

# GINECOLOGIA E OSTETRICIA

~

*Nota importante: la dispensa qui presente è un riassunto ed un insieme di varie fonti – non sono stati rispettati copyright e diritti d'autore: la dispensa è ad uso esclusivo degli studenti e per nessun motivo deve finire in mano a copisterie a scopo di lucro. È stata scritta tenendo conto delle lezioni dei segg. professori: Pilu, Venturoli, Pelusi, delle loro slides e di appunti. Inoltre il tutto è stato integrato dal Robbins di anatomia patologica, dal manuale Merck, da Wikipedia e da altre fonti online. Non è un lavoro scientifico: mi scuso per le imprecisioni (tuttavia gli errori dovrebbero essere ridotti al minimo).*

## L'EMBRIONE E GLI ANNESSI FETALI

Per *embriogenesi* si intendono i primi due mesi di sviluppo del prodotto del concepimento (10 settimane di amenorrea: perché l'ovulazione avviene al 14° giorno). In questo periodo si configura lo sviluppo della maggior parte degli organi e si determina anche la maggior parte delle malformazioni. La *fecondazione* avviene più facilmente a metà del ciclo della donna (attorno alla 14esima giornata) in relazione all'ovulazione.

Il calendario gestazionale è basato sulla data dell'ultima mestruazione ed è circa 14 giorni più avanti rispetto a quello basato sul concepimento: poiché l'ultima mestruazione è l'evento più facilmente riconoscibile, si usa in genere quello. Quindi alla 6a settimana di amenorrea il feto sarà di 4 settimane.

Le fibrie della tuba si dispongono sull'ovaio e consentono il passaggio dell'ovocita nella tuba uterina. La fecondazione avviene di solito nel terzo distale della tuba (la porzione più vicina all'ovaio), formando lo *zigote* (unione dei gameti maschile e femminile) che migra verso l'utero con l'aiuto delle cilia tubariche. Lo zigote inizia a dividersi (segmentazione) alcune ore dopo formando uno stadio a 2 cellule, poi uno stadio a 4 cellule, poi la *morula* (a 3 giorni), la quale diventa cava dando luogo alla *blastocisti* (a 5 giorni, quindi a 2 settimane più 5 giorni dall'ultima mestruazione). La blastocisti è formata da una cavità piena di liquido e una massa cellulare interna (*embrioblasto*) e da una parete (*trofoblasto*). La maggior parte delle cellule andranno a formare la placenta e le membrane che circonda l'embrione. Verso la fine della prima settimana l'*embrione* è identificabile come una masserella di cellule all'interno della blastocisti. Sempre alla fine della prima settimana (6-7 giorni) inizia il processo dell'*impianto*: la blastocisti aderisce alla parete uterina interna e in seguito si approfonda all'interno della parete endometriale. Alla fine della 2a settimana l'embrione sarà rappresentato da un disco costituito da due strati di cellule.

Nel trofoblasto si differenziano due strati: il *sinciziotrofoblasto* esternamente, e il *citotrofoblasto* internamente. Nella massa cellulare interna (*embrioblasto*), si differenziano due tipi di cellule: l'*epiblasto* e l'*ipoblasto*. Nell'*epiblasto* si sviluppa una cavità piena di liquido, la *cavità amniotica primitiva*. Cellule derivanti dall'*ipoblasto* costituiscono l'epitelio che forma il *sacco vitellino*. Cellule del mesoderma extraembrionale rivestono la cavità blastocistica completando le membrane extraembrionali. Il trofoblasto ha ora dato luogo al *corion* tristratificato (partendo dall'esterno: sinciziotrofoblasto, citotrofoblasto e mesoderma extraembrionale).

L'*entoderma* deriva dall'*epiblasto* embrionale tramite una migrazione di cellule, che si interpongono fra *ipoblasto* ed *epiblasto*, sostituendosi man mano all'*ipoblasto*. Altre cellule, interposte fra *entoderma* e ciò che resta dell'*epiblasto* formeranno il *mesoderma*, e ciò che rimane dell'*epiblasto* sarà l'*ectoderma*. L'*ectoderma* dà origine al sistema nervoso e al rivestimento esterno del corpo (epidermide, annessi cutanei): in particolare anche placodi otici e placodi del cristallino (formano orecchio interno e cristallino risp.). Sistema nervoso si forma dal tubo neurale e dalla cresta neurale. L'*entoderma* forma, con il ripiegamento cilindrico della gastrula, un tubo digerente primitivo dalla membrana bucco-faringea alla membrana cloacale. Il *mesoderma* forma le ossa, i muscoli scheletrici, l'utero, le gonadi, i reni, il cuore.

Il sistema nervoso centrale si sviluppa con la formazione della placca neurale, indotta dal *mesoderma* sottostante. I margini si ispessiscono, si alzano (futura cresta neurale) e formano una doccia, intanto l'embrione si allunga, la doccia si chiude e si forma così il tubo neurale, dal centro verso le estremità (che si chiudono per ultime). Il processo si chiama *neurulazione* ed avviene dal 15° al 28° giorno.

Alla 10a settimana vi è il termine del periodo embrionale e l'inizio del periodo fetale: il periodo morfogenetico dell'*organogenesi* si completa quasi del tutto verso l'8a-10a settimana con il completo sviluppo della maggior parte degli organi. Durante questo periodo il feto è vulnerabile ai teratogeni. Tuttavia alcuni agenti causano danni anche in seguito (CMV, Toxoplasma) visto che lo sviluppo intrauterino rappresenta un continuum ed anomalie anatomiche/funzionali possono verificarsi per tutta la durata della gravidanza.

Questione dell'ultimo momento per l'induzione di specifiche anomalie: il palato anteriore si chiude al 50° giorno dall'ultima mestruazione (se non chiuso, non si chiuderà in seguito): una mancata chiusura porterà a *labiopalatoschisi*.

Sviluppo della *placenta*: i 3 strati del corion invadono l'endometrio formando villi digitiformi e ramificati. Il *sinciziotrofoblasto* è a diretto contatto con il sangue materno, il *mesoderma* forma l'asse dei villi e i loro vasi sanguigni. Intorno alla metà del periodo di gestazione il *citotrofoblasto* scompare, consentendo così

l'assottigliamento della membrana materno-fetale. Il trofoblasto sintetizza ormoni (hCG, ormone lattogeno placentare, tireotropina corionica e corticotropina corionica, steroidi estrogeni e progestinici). L'hCG impedisce l'insorgere del flusso mestruale mantenendo il corpo luteo. La  $\beta$ -hCG (la subunità misurata dal laboratorio) è rilevabile già da 6 giorni dopo il concepimento nel sangue materno. I villi si formano: primario (protuberanze digitiformi del trofoblasto), II (penetrazione del mesoderma extraembrionale), III (penetrazione nel villo dell'asse vascolare). A livello dei villi avvengono gli scambi metabolici materno-fetali.

Per quanto riguarda il resto del corion, esso viene a contatto con la membrana della cavità amniotica, formando la *membrana amniocorionica*, che si romperà durante il travaglio di parto. Una sua rottura prematura induce travaglio anticipato.

Funzioni della placenta: *respiratoria* (scambi gassosi – apporto di ossigeno al feto e rimozione di anidride carbonica); *funzione emuntoria renale* (rimozione dei prodotti del catabolismo); *nutrizionale* (apporto di sostanze nutritive), *protettiva*; *endocrina*. La placenta può fornire importanti informazioni: dosaggio ormoni; ricerca markers proteici di aneuploidie; prelievo di villi coriali per valutazione istocitologica.

La placenta è vascolare, ed attaccata alla superficie interna dell'utero. Presenta 2 facce: una lucida verso il feto, ed una rugosa e rossa, attaccata all'utero ("piatto materno" e "piatto fetale"). E' un organo *labirintico*: presenta 200-300 camere intervillose all'interno, divise da setti incompleti (partono dal lato materno ma non arrivano a quello fetale): in ognuno di questi sbocca un'arteria spirale (quando vi è l'impianto, le arterie vengono erose e raggiunge dalla placenta). Le arterie spirali (che attraversano il miometrio) riempiono le camere "a fontana", irrorando le pareti: avvengono gli scambi materni fetali tramite i villi, vere e proprie ramificazioni che provengono dall'alto e che contengono piccoli vasi che provengono dal cordone ombelicale. Vi è un notevole aumento di superficie, il che aumenta gli scambi materno-fetali. Le membrane all'interfaccia sono permeabili a gas e piccole molecole, ed impermeabili per grosse molecole (come l'insulina, eparina e le IgM).

*Circolazione feto-placentare*: il sangue fetale, dai villi coriali passa nella vena ombelicale del cordone omonimo. Entra in cavità addominale, va verso il fegato e tramite il dotto venoso di Aranzio passa in vena cava inferiore. Giunge poi all'atrio dx, e tramite il forame ovale, all'atrio sn. Da qui al circolo arterioso sistemico. Una quota di sangue ossigenato passa dall'atrio dx al ventricolo dx, poi in arteria polmonare, dalla quale raggiunge in massima parte l'aorta per mezzo del dotto arterioso di Botallo. Dalla circolazione sistemica arrivano al cordone ombelicale le due arterie omonime, rami dell'arteria iliaca interna.

## ADATTAMENTI MATERNI IN GRAVIDANZA

*Diagnosi di gravidanza*: uno dei primi segni è l'assenza della mestruazione (amenorrea). Altri sintomi tipici sono la nausea, il vomito, una certa tensione alle mammelle ed un'aumentata frequenza ad urinare. Le donne abituate a misurare la temperatura basale potranno rilevare una tipica persistenza dell'elevazione della temperatura oltre le consuete due settimane. La visita ginecologica all'inizio dà solo segni di probabilità (modificazioni di volume, forma e consistenza del collo dell'utero). Test biochimico: rilevazione della  $\beta$ -hCG. Può essere dosata nelle urine/sangue della gestante: i kit "casalinghi" venduti in farmacia sono sufficientemente sensibili. I test di laboratorio sul sangue materno, più sensibili, sono da riservare allo specialista per diagnosi differenziale. L'ecografia può confermare la gravidanza osservando l'anatomia delle varie fasi dello sviluppo embrionale. La diagnosi ecografica può essere posta solo successivamente a quella biochimica, ma permette anche di localizzare anatomicamente la gravidanza stessa (gravidanza extrauterina?), o eventuale gemellarità.

L'organismo materno va incontro a profonde *modificazioni nel corso della gravidanza*, con adattamenti locali (legati allo sviluppo dell'utero), di altri apparati, e di natura metabolica. Gli adattamenti a distanza sono in larga parte determinati dalla produzione di sostanze (progesterone, HPL) da parte della placenta.

*Aumento ponderale*: è variabile, mediamente 10 kg, ma dipende dal peso pre-gravidico: è maggiore nelle donne sottopeso e minore nelle donne sovrappeso. Correla con l'esito della gravidanza (esiti sfavorevoli sia per incrementi troppo piccoli che troppo grandi). E' necessario sottolineare che non bisogna mangiare 'per due' perché le energie necessarie sono compensate più da una diminuzione dell'attività fisica che da un'aumentata assunzione di calorie. Inoltre un'eccessivo aumento ponderale in gravidanza è un importante

fattore di rischio per l'obesità. L'aumento ponderale è dovuto a varie componenti corporee (grasso, utero (da 60 g ad 1 kg), liquidi extracorporei (gambe e dita gonfie), sangue (1l in più), feto (pesa ~3,5 kg a termine), mammelle, placenta, liquido amniotico (~1l)).

*Apparato genitale:* vi è aumento di volume dell'utero (aumento lineare sino all'8° mese, al 9° si assiste ad un abbassamento del corpo dell'utero), un rammollimento della cervice, e proliferazione delle ghiandole endocervicali.

*Modificazioni del volume e della composizione ematica:* vi è aumento della volemia (sia del volume plasmatico che della massa eritrocitaria) per compensare l'aumento del letto vascolare; diminuzione dell'osmolarità (aumenta più il plasma dei globuli rossi e di conseguenza diminuisce la concentrazione e quindi l'osmolarità, questo porta agli edemi), aumento di leucociti (anche fino 15000, elevati soprattutto i neutrofili), aumento della VES, aumento dei lipidi circolanti (colesterolo e TG), diminuzione della glicemia (il glucosio passa la placenta e nutre il feto). L'aumento del volume circolante garantisce la portata supplementare a placenta e feto e bilancia la perdita ematica al momento del parto (~500ml). Inoltre il fatto che il plasma aumenti più della massa eritrocitaria riduce l'impegno cardiovascolare (esiste un rapporto tra ematocrito e riuscita della gravidanza visto che molte patologie ostetriche come la preeclampsia sono associate ad emoconcentrazione). L'Hct si riduce con il procedere della gravidanza (tocca il minimo a 20 settimane con 34,5%) e l'Hb rimane sempre sotto gli 11 g/dl (fisiologico). Questo è accentuato nelle gravidanze gemellari. Si riduce anche la PA (lipotimie). La diminuzione dell'Hct ostacola la diagnosi di anemia sideropenica in gravidanza.

*Modificazioni dell'apparato CV:* modificazione della posizione del cuore per elevazione del diaframma con deviazione dell'asse elettrico verso sinistra di 15-28°; aumento del volume del cuore di ~75ml; aumento della *fc* e della GC; riduzione della PA (per apertura del circolo placentare con diminuzione delle resistenze – la portata del circolo utero-placentare a termine è di 500ml/min). L'ipotensione è anche generata dalla compressione cavale (della v. cava) da parte dell'utero gravido: diminuzione del precarico con lipotimie. La donna può quindi svenire se in posizione supina, è consigliabile sdraiarsi sul fianco. Al 5° mese il lavoro CV è massimo, dopo non c'è più un aumento. Fra le modificazioni CV anche edemi (ritenzione di sodio e acqua e diminuzione dell'osmolarità ematica), soprattutto declivi ed improntabili, presenti nell'80% delle gravide. Inoltre varici, soprattutto agli arti inferiori, per aumento della volemia e della congestione dei genitali interni, e per riduzione del tono venoso dovuto al progesterone – riduce il tono della muscolatura liscia (il che causa anche stipsi, dilatazione degli ureteri e della colecisti). Ne consegue anche una predisposizione alla TEV.

*Apparato urinario:* dilatazione ureterale, più marcata a destra (per l'atonìa dovuta al progesterone e per fattori compressivi dovuti all'utero gravido) – porta ad idroureteronefrosi con distensione della pelvi renale e dell'uretere; aumento della filtrazione glomerulare (maggiore efficienza del rene per la diminuita osmolarità e per la diluizione del sangue, con riduzione di creatinina, urea, ed acido urico); glicosuria (fisiologica); ritenzione di sodio ed acqua. Aumentano le infezioni delle vie urinarie, particolarmente frequenti in gravidanza: cistiti ma spesso complicate da infezioni delle alte vie (cistopieliti, pielonefriti), che si associano ad un rischio aumentato di parto prematuro perché si innescano le contrazioni – vanno trattate tempestivamente in una donna gravida. Controllare ogni mese l'esame delle urine e in caso dubbio eseguire urinocoltura.

*Apparato digerente:* frequenti disturbi digestivi; nausea/vomito (iperemesi gravidica – resiste anche a trattamenti antiemetici, scompare solitamente dopo la 12°-13° settimana ed è legata a meccanismi ormonali placentari, infatti significa che la placenta funziona bene ed è un fattore prognostico favorevole: diminuisce il rischio di un bambino sottopeso, di parto prematuro, di ipertensione); scialorrea; pirosi (per rilasciamento del cardias, con reflusso); diminuzione della motilità intestinale con stipsi (assumere fibre, non lassativi).

*Apparato muscoloscheletrico:* la statica della colonna vertebrale è molto alterata con comuni dolori al rachide lombosacrale e al cingolo pelvico, presenti in circa l'80% delle gravide. Aumenta anche la lordosi. Le algie lombari e pelviche sono causa importante di astensione dal lavoro. La terapia migliore è l'esercizio fisico (fisioterapia e ginnastica in acqua) e la prevenzione (presentarsi in buone condizioni fisiche in gravidanza).

## ASSISTENZA PRENATALE ED ECOGRAFIA IN GRAVIDANZA

Gli obiettivi della *pro-maternity care* sono, già agli inizi del '900: curare le malattie materne; prevenire convulsioni (eclampsia); identificare le malformazioni ("monsters"). Morti materne in gravidanza: problema importante a livello globale, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo. In Italia 12/100.000 nati, media delle nazioni sviluppate: 27. Fra le cause di morte materna nei Paesi del III mondo: emorragie, infezioni, distocia, aborto in condizioni di non-sicurezza (spesso illegale). Paesi sviluppati: emorragia intracranica da ipertensione gestazionale, cardiomiopatia peri-partum, TEV, preeclampsia, patologie preesistenti alla gravidanza (cardiopatie congenite, trapianti), suicidio (es. per depressione post-partum).

La mortalità infantile in Italia è circa del 4‰, in linea con gli altri Paesi industrializzati. Cause sono le malformazioni, il basso peso alla nascita e la prematurità, la morte improvvisa, ma anche le complicazioni materne, l'asfissia intrapartum, le infezioni.

L'*assistenza prenatale* consiste in visite, esami strumentali, esami di laboratorio, personale esperto che assista al parto, un insieme di norme igienico-sanitarie, tutti secondo un preciso calendario. Inoltre: astensione obbligatoria da 2 mesi prima della data prevista del parto, astensione immediata in caso di lavori insalubri o pericolosi per la gravidanza, astensione anticipata in caso di gravidanza a rischio (certificato dello specialista), astensione di 3 mesi dopo il parto, condivisa eventualmente con il partner.

*Visite in gravidanza:* visita preconcezionale; anamnesi per malattie preesistenti, precedenti ostetrici sfavorevoli, fattori di rischio per anomalie fetali; visite ostetriche (palpazione bimanuale) quando necessarie, consigliate per lo screening del parto prematuro a 25-28 e 30-32 settimane; controllo PA ogni mese. Fattori di rischio anamnestico sono: ipertensione, nefropatie, diabete, cardiopatie, trombofilia; fattori di rischio ostetrico: aborto ripetuto, pregresso parto pretermine, pregressa morte endouterina del feto, pregressa IUGR o macrosomia fetale; pregressa sofferenza fetale in travaglio; pregresso diabete gestazionale, isoimmunizzazione Rh, ecc.

Fra gli esami di laboratorio e strumentali coperti dal SSN: esami di laboratorio di base all'inizio della gravidanza (prima della 13a settimana) e nel III trimestre; esame delle urine ogni mese; esami infettivologici; 3 ecografie (I, II, III trimestre): in maggior numero se problematiche.

*Esami di laboratorio di base:* si effettua emocromo completo con piastrine (e in caso di anemia anche ferritinemia), GOT, GPT, glicemia, gruppo sanguigno e fattore Rh (il 15% delle donne sono Rh negative) e test di Coombs indiretto ogni mese nel caso di fattore Rh negativo (per visualizzare l'eventuale presenza di anticorpi anti-D nel sangue materno).

*Esami delle urine:* chimico-fisico e microscopico ogni mese; coltura se sospetta IVU. E' comunque raccomandato all'inizio della gravidanza lo screening per la batteriuria asintomatica basato sull'urinocoltura, poiché l'identificazione della batteriuria asintomatica riduce il rischio di pielonefrite.

*Esami infettivologici:* all'inizio della gravidanza: IgM ed IgG rosolia (se IgG negative ripetere entro 17 settimane), IgM ed IgG toxoplasma (se IgG negative: norme igieniche specialmente alimentari, evitare carni poco cotte e ripetere ogni 30-40 gg fino al parto), T.Pallidum (TPHA, VDRL), HIV; a 33-37 settimane: HBsAg, Ab HCV, HIV.

*Ecografia:* il liquido in cui si trova il feto permette in modo ottimale la propagazione delle onde ultrasonore. Permette di valutare in modo dettagliato la morfologia e le dimensioni del feto e degli annessi, si tratta inoltre di una metodica a basso costo, di rapido impiego, utile in una vasta gamma di situazioni cliniche e a basso rischio. I risultati variano però in funzione della strumentazione ed è operatore-dipendente (in base all'esperienza). E' meglio eseguire l'esame di routine e non solo su indicazione. Lo scopo principale è la datazione della gravidanza, la diagnosi di gravidanza gemellare e di anomalie fetali. Rileva altri elementi potenzialmente utili come la localizzazione della placenta e le dimensioni del feto (e altri).

Impiego routinario dell'ecografia in Italia. *I trimestre:* numero di feti, vitalità fetale (rilievo del battito cardiaco fetale), datazione della gravidanza, diagnosi di gravidanza ectopica, screening di anomalie cromosomiche (aumento liquido tessuti molli retronucali nella trisomia 21); *II trimestre:* diagnosi di malformazioni fetali, anomalie di inserzione della placenta, placenta previa, ecc.; *III trimestre:* valutazione della crescita fetale, malformazioni, ecc.

