altri svantaggi legati a tale procedura sono gli alti tassi di laparoscopie con esito negativo e il rischio chirurgico di perforazioni intestinali. Al momento, ci sono comunque poche evidenze a supporto di un uso routinario dell'adesiolisi laparoscopica per il trattamento del dolore pelvico cronico. Nuovi studi sono quindi necessari per indagare se i risultati dell'adesiolisi possano essere migliorati con l'introduzione nella pratica clinica di nuove tecniche diagnostiche e, in ambito chirurgico, di prevenzione della formazione di aderenze post-chirurgiche [37]. Per quanto riguarda, invece, gli agenti di barriera, in una Cochrane del 2015 gli autori non hanno trovato alcuna evidenza sull'efficacia del loro utilizzo durante chirurgia pelvica sia per il

Termine	Definizione
Allodinia	Dolore dovuto a uno stimolo che normalmente non provoca dolore.
Soglia del dolore	L'intensità minima di uno stimolo che è percepito come doloroso.
Somatizzazione centrale	Aumento della reattività dei neuroni nocicettivi del sistema nervoso centrale a stimoli al di sotto della loro soglia afferente.
Iperalgesia	Aumento della sensazione di dolore da uno stimolo che normalmente non provoca dolore.
Dolore infiammatorio	Dolore associato all'infiammazione attiva.
Dolore neuropatico	Dolore causato da una lesione o malattia del sistema nervoso somato-sensoriale. Il dolore neuropatico è una descrizione clinica e non una diagnosi che richiede una lesione dimostrabile o una malattia che soddisfa degli specifici criteri diagnostici neurologici.
Dolore nocicettivo	Dolore dovuto all'attivazione di nocicettori. Il dolore può essere diviso in viscerale e superficiale a seconda della sua posizione.
Sensibilizzazione periferica	Maggiore reattività e riduzione della soglia dei neuroni nocicettivi nella periferia alla stimolazione del loro campo ricettivo.

Tabella 1. Terminologia e tipi diversi del dolore presente nella donna con endometriosi

miglioramento del dolore che della fertilità in donne di età riproduttiva. Evidenze di bassa qualità suggeriscono che l'uso di cellulosa ossidata rigenerata (Interceed), di politetrafluoroetilene espanso (Gore-Tex) e dello ialuronato sodico con carbosimetilcellulosa (Seprafilm) può essere più efficace rispetto al non utilizzo nel ridurre l'incidenza di formazione di aderenze dopo chirurgia pelvica. Non c'è, comunque, una evidenza conclusiva sull'efficacia di questi interventi. Non sono stati riportati eventi avversi direttamente attribuibili a tali sostanze. La qualità dell'evidenza riguardo all'utilità degli agenti di barriera, varia comunque da molto bassa a moderata [38].

Diagnosi e trattamento laparoscopico nella paziente con dolore pelvico cronico

L'utilità della laparoscopia diagnostica e operativa nell'ambito del CPP è stata analizzata in una review del 1993 [39]. Proprio a causa del CPP veniva effettuato circa il 40 % delle laparoscopie, ma la mancanza di una unanime definizione di CPP poneva molti limiti all'esecuzione di uno studio sistematico e scientificamente corretto. L'autore concludeva che la laparoscopia, risultata utile in meno del 50% delle donne con CPP, non poteva essere considerata ancora la soluzione definitiva [39]. Negli anni successivi furono fatte altre analisi sull'utilità della laparoscopia nel CPP che ne confermarono l'importanza nell'ambito diagnostico. Essa offriva, inoltre, la possibilità di eseguire procedure diagnostiche particolarmente indagose come la mappatura del dolore, e terapeutiche, come l'escissione e l'ablazione dei nervi, fino a procedure più estese come l'isterectomia o l'annessiectomia. Tuttavia, benchè la sua utilità diagnostica sia indubbia, il suo ruolo nel trattamento appare ancora controverso [40]. In uno studio del 2000 viene riportata diagnosi di endometriosi in un terzo delle laparoscopie eseguite per CPP. Per ottenere, però, una diagnosi accurata, l'endometriosi richiede una conferma istologica e proprio per tale motivo la laparoscopia è l'unica procedura che permette non solo di visualizzare la lesione, ma anche di eseguirne la biopsia. Le aderenze vengono diagnosticate invece in circa un quarto delle laparoscopie. Le cisti ovariche, le ernie, la sindrome

me da congestione pelvica, le cisti peritoneali postoperatorie e le salpingiti sono altre condizioni che possono essere diagnosticate e/o trattate in alcuni casi solo mediante laparoscopia [41]. Sempre a supporto dell'alto valore diagnostico della laparoscopia sono stati pubblicati numerosi studi: con essa, infatti, è possibile identificare patologie nel 66% delle donne con CPP, rispetto ad esami clinici generici che permettono di diagnosticare patologie solo nel 38% delle donne della stessa popolazione [42]. Negli anni più recenti il valore delle tecniche chirurgiche mini-invasive si è talmente accresciuto che la laparoscopia rappresenta attualmente il gold standard per la valutazione delle donne con CPP. È, infatti, l'unico strumento che, basandosi sul principio del "see and treat", permette l'ispezione diretta degli organi pelvici e addominali, permette di effettuare biopsie, colture e permettere un intervento terapeutico nell'ambito della stessa seduta operatoria [43]. Tuttavia, i dati sulla terapia chirurgica del CPP a lungo termine, proprio per le complesse inter-relazioni fra lesione e nervi a cui esso si associa, sono a tutt'oggi ancora poco confortanti.

CONCLUSIONI

Il rapporto fra sintomo dolore ed umore è sempre bidirezionale, cioè la depressione può favorire la percezione del dolore o il dolore deprimere l'umore. Tale aspetto è da tenere sempre in considerazione quando si prende in gestione una donna con CPP. Il primo step del trattamento del CPP deve quindi sempre partire da una corretta diagnosi delle diverse componenti di CPP presenti in quella specifica paziente. Il secondo step deve essere focalizzato alla comprensione di quali meccanismi sono alterati nella specifica paziente, se solo periferici o anche centrali, per capire se possa beneficiare anche da un trattamento psicologico/psicoattivo. Il trattamento del CPP deve essere sempre multidisciplinare, può essere o medico o chirurgico o combinato e non si deve focalizzare irrimediabilmente sulla rimozione chirurgica della presunta causa di CPP, specialmente in patologie complesse come l'endometriosi che hanno un substrato di interazioni nervose periferiche e centrali molto complicate.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. second edition Seattle:IASP Press; 1994.
2. Campbell F, Collett BJ. Chronic pelvic pain. Br J Anaesth 1994;73:571-573.
3. Zondervan K, Barlow DH. Epidemiology of chronic pelvic pain. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000;14:403-414.
4. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, Lipschutz RC, Steege JF. Chronic pelvic pain: prevalence, health related quality of life and economic correlates. Obstet Gynecol 1996;87:321-327.
5. Howard FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. Obstet Gynecol Surv 1993;48(6):357-87.
6. Grandi G, Xholli A, Ferrari S, Cannoletta M, Volpe A, Cagnacci A. Intermenstrual pelvic pain, quality of life and mood. Gynecol Obstet Invest 2013;75:97-100.
7. Doan BD, Wadden NP. Relationships between depression symptoms and descriptions of chronic pain. Pain 1989;36:75-84.
8. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. Am Fam Physician 2005;71:483-490.
9. Dharmshaktu P, Tayal V, Kaira BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. J Clin Pharmacol 2012;52:6-17.
10. Chey WD, Nojkov B, Rubenstein JH, Dobhan RR, Greenson JK, Cash BD. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. Am J Gastroenterol 2010;105(4):859-65.

