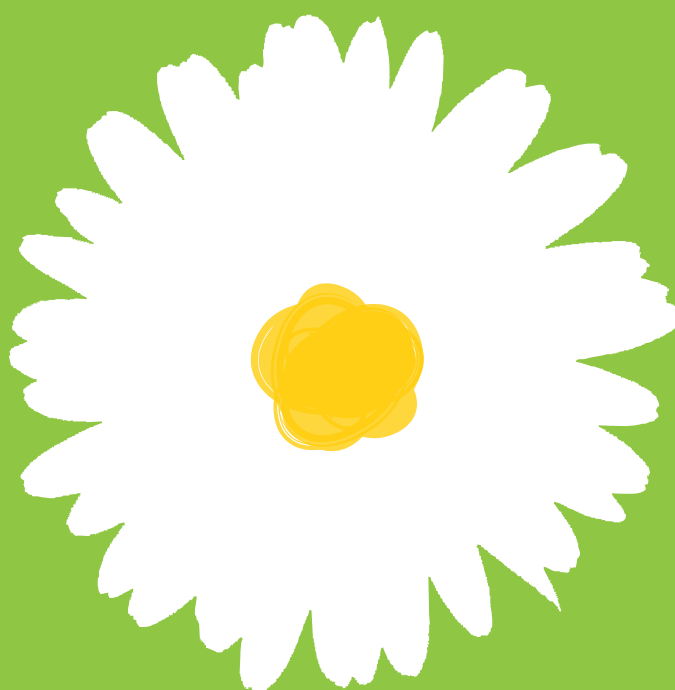




il bollettino

di ginecologia endocrinologica



Raccolta monografie
2020

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. Lell

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 2020 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

Ipoestrogenismo e ipoandrogenismo nella biologia femminile: effetti, rischi ed opportunità terapeutiche

Alessandro D. Genazzani, Fedora Ambrosetti, Francesca Ressa, Gino Andrea Antonelli, Giulia Despini, Martina Piccinini, Melania Arnesano, Veronica Tomatis

9

Il ruolo dell'isteroscopia nei sanguinamenti uterini anomali in menopausa

Alba Manzo, Alessandro D. Genazzani, Francesca Ressa, Gino Andrea Antonelli, Giulia Despini, Martina Caroli, Martina Piccinini, Veronica Tomatis

15

Puerperio, allattamento e funzione riproduttiva

Alessandro Favilli, Brunella Pugliese, Gian Carlo Di Renzo, Sandro Gerli, Silvia Pericoli

24

Ipotiroidismo e Ipertiroidismo

Bogazzi F, Manetti L, Tomisti L, Urbani C

Ipoestrogenismo e ipoandrogenismo nella biologia femminile: effetti, rischi ed opportunità terapeutiche

Fedora Ambrosetti, Giulia Despini, Veronica Tomatis, Melania Arnesano, Francesca Ressa, Martina Piccinini, Gino Andrea Antonelli, Alessandro D Genazzani

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

ABSTRACT

{ITA} Gli effetti a breve e lungo termine dell'ipoestrogenismo conseguente all'insorgenza della menopausa sono stati negli ultimi anni motivo di studio e frontiera per introdurre nuove terapie con il fine di migliorare la qualità di vita delle donne, le quali trascorreranno verosimilmente ancora 30-40 anni della loro vita nel periodo post-menopausale. Questa review si pone quindi l'obiettivo di svelare i meccanismi fisiopatologici alla base della Sindrome Genito Urinaria della Menopausa, fornendo spunti terapeutici di interesse pratico e approfondendo anche due condizioni oggetto di recenti studi: i quadri di ipoandrogenismo e le situazioni di carenza combinata di estrogeni ed androgeni endogeni durante la terapia contraccettiva nelle donne in età fertile.

{ENG} As it is widely known, menopause is characterized by low levels of estradiol. Long-term and short-term effects of this condition have recently been a matter of interest in many studies and new therapies have been launched with the aim of giving women a better quality of life. Also, nowadays we can consider that women will spend at least 30-40 years longer in their post-menopausal period. The aim of this review is to enable a better understanding of the pathophysiological mechanisms causing the Genito-urinary Syndrome of Menopause and provide therapeutic advices for everyday clinical practice. Moreover, hypo-androgenism during menopause will be analyzed, together with the frequent conditions of hypo-estrogenism and hypo-androgenism that occurs in young patients undergoing Oral Contraceptives.

INTRODUZIONE

La transizione menopausale e gli anni della post-menopausa rappresentano un periodo di forti cambiamenti ormonali per l'equilibrio del corpo della donna e l'ipoestrogenismo costituisce il risultato principale dell'esaurimento della funzione ovarica. Negli ultimi anni, si è potuto assistere ad una sempre maggiore attenzione da parte della letteratura scientifica per gli effetti dell'ipoestrogenismo, non solo a breve termine sia dal punto di vista vasomotorio che sul sistema nervoso centrale, ma anche a lungo termine e questi interessano anche il basso tratto genitale. Da qui la scelta di abbandonare il termine Atrofia Vulvo-Vaginale e preferire una nuova terminologia che lo comprenda interamente: Sindrome Genitourinaria della Menopausa (GSM); questo proprio per sottolineare l'importanza del tratto genitale della vagina e della vulva, ma anche dell'uretra e della vescica, poiché sono connessi da una comune origine embriologica, da una simile sensibilità recettoriale e popolati da flore batteriche del tutto simili tra loro. Nell'espressione GSM sono compresi sintomi come le infezioni urinarie ricorrenti, le disfunzioni del pavimento pelvico e le condizioni vulvari di interesse dermatologico che sono causate non solo dall'ipoestrogenismo e necessitano di programmi terapeutici specifici che considerino sia le modificazioni di tipo ormonale (ipoestrogenismo) che quelle legate al fenomeno dell'invecchiamento in generale. Un importante fattore endocrino da considerare nel quadro

menopausale riguarda l'esaurimento della funzione surrenalica di produzione del DHEA. Questo ormone viene infatti convertito perifericamente nei tessuti con un meccanismo intracellulare (intracrina) in estrogeno e androgeni. Il DHEA va tipicamente riducendo i suoi livelli nel corso degli anni tanto che in epoca menopausale la sua concentrazione nel sangue, e quindi la produzione surrenalica e in parte ovarica, si è ridotta di circa il 60%.[1] La carenza di androgeni oltre ad essere coinvolta nel determinismo di eventi post-menopausali quali l'osteoporosi, la perdita di tessuto muscolare (sarcopenia) e il decadimento cognitivo, influisce anche sullo sviluppo di atrofia vulvo-vaginale e sui cambiamenti della funzionalità sessuale. Mentre la produzione ovarica di androgeni, in specie il testosterone, cala progressivamente dopo la menopausa, per ristabilire il tono androgenico solo la supplementazione con DHEA appare una valida risorsa terapeutica.

Da qualche tempo è diventato aspetto di sempre maggiore interesse scientifico anche lo studio del microbioma vaginale e delle variazioni a cui questo va incontro dall'età fertile alla menopausa. Esso appare strettamente collegato al quadro di atrofia frequentemente riscontrato e viene influenzato dalla terapia estrogenica con importanti conseguenze che possono condizionare fortemente il benessere della donna.

L'intento di questa review è quindi quello di svelare il ruolo causale dell'ipoestrogenismo e delle modificazioni androgeniche come elementi causali e di trigger della fisiopatologia

della Sindrome Genito Urinaria della Menopausa e fornire utili spunti e consigli terapeutici alla luce delle molte strategie oggi disponibili, tenendo conto del forte impatto che questa sindrome ha sulla qualità di vita della donna e di quanto sia un argomento spesso tralasciato durante il colloquio clinico. Sarà inoltre esplorata la terapia contraccettiva “estro-progestinica”, come condizione predisponente all’ipoestrogenismo secondario e all’ipoandrogenismo.

I SEGNI CLINICI DELL’IPOESTROGENISMO

Negli ultimi decenni, il miglioramento delle condizioni di vita della donna ha portato ad un progressivo allungamento della sua prospettiva di vita media; importante conseguenza e dovere medico è quindi quello di poterle garantire un invecchiamento migliore dato che con la maggiore prospettiva di vita la donna ha un’alta probabilità di trascorrere almeno 25-40 anni nel periodo che seguirà l’avvento della menopausa[2].

L’esaurimento graduale della funzionalità ovarica e l’ultima mestruazione sono all’origine della sintomatologia tipica di questa fase, causata quindi principalmente dalla riduzione degli estrogeni circolanti. I sintomi che insorgono inizialmente sono riferibili al sistema vasomotorio (vampate di calore, sudorazioni notturne), oltre a disturbi del sonno e del tono dell’umore, ed è possibile che la donna provi già anche i primi disturbi relativi alla secchezza vaginale e disuria.

Nei 5-10 anni successivi, a questa sintomatologia gradualmente si aggiungono disturbi della memoria e decadimento cerebrale, impoverimento dell’osso fino all’osteoporosi, perdita di massa muscolare, disturbi urinari e sviluppo di atrofia vulvo-vaginale. Il termine Sindrome Genitourinaria della Menopausa nasce infatti nel 2014 per sostituire “Atrofia Vulvo-Vaginale”, parole che nella stessa frase non riuscivano ad avere una buona diffusione mediatico-culturale. Inoltre, parlare di Sindrome incentra adesso l’attenzione sui sintomi più che sul reperto clinico e vengono compresi non solo gli organi di vulva e vagina, ma anche il tratto urinario inferiore ed aree di pertinenza di altri specialisti come ad esempio l’occhio[3].

Appare quindi necessario considerare l’importanza dell’intervento terapeutico nei casi sintomatici, ad ogni livello della biologia femminile e in accordo con la paziente, poiché l’avvento della menopausa riguarda mediamente donne tra i 48 e i 52 anni di età, ancora inserite nella vita lavorativa, familiare e di coppia, e poiché spesso i sintomi possono insorgere anche più precocemente, cioè negli anni appena over40 in cui lentamente ci si avvicina alla perimenopausa[4].

SINDROME GENITO URINARIA: IL RUOLO FISIOPATOLOGICO DELL’IPOESTROGENISMO

Il tratto urinario inferiore e i genitali femminili hanno una comune origine embriologica; infatti il seno urogenitale, i Dotti di Müller e il Tubercolo di Müller formano il vestibolo vaginale, il terzo vaginale inferiore, la vescica e il trigono vescicale e l’uretra, mentre i terzi vaginali superiori originano insieme all’utero dalla fusione dei Dotti di Müller. Questo comporta che posseggano entrambi recettori estrogenici e che siano soggetti agli effetti negativi dell’ipoestrogenismo[5].

Gli estrogeni hanno infatti un ruolo dominante nella fisiologia dell’ambiente genitale e agiscono su due diversi recettori Alfa e Beta, con un calo della presenza di questi ultimi dopo l’avven-

to della menopausa[6]. Durante la vita fertile della donna, gli estrogeni contribuiscono al trofismo della mucosa e ne garantiscono sufficiente vascolarizzazione e lubrificazione avendo un effetto vasoattivo: le pareti mucose vaginali sono sollevate in piccole pliche (rughe vaginali) e l’aspetto appare roseo grazie all’attività delle Ghiandole del Bartolino e di quelle del canale endocervicale e alla trasudazione di fluido dal ricco letto capillare, con alto contenuto di collagene, elastina e acido ialuronico nel derma.

Le mucose vaginale e uretrale sono rivestite da epitelio squamoso stratificato non cheratinizzato, con strati di cellule superficiali, intermedie e parabasali, le quali grazie allo stimolo estrogenico immagazzinano riserve di glicogeno. L’esfoliazione costante delle cellule superficiali rilascia glicogeno che viene idrolizzato in acqua e glucosio, il quale viene metabolizzato dai Lattobacilli e trasformato in acido lattico e acido acetico abbassando così il pH a livelli inferiori a 4,5. È in questo modo che gli estrogeni aumentano le difese naturali del tratto urogenitale, poiché l’acidità dell’ambiente vaginale previene la proliferazione di batteri patogeni che possono portare a vaginiti e infezioni urinarie[7].

Durante la vita fertile della donna, i livelli circolanti di estrogeni, prevalentemente presenti in circolo sotto forma di estradiolo, variano tra i 20 e gli 800 pg/ml. Con l’esordio della menopausa, troviamo in circolo ben poco estradiolo e l’estrone, derivato dalla conversione periferica nel tessuto adiposo dell’androstenedione prodotto dalle ghiandole surrenali, diventa la forma preponderante con una concentrazione comunque inferiore a 30 pg/ml. Va inoltre tenuto presente che l’esaurimento ovarico è un processo graduale e che il calo della funzione ovulatoria e della produzione estrogenica inizia già intorno ai 35-40 anni e si rende più evidente dopo i 40-42 anni, quando la fertilità e l’efficacia ovulatoria sono percentualmente molto ridotte.

Quando insorge l’ipoestrogenismo si hanno cambiamenti ad ogni livello, con riduzione della vascolarizzazione e delle capacità lubrificanti ed elastiche della mucosa. A livello istologico, viene meno lo stimolo alla maturazione delle cellule parabasali, che aumentano di pari passo con la diminuzione delle cellule superficiali, fondamentali per il processo esfoliativo. Di fatto solo una terapia estrogenica sarà in grado di riportare il Maturity Index ai livelli normali[8]. Minori livelli di glicogeno rilasciati modificano di conseguenza anche la flora Lattobacillare, che diminuisce con conseguente innalzamento del pH vaginale e maggiore suscettibilità alle infezioni.

Le mucose appaiono pallide, fragili e sottili, si assiste ad una graduale scomparsa delle rughe del canale vaginale, che diventa meno elastico, più stretto e rigido; si possono osservare un restringimento dell’introito vaginale con fusione e scomparsa delle piccole labbra[9].

La riduzione della componente collagenica ed elastinica del derma nonché della funzionalità della muscolatura liscia riguarda anche il versante urinario: il meato uretrale rimane beante con ipermobilità dell’angolo uretrale, sono aumentate le infezioni urinarie ricorrenti ed è frequente lo sviluppo di incontinenza urinaria da stress o da urgenza, questo perché si modifica la soglia di sensibilità dello sfintere vescicale e la sua pressione di chiusura perde efficacia.

I sintomi più frequentemente riferiti dalla donna durante il colloquio sono infatti la secchezza vaginale, la dispareunia, il

prurito, il bruciore e la disuria[10].

Questi disturbi spesso iniziano prima dell'avvento della menopausa e possono essere presenti già dai 40 anni, per andare a peggiorare con la fase perimenopausale tra i 45-48 anni e culminare con la menopausa e la post-menopausa dopo i 55 anni. Questo determina un importante impatto sulla qualità di vita della donna, che spesso sperimenta discomfort durante la giornata lavorativa e l'attività fisica, sul suo benessere sessuale e psicologico[11]. È infatti difficile e faticoso arrivare a comunicare questi disturbi durante la visita e tante volte vengono trascurati, per pudore, vergogna e pensiero che non siano importanti o che forse siano normali[12].

LA TERAPIA ESTROGENICA

Sono numerosi gli studi clinici che hanno provato l'efficacia della terapia estrogenica locale sui disturbi vaginali sia a livello dei sintomi riportati dalla donna sia nei segni rilevati alla visita dallo specialista, come mostrato da una recente review di Cochrane[8,13].

Va detto però che la terapia estrogenica più frequentemente utilizzata nel primo periodo dopo l'avvento della menopausa è quella sistemica, mentre quella locale vaginale viene riservata agli anni successivi. La TOS (Terapia Ormonale Sostitutiva) può comprendere o meno la somministrazione di progesterone, in modo ciclico o continuo, a seconda che la donna sia stata isterectomizzata o meno. I vantaggi della TOS sono innumerevoli e permettono il controllo della sintomatologia vasomotoria, un miglioramento dei disturbi del sonno e del tono dell'umore e consentono di attuare un'azione preventiva sull'osteoporosi e sul decadimento cognitivo[13,14].

Vale la pena fare un'osservazione: la gran parte dei sintomi climaterici ha una diretta dipendenza da funzioni ed attività centrali, cioè dipendenti dal Sistema Nervoso Centrale (SNC) e quindi legate a specifiche funzioni neuroendocrine. I vasi che afferiscono al cervello e che portano con il flusso vascolare gli steroidi (estradiolo e progesterone o progestinici) assunti con la TOS sono le carotidi, cioè vasi di grande calibro che nella scatola cranica portano nell'unità di tempo un grosso afflusso di sangue e quindi con esso perfondono il cervello con un'alta quantità di steroidi sostitutivi. Questo permette di poter agire in modo efficace sulle aree dove l'ipoestrogenismo ha indotto una disfunzione evocando l'insorgere dei sintomi (vampate, insonnia, ansia, ecc.).

Tuttavia, se si considera il calibro dei vasi che irrorano gli organi e i sistemi dell'area vulvovaginale (comprendendo anche uretra e vescica), la concentrazione di estrogeni che riesce a raggiungere attraverso i capillari l'epitelio vaginale, vescicale e uretrale è in proporzione molto inferiore rispetto a quella che giunge al sistema nervoso centrale. Questo vuol dire che nell'unità di tempo il flusso vascolare non porta una grande quantità di TOS in queste zone.

Inoltre, spesso la terapia sostitutiva orale viene interrotta dopo cinque o più anni per paura o perché la sintomatologia vasomotoria si è ormai risolta. Questo ovviamente sottrae all'area genitourinaria quel poco di azione benefica trofica della TOS e nel giro di un relativo lasso di tempo si vedono evolvere l'atrofia vulvovaginale e i disturbi urinari che da blandi o minimi possono diventare invalidanti.

Ma sia nelle donne che soffrono di sintomi sistemici mini-

mi, sia in quelle che non desiderano iniziare una terapia TOS (comprendente estrogeni e progestinici) o ET (Estrogen Therapy) o che la sospendono, la terapia estrogenica locale per via vaginale è uno strumento terapeutico valido ed efficace e che può essere continuato per molti anni.

Di fatto, il passaggio sistemico della terapia ormonale vaginale è minimo e i valori di estradiolo circolante si mantengono nei range della menopausa, quindi sempre bassi[15].

L'obiettivo del trattamento vaginale è quello di risolvere la sintomatologia e contrastare gli effetti locali dell'ipoestrogenismo, agendo come stimolo sulla vascolarizzazione e sulla maturazione epiteliale, aumentando la lubrificazione e la proliferazione dei Lattobacilli con conseguente abbassamento del pH.

Attualmente, è disponibile in commercio una vasta gamma di prodotti tra cui è opportuno fare chiarezza. Va infatti ricordato che a questo punto del colloquio ambulatoriale con la donna è fondamentale ascoltare le sue preferenze, per scegliere la terapia che più si addice alle sue esigenze e che con maggiore probabilità riuscirà a portare avanti per più tempo senza interromperla.

La dose minima dichiarata efficace e sicura dalla North American Menopause Society (NAMS) nel 2013 riguarda i bassi dosaggi che non portano un aumento della concentrazione sierologica di estradiolo al di sopra dei 10 pg/ml e per queste terapie non è necessario accostare l'uso di un progestinico poiché sono ritenute sicure anche a livello endometriale[16].

I tipi di molecole attualmente utilizzate sono estriolo (0.03 – 0.05 mg), estradiolo emidrato (0.25 – 0.10 mg), estrogeni coniugati (0.3 mg) e promestriene (10 mg) e sono disponibili in preparati in crema, gel o in ovuli e con fasce di prezzo differenti per classe di farmaco A o C.

Inoltre, come confermato in seguito anche dallo UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2015), non emergono significative differenze quanto ad efficacia e sicurezza tra le diverse preparazioni vaginali e risultano entrambi più efficaci del placebo[17]. La scelta tra crema e ovulo può quindi essere discussa con la paziente.