La *datazione della gravidanza* è importante perché: nel 15% dei casi l'anamnesi mestruale non è attendibile o non è disponibile; il parto pre-termine e post-termine comportano un rischio aumentato per il feto; tutte le gravidanze sono sottoposte a controlli ad epoche specifiche (es. ecografia morfologica, amniocentesi e CVS (chorionic villus sampling – biopsia dei villi coriali)). Un tempo la datazione si eseguiva con il solo esame obiettivo, in base a dove arrivava l'utero; oggi con l'ecografia è più precisa. Nella 1a metà della gravidanza (le prime 22 settimane), la variabilità biologica è piccola: quasi tutti i feti sono uguali, con crescita cellulare rapidissima e disturbi della crescita rari, che si fanno invece più frequenti nella 2a metà. Parametri ecografici per la datazione sono, prima della 14a settimana, la lunghezza vertice-sacro (LVS), e dalla 14-22a il diametro biparietale del cranio (DBP). C'è comunque una certa variabilità nella misura. Nella scelta se usare le ultime mestruazioni (UM) o la biometria ecografica, bisogna tener conto dei seguenti fattori: se la storia mestruale è buona, usare UM; se incerta, usare ecografia (prime 22 settimane); se l'epoca mestruale è buona, ma l'ecografia suggerisce una differenza maggiore di 7 gg: attenersi all'ecografia.

*Cardiotocografia*: è una registrazione in continuo della frequenza cardiaca fetale (FCF) istantanea e delle contrazioni uterine. Si effettua mediante il cardiotocografo, che rileva l'attività meccanica o gli impulsi elettrici del cuore fetale. La rilevazione degli impulsi può essere *esterna* (parete addominale materna, mediante trasduttori ad ultrasuoni che vengono fissati con cinture elastiche all'addome materno) o *interna* (mediante elettrodo fissato sullo scalpo fetale per registrare FCF o ECG fetale e catetere intrauterino per registrare la pressione endoamniotica). La prima ha il vantaggio di essere più semplice e di fornire precise valutazioni della FCF, tuttavia non fornisce informazioni valide sulla pressione endoamniotica (in quanto misura solo la deformazione della parete uterina).

Per valutare la risposta contrattile con la cardiotocografia si può adoperare la pressione endoamniotica (la risultante della pressione endouterina sviluppata ai vari livelli dell'utero), che può quindi essere assunta come indice della tensione media delle pareti. I parametri più significativi della risposta contrattile sono: il *tono basale* (pressione più bassa registrata nell'intervallo fra due contrazioni, valore medio è di 10 mmHg, fino a 20 è ancora fisiologico, ma non oltre); l'*ampiezza della contrazione* (differenza fra pressione max all'acme della contrazione e tono basale: aumenta parallelamente al travaglio, all'inizio 25 mmHg, in seguito fino a 40 mmHg nel periodo dilatante, oltre i 40 nel periodo espulsivo); *frequenza delle contrazioni* (n° delle contrazioni ogni 10': aumentano durante il travaglio fino al periodo espulsivo); *durata della contrazione*. Dopo l'espulsione del feto non si ha una fase di riposo dell'utero, anzi l'accorciamento delle fibre muscolari del segmento superiore favorisce il distacco placentare. Fra le anomalie della contrattilità vi sono *ipercinesie* (contrazioni troppo intense), *ipocinesie*, *ipertonie* (aumento del tono basale), *ipotonie*.

Per quanto riguarda la valutazione della FCF con il cardiotocografo, essa può essere ottenuta tramite la registrazione della frequenza cardiaca mediante segnale ultrasonico (elettrocardiografia indiretta) oppure elettrico (onda R dell'ECG fetale: elettrocardiografia diretta). Si valutano la *frequenza cardiaca basale* (il livello medio della *fc*); le *oscillazioni rapide* cioè le variazioni della FCF di breve durata: esprimono le reazioni del sistema cardio-circolatorio del feto a vari stimoli che agiscono su di esso tramite i centri nervosi cardio-regolatori (vi sono variazioni di vari tipi, possono segnalare danneggiamento asfittico del feto, semplicemente periodi di sonno, oppure stimoli abnormi di natura meccanica o ipossica partenti dal cordone ombelicale); *decelerazioni ed accelerazioni*: variazioni della FCF di durata lunga ed ampiezza variabile, le accelerazioni non rivestono significato patologico anzi sono indicative di benessere fetale, le decelerazioni possono rappresentare ostacoli alla circolazione funicolare, oppure alla circolazione utero-placentare); *variazioni prolungate* della FCF: tachicardia e bradicardia, la prima può dipendere da inibizione vagale o da forte stimolazione simpatica, ad esempio per ansietà materna (catecolamine) o per uso di farmaci vagolitici, la bradicardia è indice spesso di un estremo squilibrio metabolico: nonostante la bradicardia migliori gli scambi a livello placentare fra le contrazioni, non si riescono ad equilibrare le tensioni di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>: può dipendere da un ostacolo circolatorio funicolare o da sindromi ipotensive acute.

## ISOIMMUNIZZAZIONE RH MATERNO-FETALE

Oggi è una patologia rara grazie all'immunoprofilassi, tuttavia non ancora scomparsa, ed è aumentata con l'immigrazione. La fisiopatologia dell'immunizzazione è caratterizzata dalla presenza di anticorpi contro antigeni eritrocitari fetali, specie del sistema Rh. La *malattia emolitica del neonato* è la distruzione delle emazie fetali per il passaggio di anticorpi attraverso la placenta. Il 15% della popolazione è Rh negativo. Non

è solo il fattore Rh a poter provocare la patologia, ma anche altri antigeni come il fattore Kell, con gravità anche maggiore, ma rara.

Il problema dell'isoimmunizzazione si pone nel caso di *madre Rh negativa gravida di un feto Rh positivo* in cui esista la possibilità di sensibilizzazione materna agli antigeni Rh fetali e il passaggio di IgG specifiche attraverso la placenta con la conseguente anemia emolitica del feto.

Il momento dell'immunizzazione è il parto (quota di sangue fetale passa in circolo materno e funge da antigene), ma può anche seguire a trasfusione errata, aborto, funicolocentesi, ecc. Sono necessarie quindi 2 esposizioni: la sensibilizzazione, e la risposta Ab (IgG e IgM). In realtà anche una singola esposizione massiva all'antigene può scatenare una risposta immune immediata.

Il passaggio di IgG specifiche nel circolo fetale porta ad anemia emolitica. Il feto reagisce aumentando l'emopoiesi midollare, e se insufficiente, anche quella extramidollare con epatosplenomegalia. Se l'emolisi non riesce ad essere compensata si instaurano nel feto alterazioni patologiche: ascite, idrope fetoplacentare e morte intrauterina dovuta ad ipossia anemica e ipoprotidemia (il fegato è impegnato nell'emopoiesi). Vi sarà anasarca fetale ed addome batraciano. Se non trattata la condizione ha prognosi infausta. L'iperbilirubinemia di origine emolitica può portare in epoca post-natale (prima la placenta smaltisce efficacemente l'eccesso di bilirubina) a danni cerebrali depositandosi nei gangli della base: kernicterus.

*Sensibilizzazione:* l'immunizzazione non sempre avviene, al primo parto, con feto ABO compatibile, il rischio è dell'8%. Al II parto, del 16%. In caso di feti ABO incompatibili il rischio di immunizzazione Rh è del 2%: i componenti ABO sono molto più antigenici di quelli Rh e il sistema immunitario materno distrugge i globuli rossi. Altri momenti in cui può avvenire immunizzazione sono l'aborto (spontaneo 2-3%, indotto 4-5%), indagini diagnostiche invasive come amniocentesi e villocentesi (1-2%).

*Prevenzione:* in tutte le gravidanze va determinato il fattore Rh – la tipizzazione Rh negativo della madre pone la gestazione a rischio di questa patologia. Il rischio è presente per gravide Rh negative con partner Rh positivo (anche se dipende se il padre è omozigote o eterozigote). Nelle gravidanze Rh negative va fatto mensilmente il test anticorpale (test di Coombs) per ricercare un'eventuale immunizzazione. La tipizzazione si esegue comunque, anche se la donna afferma di non aver avuto gravidanze precedenti.

Nel caso di avvenuta immunizzazione, obiettivo è capire se la donna, che ha Ab circolanti, sta danneggiando il feto, e in che misura. Vi sono metodi invasivi, e non invasivi:

*Metodi non invasivi:* test di Coombs seriati, a cadenza mensile (il titolo anticorpale correla col rischio fetale); controlli ecografici seriati (evidenzia lesioni tardive come epatosplenomegalia, cardiomegalia, ascite, idrope fetale, quantità liquido amniotico (polidroamnios)); velocimetria doppler arteria cerebrale media: il sangue che subisce emolisi diventa meno viscoso (Hct ridotto), aumenta la velocità di flusso e quindi la misurazione della velocità ematica può fornire una stima del grado di anemia fetale. È il metodo di routine e più usato.

*Metodi invasivi:* funicolocentesi (valuta direttamente l'Hb fetale, molto invasiva); amniocentesi (valutazione del contenuto di bilirubina amniotica tramite spettrofotometria).

*Trattamento del feto:* il feto anemico va trasfuso in utero in casi di anemia grave e impossibilità di anticipare il parto. La trasfusione si esegue mediante funicolocentesi sotto guida ecografica (trasfusione intravascolare). Il punto scelto è quello dove il cordone si attacca alla placenta, perché è fisso: prima si preleva un campione per confermare che il feto sia anemico, poi eventualmente si esegue la trasfusione, che è preceduta da una minima dose di curaro per immobilizzare il feto. La trasfusione va in genere ripetuta.

*Timing del parto:* nel caso di un *feto non trasfuso*, continuare a controllare il test di Coombs fino al parto: se titolo anticorpale è alto, eseguire doppler fino alla 35a settimana, poi monitoraggio ecografico e cardiotocografico e parto non oltre la 38a settimana. Nel caso di un *feto trasfuso*, parto a 32-34 settimane (previa somministrazione di steroidi).

Sopravvivenza globale dei feti sottoposti a trasfusione: non idropici al 94%, idropici 82%.

*Immunoprofilassi:* somministrazione di Ig umane anti-D a donne gravide Rh negative a rischio (cioè dopo ogni parto di bambino Rh positivo, dopo ogni aborto o minaccia d'aborto con perdita di sangue abbondante,

gravidanza extrauterina, distacco di placenta, traumi addominali, procedura prenatale invasiva, trasfusioni errate, contaminazione con strumenti chirurgici – esiste anche la possibilità di immunizzazione spontanea). Le Ig distruggono le emazie fetali nel sangue materno prima che possano stimolare la risposta immunitaria e sensibilizzare il sistema immunitario materno. Si offre la profilassi a donne a rischio già dalla 28esima settimana.

Ultimamente si è proposta una maggiore selezione delle gravidanze a rischio mediante la tipizzazione Rh fetale a partire dal DNA fetale circolante nel sangue materno: nel caso di un feto Rh negativo posso escludere la profilassi alla 28esima settimana.

## DIAGNOSI PRENATALE

Fra le cause di mortalità infantile nelle nazioni sviluppate, le *anomalie congenite* causano il 20% delle morti (la causa: basso peso/prematurità). Le categorie principali di anomalie congenite sono: le *malformazioni* (isolate o multiple); le *anomalie cromosomiche*; e le malattie *genetiche/metaboliche* (meno frequenti).

Vi sono anomalie maggiori e minori: fra quelle maggiori, quelle evidenti alla nascita (frequenza 2,5%) e quelle evidenti in seguito non subito visibili all'esame obiettivo (2-3%). Quelle minori hanno frequenza 10%. Fra le malformazioni più frequenti vi sono quelle cardiache, poi quelle genito-urinarie e in seguito quelle muscoloscheletriche (es. piede torto congenito 1/1000 nati). Seguono quelle cromosomiche, al SNC poi quelle facciali.

I pro di *identificare* le anomalie congenite prima della nascita sono: 1) si possono trattare le anomalie in utero, oppure si può ottimizzare il trattamento subito dopo la nascita (parto in strutture attrezzate, cure tempestive), ma si può solo in pochi casi; 2) possibilità di IVG per le anomalie più gravi (è la ragione principale). Contro: potrebbe trattarsi di eugenetica.

*Definizione ex di screening*: indagine sistematica su un grande gruppo di pazienti (anche la popolazione generale) finalizzata ad identificare un gruppo a rischio aumentato su cui effettuare ulteriori indagini. Si tratta quindi di stratificare il rischio. Lo screening negativo però non esclude la malattia, e lo screening positivo non la implica.

*Def. ex diagnostico*: ex su un paziente sintomatico/a rischio, per stabilire se sia presente o meno la patologia. Un buon ex diagnostico può non essere un buon ex di screening.

*Ecografia ostetrica nella predizione delle anomalie*: per quanto riguarda l'*ecografia diagnostica*, si tratta di un esame dedicato eseguito da operatori esperti su popolazioni a rischio aumentato, identifica l'80-90% delle anomalie ed ha utilità indiscussa (es. nel caso di paziente a rischio di malformazioni cardiache, ci si concentrerà sul cuore). Per l'*ecografia di screening* invece, si tratta di un esame di base eseguito da operatori di media esperienza sulla popolazione generale), identifica il 50% delle anomalie, ha utilità scientifica discussa (non mirato), ed è parte della prassi ostetrica.

*Eziologia delle anomalie congenite*: in maggior parte multifattoriali ed ignote, poi cromosomiche (di cui trisomia 21 è il 23%, ovvero 1/1000 nati), poi genetiche, infezioni e teratogeni.

*Trisomia 21 (sindrome di Down)*: incidenza 1/1000 nati, nel 30% da aborto spontaneo, nel 50% malformazioni (specialmente cardiache), e nel 100% dei casi ritardo mentale severo (possono lavorare ma mancano sempre di autonomia sia funzionale che emotiva). L'aspettativa di vita oggi è intorno ai 70 anni. La probabilità è in funzione dell'età materna, l'incidenza aumenta nelle donne oltre i 30-35 anni d'età (anche per altre anomalie cromosomiche). A 20 anni il rischio è inferiore all'1%, a 40 anni è dell'1%. È importante in quanto l'età media della donna alla gravidanza è in crescita rispetto agli anni '80.

Le *tecniche invasive di diagnosi prenatale* sono l'amniocentesi, la biopsia dei villi coriali (CVS) e la funicolocentesi.

*Amniocentesi*: prelievo di liquido amniotico ecoguidato, solitamente dopo la 14a settimana (mai prima), generalmente alla 16a. Si effettua il cariotipo (analisi cromosomica) e la ricerca di AFP, che è indicativa di



difetti del tubo neurale. L'amniocentesi tardiva può anche avere lo scopo di dosare i fosfolipidi per valutare lo stato di maturazione polmonare.

*Prelievo dei villi coriali:* si esegue una puntura, sempre sotto guida ecografica, a differenza della precedente ha il vantaggio che può essere fatta prima (dalla 9a settimana). Viene indagato il cariotipo fetale e si eseguono test del DNA (ex citogenetico – individuazione di malattie mendeliane), ma anche ricerca di agenti infettivi (ricerca con tecniche di biologia molecolare del DNA virale agenti TORCH), ricerca di molte patologie genetiche con la tecnica dei microarray.

Queste indagini sono indicate in situazioni a rischio: età materna avanzata (35+ aa); precedente figlio con cromosomopatia; genitore portatore di cromosomopatia; malformazioni evidenziate ecograficamente, positività ai tests di screening biochimici/ecografici.

Il rischio di aborto è simile per le due procedure ed oscilla in diversi studi tra 1:200 e 1:1600. Non sono noti altri effetti sfavorevoli se gli esami sono eseguiti in modo appropriato all'epoca giusta (amniocentesi > 14 settimane, CVS > 9 settimane). E' consigliata l'immunoprofilassi anti-D per le donne Rh negative con partner Rh positivo.

*Screening prenatale dell'AFP nel plasma materno:* per la predizione della spina bifida. L'alfafetoproteina è prodotta dal feto ed è l'equivalente dell'albumina. Si può rilevare la presenza di AFP perché la spina bifida trasuda AFP in cavità amniotica, che passa nel circolo materno. Nel caso invece della trisomia 21, l'AFP è inferiore nel plasma materno rispetto la normale (screening comunque scadente, le due curve si sovrappongono molto).

*Screening della sindrome di Down:* esistono vari tests di screening. Il Primo Test, e il Duo-Test e Triplo-Test.

*Primo-Test:* calcola il rischio in base a 3 parametri, ovvero l'età materna, l'epoca gestazionale e lo spessore della traslucenza nucale. La traslucenza nucale è lo spessore della cute del feto a livello del collo, tale spessore aumenta nella trisomia 21 perché il connettivo è imbibito di liquidi. Il Primo-Test si esegue tra l'11a-13a settimana di gestazione, e viene valutato ecograficamente l'accumulo di fluido nei tessuti molli retronucali (nuchal translucency).

*Duo-Test:* calcolo del rischio sulla base dell'età materna, della traslucenza nucale, e del dosaggio nel sangue materno di  $\beta$ -hCG e PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein) fra le settimane 11a-13a (primo trimestre). Nelle anomalie cromosomiche PAPP-A sarà diminuito,  $\beta$ -hCG aumentato. Riconosce il 90% dei casi con un 5% di falsi positivi.

*Triplo-Test:* al II trimestre. Nei feti con trisomia 21 misurerà: AFP ridotta, estriolo ridotto,  $\beta$ -hCG aumentata.

Si può eseguire un test di screening integrato, valutando: età, traslucenza nucale, AFP, estriolo e  $\beta$ -hCG. I tests possono essere seguiti da amniocentesi o CVS. La scelta è personale e non automatica. A 20 settimane comunque tutte le donne dovrebbero effettuare un'ecografia di screening per identificare eventuali malformazioni, se ci sono problemi specifici, amniocentesi/CVS.

## FARMACI IN GRAVIDANZA

Il problema principale connesso all'uso di farmaci in gravidanza è relativo al rischio di malformazioni fetali. La FDA classifica i farmaci nelle classi A, B, C, D, X, N, dove la classe A rappresenta i farmaci privi di rischio in base a studi controllati sull'uomo, la classe B è priva di rischi per studi condotti su animali, e man mano che si va verso la D il rischio aumenta: farmaci D vanno usati solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/ beneficio, mentre i farmaci X vanno assolutamente evitati. Classe N: non classificati.

Fra i principali *farmaci teratogeni* vi sono gli *androgeni* e i derivati sintetici del testosterone, i *chemioterapici antitumorali* (metotrexato, aminopterina), il *diethylstilbestrolo* (causa adenocarcinoma vaginale a cellule chiare a giovani ragazze e bambine esposte al farmaco in utero), *litio*, *talidomide* (venduto negli anni '50 e '60 come sedativo e ipnotico, fu poi ritirato dal commercio per teratogenicità: le donne trattate con talidomide davano alla luce neonati con gravi alterazioni congenite dello sviluppo degli arti – amelia e/o focomelia. Agisce

sull'angiogenesi come inibitore, oggi in sperimentazione per mieloma multiplo, e usato nella m. di Behçet); warfarin (usare eparina); *antiepilettici* come carbamazepina sono possibili teratogeni però se c'è necessità vanno utilizzati; *ACE-inibitori*; *narcotici* (per il rischio di depressione respiratoria fetale); *antibiotici aminoglicosidi, tetracicline e sulfonamidi*.

## IL PARTO

Gli elementi del parto sono il corpo mobile (feto), la forza (contrazione) e un canale (canale del parto). La forza sviluppata nel parto è impressionante. I meccanismi che portano al travaglio di parto sono poco conosciuti. Fattori biumorali modulati localmente (attivazione di recettori) sono probabilmente determinanti. Fra gli *inibitori* vi è il progesterone, prodotto dalla placenta, e fra gli *attivatori* vi sono gli estrogeni (prodotti dalla placenta), il CRH (sempre dalla placenta), citochine, prostaglandine (da placenta, membrane e decidua) e l'ossitocina (dalla neuroipofisi).

Prima del travaglio vi è una fase di quiescenza, durante la quale la muscolatura uterina è mantenuta quieta dal progesterone. In seguito diminuiscono i recettori per il progesterone, aumentano quelli per gli estrogeni, poi CRH, citochine e prostaglandine portano all'attivazione del travaglio e durante il travaglio prevale l'ossitocina.

Normalmente il parto avviene tra la 37-42 settimana.

Le prostaglandine sono un po' la "miccia" del processo: sono prodotte a livello della decidua e delle membrane e portano ad aumentata espressione di recettori per l'ossitocina, così il miometrio risponde contraendosi e stringendo quindi la cavità uterina: le fibrocellule muscolari si sincronizzano, l'onda parte dal fondo dell'utero e scende verso il basso. Vi è inoltre rilasciamento del *collo dell'utero*: se non c'è preparazione del collo dell'utero non c'è parto. La gran parte delle volte la contrazione del corpo e il rilasciamento del collo sono sincronizzati. Vi è differenza istologica tra la cervice di una donna non gravida e quella di una donna che partorisce: nel primo caso le fibre connettivali sono stipate e resistenti, nel secondo caso vi è rottura del collagene, che viene digerito da cellule macrofagiche.