11. Novick J, Miner P, Krause R, Glebas K, Bliesath H, Ligozio G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(11):1877–88.
12. Chung RS, Herrick LM, Locke 3rd GR, Zinsmeister AR, Talley NJ. Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain: a population-based study. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(10):696–701.
13. Hanno P and Dmochowski R. Status of international consensus on interstitial cystitis/bladder pain syndrome/painful bladder syndrome: 2008 snapshot. *Neurourology Urodynamics* 2009;28:274–86.
14. Hauser PJ et al. Abnormalities in Expression of Structural, Barrier and Differentiation Related Proteins, and Chondroitin Sulfate in Feline and Human Interstitial Cystitis. *J Urol* 2015;194:571–7.
15. Russell AL. Glycoaminoglycan (GAG) deficiency in protective barrier is an underlying, primary cause of ulcerative colitis, Crohn's disease, interstitial cystitis and possibly Reiter's syndrome. *Medical Hypotheses* 1999;52:297–301.
16. Van Ophoven A, Rossbach G, Pajonk F and Hertle L. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. *J Urol* 2006;176:1442–6.
17. Melissa A et al. Brain white matter abnormalities in female interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A MAPP Network neuroimaging study. *J Urol*. 2015; 194: 118–126.
18. Towner RA et al. A Feasibility Study to Determine Whether Clinical Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging can Detect Increased Bladder Permeability in Patients with Interstitial Cystitis. *J Urol* 2016;195:631–8.
19. Pyo JS, Cho WJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Cell Physiol Biochem* 2016;39:1618–25.
20. Nickel JC et al. Tanezumab Reduces Pain in Women with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Patients with Neurological Associated Somatic Syndromes. *J Urol* 2016;195:942–8.
21. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005;11:595–606.
22. Staal AH, van der Zanden M, Nap AW. Diagnostic delay of endometriosis in the Netherlands. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81(4):321–4.
23. McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:1–10.
24. Pongratz G, Straub RH. Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:117–26.
25. Morotti M, Vincent K, Brawn J, Zondervan KT, Becker CM. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Hum Reprod Update* 2014;20:717–36.
26. Malykhina AP. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. *Neuroscience* 2007;149:660–72.
27. Ren K, Dubner R. Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. *Mol Neurobiol* 2007;35:224–39.
28. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007;55:377–91.
29. As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain* 2012;153:1006–14.
30. Eippert F, Tracey I. Pain and the PAG: learning from painful mistakes. *Nat Neurosci* 2014;17:1438–9.
31. Frodl T, O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol Dis* 2013;52:24–37.
32. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:1010–6.
33. Petrelluzzi KF, Garcia MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress* 2008;11:390–7.
34. Quiñones M, Urrutia R, Torres-Reverón A, Vincent K, Flores I. Anxiety, coping skills and hypothalamus–pituitary–adrenal (HPA) axis in patients with endometriosis. *J Reprod Biol Health* 2015;3:2.
35. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400–12.
36. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759–65.
37. Kligman I, Drachenberg C, Papadimitriou J, Katz E. Immunohistochemical demonstration of nerve fibers in pelvic adhesions. *Obstet Gynecol* 1993;82:566–8.
38. van den Beukel BA, de Ree R, van Leuven S, Bakkum EA, Strik C, van Goor H, Ten Broek RP. Surgical treatment of adhesion-related chronic abdominal and pelvic pain after gynaecological and general surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017 Mar 2:1–13. doi: 10.1093/humupd/dmx004.
39. Ahmad G, O'Flynn H, Hindocha A, Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Apr 30;(4):CD000475. doi: 10.1002/14651858.CD000475.pub3.
40. Howard FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv*. 1993 Jun;48(6):357–87.

41. Lamvu G, Tu F, As-Sanie S, Zolnoun D, Steege JF. The role of laparoscopy in the diagnosis and treatment of conditions associated with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:619-30.
42. Howard FM. The role of laparoscopy as a diagnostic tool in chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:467-94.
43. Hebbar S, Chawla C. Role of laparoscopy in evaluation of chronic pelvic pain *J Minim Access Surg* 2005;1:116-120.
44. Bhatia P, Gupta P, Mor D. Role of diagnostic laparoscopy in chronic pelvic pain *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2016;5:1152-1157.

La preservazione della fertilità nella paziente oncologica

Giovanna Sighinolfi

CENTRO DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA,
CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} La preservazione della fertilità prima di un trattamento oncologico è cruciale per l'effetto gonadotossico di molte terapie. Il problema che spesso si pone è, però, la necessità di non poter posticipare le cure. La tecnica maggiormente utilizzata è il congelamento di ovociti. Normalmente la stimolazione ovarica inizia all'inizio della fase follicolare e questo fa sì che, a seconda della fase del ciclo mestruale in cui la donna si presenta, possano passare fino a 6 settimane prima di aver concluso la stimolazione. Recenti acquisizioni sulla fisiologia delle ondate follicolari hanno portato alla formulazione di nuovi protocolli di stimolazione ovarica che permettono di ridurre i tempi prima delle cure oncologiche.

{ENG} Fertility preservation before cancer treatment is crucial due to the cytotoxic effect of cancer therapy. However the physician must balance the need of fertility preservation with the risk of delaying cancer therapy. Controlled ovarian stimulation for oocyte cryopreservation is the most preferred method for fertility preservation. Conventionally, ovarian stimulation is initiated at the beginning of follicular phase; this methodology may require 2-6 weeks depending on the women's menstrual cycle phase at time of preservation. Recent knowledge on follicular waves lead to new protocols to facilitate the start of ovarian stimulation.

INTRODUZIONE

Il tema della preservazione della fertilità nella paziente oncologica prima del trattamento per la patologia tumorale è emerso nell'ultima decade come un problema di rilevanza emergente e fa parte dell'approccio globale e multidisciplinare alla paziente. In un questionario dato a giovani donne sopravvissute al cancro, il 77,6% di queste ha dichiarato che l'aver avuto la possibilità di preservare la fertilità prima del trattamento oncologico è stato molto importante per affrontare la patologia stessa [1].

Negli USA si stima che circa il 6% delle pazienti che riceve una diagnosi di tumore invasivo ha meno di 45 anni [2]. L'alta incidenza di tumori in donne in età riproduttiva porta di conseguenza alla necessità di un bisogno crescente di tecniche di preservazione della fertilità e questo ovviamente è tanto più vero in questo momento storico in cui si posticipa sempre più l'età di ricerca della gravidanza. Nel contempo aumenta il numero delle pazienti sopravvissute a un tumore grazie a diagnosi precoci e a trattamenti più efficaci tanto che più dell'80% delle pazienti di età inferiore a 45 anni sopravvive dopo il tumore [3].

I trattamenti per le patologie tumorali sono molto spesso citotossici e hanno come conseguenza una più o meno marcata deplezione della riserva ovarica con conseguente infertilità o menopausa precoce. Tutti i farmaci chemioterapici sono in grado di bloccare i follicoli in crescita e questo è il motivo per cui le pazienti che fanno chemioterapia hanno quasi sempre un'amenorrea transitoria durante il periodo delle cure. Se il pool di follicoli primordiali non è stato danneggiato in maniera irreversibile, dopo circa 3-6 mesi dalla fine del trattamento,

con lo sviluppo di nuovi follicoli, la funzione ovarica e con essa le mestruazioni ritornano [4]. Fra i chemioterapici, gli agenti alchilanti sono quelli maggiormente gonadotossici. Anche la radioterapia sulla pelvi è altamente lesiva sulla gonade e causa un severo danno sul numero degli ovociti, che si traduce per molte donne in una insufficienza ovarica precoce [5]. Tuttavia il danno ovarico post trattamento dipende dalla riserva ovarica e dall'età della paziente: quanto più la paziente è giovane e la riserva ovarica è alta, tanto minore sarà il rischio di insufficienza ovarica dopo le cure [6].