In termini pratici, il trattamento di quadri atrofici severi è consigliabile che sia sempre preceduto da un trattamento idratante con creme lubrificanti a base oleosa e con acido ialuronico (componente dei tessuti connettivi) da applicare 2-3 sere a settimana per due settimane[18].

Si consiglia l'applicazione anche a livello vestibolare della composizione in crema per i quadri che hanno un prevalente coinvolgimento delle mucose esterne con dispareunia superficiale, da preferire eventualmente alla forma in ovulo. Anche se quadri di interesse dermatologico o vaginismo devono essere valutati in diagnosi differenziale nei casi meno responsivi.

Dopo questa fase ad azione "trofica", la terapia estrogenica locale generalmente viene assunta per 2-3 sere a settimana e riesce a dare benefici già dopo le prime due settimane di applicazione, o nella maggior parte dei casi entro un mese e si consiglia di continuarla e di non sospenderla per avere dei benefici duraturi. In genere, si possono ridurre le applicazioni a 1-2 volte a settimana quando effettivamente il trofismo e i disturbi associati sono stabilmente migliorati[19]. La paziente può proseguire anche nell'applicazione dei lubrificanti e idratanti, da utilizzare al bisogno ai rapporti sessuali e durante la settimana tra un'applicazione e l'altra di terapia. In generale,

nel counselling terapeutico con la donna è importante ascoltare le sue preferenze e affrontare il diffuso timore per la terapia ormonale, spiegandone i benefici e la sicurezza a fronte di un minimo assorbimento sistemico e di proseguire nei regolari controlli annuali[20].

ANDROGENI E IPOANDROGENISMO: CARENZA E SUPPLEMENTAZIONI

Da un punto di vista evoluzionistico, la menopausa è stata “biologicamente” possibile solo quando il corpo umano ha acquisito la capacità di sintetizzare a livello periferico gli steroidi sessuali necessari alla sopravvivenza e quando le ghiandole surrenali hanno iniziato a produrre DHEA in quantità sufficiente¹. Con capacità esclusive per l'uomo e i primati più evoluti, i meccanismi intracrinici consentono ai tessuti periferici di trasformare gli steroidi presenti in circolo nelle forme attive secondo le necessità locali e anche di inattivarne i composti, senza significative alterazioni dei livelli circolanti di steroidi sessuali ed eliminando i metaboliti a livello epatico e renale [21].

Il processo di “aging”, invecchiamento, coinvolge in primo luogo infatti le ghiandole surrenali, iniziando all'età di circa 30 anni, e solo in seguito si affiancherà l'esaurimento ovarico e quindi la menopausa. Questo implica che a 50 anni i livelli circolanti di DHEA siano ridotti del 50% e dell'80% all'età di 70 anni, con importanti conseguenze sulla residua capacità tissutale periferica di conversione in estrogeni ed androgeni[22]. Inoltre, si noti che al calare della produzione estrogenica e androgenica, si associa un aumento della produzione di cortisolo la cui via di sintesi viene privilegiata a livello surrenalico. Alti livelli di cortisolo hanno conseguenze non solo a livello del Sistema Nervoso Centrale (ansia, depressione, calo della libido, alterate funzioni cognitive), ma anche sul metabolismo, sulla gluconeogenesi, sulla risposta insulinica e sui depositi tissutali di acidi grassi[23,24].

Considerati quindi i bassi livelli di testosterone circolante, in particolare dopo la menopausa, e i sintomi vaginali associati, la ricerca si è rivolta verso lo studio della distribuzione degli enzimi coinvolti nella sintesi di androgeni biologicamente attivi e nel metabolismo del DHEA circolante.

È stato così evidenziato che l'enzima 5 α -reduttasi, attivo sul DHEA, è espresso in tutti e tre gli strati che compongono la vagina: epitelio mucoso, lamina propria (a contenuto collageneo) e muscolaris mucosae, fino all'area intorno ai vasi sanguigni[25]. In queste sedi, la conversione intracellulare del DHEA in testosterone, DHT (diidro-testosterone) ed estrogeni regola la componente ghiandolare mucosa, il trofismo della muscolaris mucosae, la densità dei vasi sanguigni e delle fibre nervose e la soglia di sensibilità al dolore[26].

Si può quindi concludere che gli effetti locali degli steroidi attivi, sia estrogeni che androgeni, dipendano dai livelli circolanti o locali di DHEA e da qui sono stati sviluppati numerosi protocolli di studio per lo sviluppo di una terapia locale a base di prasterone, ossia DHEA somministrabile per via vaginale[21,27,28].

È stata infatti recentemente rilasciata in commercio una preparazione innovativa in ovuli che contiene DHEA 0.50% (corrispondenti a 6.5 mg/dose), da applicare quotidianamente al fine di agire sull'area vaginale. Questa nuova terapia, che può

essere definita una terapia sostitutiva con pre-ormone tessuto-specifico, si è dimostrata in grado di contrastare secchezza vaginale e dispareunia ed è risultata migliore del placebo e priva di effetti significativamente negativi sull'endometrio[29]. È questa quindi una nuova strategia da introdurre nel nostro counselling con la paziente quale valida opzione terapeutica, sapendo di offrire una supplementazione specifica con un doppio valore, non solo estrogenico ma anche androgenico.

TERAPIA ESTRO-PROGESTINICA: EFFETTI SECONDARI IPOESTROGENICI ED IPOANDROGENICI.

Nei quasi 70 anni che sono passati dalla commercializzazione della pillola contraccettiva, sono decina di migliaia gli studi clinici pubblicati che ne hanno valutato gli effetti sulla biologia femminile[30]. La comprovata efficacia contraccettiva sappiamo che è data dalla capacità del progestinico assunto in modo continuativo di inibire l'ovulazione a livello ipotalamo-ipofisario[31] e interrompere lo stimolo per la maturazione dei follicoli ovarici.

In questo contesto, notiamo che viene diminuita anche la funzionalità ovarica più in generale e ciò comporta una riduzione della produzione da parte dell'ovaio non solo di estrogeni, quota che viene integrata con l'assunzione combinata di estradiolo insieme al progestinico, ma anche di androgeni[31].

Inoltre, la metabolizzazione a livello epatico del progestinico e dell'estrogeno sintetico comporta uno stimolo sulla sintesi della Sex Hormon Binding Globulin (SHBG), di entità variabile in base al tipo di progestinico utilizzato e con il risultato finale di una diminuzione dei livelli circolanti di testosterone libero e totale[32]. A questo si aggiunge un effetto anche sulla distribuzione dei recettori androgenici a livello della mucosa vulvo-vaginale, dove risiedono le Ghiandole del Bartolino e le ghiandole vestibolari minori produttrici di muco vaginale, e sulla soglia di sensibilità al dolore a livello vulvo-vestibolare[33].

Mentre il calo di androgeni circolanti è un effetto terapeutico spesso ricercato per contrastare i segni periferici di iperandrogenismo come acne e irsutismo, notiamo che nelle giovani long-term users così come nelle donne over40 che utilizzano la terapia estroprogestinica per necessità contraccettive ci possono essere in alcuni casi effetti secondari, vaginali e centrali, che è utile analizzare e discutere.

A livello vaginale, i ridotti livelli di estrogeni e di androgeni circolanti, conseguenza della soppressione della funzionalità ovarica, sono spesso all'origine di quadri di distrofia prevalentemente a carico della porzione inferiore del canale vaginale e del vestibolo e che si manifestano come dispareunia superficiale, vestibulodinia e sensazione di secchezza vaginale, in un modo riconducibile a quanto può accadere in menopausa[34,35].

La gravità e l'intensità di questi sintomi può essere molto variabile, ma vanno ritenute maggiormente a rischio le pazienti che fanno uso di terapia contraccettiva da molto tempo, quelle di costituzione più esile e con poca massa grassa e quelle che si trovano negli anni della peri-menopausa, periodo in cui la funzione ovarica residua è già fisiologicamente ridotta e l'inibizione data dalla terapia è proporzionalmente maggiore.

In questi casi, durante il colloquio e la visita con la paziente è consigliabile indagare la presenza dei sintomi e dei segni indi-

catori di quadri distrofici per poter proporre un adeguamento della terapia. Infatti, alla luce del bilancio con altri eventuali effetti terapeutici ricercati, è possibile cambiare contraccettivo e preferirne uno contenente Estradiolo, in quanto a livello vaginale è più efficace dell'Etinil-Estradiolo e ha una maggiore disponibilità per tutto l'organismo. In alternativa, si possono proporre lubrificanti e idratanti vaginali da utilizzare in 2-3 applicazioni a settimana e al bisogno durante i rapporti.

Una terza strategia è l'applicazione di terapia ormonale locale con basse dosi di testosterone 1% in crema secondo preparazione galenica oppure di estriolo: questa indicazione non è stata chiaramente inserita tra le raccomandazioni NAMS del 2013[16], ma può essere ricondotta agli stati di ipoestrogenismo nelle donne in età fertile che possono beneficiare della terapia estrogenica vaginale[36].

Nelle donne over40 che proseguono con la terapia estroprogestinica è utile inoltre indagare la presenza di disuria e cistiti post-coitali che sono spesso originate da un aumento della fragilità dei tessuti vulvo-vaginali dovuta all'atrofia e per questo meritevoli di terapia non solo urologica[37].

A livello del sistema nervoso centrale, il riflesso di queste variazioni ormonali indotte dal contraccettivo può manifestarsi come calo della libido, della soddisfazione e del coinvolgimento durante i rapporti sessuali e con alterazioni del tono dell'umore. Questi effetti sono variabili in base alla suscettibilità individuale delle pazienti e possono essere dovuti al calo sia degli estrogeni che del testosterone circolante.

La sfera della sessualità femminile è infatti un concetto complesso e multifattoriale in cui si uniscono influenze biologiche (ormonali), psicologiche e socio-ambientali, ed è pertanto difficile da valutare univocamente[38]. Il testosterone ad esempio è un ormone attivo non solo a livello cerebrale ma anche a livello vaginale dove agisce sulle terminazioni nervose e sulla conduzione degli stimoli di piacere e dolore; così come gli estrogeni nutrono il tessuto vaginale e permeano le conduzioni nervose cerebrali [39,40].

Anche le vie regolate dall'ossitocina vengono influenzate dalla terapia estro-progestinica. In particolare, il progesterone si lega ai recettori per l'ossitocina, ne blocca la funzione e diminuisce così la risposta cerebrale positiva di rinforzo data tipicamente da questo ormone alla visione del partner, influenzando così il comportamento[41].

Per questi motivi è stato difficile negli anni dare una chiara indicazione su quali possano essere gli effetti sulla sessualità della terapia estroprogestinica, sia essa per via vaginale o per via orale. Possiede infatti vari benefici: la donna si sente più sicura poiché sa che non corre pericolo di avere una gravidanza e il miglioramento dell'acne aumenta l'autostima, vengono inoltre controllati il dolore cronico che può avere ai rapporti in caso di patologie come l'endometriosi e i sanguinamenti disfunzionali[36].

Altri studi effettuati che hanno utilizzato i questionari FSFI (Female Sexual Function Index) per la valutazione self-reported del desiderio sessuale hanno evidenziato un calo del desiderio sessuale, la difficoltà nell'eccitamento e nel raggiungimento dell'orgasmo e la diminuzione dei pensieri e del piacere correlato ai rapporti sessuali nelle pazienti che assumono terapia contraccettiva [36,42,43].

A questo proposito, la ESSM (European Society of Sexual

Medicine) ha recentemente pubblicato un position statement che invita gli specialisti a fare una valutazione basale dello stato psico-sessuale della paziente e valutare l'andamento a tre mesi di distanza, periodo in cui possono insorgere questi sintomi[44].

In questi casi, appare opportuno procedere con un dosaggio ematico di estradiolo e DHEAS (precursore metabolicamente inattivo del testosterone) per identificare con più precisione l'origine della carenza e apportare l'adeguamento terapeutico migliore.

Le opzioni terapeutiche possono essere anche in questo la sostituzione con una nuova terapia contraccettiva orale a base di Estradiolo o somministrata per una via differente ad esempio come anello vaginale; oppure l'applicazione integrativa di estradiolo a livello cutaneo tramite gel o puff di spray (0.5 o 1 mcg al giorno) o la supplementazione con DHEA per via orale nelle preparazioni galeniche da 15-25 mg. Nei casi più gravi, si può valutare la sospensione della pillola per iniziare una terapia con cicli di estriolo e testosterone vaginali[45].

Ad oggi possiamo poi inserire tra le opzioni terapeutiche anche l'utilizzo del prasterone vaginale, conoscendone la doppia valenza ormonale estrogenica e androgenica. Ancora una volta, il counselling con la paziente sulla terapia da iniziare o già in corso si rivela il momento più delicato e importante della visita per renderla consapevole dei rischi e dei benefici, ma anche dei possibili effetti collaterali per cui esistono soluzioni efficaci. Si tratta infatti di una terapia che verosimilmente la paziente continuerà ad assumere per molti anni e che deve essere personalizzata perfettamente su di lei, perché possa sentirsi sé stessa ogni giorno e nelle sue relazioni.

IL MICROBIOMA VAGINALE TRA ETÀ FERTILE E MENOPAUSA

A conclusione di questo percorso di approfondimenti sui cambiamenti a cui va incontro il corpo della donna durante la sua vita, non va dimenticato il patrimonio batterico che popola l'ambiente vaginale: esso infatti è strettamente correlato alla flora intestinale, risponde all'avvento della menopausa e cambia in base alle terapie ormonali.

In particolare, l'esaurimento della funzione ovarica e il calo estrogenico si è già visto come condizioni una riduzione della presenza di glicogeno nell'ambiente vaginale, con conseguente diminuzione della popolazione di Lattobacilli che se ne nutrono, innalzamento del pH > 5 e facilità nell'insorgenza di vaginosi batteriche, oltre che nella comparsa dei sintomi e segni dell'atrofia vulvo-vaginale[46].

Il cambiamento non riguarda soltanto la popolazione di lattobacilli, ma l'intera composizione della flora vaginale. Gli studi che hanno tipizzato le popolazioni batteriche hanno mostrato che in pre-menopausa i batteri prevalenti sono *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus* e *Gardnerella vaginalis* mentre in post-menopausa emergono *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus* spp., *Lactobacillus gasseri* e un misto di batteri anaerobi tra cui *Prevotella* e *Streptococchi* [47,48,49].

Notando quindi la correlazione tra cambiamenti nella flora vaginale e comparsa dei segni di distrofia, sono stati studiati gli effetti della terapia ormonale anche a questo livello. È emerso che nelle donne in post-menopausa utilizzatrici di qualsiasi tipo di terapia ormonale, sia essa sistemica, locale o transder-

mica, tornano a prevalere le popolazioni di batteri tipiche della pre-menopausa come *Lactobacillus iners*, *L. gasseri* e *Gardnerella* con conseguenti aumento della quantità di batteri presenti, calo del pH < 5 e miglioramento della sintomatologia vulvo-vaginale[48,50].

Anche se il rapporto tra sintomi – livello di estrogeni – presenza di *Lactobacilli* può sembrare all'apparenza ben chiaro e perfettamente spiegato dall'aumento della concentrazione di glicogeno a livello della mucosa vaginale, la diversità nelle risposte delle pazienti alla terapia ormonale locale e il fatto che non sempre siano i *Lactobacilli* a prevalere lasciano spazio a nuove interpretazioni. Sembra infatti che sia la capacità del tessuto vaginale di rispondere agli estrogeni circolanti a condizionare la risposta alla terapia ormonale e la ricolonizzazione dei *Lactobacilli* e che anche differenze genetiche tra le pazienti possano influenzare questo processo [50,51].

Per questo una terapia ormonale personalizzata per il tipo di estrogeni utilizzati, il dosaggio e la via di somministrazione sembra essere la scelta migliore per alleviare i sintomi e contemporaneamente favorire il rimodellamento della flora vaginale, considerando i *Lactobacilli* come marker di salute vaginale. Non bisogna dimenticare poi che la terapia estrogenica locale ha anche importanti effetti sul versante urinario, andando a migliorare il trofismo dei tessuti e a ridurre il tasso di infezioni urinarie ricorrenti (rUTIs) poichè contrasta la colonizzazione di *E.coli* vaginale tramite l'aumento della popolazione di *Lactobacilli* [52,53].

CONCLUSIONI

Possiamo quindi affermare con maggiore consapevolezza che il passaggio attraverso la menopausa è una fase delicata e talvolta anche molto complessa per la donna. Questo richiede esperienza e sensibilità da parte del medico ginecologo a cui si rivolge e il colloquio con la paziente rappresenta uno spazio fondamentale della visita. Le terapie a disposizione sono innumerevoli e possono essere abbinate in modo da ottenere una combinazione personalizzata che possiamo essere certi che la donna porterà avanti per più tempo e con maggiore soddisfazione.

Ci sono stati recentemente dei richiami delle società internazionali per sensibilizzare anche il mondo del lavoro alle problematiche a cui fisiologicamente le donne vanno incontro, affinché si riducano i disagi, si cambino i ritmi di lavoro e diminuisca lo stigma che avvolge con vergogna questa fase della vita femminile[54,55]. Ma il nostro compito rimane un supporto fondamentale.