Si assiste all'apertura del collo dell'utero, che non è più a forma di tubo/cilindrica, ma anzi man mano che avanza la digestione delle fibre e le contrazioni il collo si assottiglia e si dilata, fino a "scomparire" e a diventare quasi un continuum con il segmento uterino inferiore: la dilatazione si apprezza all'esame obiettivo.

*Borsa delle acque*: è il segmento distale (inferiore) della cavità amniotica. Il liquido amniotico a fine gravidanza è 1l. Quando la dilatazione è completa la borsa si rompe spontaneamente.

Il *parto* consiste di un *periodo latente iniziale* con contrazioni poco attive, preparatorie (non si tratta propriamente già di travaglio), e dei 3 stadi del *travaglio attivo*: I stadio: periodo dilatativo; II stadio: periodo espulsivo; III stadio: secondamento. Vi è quindi, nel I stadio, un periodo dilatante latente e una fase attiva.

*I stadio del travaglio*: va dall'inizio del travaglio alla dilatazione completa della cervice. Si valuta la dilatazione cervicale secondo Friedman (con le dita indice e medio). La dilatazione è completa quando raggiunge i 10cm. All'inizio il collo dell'utero si dilata molto lentamente (*fase latente*), la durata di questa fase è molto variabile, può durare anche 10 o 20 h. Quando la dilatazione arriva a 3 cm aumenta il ritmo della dilatazione (1 cm/h) e inizia il periodo dilatativo *attivo*. Questo periodo ha durata variabile ed è più lenta al I parto: nelle nullipare dura in media 8 h e nelle pluripare 5 h, ed è appunto preceduto dal periodo latente (caratterizzato da contrazioni irregolari e senza significativa dilatazione). Per definizione il travaglio attivo si definisce con una dilatazione  $\geq 3$  cm e spesso le membrane si rompono solo in travaglio a dilatazione completa.

*II stadio del travaglio*: è il periodo espulsivo. Inizia quando la dilatazione è completa e termina con l'espulsione del feto. La testa del feto esce dall'utero e va nel canale: la donna accompagna la fuoriuscita del feto con la contrazione dei muscoli addominali (o meglio del premito, ovvero la contrazione violenta della muscolatura di addome, diaframma, ecc.). Il meccanismo del torchio addominale è per la donna spontaneo, per imprinting, inoltre la donna ha la percezione della fuoriuscita del feto (non è frustrante come il periodo dilatante). Diminuisce il dolore ma anche l'ansia (percezione del feto in uscita). Il canale del parto è un percorso complesso, non è dritto o verticale ma curvo, e presenta un ginocchio di circa 90° rispetto alla

colonna. Vi è inoltre anche una differenza con gli altri primati: la testa del feto umano è più grande rispetto a quella di altri primati, e in questo risiede la difficoltà del parto per l'uomo. La testa del feto ha dimensioni molto simili a quelle dello scavo pelvico con poco scarto. Nel parto umano la testa non esce dritta ma si contorce e presenta rotazioni. Inoltre vi è una differenza tra il bacino femminile e quello maschile: il primo è a forma di cuore e più largo, mentre quello maschile è a forma triangolare.

Vi sono quindi vari meccanismi per limitare le dimensioni della testa del feto quando entra nel bacino (riduzione). È importante quindi capire come è disposta la testa, per far ciò bisogna tener conto dell'anatomia del cranio fetale (grande fontanella anteriormente, sutura sagittale). Meccanismi sono: 1) la sostituzione dei diametri cranici. Il diametro occipito-frontale misura 11,5 cm, mentre il diametro suboccipito-bregmatico (fino alla fontanella) 9,5 cm. La contrazione uterina e l'impegno della testa presuppongono una flessione ventrale della testa del feto, che ora si affonta rispetto alla donna con il diametro suboccipito-bregmatico guadagnando spazio. 2) le suture fra le squame ossee inoltre si accavallano leggermente, riducendo ulteriormente i diametri, questo senza danneggiare l'encefalo, protetto dal liquor. La presentazione fetale sarà in questo caso cefalica di vertice, dove la sommità del cranio sarà il confine fra l'occipite e le ossa parietali.

Il bacino femminile presenta una porta d'ingresso, che è lo *stretto superiore* (cuoriforme, limitata anatomicamente dal promontorio del sacro (giunzione L5-S1) e dal margine superiore della sinfisi pubica), ed una porta d'uscita che è lo *stretto inferiore* (tra coccige e margine inferiore della sinfisi pubica, vi sono poi vari tendini tra il sacro e le spine ischiatiche ma non sporgenze ossee, quindi non limitanti). Fra i due vi è lo *stretto medio* (tra la concavità del sacro e la sinfisi pubica, vi sono poi le sporgenze delle spine ischiatiche).

(Continua Il stadio) La testa ovale del feto deve quindi passare fra queste sporgenze. La maggioranza dei feti entra nel bacino (quindi dallo stretto superiore) tramite il diametro più lungo, ovvero quello diagonale, con l'occipite in avanti a sinistra, questo perché il diametro da dx a sn, e a da indietro in avanti, è più lungo nelle femmine destrorse, la maggior parte.

Oltre la metà vi è il periodo espulsivo avanzato, qui la testa si trova tra le due spine ischiatiche, e la testa ruota, poiché il diametro più ampio ora non è più quello diagonale, ma l'antero-posteriore. Quindi avviene la rotazione interna della testa, e l'occipite si dispone guardando avanti (verso la sinfisi).

La progressione allo stretto medio non presenta più ostacoli, se è avvenuta la rotazione interna, i diametri più larghi della testa fetale hanno superato i diametri più stretti del bacino femminile, quindi il feto è ora in 'discesa'. Inizia ad uscire la testa con la progressione allo stretto inferiore, si ha il disimpegno della testa che esce guardando con il viso verso il basso. Avviene con una rotazione verso l'avanti lungo l'asse della sinfisi pubica: esce prima il vertice, poi la fronte, gli occhi, e infine il resto della faccia. Le spalle seguono le stesse fasi della testa, ruotano e la testa guarda ora la coscia di destra della femmina. Questo è il movimento di restituzione delle spalle, ovvero la rotazione esterna delle stesse. L'asse del cingolo scapolare si viene a trovare lungo l'asse sacro-sinfisi. Prima esce una spalla, poi l'altra con un movimento di flessione ventrale. Le rimanenti parti fetali fuoriescono senza particolari difficoltà.

*Riepilogo movimenti del feto:* presentazione cefalica di vertice – flessione ventrale della testa del feto – impegno della testa in diagonale da dx a sn, da indietro in avanti – rotazione interna (con occipite vs sinfisi) – disimpegno testa (vertice, fronte, occhi, faccia) – rotazione esterna – restituzione delle spalle.

La durata totale del periodo espulsivo è variabile, ma di solito inferiore alle 2 h. Periodi espulsivi prolungati possono essere fonte di preoccupazione per il benessere fetale. Se è stata eseguita un'analgesia epidurale il periodo espulsivo può durare anche fino ad 1 h in più.

*III stadio:* è il secondamento. Va dall'espulsione del feto all'espulsione della placenta. La donna dopo 5-10 minuti sente nuove contrazioni. L'utero si è accorciato, e contiene la placenta da cui origina il cordone (che è stato tagliato). La placenta è attaccata all'endometrio e riceve 500 ml/min di sangue mediante più di 200 arterie spirali. Iniziano quindi a staccarsi alcuni vasi: nella zona dello scollamento le arterie iniziano a pompare sangue, il che provoca la formazione di un ematoma all'interfaccia. Questo fa scollare la placenta, che esce, seguita dal sangue. L'espulsione della placenta avviene in media 15' dopo l'espulsione fetale. Il distacco è per il 70% dei casi centrale, e per il 30% dei casi marginale, con il sangue, in questo caso, che precede la placenta. Una potente emostasi è garantita dalle fibre muscolari attraverso cui passano i vasi. La contrazione uterina all'inizio del processo di secondamento crea la chiusura primaria (o primitiva), bloccando

l'efflusso di sangue (500 ml/min). Seguirà coagulazione. Se la placenta non è stata espulsa entro 45-60 min dal parto, può essere necessario il secondamento manuale. La placenta deve essere esaminata per vedere se è completa, dato che eventuali frammenti lasciati all'interno dell'utero possono provocare emorragie o infezioni tardive.

Nell'espletarsi di un parto entrano quindi in gioco diversi fenomeni sia materni che fetali: *fenomeni dinamici* (modificazioni delle parti molli del canale del parto come dilatazione, distensione); *fenomeni meccanici* (movimenti fetali passivi); *fenomeni plastici* (deformazioni della testa fetale – accavallamento delle suture, e tumori da parto, ovvero gonfiori al vertice dovuti alla differenza di pressione tra l'utero e l'esterno, benigni e riassorbibili in pochi giorni).

Un parto che avviene spontaneamente senza difficoltà particolari viene definito *eutocico*, un parto complicato viene invece definito *distocico*.

Tra le *complicazioni* del travaglio di parto vi sono, al I e II stadio: la *distocia* (rallentamento o arresto del travaglio) e la *sofferenza fetale* (ipossia, asfissia). Al III stadio e puerperio: l'*emorragia* (e altre).

*Distocia*: si tratta di un arresto o di un prolungamento del travaglio di parto. Il parto distocico è un parto complicato che ha necessitato di intervento. Le cause possono essere un'attività contrattile insufficiente, la sproporzione feto-pelvica o entrambe.

*Controllo del travaglio di parto*: si esegua una 1) *valutazione obiettiva preliminare/iniziale*, dove si valuta la situazione e la presentazione, le dimensioni del bacino e del feto, e la dilatazione/appianamento del collo dell'utero; poi 2) una *valutazione obiettiva periodica* (ogni 2 h in periodo dilatante): con le dita indice e medio si valuta la dilatazione cervicale, poi si valuta la stazione e la posizione della testa; in seguito 3) il *benessere fetale*, andando a valutare se il feto è ossigenato o se in debito di O<sub>2</sub>: tramite l'attività cardiaca fetale (durante il travaglio attivo) e il liquido amniotico (ad ogni visita se le membrane si sono rotte: se il liquido è tinto di meconio è indice di sofferenza).

*Situazione*: è il rapporto tra il maggiore asse del feto (cefalopodalico) e l'asse longitudinale dell'utero. La situazione può essere longitudinale con presentazione cefalica o podalica, oppure trasversa. Per quanto riguarda la *presentazione podalica*, rappresenta il 3-4% dei feti a termine. In questi casi il parto vaginale ha un rischio di esiti neurologici nell'1% dei casi rispetto al TC (taglio cesareo), così in molti Paesi il TC di elezione è diventato la pratica corrente. Come alternativa si può tentare una rotazione con manovre esterne, che hanno successo nel 50% dei casi.

Nel caso di *severe restrizioni del bacino* diminuirà il diametro antero-posteriore *utile* e quindi la coniugata ostetrica, che misura normalmente ~11 cm. Essa si misura solo indirettamente tramite la coniugata diagonale, che ha valore normale di 12,5 cm. Le coniugate si definiscono come segue:

*C. anatomica*: è il diametro antero-posteriore. Va dal promontorio dell'osso sacro al margine superiore della sinfisi pubica: misura generalmente 11,5 cm.

*C. diagonale*: distanza fra il centro del promontorio del sacro e il margine inferiore della sinfisi: misura in media 12,5 cm e si può valutare mediante esplorazione vaginale, introducendo il dito indice e il medio in vagina fino a toccare all'indietro il promontorio del sacro. E' di 1,5 cm ca. più lunga della c. ostetrica ed è quindi un mezzo indiretto per risalire approssimativamente alla lunghezza di quest'ultima. Normalmente non si riesce a raggiungere il promontorio: se si riesce a farlo bisogna prendere la misura sul dito perché una misura inferiore ai 10 cm impedisce al feto di passare.

*C. ostetrica o vera*: è il diametro antero-posteriore "utile". E' il diametro di maggiore interesse in quanto il più corto dei diametri pelvici ed è quindi quello che condiziona la possibilità di passaggio della testa fetale. E' compreso fra il promontorio dell'osso sacro e la parte della sinfisi più sporgente verso l'interno, con ampiezza media di 11 cm. Un bacino è stenotico quando la coniugata ostetrica misura 8 cm o meno.

*Stazione*: profondità che ha la testa rispetto al bacino (rispetto alle spine ischiatiche), si tratta quindi della distanza fra testa del feto e le spine ischiatiche. La distanza tra lo stretto superiore e lo stretto inferiore è di 10 cm: di cui 5 cm (la metà) al di sopra delle spine ischiatiche e l'altra metà (5 cm) sotto.

Per fare *diagnosi* di travaglio attivo è necessaria una dilatazione maggiore di 3 cm con contrazioni regolari. Da quel momento le condizioni fetali vanno controllate, così come va verificata la progressione del travaglio di parto. Se la progressione del travaglio è inadeguata vengono impiegati correttivi. Inoltre, se si dovesse presentare sofferenza fetale, è necessario intervenire.

## **SOFFERENZA FETALE (*FETAL DISTRESS*)**

Situazione di sofferenza asfittica associata ad acidosi che si manifesta in prossimità del parto, e che può esitare in encefalopatia ipossico-ischemica neonatale.

Cause sono l'assistenza ostetrica medicalizzata impropria, ipotensione materna, shock, compressione o prollasso del funicolo, IUGR o malformazioni fetali, interruzione del flusso utero-placentare, preeclampsia, distacco intempestivo di placenta, ecc. A volte la causa non è evidente (possibile eccessiva attività contrattile uterina, travaglio protratto, ecc.). Nel caso del ritardo di crescita intrauterino dovuto ad insufficienza placentare (con perfusione placentare appena adeguata) il bambino è a grave rischio di asfissia durante travaglio/parto poiché ogni contrazione uterina rallenta o interrompe la perfusione placentare (il feto, già in debito di O<sub>2</sub>, ora si trova a non riceverne neanche una quota minima per l'alterazione dell'equilibrio preesistente).

Durante l'asfissia perinatale il feto ipossico può emettere meconio nel liquido amniotico ed iniziare profondi movimenti di 'gasping' con il rischio di sindrome da aspirazione da meconio (polmonite da meconio), respira affannosamente e va in acidosi.

*Diagnosi:* monitoraggio ecografico per le situazioni a rischio, prelievo dallo scalpo fetale per misurazione del pH.

*Trattamento:* in caso di cardiocografia preoccupante la madre va indratata, posizionata in decubito laterale e le va somministrato ossigeno con maschera; si deve interrompere la somministrazione di ossitocina. Se il quadro non migliora: taglio cesareo se il feto non è ancora impegnato nel canale del parto, altrimenti se la testa fetale è prossima all'espulsione con ventosa.

Conseguenze sono la morte, e l'*encefalopatia ipossico-ischemica*: l'ipossia va ad interessare il SNC, vi è inoltre insufficienza respiratoria severa, shunt dx-sn; l'interessamento cerebrale si manifesta con ipereccitabilità, torpore, coma e convulsioni. Gli esiti a distanza sono: tetraparesi spastica, ritardo mentale, epilessia, cecità corticale, distonia (se interessati i nuclei della base).

Il controllo del benessere fetale si esegue tramite auscultazione ogni 30' in stadio I e ogni 15' in stadio II oppure mediante cardiocografia.

## **INTERVENTI CHIRURGICI IN TRAVAGLIO DI PARTO**

*Episiotomia:* sezione chirurgica (con le forbici), del perineo, lateralmente alla vagina, per allargare il canale del parto. L'incisione può essere effettuata lungo la linea mediana, ovvero dall'estremità inferiore della vulva verso l'ano, oppure con un certo angolo rispetto ad essa. Viene praticata sotto anestesia locale e suturata dopo il parto (episioraffia). Originariamente era ritenuta una metodica per la protezione del perineo, oggi si sa che è inefficace e dannosa alla prevenzione del prollasso genitale, inoltre quella medio-laterale è associata a dispareunia, mentre quella mediana occasionalmente è complicata da lesioni del retto e incontinenza. E' poi ovviamente inutile nel caso il feto sia bloccato a monte (es. a livello delle spine ischiatiche). Ha oggi un ruolo solo in caso di sofferenza fetale e situazioni estreme.

Esistono inoltre interventi per aiutare l'estrazione fetale, come il *forcipe* (oggi poco usato poiché pericoloso, si utilizzano due bracci metallici posti ai lati della testa: si può quindi danneggiare il cranio); la *ventosa ostetrica* (meno efficace del forcipe ma sicuramente più semplice e probabilmente anche meno pericoloso per la donna e per il feto); e il taglio cesareo.

*Taglio cesareo*: si esegue sezionando la parete addominale e quella del segmento uterino inferiore: rimarrà quindi una cicatrice trasversale bassa e si tratta di un intervento di semplice esecuzione. E' sempre più usato e diffuso (soprattutto grazie alla disponibilità delle banche del sangue e antibiotici), in Italia è abbastanza utilizzato, con % variabili da regione a regione. L' "epidemia" di TC (sia nei Paesi sviluppati che non) non ha sempre motivazioni cliniche: spesso come fattori decisionali vi sono il timore del dolore, l'incertezza del risultato del parto vaginale, l'ultima chance di gravidanza in una madre non più giovane, ma anche la convenienza del ginecologo. Si viene a creare così, nelle pluripare, un circolo vizioso (TC iterativo), in quanto al nuovo parto si preferirà nuovamente un TC per il timore di rompere la cicatrice dell'intervento precedente. Fra le *indicazioni/motivi* vi sono: il TC iterativo, la sofferenza fetale, la distocia, le presentazioni anormali (es. podalica, che non preclude la possibilità di un parto vaginale, ma lo mette a rischio, soprattutto nella nullipara; la presentazione di spalla invece necessita sempre di TC), placenta previa, placenta accreta, sproporzione feto-pelvica, macrosomia fetale, gravidanza gemellare solo quando la presentazione sia anomala (non cefalica), quindi patologie cardiovascolari, respiratorie, coma.

*Anestesia loco-regionale in ostetricia*: 1) spinale; 2) epidurale; 3) tecnica combinata spinale-epidurale. Il travaglio dura molte ore, ed è molto doloroso: farmacologicamente (oppioidi) può essere poco contrastato. L'*epidurale* è mirata allo spazio epidurale, che si trova fra dura madre e parete ossea. Questo spazio contiene tessuto connettivo lasso e adiposo, quindi gli anestetici diffondono bene verso le meningi e il midollo inibendo i nervi nocicettivi senza modificare la motilità e la sensibilità. Si fa a livello L4-L5, all'altezza delle creste iliache, in decubito laterale sinistro, pungendo lo spazio epidurale senza forare la dura madre (la fuoriuscita di LCR può portare a cefalee severe). La tecnica prevede di individuare lo spazio epidurale tramite il sentore di perdita di resistenza una volta che si è oltrepassato il legamento giallo. Vi si posiziona in seguito un catetere che sarà lasciato in loco per iniettare periodicamente farmaci, con un eccellente controllo del dolore (> 90% dei casi). Le complicazioni sono rare, la più frequente è la cefalea (1%), altre sono ematomi ed infezioni (rare). Non vi sono effetti sfavorevoli sul feto (a differenza degli oppioidi EV che deprimono la respirazione), consente normale deambulazione, normale periodo espulsivo, anche se forse prolunga la durata del travaglio di parto con un rischio maggiore di interventi di estrazione fetale (ventosa, forcipe). Non tutte le donne comunque ne hanno bisogno. E' costosa (richiede la presenza dell'anestesista): in Italia è usata meno che in altri Paesi.

## COMPLICAZIONI POST-PARTUM

*Emorragia post-partum*: si tratta di perdite acute di sangue (> 500 ml) che si verificano dopo l'espulsione della placenta (secondamento) e che sono causate dalla mancata contrazione uterina (mancata formazione del *globo di sicurezza*, ovvero la costrizione dei vasi uterini grazie alla contrazione tetanica del miometrio, che porta ad emostasi), da lacerazioni del canale del parto, da CID, inversione uterina, ecc. Per "post-partum" si intendono le 2 h successive al parto. La somministrazione di ossitocina al momento dell'espulsione fetale riduce il rischio di emorragia. Dopo il secondamento, la placenta deve essere attentamente esaminata per accertarsi che sia completa. Se è incompleta, la cavità uterina deve essere esplorata manualmente e i frammenti mancanti devono essere rimossi. Se non si distacca spontaneamente entro 45-60' dal parto è opportuno eseguire il secondamento manuale, in quanto un mancato distacco placentare completo può portare a perdite ingenti di sangue e quindi shock. Un sanguinamento intorno fino a 500 ml è fisiologico.

L'emorragia ostetrica post-partum si differenzia in *primaria* (> 500 ml, nelle prime 24 h) e *secondaria* (dopo le 24 h dal parto). La I è dovuta a lacerazioni del canale del parto, ritenzione di membrane/placenta, insufficienti contrazioni (ovvero "atonìa uterina", la mancanza di tono muscolare: i capillari, non costringendosi, perdono copiosamente sangue); la II a ritenzione di membrane/placenta, coagulopatie (come l'emofilia).