Nelle pazienti a rischio di severa riduzione della riserva ovarica post terapia o, ancor peggio, di insufficienza ovarica precoce, è utile l'applicazione di tecniche di preservazione della fertilità, quali la criopreservazione di ovociti o embrioni (nei Paesi in cui la Legge lo consente), la criopreservazione di tessuto ovarico e la soppressione ovarica con l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) [7]. Il congelamento di ovociti o embrioni è a tutt'oggi l'unica tecnica di preservazione della fertilità riconosciuta come efficace dall'American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Tutti gli altri metodi sono ancora considerati sperimentali [8].

La stimolazione ovarica controllata (COS) con gonadotropine, che precede il congelamento di ovociti, si utilizza per raggiungere livelli sovralfisiologici di ormoni durante la fase di reclutamento follicolare al fine di superare il processo di selezione di un unico follicolo dominante e permettere il reclutamento di una coorte maggiore di follicoli. La somministrazione di gonadotropine (normalmente FSH) permette di mantenere i livelli di FSH al di sopra del valore soglia dell'FSH permettendo lo sviluppo di multipli follicoli [9]. Le gonadotropine sono di solito

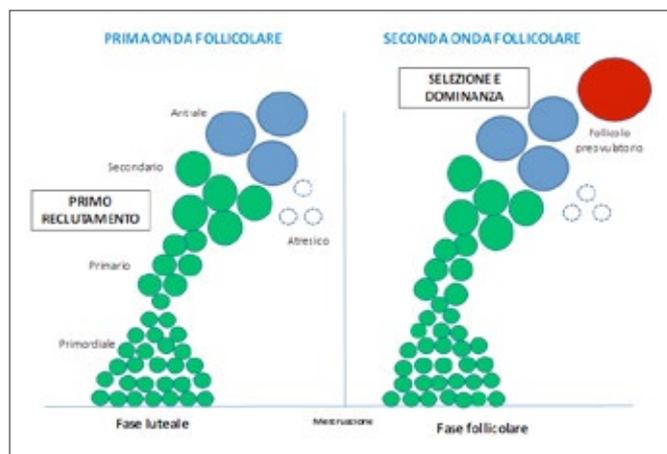


Fig. 1 - Il meccanismo delle onde follicolari che organizzano la selezione del follicolo per l'ovulazione

somministrate a partire dall'inizio della fase follicolare (secondo o terzo giorno del ciclo mestruale) per circa 10-12 giorni. Nuove conoscenze sulla funzione ovarica e, in particolare, la teoria di uno sviluppo ciclico dei follicoli durante il ciclo mestruale ha portato allo sviluppo di nuovi protocolli di stimolazione e, in particolare, al concepimento di protocolli che possono essere iniziati in un giorno qualsiasi del ciclo mestruale (protocolli random-start). Questi nuovi approcci sono utilissimi nelle pazienti oncologiche che possono presentarsi all'attenzione del medico in un giorno qualunque del ciclo mestruale e che hanno spesso pochi giorni a disposizione prima di iniziare le cure antitumorali. Se per queste pazienti si utilizzasse un protocollo di stimolazione standard con partenza all'inizio della mestruazione ci sarebbe un significativo ritardo nell'inizio delle cure oppure la preservazione della fertilità non sarebbe praticabile per lo scarso tempo a disposizione.

LA FUNZIONE OVARICA DURANTE IL CICLO MESTRUALE

Nell'ovaio della donna ci sono due tipi di follicoli: preantrali (primordiali, primari, secondari, terziari) e antrali.

Lo sviluppo dei follicoli preantrali è gonadotropino-indipendente ed è probabilmente controllato da un meccanismo di tipo atocrino/paracrino, mentre quello dei follicoli antrali è gonadotropino-dipendente. La crescita follicolare (dallo stadio di primordiali a preantrali) è continuo, ma meno dell'1% dei follicoli primordiali presenti alla nascita nell'ovaio verrà ovulato; la maggior parte, infatti va incontro ad atresia.

I follicoli antrali sono presenti durante tutto il ciclo mestruale. Studi istologici, endocrinologici ed ecografici hanno dimostrato che durante il ciclo mestruale vengono reclutate diverse coorti o "onde" di follicoli [11].

Un'"onda" è una coorte di follicoli in crescita più o meno del medesimo diametro. Si pensa che durante il ciclo mestruale siano presenti due onde follicolari (figura 1): la prima durante la fase luteale e la seconda durante la fase follicolare. Le donne con ciclo mestruale più lungo possono avere addirittura tre onde follicolari [12].

Il follicolo dominante che si sviluppa nell'onda finale ovulerà, mentre le onde precedenti sono anovulatorie. Le onde follicolari sono ovviamente presenti anche nelle donne che si sotto-

pongono a stimolazione ovarica [13].

Un'onda follicolare può essere reclutata in qualunque momento da una certa concentrazione di FSH sopra il valore soglia per un adeguato periodo di tempo. La durata di questa presenza dei valori dell'FSH al di sopra della soglia è fondamentale nel determinare il numero di follicoli reclutati dalla coorte. Questo processo è noto come "finestra dell'FSH": se l'FSH rimane al di sopra del valore soglia per poco tempo viene normalmente reclutato un solo follicolo. Se invece la finestra dell'FSH sopra tale valore è più lunga, si ha una crescita follicolare multipla, come accade durante la stimolazione ovarica. Una finestra dell'FSH particolarmente lunga permette la crescita di multipli follicoli attraverso ondate follicolari consecutive [9].

PROTOCOLLI DI STIMOLAZIONE OVARICA CON INIZIO RANDOM O IN FASE LUTEALE

Come detto precedentemente, la stimolazione ovarica convenzionale inizia in fase follicolare precoce con la somministrazione di gonadotropine per circa 9-14 giorni e di un agonista o antagonista del GnRH per inibire l'ovulazione spontanea. La scelta di un protocollo terapeutico piuttosto che un altro è dettata dalla preferenza del singolo professionista oltre che dall'urgenza di iniziare il trattamento oncologico, tenendo conto che i protocolli che prevedono gli agonisti del GnRH comportano la somministrazione di gonadotropine per un tempo maggiore. L'utilizzo degli antagonisti del GnRH ha significativamente ridotto l'intervallo fra il momento in cui la paziente si presenta al clinico e l'inizio della terapia antitumorale a causa della minore soppressione che si ha con gli antagonisti [14].

La teoria della presenza di multiple ondate follicolari e di conseguenza la possibilità di poter iniziare la stimolazione in qualunque momento del ciclo è molto allettante nel setting oncologico dove il tempo a disposizione è spesso scarsissimo. Infatti se la paziente oncologica si presenta in fase luteale, la stimolazione con gonadotropine può essere iniziata in qualunque momento una volta accertata l'ovulazione, senza attendere l'inizio della mestruazione successiva. Come in una stimolazione convenzionale, si somministrerà poi un antagonista del GnRH per prevenire il picco di LH fino alla somministrazione dell'hCG o di un agonista del GnRH per la maturazione finale degli ovociti (Figura 2).