Sarà poi interessante ed essenziale introdurre nella nostra pratica clinica anche con le ragazze più giovani una maggiore attenzione verso la tollerabilità della terapia contraccettiva estro-progestinica, per aumentarne il benessere personale e nella vita relazionale nel lungo periodo. Ricordiamoci sempre che la contraccezione è una scelta seria e consapevole che deve migliorare la qualità di vita della nostra paziente, senza modificarla in peggio e assecondando la volontà di prevenire una gravidanza indesiderata.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Labrie F, Labrie C. DHEA and intracrinology at menopause, a positive choice for evolution of the human species. *Climacteric*. 2013. doi:10.3109/13697137.2012.733983
2. Beard JR, Officer AM, Cassels AK. The world report on ageing and health. *Gerontologist*. 2016. doi:10.1093/geront/gnw037
3. Portman DJ, Gass MLS, Kingsberg S, et al. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014. doi:10.1097/gme.0000000000000329
4. Nappi RE, Martini E, Cucinella L, et al. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Healthy Aging in Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(August):1-11. doi:10.3389/fendo.2019.00561
5. Gandhi J, Chen A, Dagur G, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016. doi:10.1016/j.ajog.2016.07.045
6. Oliver RH, Leung BS, Lin LY, Yeh J. Estrogen receptor α and β expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril*. 1999. doi:10.1016/S0015-0282(99)00113-2
7. Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*. 2017;99:43-46. doi:10.1016/j.maturitas.2017.02.004
8. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. doi:10.1002/14651858.CD001500.pub3
9. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician*. 2000.
10. Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas*. 2016. doi:10.1016/j.maturitas.2015.09.001
11. Cagnacci A, Xholli A, Sclauzero M, Venier M, Palma F, Gambacciani M. Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study. *Climacteric*. 2019. doi:10.1080/13697137.2018.1529748
12. Nappi RE, Di Carlo C, Becorpi AM, et al. The effect of vulvovaginal atrophy on women's quality of life from an Italian cohort of the EVES study. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2019. doi:10.1080/01443615.2019.1621824
13. Fantasia HC, Sutherland MA. Hormone therapy for the management of menopause symptoms. *JOGNN - J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2014. doi:10.1111/1552-6909.12282
14. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015. doi:10.1016/j.ecl.2015.05.001

15. Faubion SS, Sood R, Kapoor E. Genitourinary Syndrome of Menopause: Management Strategies for the Clinician. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(12):1842-1849. doi:10.1016/j.mayocp.2017.08.019
16. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2013. doi:10.1097/GME.0b013e3182a122c2
17. Lumsden MA, Davies M, Sarri G, et al. Diagnosis and management of menopause: The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) guideline. *JAMA Intern Med.* 2016;176(8):1205-1206. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2761
18. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: How important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric.* 2016;19(2):151-161. doi:10.3109/13697137.2015.1124259
19. Pinkerton JA V, Aguirre FS, Blake J, et al. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2017. doi:10.1097/GME.0000000000000921
20. Nappi R, Palacios S, Panay N, Rabe T, Krychman M, Particco M. Results of the European REVIVE (REal Women's View of Treatment Options for Menopausal Vulvar/Vaginal ChangEs) survey. *Maturitas.* 2015. doi:10.1016/j.maturitas.2015.02.241
21. Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause.* 2017;24(11):1246-1256. doi:10.1097/GME.0000000000000910
22. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: Changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. doi:10.1210/jc.2005-0212
23. Simoncini T. DHEA e testosterone : ruolo degli ormoni maschili dopo menopausa precoce. 2002.
24. Genazzani AD, Stomati M, Strucchi C, Puccetti S, Luisi S, Genazzani AR. Oral dehydroepiandrosterone supplementation modulates spontaneous and growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone and insulin-like growth factor-1 secretion in early and late postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2001. doi:10.1016/S0015-0282(01)01902-1
25. Berman JR, Almeida FG, Jolin J, Raz S, Chaudhuri G, Gonzalez-Cadavid NF. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5- α reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril.* 2003;79(4):925-931. doi:10.1016/S0015-0282(02)04923-3
26. Labrie F, Martel C, Pelletier G. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? *Menopause.* 2017. doi:10.1097/GME.0000000000000768
27. Abramowicz M, Zuccotti G, Pflomm JM. Prasterone (Intrarosa) for dyspareunia. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017. doi:10.1001/jama.2017.14981
28. Heo YA. Prasterone: A Review in Vulvovaginal Atrophy. *Drugs and Aging.* 2019. doi:10.1007/s40266-019-00693-6
29. Portman DJ, Labrie F, Archer DF, et al. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause.* 2015. doi:10.1097/GME.0000000000000470
30. Guttmacher S, Watkins ES. On the Pill: A Social History of Oral Contraceptives 1950-1970. *J Public Health Policy.* 2000. doi:10.2307/3343335
31. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* ; 1999. doi:10.1016/S0002-9378(99)70120-1
32. Panzer C, Wise S, Fantini G, et al. Impact of oral contraceptives on sex hormone-binding globulin and androgen levels: A retrospective study in women with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2006. doi:10.1111/j.1743-6109.2005.00198.x
33. Johannesson U, Sahlin L, Masironi B, et al. Steroid receptor expression and morphology in provoked vestibulodynia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008. doi:10.1016/j.ajog.2007.09.041
34. Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The Effects of Hormonal Contraceptives on Female Sexuality: A Review. *J Sex Med.* 2012;9(9):2213-2223. doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02848.x
35. Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception.* 2006. doi:10.1016/j.contraception.2006.03.022
36. Casey PM, Maclaughlin KL, Faubion SS. Impact of Contraception on Female Sexual Function. *J Women's Heal.* 2017;26(3):207-213. doi:10.1089/jwh.2015.5703
37. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance—non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;(0123456789). doi:10.1007/s00404-019-05256-z
38. Bjelica A, Kapamadzija A, Maticki-Sekulić M. Sex hormones and female sexuality. *Med Pregl.* 2003. doi:10.2298/MPNS0310446B
39. Nappi RE, Detaddei S, Ferdeghini F, Brundu B, Sommacal A, Polatti F. Role of testosterone in feminine sexuality. *J Endocrinol Invest.* 2003.
40. Stomati M, Genazzani AD, Petraglia F, Genazzani AR. Contraception as prevention and therapy: Sex steroids and the brain. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 1998. doi:10.3109/13625189809167481
41. Scheele D, Plota J, Stoffel-Wagner B, Maier W, Hurlmann R. Hormonal contraceptives suppress oxytocin-induced brain reward responses to the partner's face. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2016. doi:10.1093/scan/nsv157
42. Smith NK, Jozkowski KN, Sanders SA. Hormonal contraception and female pain, orgasm and sexual pleasure. *J Sex Med.* 2014. doi:10.1111/jsm.12409
43. Casado-Espada NM, de Alarcón R, de la Iglesia-Larrad JL, Bote-Bonaecha B, Montejo ÁL. Hormonal Contraceptives, Female Sexual Dysfunction, and Managing Strategies: A Review. *J Clin Med.* 2019. doi:10.3390/jcm8060908

44. Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, et al. Hormonal Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med*. 2019. doi:10.1016/j.jsxm.2019.08.005
45. Burrows LJ, Goldstein AT. The Treatment of Vestibulodynia with Topical Estradiol and Testosterone. *Sex Med*. 2013;1(1):30-33. doi:10.1002/sm2.4
46. Shen J, Song N, Williams CJ, et al. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep*. 2016. doi:10.1038/srep24380
47. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011. doi:10.1073/pnas.1002611107
48. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvo-vaginal atrophy. *Menopause*. 2018;25(11):1321-1330. doi:10.1097/gme.0b013e3182a4690b
49. Cauci S, Driussi S, De Santo D, et al. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *J Clin Microbiol*. 2002. doi:10.1128/JCM.40.6.2147-2152.2002
50. Mitchell CM, Srinivasan S, Zhan X, et al. Vaginal microbiota and genitourinary menopausal symptoms: A cross-sectional analysis. *Menopause*. 2017. doi:10.1097/GME.0000000000000904
51. Gliniewicz K, Schneider GM, Ridenhour BJ, et al. Comparison of the vaginal microbiomes of premenopausal and postmenopausal women. *Front Microbiol*. 2019;10(FEB):1-9. doi:10.3389/fmicb.2019.00193
52. Smith AL, Brown J, Wyman JF, Berry A, Newman DK, Stapleton AE. Treatment and Prevention of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Women: A Rapid Review with Practice Recommendations. *J Urol*. 2018. doi:10.1016/j.juro.2018.04.088
53. Bodner-Adler B, Alarab M, Ruiz-Zapata AM, Latthe P. Effectiveness of hormones in postmenopausal pelvic floor dysfunction—International Urogynecology Association research and development—committee opinion. *Int Urogynecol J*. 2019. doi:10.1007/s00192-019-04070-0
54. Griffiths A, Ceausu I, Depypere H, et al. EMAS recommendations for conditions in the workplace for menopausal women. *Maturitas*. 2016. doi:10.1016/j.maturitas.2015.12.005
55. Rees M, Lambrinoudaki I, Cano A, Simoncini T. Menopause: Women should not suffer in silence. *Maturitas*. 2019. doi:10.1016/j.maturitas.2019.01.014

Il ruolo dell'isteroscopia nei sanguinamenti uterini anomali in menopausa

Martina Caroli, Alba Manzo, Veronica Tomatis, Francesca Ressa,
Martina Piccinini, Gino Andrea Antonelli, Giulia Despini, Alessandro D Genazzani
CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA E GINECOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} Il sanguinamento uterino anomalo (AUB, Abnormal Uterine Bleeding) è un fenomeno molto frequente in tutte le fasce di età. In menopausa si manifesta in media nel 10-15% delle donne e può essere correlato a diverse condizioni: atrofia endometriale, polipi endometriali, miomi sottomucosi, iperplasia endometriale, tumori endometriali e cause iatrogene correlate principalmente all'utilizzo di farmaci come il tamoxifene e la terapia ormonale sostitutiva.

L'approccio diagnostico della donna con AUB prevede in prima istanza l'esecuzione di un'ecografia transvaginale con valutazione dello spessore endometriale, della sua vascolarizzazione e della sua morfologia. Si è concordi a valutare la necessità di proseguire l'indagine diagnostica con isteroscopia e biopsia endometriale nei casi in cui all'episodio di sanguinamento uterino si associ un ispessimento endometriale maggiore di 5mm. Nei casi invece in cui le pazienti siano asintomatiche il cutoff di spessore endometriale può essere spostato a 10.5mm. Tale cutoff dovrebbe essere ulteriormente spostato a 8 mm nel caso si tratti di paziente in terapia con Tamoxifene asintomatiche. In tutti questi casi, così come quando in sede di indagine ecografia si visualizza un sospetto polipo endometriale, un sospetto mioma o un'area di sospetta iperplasia, si rende necessaria l'esecuzione di isteroscopia diagnostica. L'isteroscopia operativa con resectoscopia è utile nei casi di polipi di grandi dimensioni, miomi o biopsie allargate richiede necessariamente l'esecuzione in sala operatoria in regime di ricovero.

{ENG} Abnormal Uterine Bleeding (AUB) is very common in women during the life. In average 10-15% of women in menopause show an AUB and that can be related to different conditions: endometrial atrophy, endometrial polyps, submucosal myomas, endometrial hyperplasia, endometrial tumors and iatrogenic causes such as the use of tamoxifen and hormone replacement therapy.

First of all, the diagnostic approach of the woman with AUB needs the execution of a transvaginal ultrasound with evaluation of the endometrial thickness, its vascularization and its morphology. Studies agreed to continue the diagnostic investigation with hysteroscopy and endometrial biopsy when uterine bleeding is associated with an endometrial thickening greater than 5mm. For asymptomatic patients, the endometrial thickness cutoff can be moved to 10.5mm. This cutoff should be further moved to 8 mm for asymptomatic patient on Tamoxifen therapy. In all these cases, as well as in case of suspected endometrial polyp, or suspected myoma or suspected area of hyperplasia, diagnostic hysteroscopy is necessary. Operative hysteroscopy with resectoscopy is useful in cases of large polyps, myomas or enlarged biopsies and necessarily requires execution in the surgery room in hospitalization.

INTRODUZIONE

Il sanguinamento uterino anomalo (AUB Abnormal Uterine Bleeding) è un disturbo molto frequente che può verificarsi in tutte le fasce di età dalla pubertà, all'età fertile, alla menopausa. Le cause che possono determinare un sanguinamento anomalo sono molteplici e bisognerà cercare di inquadrare ogni singolo caso tenendo in considerazione che per ogni epoca di manifestazione corrispondono eziologie differenti. La Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) ha classificato le principali cause di AUB secondo l'acronimo PALM- COEIN, dividendo le cause in due categorie: le cause associate ad un'anomalia strutturale dell'utero (Polipi, Adenomiosi, Leiomiomi, Malignità/Iperplasia) e quelle non strutturali (Coagulopatie, disfunzioni Ovulatorie, difetti Endometria-

li, fattori Iatrogeni, cause Non classificate altrove). Da qui gli acronimi PALM e COEIN [1].

In particolare, quando il sanguinamento si manifesta in una donna in menopausa, esso deve essere considerato come un campanello di allarme per la possibile presenza di tumore cervicale o endometriale [2]. Si stima il 10-15% delle donne in menopausa manifesti un episodio di AUB.

Nel 50% dei casi si tratta di sanguinamenti non associati a cause organiche [3], nell'altra metà dei casi si tratta di cause organiche (polipi, iperplasia endometriale, tumori endometriali). Bisogna tuttavia ricordare che soltanto il 30% delle forme di tumore endometriale si manifestano attraverso un sanguinamento uterino anomalo, rendendo pertanto non facile il tentativo di prevenzione secondaria nei confronti di tale patologia[4].

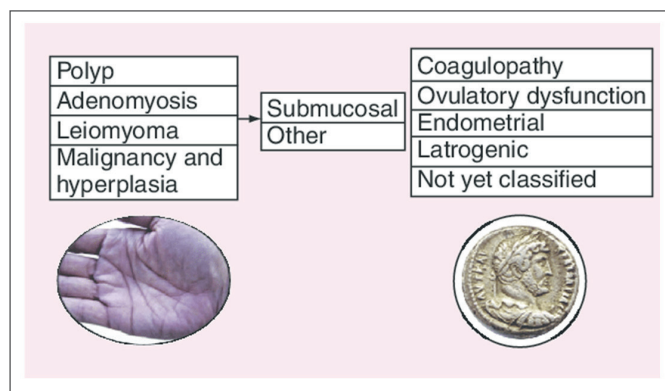


Fig. 1 - Le principali cause di sanguinamento uterino anomalo secondo la classificazione PALM- COEIN

LE PRINCIPALI CAUSE DI AUB IN MENOPAUSA

Le cause di sanguinamento anomalo in menopausa sono prevalentemente cause organiche, in particolare:

» **Atrofia endometriale:** si tratta di un fenomeno fisiologico che si verifica in menopausa determinato dal progressivo assottigliamento della mucosa endometriale, la quale, privata della stimolazione ormonale tipica dell'età fertile, raggiunge progressivamente un quadro di atrofia caratterizzata da una progressiva rarefazione delle strutture ghiandolari, dell'aumentata comparsa di fragilità dello stroma e dalla comparsa di soffusioni emorragiche e petecchie che possono determinare la comparsa di sanguinamenti uterini anomali[5].

» **Polipi endometriali:** si tratta di neoformazioni mucose esofitiche che possono essere più frequentemente a morfologia pedunculata (caratterizzate da un peduncolo vascolare attorno al quale la lesione si sviluppa) oppure a morfologia sessile, più difficilmente individuabili sia dalla diagnostica a ultrasuoni che dall'isteroscopia diagnostica[5]. Si tratta nella maggiorparte dei casi di lesioni benigne ma bisogna ricordare che tra 0% e 12.9% dei casi essi possono degenerare in lesioni maligne. La maggiorparte degli autori è concorde nell'associare un maggior rischio di evoluzione verso la malignità con il progredire dell'età[6,7,8,9].

» **Miomi sottomucosi:** si tratta di lesioni fibromatose che hanno uno sviluppo prevalentemente intracavitario. In caso di sviluppo dimensionale importante si possono creare dei fenomeni necrotico- degenerativi a livello della loro capsula di rivestimento tali da determinare la comparsa di sanguinamenti anomali[5].

» **Iperplasia endometriale:** ad oggi si sa che l'iperplasia endometriale non è sempre da considerare come lesione precancerosa in quanto in molti casi gli adenocarcinomi endometriali insorgono spontaneamente a partenza da un endometrio regolare. Ve ne sono due tipologie principali che vengono definite iperplasia tipica e atipica. La prima è una condizione benigna che si mostra all'isteroscopia come un quadro morfologico molto simile alla mucosa endometriale regolare. Nel caso di iperplasia endometriale atipica, al contrario, il quadro morfologico è caratterizzato da un'intensa e anomala vascolarizzazione del tessuto endometria-

le associata talvolta alla presenza di aspetto polipoidale della mucosa endometriale[5].

» **Tumori endometriali:** si tratta delle forme di neoplasia più frequenti tra quelle del sistema riproduttivo femminile e la sua incidenza mostra un andamento in crescita nell'ultimo periodo[10]. Nel 90% dei casi la prima manifestazione è proprio il verificarsi di sanguinamenti uterini anomali legati all'erosione e allo sfaldamento necrotico della lesione aggettante in cavità uterina. È bene tuttavia ricordare che circa il 20% delle donne affetta da adenocarcinoma endometriale (prevalentemente nelle fasi di esordio della patologia) non manifesta sintomi al momento della diagnosi [11].

» **Cause iatrogeniche:** è prevalentemente legata a farmaci ad effetto ormonale quale l'assunzione di tamoxifene, inibitori dell'aromatasi e terapia ormonale sostitutiva. Il tamoxifene è un chemioterapico appartenente alla classe dei SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators), ossia un farmaco che agisce a livello mammario inibendo l'azione degli estrogeni e quindi lo stimolo proliferativo ad essi relato, mentre a livello endometriale agisce come modulatore positivo del recettore degli estrogeni determinando una maggiore crescita endometriale e miometriale. Di conseguenza l'utilizzo di tamoxifene si correla ad una aumentata insorgenza di polipi endometriali, iperplasia endometriale, carcinoma endometriale, sarcoma uterino e carcinosarcoma uterino. Il rischio di insorgenza di patologia endometriale e miometriale si correla direttamente con la durata della somministrazione del farmaco e con la sua dose[12]. Anche i farmaci inibitori dell'aromatasi (letrozolo, anastrozolo) sono utilizzati nel trattamento del carcinoma mammario a lungo termine in quanto, inibendo l'enzima in grado di convertire gli androgeni in estrogeni, determinano un quadro di ipoestrogenismo che comporta generalmente un quadro di atrofia endometriale. In numerosi studi è stata dimostrata una riduzione dello spessore endometriale in pazienti che avevano raggiunto un certo grado di ispessimento a seguito della terapia con tamoxifene a seguito del cambiamento della terapia con farmaci inibitori dell'aromatasi[13,14,15].

Anche la terapia ormonale sostitutiva può essere causa di sanguinamento in pazienti in menopausa, occorre tuttavia conoscere le diverse formulazioni di terapia ormonale sostitutiva per capire quando il sanguinamento possa essere considerato come fenomeno correlato alla terapia stessa e quando invece è necessario proseguire con l'iter diagnostico. In caso infatti di trattamenti sequenziali, ossia caratterizzati dalla somministrazione di estrogeni quotidianamente associati all'assunzione di progesterone o progestinici soltanto durante un periodo del mese di assunzione, occorre aspettarsi un sanguinamento al termine della somministrazione del progestinico in quanto durante le prime settimane l'azione degli estrogeni soli induce un aumento della proliferazione cellulare endometriale e il ruolo del progesterone è proprio quello di interrompere la proliferazione endometriale determinando il sanguinamento. Questo consente di ridurre il rischio associato ad una possibile forma-

zione di foci di iperplasia endometriale. Le formulazioni secondo regime combinati, ossia quelle che associano in un unico composto estrogeni e progesterone o progestinici, uniscono lo stimolo proliferativo a livello endometriale degli estrogeni con quello antiproliferativo dei progestinici causando progressivamente l'evoluzione verso un quadro di atrofia endometriale. Stessa situazione si verifica utilizzando molecole come i TSEC associati agli estrogeni coniugati equini e il Tibolone. È stato infatti provato il ruolo inibitore sulla proliferazione endometriale determinato da molecole come il Bazedoxifene il quale funge da inibitore alla stimolazione endometriale determinata dagli estrogeni coniugati equini. Anche il Tibolone si è mostrato avere una funzione inibente la proliferazione a livello della mucosa endometriale. Per questo motivo i regimi combinati, le formulazioni con estrogeni coniugati equini e Bazedoxifene e il Tibolone sono da preferire ai regimi sequenziali con il progredire dell'età della paziente soprattutto in caso di fattori concomitanti di relativo iperestrogenismo (ad esempio nelle donne obese). Tuttavia, talvolta si assiste alla comparsa di sanguinamenti endometriali anche in pazienti che sono sottoposte a questi regimi di trattamento. Occorre in questi casi effettuare una corretta discriminazione tra cause organiche di sanguinamento (polipi, miomi, iperplasia, carcinoma) oppure sanguinamento legato all'atrofia endometriale indotta dagli stessi trattamenti[16].

IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA TRANSVAGINALE NELLA DIAGNOSI DELLE CAUSE DI AUB

L'ecografia transvaginale, come primo step diagnostico in caso di AUB in paziente in menopausa, è sicuramente di importanza fondamentale. Attraverso l'ecografia transvaginale, seppure con i limiti di tale metodica, è infatti possibile valutare lo spessore endometriale, eventuali anomalie di vascolarizzazione endometriale, il volume uterino e l'eventuale presenza di lesioni aggettanti in cavità (polipi endometriali o miomi sottomucosi) in grado di provocare AUB.