Il trattamento inizia con la prevenzione dell'anemia, il riconoscimento di fibromi uterini, gravidanze multiple, anamnesi di pregressa emorragia. Dopo il distacco di placenta si somministra ossitocina 10 U IM, che riduce l'inevitabile perdita di sangue ed assicura la contrazione uterina. Se si verifica emorragia, si agisce con massaggio bimanuale, infusione EV di ossitocina, reintegrazione del sangue perduto. Se continua un sanguinamento eccessivo durante la somministrazione di ossitocina, si inietta carboprost 250 µg (analogo prostaglandinico del PGF2α) direttamente nel miometrio. Se nemmeno questa misura riesce può essere necessario legare le arterie ipogastriche o effettuare l'isterectomia.

*Tromboembolia*: oggi, in Italia, è la 1a causa di morte (mentre nei Paesi in via di sviluppo è l'emorragia). Questo perché si è in grado di affrontare meglio l'emorragia che la tromboembolia. Sia la trombosi che la tromboembolia possono essere prevenute somministrando eparina se son presenti fattori di rischio (familiarità, trombosi pregresse, BMI >30, allattamento, preeclampsia, TC, età, disidratazione, parità, trombofilie, razza bianca, gruppo 0 (individui con gruppo diverso da 0 hanno un rischio superiore di trombosi)). Dopo un certo punteggio, si esegue profilassi con eparina a basso pm, la cui durata sarà maggiore in caso di trombofilia.

Per quanto riguarda l'embolia *da liquido amniotico*, si può verificare (anche se rara) in ogni epoca gestazionale, di solito in occasione di travaglio laborioso e rottura delle membrane, ma anche durante un parto cesareo. Il liquido amniotico embolizza nel circolo polmonare e la paziente presenta collasso, shock, tachicardia, aritmia, arresto cardiaco e morte. L'autopsia rivela presenza di cellule squamose e capelli fetali nella circolazione polmonare. Se la paziente sopravvive, frequente complicanza è la CID.

## **PUERPERIO**

Periodo compreso tra la fine del parto (dopo il secondamento) e la nuova mestruazione, la fine del puerperio quindi rappresenta il ritorno dell'attività ciclica ovarica e dell'ovulazione (normalmente 6-8 settimane dopo; tuttavia la comparsa della mestruazione può essere procrastinata nella donna che allatta – blocco ovulatorio da allattamento). Durante il puerperio si assiste a vari fenomeni locali e generali, che riportano gradualmente l'organismo della donna alle condizioni che preesistevano alla gravidanza.

Per quanto riguarda l'*utero*, dopo il secondamento si verifica una riduzione del volume dell'organo. Vi è un processo involutivo, con diminuzione di citoplasma delle fibrocellule muscolari e dei vasi. Lo strato più superficiale va in necrosi, e inizia la rigenerazione di nuovo epitelio che nel giro di 8-10 giorni riveste la cavità uterina ad eccezione della zona di impianto placentare che richiede un tempo maggiore per la ricostruzione. L'eliminazione dei residui necrotici e l'essudazione, associata ai processi riparativi, danno luogo alla *lochiatura*, ovvero alla fuoriuscita dall'ostio vulvare di liquidi fetali, residui placentari ed epiteliali detti lochi. Hanno aspetto diverso a seconda del periodo di eliminazione: i primi lochi sono ematici, poi verso il 4° giorno sono siero-ematici, in seguito sierosi (dopo una settimana), e infine, alla 3° settimana vengono eliminati lochi cremosi. Anche nel *collo uterino* e nelle *tube* si osserva un progressivo ritorno alle dimensioni normali. Nelle *ovaie* si osserva la regressione del corpo luteo gravidico e in seguito, la ripresa dei normali fenomeni del ciclo. *Vagina* e *vulva* vanno incontro ad involuzione e a riparazione delle lesioni verificatesi durante il parto. L'ostio vulvare rimane in genere lievemente beante. La pigmentazione dell'*addome* diminuisce fino a scomparire, mentre le smagliature diventano di colore madreperlaceo.

Anche altri apparati e sistemi subiscono modificazioni, fino a tornare alle condizioni pre-gravidiche. Per quanto riguarda l'*apparato endocrino*: scompare l'ipertrofia dell'ipofisi, crollano i livelli di progesterone, la prolattina (la cui secrezione era progressivamente aumentata durante la gravidanza) esplica il suo effetto a livello delle ghiandole mammarie. *Apparato CV*: vi è un aumento brusco del volume sanguigno e del lavoro cardiaco conseguente all'improvvisa esclusione del distretto vascolare placentare (nel puerperio possono manifestarsi valvulopatie misconosciute). *Apparato respiratorio*: aumento della capacità respiratoria (i polmoni riescono ad espandersi meglio) e ripresa di una frequenza respiratoria normale (può favorire la riaccensione di focolai TBC). *Apparato digerente*: nei primissimi giorni di puerperio si ha anoressia ed intenso senso di sete, poi torna il normale appetito, sebbene la digestione sia ancora lenta. Molto di frequente nei primi giorni dopo il parto si ha una stipsi temporanea. *Apparato urinario*: nei primi 2-3 giorni di puerperio la minzione può essere difficoltosa (possono manifestarsi episodi cisto-pielitici), l'eliminazione di urina è abbondante durante la 1a settimana. *Metabolismo*: durante la 1a settimana si ha aumento del catabolismo (perdita di N – urea/acido urico), con calo ponderale complessivo pari a ~ 8,5 kg. Inoltre nelle prime 24 h di puerperio la *temperatura corporea* può superare i 37°C, ma se non si instaurano fenomeni patologici ritorna rapidamente alla normalità.

Lo stato di *labilità psichica* che caratterizza tutta la gravidanza scompare solo qualche settimana dopo il parto: la cura del neonato contribuisce al ritorno di un normale equilibrio psichico. Sono possibili tuttavia *turbe psicogene* nel puerperio – senso di malinconia e tristezza, disforia, depressione (depressione post-partum), o persino quadri psicotici (psicosi post-partum).

Per quanto riguarda l'assistenza al puerperio è importante controllare l'aspetto della lochiazione, detergere i genitali esterni con soluzioni sterili (per evitare risalita di agenti infettivi), mobilitare la puerpera in prima giornata per prevenire episodi trombo-embolici, riprendere l'attività lavorativa gradualmente (normale attività solo a qualche mese dal parto). Opportuna una visita ginecologica di controllo dopo 40-60 giorni.

Qualche giorno dopo il parto la mammella (che si è sviluppata durante la gravidanza) secerne *colostro* (liquido denso, giallastro, con più proteine e meno carboidrati e lipidi rispetto al latte maturo, contenente anche anticorpi). Si ha poi la trasformazione del colostro in latte, prima intermedio (5°-10° giorno), poi maturo (dopo il 10° giorno). Il *latte* è un liquido biancastro, con proteine (2,3% – caseina, lattalbumina), lipidi (3,8%), glucidi (6,2%), sali minerali e vitamine. E' l'alimento principale del neonato in quanto contiene tutte le sostanze necessarie alla crescita nei primi mesi di vita. L'inizio e il mantenimento della lattazione (lattogenesi) sono dovuti all'azione della prolattina. La fuoriuscita del latte avviene per un riflesso neuro-ormonale (la suzione del capezzolo stimola l'ipotalamo: i nuclei sopraottico e paraventricolare secernono ossitocina, la quale fa contrarre le cellule mio-epiteliali che si trovano attorno alle ghiandole mammarie, determinando la fuoriuscita del latte). *Controindicazioni all'allattamento al seno* sono le malattie materne gravemente debilitanti (TBC in fase attiva, sepsi, nefropatie), infezione materna da virus HIV, psicosi post-partum (non depressione), infezione da Herpes simplex bilaterale al capezzolo (finché non guarisce), assunzione materna di particolari farmaci (es. antitumorali come ciclofosfamide, metotrexato), patologie neonatali (malformazioni orofaringee).

Le *infezioni puerperali* sono oggi una rarità nel mondo occidentale. Cause predisponenti per una patologia infettiva legata al parto possono essere un trauma meccanico o iatrogeno come l'episiotomia, un travaglio prolungato o operativo, il secondamento manuale, la rottura prematura delle membrane, lacerazioni ed emorragie, e la ritenzione di frammenti annessiali. I principali patogeni sono streptococchi, stafilococchi, E. coli, Chlamydia, Proteus. Vi sono infezioni *localizzate* e infezioni *diffuse*. Le prime sono di poca gravità, ma se non trattate possono dar luogo ad infezione diffusa. Possono colpire vulva, vagina, cervice, o l'endometrio. Le endometriti puerperali sono dovute a secondamento incompleto (ritenzione di frammenti annessiali), e son caratterizzate da febbre, dolore addominale, lochiazione ematico-purulenta. All'EO l'utero è globoso, voluminoso e dolente. La terapia consiste in antibiotici e revisione della cavità uterina. Dopo il parto si può sviluppare anche pielonefrite, per risalita di batteri dalla vescica il cui germe responsabile è solitamente E. coli. Le infezioni diffuse sono invece situazioni gravi e rare che derivano dalla diffusione di un'infezione non trattata adeguatamente. Si possono manifestare con quadri di tromboflebite pelvica (rischio di embolia polmonare), peritonite, setticemia, shock settico.

## GRAVIDANZA ECTOPICA

E' una gravidanza in cui l'impianto si verifica al di fuori della cavità uterina. Rappresenta ~ 1% delle gravidanze (l'incidenza è in aumento) ed è causa del 12% delle morti materne. Normalmente, la fecondazione avviene nell'1/3 distale della tuba. Al 5° giorno dal concepimento (il 19° dall'ultima mestruazione) la blastocisti entra in cavità uterina e si impianta nella mucosa a 21 giorni dall'ultima mestruazione (annidamento).

L'impianto della blastocisti in una sede anomala dà luogo a *gravidanza ectopica*. Ciò può avvenire sulla superficie dell'ovaio o in un qualsiasi altro punto lungo il percorso che porta alla cavità uterina. Può verificarsi in una qualsiasi parte dell'utero, compresa la cervice (rara). La più comune sede di impianto ectopico (90%) è nello spessore della tuba uterina: può essere infundibolare (porzione distale), ampollare o istmica. Altre sedi di GE oltre alla tuba sono: l'ovaio, la cervice, e la cavità addominale (più spesso l'omento). E' possibile anche l'annidamento in un angolo dell'utero, in prossimità dello sbocco della tuba nella cavità uterina (gravidanza angolare).

Fra i fattori di rischio ed eziologici di GE si annoverano: *salpingiti e flogosi pelviche* – pelvic inflammatory disease, PID – causate in particolare da N. gonorrhoeae e C. trachomatis, che portano al danneggiamento della funzione ciliare della mucosa tubarica; *induzione dell'ovulazione; FIVET; fumo di sigaretta; endometriosi* tubarica (presenza nella mucosa tubarica di isolotti a struttura analoga a quella dell'endometrio, che costituiscono il terreno di annidamento adatto); *IUD* (per rallentamento del transito tubarico dell'uovo fecondato).



All'inizio la sintomatologia della gravidanza tubarica è sfumata (metrorragia, dolore) ma può evolvere. Il test di gravidanza è positivo. L'EO iniziale denota una massa palpabile lateralmente (tuba gravida, tumefatta). La *clinica* è caratterizzata dalla triade: 1) *metrorragia*, dovuta allo sfaldamento della decidua (nel momento che la produzione di progesterone risulta essere insufficiente, per il fallimento della gravidanza) e ad emorragia proveniente dalla tuba; 2) *dolore*, con contrazioni uterine, distensione della salpinge, ed emoperitoneo; 3) *addome acuto e shock emorragico*, con rottura della salpinge che dà emoperitoneo.

La gravidanza tubarica è destinata ad interrompersi spesso alla 5a-8a settimana. L'azione infiltrante del trofoblasto in direzione dello stroma della mucosa e della tonaca muscolare determina l'usura della parete dei vasi con conseguente versamento ematico – *ematosalpinge* – talvolta con ematocele nel cavo di Douglas. Il prodotto del concepimento si stacca dalla parete della salpinge, con aborto tubarico. Una complicazione è la *rottura della tuba*, che si accompagna ad improvvisa emorragia di notevole entità in cavità peritoneale (emoperitoneo, addome acuto). In questo caso il dolore è acuto, nei quadranti addominali inferiori, e rapidamente si propaga a tutto l'addome, alla spalla destra e allo spazio interscapolare, per interessamento del nervo frenico (segno di Laffont). Il dolore è seguito da lipotimia, crescente pallore, shock.

La *diagnosi* di gravidanza tubarica si pone con l'ecografia, e con il dosaggio della  $\beta$ -hCG. L'*ecografia* è soprattutto transvaginale, per la migliore visualizzazione dei genitali interni (senza interferenza con le anse intestinali), per la più precoce identificazione delle gravidanze intrauterine e per la migliore definizione degli annessi. In caso di gravidanza ectopica, l'utero è privo di camera gestazionale, inoltre vi è un versamento nel Douglas. L'ecografia potrà individuare la camera gestazionale con tuba intatta, oppure tuba intatta con ematosalpinge. Il *test di gravidanza* è positivo. *Dosaggio seriato di -hCG*: riesce a discriminare tra gravidanza normale, GE, ed aborto, in quanto l'andamento normale nelle gravidanze intrauterine è crescente (il valore di  $\beta$ -hCG aumenta con tempo di raddoppiamento pari a 2,7 giorni), nell'aborto cala, mentre nella GE l'andamento caratteristico è a plateau.

La DD è con la metrorragia da minaccia di aborto, o da aborto (incompleto/completo: in questi casi il dosaggio seriato di  $\beta$ -hCG cala, e l'ecografia mostra la camera gestazionale in utero).

Le altre GE si diagnosticano tramite ecografia. In particolare la gravidanza addominale può in rari casi anche arrivare a termine (o comunque ad un'epoca che consente la sopravvivenza) per via dell'abbondante vascolarizzazione dell'omento.

*Terapia* della gravidanza tubarica: salpingotomia (estrazione della camera gestazionale), salpingectomia (asportazione della tuba). La chirurgia è inevitabile in caso di rottura, tumefazione, o evoluzione rapida. Nei casi ad evoluzione lenta o lesioni minori è possibile una condotta di attesa oppure terapia medica con metotrexato (favorisce l'involuzione del materiale ectopico).

## PLACENTA PREVIA

(V. paragrafi precedenti per struttura e funzione della placenta) Situazione in cui la placenta raggiunge o ricopre l'orifizio uterino interno (OUI). E' quindi interposta tra il feto e il canale del parto. Vi sono varie configurazioni in dipendenza dell'inserzione della placenta (normalmente lontana più di 2 cm dall'OUI). Forma *marginale*: giunge in prossimità dell'OUI, ad una distanza di 0-2 cm. Forma *parziale*: ricopre l'OUI parzialmente, vi è già interposizione di tessuto placentare davanti all'OUI. Forma *completa*: ricopre l'OUI completamente. Queste situazioni sono ben visibili all'ecografia transvaginale, dove si nota la presenza di tessuto placentare interposto tra la testa del feto e il canale cervicale.

Una placenta quindi a > 2 cm dall'OUI non impedisce mai il parto vaginale, invece una placenta previa parziale o completa lo impedisce sempre. Fra 0 e 2 cm (placenta previa marginale) è a volte ostacolato.

Per quanto riguarda l'epidemiologia, una placenta a < 2 cm a termine si verifica nello 0,6% delle gravidanze. Questa incidenza aumenta nelle pluripare, nelle pazienti sottoposte a taglio cesareo, o nelle pazienti con anomalie uterine (es. fibromi) che ostacolano il normale impianto.

La *clinica* è caratterizzata da 1) una fase *antepartum* con metrorragia senza dolore: il sanguinamento vaginale è improvviso, indolore, senza contrazioni, inizia tardivamente nel corso della gravidanza (segmento

inferiore dell'utero si assottiglia) e ci può essere in seguito sanguinamento massivo, indolore e rosso vivo. Spesso è difficile distinguere una placenta previa dall'abruptio placentae sulla base dei rilievi clinici. La distinzione è però necessaria perché la visita vaginale, indicata nell'abruptio placentae, è controindicata nella placenta previa completa o parziale, in cui causa peggioramento dell'emorragia. L'ecografia si usa per la DD. 2) una fase *intrapartum* con metrorragia all'inizio del travaglio di parto, in concomitanza con la dilatazione della cervice.

*Diagnosi:* ecografica, spesso in pazienti asintomatiche da un esame eseguito di routine.

Vi sono varie *problematiche cliniche* riguardanti il *trattamento*, in quanto, ad esempio, la metrorragia in travaglio richiede TC. Il problema principale è rappresentato dalle pazienti che hanno metrorragia prima della maturità fetale: implicherebbe un parto per TC prematuro, quindi è meglio cercare di ritardare il parto il più possibile, anche con l'uso di trasfusioni. Vanno evitate le visite ginecologiche. Inoltre, pazienti con pregresso TC e placenta previa presentano spesso anche placenta accreta, increta o percreta (10-45% delle pazienti con placenta accreta presentano placenta previa). Nel caso comunque di impianto marginale è possibile il parto vaginale.

## PLACENTA ACCRETA

Penetrazione placentare eccessiva che va ad interessare la profondità del miometrio oltrepassandone il 1/3 interno (*placenta accreta*, 75-78%), l'intero spessore della parete uterina (*placenta increta*, 17%), o oltre la sierosa (*placenta percreta*, 5-7%). Ha un'incidenza di 1/2500 gravidanze. Un pregresso TC ne aumenta il rischio, in quanto la placenta si svilupperà sulla cicatrice del taglio. E' necessario estrarre il feto tramite TC ed asportare anche l'utero, limitando così la perdita emorragica (se la placenta è solo accreta e non previa non dà segni se non al secondamento, con profusa emorragia).

## DISTACCO INTEMPESTIVO DI PLACENTA

Distacco della placenta prima che avvenga l'espulsione del feto. Può avere anche conseguenze gravi per l'interruzione della comunicazione tra la madre e il feto. Il distacco (analogamente al secondamento normale) può iniziare dalla *parte centrale*, in questo caso la raccolta ematica è intrappolata e il sanguinamento può non essere presente; oppure iniziare dal *marginale* (distacco marginale): in questo caso si presenta emorragia. Se il distacco è *parziale* il feto può sopravvivere, se invece è più *esteso* (se forma quindi un grosso ematoma tra il feto e l'utero) il feto muore.

Fattori di rischio sono l'*ipertensione materna*, le *trombofilie*, la *restrizione di crescita intrauterina* (IUGR), i *traumi* (es. incidenti stradali) e la *rottura prematura delle membrane*.

La *clinica* è caratterizzata da *metrorragia* (sangue rosso scuro), *contrazioni uterine* (dovute all'effetto irritante del sangue sul miometrio), eventualmente *sofferenza fetale*. Vi è una classificazione: grado 1 (metrorragia lieve o assente, contrazioni uterine lievi e feto normale); grado 2 (metrorragia moderata/importante, contrazioni uterine forti e dolorose, feto sofferente e diminuzione del fibrinogeno); grado 3 (metrorragia importante, tetania uterina, feto morto e coagulopatia). In quest'ultimo caso, la *coagulopatia* è dovuta al consumo di fattori della coagulazione per l'ematoma, il che può portare ad emorragia, e al rilascio in circolo di fattori procoagulanti, con il rischio di trombosi. Si possono quindi verificare quadri di CID o shock emorragico. Può verificarsi l'*utero di Couvelaire*, un quadro caratterizzato macroscopicamente dall'aumento di volume dell'utero, colore violaceo ed infarcimento di sangue, e microscopicamente dall'infiltrazione di eritrociti nel miometrio. In questo caso, non contraendosi più l'utero, esso va asportato rapidamente per l'elevato rischio di emorragia (oltre alla coagulopatia).

Il distacco intempestivo di placenta ha un'incidenza dello 0,5-1%, e nell'80% delle volte è antepartum. Il grado 1 e il grado 2 rappresentano ognuno il 40% dei casi (il feto e la madre si salvano), il grado 3 invece rappresenta il 15%, e in questo caso il feto muore, e la madre è ad alto rischio per emorragia severa e coagulopatia.

*Diagnosi:* si presenta come un'emergenza chirurgica (metrorragia, dolore, utero contratto, sofferenza/morte fetale). L'ecografia è utile, nonostante il 50% di falsi negativi (non può escludere il distacco). Vi è un alto indice di sospetto in caso di metrorragia con contrazioni uterine, soprattutto se la placenta non è previa. La DD si pone con la placenta previa – nel qual caso non vi è dolore/contrazioni, e la diagnosi ecografica è sempre specifica, a differenza del distacco di placenta. Quindi in caso di metrorragia con placenta distante dall'OUI all'ecografia si deve sospettare il distacco.