Ad oggi sono stati pubblicati relativamente pochi studi sull'efficacia di questi nuovi protocolli, ma i risultati preliminari sembrano molto incoraggianti. Infatti il numero di ovociti maturi recuperati e la percentuale di fecondazione di questi ovociti sono assolutamente sovrapponibili quando la stimolazione viene iniziata in fase follicolare precoce o random [15]. Inoltre i protocolli di stimolazione con inizio random sono simili a quelli convenzionali per giorni di terapia e unità di gonadotropine utilizzate. Oktay ha descritto tre casi di stimolazione ovarica con inizio random (rispettivamente in giornata 11, 14 o 17 del ciclo) in donne con neoplasia mammaria o linfoma di Hodgkin conclusi con successo, con il congelamento di un buon numero di ovociti (da 9 a 31). Anche l'ovaio con il corpo luteo ha mostrato un numero di follicoli dominanti assolutamente sovrapponibile a quello dell'ovaio controlaterale e il progesterone da esso prodotto non ha compromesso la crescita follicolare [16].

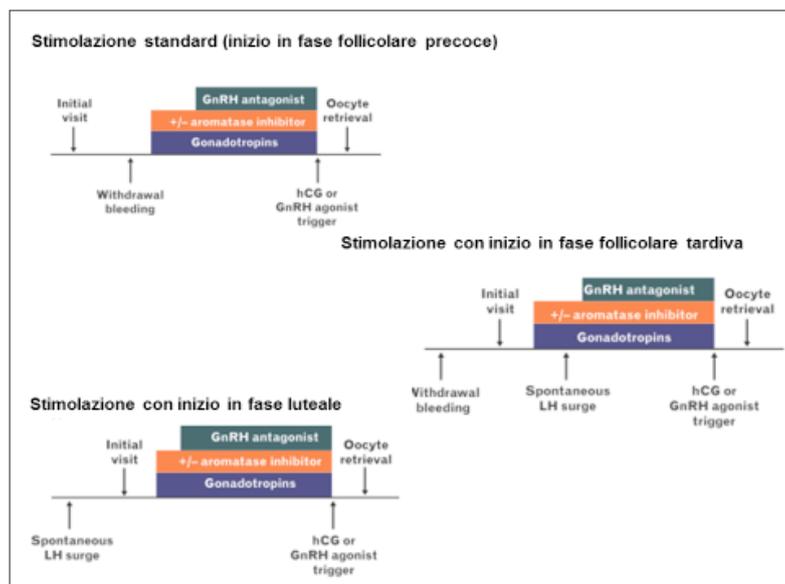


Fig. 2 - Schemi di stimolazione. Oltre che nella fase follicolare precoce, si può procedere anche nella fase follicolare tardiva o addirittura in quella luteale. Queste ultime due possibilità permettono di non perdere tempo in specie se eventuali terapie oncologiche devono essere fatte entro pochi giorni o settimane.

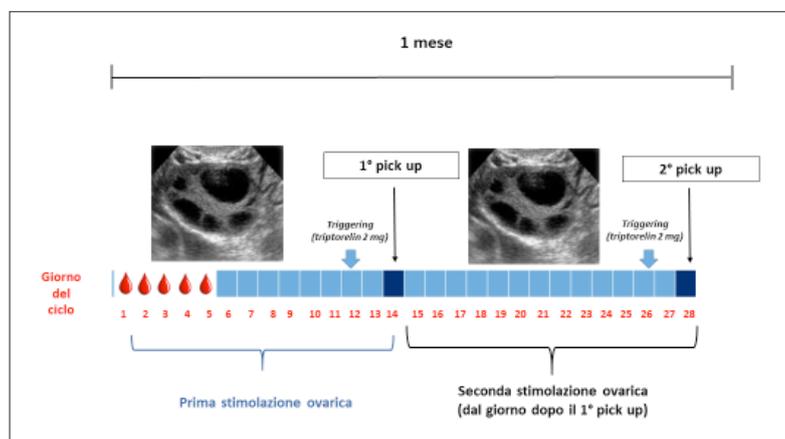


Fig. 3 - Schema della doppia stimolazione ovarica nel corso dello stesso ciclo.

PROTOCOLLI CON DOPPIA STIMOLAZIONE

La presenza di multiple onde follicolari consecutive ha portato all'ideazione di protocolli che prevedono due o più stimolazioni successive al fine di aumentare il numero di ovociti recuperati e da congelare.

La doppia stimolazione consiste nel fare 2 stimolazioni successive, prevedendo un prelievo ovocitario al termine di ciascuna. Così facendo, in meno di un mese, la paziente può disporre di un numero di ovociti circa doppio rispetto a quello che avrebbe avuto con una stimolazione tradizionale (Figura 3)

Come detto in precedenza, molti studi hanno dimostrato la presenza di follicoli antrali durante la fase luteale, permettendo quindi di poter iniziare in questa fase la stimolazione ovarica [11, 12]. La possibilità di offrire alle pazienti due stimolazioni successive, al fine di disporre al termine di tutto di un maggior numero di ovociti da criopreservare è utile soprattutto per le poor responder, le pazienti cioè con bassa riserva ovarica che rispondono con un basso numero di follicoli alla terapia di stimolazione. Negli studi condotti fino ad ora la prima stimolazione inizia all'inizio della fase follicolare mentre la seconda inizia il giorno dopo il primo prelievo di ovociti. Gli studi che hanno valutato l'efficacia del metodo hanno riscontrato dei buoni risultati in termini di numero di ovociti recuperati. Gli embrioni derivati tanto da ovociti recuperati nella prima quanto nella seconda stimolazione hanno dato analoghe possibilità

di impianto e di gravidanza [17, 18, 19].

Anche presso il nostro Centro di PMA abbiamo testato su due pazienti oncologiche una doppia stimolazione ovarica. La nostra novità è stata quella di iniziare la prima stimolazione in un momento random del ciclo senza attendere la mestruazione (quella che abbiamo chiamato Double-Random-ovulation induction) e abbiamo potuto constatarne l'efficacia in termini di maggior numero di per unità di tempo se paragonata a una stimolazione tradizionale.

LA STIMOLAZIONE OVARICA NELLE PAZIENTI CON TUMORI ESTROGENO-SENSIBILI

Durante la stimolazione ovarica c'è il rischio potenziale che i livelli sovralfisiologici di estradiolo causino la crescita di tumori estrogeno-sensibili come quelli endometriale e della mammella [20]. Per queste pazienti sono stati ideati protocolli ad hoc che prevedono l'utilizzo di inibitori delle aromatasi che diminuiscono l'azione degli estrogeni su tessuti selezionati competendo per i recettori degli estrogeni senza compromettere il numero o la qualità degli ovociti recuperati [21, 22].

Il follow up delle pazienti con tumori estrogeno-sensibili che hanno utilizzato inibitori delle aromatasi insieme alle gonadotropine per la stimolazione ovarica per la preservazione della fertilità ha dimostrato che non c'è un aumentato rischio di recidiva della patologia di base [23].