In particolare, la valutazione del grado di ispessimento endometriale deve sempre essere inquadrata assieme all'eventuale presenza di sanguinamento uterino. È stato infatti dimostrato da numerosi studi come il cut off di 5 mm al di sopra del quale è indicato procedere con ulteriori indagini diagnostiche si riferisca soltanto ai casi di pazienti in menopausa con episodi di AUB. Uno studio retrospettivo eseguito da Runa et al. [11]

nel 2013 che ha preso in esame un campione di 266 pazienti in menopausa asintomatiche afferite all'ospedale di Ankara per riscontro occasionale di endometrio superiore a 6 mm di spessore alla valutazione ecografica a cui è stata eseguita isteroscopia ambulatoriale con biopsia endometriale. In queste pazienti è stato dimostrato come il cut off dello spessore endometriale significativo per l'esecuzione di isteroscopia e biopsia endometriale sia 10.5 mm in pazienti asintomatiche. Tale aspetto è stato ribadito anche in un altro studio longitudinale eseguito da Li presso l'ospedale di PUMCH[17] che ha preso in considerazione un campione di 488 pazienti in menopausa asintomatiche con riscontro di ispessimento endometriale alla valutazione ecografica transvaginale e ha dimostrato come il rischio di lesione precancerosa o tumori sia molto basso nel caso l'ispessimento endometriale non si associ al sanguinamento uterino anomalo. In tale studio è stato messo inoltre in evidenza come vi sia un altro importante parametro da considerare quando si esegue un'ecografia transvaginale, ossia la vascolarizzazione endometriale[17]. Un'accentuata vascolarizzazione endometriale o la presenza di lesioni endometriali positive al Color Doppler sono indicatori suscettibili per patologia maligna. In caso di sospetto polipo endometriale o lesione aggettante in cavità è possibile eseguire una sonoisterografia che consente di meglio distinguere, attraverso la distensione della cavità endometriale con istillazione di soluzione fisiologica sterile, i sospetti polipi endometriali, miomi intracavitari o irregolarità della mucosa endometriale meritevoli di approfondimento diagnostico.

L'aspetto ecografico che assume l'endometrio delle pazienti sottoposte a terapia con tamoxifene è tipico. Si caratterizza per la presenza di cisti ipoecogene dai margini irregolari che possono localizzarsi anche nel contesto miometriale. Nella maggior parte dei casi questo aspetto è determinato proprio dalla stimolazione endometriale caratterizzata dal farmaco, pertanto non si tratta di patologia maligna concomitante. Tuttavia, alla sola valutazione ecografica non sempre risulta facile discriminare con certezza questo aspetto morfologico con quadri che possono celare una patologia più complessa, per cui spesso si rende necessario eseguire una isteroscopia diagnostica[18].

A questo proposito sono stati eseguiti diversi studi per cercare di ottenere un cutoff dello spessore endometriale che potesse consentire una più facile individuazione dei quadri più so-

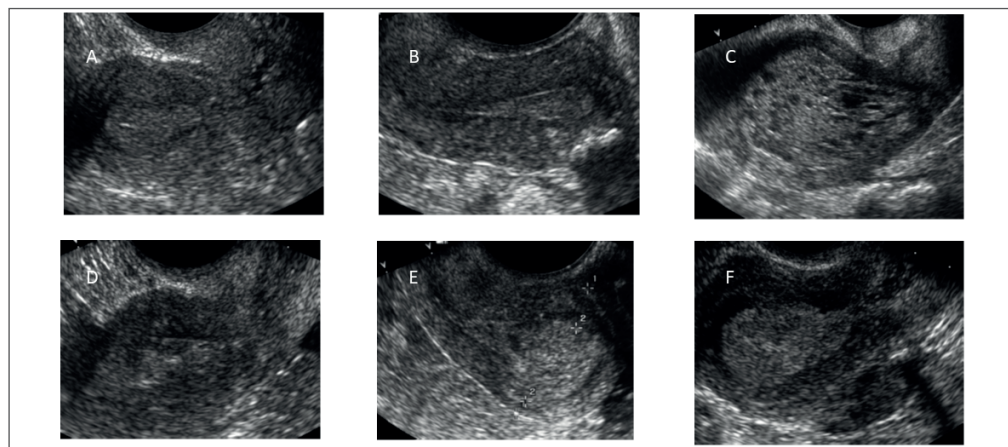


Fig. 2 - Aspetti ecografici della patologia endometriale: (A) endometrio regolare; (B) polipo endometriale; (C) polipo endometriale benigno; (D) adenocarcinoma endometriale; (E) adenocarcinoma endometriale; (F) adenocarcinoma endometriale [23]

spetti per i quali si dimostra utile l'esecuzione di una biopsia isteroscopica nelle pazienti in terapia con tamoxifene. Nella maggiorparte degli studi si concorda che in caso di paziente in terapia con tamoxifene asintomatica alla cui valutazione ecografica si riscontri una rima endometriale irregolare con uno spessore massimo endometriale maggiore di 8 mm sia necessario eseguire un'isteroscopia diagnostica. In caso di valori inferiori dello spessore endometriale non è indicato proseguire con le indagini per l'alto numero di falsi positivi riscontrati nei numerosi studi eseguiti[19].

Per quanto riguarda l'aspetto ecografico tipico dell'endometrio di donne che assumono HRT occorre effettuare delle differenziazioni sulla base della formulazione terapeutica in atto. In caso di regimi sequenziali, come si è già accennato sopra, l'aspetto endometriale data l'alternanza di stimolazione estrogenica e progestinica, assume un aspetto ecografico molto simile a quello che si ha in età fertile per cui durante la fase di sola somministrazione estrogenica appare normale il riscontro di endometrio leggermente ispessito. Per convenzione si è soliti effettuare la misurazione della rima endometriale nella fase di somministrazione del progesterone. Nel caso di regime terapeutico combinato continuo appare normale individuare talvolta la comparsa di aspetti pseudocistici dell'endometrio come accade durante la vita fertile nella fase luteale iniziale. In rari casi si possono riscontrare quadri di vera e propria pseudodecidualizzazione endometriale (1.8%) nei casi in cui l'azione del progesterone non sia sufficiente per antagonizzare l'azione proliferativa degli estrogeni oppure in caso di presenza di fattori concomitanti di iperestrogenismo come ad esempio accade nelle donne obese[16]. Allo stato attuale delle conoscenze, non è stato trovato un cutoff dello spessore della rima endometriale oltre il quale si possa con certezza pensare di essere di fronte ad una condizione patologica a potenziale rischio di sviluppo cancerogenico. Numerosi studi effettuati hanno tuttavia dimostrato che uno spessore endometriale inferiore a 4mm in pazienti in menopausa che stanno effettuando un trattamento con terapia ormonale sostitutiva si correla ad un minor rischio di insorgenza di patologia maligna[20,21,22]. Occorre sempre indagare l'eventuale presenza di sanguinamento anomalo e in caso affermativo è

importante valutare l'eventuale prosecuzione dell'iter diagnostico con esami di secondo livello come l'isteroscopia.

IL RUOLO DELL'ESAME ISTEROSCOPICO NELLA DIAGNOSI E NEL TRATTAMENTO DELL'AUB IN MANOPAUSA

Da quanto precedentemente esposto si deduce quindi che la necessità di eseguire una biopsia endometriale come esame diagnostico di secondo livello in pazienti che hanno avuto un episodio di AUB in menopausa si rende necessario in caso all'eco transvaginale si riscontri uno spessore della rima endometriale maggiore di 4mm, oppure nei casi in cui vi sia un riscontro occasionale di ispessimento endometriale (rima endometriale > 10 mm) in pazienti in menopausa asintomatiche. La biopsia endometriale può essere eseguita in diverse modalità. La modalità di esecuzione più classica è la dilatazione e il raschiamento, ma si può eseguire un esame simile anche in regime ambulatoriale e consiste nell'introduzione di una curette in utero (previa dilatazione modesta del collo uterino) e l'esecuzione di un aspirato alla cieca delle cellule endometriali. Questa metodica tuttavia risulta poco precisa nel riuscire ad indagare la natura di specifiche lesioni endometriali (polipi, miomi, iperplasie focali o carcinomi focali) in quanto viene eseguita alla cieca e può pertanto non determinare il campionamento di cellule patologiche. Numerosi studi hanno dimostrato che tale metodica non è del tutto affidabile per ottenere una diagnosi istologica precisa di patologia endometriale[3].

La possibilità di eseguire isteroscopie diagnostiche a livello ambulatoriale, detta "isteroscopia office", (sfruttando l'approccio vaginoscopico e l'utilizzo di strumenti con piccolo diametro) permette di ridurre al massimo l'invasività della metodica consentendo di ottenere una diagnosi più precisa di un'eventuale patologia endometriale in quanto si può eseguire la biopsia direttamente nella sede del sospetto patologico. Attraverso i più moderni isteroscopi utilizzati nelle attività ambulatoriali è possibile inoltre inserire alcuni strumenti chirurgici in grado di eseguire l'asportazione di piccole lesioni focali (ad esempio piccoli polipi endometriali o fibromi peduncolati), evitando alle pazienti di doversi successivamente

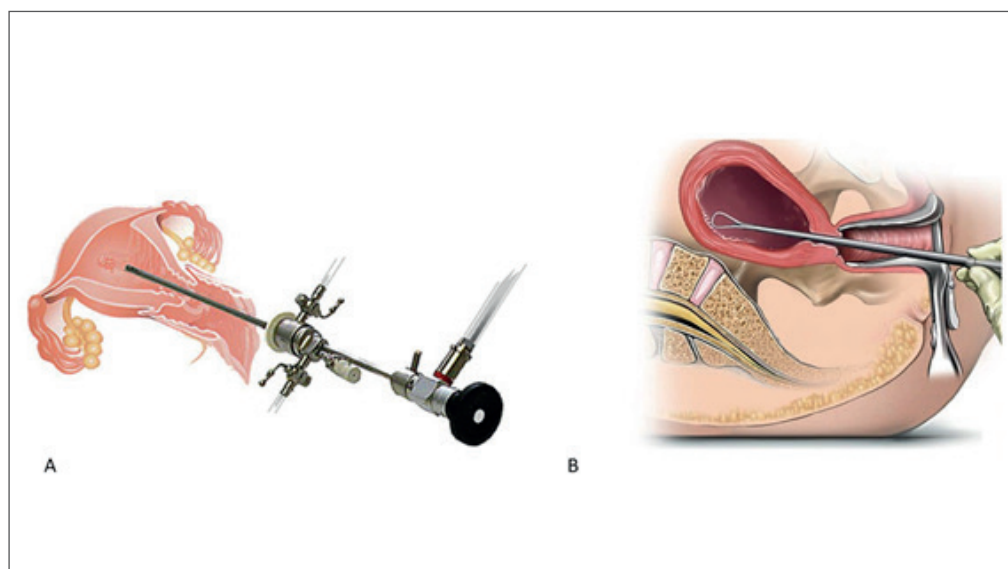


Fig. 3 - Metodiche diagnostiche, (A) isteroscopia office, (B) dilatazione e curettage endometriale

sottoporre ad un'isteroscopia operativa in sala operatoria. Per questo motivo allo stato attuale di conoscenza, l'isteroscopia ambulatoriale, in assenza di controindicazioni alla metodica, risulta il gold standard dell'approccio diagnostico nelle donne con AUB in menopausa qualora sia necessario ottenere un approfondimento diagnostico[6,23].

In caso di pazienti con plurime comorbidità, utilizzo di farmaci antiaggreganti o anticoagulanti si preferisce eseguire anche la procedura di isteroscopia diagnostica in sala operatoria, in regime di ricovero day hospital, benché non ci siano evidenze scientifiche che controindichino la metodica ambulatoriale.

Nel caso in cui in sede di isteroscopia office si riscontrino lesioni intracavitari peduncolate di notevoli dimensioni, oppure lesioni solide come miomi uterini sottomucosi o lesioni focali come aree di iperplasia tipica, si rende necessaria la programmazione di un'isteroscopia operativa che consenta la rimozione delle suddette cause responsabili del sanguinamento. Questa procedura viene eseguita in sala operatoria, in anestesia locale assistita oppure con blocco epidurale in quanto è richiesta la dilatazione del canale cervicale per consentire l'introduzione in

cavità endometriale di isteroscopia dotata di ansa resectoscopica (diametro di circa 10 mm) e tali procedure risulterebbero eccessivamente dolorose nella paziente in assenza di adeguata copertura anestesiológica.

CONCLUSIONI

In conclusione, si può affermare che il ruolo dell'isteroscopia nell'approfondimento diagnostico della donna in menopausa che manifesta episodi di sanguinamento anomalo risulta di primaria importanza qualora l'ecografia transvaginale ponga in sospetto diagnostico di lesioni intracavitari, lesioni focali o carcinomi. Nei casi in cui sia possibile è da preferire la metodica office che risulta meno invasiva per la paziente e in molti casi consente la risoluzione della causa del sanguinamento attraverso l'asportazione di piccole lesioni intracavitari.

L'isteroscopia pertanto, sia nella sua versione meramente diagnostica che in quella operativa, si presenta come metodica fondamentale non solo per la diagnosi dell'AUB in menopausa ma anche per il trattamento delle cause più frequenti che determinano i sanguinamenti anomali in menopausa.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM- COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113(1): 3-13
2. Shilpa Kolhe, Management of abnormal uterine bleeding- focus on ambulatory Hysteroscopy. *International Journal of Women's Health* 2018; 10, 127-136
3. Holst J, Koskela O, Von Schoultz B, Endometrial findings following curettage in 2018 women according to age and indications. *Ann Chir Gynaecol* 1983; 72:274-277
4. Bree RL, Bowerman RA, Bohm-Velez M et al (2000) US, Evaluation of the uterus in patients with postmenopausal bleeding: a positive effect on diagnostic decision making. *Radiology* 216:260-264
5. Dr. Luca Mencaglia, Luiz Cavalcanti de Albuquerque Neto, R. Alfonso Arias Alvarez, Manuale di isteroscopia diagnostica, isteroscopia "office" e isteroscopia operativa. 2011
6. Ben- Arie A, Goldehmit C, Laviv Y, et al (2004), The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 115, 206-210
7. Costa- Pavia L, Godoy CE Jr, Antunes A Jr, et al (2011), Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics. *Menopause*, 18, 1278-1282
8. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, et al (2009), How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*, 200, 235
9. Uglietti A, Mazzei C, Deminico N, et al (2014), Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy. *Arch Gynecol Obstet*, 289,839-843
10. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ, Cancer statistic, 2007. *CA cancer J Clin* 2007; 57:43-66
11. Runa Ozelci, Berna Dilbaz, Funda Akpınar, Tugba Kinay, Emre Baser, Oya Aldemir, Sadiman Kiyak Altınbas, The significance of sonographically thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women. *Ostet Gynecol Sci* 2019; 62(4): 273-279
12. Hyuk J., Joo K.J., Sat B.K., Eun A C., Mi J. U., Comparative study on Hysteroscopic and Histologic Examinations of the Endometrium in Postmenopausal women taking Tamoxifen, *Journal of Menopausal Medicine* 2018;24:81-86
13. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al; ATAC Trialists' Group : Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005, 365; 60-62
14. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al; ATAC Trialists' Group: The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: baseline endometrial sub- protocol data on the effectiveness of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy. *Hum Reprod* 2005, 20: 294-301
15. Morales L, Timmerman D, Neven P, et al, Third generation aromatase inhibitors may prevent endometrial growth and reverse tamoxifen- induced uterine changes in postmenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol* 2005, 16: 70-74
16. K M Feeley, M Wells, Hormone replacement therapy and the endometrium. *J Clin Pathol* 2001; 54, 435-440.
17. Zhe Li, Lei Li, Risk of malignancies among asymptomatic postmenopausal women with thickened endometrium. A cohort study. *Medicine* (2009) 98:6(e 14464)
18. Dijkhuizen FP, Brölmann HA, Oddens BJ, Roumen RM, Coebergh JW, Heintz AP, Transvaginal ultrasonography and endo-

- metrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Maturitas* 1996; 25: 45-50
19. Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RC, Dillon P, Dixon JM, Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999; 17:2050-2054
 20. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA et al, Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1792-1798
 21. Lindgren R, LA Mattsson, K Andersson, A Lagrelins, K Sandin, K Karlsson, JB Risberg, Transvaginal ultrasonography and endometrial histology in peri and postmenopausal women on hormone replacement therapy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999- vol 106, 421-426
 22. U. Omodei, E. Ferrazzia, C. Ruggeri, N. Palai, L. Fallo, D. Dordoni, G. Perugino, Endometrial thickness and histological abnormalities in women on hormone replacement therapy: a transvaginal ultrasound/hysteroscopic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:317-320
 23. Opolskiene G., Sladkevicius P., Valentin L., Ultrasound Obstet Gynecol Ultrasound assessment of endometrial morphology and vascularity to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm, 2007; 30: 332-340
 24. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O et al (2004), The role of office hysteroscopy in menopause. *J Am Ass Gynecol Laparosc* 11: 103-106

Puerperio, allattamento e funzione riproduttiva

Sandro Gerli, Alessandro Favilli, Silvia Pericoli, Brunella Pugliese,
Gian Carlo Di Renzo

CENTRO DI MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE, CLINICA OSTETRICA E GINECOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI PERUGIA

ABSTRACT

{ITA} Il puerperio, che inizia, dopo l'espletamento del parto, rappresenta un momento particolare per la donna. Molti sono gli eventi biologici che prendono luogo e che in modo più o meno marcato possono condizionare nel positivo o negativo, questo periodo. Descriveremo questa fase della vita donna e le eventuali situazioni che possono occorrere

{ENG} Puerperium starts immediately after delivery and represents a very peculiar interval of lifetime for any woman. A great amount of biological events take place during the puerperium that may affect positively or negatively this period. We will discuss this specific moment of the female life and the physiopathological events that may occur.

INTRODUZIONE

Il puerperio è quel periodo di tempo che inizia dopo il secondamento e si conclude con la comparsa del flusso mestruale, espressione del ripristino della funzione ovarica. Nella donna che non allatta la sua durata è stata convenzionalmente identificata tra 6 e 8 settimane [1]. Nell'80% delle puerpere che non allattano il capoparto si verifica entro 6 settimane dal parto, mentre nelle puerpere che allattano, tale periodo può protrarsi fino a comprendere tutto il periodo dell'allattamento (amenorrea da allattamento). In questa definizione, comunemente condivisa nel nostro paese, non sono comprese le 2-3 ore successive al secondamento che caratterizzano il postpartum, periodo necessario affinché, all'emostasi meccanica nel situs placentaris, subentri l'emostasi definitiva con la formazione di trombi negli sbocchi vascolari [2].

FISIOLOGIA DEL PUERPERIO E DELL'ALLATTAMENTO

Il puerperio è caratterizzato da una serie di meccanismi, prevalentemente di tipo involutivo, che progressivamente conducono al ripristino dello statu quo ante la gravidanza, coinvolgendo la totalità degli organi e degli apparati della donna.

Per ciò che concerne la funzione endocrino-riproduttiva ricordiamo che:

- » L'utero, che dopo il parto pesa circa 1400-1700 g e misura circa 30 cm, subisce una involuzione causata da una serie di processi enzimatici che ne determinano modifiche ultrastrutturali e cellulari. I processi involutivi dell'utero puerperale sono determinati principalmente dal rapido decremento degli estrogeni e del progesterone che determina autolisi cellulare, disimbibizione e riduzione dell'iperplasia e dell'ipertrofia

delle miocellule.[2]

- » La cavità uterina, nei primi giorni successivi al parto vede il progressivo sfaldamento della decidua nelle lachiazioni (con la loro variazione di composizione da lochi ematici a sierosi, a cremosi, che si completa in circa 5-6 settimane). A partire da 2-3 giorni dal parto inizia la rigenerazione del tessuto endometriale, che risulta più tardiva nel sito del letto placentare, e comincia a partire dalle ghiandole endometriali e dallo stroma del tessuto connettivo interghiandolare. Questo processo di rigenerazione endometriale si completa in circa 10 giorni.
- » Le ovaie sono caratterizzate dalla completa scomparsa del corpo luteo gravidico che lascia il posto al corpo luteo fibroso, assumendo l'aspetto morfologico della quiescenza. Dopo circa 3 settimane dal parto, nella quasi totalità delle donne che non allattano e nel 40 % di quelle che allattano, compaiono i follicoli primordiali, e successivamente si verificherà ripresa del regolare ciclo ovarico.[2]
- » La vulva, nei primi dieci giorni dopo il parto, va incontro a un processo di decongestione vascolare con riduzione del suo contenuto idrico. La vagina rimane beante, con prevalenza di un pH di circa 6,6 finché la nuova secrezione estrogenica (circa 25° giorno) riporta il quadro vaginale alla normalità. Si verifica inoltre ripresa del tono muscolare e della consistenza preparto del perineo, anche se la completa stabilizzazione può richiedere alcune settimane, per i processi riparativi di eventuali lacerazioni muscolari.