*Terapia:* espletamento del parto tramite TC (soprattutto nei gradi 2-3, mentre nel grado 1 si può attendere). Si deve inoltre controllare da vicino la paziente per la possibile comparsa di emorragie o CID. Nel caso di utero di Couvelaire è necessaria l'isterectomia.

## IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA

Le complicanze ipertensive della gravidanza rappresentano la maggiore causa di morte materna in gravidanza e morbilità per il feto. Complica il 10% di tutte le gravidanze ed è una caratteristica esclusiva della specie umana.

Fattori di rischio sono: *fattori genetici* (familiarità), *precedente ipertensione* in gravidanza, *patologie sistemiche* (diabete, obesità, patologie renali, trombofilie – es. sindr. da anticorpi anti-fosfolipidi), *storia di ipertensione*, e fattori ostetrici come *gravidanza gemellare*, *mola vescicolare*, *idrope fetale*.

*Classificazione dell'ipertensione (HTN) in gravidanza:*

1) *HTN cronica* – patologie preesistenti alla gravidanza la cui diagnosi si fa spesso proprio grazie agli accertamenti di routine per la gestazione. Se viene diagnosticata un'HTN entro la 20a settimana, è preesistente (con l'eccezione della mola).

2) *HTN gestazionale non proteinurica* – insorge in gravidanza, solitamente nella 2a metà.

3) *HTN gestazionale proteinurica* – alla precedente si aggiunge un quadro di proteinuria. E' la preeclampsia (può suddividersi in lieve e severa). Essa è la più grave forma di ipertensione in gravidanza, e può evolvere a eclampsia.

4) *eclampsia* – quadro di preeclampsia con l'aggiunta di compromissione cerebrale, con convulsioni e possibili complicazioni immediate e potenzialmente letali.

L'*ipertensione in gravidanza* è per definizione una PA rilevata in almeno due occasioni (a distanza di 1-6 h) con i seguenti valori:  $\geq 140$  mmHg per la sistolica e  $\geq 90$  mmHg per la diastolica. Come *proteinuria patologica* (proteinuria c'è fisiologicamente in gravidanza) si intendono valori  $> 300$  mg/24 h oppure  $> 1000$  mg/l. Gli *edemi* non sono rilevanti per la diagnosi di malattia in quanto l'80% delle gravide ha edemi declivi improntabili. Un'HTN è cronica e non gestazionale quando essa è diagnosticata prima della 20a settimana (fatta eccezione per la mola vescicolare). La preeclampsia è invece l'HTN più il rilievo di proteinuria.

L'HTN gravidica ha una frequente e rapida evolutività (diversamente dall'HTN al di fuori della gravidanza), si va da quadri di HTN cronica/gestazionale non proteinurica a quadri di preeclampsia lieve (ospedalizzazione), poi in seguito può evolversi a preeclampsia severa e infine ad eclampsia.

La preeclampsia ha diverse teorie eziologiche: la *predisposizione genetica*, i *fattori immunitari*, lo *squilibrio trombossano/prostaciclina*, *alterata invasione trofoblastica* e *squilibrio del SRAA*.

L'*alterazione del processo di invasione del trofoblasto* è uno degli elementi fisiopatologici cruciali. Normalmente, il processo di invasione trofoblastica prevede l'invasione del miometrio fino al 1/3 interno, con la distruzione della tonaca muscolare dei vasi materni, la dilatazione del lume, eventi che rispondono all'esigenza di base di poter garantire un flusso costante al feto, tramite l'aumento di dimensione dei vasi e la sottrazione del vaso al controllo biumorale della donna (il vaso perde la tonaca muscolare). Nella preeclampsia, l'invasione trofoblastica si ferma prima del 1/3 interno del miometrio (alla decidua). Inoltre si osservano fenomeni di ateromatosi e deposizione di piastrine, con occlusioni trombotiche, che portano ad

ipossia ed ischemia placentare. (L'invasione del trofoblasto avviene in 2 ondate, la I all'inizio della gravidanza, e la II alla 14a-16a settimana: è proprio questa che è alterata nella preeclampsia). Tramite quindi un'insufficiente penetrazione placentare, ed l'occlusione dei vasi, si va ad instaurare un'insufficienza circolatoria utero-placentare.

La preeclampsia si osserva soprattutto nelle *primigravide*, ed è anzi rara nelle pluripare con gravidanze precedenti normali. Dipende in un certo senso dal partner: una pluripara con un nuovo partner ha la stessa probabilità di sviluppare preeclampsia di una primigravida. La *persistenza del partner* è quindi un fattore protettivo. Si tratta forse di un meccanismo di rigetto dovuto ad incompatibilità genetica tra la donna e la componente del feto proveniente dal padre.

La predisposizione (susceptibilità) genetica quindi, in aggiunta all'inadeguata invasione trofoblastica portano ad ischemia placentare, con la produzione di sostanze vasoattive e conseguente danno endoteliale, che risulterà in *vasocostrizione, attivazione piastrinica ed alterazione dell'emostasi*. Vi è quindi immissione in circolo di sostanze vasoattive, con squilibrio prostaciclina PGI<sub>2</sub>/trombossano A<sub>2</sub> (la prima antiaggregante e vasodilatante), a favore del secondo. La *vasocostrizione è generalizzata*: si tratta di una patologia multisistemica con lesioni vascolari periferiche a reni, fegato, polmoni, cervello e letto utero-placentare. La vasocostrizione generalizzata porta a compromissione renale tramite il danno alle membrane glomerulari, diminuzione della filtrazione glomerulare (oliguria) ed aumentata permeabilità alle proteine (proteinuria).

Il quadro fetale sarà dominato dall'insufficienza placentare, mentre il quadro materno dalla vasocostrizione generalizzata, con una peculiare HTN ipovolemica (sono da evitare i diuretici).

Le conseguenze di questa sindrome multisistemica sono catastrofiche, con *emorragia cerebrale, coagulopatia da consumo* (per l'attivazione piastrinica), *compromissione epatica* (epigastralgie, dolore al quadrante superiore dx), *insufficienza renale, edema polmonare, distacco di placenta*.

La terapia medica può al massimo attenuare o tardare le manifestazioni patologiche dell'HTN gestazionale-preeclampsia! Il momento cruciale è la decisione sul momento in cui espletare il parto (*timing*): col parto si risolve la preeclampsia perché vengono meno i fattori causali (placenta). Si devono bilanciare la maturità fetale e la compromissione della madre per decidere il timing.

Al quadro di preeclampsia *lieve* (per il quale è comunque richiesta l'ospedalizzazione), si aggiunge la preeclampsia *severa*: ad alto rischio; PA sistolica > 160 mmHg e diastolica > 110 mmHg (2 misurazioni a distanza di 1h) – questo porta ad un rischio elevato di accidenti cerebrovascolari per via dell'endotelio lesionato, in una donna non gravida non sarebbe altrettanto pericolosa; oliguria (< 500 ml/24 h); proteinuria (> 5 g/24 h); AST e ALT elevate; cefalea, disturbi visivi; dolore epigastrico; PLT < 100.000/ $\mu$ l (da consumo, è un fattore prognostico negativo); HELLP Syndrome (Haemolysis (aumenta bilirubina ed LDH), Elevated Liver enzymes (AST, ALT), Low Platelets): questa sindrome è presente nel 2-12% delle preeclamptiche, con epigastralgia, dolore al quadrante addominale superiore dx, vomito. E' inoltre concreto il rischio di distacco di placenta. Nel 70% dei casi insorge prima del parto, o anche fino a 7 giorni dopo (30%). A volte l'insorgenza è subdola, in quanto si presenta HELLP senza HTN.

L'*eclampsia* è caratterizzata da convulsioni per ischemia cerebrale in un quadro di pre-eclampsia severa (75%) o moderata (25%). Per il 25% si sviluppa prima del parto, per il 50% durante, mentre il 25% è dopo il parto (il rischio è alto nelle prime 48 h).

*Timing del parto* nelle gravidanze complicate da HTN: raggiunta la maturità fetale, va espletato il parto (preferibilmente vaginale); la paziente va stabilizzata prima, durante e dopo il parto; per quanto riguarda la prematurità fetale, si può tentare di proseguire la gravidanza se il quadro materno lo consente; esiste comunque un margine di rischio, non essendo le complicanze facilmente prevedibili; una preeclampsia al II trimestre può inoltre giustificare una IVG (difficilmente la si potrebbe portare avanti).

E' sempre richiesta l'*ospedalizzazione* in pazienti con preeclampsia, anche se lieve (in questo caso preferibile). Una paziente con preeclampsia severa e sindrome HELLP va sempre ospedalizzata. I controlli delle pazienti sono comunque sempre individualizzati, nella preeclampsia lieve la PA è misurata  $\geq 4$  volte/die, è tenuto sotto controllo il bilancio idrico, e gli esami ematobiochimici. Il feto è controllato con l'ecografia (per la crescita), e con l'ecografia e la cardiocografia (per il benessere). Può essere inoltre valutata l'opportunità di somministrare steroidi per l'induzione della maturità fetale.

A ridosso del parto o in caso di “condotta d’attesa”, per stabilizzare la paziente, si somministra una *terapia antiipertensiva*, indicata se la PA  $\geq$  150/100 mmHg. I farmaci comunemente utilizzati sono i Ca<sup>2+</sup>-antagonisti (nifedipina), i  $\beta$ -bloccanti (labetalolo) e la clonidina. Sono controindicati invece i diuretici (è un’ipertensione ipovolemica), gli ACE-inibitori (associati a morte endouterina), i  $\beta$ -bloccanti sono relativamente controindicati, nel senso che se necessari, si possono usare (possono però portare a depressione neonatale e ritardo di crescita). Il trattamento può poi riguardare anche la *terapia anticonvulsivante*, la *terapia dell’attacco eclampatico*, e la *terapia della sindrome HELLP*. Per la terapia anticonvulsivante si somministra solfato di Mg, che va somministrato con cautela per il rischio di arresto respiratorio (l’antidoto è il Ca-gluconato). La terapia dell’attacco eclampatico consiste nel prevenire le lesioni della lingua, assicurare un accesso EV, somministrare benzodiazepine e solfato di Mg, e procedere all’espletamento del parto una volta stabilizzata la paziente. Sindrome HELLP: terapia della preeclampsia e, in aggiunta, desametasone.

Lo *screening* della preeclampsia si attua con l’anamnesi, la misurazione della PA, il controllo dell’esame delle urine (una volta/mese), valutazione del rischio (pazienti nullipare, con nuovo partner, altri fattori), velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre (valuta le R del circolo utero-placentare: cambia lo spettro delle onde, nel tracciato preeclampatico hanno un’alta pulsatilità e un’incisura all’inizio della diastole: è considerato un fattore di rischio per la preeclampsia e per la IUGR. E’ comunque alto il tasso di falsi positivi in quanto questo pattern non è indicativo solo di preeclampsia). Si possono somministrare quindi anti-aggreganti (aspirina a basse dosi), efficaci nel ridurre la gravità delle manifestazioni, ma non nel prevenirne l’insorgenza (l’errata placentazione è già avvenuta).

## RESTRIZIONE DI CRESCITA ENDOUTERINA

IUGR – intrauterine growth restriction. Si tratta di una patologia che ha un rapporto molto stretto con l’ipertensione gestazionale. Sia il parto pretermine che il ritardo di crescita endouterina sono legati ad un basso peso alla nascita (OMS: < 2500 g) e quindi ad esiti sfavorevoli neonatali. La definizione identifica feti *small for gestational age* (SGA). La restrizione della crescita su base clinica si definisce come il riscontro di segni di depauperamento (poco tessuto adiposo, ipoglicemia), mentre su base statistica sul riscontro di un peso alla nascita inferiore di una certa soglia convenzionale.

*Definizione clinica di IUGR*: IP (indice ponderale, ovvero peso in grammi x 100/lunghezza<sup>3</sup>), lo spessore delle pliche cutanee, una valutazione semiquantitativa dei depositi di grasso, e presenza di morbilità legata a depauperamento.

*Definizione statistica di IUGR*: peso inferiore al 10° percentile. Senz’altro più pratica di quella clinica, presenta però molti falsi negativi e falsi positivi. E’ un buon sistema di stima del rischio in quanto il 3% dei bambini < 10° vanno incontro a morte perinatale, un 6,6% a morbilità severa ed un 9,9% a morbilità lieve. Col 5° percentile sale la % di bambini problematici.

Fra i feti “piccoli” per l’epoca gestazionale si annovera un gruppo di feti “piccoli per costituzione” (quindi senza alcun tipo di problema), un gruppo con anomalie congenite, ed un gruppo conseguente ad *insufficienza placentare*. Quest’ultima ha un’eziologia multipla, e può essere dovuta ad un’anomalia della placentazione, ad elevata PA, nefropatie. Nelle forme gravi ed isolate è dovuta ad insufficiente invasione trofoblastica: il trofoblasto si arresta all’endometrio, con trombosi ed ateromatosi. Alcune di queste pazienti svilupperanno HTN quindi preeclampsia, altre IUGR, altre entrambe.

Varietà *simmetrica* di IUGR: è armonico, tutti gli organi sono proporzionati e i tutti i parametri auxometrici sono ridotti in egual modo. E’ ridotto il numero di cellule ed è spesso associato ad anomalie congenite. Causato da un deficit fetale intrinseco, spesso da anomalie congenite come cromosomopatie, malformazioni ed infezioni.

Varietà *asimmetrica* di IUGR: è disarmonico, e sono privilegiati, nella crescita, in particolare il cervello e il cuore a scapito del distretto splancnico e dell’apparato muscolo-scheletrico. E’ normale il numero di cellule, è spesso associato ad HTN gestazionale e ha una patogenesi vascolare. E’ dovuto quindi ad un’insufficienza placentare (riprodotto nel ratto con l’occlusione delle arterie uterine) – cause estrinseche. Vi è elevata frequenza di ipossia ed ischemia.

La *diagnosi* è ecografica, con la *biometria* sul feto (misurazione della circonferenza addominale al II e III trimestre), e la valutazione del volume di *liquido amniotico* (funzione renale). Inoltre il *Doppler* dell'arteria ombelicale (R al flusso con possibile scomparsa del flusso diastolico: la placenta non riceve sangue per metà del tempo, questo causa anche una minore ramificazione dei villi coriali, che si possono sviluppare poco. Addirittura si può osservare inversione del flusso ematico nel corso della diastole) e la *cardiotocografia* (per il benessere: riconosce bene l'ipossia), possono inquadrare ulteriormente il caso.

*Terapia*: non si basa sulla somministrazione di farmaci ma sul *timing* del parto in rapporto al grado di maturità e all'entità del rischio fetale, che verrà anticipato nei casi più severi. Il rischio fetale si valuta come segue: è elevato in caso di cardiotocografia patologica, moderato in caso di Doppler alterato o di oligoidroamnios, basso in caso di sola biometria inferiore alla norma. E' importante discriminare i parti che possono avvenire per via vaginale, in quanto questo tipo di parto può scompensare di più la situazione: la complicazione più temibile è l'asfissia perinatale, siccome ad ogni contrazione uterina può calare ulteriormente o fermarsi la perfusione della placenta, comprimendo le arterie spirali.

## GRAVIDANZE GEMELLARI

Rappresentano l'1% delle gravidanze, e l'incidenza è in aumento gli ultimi anni per il ricorso alla fecondazione assistita e per l'aumento dell'età materna. Ve ne sono diverse varietà, e comportano un'aumentata frequenza di una vasta gamma di patologie rispetto alle gravidanze singole, con eccesso quindi di morbilità e mortalità. I gemelli sono solo il 2% dei nati, ma il 10% delle morti perinatali e il 20% della paralisi cerebrali.

Fra le *complicanze* legate alla gemellarità vi sono i *parti prematuri*, la *IUGR*, e *complicanze materne* (*HTN/preclampsia*, *diabete gestazionale*, *emorragia post-partum*); altre complicanze sono più specifiche dei *gemelli monocoriali*, come la trasfusione acuta (la placenta condivisa favorisce lo spostamento di sangue da un feto all'altro), la sindrome da trasfusione fetale cronica, il feto acardico e i feti congiunti. All'aumentare del numero dei gemelli, diminuisce l'*epoca gestazionale* al momento del parto (normale 40 settimane, per un feto): 35 per 2, 33 per 3, 30 per 4. Diminuisce inoltre proporzionalmente anche il *peso medio* alla nascita (3500 g per un feto, 2400 g per due).

*Gemelli dizigoti*: due gemelli casualmente concomitanti, la donna ha avuto una doppia ovulazione (spontanea o indotta da farmaci per curare sterilità), e ognuno di questi ovociti è fecondato da uno spermatozoo. Si tratta in pratica di due fratelli (possono essere di sesso diverso) concepiti per caso nello stesso momento. Sono gemelli bicoriali (due placente).

*Gemelli monozigoti*: derivano da un singolo ovocita e da un singolo spermatozoo, quindi da un singolo prodotto del concepimento, che però si suddivide in due. Dà luogo quindi a due individui che sono geneticamente identici. In Italia il rapporto tra gemelli monozigoti e gemelli dizigoti è di 1:2. La gravidanza gemellare avrà caratteristiche diverse a seconda del periodo di divisione del prodotto del concepimento. Se la divisione avviene prima del 4° giorno, i gemelli saranno bicoriali (due placente separate); se la divisione avviene fra il 4°-8° giorno: sono monocoriali, siccome la placenta si è già formata, ma avranno due cavità amniotiche (monocoriali, biamniotici), e si tratta del caso più frequente; fra l'8°-13° giorno, evenienza rara, i gemelli saranno monocoriali e monoamniotici, il che pone un forte rischio di aborto spontaneo (50%) perché i gemelli si possono muovere liberamente e i cordoni si possono attorcigliare; dopo il 13° giorno: gemelli congiunti. La placenta, nei gemelli monozigoti, è al 70% una (monocoriale) e al 30% bicoriale, meno dell'1% delle gravidanze monozigoti sono monoamniotiche. Il numero di placente è visibile all'ecografia: è importante sapere se i gemelli condividono una placenta, perché in questo caso, ovvero nel caso di gemelli monocoriali, la probabilità di mortalità/aborto aumenta: in particolare il momento critico per i gemelli *monocoriali* è dalla 20a alla 28a settimana. Vi è un'elevata mortalità per l'incompleta separazione tra i due circoli ematici: sono presenti *shunt placentari*, ovvero disordinate comunicazioni fra i circoli dei due gemelli. Questo può causare un eccesso di vasi ad uno dei gemelli, ed un difetto di sangue all'altro gemello. Uno sbilanciamento nei due circoli porta ad una serie di sindromi che sono piuttosto diverse ma comunemente definite come "trasfusioni fetali".

*Trasfusione acuta*: la trasfusione feto-fetale acuta è un rapido e massivo passaggio di sangue da un feto all'altro. Può presentarsi per morte di uno dei due feti oppure al momento del clampaggio del cordone

ombelicale del primo feto estratto (la parte di placenta del feto nato fa da spugna per il sangue del feto ancora in utero – il rischio aumenta se l'intervallo di tempo fra la nascita di un gemello e l'altro è grande): il TC è meno rischioso per l'espletamento del parto nelle gravidanze monocoriali. Le conseguenze per il gemello superstite nel caso di morte di un gemello possono essere esiti neurologici (paralisi cerebrale) oppure morte nel primo anno di vita, in quanto il cervello del gemello superstite non è morto ma non è stato ossigenato per un tempo sufficientemente lungo.

*Trasfusione artero-venosa cronica con crescita discordante:* il sistema è quasi bilanciato, ma non del tutto: si ha comunque un piccolo passaggio cronico di sangue da un feto all'altro che peggiora lentamente e si traduce quindi in una crescita discordante fra i due gemelli. Il feto donatore subisce un dissanguamento cronico con anemia, ipossia, crescita ritardata (IUGR); il feto ricevente subisce un sovraccarico di volume e rischia lo scompenso cardiocircolatorio (in seguito ad emocoagulazione e policitemia), polidramnios, sarà un feto policitemico (rosso), idropico. La diagnosi è ecografica: sorgono preoccupazioni in caso di polidramnios (il feto ricevente nel tentativo di eliminare l'eccesso di liquido urina molto), quindi quando un sacco amniotico è molto carente e l'altro pieno di liquido.

*Trasfusione cronica artero-arteriosa:* inverte il flusso delle arterie del feto ricevente provocando grave ipossia e danni gravissimi al cuore e al cervello potendo risultare in un feto acardico.

La trasfusione feto-fetale cronica colpisce il 15% dei gemelli monocoriali: senza trattamento si ha perdita della gravidanza, in quanto senza terapia la sopravvivenza fetale è inferiore al 10%. Con terapia (amniocentesi evacuative, laser delle anastomosi) la sopravvivenza sale, ma comunque si possono avere esiti neurologici.