TIMING DELLA STIMOLAZIONE OVARICA

Tutte le donne in età riproduttiva che devono sottoporsi a cure oncologiche e che vogliono preservare la loro fertilità devono essere informate sulle diverse opzioni terapeutiche e devono immediatamente essere indirizzate a un centro di riferimento. Questo invio precoce, insieme all'idea di nuovi protocolli di stimolazione che possono essere iniziati in qualunque giorno del ciclo mestruale, consente a moltissime pazienti di poter preservare la propria fertilità senza ritardare le terapie antitumorali. Questo è utile soprattutto per le pazienti con malattie ematologiche (linfomi e leucemie), in cui le cure devono essere iniziate immediatamente. In altri tipi di patologie oncologiche in cui la chirurgia è il primo step terapeutico (ad esempio il tumore della mammella) la paziente ha 4-6 settimane di tempo prima di iniziare la chemioterapia adiuvante. In questi casi la stimolazione ovarica può essere fatta immediatamente dopo la chirurgia. Se il numero di ovociti recuperati non fosse idoneo, subito dopo il primo pick up, si può procedere con una seconda stimolazione per poter crioconservare il maggior numero di ovociti possibile. Molte pazienti oncologiche stanno assumendo un estroprogestinico al momento della diagnosi. In queste pazienti è possibile iniziare la stimolazione subito dopo la sospensione dell'estroprogestinico.

CONCLUSIONI

Nuovi protocolli di stimolazione ovarica hanno portato a una significativa riduzione del tempo necessario per poter congelare un adeguato numero di ovociti ai fini di preservare la fertilità di una paziente oncologica, senza compromettere la quantità o la qualità del materiale prelevato. Gli embrioni derivati da ovociti prelevati in cicli di stimolazione iniziati in un giorno random del ciclo o da doppie stimolazioni hanno mostrato chances di impianto identiche a quelli derivati da stimolazioni standard. La doppia stimolazione è in assoluto la tecnica che permette la raccolta del maggior numero di ovociti nella minore unità di tempo (< 30 giorni). Nelle pazienti oncologiche la doppia stimolazione può essere iniziata in un giorno random del ciclo, configurando la cosiddetta "double random ovarian stimulation". Ulteriori studi sono necessari per chiarire ancor più le dinamiche follicolari al fine di implementare le possibilità di stimolazione ovarica nelle pazienti che hanno l'urgenza di iniziare cure oncologiche che ne possono compromettere la fertilità.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Treves R, Grynberg M, Parco SI, Finet A, Poulain M, Fanchin R. Female fertility preservation in cancer patients: an instrumental tool for envisioning a post-disease life. *Future Oncol* 2014; 10(6):969-74.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Table 2.7 All Cancer Sites (Invasive) SEER Incidence and U.S. Death Rates, Age-Adjusted and Age-Specific Rates, by Race and Sex, 2007-2011. National Cancer Institutes, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch (2014).
3. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Table 2.8 All Cancer Sites (Invasive) 5-Year Relative and Period Survival by Race, Sex, Diagnosis Year and Age, 2002-2012. National Cancer Institutes, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch (2014).
4. Moffat R, Guth U. Preserving fertility in patients undergoing treatment for breast cancer: current perspectives. *Breast Cancer* 2014; 6:93-101.
5. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, Mc Culloch CE, AiWZ, et al. Acute ovarian failure under estimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer* 2012; 118:1933-9.
6. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7:535-43.
7. Anderson RA, Wallace WH. Fertility preservation in girls and young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:409-19.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013; 99(1):37-43.
9. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev.* 2006; Apr; 27(2):170-207.
10. Cakmak H, Rosen MP. Ovarian stimulation in cancer patients. *Fertil Steril.* 2013; 99:1476-84.
11. Baerwald A, Adams G, Pierson R. Characteristics of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol Reprod* 2003a; 69:1023-1031.
12. Baerwald A, Adams G, Pierson R. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril* 2003b; 80:116-122.
13. Bentov Y, Esfandiari N, Gokturk A, Burstein E, Fainaru O, Casper RF. An ongoing pregnancy from two waves of follicles developing during a long follicular phase of the same cycle. *Fertil Steril* 2010; 94:350 e8-11.
14. McLaren JF, Bates GW. Fertility preservation in women of reproductive age with cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:455-462.
15. Cakmak H, Rosen MP. Random-start ovarian stimulation in patients with cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015 Jun;27(3):215-21.

16. Sönmezer M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):2125.e9-11.
17. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Shoham Z. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online* 2014 Dec;29(6):684-91.
18. Moffat R, Pirtea P, Gayet V, Wolf JP, Chapron C, de Ziegler D. Dual ovarian stimulation is a new viable option for enhancing the oocyte yield when the time for assisted reproductive technology is limited. *Reprod Biomed Online*. 2014 Dec;29(6):659-61.
19. Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Colamaria S, Alviggi C, Trabucco E, Venturella R, Vajta G, Rienzi L. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril*. 2016 Jun;105(6):1488-1495.
20. Reddy J, Oktay K. Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril* 2012; 98:1363 –1369.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet* 1992; 339:71 – 85.
22. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2013; 100:1673 – 1680.
23. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26:2630 –2635.

Nuove strategie contraccettive: il dolore pelvico e il contraccettivo in regime esteso

Lorenzo Sabbioni, Antonella Verrone, Benedetta Capone, Gianmarco D'Antona,
Matteo Giorgi, Stefano Luìsi
OSTETRICIA E GINECOLOGIA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA MOLECOLARE E DELLO SVILUPPO,
UNIVERSITÀ DI SIENA, SIENA

ABSTRACT

{ITA} Il dolore pelvico può insorgere per varie cause ma quello innescato dalla mestruazione, la dismenorrea, è quello che più frequentemente è causa di periodico e reiterato stato di malessere nella donna. Nella pratica comune si usa il contraccettivo ormonale per arginare, mitigare o eliminare il dolore della dismenorrea ma con le nuove formulazioni a regime esteso si sono aperti scenari di miglior gestione della dismenorrea e non solo.

{ENG} Pelvic pain may start and may be caused by various causal factors but the classic pelvic pain for women is the one due to the occurrence of the menstrual bleeding, triggering dysmenorrhea. In the clinical practice hormonal contraceptive preparations are the medical treatments mostly used to reduce or eliminate dysmenorrhea but with the new contraceptive preparations that delay menstrual bleeding, thanks to the extended regimen, there are better chances to control dysmenorrhea and not only that one.

INTRODUZIONE

Nel panorama delle opzioni terapeutiche nei confronti del dolore pelvico molte sono le strategie emerse recentemente. Le recenti acquisizioni in termini di terapia medica permettono un management mirato alle necessità della singola paziente ed un approccio più conservativo rispetto a schemi terapeutici o chirurgici di più lungo corso.

Una particolare attenzione va rivolta ai regimi terapeutici in regime esteso, dove un contraccettivo viene utilizzato non più nello schema classico mensile, sostituendosi al fisiologico ciclo ovarico, ma continuato per periodi più lunghi al fine di massimizzarne i benefici.

IL DOLORE PELVICO

Il dolore pelvico è definito come uno stato estremamente variabile, in continua e naturale evoluzione, nel quale fattori ambientali e personali hanno risultati e combinazioni non prevedibili. Il dolore viene perciò a figurarsi come una percezione complessa con caratteristiche cognitive e affettive considerevoli. Che uno stimolo venga percepito come doloroso oppure no dipende dunque dalla sua natura, dalla situazione nella quale è percepito e dalla memoria che se ne ha. Come risultato di tutto ciò, la International Association for the Study of Pain definisce il dolore come una esperienza sensitiva ed emozionale spiacevole, associata con un danno tissutale reale o potenziale, oppure descritto in tali termini (1).

Parlando di localizzazione, il dolore pelvico nella maggior parte dei casi si irradia a livello sottombelicale ed eventualmente raggiunge la regione lombare.