A livello del sistema endocrino il puerperio è caratterizzato principalmente da due processi che consistono nella fine della secrezione ormonale da parte dell'unità feto-placentare e

dall'inizio della galattopoiesi.

Possono essere individuate tre fasi che caratterizzano l'assetto endocrino dopo il parto:

una prima fase consiste nell'eliminazione degli ormoni prodotti dalla placenta, della durata di circa 10 giorni.

Successivamente, per circa 2 settimane, si assiste ad un periodo di latenza o riposo funzionale.

Progressivamente si va incontro a una ripresa funzionale con il recupero delle caratteristiche di secrezione dei vari ormoni. Questa fase si considera ultimata con l'avvento del "capo parto".

Con il secondamento avviene la rapida caduta dei livelli di estrogeni e progesterone fino a valori pregravidici.

La gonadotropina corionica umana (hCG) scompare entro due settimane. L'ormone luteinizzante (LH) e l'ormone follicolo stimolante (FSH) presentano un andamento particolare: dopo tre-quattro settimane raggiungono valori paragonabili a quelli del periodo periovulatorio, indipendentemente dal feedback positivo estrogenico. A discapito di questo aumento di FSH, talvolta i livelli di estradiolo (E2) si mantengono bassi per la temporanea refrattarietà ovarica.

L'ipertrofia dei surreni, della tiroide, delle paratiroidi e delle isole pancreatiche, sviluppatesi durante la gravidanza, regredisce spontaneamente non oltre le 3 settimane dal parto; invece non va incontro a regressione completa l'ipertrofia gravidica ipofisaria.

Unico ormone che non ritorna nelle sue concentrazioni a valori pregravidici ma, piuttosto, inizia ad esplicare la sua funzione peculiare, è la prolattina (PRL). Questo ormone proteico, composto da 198 amminoacidi, viene sintetizzato dalle cellule lattotrope dell'ipofisi anteriore le quali, principalmente sotto lo stimolo degli estrogeni, vanno incontro ad una iperplasia marcata nel secondo e terzo trimestre di gravidanza e durante i primi mesi di allattamento.

La prolattina è l'unico ormone ipofisario il cui controllo è principalmente di tipo inibitorio, essendo soppresso dalla dopamina. Influenzano positivamente la secrezione di PRL il peptide intestinale vasoattivo (VIP) e il Thyrotropin Releasing Hormone (TRH), mentre i glucocorticoidi e l'ormone tiroideo ne sopprimono lievemente la secrezione.

I livelli di PRL aumentano dopo l'esercizio fisico, i pasti, i rapporti sessuali e per 30-45 minuti, dopo la suzione.

La prolattina è in grado di inibire la capacità riproduttiva, sopprimendo la secrezione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) da parte dell'ipotalamo e di gonadotropine ipofisarie, nonché interferendo con la steroidogenesi gonadica. Nell'ovaio la PRL blocca la follicologenesi e inibisce l'attività aromatasica delle cellule della granulosa inducendo ipoestrogenismo ed anovulazione. La PRL possiede effetto luteolitico.[3]

Nel complesso questo ormone agisce nel senso di una riduzione della funzione riproduttiva e di una soppressione dell'impulso sessuale, favorendo il mantenimento di una sorta di "comportamento materno".

L'epitelio lobulo-alveolare della mammella prolifera sotto lo stimolo di PRL, lattogeno placentare, estrogeni, progesterone ed altri fattori di crescita locali[3]. Durante la gravidanza la mammella cresce in risposta agli ormoni lattogenici, gli estrogeni inibiscono la dopamina, con conseguente aumento dei valori di PRL, ma è resa possibile la sola produzione di colostro

gravidico. Affinchè inizi il processo di lattazione sarà necessario il brusco decremento dei livelli di progesterone, di estrogeni e corticosteroidi che avviene dopo il parto. [4]

La fase iniziale della lattazione è la lattogenesi o "montata latte", seguita dalla galattopoiesi.

Durante la lattogenesi, per i primi cinque giorni dal parto, è presente congestione e tensione mammaria con eiezione di colostro. Questo presenta una composizione chimica particolare, con alto contenuto proteico e glucidico, è ricco di lattoglobulina, lattoalbumina, acido oleico, lecitina, sodio e fosfati e altri minerali utili per stimolare la motilità intestinale nei primi giorni di vita e favorire l'eliminazione del meconio. Il colostro, inoltre, è ricco di IgA secretorie, batteriolisine e antitossine. La prolattina si lega al recettore acinario mammario e stimola la secrezione di colostro. Sarà però lo stimolo della suzione (riflesso mammano-ipo-fisario) a determinare il regredire della montata latte e a sostenere un'adeguata attività galattopoietica. Il riflesso di suzione consiste in una stimolazione a partenza dalle cellule mioepiteliali mammarie, giunge ai nuclei sopraottico e paraventricolare dell'ipotalamo, stimola la produzione di ossitocina e determina la contrazione delle cellule acinari mammarie, e consensualmente provoca contrazioni uterine (morsi uterini). L'assenza di stimolazione del capezzolo determina un aumento di pressione intraacinare che svolge una azione inibitrice sulla secrezione mammaria. Il riflesso della suzione determina un'ulteriore inibizione della dopamina con ulteriore aumento della prolattina.

A partire dal quindicesimo giorno di puerperio il prodotto di secrezione della mammella assume le caratteristiche del latte vero e proprio, (proteine specifiche come la caseina, lattoglobulina, lattoferrina, IgA, proteine sieriche come sieralbumina, IgG e IgM, lipidi, glucidi, vitamine, enzimi digestivi come amilasi lipasi proteasi e fosfatasi, ed antitossine e lisine ad attività battericida).

Alla luce dei meccanismi fisiologici sopradescritti, presentano azione prolattino-secernenti sostanze come metoclopramide, fenotiazina, sulpiride e sulpirina; mentre svolgono azione inibente la lattazione i dopamino agonisti come la bromocriptina e cabergolina. Un uso routinario dei dopaminoagonisti per inibire la lattazione è fortemente sconsigliato vista la associazione con ipertensione, infarto del miocardio, ictus ed epilessia documentata nel puerperio.[4]

PROBLEMATICHE CLINICHE DI INTERESSE ENDOCRINOLOGICO

Contraccezione spontanea e farmacologica

Al termine della gravidanza i livelli di estradiolo aumentano fino a 100 volte rispetto ai valori medi, la prolattina raggiunge i 200-400 ng/ml e si alza anche la concentrazione di progesterone. Questi cambiamenti ormonali bloccano le cellule alveolari della mammella e la produzione del latte. Dopo il secondamento si verifica il crollo della concentrazione di estrogeni e di progesterone di origine placentare, con l'attivazione delle cellule alveolari del seno.[5,6] L'allattamento inibisce l'ovulazione perché la concentrazione di prolattina, stimolata dalla suzione del bambino, inibisce il rilascio di GnRH e blocca la produzione di FSH e LH. La durata di amenorrea che si verifica nel periodo di allattamento è quindi correlata alla concentrazione di prolattina [7]. Nella prima settimana di puerperio, nella donna

che allatta, i livelli circolanti di prolattina scendono del 5%, circa 100 ng/ml, per raggiungere i 40-50 ng/ml entro 3 mesi e in seguito i valori normali. Lo stimolo dell'allattamento aumenta rapidamente il rilascio nel sangue di prolattina, per tornare in 2-3 ore ai livelli basali. Il picco di prolattina prepara il seno per il pasto successivo ed è direttamente proporzionale all'intensità dello stimolo, riducendosi con il passare del tempo. Allattare complessivamente per 65 minuti al giorno è il valore soglia per la soppressione dell'ovulazione, pertanto le donne che allattano in modo esclusivo possono non ovulare per diversi mesi dopo il parto [8]. La riduzione della frequenza dell'allattamento e lo svezzamento del bambino determinano l'aumento della concentrazione di estrogeni e la ripresa dell'ovulazione, che in genere si verifica dopo circa 6 settimane [9].

Se la donna non allatta, la concentrazione di prolattina si riduce entro 7 giorni dal parto, nel giro di 2-4 settimane riprende la secrezione pulsatile del GnRH e si mette in funzione il meccanismo dell'ovulazione che in media si ristabilisce dopo 4 settimane dal parto. Le lochiazioni durano in media 27 giorni, anche se non è facile distinguerle dalla prima mestruazione nelle donne in amenorrea da allattamento [10].

Alla luce del meccanismo ormonale suddetto, la contraccezione nelle donne che non allattano dovrebbe iniziare 3 settimane dopo il parto; qualora la donna assuma farmaci per la soppressione dell'allattamento, invece, è necessario utilizzare metodi contraccettivi già dalla seconda settimana dopo il parto [11]. Anche in puerperio è possibile distinguere metodi contraccettivi "naturali", ormonali e di barriera che possono aiutare la donna nel controllo della pianificazione familiare. Per quanto riguarda quelli naturali, va tenuto presente che la loro efficacia è fortemente ridotta dal fatto che è difficile stabilire con precisione quando una donna riprenda l'attività ovarica nel post-partum. L'ovulazione, più precoce nelle donne che non allattano, è stimata intorno al 27° giorno dopo il parto, con il ritorno della mestruazione a circa 6 settimane dal termine della gravidanza. Le donne che allattano hanno invece un effetto d'inibizione del GnRH con la suzione del neonato al seno; l'ovulazione risulta pertanto soppressa. Quest'ultima riprende nel momento in cui le suzioni diminuiscono per frequenza e durata. La mestruazione riappare in media 28 settimane dopo il parto, mentre la prima ovulazione è stimata intorno alla 33° settimana dopo il parto. Poiché i primi cicli sono spesso associati ad una fase luteale inadeguata, ne deriva una relativa infertilità [12]. Le donne che utilizzano il metodo del muco cervicale riconoscono i sintomi di un'ovulazione imminente prima del ritorno delle mestruazioni. Evitare rapporti sessuali in presenza di 3 o più giorni di muco di tipo fertile potrebbe garantire l'efficacia contraccettiva. Tuttavia, il difficile riconoscimento dei segni di fertilità in questo particolare periodo della donna, lo rende senza dubbio un contraccettivo poco sicuro. L'amenorrea da allattamento (LAM) è uno strumento di pianificazione familiare che può essere utilizzato da tutte le donne che allattano al seno in modo esclusivo e che abbiano le seguenti caratteristiche:

- » Paziente amenorrea
- » Età del bambino inferiore a 6 mesi
- » Allattamento esclusivo
- » Assenza di intervalli prolungati tra una poppata e l'altra (massimo quattro ore di giorno e sei ore di notte)

» Mancanza di perdite di sangue dalla fine dell'ottava settimana dopo il parto.

Questo metodo si basa sul concetto che la suzione al seno del neonato riduce il rilascio di GnRH per effetto inibitore della prolattina e quindi di LH e FSH [13]. Per garantire l'effetto contraccettivo dell'amenorrea da allattamento va inoltre tenuto presente che l'integrazione del latte artificiale favorisce l'ovulazione, riducendo l'efficacia contraccettiva dell'allattamento, così come l'uso del tiralatte, riducendo a sua volta lo stimolo neuroendocrino che blocca l'ovulazione [14].

Per quanto concerne la contraccezione ormonale, la possibilità di scelta è tra le pillole ormonali combinate estro-progestiniche e le pillole progestiniche. Entrambe hanno tassi di efficacia molto alta. Tale scelta va fatta in base all'influenza sull'allattamento e sul rischio tromboembolico della donna. Quest'ultimo è fisiologicamente indotto dalla gravidanza e regredisce intorno al ventesimo giorno dopo il parto, quando i fattori della coagulazione e il fibrinogeno tornano normali. Una revisione Cochrane afferma che, al momento, non ci sono studi affidabili per stabilire se la pillola contraccettiva combinata influisca sull'allattamento per quanto riguarda la quantità di latte e la durata dell'allattamento stesso [15]. Tuttavia, secondo Espey et al, la combinazione tra allattamento al seno e pillola estro-progestinica ha un'efficacia contraccettiva quasi totale, con scarsa influenza sull'allattamento al seno. [16]

La scelta della tipologia di contraccettivo ormonale, pertanto, deve essere fatta rispetto al rischio tromboembolico della donna, tenendo presente che la pillola combinata ha un rischio trombotico maggiore, per cui deve essere assunta più tardi rispetto a quella progestinica. Tuttavia, non vi è ancora un accordo nel mondo scientifico sul numero di giorni preciso che deve passare dal parto prima di assumere la pillola estro-progestinica in sicurezza. Secondo le raccomandazioni, i contraccettivi a base di progestinici sono prescrivibili dopo ventuno giorni dal parto, mentre quelli combinati dopo quarantadue giorni [17].

L'uso della pillola progestinica previene la perdita di tessuto osseo nelle donne che allattano. Aumentano però il rischio di diabete non insulino-dipendente, per cui è da sconsigliare in donne in sovrappeso e con un precedente diabete gestazionale.

I metodi contraccettivi di barriera sono considerati metodi efficaci e sicuri anche durante il puerperio. In teoria i dispositivi intrauterini (IUD) potrebbero essere applicati immediatamente dopo il secondamento, senza nessun aumento di infezione o di problematica associata, fatta eccezione per un più alto rischio di espulsione durante le prime settimane (tale rischio si riduce notevolmente in caso di applicazione in sede di taglio cesareo ed è praticamente azzerato in caso di applicazione a quattro settimane dal parto). Va inoltre specificato come l'applicazione di uno IUD medicato al progesterone possa associarsi a una durata minore dell'allattamento al seno e a un minor tasso di allattamento esclusivo. Tuttavia, la scelta di questo metodo nell'immediato post partum si basa su un'elevata motivazione della donna. I profilattici lubrificati e le creme spermicide hanno un discreto effetto contraccettivo, oltre a ridurre la secchezza vaginale fisiologica del puerperio che provoca dispareunia. Infine, per quanto riguarda l'uso del diaframma, il suo utilizzo non è consigliabile fino al completamento dell'involuzione uterina e in presenza di perdite ematiche, comunque fino a 6 settimane dopo il parto [18].

Modifiche della funzionalità tiroidea: le tiroiditi post partum

La tiroidite post partum (PPT) è la più comune malattia endocrina che si riscontra nella donna in età fertile. Con un'incidenza complessiva del 7.5%, essa coinvolge milioni di donne in tutto il mondo ogni anno. Anche se nella maggior parte dei casi rimane asintomatica, non è rara la comparsa di sintomi che oscillano tra fasi di ipertiroidismo e ipotiroidismo. Va inoltre segnalato come donne con una storia di tiroidite post partum abbiano un rischio aumentato di sviluppare ipotiroidismo permanente nei successivi 5-10 anni. La classica manifestazione della PPT prevede la comparsa nel post partum di un ipertiroidismo transitorio, seguito da una fase di ipotiroidismo, con un ritorno ad uno stato di eutiroidismo entro 1 anno dal parto. Spesso l'ipertiroidismo precede l'ipotiroidismo e ha una durata variabile tra due e sei mesi. La fase di ipotiroidismo, invece, può presentarsi in ogni momento a partire dai tre ai dodici mesi dal parto. Convenzionalmente, l'ipotiroidismo che insorge a distanza maggiore di un anno dal parto, non viene definito come PPT. Questa patologia può manifestarsi sotto forma di molte varianti cliniche che vanno da un ipertiroidismo isolato con risoluzione ad eutiroidismo in un paio di mesi, ad un quadro di ipotiroidismo che in genere, ma non sempre, è transitorio. Particolare variante è quella che si manifesta in donne con un ipotiroidismo preesistente, già in terapia con ormone tiroideo e che richiedono differenti dosi di levotiroxina nel periodo post partum rispetto a quello antepartum. Si tratta di una malattia con prevalenza pari al 5-10% di tutte le gravidanze, anche se spesso la diagnosi rimane misconosciuta, poiché la malattia può comparire in epoca successiva al puerperio e non essere associata alla gravidanza. Tale prevalenza aumenta a 25% in pazienti affette da diabete mellito di tipo 1, fino ad arrivare al 44% in pazienti affette da Morbo di Graves-Basedow.

La PPT è un disordine autoimmune che come tale si evidenzia proprio nel periodo di rebound immunologico che fa seguito alla fisiologica immunodepressione della gravidanza. La presenza di elevato titolo di anticorpi anti-tiroide, associato ad anomalie di differenziazione delle T-cell e al quadro clinico di tiroidite, sono elementi sufficienti a dimostrare la base immunologica di questa patologia.

Se la clinica si manifesta in maniera piuttosto lineare, ben più insidiosa è la fase della diagnosi. Le due principali patologie che presentano ipertiroidismo nel post partum sono la PPT e il Morbo di Graves-Basedow. In entrambi i casi il *thyroid-stimulating hormone* (TSH) è soppresso e i livelli di FT3 e FT4 possono essere elevati. Entrambe compaiono subito dopo il parto e si associano ad un aumento di volume della ghiandola tiroidea, oltre che alla presenza di anticorpi anti perossidasi tiroidea (TPO). Tuttavia, la presenza di esoftalmo, soffio tiroideo e riscontro di anticorpi anti recettore del TSH, sono tipici della malattia di Graves-Basedow. Talvolta, anche in donne che presentano tiroidite post partum, si può riscontrare un elevato titolo di questi ultimi anticorpi, con il rischio di ritardare la diagnosi; tuttavia, dal punto di vista epidemiologico, la più probabile causa dell'ipertiroidismo puerperale risiede proprio nella PPT. Nelle donne con un quadro di lieve ipertiroidismo, spesso, è opportuno ripetere i test di funzionalità tiroidea dopo 4-6 settimane, con risoluzione completa del quadro laboratoristico, e conferma dell'ipertiroidismo transitorio tipico della tiroidi-

te. Al contrario, il riscontro di ipotiroidismo ad insorgenza nel post partum, associato a positività per anticorpi anti-tiroide, in donne precedentemente eutiroidi, è diagnostico del quadro di PPT. Per quanto riguarda gli esami strumentali, è possibile riscontrare un aumento dell'ipocogenicità della ghiandola stessa agli ultrasuoni, ma sfortunatamente il valore predittivo di questa metodica è limitato. I sintomi della PPT includono le tipiche manifestazioni cliniche dell'ipertiroidismo e dell'ipotiroidismo. L'iniziale fase di tireotossicosi è caratterizzata dall'eccesso di ormoni tiroidei rilasciati in circolo in seguito alla distruzione parziale della ghiandola da parte degli autoanticorpi. Ha una durata breve, in genere da 1 a 6 settimane, ed è accompagnata da sintomi lievi quali irritabilità, intolleranza al caldo, stanchezza e palpitazioni. Tali sintomi, peraltro, sono difficili da distinguere dai fisiologici disturbi che possono comparire in qualsiasi donna nelle prime fasi del puerperio. Segue poi una fase di ipotiroidismo, della durata variabile da 2 a 6 settimane, che spesso è la più sintomatica. Si può verificare intolleranza al freddo, pelle secca, mancanza di energia, stitichezza, scarsa concentrazione, mal di testa, dolori diffusi.