Sono importanti i *controlli* frequenti in una gravidanza gemellare, l'identificazione precoce della corionicità. Per quelli bicoriali i controlli servono specialmente per controllare la crescita dei due gemelli nell'ultima parte della gravidanza, invece per quelli monocoriali i controlli devono essere più ravvicinati (1/settimana) tra le settimane 18a-22a. E' inoltre importante un'astensione precoce dal lavoro, una supplementazione con ferro, e controlli clinici e laboratoristici per l'insorgenza di HTN, anemia, diabete. Il parto non è necessariamente cesareo: può essere eseguito un parto vaginale se entrambi i feti sono in presentazione di vertice e se non sono monocoriali.

## DIABETE IN GRAVIDANZA

Nell'approccio al diabete in gravidanza bisogna distinguere nettamente il *diabete gestazionale* da quello *preesistente* alla gravidanza. La produzione di HPL, che è anti-insulinico, aggrava le forme preesistenti e favorisce l'esordio.

*Diabete preesistente:* porta a iperglicemia fetale: nelle prime 10 settimane ne risulta teratogenesi, con cardiopatie, malformazioni del tubo neurale conseguenti. Nel III trimestre l'iperglicemia e l'iperinsulinemia portano a macrosomia fetale ed ipoglicemia neonatale. L'iperglicemia causa inoltre chetoacidosi con il rischio di morte endouterina del feto. La macrosomia è un rischio, per le dimensioni consistenti del neonato, di distocia e in particolare di distocia di spalla. L'ipoglicemia neonatale è invece dovuta al fatto che l'insulina permane nel circolo neonatale anche dopo la nascita.

Distocia di spalla: nel caso di macrosomia fetale, viste le dimensioni importanti del feto, le spalle fanno fatica ad uscire. Si possono "incastrare", con la conseguenza che, per evitare l'asfissia fetale, il feto va estratto velocemente, e ne consegue un trauma al plesso brachiale. In base alla gravità della lesione si può avere neuroapraxia (semplice stiramento del nervo), axonotmesi (interruzione dell'assone con involucro nervoso integro), neurotmesi (rottura completa del tronco nervoso). Ne può derivare paralisi ostetrica: la più frequente è la paralisi superiore, che interessa le radici nervose C5-C6, conseguente paralisi dei muscoli della spalla (deltoide, extrarotatori) e dei muscoli del braccio (paralisi di Erb-Duchenne). La paralisi inferiore (C7-T1) è molto rara e porta alla perdita della funzionalità della mano, mentre la paralisi totale interessa le radici C5-T1.

Il diabete preesistente è di solito giovanile e insulino dipendente. La prognosi della gravidanza dipende dalla controllo glicemico (glicemia a digiuno < 100 mg/dl). I controlli, per evitare la teratogenesi, devono essere

preconcezionali. Tuttavia, anche con il miglior controllo glicemico, permane una probabilità (25%) di macrosomia fetale. Nelle forme avanzate di DM con vasculopatia e/o retinopatia sono frequenti l'insufficienza placentare e la preeclampsia.

*Diabete gestazionale*: insorge nel corso della gravidanza. Rappresenta un fattore di rischio (15%) per l'insorgenza di DM non insulino-dipendente in età matura. I risultati sono simili al caso precedente (macrosomia, ipoglicemia neonatale, morte endouterina), fatta eccezione per la teratogenesi, visto che nel periodo di gravidanza la glicemia è normale (lo squilibrio metabolico è tardivo e le anomalie fetali sono le stesse della popolazione generale). L'obiettivo è mantenere la glicemia < 100 mg/dl: se la glicemia a digiuno è normale, l'unico rischio è la macrosomia quindi bisogna tener sotto controllo la dieta; se la glicemia a digiuno è > 100 mg/dl, la terapia consiste in correzione della dieta e insulina (mentre sono controindicati gli ipoglicemizzanti orali).

*Diabete manifesto*: glicemia a digiuno:  $\geq 126$  mg/dl in due riscontri indipendenti, oppure: glicemia random:  $\geq 200$  mg/dl, confermato da glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl. *Diabete gestazionale*: glicemia a digiuno:  $\geq 92$  e < 126 mg/dl, se < 92 mg/dl, si raccomanda di eseguire a 24-28 settimane una curva da carico. Valori superiori ai 180 mg/dl dopo 1 h dall'assunzione di 75 mg di glucosio sono considerati anormali, 153 mg/dl è invece il valore soglia a 2 h dall'assunzione.

## CARDIOPATIA MATERNA IN GRAVIDANZA

I momenti della gravidanza in cui la donna cardiopatica è a maggior rischio di scompenso cardiaco sono: *18a-20a settimana* (momento del maggiore aumento di GC e LC); *travaglio e parto* (GC aumenta del 40-50%); *immediato post-partum* (dopo il secondamento, l'esclusione del circolo utero-placentare spinge il volume di sangue verso il circolo sistemico). Le classi NYHA III e IV sono ad altissimo rischio di scompenso in gravidanza. Il management consiste in visite prenatali controlli frequenti in ospedale specie per le classi III e IV; evitare l'eccessivo aumento di peso e l'edema; limitare l'attività fisica; evitare l'anemia; e nel rilievo tempestivo dei problemi (infezioni, scompenso cardiaco, congestione polmonare, aritmie). Il trattamento durante il parto prevede analgesia, profilassi antibiotica, nelle classi NYHA III e IV monitoraggio continuo delle condizioni cardiocircolatorie, diuresi, Hb ed elettroliti. Il parto sarà preferibilmente vaginale, con accorciamento della fase espulsiva tramite ventosa.

## INFEZIONI IN GRAVIDANZA

Le principali infezioni in gravidanza pericolose per il feto si riassumono con la sigla *TORCH* (Toxoplasma, Rosolia, CMV, HIV). Altre sono la sifilide, Herpes simplex, e altre.

*Toxoplasmosi*: agente eziologico è *Toxoplasma gondii*. Il contagio avviene tramite l'ingestione delle cisti contenute in carne poco cotta o tramite il contatto con le oocisti presenti nelle feci del gatto. La toxoplasmosi congenita è solitamente secondaria ad un'infezione primaria materna durante la gravidanza; nella donna l'infezione primaria è nell'80% dei casi asintomatica, nel 20% invece si manifesta con sintomatologia simil-mononucleosica. Il rischio di trasmissione è indipendente dalla severità clinica dell'infezione materna, ed è possibile in tutta la gravidanza (anche se il rischio è maggiore dal II trimestre). Il danno fetale può essere neuro-oculare (tetrade di Sabin: idrocefalo, corioretinite, convulsioni, calcificazioni endocraniche), oppure è possibile l'aborto. La prevenzione si attua tramite misure igieniche (la donna sieronegativa in gravidanza deve adottare precauzioni come la cottura completa della carne, il lavaggio accurato delle mani, se possibile delegare ad altri l'eventuale pulizia della lettiera dei gatti). Si effettua un test anticorpale di screening alle donne appena si instaura una gravidanza, con ripetizione ogni 4-5 settimane nelle sieronegative: qualora si assistesse ad una positivizzazione sarà necessario informare la donna riguardo alle terapie disponibili e anche ad una possibilità di IVG. Nel caso di sospetto di infezione acquisita durante la gestazione si possono dosare le IgG, IgM e IgA. La terapia è antibiotica (rovamicina).

*Rosolia*: agente eziologico è il virus della rosolia, un virus a RNA della famiglia *Togaviridae* del genere *Rubivirus*. La rosolia congenita è tipicamente risultato di un'infezione materna primaria. Nella madre il virus entra tramite le vie respiratorie superiori, compare un rash cutaneo, 10 giorni dopo il quale si ha viremia e



diffusione in differenti siti, compresa la placenta. L'infezione dei villi coriali porta all'ingresso del virus nella circolazione fetale (con alterazione della morfogenesi) e alla diffusione nel liquido amniotico, con l'infezione conseguente del cristallino e cataratta. Il rischio di trasmissione è del 90% al I trimestre, e cala man mano. Porta alla sindrome da rosolia congenita: difetti oculari (cataratta, glaucoma), ipoacusia NS e ritardo psicomotorio. Possibile anche l'aborto, ed alterazioni ossee. Dopo la 16a settimana non vi è danno cerebrale. Si possono avere sequele tardive negli asintomatici. L'infezione materna si rende evidente per la positivizzazione delle IgM. La profilassi si basa sul vaccino, in caso di infezione in gravidanza, specie nel I trimestre si somministrano Ig specifiche e si prende in considerazione la IVG.

*Citomegalovirus*: agente eziologico è un virus a DNA appartenente alla famiglia degli Herpesviridae. Come altri herpesvirus, è capace di latenza e riattivazione. E' stato isolato in vari siti compresa la saliva, l'urina, il latte materno, lo sperma, il muco cervicale, il liquido amniotico. Molte donne che contraggono l'infezione in gravidanza sono asintomatiche, ma alcune sviluppano una sintomatologia simile alla mononucleosi. L'infezione congenita deriva dall'acquisizione transplacentare di un'infezione materna primaria o ricorrente. La suscettibilità del neonato riguarda tutta la gravidanza, ma in particolare la prima metà. E' possibile una infezione perinatale per esposizione alle secrezioni cervicali infette, al latte materno. Non tutti i neonati sono colpiti dalla patologia (ruolo protettivo Ig materne). Possono morire, avere sequele neurologiche (deficit uditivo, ritardo mentale, danni neurologici). Alcuni sono asintomatici alla nascita ma possono sviluppare sequele tardive. La diagnosi: IgM nel sangue neonatale o virus nelle urine con PCR.

*HIV*: la trasmissione è possibile nell'utero (23% dei casi), intrapartum (65%), allattamento (12%). Il rischio di infezione per un lattante nato da madre HIV-positiva che non ha ricevuto terapia antivirale durante la gravidanza è stimato tra il 13-39%. La trasmissione verticale è più frequente nel caso di infezione contratta in gravidanza, malattia sintomatica, riduzione dei CD4+, viremia materna elevata e altri fattori. Aumenta il rischio di aborto, porta a sindrome dismorfica neonatale (IUGR, microcefalia, malformazioni scheletriche). La somministrazione di un agente virale prima del travaglio e un TC riducono la probabilità di trasmissione. Va evitato l'allattamento al seno e si somministra l'antivirale anche al neonato.

*Sifilide*: il neonato si infetta generalmente in utero per passaggio transplacentare, oppure per contagio diretto durante il parto da una lesione genitale. Il rischio di trasmissione segue la legge di Kassowitz (tanto maggiore è il tempo trascorso dall'infezione nella donna, tanto minori sono le probabilità che vi sia trasmissione al feto). Si effettua uno screening alle gravide al I e III trimestre e dopo contatti a rischio (il feto risulta suscettibile dopo il 4° mese). Manifestazioni cliniche della sifilide congenita sono l'aborto, manifestazioni cutanee (peggiori che nell'adulto, con esteso distacco dell'epitelio cutaneo), malformazioni dentali (incisivi mediani superiori di seconda dentizione convergenti con un'incisura semilunare a carico del bordo libero), sordità, interessamento oculare, meningeo. Per la diagnosi è utilizzata la sierologia, con esami non treponemici, aspecifici (VDRL, RPR), e test di conferma specifici (FTA-ABS, TPHA).

*HBV*: fa parte dello screening a tutte le gravide al III trimestre (rischio più elevato, di epatite acuta, in questo periodo della gravidanza, e soprattutto per madri HBeAg positive (si associa a maggior infettività del soggetto)), dosando HBsAg.

*Herpes simplex*: nella maggior parte dei casi riguarda il tipo 2. La trasmissione può essere transplacentare, ma nella maggior parte dei casi avviene durante il parto. La malattia si può manifestare con vescicole cutanee, oppure con interessamento cerebrale (meningoencefalite).

## **PARTO PREMATURO**

E' l'interruzione di gravidanza dopo la capacità di vita autonoma del feto (23 settimane) e prima di 37 settimane. Può essere spontaneo, o provocato. I parti prima delle 37 settimane sono il 10%, mentre l'85% sono a termine.

Le nascite pretermine sono responsabili di mortalità perinatale e morbilità: la conseguenza principale e centrale è l'*insufficienza respiratoria*, dovuta a fattori anatomici (ipoplasia polmonare) e biochimici (deficit di surfactante: predispone ad RDS, ovvero malattia delle membrane ialine, con collasso alveolare). Ne deriva un *sistema CV insufficiente*, con poco afflusso di sangue al cervello e danni di natura cerebrale (*emorragia cerebrale*), principalmente per due motivi: la carenza di ossigeno (ipossia da RDS) e il connettivo cerebrale

(ventricolare) più lasso di quello di un bambino a termine, con rischio di rottura. Altre manifestazioni sono l'*enterocolite necrotizzante* e la *retinopatia proliferativa del prematuro* (fino a cecità), quest'ultima iatrogena, causata da ventilazione prolungata con ossigeno. Inoltre vi è *persistenza della circolazione fetale* (del dotto arterioso e del forame ovale).

L'*epoca di parto* è il fattore determinante la morbilità: prima delle 34 settimane la complicanza più frequente è l'RDS (tutte sono più probabili prima di questo cut-off). Prematurità grave: settimane 23-32; lieve: settimane 32-36 (la maggior parte). A 32 settimane la sopravvivenza è del 94%.

Le cause sono numerose ed eterogenee, tutte, anche se con modalità diverse, confluiscono in una via terminale comune che porta all'attivazione della decidua con produzione di prostaglandine, contrazioni e dilatazione cervicale. Il meccanismo è lo stesso del parto a termine.

Si può definire una *sindrome del parto prematuro*, legata a cause diverse come fattori sconosciuti, infezione, insufficienza utero-placentare, allergia, sovradistensione per polioidramnios o gemellarità. Se l'utero fosse, per metafora, un sacco, si avrebbero le seguenti situazioni: nel caso di gemelli o polioidramnios, contenuto eccessivo; nel caso di malformazioni uterine (utero bicorni) o fibromi: un sacco troppo piccolo; aperto, nel caso di incontinenza anatomica della cervice, o di infezioni ascendenti da batteri (risalgono il canale cervicale e colonizzando la decidua e le membrane, e possono attivare la decidua stimolando una reazione infiammatoria con citochine/prostaglandine iniziando il travaglio di parto e quindi il parto prematuro). Le infezioni possono anche provenire dal torrente ematico o per via transamniotica (amniocentesi, CVS). L'infezione può poi propagarsi anche alla madre: peritonite, corioamnionite, sepsi. Il problema non è tanto la patogenicità dei batteri (ospiti naturali della vagina) quanto la riduzione delle difese materne a livello cervicale, localmente.

Oltre all'infezione (che porta a parto prematuro per infiammazione e produzione di mediatori come le citochine e le prostaglandine), altri agenti che possono causare parto prematuro sono lo stress materno-fetale, ad esempio la IUGR; emorragia deciduale, come nel caso del distacco intempestivo di placenta (mediatore è la trombina); sovradistensione, come nel caso di una gravidanza gemellare, dove il mediatore è l'azione meccanica.

*Terapia del parto prematuro*: i farmaci *tocolitici* contrastano le contrazioni: Mg solfato,  $\beta$ -mimetici, antiprostaglandinici, calcio antagonisti (nifedipina), inibitori dell'ossitocina. Tutti i tocolitici hanno un effetto analogo: ritardano il parto di 24-48 h, non molto efficaci. Siccome molti di questi farmaci presentano effetti collaterali severi per la madre e per il feto, in molti Paesi si usano gli inibitori dell'ossitocina come farmaco di prima scelta (meno effetti collaterali). *Steroidi*: la somministrazione di betametasone aumenta la produzione di surfactante (il cui deficit è responsabile di RDS), riducendo così il distress respiratorio e il rischio di emorragia cerebrale. *Antibiotici*: vengono somministrati non tanto per posticipare il parto (la cascata biochimica è già iniziata), ma per evitare le infezioni neonatali.

*Prevenzione*: riduzione dell'attività lavorativa nelle categorie a rischio; *cerchiaggio cervicale* secondo Shirodkar (inserzione di un laccio attorno al collo uterino: impedisce che questo si apra e si utilizza più che altro nelle pazienti con storia di parti pretermine); *progesterone* per via parenterale/vaginale (blocca la collagenolisi cervicale e mantiene la quiescenza uterina: riduce il rischio di parto prematuro in pazienti con precedenti parti prematuri o con modificazioni precoci della cervice).

## **ROTTURA PREMATURA DELLE MEMBRANE**

PROM – prelabour rupture of membranes. Si definisce come la rottura delle membrane prima del travaglio a termine/pretermine. La frequenza è del 15% dei parti totali (da il 40% dei parti prematuri). La *clinica* è caratterizzata da perdite di liquido amniotico.

Il feto è contenuto in due membrane: la membrana amniotica, e la membrana coriale (deriva dalla parete della camera gestazionale nelle prime fasi di gravidanza, è la parte che va in involuzione, mentre l'altra dà origine alla placenta). La fusione delle due dà origine ad una sola struttura. Le membrane sono robuste, e contengono il liquido amniotico. Si rompono in corso di travaglio di parto per effetti meccanici (contrazioni e dilatazione del collo), in fase avanzata del travaglio. Nell'85% dei casi, esse si rompono quindi a travaglio

iniziato, ovvero dopo contrazioni e dilatazione del collo uterino. Nel 15% dei casi le membrane si rompono prima dell'inizio del travaglio. Una causa è l'*infezione batterica*: risalgono il canale cervicale e producono enzimi litici che distruggono le membrane.

*Diagnosi*: si basa sull'accertamento di perdita di liquido amniotico. Non è facile in quanto normalmente in gravidanza aumentano le secrezioni acquose (a volte anche importanti, come nel caso dell'idrorrea gravidica). La diagnosi è aiutata dal test alla nitrazina (determinazione del pH, il liquido amniotico è alcalino mentre le secrezioni vaginali acide); e dalla rilevazione al microscopio della cristallizzazione: tipica forma a felce. Inoltre è possibile rilevare, all'ecografia, una riduzione del volume del liquido amniotico.

Per la gestione occorre distinguere tra l'epoca gestazionale in cui avviene la rottura:

*PROM a termine*: il parto, se non avviene, è indotto entro 48 h in quanto una rottura prematura protratta rappresenta un rischio per infezioni ascendenti, asfissia fetale e distacco di placenta. Spesso la paziente partorisce poco dopo la rottura, per lo stesso fattore causale (gli stessi batteri inducono anche il parto). E' indicata la profilassi antibiotica per 18 h per prevenire le infezioni fetali.

*PROM pretermine*: dopo la maturità fetale (da 32-34 settimane), la gestione è come la precedente. Prima della maturità fetale invece si devono bilanciare i rischi e i benefici, ma è comunque meglio portare avanti la gravidanza, in quanto la prematurità è una causa di morte più frequente delle altre complicanze. Il feto può sopravvivere anche senza liquido amniotico. Si possono somministrare steroidi per accelerare la maturità polmonare, ed antibiotici per ridurre il rischio di infezioni fetali.

## ABORTO

E' l'interruzione della gravidanza prima della capacità di vita autonoma del feto (23 settimane). A 24 settimane la probabilità di sopravvivenza è del 30%; a 32 settimane del 94%. Dopo le 23 settimane si parla invece di parto prematuro, oppure di morte intrauterina. L'aborto può essere spontaneo o provocato, sporadico o ricorrente. E' il 12% delle gravidanze cliniche.

L'incidenza dell'*aborto spontaneo* non è bassa: molte sono in condizioni precliniche, ovvero prima della mancata mestruazione. La gran parte degli aborti si verificano, in generale, prima che all'ecografia si rilevi il battito cardiaco fetale. Solo il 4% degli aborti avviene dopo il rilevamento del battito. L'aborto spontaneo non dipende dalla madre, in quanto avviene specialmente in donne giovani e sane. Causa principale sono le anomalie congenite: si tratta di prodotti del concepimento inadeguati. Altre cause sono le malattie materne, le malformazioni uterine, il deficit di fase luteale, infezioni, malattie immunitarie e i teratogeni. La clinica dell'aborto spontaneo è caratterizzata da metrorragia (segno fondamentale) e dai dolori addominali, anche se sono tardivi e di poca utilità nella diagnosi.

*Classificazione clinica dell'aborto spontaneo*: minaccia di aborto (perdita vaginale di sangue: sanguinamento non rosso vivo, ma marrone o rosato, collo chiuso, feto vitale); aborto inevitabile (emorragia e collo aperto); aborto incompleto (espulsione parziale della camera gestazionale, collo dilatato, emorragia (rosso vivo nell'aborto completo); aborto interno (collo chiuso, feto non vitale, nessun sanguinamento). All'aborto interno seguirà metrorragia quando caleranno gli ormoni che mantengono stabile l'utero.

La *diagnosi* si pone quando all'ecografia si rileva una gravidanza anembrionica, ovvero una cavità vuota dove l'embrione è presente, ma non si vede, oppure nel caso di un embrione presente, ma senza attività cardiaca. DD con: cause diverse di emorragia genitale (polipi endocervicali, lesioni genitali), gravidanza ectopica, mola vescicolare.