La suddivisione classica vede la distinzione tra dolore acuto e cronico e tra dolore ciclico e non ciclico. Il dolore pelvico ciclico è caratteristico di alcune condizioni quali: sindrome premenstruale,

le, dolore intermestruale, dismenorrea ed endometriosi. Il dolore pelvico non ciclico, invece, si presenta frequentemente in caso di cisti o masse ovariche, aderenze pelviche, dispareunia, tumefazioni maligne. Nel percorso diagnostico del dolore pelvico bisogna in primis escludere la presenza di una gravidanza in corso.

LA DISMENORREA

La dismenorrea, definita come dolore pelvico durante il flusso mestruale in età riproduttiva, è caratterizzata da crampi addominali ricorrenti che accompagnano generalmente i giorni di flusso. Il dolore pelvico può interessare fino al 90% di tutte le donne in età riproduttiva; sebbene nella maggior parte delle donne il dolore sia di lieve intensità, in alcune assume intensità da moderata a grave. Si suppone che la causa del dolore pelvico sia legata ad un'eccessiva produzione di prostaglandine durante la mestruazione, con conseguente aumento dell'attività contrattile uterina che causa ipossia e conseguentemente dolore (2).

Il termine dismenorrea proviene dal greco e significa "flusso mensile difficoltoso" e viene distinta in primaria e secondaria.

La dismenorrea primaria è un dolore mestruale non associato a patologie identificabili a carico dell'apparato genitale femminile. Porta frequentemente con sé sintomi sistemici quali nausea e vomito, cefalea, diarrea ed astenia. È caratterizzata dalla presenza di dolore di intensità variabile localizzato ai quadranti addominali inferiori, nel 60% dei casi anche in sede lombosacrale, che raggiunge l'apice alla comparsa del flusso mestruale, il primo giorno della mestruazione.

La patogenesi della dismenorrea primaria risulta legata a molteplici fattori, con aumento delle molecole infiammatorie e conseguentemente della contrattilità uterina. La stessa contrattilità causa ischemia ed aumentata sensibilità delle fibre

nervose alle prostaglandine, in particolare $PGF2\alpha$, i cui livelli nel sangue mestruale sono risultati maggiori nelle donne con dismenorrea rispetto ai controlli sani. L'infiammazione e l'aumentata produzione di citochine portano quindi ad un aumento della percezione dolorosa in queste pazienti.

Il dolore crampiforme alla base della dismenorrea è causato da contrazioni miometriali molto ravvicinate tra loro e di notevole ampiezza. Tali contrazioni sono indotte dalla secrezione di $PGE2$ e $PGF2\alpha$ miometriali che si liberano durante la mestruazione e che causano una riduzione del flusso ematico a livello miometriale. La conseguente vasocostrizione uterina causa ipossia tissutale e dunque dolore (3) (Figura 1). Interessante è notare come l'incidenza della dismenorrea vari a seconda dell'età. In pazienti adolescenti l'incidenza della dismenorrea primaria è di gran lunga superiore, con circa il 40% delle teenager che riferiscono la presenza di crampi addominali durante il ciclo mestruale. In donne tra i 25 e i 35 anni invece l'incidenza di dismenorrea secondaria risulta nettamente maggiore.

Fattori che possono modificare l'incidenza della dismenorrea primaria sono una riduzione dello stress percepito, una dieta più bilanciata e una regolare attività fisica. Al contrario, il tabagismo e il consumo non moderato di alcool aumentano il dolore mestruale.

Storicamente un ruolo molto importante è stato rivestito dai farmaci antiinfiammatori non steroidei, che assieme ai prodotti contenenti DHA e antiossidanti mirano all'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Un supplemento dietetico di Vitamina B6 e di Magnesio agisce invece con una azione miorelaxante. Diversa è l'azione degli estrogeni, che mirano alla soppressione dell'ovulazione, riducono lo spessore endometriale e conseguentemente la quantità di flusso mestruale. Agiscono inoltre sulla percezione dolorosa limitando la produzione di prostaglandine.

I trattamenti chirurgici della dismenorrea primaria sono chiamati in causa quando alternative mediche non hanno portato a risultati soddisfacenti. Essi comprendono interventi ad alta invasività quali: neurectomia presacrale, deafferentazioni dei legamenti uterosacrali, denervazione paracervicale ed alcolizzazione del plesso pelvico. Questi interventi vanno effettuati in

centri di chirurgia di alta specializzazione e nei casi di dismenorrea severa, con importanti interferenze con la qualità di vita della paziente.

Molte donne percepiscono l'assenza di mestruazioni come una condizione patologica (4) e la concezione tradizionale che il sanguinamento mensile sia necessario permane tuttora con forza. Un sondaggio telefonico condotto nel 2002 per la Association of Reproductive Health Professionals su 491 donne di età compresa tra 18 e 49 anni ha riportato che il 31% delle intervistate considerava la mestruazione come un indicatore di non gravidanza, il 24% come un indice di fertilità e il 25% come un indice di salute. Ma data la possibilità di rimanere sane, il 44% di esse avrebbe preferito non avere mai il ciclo e la percentuale saliva al 59% per donne di età 40-49 anni. Solo il 29% delle donne desiderava una mestruazione mensile. Come bias lo studio includeva però donne con e senza sintomi mestruali e premenstruali. Le convinzioni delle donne circa la mestruazione sono influenzate da fattori culturali e quindi differiscono profondamente tra gruppi etnico-sociali. I disordini correlati al ciclo mestruale sono la principale causa di assenteismo da scuola e di impossibilità a partecipare alle attività sportive tra le ragazze giovani (5).

Nello studio condotto da Ferrero nel 2006 è stato evidenziato come più del 50% delle donne intervistate senza sintomi legati alla mestruazione desidererebbero una riduzione nella frequenza delle mestruazioni e che metà di queste vorrebbero andare in amenorrea (4). Nello stesso studio è stato mostrato che gli aspetti maggiormente toccati nel corso del flusso mestruale sono la vita lavorativa (28%), le attività sportive (48%) e la vita sessuale (76%).

Una conferma del fatto che molte donne desidererebbero ridurre la frequenza del ciclo mestruale è emersa nel 2012 da un sondaggio multicentrico condotto su 4039 donne (6). Solo il 40% del totale delle donne intervistate desiderava continuare ad avere un flusso mestruale mensile. Il 60% di loro avrebbe voluto modificare la frequenza del sanguinamento riducendola a uno ogni 2-3 mesi o anche meno, assumendo continuativamente un contraccettivo orale. Un terzo delle donne avrebbe preferito che il sanguinamento si verificasse ogni 2-3 mesi;



Fig. 1 - Meccanismi patogenetici coinvolti nella genesi della dismenorrea primaria (PGs: prostaglandine).

questa percentuale era simile in tutti i Paesi, ma nel Regno Unito il numero di donne che avrebbe preferito un sanguinamento ogni 2-3 mesi era significativamente superiore rispetto a Francia, Germania e Canada. Nel complesso, il 15% delle donne ha risposto che avrebbe preferito eliminare completamente il sanguinamento mestruale, ma questo dato variava dal 4% delle donne italiane al 19% delle donne di Regno Unito e Germania. In ogni caso, la regolarità del sanguinamento risulta essere un aspetto importante per le donne. Quasi la metà delle intervistate (il 44%) ha concordato o fortemente concordato con l'affermazione "desidero un ritmo regolare del sanguinamento mestruale; il sanguinamento potrebbe verificarsi ogni mese oppure ogni due, tre o quattro mesi, ma è importante che avvenga a intervalli regolari". Le donne più giovani preferivano maggiormente un sanguinamento ogni 2-3 mesi, mentre il 19% delle donne meno giovani dichiarava che avrebbe voluto eliminare completamente il sanguinamento. Le donne giovani preferiscono un sanguinamento mensile a conferma dell'assenza di una gravidanza in corso.