Per quanto riguarda la terapia, nelle situazioni in cui è presente una sintomatologia tireotossica, non è consigliabile la somministrazione di antitiroidei ma, al massimo, l'utilizzo di beta-bloccanti. Nella fase di ipotiroidismo, invece, la terapia sarà di tipo sostitutivo con L-tiroxina e di tipo continuativo in quel 3% delle pazienti che rimarranno ipotiroidee. In tutte le altre circostanze, la malattia regredisce spontaneamente senza necessità di assumere alcuna terapia. Circa i due terzi delle donne che hanno avuto un episodio di tiroidite post partum andrà incontro ad una ricaduta in una successiva gravidanza. Inoltre, il loro follow up a lungo termine, rivela che circa il 25% svilupperà ipotiroidismo primario permanente. Nonostante l'elevata percentuale di riscontro della patologia, tuttavia, ad oggi non esiste uno screening universale sulla cui base poter individuare le donne a rischio di sviluppare tale condizione clinica nel puerperio. Il riscontro di un alto titolo di anticorpi anti tiroide nel primo trimestre di gravidanza rappresenta l'unico modo per poter individuare pazienti a rischio, senza però poter attuare alcun tipo di terapia per prevenirla [19].

Disturbi psichici del post partum

"La gravidanza e il puerperio rappresentano gli eventi più complessi dell'esperienza umana" (Ian Brockington, 2015).

In tale momento, infatti, le donne sono più vulnerabili e possono sviluppare disturbi psichici a causa dei numerosi cambiamenti fisiologici e psicologici conseguenti al parto. La depressione post-partum, o depressione puerperale, è il disturbo più comune nel periodo post natale e, come tale, colpisce circa l'8-12% delle donne, con esordio tra la sesta e la dodicesima settimana dal parto [20]. Tuttavia, meno della metà delle donne affette ricerca un aiuto concreto, ritardando così la diagnosi e il trattamento, con possibili conseguenze non solo sulla madre, ma anche sul resto del nucleo familiare e soprattutto sul neonato. Già da diversi anni, i numerosi studi presenti in letteratura hanno cercato di attribuire alle modifiche endocrine, immunitarie e neurotrasmettitoriali di gravidanza e puerperio un ruolo cardine per lo sviluppo di tale disturbo. Durante la gravidanza, la produzione da parte della placenta di estrogeni (estradiolo, estriolo ed estrone) e di progesterone ne determina un notevole

incremento nel circolo. Al momento del secondamento, i livelli di questi ormoni cadono bruscamente, ritornando ai valori pre-gravidici intorno alla quinta settimana dal parto. Anche i livelli di beta-endorfina, gonadotropina corionica umana e cortisolo subiscono un forte incremento durante la gravidanza, raggiungendo un picco massimo a termine, per poi ridursi al parto. L'incremento degli estrogeni durante la gravidanza stimola inoltre la produzione della Thyroxine-binding globulin (TBG), con conseguente aumento dei livelli di triiodotironina (T3) e Tiroxina (T4) legati e simultanea riduzione delle frazioni libere. Il TSH aumenta per compensare la riduzione della frazione libera degli ormoni tiroidei, con valori di FT3 e FT4 in range. Al momento del parto, la fisiologica riduzione della TBG determina una riduzione dei livelli totali di T3 e T4, mentre le frazioni libere rimangono relativamente costanti. Anche i livelli di prolattina aumentano nel corso della gravidanza, raggiungendo un picco al momento del parto, per tornare, nella donna che non allatta, ai valori pregravidici in circa tre settimane. Al contrario, come già precedentemente visto, l'allattamento al seno mantiene alti i livelli di prolattina, grazie al rilascio di ossitocina. Tuttavia, anche in queste donne, si assiste ad una progressiva riduzione dei livelli di prolattina fino al raggiungimento dei valori pre-gravidici. Alla luce di quanto affermato fino ad ora, è possibile capire come le variazioni ormonali, che si verificano al momento del parto, abbiano portato a formulare numerose ipotesi sul loro coinvolgimento nell'eziologia della depressione post partum. In particolare, la letteratura attribuisce un ruolo causale preminente alla drastica caduta dei livelli ematici di estrogeni e progesterone, con ritorno a livelli base entro due-cinque giorni dal parto. Questa variazione ormonale interferirebbe a livello cerebrale con i fisiologici meccanismi di neurotrasmissione coinvolti nella patologia depressiva, in particolare con un brusco decadimento di triptofano cerebrale e conseguente ridotta disponibilità di serotonina. Tuttavia gli studi effettuati non sono sufficienti per formulare un giudizio conclusivo, ed è stato anche ipotizzato che possa esistere un sottogruppo di donne con diversa suscettibilità agli ormoni della riproduzione, nel quale i normali eventi endocrini correlati al parto potrebbero innescare un episodio depressivo.

Come già precedentemente visto, l'incidenza di anomalie della funzionalità tiroidea aumenta leggermente dopo il parto (tasso d'incidenza pari al 7%, rispetto al 3% della popolazione generale). Con molta probabilità, la diminuita funzione tiroidea potrebbe contribuire a una lieve depressione del tono dell'umore già nell'immediato post partum, riducendo l'attività centrale della serotonina (non a caso i livelli di serotonina nel sangue correlano positivamente con i livelli di ormone tiroideo).

Per quanto riguarda la prolattina, in recenti studi riportati in letteratura è emerso che donne che manifestano depressione post partum presentano concentrazioni di questo ormone inferiori rispetto a donne prive di sintomatologia. Inoltre, è stato osservato che i livelli del suddetto ormone sono di per sé predittivi di una maggiore gravità dei sintomi, sollevando la questione di un possibile ruolo protettivo dell'allattamento, mediato dalla prolattina, nei confronti delle modificazioni dell'umore [21].

Negli ultimi anni le ricerche nel campo della psiconeuroimmunologia hanno evidenziato il coinvolgimento della risposta infiammatoria nella fisiopatologia della depressione. Questi

studi in particolare suggeriscono un nuovo modello patogenetico che vede la risposta infiammatoria come il comune denominatore di tutti i fattori di rischio della depressione puerperale fino ad ora individuati. È stato infatti dimostrato che numerosi triggers fisici e psicosociali incrementano i livelli di citochine proinfiammatorie. A sua volta, il processo flogistico influenzerebbe i livelli di serotonina e catecolamine, con inevitabile effetto sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, il sistema che media la risposta allo stress, regolando i livelli di cortisolo. L'osservazione di una marcata iperattività di quest'asse nel corso della gravidanza ha indotto i ricercatori ad ipotizzare che un'alterazione nella sua normalizzazione dopo il parto possa avere un ruolo nella patogenesi della depressione puerperale. Studi recenti hanno infatti dimostrato come l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nella depressione post partum sia iperfunzionante e venga attivato a livello ipotalamico dall'ormone di rilascio della corticotropina (CRH), responsabile a sua volta della liberazione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), con conseguente stimolo del surrene a rilasciare vasopressina e cortisolo. Tale asse, inoltre, esercita una complessa azione modulante sui circuiti del sistema nervoso autonomo e su quelli neurotrasmettitoriali a livello del sistema nervoso centrale. L'aumentato rilascio di vasopressina contribuisce al rinforzo della reazione da stress e quindi dei sintomi ansiosi, mentre quello del cortisolo favorisce l'insorgenza di disturbi affettivi e determina un aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie. Queste ultime sembrerebbero esercitare un effetto negativo sul tono dell'umore e determinare un deficit di serotonina, che a sua volta causerebbe l'insorgenza della depressione [22].

Clinicamente parlando, con il termine di depressione post partum si intende un disturbo depressivo non psicotico, di lieve o moderata entità, che varia in base alla gravità e alla durata, che inizia o si estende in gravidanza o nel puerperio. Insorge più frequentemente nelle prime sei settimane successive al parto, con una sintomatologia del tutto sovrapponibile a quella dell'episodio depressivo maggiore al di fuori del puerperio: flessione del tono dell'umore, irritabilità, angoscia, abbattimento, anedonia, sentimenti di colpa, riduzione dell'appetito, alterazioni del sonno, riduzione della capacità di concentrazione, della memoria e dell'attenzione e, nelle forme più gravi, idee ricorrenti di morte. Un aspetto clinico tipico della forma puerperale può essere rappresentata dalla polarizzazione ideativa della madre su problematiche inerenti al figlio, con preoccupazioni eccessive riguardanti la salute del neonato, la capacità di nutrirlo e accudirlo, o con la sensazione di non provare sentimenti di amore nei confronti del bambino. Essa può andare incontro a remissione spontanea nell'arco di circa due mesi, ma, se non trattata, tende a persistere fino ad un anno dopo il parto, costituendo un fattore di rischio per lo sviluppo di ricorrenza e cronicità del disturbo depressivo [23].

Da un punto di vista diagnostico, la depressione post partum rientra nel più complesso quadro dei disturbi psichici del puerperio, e in base all'intensità dei sintomi, occupa un posto intermedio tra il *Baby Blues* (*Maternity Blues* o *post partum blues*) e la psicosi del post partum. Il primo è un quadro clinico lieve, che insorge in corrispondenza della prima settimana dopo il parto, caratterizzato da una flessione del tono dell'umore, labilità emotiva con facilità al pianto, astenia, ansia, irritabilità e talora lievi disturbi della memoria e di concentrazione. Colpisce più

del 50% delle madri e non dura più di qualche giorno, risolvendosi per lo più spontaneamente. Tuttavia, in alcuni casi può complicarsi sfociando in un quadro depressivo più franco o più raramente in psicosi puerperale [24]. Quest'ultima, infatti, è una vera e propria emergenza psichiatrica, con necessità di ricovero ospedaliero, date le possibili tragiche conseguenze che vanno dal suicidio all'infanticidio. Ha un'incidenza pari a circa 1-2 su 1000 nascite e nella maggior parte dei casi si manifesta improvvisamente nelle prime due settimane che seguono il parto. Le donne che hanno sofferto di episodi bipolari hanno una vulnerabilità del 25-50% di sviluppare psicosi puerperale, mentre le donne che hanno già sofferto di tale disturbo hanno un rischio pari al 57%. Studi recenti, inoltre, evidenziano che molti degli episodi psicotici del post partum rappresentano il segnale di un disturbo bipolare o di una depressione maggiore con manifestazioni psicotiche. Il quadro clinico è caratterizzato dalla presenza di stati confusionali, sintomi psicotici (come allucinazioni e idee deliranti), agitazione estrema, disorientamento spazio-temporale e cambiamenti repentini del tono dell'umore [25].

Eccezione fatta per la psicosi puerperale, che, vista la gravità dei sintomi, richiede necessariamente un trattamento farmacologico con neurolettici maggiori, gli altri disturbi psichici del puerperio generalmente vengono risolti con la psicoterapia, rassicurando la puerpera sulla sua adeguatezza alla nuova condizione di madre e creando un ambiente rassicurante nell'unità materno-infantile, con scambi di esperienze anche con altre puerpere e personale adeguatamente preparato.

Regolazione neuroendocrina dell'alimentazione e del senso di appetito

Altro compito degli ormoni sessuali è quello di intervenire nella complessa regolazione del senso di appetito, dell'atto del mangiare e del metabolismo energetico che da esso deriva. Nella maggior parte delle specie, compreso l'uomo, l'assunzione di cibo e la funzione riproduttiva sono strettamente correlate. Questo legame può essere ben più evidente osservando, ad esempio, come varia l'alimentazione durante le diverse fasi ormonali del ciclo mestruale o, ancor di più, notando il fisiologico adattamento del senso della fame e della composizione corporea durante la gravidanza e l'allattamento.

L'ipotalamo svolge un ruolo importante nella regolazione dell'appetito e nell'assunzione di cibo. Come regolatore centrale dell'alimentazione, questo organo coordina l'attività di numerosi ormoni e neuroni in risposta alla concentrazione ematica dei livelli di nutrienti, al fine di soddisfare le esigenze caloriche e mantenere l'equilibrio energetico. A tal proposito un ruolo fondamentale è svolto dal nucleo arcuato dell'ipotalamo (ARC), che ha sua volta estende proiezioni al nucleo paraventricolare e all'area laterale ipotalamica. All'interno dell'ARC coesistono due grandi popolazioni di neuroni, che a loro volta influenzano l'assunzione di cibo e la conseguente omeostasi energetica [26]. Da un lato è possibile individuare quei neuroni che hanno connessioni con l'area laterale ipotalamica, esprimono neuro peptide Y e peptide Agouti-correlato, e sono responsabili dell'assunzione di cibo e della diminuzione del dispendio energetico. L'altra popolazione di neuroni, invece, presenta connessioni con il nucleo paraventricolare e, grazie al rilascio di particolari peptidi con effetto anoressiz-

zante, inibisce l'assunzione di cibo e aumenta il dispendio di energia. Solo nella specie umana, accanto a questo meccanismo regolatore dell'assunzione del cibo, coesiste anche il cosiddetto "sistema di alimentazione edonistico", coordinato dal sistema dopaminergico del mesolimbo, in seguito al quale in risposta a stimoli ambientali e psicologici, si può verificare l'assunzione di cibo indipendente dalla necessità calorica [27].

Un meccanismo a breve termine del controllo della fame è rappresentato dal rilascio in risposta al pasto di peptidi da parte del tratto gastrointestinale allo scopo di modulare la digestione e l'assorbimento dei nutrienti. Questi peptidi, attivando fibre afferenti vagali, inviano segnali di riempimento gastrico al nucleo del tratto solitario. A sua volta, attraverso l'attivazione del nervo vago, la distensione gastrica determina senso di sazietà. Tali peptidi includono la colecistochinina, il glucagon-like peptide-1 e peptide YY. Di contro, durante il digiuno, la mucosa gastrica produce la grelina, l'ormone responsabile del senso della fame che raggiunge il sistema nervoso centrale attraverso il flusso sanguigno [28].

Anche il tessuto adiposo contribuisce alla regolazione dell'omeostasi energetica. Leptina e insulina sono implicate nel controllo a lungo termine del senso di sazietà. La leptina, prodotta dagli adipociti, agisce stimolando specifici recettori a livello del nucleo arcuato, con conseguente stimolazione dei neuroni anoressizzanti. A sua volta l'insulina, rilasciata dal pancreas, aumenta la produzione di leptina e, come quest'ultima, agisce direttamente a livello ipotalamico contribuendo al senso di sazietà [29].

Per quanto riguarda gli ormoni sessuali, essi sono in grado di interagire sia con i peptidi gastrointestinali e neurotrasmettitori, partecipando al controllo centrale dell'appetito e del dispendio energetico, sia a livello del tessuto adiposo, esercitando un'azione periferica diretta sugli adipociti. L'estradolo è in grado di potenziare gli effetti della colecistochinina rilasciata dal piccolo intestino in risposta al pasto, attenuando gli effetti della grelina. Stimola inoltre l'azione di neuroni anoressizzanti a livello ipotalamico e inibisce quelli oressizzanti. Al contrario, il progesterone non influenza significativamente il comportamento alimentare, se non in presenza di estrogeni quando riesce a stimolare l'appetito e l'aumento di peso. Infine il testosterone agisce a livello centrale, stimolando l'appetito, senza interferire sull'entità del pasto [30].

I principali cambiamenti fisiologici del senso di appetito e della composizione corporea che si verificano in gravidanza e puerperio sono da considerarsi adattamenti funzionali. Se l'incremento del peso corporeo e dell'introito alimentare in gravidanza servono ad assicurare la normale crescita e sviluppo del feto, i meccanismi che si attuano in puerperio non sono ancora stati chiariti, anche se la prolattina sembrerebbe avere un ruolo cardine [31]. Come già precedentemente affermato, questo ormone viene rilasciato dalla cellule lattotrope della ghiandola pituitaria anteriore, in risposta alla suzione, e costituisce il principale segnale ormonale per la sintesi del latte nelle ghiandole mammarie. La sua secrezione è sotto una costante inibizione esercitata dalla dopamina (DA), a sua volta rilasciata dai neuroni dell'ARC nel sistema vascolare portale ipofisario. La suzione attiva sistemi ascendenti che riducono il rilascio di DA. Le esigenze di sintesi del latte e la sua secrezione producono una condizione di equilibrio energetico negativo nella madre.

La riduzione della secrezione di leptina, segno distintivo di bilancio energetico negativo, può essere un importante segnale endocrino ai sistemi ipotalamici, in risposta al quale vengono attivati i sistemi neuroendocrini associati all'allattamento allo scopo di incrementare l'assunzione di cibo [32].

Sindrome di Sheehan

Nel 1937 Sheehan ha descritto per la prima volta, all'esame autopsico di donne decedute per emorragia post partum massiva, la necrosi ipofisaria conseguente. Più di vent'anni dopo egli stesso descrisse i segni e sintomi dell'ipopituitarismo conseguente alla necrosi ipofisaria che comportava carenza di ormoni della crescita (GH), LH, FSH, TSH, ormone adrenocorticotropo (ACTH) e PRL: Amenorrea, mancanza della montata latte, stanchezza, perdita di peso, caduta di peli pubici e ascellari, atrofia delle mammelle e disturbi psichiatrici, ipotensione, intolleranza al freddo [33].

Ad oggi la sindrome di Sheehan si caratterizza come una evenienza rara, grazie agli enormi progressi intercorsi nel fronteggiare le emorragie postpartum [34]. In molte donne il disturbo resta non diagnosticato per molti anni dopo il parto, fino ai 40 anni.

La sintomatologia è varia e dipende dal grado di compromissione dell'ipofisi ed include i sintomi sopracitati, spesso in associazione. I sintomi più comuni restano l'assenza della montata latte e il mancato ritorno del ciclo mestruale.

Alcune condizioni possono predisporre allo sviluppo della sindrome, come la presenza di adenomi ipofisari, dimensioni aumentate della ghiandola, ridotte dimensioni della sella turcica, coagulazione intravasale disseminata (CID) e autoimmunità. [35] La diagnosi di necrosi ipofisaria è possibile con la risonanza magnetica. La diagnosi differenziale è da effettuare con la ipofisite linfocitaria. Il trattamento consiste nella terapia sostitutiva degli ormoni carenti.

Desiderio e funzione sessuale

Nelle specie che necessitano di cure parentali particolarmente impegnative, come la specie umana, vi è un evidente vantaggio per la femmina a modificare i propri interessi riproduttivi e a focalizzare le proprie attenzioni sulle cure parentali; pertanto, dopo la nascita, le puerpere mostrano un'aumentata responsabilità neuronale agli stimoli provenienti dai neonati e in particolare dal proprio neonato, e un diminuito desiderio sessuale [37]. L'ossitocina riveste un ruolo importante nel processo di cambiamento che interviene nella specie umana in questo periodo della vita, per ciò che concerne le relazioni sociali, le cure parentali e la risposta sessuale, e le importanti interazioni tra madre e neonato, quali l'allattamento e l'attivazione neuronale in risposta agli stimoli provenienti dal neonato stesso, come ad esempio il pianto. Recenti studi hanno indagato l'attivazione di alcune aree encefaliche in risposta a stimoli sessuali, stimoli parentali e somministrazione intranasale di ossitocina, in donne nullipare e in puerpere [38, 39].

L'ossitocina sembra contribuire ad alterare le priorità riproduttive nel puerperio, aumentando la risposta neuronale a stimoli importanti provenienti dal neonato [40]. Sono in ogni caso molteplici i fattori che concorrono al benessere sessuale della donna nel puerperio. Possono infatti essere individuati differenti gruppi di "disfunzioni" che hanno un ruolo nell'ostacolare

una soddisfacente attività sessuale in questo periodo:

- » sexual pain disorders: dispareunia, vaginismo e dolore pelvico persistente indotto da stimolazioni non coitali;
- » desiderio sessuale ipoattivo;
- » mancanza di eccitazione sessuale e anorgasmia, in grado di provocare importante disagio personale.

Altri fattori possono influire sul desiderio sessuale della puerpera come stanchezza, distrazione, ansia (legata anche a preoccupazione riguardo a come il proprio aspetto possa essere percepito dal partner) e depressione post-partum [41]. In particolare, donne che presentano disturbi di tipo ansioso o depressivo e traumi perineali presentano un rischio aumentato di sviluppare problemi importanti legati alla sessualità nel puerperio e, pertanto, necessiterebbero di un intervento di aiuto specifico precoce [42].