*Terapia*: si prende in considerazione per l'aborto interno. Siccome la maggior parte degli aborti però si risolve spontaneamente, e le emorragie e le infezioni sono rare, è giustificato l'atteggiamento attendista in caso di aborto incompleto (soprattutto se all'ecografia i residui sono di piccole dimensioni). Nell'aborto interno è meglio il raschiamento (tecnica *dilatation and curettage*), oppure la terapia medica con prostaglandine, che stimola le contrazioni uterine.

La gran parte degli aborti è occasionale e secondaria ad anomalie sporadiche. Le pazienti con 3 o più aborti hanno una probabilità molto diminuita di avere gravidanze normali per la persistenza di fattori sfavorevoli.

Eziologia dell'*aborto ricorrente*: aneuploidie ricorrenti secondarie a traslocazioni cromosomiche bilanciate nei genitori; malformazioni uterine; trombofilie; malattie materne (tireopatie, diabete); malattie autoimmuni; infezioni del tratto genitale; fattori psicologici.

Di fronte ad una paziente con storia di aborti ripetuti, si consigliano tre *indagini*: mappe cromosomiche di entrambi i genitori; isteroscopia/ecografia alla ricerca di malformazioni; ricerca di anticorpi antifosfolipidi e LAC (lupus anti-coagulante). Nella gran parte in realtà gli aborti sono a causa ignota, ma queste sono le uniche tre cause che ha senso ricercare. La possibilità di prevenzione risiede nella diagnosi prenatale in caso di anomalie cromosomiche, nella chirurgia della malformazione uterina, e nella profilassi con eparina nel caso di trombofilie.

*Aborto procurato*: è regolato dalla legge 194/78. Prima dei 90 giorni legale per motivazioni sociali/mediche; dopo i 90 giorni e prima della capacità di vita autonoma del feto permesso per grave pericolo per la vita e la salute della donna; oltre la capacità di vita autonoma solo se c'è un pericolo di vita (non solo di salute) per la donna.

La 194 consente alla donna, nei casi previsti dalla legge, di poter ricorrere alla IVG in una struttura pubblica (ospedale o poliambulatorio convenzionato con la Regione), nei primi 90 giorni di gestazione; tra il IV e il V mese è possibile ricorrere alla IVG solo per motivi di natura terapeutica. Dall'art. 1: "... l'interruzione volontaria di gravidanza [...] non è un mezzo di controllo delle nascite". L'art. 2 tratta dei consultori e della loro funzione: informare la donna sui diritti per legge e sui servizi di cui può usufruire; informarla sui diritti in materia lavorativa; suggerire agli enti locali soluzioni a maternità che creino problemi; contribuire a far superare le cause che possono portare all'interruzione di gravidanza. Nei primi 90 giorni il ricorso alla IVG è permesso alla donna: "che accusi circostanze per le quali la prosecuzione della gravidanza, il parto o la maternità comporterebbero un serio pericolo per la sua salute fisica o psichica, in relazione o al suo stato di salute, o alle sue condizioni economiche, o sociali o familiari, o alle circostanze in cui è avvenuto il concepimento, o a previsioni di anomalie o malformazioni del concepito" (art. 4). Praticamente, le possibilità di accedere all'IVG nei primi 90 gg sono praticamente illimitate. La IVG è permessa dalla legge anche dopo i primi 90 gg di gravidanza (art. 6): quando la gravidanza o il parto comportino un grave pericolo per la vita della donna; e quando siano accertati processi patologici, tra cui quelli relativi a rilevanti anomalie o malformazioni del nascituro, che determinino un grave pericolo per la salute fisica o psichica della donna. Le minori e le donne interdette devono ricevere l'autorizzazione del tutore o del tribunale dei minori. Comunque l'art. 12 permette, in casi particolari e delicati, al medico di fiducia, alla struttura socio-sanitaria, ecc. a scrivere una relazione al giudice tutelare il quale può sentire le ragioni della donna ed autorizzare la donna ad interrompere la gravidanza. Il ginecologo può esercitare l'obiezione di coscienza. Tuttavia il personale sanitario non può sollevare obiezione di coscienza quando l'intervento sia "indispensabile per salvare la vita della donna in imminente pericolo" (art. 9).

## **MALATTIA TROFOBLASTICA GESTAZIONALE**

La definizione comprende molte situazioni con *iperplasia del trofoblasto*. Si tratta di un insieme di patologie tumorali che trovano nella placenta il loro tessuto di origine: le cellule placentari evolvono quindi verso neoplasie *benigne* (curabili se rimosse) come la *mola vescicolare* (o idatiforme) *completa* e la *mola vescicolare parziale*; e neoplasie *maligne* come la *mola invasiva*, il *coriocarcinoma* e il *tumore del sito placentare*.

*Mola vescicolare*: è un'iperplasia del trofoblasto con capacità di evoluzione in senso maligno. 1/1600-1/2000 gravidanze. In estremo Oriente raggiunge anche l'1/100. Sono tutte dovute ad un eccesso di patrimonio genetico di origine paterna. E' caratterizzata, a livello anatomopatologico, dal rigonfiamento cistico dei villi coriali, accompagnato da proliferazione trofoblastica di grado variabile. E' importante riconoscere una mola poiché essa è il precursore più frequente del coriocarcinoma. Ve ne sono di 2 tipi: la mola 1) *completa* e quella 2) *parziale*. 1) in quella completa la vescicolizzazione (idropi) interessa l'intera placenta, con edema idropico della maggior parte dei villi coriali ed assenza quasi completa o sviluppo inadeguato della vascolarizzazione dei villi, manca inoltre l'embrione, la camera gestazionale, e la cavità amniotica. Contiene

solo materiale genetico di origine paterna: questo riflette la sua origine, ovvero la fusione di uno spermatozoo che si duplica (oppure due spermatozoi) con un ovocita privo di nucleo. Il corredo cromosomico sarà quindi, nel 90%, 46,XX (solo di origine paterna). 2) nella mola parziale invece, la placenta è interessata in modo non uniforme: la proliferazione trofoblastica è focale, e generalmente è individuabile il prodotto del concepimento e gli annessi. Deriva dalla fertilizzazione dispermica di un ovocita. Il corredo cromosomico sarà quindi triploide (es. 69,XXY). La *clinica* della mola vescicolare *completa* è caratterizzata da metrorraggia (sintomo fondamentale, quello che porta immediatamente la donna all'attenzione del medico), e altri sintomi/segni che oggi si vedono meno, come i segni di un'aumentata crescita trofoblastica (elevazione importante  $\beta$ -hCG – oltre 100.000 mIU/ml, utero di dimensioni più grandi rispetto a quello atteso per l'epoca gestazionale, cisti ovariche), ipertensione e preeclampsia (praticamente la mola è l'unico caso con aumento di PA prima delle 20 settimane, esclusa l'HTN preesistente), ed ipertiroidismo ( $\beta$ -hCG mima il TRH). Nella diagnosi di mola completa trova inoltre impiego l'ecografia (diffuso ingrandimento dei villi). Nel caso invece della mola *parziale*, nel 90% dei casi la diagnosi è istologica dopo un caso di aborto al I trimestre (quindi accidentale), nel rimanente 10% deriva da un riscontro ecografico occasionale durante il II trimestre di una voluminosa placenta con vescicole associata ad un feto polimalformato, con rari sintomi di crescita trofoblastica eccessiva. La *terapia* della mola consiste nella sua asportazione mediante isterosuzione (con una cannula legata ad una pompa) o raschiamento, si deve inoltre escludere una patologia trofoblastica persistente (nel 20% dei casi di mola completa e nel 5% dei casi di mola parziale), pertanto dopo l'isterosuzione sono indicate le seguenti indagini: ricerca di metastasi (ecografia epatica, Rx torace), controlli seriatati della  $\beta$ -hCG fino alla negativizzazione, contraccettione nei primi mesi dopo la negativizzazione della  $\beta$ -hCG (una nuova gravidanza fa innalzare nuovamente la  $\beta$ -hCG, cosa che interferirebbe con il follow-up). Per dichiarare quindi la paziente guarita, la  $\beta$ -hCG deve essere negativa per almeno 12 mesi. In generale, solo rare mole parziali e il 2,5% delle mole complete evolvono a coriocarcinoma.

Le neoplasie del trofoblasto gestazionale, cioè la *malattia trofoblastica persistente*, comprendono la mola invasiva e il coriocarcinoma:

*Mola invasiva*: si tratta di una proliferazione del trofoblasto che invade localmente il tessuto uterino – una mola che penetra la parete uterina. Vi è invasione del miometrio da parte dei villi coriali idropici, accompagnata da proliferazione sia del cito- che del sinciziotrofoblasto. Il tumore è localmente distruttivo, tuttavia non dà metastasi (può embolizzare verso sedi distanti, ma non si tratta di metastasi). Si manifesta clinicamente con emorragia vaginale, e spesso si tratta di tessuto placentare che permane dopo un'accurata isterosuzione/raschiamento. E' associata ad elevati livelli di  $\beta$ -hCG. Risponde bene alla chemioterapia, ma a volte necessita isterectomia.

*Coriocarcinoma*: è una neoplasia maligna epiteliale delle cellule trofoblastiche. Ha un'incidenza di 1/20000 gravidanze. Può seguire una mola idatiforme, un pregresso aborto spontaneo, una gravidanza normale o una gravidanza ectopica. E' caratterizzato istologicamente da anaplasia nel contesto di una proliferazione abnorme, gravata da mitosi atipiche. Invade il sottostante miometrio: è altamente invasivo e metastatizza diffusamente. Si manifesta clinicamente con perdita ematica di colore scuro, e una volta scoperto, possono già essere presenti lesioni metastatiche. I livelli della  $\beta$ -hCG sono elevati, anche se il tumore può divenire così tanto necrotico da essere funzionalmente inattivo. Il trattamento dipende dal tipo istologico e dallo stadio, e comprende la chemioterapia con metotrexato (sono tumori molto responsivi alla chemioterapia), oppure, nei casi ad alto rischio, con polichemioterapia ed isterectomia.

*Tumore del sito placentare*: è una rara neoplasia trofoblastica che insorge dopo una gravidanza a termine o un aborto (raramente dopo una mola). Dà metrorraggia, e si diagnostica con l'ecografia. E' un tumore poco aggressivo, raramente metastatizza, tuttavia è poco responsivo alla chemioterapia. Nei casi non metastatici si tratta con l'isterectomia.

## ESAME OBIETTIVO GINECOLOGICO

Per molte donne può essere imbarazzante: è necessario spiegare costantemente alla paziente lo svolgimento, mantenere il contatto visivo, ed agire con tatto: la paziente deve essere rilassata. Come preparazione, è consigliabile che il retto e la vescica siano vuoti. La visita ginecologica avviene nella seguente sequenza: 1) ispezione e palpazione dei genitali esterni; 2) utilizzo dello speculum; 3) palpazione

bimanuale; 4) palpazione retto-vaginale. L'*ispezione* inizia dall'esame della cute e dei peli. Deve essere valutata quindi la presenza di parassiti, ad esempio di ftiriasi del pube (pediculosi), così come di ulcerazioni, ematomi o rigonfiamenti a livello del monte del pube. Segue la valutazione dei linfonodi inguinali. La vulva può poi presentare ulcerazioni, eritemi, alterazioni di pigmentazione. Nelle pazienti più anziane può essere documentabile craurosi vulvare (dipendente probabilmente dalla carenza estroprogestinica): la mucosa vulvare si presenta secca, pallida (chiazze bianche) e sottile; oppure lichen sclerosus vulvare (patologia immunologica cronico-recidivante). Può essere presente lichen simplex (riconducibile a traumatismi evocativi esterni, come il grattamento, per un prurito vulvare). A livello perianale o vulvare valutare la presenza di condilomi acuminati. Piccole vescicole a gruppetti possono indicare herpes genitale. Esaminare anche le labbra, e ricercare punti dolenti, infiammazioni, o secrezioni anomale dall'ostio vulvare. Può inoltre essere già visibile un cistocele o un rettocele. Per quanto riguarda l'esame con *speculum*, esso va innanzitutto tenuto alla temperatura di 35°C. La mano sinistra separa le labbra, mentre la mano destra tiene lo speculum e lo introduce in vagina tenendolo con la mano obliqua (ore 4 oppure ore 8). Viene spinto all'interno, e poi girato a ore 6, dopodiché aperto in modo da dilatare la vagina. La cervice dovrebbe essere visibile nel mezzo. Va esaminato il collo uterino (colore, erosioni, ulcerazioni, secrezioni), ed eventualmente può essere eseguito uno striscio di Papanicolaou. Durante l'estrazione dello speculum possono essere esaminate le pareti vaginali. La *palpazione bimanuale* permette la valutazione di utero e annessi. Il dito indice e il dito medio della mano destra entrano in vagina, mentre la mano sinistra palpa l'addome sulla superficie, ad una distanza all'incirca a metà tra la sinfisi pubica e l'ombelico. Spingendo in alto e ventralmente le dita della mano destra, si palpa l'utero con la mano sinistra. Può essere valutata la posizione, la dimensione, la consistenza e il movimento. Possono poi essere palpati entrambi gli annessi: ai quadranti inferiori dell'addome destro e sinistro, sempre con la mano sinistra, e tenendo la destra prima a destra della cervice, poi a sinistra. Le ovaie sono delle dimensioni di una noce, ma in molte donne non palpabili (nelle donne in menopausa sono di dimensioni ridotte). Tube palpabili sono invece sempre un reperto patologico, visto che normalmente sono sottilissime e difficili da palpare. In seguito si palpa il muro posteriore, per valutare la dolorabilità del cavo di Douglas. La *palpazione retto-vaginale* viene eseguita visitando contemporaneamente vagina e retto: l'indice è in vagina, il medio nel retto. Si palpa quindi il setto retto-vaginale e il cavo di Douglas, valutando ispessimenti o dolorabilità. Fare attenzione all'estrazione delle mani, riguardo a secrezioni o tracce ematiche.

## INCONTINENZA URINARIA

Si definisce come l'incapacità di posporre la minzione fino al raggiungimento di condizioni opportune dal punto di vista spaziale, temporale, o sociale. E' una condizione la cui incidenza aumenta con l'età: a 20 anni riguarda il 5% delle persone, oltre i 50 anni fra il 25 e il 40%. Fisiologicamente, la capienza della vescica è di ~ 400-500 ml, e la sensazione di riempimento viene raggiunta a ~ 150 ml. Il numero di minzioni fisiologiche al giorno sono inferiori a 7, e il residuo post-minzionale inferiore a 50 ml.

La *classificazione* dell'incontinenza urinaria si suddivide in *extrauretrale* (1) e *transuretrale* (2). La prima (1) comprende quelle congenite (dovute a malformazioni), oppure quelle acquisite come le fistole tra le vie urinarie e l'esterno; quelle transuretrali (2) invece riguardano le incontinenze da urgenza, da sforzo, o miste, e sono le più comuni in Italia.

Le fistole urinarie possono comparire dopo un intervento chirurgico ginecologico, dopo un trauma ostetrico, o per l'evoluzione di un tumore genitale. In ordine di frequenza, si possono avere fistole *vescico-vaginali*, *uretro-vaginali*, *utero-vescicali*, *vescico-cervico-vaginali*, *uretro-vaginali* e *vescico-cutanee*.

Una condizione fondamentale per la continenza è che la pressione massima di chiusura uretrale sia maggiore di quella vescicale: se viene a mancare questo equilibrio, si può generare incontinenza urinaria. La pressione intravesicale dipende dal contenuto e dalla contrattilità della parete vescicale (m. detrusore).

Fra le *cause* di incontinenza urinaria, oltre le fistole e le malformazioni (in realtà non così frequenti), vi sono: l'*incompetenza sfinterio-uretrale* (insufficiente pressione di chiusura), l'*instabilità del detrusore* ("vescica iperattiva" che causa sindrome di urgenza-frequenza), e l'*ipermobilità della giunzione uretro-vescicale* (con abbassamento della stessa durante gli sforzi).

I tipi di incontinenza transuretrale sono la *urge incontinence* (dovuta ad iperattività vescicale – la terapia è non chirurgica) e la *stress incontinence* (dovuta a deficit del meccanismo di chiusura – la terapia è anche chirurgica).

La stress incontinence è quella in percentuale più presente nelle giovani età, col crescere dell'età aumenta invece l'incidenza delle incontinenze miste. Tuttavia, anche nelle età maggiori, la stress incontinence è più presente della urge incontinence.

*Incontinenza urinaria da urgenza (urge incontinence)*: è caratterizzata dalla necessità improcrastinabile di urinare (imperiosità minzionale). E' legata ad un'iperattività o ad un'iperreflessia della muscolatura vescicale (ovvero del m. detrusore della vescica) in presenza di normali meccanismi sfinteriali. Causa la sindrome di urgenza-frequenza (urgenza minzionale associata a pollachiuria e/o nicturia). L'*eziologia* può essere neurologica, come nel caso di malattie cerebrovascolari, m. di Parkinson, sclerosi multipla o mielolesioni; oppure idiopatica, frequente nel sesso femminile anche in giovane età (legato a problemi emotivi, insicurezza). La *terapia* dell'urge incontinence comprende l'addestramento e la rieducazione (soprattutto nelle pazienti con incontinenza idiopatica), oppure farmaci anticolinergici, spasmolitici, antidepressivi triciclici, Ca-antagonisti. La terapia farmacologica è utile solo nelle forme neurologiche. Il "bladder retraining" è un programma di rieducazione e di minzione programmata volto a correggere abitudini di vita controproducenti. E' finalizzato ad un aumento di fiducia dei pazienti nelle proprie capacità di controllo.

*Incontinenza urinaria da sforzo (stress incontinence)*: più comune della precedente, è caratterizzata da fughe di urina in occasione degli aumenti di *P* addominale (colpo di tosse, starnuto, risata, sforzo). L'aumentata *P* addominale (e quindi anche vescicale) porta a forzare lo sfintere uretrale, che presenta un deficit di chiusura. Si tratta quindi di un'insufficiente resistenza offerta dall'uretra allo svuotamento in presenza di normale attività del detrusore. In realtà non esiste un vero e proprio sfintere anatomico: la chiusura dell'uretra è associata a 3 meccanismi: 1) tensione della parete uretrale (muscolo liscio e striato, mucosa), 2) rapporto anatomico tra uretra e pavimento pelvico che determina compressione dell'uretra quando la muscolatura del perineo (striata, volontaria) si contrae, 3) posizione intra-addominale dell'uretra. Inoltre l'uretra femminile è più corta e verticale di quella maschile: questo spiega in parte la più frequente incontinenza nelle donne. Il trofismo dei tessuti dipende dagli estrogeni; sono stati evidenziati recettori per gli estrogeni in uretra, vescica e nel pavimento pelvico femminile: la carenza di estrogeni postmenopausale è responsabile del decadimento dell'uretra e dell'incontinenza dopo la menopausa. La debolezza del pavimento pelvico è anche una causa di incontinenza da stress: la contrazione dei muscoli perineali porta in alto la vagina, chiudendo l'uretra (l'uretra poggia contro la parete della vagina). Anche un eventuale prolasso porta ad incontinenza, in quanto l'uretra, essendo extra-addominale, non può più essere compressa dai muscoli pelvici (normalmente un aumento della *P* intra-addominale aumenta la *P* sia all'interno della vescica che dell'uretra, contribuendo alla chiusura di quest'ultima).

(*Normale meccanismo della minzione*: è caratterizzato da due fenomeni fondamentali, 1) il rilasciamento del pavimento pelvico e della tonaca muscolare dell'uretra; 2) dalla cessazione dell'inibizione sulla muscolatura detrusoriale.)

I principali *fattori di rischio* per l'incontinenza urinaria da sforzo sono l'età avanzata (menopausa), la gravidanza e i parti pregressi, e il prolasso genitale. Il *deficit di estrogeni* riduce lo spessore e il tono dell'uretra, oltre ad indebolire il sostegno perineale; i *parti* (vaginali) possono anch'essi portare ad indebolimento e stiramento delle strutture fibromuscolari del perineo, lacerazioni e danno ai nervi plevici oltre a fistole vescico-vaginali: esiste un'associazione statistica tra parto/i vaginale ed incontinenza; il *prolasso* porta a dislocazione dell'uretra (normalmente intra-addominale).

In sostanza quindi l'eziopatogenesi dell'incontinenza urinaria da sforzo è multifattoriale: comprende un grande spettro di situazioni che vede ai due estremi situazioni particolari: l'uretra continente ma ipermobile, e l'uretra fissa ma di pessima qualità.

L'*inquadramento* di una paziente con incontinenza urinaria comprende l'anamnesi e il diario minzionale, l'esame delle urine e l'urinocoltura (un'IVU può simulare urge e stress incontinence), l'esame obiettivo generale e neurologico, l'esame obiettivo ginecologico (alla ricerca di un prolasso, dello stato del perineo), il "test del pannolino" (lo si pesa per valutare la perdita di urina), il Q-tip test (misurazione dell'angolo uretro-vescicale con l'ausilio di un bastoncino con l'estremità ricoperta di cotone, il valore normale dell'angolo tra vescica ed uretra è 90°), test urodinamici (fondamentali ed oggettivi).