Parlando nello specifico delle pazienti italiane, la frequenza maggiormente desiderata (60% dei casi) rimane comunque inferiore ad una volta al mese. Questo dato si mantiene costante in particolare nella fascia 26-35 anni e al di sopra dei 36 anni (5). Nelle pazienti più giovani, al di sotto dei 25 anni, la frequenza di coloro che desidera avere il ciclo mestruale mensilmente rimane comunque al di sotto del 50%. In conclusione, anche se il dato varia a seconda dell'età, pure in Italia un maggior lasso di tempo tra un ciclo e l'altro sarebbe desiderabile.

Per quel che riguarda l'intervallo di assunzione della pillola di 7 giorni ad ogni ciclo, la famosa "pausa", essa rappresenta più un retaggio storico che altro, non avendo una vera e propria giustificazione medica. La dismenorrea risulta infatti meglio controllata se il contraccettivo orale è somministrato in continuo (7).

Molti dei contraccettivi ormonali con schema classico 21/7 sono disegnati per mimare un fisiologico ciclo mestruale di 28 giorni, ma senza alcuna evidenza medica. Nei regimi 21/7 dolore addominale, crampi, cefalea e dolorabilità al seno sono

significativamente più frequenti durante l'intervallo libero da ormoni rispetto alle 3 settimane di pillole attive (8). I primi regimi contraccettivi orali di 28 giorni prevedevano 21 giorni di assunzione seguiti da 7 giorni liberi da ormoni, nella convinzione che le donne avrebbero ritenuto la pillola più accettabile se avesse permesso loro di mantenere la fisiologica mestruazione mensile. L'inclusione di un intervallo libero da ormoni non è dettata da una necessità medica e, come già dimostrato in precedenza, molte donne preferirebbero non avere un ciclo mestruale mensile. I regimi contraccettivi orali prolungati e tradizionali sono simili per quel che riguarda l'efficacia contraccettiva intesa come indice di Pearl. Ma l'eliminazione dell'intervallo di 7 giorni libero da ormoni dei tradizionali regimi 21/7 o la sua sostituzione con 7 giorni di estrogeno a bassa dose può aiutare a stabilizzare i livelli ormonali e ridurre i sintomi da sospensione, in particolare la dismenorrea (8).

Le motivazioni che sottostanno ad un regime contraccettivo esteso includono: una aumentata soppressione ovarica, la riduzione dei sanguinamenti uterini anomali, una riduzione dei sintomi da sospensione e, infine, una aumentata compliance. Possiamo quindi modificare l'intervallo libero da ormoni in vari modi: o accorciando l'intervallo da 7 giorni di sospensione a 4 o 5 giorni, oppure estendendo il numero di pillole attive (9). Un'ulteriore alternativa è rappresentata dall'aggiunta di estrogeni durante la tipica pausa di sette giorni (10).

Nel Maggio 2006 la FDA ha approvato un nuovo regime contraccettivo ormonale che comprende 84 giorni con 30 mcg di Etinilestradiolo associati a 150 mcg di Levonorgestrel seguiti poi da 7 giorni con 10 mcg di Etinilestradiolo. Il seguente regime porta ad un totale di 4 mestruazioni annuali, invece della fisiologica frequenza mensile.

In uno studio condotto due anni dopo l'approvazione da parte della FDA è stato mostrato come sia presente una maggiore soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio durante il tradizionale intervallo di 7 giorni senza ormoni. Rispetto ai regimi che prevedono un intervallo di 7 giorni senza ormoni (84/7 e 21/7), il regime 84/7 EE ha determinato una riduzione significativa delle concentrazioni di FSH ($P < 0,05$) durante i

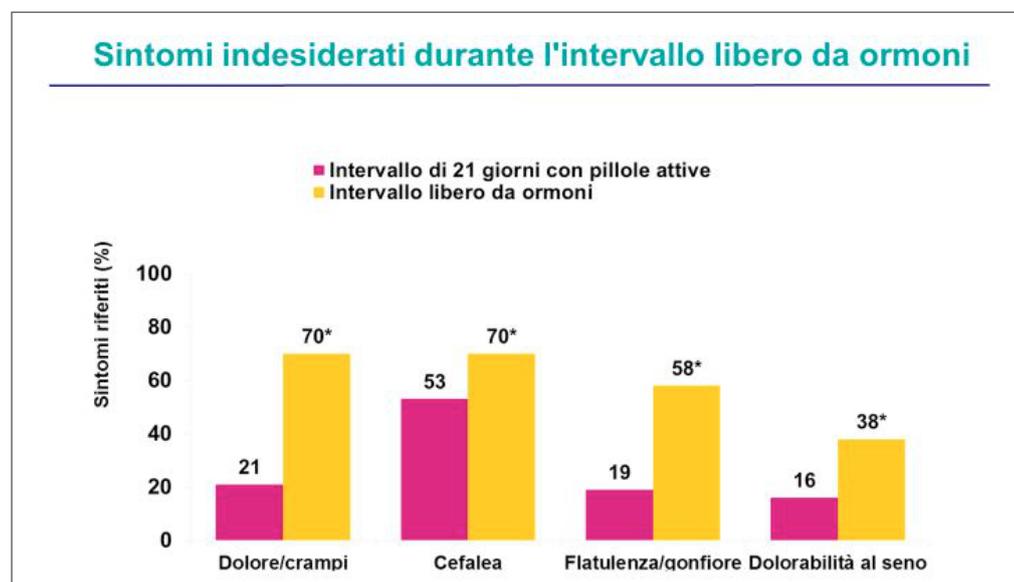


Fig. 2 - Incidenze dei sintomi durante l'assunzione della pillola e durante l'intervallo

7 giorni di Estradiolo (Figura 2) (11). Anche le concentrazioni di inibina B ed estradiolo sono rimaste basse e invariate con il regime 84/7 EE, ma sono aumentate col tempo nei regimi da 84/7 e 21/7 giorni. Queste osservazioni sono in linea con gli esami ecografici che dimostrano lo sviluppo di un minor numero di follicoli ovarici (≥ 5 mm) con il regime 84/7 EE rispetto ai regimi 84/7 e 21/7 ($P = 0,03$), dato il reclutamento di una coorte di follicoli in risposta all'FSH. Questi risultati indicano che la somministrazione quotidiana di basse dosi di Estradiolo durante il tradizionale intervallo di 7 giorni senza ormoni sopprime efficacemente l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, consentendo alla sospensione del progestinico di determinare il sanguinamento. Un regime contraccettivo in continuo inoltre garantisce una soppressione della crescita follicolare più efficace rispetto a quelli convenzionali (12).

L'efficacia è stata valutata nel corso di uno studio multicentrico di Fase III non comparativo della durata di 1 anno, condotto su più di mille donne adulte sane in età fertile ($n = 1006$) di età compresa tra 18 e 40 anni (10). L'efficacia è stata valutata utilizzando il tasso di gravidanze nel sottogruppo di donne che avevano completato almeno un ciclo di trattamento ($n = 621$), secondo l'indice di Pearl. È stata dunque dimostrata l'efficacia contraccettiva per la prevenzione delle gravidanze in termini di indice di Pearl sia per i tassi complessivi (uso tipico) sia per i tassi di fallimento del metodo (uso corretto).