Aspetti psico-sociali

Alla luce di quanto detto finora, il puerperio può essere considerata una fase molto speciale nella vita di una donna e del suo bambino, nel quale inevitabilmente insorgono numerose criticità, legate soprattutto ai cambiamenti fisiologici, emozionali e sociali cui va incontro la donna e il loro riflettersi sull'intero nucleo familiare. Ciononostante, l'allattamento rappresenta un'importante opportunità di salute e di benessere per la diade madre-bambino, influenzando, di conseguenza, anche i numerosi aspetti socio-economici connessi. A tal proposito, l'allattamento al seno merita un particolare approfondimento. Nel 2016 la rivista scientifica Lancet ha pubblicato la più estesa e accurata serie di ricerche finora mai intrapresa sugli effetti dell'allattamento al seno, ponendo fine a qualsiasi dubbio circa l'impatto dell'allattamento sulla salute e il benessere delle popolazioni. In sintesi estrema, la mancata protezione e sostegno all'allattamento sta uccidendo più di 800.000 bambini ogni anno, sta causando oltre 20.000 morti per cancro al seno e ha un costo per l'economia globale di circa 302 miliardi di dollari l'anno, dovuto alla perdita in sviluppo cognitivo che incide sulle potenzialità economiche. L'equivoco più grande che si sta diffondendo "ad arte" tra la popolazione e, in certa misura, persino tra la classe medica, è che il latte materno possa essere sostituito con prodotti artificiali senza conseguenze negative. Spesso le "responsabilità" vengono scaricate nelle scelte delle singole madri/famiglie, mentre in realtà si dovrebbe parlare di un vero e proprio fallimento delle politiche di promozione, sostegno e protezione. Sempre secondo Lancet, il potenziamento di questi ultimi aspetti permetterebbe anche di raggiungere la maggior parte degli obiettivi per lo sviluppo sostenibile proposti dall'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) entro il 2030. L'allattamento al seno è chiaramente rilevante per il raggiungimento del terzo obiettivo, ovvero quello della salute, che include non solo il benessere materno e del bambino, ma anche l'insieme di quelle malattie non trasmissibili, come diabete, cancro al seno, sovrappeso e obesità. È inoltre molto importante per il raggiungimento del secondo obiettivo, ovvero quello della nutrizione.

Gli effetti dell'allattamento sull'intelligenza e sul capitale umano potrebbero contribuire anche a migliorare l'istruzione, la povertà e il potenziale di crescita economica. Infine, e non da ultimo, aiuterebbe a colmare il divario tra ricchezza e povertà, riducendo le disuguaglianze tra i popoli [43].

Alla luce di questo, possiamo pertanto affermare che l'allattamento al seno è ormai riconosciuto come forma di alimentazione naturale e normale nella prima infanzia, una misura di

salute pubblica primaria, ma soprattutto un diritto fondamentale dei bambini e delle mamme che devono essere sostenute nel loro desiderio di allattare [44].

{BIBLIOGRAFIA}

1. The World Health Organization multinational study of breast-feeding and lactational amenorrhea. IV. Postpartum bleeding and lochia in breast-feeding women. World Health Organization Task Force on Methods for the Natural Regulation of Fertility. *Fertil Steril*. 1999;72:441-7.
2. Scollo P, Malvasi A, Tinelli A. Puerperio normale e patologico. In: Di Renzo GC, editore. *Trattato di ginecologia e ostetricia*. Roma: Verduci editore, 2009, p. 1340-66.
3. Melmed S, Jameson JL. Malattie dell'ipofisi anteriore e dell'ipotalamo. In: Kasper DL, Hauser SL, Braunwald E, Longo DL, Fauci AS, Jameson JL, Harrison TR, editors. *Harrison Principi di medicina interna*. Milano: McGraw-Hill Italia editore, 2005, p. 2348-51.
4. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The breast. In: Fritz MA, Speroff L editore. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Baltimora: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, p. 244-63.
5. Labbok MH, Hight-Laukaran V, Peterson AE, Fletcher V, Von Hertzen H, Van Look PFA. Multicenter study of the lactational amenorrhea method (LAM): I. Efficacy, duration, and implications for clinical application. *Contraception*. 1997;55:327-36.
6. King J. Contraception and lactation. *J Midwifery Women's Health*. 2007;52:614-620.
7. Delvoye P, Deemaegd M, Uwayitu-Nyampeta, Robyn C. Serum prolactin, gonadotropins, and estradiol in menstruating and amenorrheic mothers during two years' lactation. *AJOG*. 1978;130:635-9.
8. Perez A, Vela P, Masnick GS, Potter RG. First ovulation after childbirth: the effect of breastfeeding. *AJOG*. 1972;114:1041-7.
9. Glasier A. The physiology of lactation. *Int J Gynecol Obstet*. 1989;1:11-2.
10. World Health Organization Task Force on Methods for Natural Regulations of Fertility. The World Health Organization multinational study of breast-feeding and lactational amenorrhea. IV. Postpartum bleeding and lochia in breast-feeding women. *Fertil Steril*. 1999;72:441-7.
11. Jackson E, Glasier A. Return of ovulation and menses in postpartum nonlactating women: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2011;117:657-62.
12. Speroff L, Mishell DR. The postpartum visit: it's time for a change in order to optimally initiate contraception. *Contraception*. 2008;78:90-8.
13. Van der Wijden C, Brown J, Kleijnen J. Lactational amenorrhea for family planning. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2003;CD001329.
14. World Health Organization Task Force on Methods for Natural Regulations of Fertility. The World Health Organization multinational study of breast-feeding and lactational amenorrhea. I. Description of infant feeding patterns and the return of menses. *Fertil Steril*. 1998;70:448-60.
15. Truitt ST, Fraser AB, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2003;CD003988.
16. Espey E, Ogburn T, Leeman L, Singh R, Ostrom K, Schrader R. Effect of progestin compared with combined oral contraceptive pills on lactation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012;119:5-13.
17. Curtis KM, Jamieson DJ, Peterson HB, Marchbanks PA. Medical eligibility criteria for contraceptive use in the United States. *Contraception*. 2010;82:3-9.
18. King J. Contraception and lactation. *J Midwifery Women's Health*. 2007;52:614-20.
19. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18:303-16.
20. Rapporto ISTAT 2013, Ministero della Salute, <http://www.salute.gov.it>.
21. Hendrick V, Altshuler LL, Suri R. Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression. *Psychosomatics*. 1998;39:93-101.
22. Ahn S, Corwin E.J. The association between breastfeeding, the stress response, inflammation, and postpartum depression during the postpartum period: prospective cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2015; 52:1582-90.
23. Camp JM. Postpartum depression: teaching and supporting the family. *Int J Childbirth Educ*. 2013;28:45-49.
24. Bobo WV, Yawn BP. Concise review for physicians and other clinicians: postpartum depression. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:835-44.
25. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet*. 2014;384:1789-99.
26. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J*. 2010;57:359-72.
27. Gibson CD, Carnell S, Ochner CN, Geliebter A. Neuroimaging, gut peptides and obesity: novel studies of the neurobiology of appetite. *J Neuroendocrinol*. 2010;22:833-45.
28. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of

- feeding. *Nature*. 2001;409:194-8.
29. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31:377-93.
30. Nohara K, Zhang Y, Waraich RS, Laque A, Tiano JP, Tong J, et al. Early-life exposure to testosterone programs the hypothalamic melanocortin system. *Endocrinology*. 2011;152:1661-9.
31. Wade GN, Schneider JE. Metabolic fuels and reproduction in female mammals. *Neurosci Biobehav Rev*. 1992;16:235-72.
32. Crowley WR. Neuroendocrine regulation of lactation and milk production. *Compr Physiol*. 2015;5:255-91.
33. Feinberg EC, Molitch ME, Endres LK, Peaceman AM. The incidence of Sheehan's syndrome after obstetric hemorrhage. *Fertil Steril*. 2005;84:975-9.
34. Tessnow AH, Wilson JD. The changing face of Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci*. 2010;340:402-6.
35. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Thyroid and other endocrine disorders. In: Cunningham FG, editore. *Williams Obstetrics* 23rd edition. United States of America: McGraw-Hill editore, 2010, p. 1788-24.
36. Keleştimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary*. 2003;6:181-8.
37. Khajehei M, Doherty M, Tilley PJ, Sauer K. Prevalence and risk factors of sexual dysfunction in postpartum australian women. *J Sex Med*. 2015;12:1415-26.
38. Rupp HA, James TW, Ketterson ED, Sengelaub DR, Ditzen B, Heiman JR. Lower sexual interest in postpartum women: relationship to amygdala activation and intranasal oxytocin. *Horm Behav*. 2013;63:114-21.
39. Khajehei M1, Doherty M1, Tilley PJ1, Sauer K. Prevalence and risk factors of sexual dysfunction in postpartum australian women. *J Sex Med*. 2015;12:1415-26.
40. Gregory R, Cheng H, Rupp HA, Sengelaub DR, Heiman JR. Oxytocin increases VTA activation to infant and sexual stimuli in nulliparous and postpartum women. *Horm Behav*. 2015;69:82-88.
41. Abdool Z1, Thakar R, Sultan AH. Postpartum female sexual function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;145:133-7.
42. Asselmann E, Hoyer J, Wittchen HU, Martini J. Sexual problems during pregnancy and after delivery among women with and without anxiety and depressive disorders prior to pregnancy: a prospective-longitudinal study. *J Sex Med*. 2016;13:95-104.
43. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387:475-90.
44. Rollins NC, Bhandari N, Hajeerhoy N, Horton S, Lutter CK, Martines JC, et al. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet*. 2016;387:491-504.

Ipotiroidismo e Ipertiroidismo

Tomisti L, Urbani C, Manetti L, Bogazzi F

DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UNIVERSITÀ DI PISA

ABSTRACT

{ITA} Per quanto le funzioni tiroidee possano sembrare lontane dalla funzione riproduttiva, è ormai un dato accertato che la riduzione o la esagerazione della sua funzione possono alterare la funzione delle gonadi in vario modo tanto nel maschio quanto nella femmina. È quindi di rilievo per il ginecologo avere conoscenze utili ad identificare la presenza di eventuali interazioni negative dell'asse tiroideo con la funzione gonadica.

{ENG} Though thyroid function seems to be far away from affecting reproductive ability, it is now well demonstrated that any kind of thyroidal impairment might affect gonadal functions both in females and males. It is obvious that the gynecologist needs to be aware of this and a specific knowledge is required so that to identify eventual dysfunctions of the thyroid axis that may play negatively on the reproductive axis.

LA SINTESI DEGLI ORMONI TIROIDEI

La sintesi degli ormoni tiroidei comincia con l'assunzione di iodio attraverso la dieta. La dose giornaliera consigliata di iodio è mediamente di 150 mcg/die nei soggetti adulti e aumenta a 200 mcg/die nelle donne in gravidanza. La tiroide concentra attivamente lo iodio attraverso un meccanismo di captazione che è mediato dal symporter Na⁺/I⁻ (NIS) che è espresso sulla membrana basolaterale delle cellule follicolari tiroidee. In quantità minori il NIS è espresso anche nelle ghiandole salivari, nella placenta e nella mammella. Bassi livelli di iodio aumentano l'espressione del NIS; al contrario elevati livelli di iodio circolante ne riducono l'espressione.

Un altro trasportatore di iodio è la pendrina che si trova sulla membrana apicale delle cellule tiroidee e media il trasporto dello iodio all'interno del lume follicolare. Una mutazione a carico del gene che codifica per la pendrina e causa la sindrome di Pendred caratterizzata da gozzo, ipotiroidismo da disormonogenesi e sordità neurosensoriale.

La carenza iodica, ancora presente in molte zone del mondo, porta allo sviluppo di gozzo e quando la carenza è marcata, di ipotiroidismo e cretinismo. I sintomi neurologici determinati dalla carenza iodica possono essere aggravati da una concomitante carenza di selenio, un oligoelemento che partecipa alla costituzione di selenioproteine, enzimi implicati nel metabolismo degli ormoni tiroidei.

Una volta entrato all'interno delle cellule tiroidee lo iodio viene organificato in una reazione che coinvolge la perossidasi tiroidea (TPO) e successivamente legato a residui tirosinici della tireoglobulina (una voluminosa proteina di 660 KDa). Le tirosine iodate vengono quindi accoppiate in una reazione mediata dalla TPO a formare T4 e T3 e, successivamente, riassorbite nella cellula tiroidea, internalizzate dai

lisosomi e rilasciate nel sangue sottoforma di T4 e T3. Le mono e diiodotirosine non utilizzate vengono desiodate per poter riutilizzare lo iodio non convertito in ormoni tiroidei.

RILASCIO DEGLI ORMONI TIROIDEI

La tiroide produce T4 in quantità 20 volte superiore alla T3. Gli ormoni tiroidei circolano nel sangue legati a proteine di trasporto come la proteina legante la Tiroxina (TBG), la transtiretina e l'albumina che, nel loro complesso, legano il 99,98% della T4 e il 99,7% della T3. Solo la quota libera degli ormoni tiroidei risulta attiva a livello tissutale. La T3 presenta un'attività biologica 10-15 volte superiore alla T4, in virtù della sua maggiore affinità con il recettore nucleare degli ormoni tiroidei. A livello periferico la T4 viene convertita in T3 tramite gli enzimi desiodasi. La desiodasi di tipo 1 è prevalentemente localizzata a livello di tiroide, rene e fegato ed ha una bassa affinità per la T4. La desiodasi di tipo 2 è localizzata prevalentemente a livello ipofisario, cerebrale, di grasso bruno e tiroideo ed ha una maggiore affinità per la T4. La desiodasi di tipo 3 inattiva la T4 e la T3 ed è la maggiore fonte di T3 invertita (rT3).

AZIONE PERIFERICA DEGLI ORMONI TIROIDEI

L'azione degli ormoni tiroidei si esplica attraverso il legame con i recettori nucleari degli ormoni tiroidei (TR) alfa e beta. Il recettore alfa è maggiormente espresso a livello del cuore, cervello, rene, muscolo e gonadi mentre il recettore beta è maggiormente espresso a livello dell'ipofisi e del fegato. I TR presentano un dominio C-Terminale di legame del ligando ed un dominio di legame con il DNA. I TR si legano quindi, in omodimeri o, più spesso, sotto forma di eterodimeri con il

recettore X dell'acido retinoico, a specifiche sequenze di DNA del promoter degli organi bersaglio, chiamate thyroid response elements (TRE). Attraverso il legame di TR con specifici TRE l'ormone tiroideo regola la trascrizione di geni sensibili.

IPOTIROIDISMO

Si definisce ipotiroidismo una riduzione degli ormoni tiroidei circolanti (T4 e T3) in presenza di valori aumentati di TSH, nell'ipotiroidismo primitivo, oppure in presenza di valori ridotti di TSH (o inappropriatamente normali) nell'ipotiroidismo centrale.

Sintomatologia

Nell'ipotiroidismo insorto in età adulta i sintomi possono essere sfumati, legati alla gravità dello stesso o al suo progressivo instaurarsi. Il paziente presenterà una cute secca di spessore aumentato, dovuto ad un aumento del contenuto di glicosamminoglicani e una sudorazione ridotta. Le palpebre possono apparire gonfie, i capelli secchi e fragili, con maggiore fragilità delle unghie. Tipica la presenza di edema non improntabile agli arti inferiori. L'alvo è tendenzialmente stitico, dovuto ad una riduzione del transito intestinale. Si può osservare un modesto aumento di peso, per lo più, dovuto alla ritenzione di liquidi.

Nella donna i cicli mestruali possono essere oligomenorroidici fino all'amenorrea con un maggior rischio di aborto spontaneo ed una riduzione della capacità di concepimento, mentre nell'uomo è frequente osservare una riduzione della libido. Nell'ipotiroidismo è possibile osservare un modesto aumento della Prolattina che può rappresentare una concausa negli effetti gonadici soprariportati e causare galattorrea nella donna o ginecomastia nell'uomo.

La frequenza cardiaca è ridotta con riduzione della frazione di eiezione. Dolore e rigidità muscolare sono frequenti come pure una ridotta tolleranza allo sforzo.

A livello cerebrale si osserva ad una riduzione della capacità di concentrazione e della memoria ed ad un eloquio rallentato.

Nell'ipotiroidismo neonatale il bambino può presentarsi inizialmente asintomatico, o principali segni sono legati alla presenza ad un ittero fisiologico prolungato, macroglossia, ritardo nella maturazione scheletrica, ritardo di crescita. Se non trattato in modo tempestivo può causare un danno neurologico permanente.

I principali sintomi dell'ipotiroidismo sono riassunti nella Tabella 1.

Ipotiroidismo primitivo

La principale causa di ipotiroidismo primitivo nel mondo rimane la carenza iodica. Nelle aree iodo-sufficienti le principali cause di ipotiroidismo è rappresentata dalle tireopatie autoimmuni.

Ipotiroidismo congenito.

Si manifesta in circa 1:4000 neonati, due volte più frequente nel sesso femminile. Può essere permanente o transitorio. L'85% delle forme permanenti è dovuta a disgenesie della ghiandola tiroidea (ipogenesia, agenesia o ectopia), nel 10-15% ad alterazioni congenite dell'ormonogenesi (mutazione dei geni codificanti il NIS, la TPO, la Tireoglobulina, ecc.).

Ipotiroidismo dell'Adulto
Astenia
Pelle secca e di spessore aumentato
Intolleranza al freddo
Rallentamento dell'eloquio e ridotta capacità di concentrazione
Sonnolenza
Edema del viso
Edema palpebrale
Alvo stitico
Bradycardia
Dolore e rigidità muscolare
Aumento di peso
Palpitazioni

Ipotiroidismo Neonatale
Ittero fisiologico prolungato
Macroglossia
Ritardo nella maturazione scheletrica
Ritardo di crescita

TABELLA 1- Principali segni e sintomi dell'ipotiroidismo

I restanti 5% dei casi sono dovuti alla presenza di anticorpi anti-recettore del TSH nei pazienti affetti o secondari a terapia radiometabolica con ¹³¹I nella madre. Le forme transitorie sono invece più frequenti nelle zone iodo-carenti, legate ad un ridotto apporto iodico nella popolazione, e più rare nelle aree iodosufficienti. Sono principalmente causate dall'assunzione di farmaci anti-tiroidei da parte della madre, passaggio placentare di anticorpi anti-recettore del TSH o esposizione ad un carico iodico durante la gestazione.

Tiroidite autoimmune

La tiroidite cronica autoimmune può associarsi alla presenza di gozzo (tiroidite di Hashimoto) oppure, nella fase finale della sua evoluzione, associarsi alla presenza di atrofia ghiandolare (tiroidite atrofica). Il processo autoimmune riduce progressivamente la funzione tiroidea portando allo sviluppo di ipotiroidismo progressivamente ingravescente.

La sua incidenza è di 1:1000 nell'uomo e 4:1000 nella donna con una età media alla diagnosi di 60 anni.

Nei pazienti con tiroidite autoimmune è possibile osservare un infiltrato linfocitario, atrofia dei follicoli con metaplasia ossifila ed un grado variabile di fibrosi. L'infiltrato linfocitario è per lo più rappresentato da linfociti B, linfociti CD4+ e CD8+attivati che, in virtù del loro ruolo citotossico, sono i più coinvolti nel processo di distruzione dei follicoli.

Gli anticorpi anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi sono marcatori sierologici di autoimmunità tiroidea molto importanti nella pratica clinica, in quanto presenti in oltre l'80% dei pazienti con tiroidite autoimmune, ma il loro ruolo patogenetico non è di rilievo.

Ipotiroidismo da farmaci.

Numerosi farmaci sono in grado di indurre ipotiroidismo attraverso diversi meccanismi. Il litio, l'amiodarone, lo iodio, le tioramidi, le sulfonamidi, e le sulfaniluree sono alcuni dei farmaci in grado di indurre ipotiroidismo interferendo con la sintesi e la secrezione di ormoni tiroidei. Al contrario i dopamino-antagonisti, i serotonino agonisti e gli antiserotoninergici, la somatostatina e i glucocorticoidi sono in grado di ridurre la secrezione di TSH. L'attività della 5'desiodasi può essere ridot-

ta dall'assunzione di amiodarone, glucocorticoidi e beta-bloccanti mentre il fenobarbital, la rifampicina, la carbamazepina e la fenitoina possono accelerare il metabolismo epatico degli ormoni tiroidei. I principali farmaci in grado di influenzare la funzione tiroidea sono riassunti in Tabella 2.

Altre cause di ipotiroidismo

Altre cause di ipotiroidismo dell'adulto sono rappresentate dall'ipotiroidismo secondario ad intervento chirurgico di tiroidectomia, a terapia radiometabolica con ¹³¹I, ad una terapia radiante esterna oppure a carico iodico.

Ipotiroidismo secondario o centrale

L'ipotiroidismo centrale si caratterizza da una riduzione degli ormoni tiroidei circolanti causata da una ridotta produzione di TSH. Le cause possono essere legate a patologie ipofisarie o ipotalamiche, a problemi funzionali o, più raramente, a forme di TSH biologicamente inattive.

Cause ipotalamo-ipofisarie

La presenza di un adenoma ipofisario è la causa più frequente rappresentando circa il 50% dei casi di ipotiroidismo centrale. L'adenoma ipofisario può essere non-funzionante oppure

TABELLA 2: Principali farmaci che alterano la funzione tiroidea e loro meccanismo di azione

Farmaci che riducono la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei	Farmaci che alterano il metabolismo degli ormoni tiroidei
Litio	Propiltiuracile
Iodio	Amiodarone Farmaco antiaritmico
Amiodarone	Beta-bloccanti (Propranololo)
Aminoglutetimide	Glucocorticoidi Antinammatori e immuno- soppressori
Tionamidi (PTU, metimazolo, carbimazolo)	Fenobarbital Farmaco ipnotico, anticon- vulsivante, tranquillante
Sulfonamidi	Rifampicina
Sulfaniluree	Fenitoina Farmaco antiepilettico
Salicilamidi	Carbamazepina
Amfenone	Difeniladantoina
Aminotriazolo	
Ketoconazolo	

Farmaci che riducono la secrezione del TSH	Farmaci che aumentano la secrezione del TSH
Ormoni tiroidei (T4 e T3)	Composti iodati Agenti colecistografi
Dopamina Farmaco antiipertensivo	Litio
Dopamino-agonisti	Dopamino-antagonisti Tranquillanti
Glucocorticoidi Antinammatori e immuno- soppressori	Inibitori della L-Dopa
Octreotide	Cimetidina Terapia dell'ulcera peptica
L-Dopa Farmaco anti-Parkinson	Clomifene
Bromo - Ergocriptina	Spirolattone Anti-ipertensivo
Somatostatina Terapia carcinomica e acromegalia	Amfetamine
Dopamino-antagonista (pimozide)	
Antagonisti alfa-noradrenergici Farmaci neurolettici	
Antiserotoninergici	
Serotonino agonisti Farmaci analgesici-antie- micranici	
Acido acetilsalicilico	
GH Ormone della crescita	

Farmaci che riducono l'assorbimento della L-tiroxina	Farmaci che accelerano il metabolismo della L-tiroxina	Farmaci che aumentano la TBC
Colestiramina e colestipolo	Fenobarbital	Estrogeni
Ferro Solfato	Rifampicina	Eroina e Metadone
Idrossido di Alluminio	Fenitoina	Fibrati
Sucralfato	Carbamazepina	5-Fluorouracile
Imatinib	Difeniladantoina	Perfenazina
Bexarotene		Bexarotene

produrre un eccesso di una o più tropine ipofisarie (prolattina, GH, ACTH o molto raramente, gonadotropine). Altri tumori cerebrali possono coinvolgere la sella turcica e causare ipotiroidismo centrale, come il craniofaringioma, più frequente nei giovani, il meningioma o i disgerminomi. All'interno dell'ipofisi si possono verificare sanguinamento con successiva apoplessia della ghiandola e comparsa di alterazioni funzionali. Tra le cause non neoplastiche una pregressa esposizione a terapia radiante o una pregressa chirurgia ipofisaria possono essere causa di ipotiroidismo centrale. Malattie sistemiche come la sarcoidosi, emocromatosi e l'istocitosi possono coinvolgere l'ipofisi e alterarne il funzionamento come pure alcune malattie infettive come la tubercolosi, la sifilide ed alcune micosi. Causa meno frequente può essere l'ipofisite autoimmune mentre i traumi cranici e gli accidenti cerebrovascolari rappresentano cause sempre più frequente di ipotiroidismo centrale.

L'ipotiroidismo centrale raramente è presente da solo, nella maggior parte dei casi si associa ad un deficit di altre tropine ipofisarie (ipopituitarismo).

Le rare cause di deficit isolato di TSH possono essere legate ad anomalie genetiche del recettore del TRH o ad una alterata sintesi o rilascio del TSH. Il deficit isolato di TSH è una rara malattia autosomica recessiva, che causa ipotiroidismo centrale, dovuta ad una mutazione nel gene che codifica la subunità beta del TSH.

Cause funzionali

Una forma di ipotiroidismo centrale transitorio può essere osservato in alcuni pazienti dopo sospensione di terapia con L-Tiroxina o dopo terapia radiometabolica per ipertiroidismo quando, a fronte di una riduzione dei valori di FT4 e FT3 non si osserva un immediato aumento dei valori di TSH. L'esposizione a elevati livelli di corticosteroidi (come nella sindrome di Cushing o nella terapia cronica con glucocorticoidi di sintesi) possono ridurre la produzione di TSH e la sua risposta allo stimolo con TRH. Una condizione analoga si può osservare in seguito alla somministrazione di GH, a causa di un'augmentata produzione di somatostatina, o di dopamina. Malattie croniche, la depressione e l'anoressia nervosa sono altre condizioni in grado di ridurre la secrezione di TSH e la conversione periferica della T4 in T3. In questi pazienti è possibile osservare valori normali/modicamente aumentati di FT4, associati a valori ridotti di FT3 e TSH.

Terapia

La terapia dell'ipotiroidismo consiste nella somministrazioni di L-Tiroxina a dosi sostitutive. La terapia iniziale nel giovane soggetto adulto è di 1.4-1.6 mcg/Kg/die adeguando il dosaggio dopo circa 2 mesi in funzione dei livelli degli ormoni tiroidei e del TSH. Nei soggetti con tireopatia autoimmune o con ipotiroidismo secondario a terapia radiometabolica, in cui è possibile che sia presente una quota residua di tessuto tiroideo funzionante, possono essere sufficienti dosaggi inferiori. Lo scopo della terapia dell'ipotiroidismo primitivo rimane la normalizzazione dei valori di TSH; nel soggetto anziano e/o cardiopatico i valori di TSH possono essere mantenuti ai limiti superiori della norma.

Nell'ipotiroidismo centrale i valori di TSH non possono essere usati per valutare l'adequazione della terapia. In questi pazienti

la risposta alla terapia verrà valutata sulla base dei parametri clinici e dei livelli circolanti di FT4 e FT3. I dosaggi sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli dell'ipotiroidismo primitivo; anche in questo caso nei soggetti anziani e cardiopatici il dosaggio iniziale sarà inferiore. Considerando che l'ipotiroidismo centrale si associa frequentemente ad altri deficit di tropine ipofisarie, la concomitante presenza di iposurrenalismo dovrebbe essere indagata prima di iniziare la terapia con L-Tiroxina: nel caso sia presente la terapia con L-tiroxina dovrà essere intrapresa solo successivamente alla terapia corticosteroidea.

Nei neonati con ipotiroidismo congenito il target terapeutico è rappresentato dal raggiungimento di un normale sviluppo psico-fisico. Nella gestione della terapia con L-Tiroxina nel neonato con ipotiroidismo congenito occorre ricordare che la dose iniziale sarà molto più elevata se comparata con quella dell'adulto a causa di un maggiore fabbisogno, di una parziale resistenza del TSH al feedback negativo e a causa della necessità di normalizzare, quanto prima, i valori di TSH. La dose iniziale varierà quindi dagli 8 ai 15 mcg/Kg/die ed andrà frequentemente modulata a causa della rapida crescita dei neonati e della progressiva riduzione del fabbisogno di ormone tiroideo nel bambino durante la sua crescita.

IPERTIROIDISMO E TIREOTOSSICOSI

Si definisce tireotossicosi un aumento dei livelli circolanti di ormoni tiroidei indipendentemente dalla sua causa mentre per ipertiroidismo si definisce un eccesso di ormoni tiroidei dovuto ad una aumentata produzione da parte della tiroide. L'ipertiroidismo primitivo è caratterizzato dalla presenza di valori elevati di ormoni tiroidei (FT4 e FT3) e da livelli indosabili di TSH. Al contrario nell'ipertiroidismo secondario o centrale l'aumento degli ormoni tiroidei si accompagna a valori elevati di TSH.

Sintomatologia

I sintomi dell'ipertiroidismo sono legati alle azioni periferiche degli ormoni tiroidei e il quadro clinico è legato alla gravità dell'ipertiroidismo. Da un punto di vista generale il paziente può lamentare palpitazioni, intolleranza al caldo, perdita di peso nonostante un aumento di appetito, aumento della su-

Segni e sintomi
Palpitazioni e tachicardia
Perdita di peso
Aumento dell'Appetito
Aumento della frequenza dell'alvo
Aumento della sudorazione
Insonnia
Cute calda e sudata
Tremori fini alle estremità
Aumento del rischio di aritmie (extrasistolia o fibrillazione atriale)
Oligomenorrea
Ginecomastia
Debolezza muscolare

TABELLA 3: Principali segni e sintomi di tireotossicosi.

dorazione, insonnia. L'alvo è solitamente frequente e, in alcuni casi, diarroico. Da un punto di vista obiettivo è possibile osservare tachicardia sinusale e, talora, riscontro di extrasistolia sopraventricolare. In soggetti maggiori di 50 anni il quadro cardiaco può evolvere in fibrillazione atriale. In soggetti cardiopatici è possibile riscontrare un peggioramento della cardiopatia di base; le manifestazioni cardiologiche possono essere l'unica manifestazione clinica nel paziente anziano (ipertiroidismo apatetico). La cute è calda e sudata ed è possibile osservare fini tremori alle estremità. I principali sintomi e segni dell'ipertiroidismo sono riassunti in Tabella 3.

Ipertiroidismo primitivo

L'ipertiroidismo primitivo è sostenuto da patologie primitivamente tiroidee che inducono un'aumentata produzione di ormoni tiroidei da parte della tiroide.

Morbo di Basedow o morbo di Graves

È responsabile del 60-80% delle forme di ipertiroidismo. Più comune nel sesso femminile (rapporto 5-10:1) insorge prevalentemente tra la seconda e la quarta decade di vita. È su base autoimmune ed è causato dalla presenza di anticorpi stimolanti il recettore del TSH (TRAb) il cui dosaggio è utile ai fini diagnostici. Nella maggior parte dei casi coesistono valori elevati AbTg e ABTPO anche se non rivestono un ruolo patogenetico rilevante.

La diagnosi di basa sul riscontro di ipertiroidismo, di una tiroide spesso aumentata di dimensioni (il morbo di Basedow è stato definito in passato gozzo diffuso tossico) e di una aumentata e diffusa captazione tiroidea del radioiodio.

La sintomatologia è comune alle altre forme di ipertiroidismo. In un 10-20% dei pazienti affetti da morbo di Basedow si può osservare la presenza di "oftalmopatia basedowiana" caratterizzata da un grado variabile di proptosi, sintomi irritativi oculari come bruciore, fotofobia, sensazione di corpo estraneo negli occhi, aumento della lacrimazione e segni obbiettivi come retroazione palpebrale, iperemia congiunturale e palpebrale, edema della caruncola ed ipertrofia delle ghiandole lacrimali. Nei casi più gravi la proptosi può determinare esposizione della cornea e danno corneale. La muscolatura oculare è solitamente ispessita determinando, in un 5-10% dei pazienti alterazioni della motilità oculare e diplopia. La complicanza più grave è rappresentata dalla compressione del nervo ottico all'apice dell'orbita che, se non trattata tempestivamente può causare cecità. Altri rari segni del morbo di Basedow sono rappresentati dal mixedema pretibiale, un tipico edema non improntabile nella zona anteriore della gamba, o dalla acropachia acromegalia, un ingrossamento osseo all'estremità delle falangi, osservabile in meno dell'1% dei pazienti con morbo di Basedow.

La terapia consta nella somministrazione di farmaci che riducono la secrezione di ormoni tiroidei (metimazolo o propiltiuracile) associati, o meno, a farmaci che controllino gli effetti periferici dell'ipertiroidismo, come i beta-bloccanti. La terapia con antitiroidei viene intrapresa con dosi di attacco (metimazolo 30-40 mg/die) che vengono progressivamente ridotte controllando il mantenimento dell'eutiroidismo per un ciclo della durata di circa 18 mesi. Alla sospensione della terapia circa l'80% dei pazienti andrà incontro a recidiva, spesso entro un

anno. In questi pazienti la tiroidectomia sub-totale o la terapia radiometabolica con ¹³¹I rappresentano l'unico presidio per una risoluzione definitiva dell'ipertiroidismo.

Adenoma tossico. È un tumore benigno determinato da una mutazione attivante del recettore del TSH o della subunità alfa della proteina G a valle del recettore. Questa mutazione determina una proliferazione cellulare ed una aumentata funzione dei follicoli, portando alla formazione di noduli iperfunzionanti in grado di determinare ipertiroidismo.

La diagnosi si basa sul rilievo di noduli, ecograficamente ben delimitati, spesso ipervascolarizzati al color-Doppler e che presentano una ipercaptazione del ^{99m}Tc o del ¹³¹I alla tiroscintigrafia con una mancata visualizzazione del parenchima circostante.

La somministrazione di farmaci antitiroidei (metimazolo o propiltiuracile) permette di normalizzare la funzione tiroidea ma non risolve in modo definitivo l'ipertiroidismo. Per questo motivo la terapia definitiva è rappresentata dalla terapia radiometabolica con ¹³¹I, per noduli di minori dimensioni, oppure dalla terapia chirurgica di lobectomia.

Gozzo multinodulare tossico. Questa patologia insorge solitamente in pazienti anziani con una storia di gozzo multinodulare da molti anni in cui uno o più noduli evolvono verso un'autonomia funzionale. La diagnostica e la terapia sono sostanzialmente sovrapponibili all'adenoma tossico. Tuttavia, in questo caso, l'intervento chirurgico di tiroidectomia totale è l'opzione di prima scelta.

Struma ovarii

È un teratoma ovarico contenente tessuto tiroideo funzionante che determina un grado variabile di ipertiroidismo. La captazione tiroidea del ¹³¹I è bassa/assente ma è rilevabile in sede ovarica. La terapia è chirurgica.

Tiroidite subacuta o tiroidite di De Quervain

È una infiammazione della tiroide probabilmente innescata da un'esposizione virale. Più frequente tra i 30 e i 50 anni, colpisce maggiormente il sesso femminile (3:1). La tiroide presenta un caratteristico infiltrato infiammatorio con distruzione dei follicoli tiroidei e rilascio di ormoni tiroidei in circolo. IL processo si esaurisce di alcuni mesi dall'esordio spesso con restituito ab integrum. L'andamento della tiroidite subacuta consta di tre fasi: nella fase distruttiva si osserva il danno follicolare con rilascio di ormoni tiroidei preformati e tireoglobulina in circolo (aumento dell'FT4, FT3 e riduzione del TSH) e un'assente captazione tiroidea del ¹³¹I. Nella fase successiva, in seguito all'esaurimento delle scorte di ormone tiroideo, si osserva una riduzione dei valori di FT4 e FT3, un aumento del TSH e una normale/aumentata captazione del ¹³¹I. Nella terza e ultima fase si può osservare il ripristino di una normale funzione tiroidea oppure l'evoluzione verso un ipotiroidismo permanente (circa il 3%).

Insieme ai sintomi dovuti alla tireotossicosi e al successivo ipotiroidismo, la tiroidite subacuta è caratterizzata da un forte dolore e dolorabilità in regione cervicale anteriore (in alcuni casi confuso con faringite) spesso associato a febbre e ad un aumento degli indici di flogosi (VES e PCR).

La terapia consta nell'utilizzo di farmaci antinfiammatori, in genere glucocorticoidi riducendo gradualmente la dose in

funzione dell'evoluzione clinica (prednisone 30-40 mg con riduzione graduale per 6-8 settimane). In caso di recidiva in corso di terapia è opportuno aumentare il dosaggio e ridurlo più lentamente. Nei casi in cui non fosse praticabile una terapia corticosteroidica può essere utilizzato terapia con FANS a dosi relativamente elevate (per esempio acido acetilsalicilico 600 mg ogni 6 ore circa). Per i sintomi legati alla tireotossicosi possono essere temporaneamente usati beta-bloccanti.

Tiroidite silente

Ha caratteristiche simili a quelle della tiroidite subacuta senza dolore in regione cervicale. Ha un andamento più lieve con remissione spontanea dopo circa 2-4 settimane. Può insorgere in soggetti con una preesistente tiroidite autoimmune (Hashitossicosi) o in donne, tipicamente 3-6 mesi dopo il parto (tiroidite post-partum).

Solitamente non richiede una terapia specifica in considerazione della sua rapida remissione; possono essere utilizzati beta-bloccanti per ridurre i sintomi della tireotossicosi.

Tireotossicosi da farmaci

Pazienti in terapia con Interferone alfa, interleuchina 2 e sali di litio possono sviluppare forme di tiroidite simile alla tiroidite silente, con decorso lieve e autolimitante. Al contrario pazienti in terapia con amiodarone possono sviluppare gravi forme di ipertiroidismo che possono essere forme di ipertiroidismo iodio-indotte, legate al carico iodico contenuto nell'amiodarone, e in-

sorgere su pazienti con una preesistente autonomia funzionale (tireotossicosi indotta da amiodarone di tipo 1) oppure essere forme di tiroiditi distruttive, causate dall'effetto citotossico dell'amiodarone, e insorgere su una tiroide apparentemente normale (tireotossicosi indotta da amiodarone di tipo 2). La terapia della forma distruttiva è rappresentata dalla terapia corticosteroidica mentre farmaci antitiroidei a dosaggio elevato possono essere usati nelle forme da iperfunzione (Tabella 2).

Iperitiroidismo secondario o centrale

È caratterizzato da una aumentata sintesi di TSH che induce un aumento dei valori di FT3 e FT4. La causa principale è l'adenoma ipofisario TSH secernente, un tumore benigno della ghiandola ipofisaria che produce principalmente subunità alfa del TSH (rapporto subunità alfa/beta circa 6). In alcuni casi gli adenomi TSH secernente possono produrre un eccesso di altri ormoni ipofisari (principalmente GH o PRL). La terapia consta nell'utilizzo di analoghi della somatostatina, in virtù della loro capacità di inibire la secrezione di TSH oppure nell'asportazione chirurgica dell'adenoma ipofisario.

Una rarissima causa di ipertiroidismo centrale è infine rappresentata dalla sindrome di Refetoff, una resistenza selettiva ipofisaria agli ormoni tiroidei causata da una mutazione puntiforme del gene del recettore beta degli ormoni tiroidei. Questa mutazione comporta una perdita di funzionalità del meccanismo a feedback e, a livello periferico, in un ipertiroidismo, con valori elevati di FT4, FT3 e TSH.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Vaidya B, Pearce SH. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ*. 2008; 337:a801.
2. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am*. 2012; 96:203-221.
3. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev*. 2005; 26:704-728.
4. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016 Mar 30.
5. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*. 2001 Apr;22(2):240-54