L'uso di regimi prolungati comporta per le donne una maggiore esposizione ormonale su base annua rispetto ai tradizionali CO 21/7. Uno studio condotto negli USA ha valutato la farmacocinetica steady-state di 0,15 mg LNG/0,03 mg EE per 84 giorni consecutivi seguiti da 0,03 mg EE per 7 giorni (14). I parametri calcolati per il LNG dopo l'assunzione del Giorno 21 erano simili a quelli ottenuti dopo il Giorno 84 e la Cmin di LNG al giorno 21 e 84 erano comparabili. Allo stesso modo, i parametri farmacocinetici calcolati per EE dopo l'assunzione del Giorno 21 erano comparabili a quelli ottenuti dopo il giorno 84 e 91. La Cmin media dei giorni 21, 84 e 91 era comparabile. Pertanto, si può concludere che non vi sia accumulo addizionale a lungo-termine di LNG e EE quando somministrati in un regime prolungato di 91 giorni. Anche alla dose maggiore di EE (0,03 mg durante gli ultimi 7 giorni di un regime di 91) non si è verificato alcun accumulo addizionale di EE. È quindi improbabile che l'accumulo avvenga con la dose più bassa attualmente in commercio. Sebbene l'utilizzo di entrambe le formulazioni comporti per le donne una maggiore esposizione ormonale su base annua rispetto ai convenzionali CO 21/7 contenenti dosaggi simili, l'esposizione giornaliera agli estrogeni non supera mai i 30 mcg ed è comparabile all'esposizione giornaliera con altri CO.

Le mestruazioni e la fertilità vengono recuperate rapidamente nella maggior parte delle donne dopo l'interruzione dei contraccettivi orali a regime continuato (15). In uno studio condotto su 187 donne che avevano utilizzato un regime continuo

con LNG 90 mcg/EE 20 mcg per almeno 6 mesi, in tutte le partecipanti è avvenuta la ricomparsa della mestruazione spontanea o si è sviluppata una gravidanza. Con un regime esteso entro le prime 4 settimane è stato osservato un netto calo della riduzione media dei livelli di intensità del dolore, che si è poi mantenuto.

Il regime prolungato ha, infatti, consentito una riduzione della gravità del dolore pelvico significativamente superiore al regime 21/7 alle Settimane 4 e 12 ($P < 0,05$). Ha inoltre mostrato una riduzione media della dismenorrea sempre superiore al regime 21/7 più favorevole nel tempo. Il dolore pelvico, valutato secondo la scala di Biberoglu e Behrman, ha mostrato una variazione media dal livello basale sia nella dismenorrea che nel dolore pelvico non mestruale e nella dispareunia.

Entrambi i regimi hanno inoltre dimostrato una riduzione marcata del dolore pelvico entro il primo ciclo di trattamento, che si è poi mantenuto nei cicli successivi. L'utilizzo di analgesici per il regime di 28 giorni nei cicli di trattamento è rimasto simile all'utilizzo basale, mentre con un regime esteso, sfruttando la continuità del trattamento, si è avuta una progressiva riduzione dell'utilizzo durante i 91 giorni di terapia. Uno studio osservazionale pubblicato nel 2009 ha confrontato i pattern di sanguinamento di due regimi simili prolungati (9). È stato dimostrato come la presenza di 10 mcg di estradiolo al termine del regime prolungato di 84 giorni con 150 mg di Levonorgestrel comporti una riduzione statisticamente significativa nei sanguinamenti inattesi, aumentando la compliance delle pazienti. È stato inoltre visto come gli specialisti ginecologi siano più inclini a prescrivere contraccettivi ormonali in regime prolungato rispetto ad altri specialisti (16). Inoltre il 92% dei ginecologi ha dichiarato di prescriberli spesso o a volte, mentre solo il 60% dei medici di famiglia ha rilasciato la stessa affermazione (17).

Molteplici sono le condizioni mediche che potenzialmente possono beneficiare di una amenorrea iatrogena. Tra queste, oltre al dolore pelvico cronico e l'endometriosi si annoverano anche i sanguinamenti uterini anomali e i sintomi perimenopausali (18). Inoltre la soppressione del sanguinamento mestruale in donne con disordini ematologici e difetti della coagulazione risulta essere di fondamentale importanza per ristabilire i normali livelli di emoglobina ed ematocrito. Anche i sintomi neurologici legati alle mestruazioni quali cefalee e crisi epilettiche possono beneficiare della sospensione della mestruazione (18).

CONCLUSIONI

In conclusione, la somministrazione giornaliera di etinilestradiolo può risultare di beneficio rispetto ai tradizionali regimi 21/7, in molteplici condizioni ginecologiche che includono il dolore pelvico ed altre manifestazioni. Gli effetti collaterali riportati durante l'utilizzo di regimi prolungati sono risultati simili a quelli osservati con i regimi tradizionali, supportando un loro utilizzo più esteso.

{BIBLIOGRAFIA}

1. IASP (International Association for the Study of Pain), 1979.
2. Weissman AM, Hartz AJ, Hansen MD, Johnson SR. The natural history of primary dysmenorrhoea: a longitudinal study. *BJOG*. 2004;111:345-52.
3. Tu CH, Niddam DM, Chao HT, et al. Abnormal cerebral metabolism during menstrual pain in primary dysmenorrhea. *Neuroimage*. 2009;47:28-35.
4. Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, et al. What is the desired menstrual frequency of women without menstruation-related symptoms? *Contraception*. 2006;73:537-41.
5. Fruzzetti F, Paoletti AM, Lombardo M, et al. Attitudes of Italian women concerning suppression of menstruation with oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13:153-7.
6. Szarewski A, von Stenglin A, Rybowski S. Women's attitudes towards monthly bleeding: results of a global population-based survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17:270-283.
7. Duleba AJ, Keltz MD, Olive DL. Evaluation and management of chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1996;3:205-27.
8. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol*. 2000;95:261-6.
9. Kaunitz AM, Portman DJ, Hait H, Reape KZ. Adding low-dose estrogen to the hormone-free interval: impact on bleeding patterns in users of a 91-day extended regimen oral contraceptive. *Contraception*. 2009;79:350-5.
10. Anderson FD, Gibbons W, Portman D. Safety and efficacy of an extended-regimen oral contraceptive utilizing continuous low-dose ethinyl estradiol. *Contraception*. 2006;73:229-234.
11. Vandever MA, Kuehl TJ, Sulak PJ, et al. Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. *Contraception*. 2008;77:162-70.
12. Reape KZ, DiLiberti CE, Hendy CH, Volpe EJ. Effects on serum hormone levels of low-dose estrogen in place of placebo during the hormone-free interval of an oral contraceptive. *Contraception*. 2008;77:34-9.
13. Davis MG, Reape KZ, Hait H. A look at the long-term safety of an extended-regimen OC. *J Fam Pract*. 2010;59:E3.
14. DiLiberti CE, O'Leary CM, Hendy CH, et al. Steady-state pharmacokinetics of an extended-regimen oral contraceptive with continuous estrogen. *Contraception*. 2011;83:55-61.
15. Davis AR, Kroll R, Soltes B, et al. Occurrence of menses or pregnancy after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril*. 2008;89:1059-63.
16. Seval DL, Buckley T, Kuehl TJ, Sulak PJ. Attitudes and prescribing patterns of extended-cycle oral contraceptives. *Contraception*. 2011;84:71-5.
17. Frederick CE, Edelman A, Carlson NE, et al. Extended-use oral contraceptives and medically induced amenorrhea: attitudes, knowledge and prescribing habits of physicians. *Contraception*. 2011;84:384-9.
18. Hillard PA. Menstrual suppression: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014;6:631-7