*Esami strumentali:* servono per la DD tra urge e stress incontinenze, e per distinguere le due forme di stress incontinenze (iper mobilità uretrale e deficit sfinteriale). La cistomanometria misura la  $P$  vescicale con un catetere (in vescica, oppure nel retto). Nel caso di (1) incontinenza da urgenza, il risultato sarà la perdita di urina in concomitanza a contrazioni irregolari del detrusore; nel caso di (2) incontinenza da sforzo si avrà una perdita in concomitanza a sforzo senza iperattività detrusoriale, oppure perdita senza sforzo o iperattività detrusoriale con basse pressioni intravescicali.

*Terapia dell'incontinenza urinaria da sforzo:* può essere conservativa, oppure chirurgica. Nel primo caso, riguarda le abitudini di vita, la riduzione del peso corporeo, la rieducazione perineale (ovvero esercizio regolare per aumentare il numero di unità motorie attivate, la frequenza dell'eccitazione e il volume dei muscoli, portando ad ipertrofia). Quella chirurgica (da prendere in considerazione solo in seconda linea) consiste nel riportare l'uretra in posizione intra-addominale, nel consolidare il rapporto tra uretra e tessuti circostanti (fascia vaginale in particolare), e nel transvaginal tape (TVT), efficace nel 60-80% dei casi, che consiste nell'inserzione di una benderella sottomucosa per via transvaginale attorno all'uretra, tirandola in alto e ancorarla alla sinfisi pubica (ristabilisce la posizione uretrale e la sua coesione con la vagina).

Tuttavia permangono, in un 10% dei casi di stress incontinenze, problemi terapeutici in quanto in questi casi è presente un'insufficienza predominante dell'uretra, e la terapia chirurgica può non essere sufficiente. Alternative comprendono l'iniezione intramurale di sostanze collagene, oppure la sostituzione con uno sfintere artificiale.

## ENDOMETRIOSI

È una patologia caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale in sede eterotopica, ovvero al di fuori della cavità uterina. I focolai sono costituiti da tessuto endometriale che è analogo a quello della cavità uterina. Questo significa quindi, avere un "utero in miniatura" eterotopico, che risponde alle stimolazioni ormonali esattamente come l'endometrio vero e proprio: i focolai subiscono processi di proliferazione, trasformazione secretiva, necrosi e sfaldamento. Si ha una vera e propria riattivazione mensile (il tessuto endometriosico possiede recettori per gli estrogeni e per il progesterone), quindi sanguinamento, al quale segue flogosi, e infine fibrosi reattiva.

Non è una malattia rara: colpisce circa il 10% delle donne. Il picco di incidenza è variabile, ma colpisce in prevalenza tra 20 e 40 anni – è una patologia tipica della donna in età fertile. Si rileva endometriosi nel 25-45% delle donne con dolori pelvici. Inoltre il 25-35% delle donne che cercano figli hanno un'endometriosi (la quale è legata a sterilità).

L'endometriosi è una malattia benigna, ma con andamento cronico e aggressivo: in questo contesto il tessuto endometriale è capace di disseminarsi in modo simile al tessuto maligno, tuttavia modificazioni istologiche verso la malignità sono rare (meno dell'1%). Vi è una possibilità frequente di recidiva anche quando i foci endometriosici sono rimossi chirurgicamente, è una patologia difficile da eradicare.

Un disordine strettamente correlato è l'*adenomiosi*, che consiste nella presenza di tessuto endometriale nella parete uterina (miometrio). L'adenomiosi rimane in continuità con l'endometrio. In alcune pazienti, l'adenomiosi presenta sfaldamento ciclico con sanguinamento: vi sono segni clinici variabili come menorragia, dismenorrea in forma di coliche, dispareunia e dolore pelvico, in particolare durante il periodo mestruale. La distribuzione dell'adenomiosi può essere focale (adenomioma) oppure diffusa.

Per quanto riguarda l'*eziologia*, vi sono varie teorie esplicative, ma nessuna teoria è unificante: nessuna spiega l'insorgenza nelle diverse sedi. La *teoria del reflusso mestruale e dell'impianto* riguarda il passaggio di tessuto endometriale dalla cavità uterina alla cavità addominale attraverso le salpingi, con successivo impianto ectopico. *Teoria della metaplasia celomatica:* può esservi trasformazione delle cellule peritoneali in tessuto endometriale, visto che i dotti mülleriani e l'ovaio hanno la stessa origine embrionale (dal mesotelio celomatico). La *teoria dei residui embrionari* invece riguarda cellule di origine mülleriana, cioè residui embrionari in sede anormale, che verrebbero attivate al momento del menarca con conseguente insorgenza di endometriosi. Una *teoria della metastatizzazione linfatica ed ematica* di cellule endometriali spiega il loro ritrovamento in sedi anche più lontane (polmoni, linfonodi). Esiste inoltre una *teoria composita*, che tende ad accorpare le varie teorie, ed una *teoria della tolleranza immunitaria:* vi è una ridotta clearance di cellule



endometriali, con concomitante diminuzione di attività di cellule T-killer, NK e monociti macrofagi, che porta alla permanenza delle cellule endometriali sul peritoneo.

A livello *anatomopatologico*, si osserva in ordine decrescente di frequenza in ovaie (conseguente ad endometriosi peritoneale), legamenti uterini, setto rettovaginale, peritoneo pelvico, cicatrici laparotomiche. I noduli endometriocici hanno un aspetto che va dal rosso-bluastro al giallo-marrone (colore e aspetto possono variare in risposta alle stimolazioni ormonali, anche in dipendenza dell'età della paziente, o dell'assunzione di contraccettivi orali: il pigmento emosiderinico dà il colore alle lesioni) sulla o appena al di sotto della superficie sierosa nella sede interessata. Quando la malattia è molto estesa, i coaguli organizzati determinano la formazione di ampie aderenze fibrose tra le tube, le ovaie e le altre strutture con obliterazione del cavo del Douglas. Le ovaie possono divenire deformate, riempite di detriti ematici di colorito marrone scuro (cisti cioccolato).

A livello *clinico*, la diversa localizzazione spiega le varie sintomatologie differenti. I segni clinici e i sintomi normalmente consistono in grave dismenorrea, dispareunia e dolore pelvico dovuto all'emorragia intrapelvica e alle aderenze periuterine. Il dolore alla defecazione indica un interessamento della parete rettale e la disuria riflette il coinvolgimento della sierosa vescicale. Sono comuni le irregolarità mestruali, e la sterilità è il primo sintomo lamentato dal 30-40% delle donne. In caso comunque di disuria, ematuria, rettorragia, tenesmo e dischezia è necessario escludere patologie a carico dei relativi organi. L'endometriosi può essere comunque anche asintomatica (riscontro casuale).

La *diagnosi* viene effettuata partendo dall'anamnesi, l'esame obiettivo ginecologico (piccole nodularità dolenti in legamenti e setti, ovaio ingrandito, a volte anche presenza di impianti cervico-vaginali), ecografia, laparoscopia, RMN. Il dosaggio del CA 125 può risultare utile nel follow-up. La DD è con le flogosi pelviche, le tumefazioni ovariche di altra natura, il varicocele pelvico, cistiti e trigoniti recidivanti, l'appendicopatia, le aderenze post-chirurgiche, disturbi osteo-muscolari, RCU o m. di Crohn.

A seguito della diagnosi si effettua la *stadiazione*, la quale attribuisce un punteggio crescente a seconda della localizzazione (superficiale o profonda, dove profonda è peggio che superficiale), e del coinvolgimento di tube e ovaie, e della presenza o meno di aderenze (più o meno spesse). La classificazione dell'endometriosi secondo l'American Fertility Society va dallo stadio I (minimo) al IV (severo).

L'endometriosi è associata a *sterilità*: circa il 30% delle pazienti con endometriosi è sterile. E' segnalata anche un'associazione tra endometriosi ed aborti. Nelle forme più avanzate (III e IV stadio) le tube e le ovaie sono interessate dal processo endometriocico e da aderenze peritubariche: vi è sterilità per difetto di captazione tubarica dell'uovo, e impossibilità di trasportare lo stesso nella cavità uterina, in relazione alla distorsione anatomica. Vi è inoltre un'associazione tra endometriosi e LUF syndrome (luteinized unruptured follicle). In questa sindrome l'uovo si sviluppa fino al raggiungimento della maturità, vi è un normale funzionamento di estrogeni, progesterone ed LH, ma nonostante ciò l'uovo non viene rilasciato e rimane nell'ovaio.

*Trattamento*: dipende dalla stadiazione della malattia (e quindi dalla gravità), dall'età della paziente, e da altri fattori. E' giustificato anche un atteggiamento di attesa, con al massimo la somministrazione di antinfiammatori e antidolorifici. Il trattamento *medico* deve bloccare la funzione ovarica e il meccanismo mestruale. Si somministrano in tal senso vari farmaci: terapia estroprogestinica, danazolo (antigonadotropina, inibisce l'ovulazione, ma ha significativi effetti androgenici che ne limitano l'utilità), analoghi del GnRH (si somministrano comunque per massimo 6 mesi, visto il rischio di osteoporosi): il blocco della funzione ovarica porta a riduzione/regressione dei sintomi. Possono essere utilizzati anche FANS. La terapia *chirurgica* è volta a distruggere le lesioni endometriociche: ripristina i normali rapporti anatomici, riduce il dolore pelvico, preserva o ristabilisce la fertilità ed evita le recidive. Si può effettuare una chirurgia conservativa (casi più lievi, progetti di gravidanza) o una chirurgia demolitiva (endometriosi più grave, età avanzata). Consiste nella rimozione chirurgica (laparoscopica o laparotomica) dei focolai endometriocici tramite coagulazione bipolare o laser o chirurgia tradizionale. Il trattamento demolitivo prevede l'annessiectomia bilaterale, con o senza isterectomia. Quest'ultima dovrebbe essere riservata alle pazienti con dolore pelvico intrattabile che non vogliono più avere gravidanze. Dopo l'asportazione di utero e ovaie, la terapia estrogenica sostitutiva può essere cominciata già nel postoperatorio. La terapia progestinica continua deve essere somministrata con quella estrogenica perché il tessuto residuo può crescere e si possono sviluppare iperplasia o neoplasie maligne se gli estrogeni sono somministrati da soli.

## CARCINOMA VULVARE

Il carcinoma della vulva ha un'incidenza in crescita: rappresenta il 5-10% di tutte le neoplasie ginecologiche. Anche l'età media di insorgenza è cambiata, oggi si presenta intorno ai 60 anni. Causa principale è l'HPV, ma anche le vulviti croniche, HSV, VIN, e precedenti K squamosi di cervice e vagina. L'85% di queste neoplasie maligne sono carcinomi a cellule squamose, e le restanti sono carcinomi basocellulari, melanomi o adenocarcinomi.

In termini di eziologia, patogenesi e presentazione clinica i carcinomi vulvari a cellule squamose possono essere divisi in due principali gruppi. Il *primo gruppo* è associato con il virus correlato a neoplasia (ad alto rischio) HPV, e frequentemente coesiste oppure è preceduto da un'alterazione precancerosa chiamata neoplasia intraepiteliale vulvare (VIN – da VIN 1 a VIN 3, l'ultimo stadio comprendente il carcinoma in situ). La VIN è caratterizzata da atipia nucleare delle cellule epiteliali, aumento dell'attività mitotica e mancanza di differenziazione superficiale. Vi è una certa analogia, in senso istopatologico, con le lesioni corrispondenti della cervice. Queste lesioni di solito si presentano nella vulva come placche biancastre o pigmentate (aspetto polimorfo) e sono difficili da diagnosticare. Le VIN compaiono con frequenza crescente nelle donne di età inferiore ai 40 anni, e con o senza carcinoma invasivo associato, spesso le VIN sono multicentriche e il 10-30% è associato con una neoplasia squamosa primitiva della vagina o della cervice: l'associazione indica un comune agente eziologico. Il 90% dei casi di VIN contiene il DNA dell'HPV, in particolare i sierotipi 16, 18 ed altri (ad alto rischio) associati a neoplasie. La regressione spontanea delle lesioni VIN è stata descritta, solitamente in donne più giovani; il rischio di progressione verso un cancro invasivo aumenta in donne anziane o immunodepresse.

Il *secondo gruppo* di carcinomi a cellule squamose è associato con l'iperplasia delle cellule squamose e con il lichen scleroatrofico (chiamato anche vulvite atrofica cronica, conduce ad atrofia e cicatrizzazione; colpisce a qualsiasi età anche se più frequente dopo la menopausa, è a patogenesi non chiara e si sviluppa in modo insidioso, lento e progressivo; non è riconosciuto come condizione precancerosa ma si associa comunque ad un rischio superiore di sviluppare un carcinoma rispetto alla popolazione sana). L'eziologia è poco chiara, ma questi carcinomi non sono associati ad HPV. In un possibile scenario, nel contesto del lichen o dell'iperplasia, si possono individuare alterazioni genetiche che portano poi ad atipia, dando luogo ad una forma inusuale di VIN definita VIN simplex o differenziata.

A livello *isto-/anatomopatologico*, i carcinomi a cellule squamose vulvari HPV-associati iniziano come VIN classiche. Possono essere esofitici o endofitici, frequentemente con ulcerazione. I carcinomi associati al lichen invece si sviluppano nel contesto di un'inflammatione vulvare, con comparsa spesso subdola.

Le *manifestazioni cliniche* sono spesso aspecifiche: senso di fastidio locale, prurito, essudazione (per l'infezione secondaria), ulcerazioni, sanguinamento. Spesso interessa il grande labbro.

Per la *stadiazione* si utilizza la classificazione TNM, con accento particolare sulla diffusione ai linfonodi (la quale influisce molto sulla prognosi). Inoltre è importante lo staging (da 0 a IVB).

Tx. Il tumore primitivo non può essere definito

T0. Non segni del tumore primitivo

Tis. Carcinoma in situ

T1. Tumore limitato alla vulva o alla vulva e perineo con dimensione max di 2 cm

T1a. Tumore limitato alla vulva (o vulva e perineo) con dim. max di 2 cm, con invasione stromale < 1 mm

T1b. Tumore limitato alla vulva (o vulva e perineo) con dim. max di 2 cm, con invasione stromale > 1 mm

T2. Tumore limitato alla vulva (o vulva e perineo) con dim. max > 2 cm

T3. Tumore di qualsiasi dimensione con invasione dell'uretra inferiore e/o della vagina e dell'ano

T4. Tumore che invade una delle segg. strutture: uretra sup., mucosa vescicale o è fisso all'osso pubico

Nx. I linfonodi regionali non possono essere definiti

N0. Non metastasi nei linfonodi regionali

N1. Metastasi nei linfonodi regionali omolaterali

N2. Metastasi ai linfonodi regionali bilaterali

Mx. La presenza di metastasi a distanza non può essere accertata

M0. Non metastasi a distanza

M1. Metastasi a distanza

La stadiazione TNM è clinica e isto-/anatomopatologica. La stadiazione invece FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) è chirurgica:

- 0. Tis N0 M0
- I. T1 N0 M0
- IA. T1a N0 M0
- IB. T1b N0 M0
- II. T2 N0 M0
- III. T1 N1 M0; T2 N1 M0; T3 N0 M0; T3 N1 M0
- IVA. T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N2 M0; T4 N(tutti) M0
- IVB. T(tutti) N(tutti) M1

In base alle stadiazioni precedenti, un'invasione stromale  $\leq 1$  mm non ha rischi di metastasi linfonodali. Le prime metastasi linfonodali sono quelle inguinali (poi pelvici, iliaci, periaortici). La diffusione ematica è più tardiva e rara. L'estensione locale è a uretra, vagina, perineo, retto, ossa della pelvi.

La *prognosi* dipende dalla diffusione linfonodale, dalle dimensioni della lesione e dallo stadio. Inoltre dall'età della paziente. Al T1 la sopravvivenza a 5 anni è superiore al 70%; al T4 del 13%. La diffusione linfonodale è molto legata alla prognosi: un N0 ha una sopravvivenza dell'80%, 1 linfonodo interessato del 63%, fino al 13% quando le metastasi linfonodali sono 4. Quindi gli indicatori prognostici principali sono la dimensione e la sede del tumore, e le metastasi linfonodali.

La *diagnosi* include l'ispezione (della vulva), la palpazione linfonodale, la biopsia va sempre eseguita (è il Gold Standard), seguite da Rx torace ed ecografia addominale. Possono essere eseguite altre indagini come la cistoscopia, la rettoscopia, la TC addominopelvica.

La *terapia* d'elezione è chirurgica, conservativa quando possibile (vista anche la crescente incidenza in pazienti giovani). L'intervento *conservativo* è eseguibile per un tumore di dimensioni  $\leq 2$  cm e con un'invasione stromale  $\leq 1$  mm (FIGO IA), e consiste nella vulvectomia parziale, seguita da un'eventuale linfoadenectomia pelvica inguinale monolaterale, oppure da un'escissione più larga, con linfoadenectomia. L'intervento *radicale* consiste nella vulvectomia radicale e linfoadenectomia bilaterale, per lesioni  $> 2$  cm. Sarà anche la posizione del tumore a dare indicazioni chirurgiche, ad esempio nel caso di lesioni mediane il rischio di metastasi linfonodali bilaterali è relativamente elevato (70-80%), in questo caso si propenderà quindi per una linfoadenectomia bilaterale. Tutte le pazienti con linfonodi positivi devono fare una radioterapia post-chirurgica adiuvante della regione inguinale e pelvica.

E' comunque importante la diagnosi e cura precoce dei precursori (VIN 3), cioè della neoplasia intraepiteliale o Ca in situ (da alcuni anni per VIN si intende solo lo stadio VIN 3). Anche la diagnosi di un VIN 3 avviene attraverso la biopsia. La terapia di queste lesioni è ablativa (laser, diatermocoagulazione), ma presenta un 45% di recidive, oppure escissionale (seguita dall'istologia), che è quella preferita, con una minore incidenza di recidive. L'esame istologico post-escissionale è fondamentale, in quanto nel 10-15% dei casi il VIN 3 ha già invaso lo stroma: si trattava di una neoplasia invasiva misconosciuta. L'escissione radicale viene effettuata con 4 mm di profondità, non garantita dalle tecniche ablativo.

## NEOPLASIA VAGINALE

Si tratta di una neoplasia rara, che colpisce 0,6 donne per 100.000 l'anno: rappresenta ~ l'1% dei tumori maligni dell'apparato genitale femminile e colpisce prevalentemente a 60-65 anni.

Solo raramente è primitivo, più spesso è metastatico, dalla vulva o dalla cervice (ma anche dall'endometrio e dall'ovaio). Il 90% sono carcinomi a cellule squamose. Il restante è rappresentato da adenocarcinomi, melanomi, e sarcomi. L'*adenocarcinoma*, che rappresenta ~ 5% delle neoplasie vaginali, nella sua variante a cellule chiare, può derivare dall'esposizione intrauterina a dietilstilbestrolo (DES). Per quanto riguarda i sarcomi, il *rabdomyosarcoma embrionale* (istologicamente analogo a rabdomyosarcomi embrionali di altri distretti corporei, es. nasofaringe), chiamato, in questo contesto, sarcoma botrioide, è riscontrato nelle neonate e bambine al di sotto dei 5 anni d'età, è costituito soprattutto da rabdomyoblasti maligni embrionali, e tende ad accrescersi in forma di masse polipoidi (a grappolo d'uva). Il *carcinoma squamocellulare*, il più frequente, interessa la vagina postero-superiore, esordisce come un'area di ispessimento epiteliale, spesso

associata ad alterazioni displastiche delle cellule epiteliali. Le lesioni dei 2/3 inferiori metastatizzano ai linfonodi inguinali, mentre le lesioni superiori tendono a coinvolgere i linfonodi iliaci regionali. Può comunque diffondere anche per contiguità ai tessuti paravaginali, alla vescica e al retto.

Analogamente alla vulva, il carcinoma della vagina può essere preceduto da una forma intraepiteliale (VAIN), ormai definita solo nel contesto della VAIN 3. Si tratta anche in questo caso di un'entità rara, con una storia naturale non nota, e con una possibilità di regressione. Vi è molta eterogeneità. La localizzazione è frequentemente postero-superiore, visibile allo striscio di Papanicolaou (risultato ASC-US), con seguente colposcopia e biopsia negativa. E' associata ad HPV, neoplasie cervicali, neoplasie vulvari. La terapia consiste nell'ablazione (rischio di recidive), chirurgia escissionale, e radioterapia, solo per le recidive.

Fra i *fattori di rischio* si annoverano quindi il DES, l'infezione da HPV (soprattutto gli istotipi 16, 18), un pregresso carcinoma di cervice o vulva.

Per la *stadiazione* si usa, in questo caso, lo staging FIGO:

0. Ca in situ/VAIN 3

I. Tumore limitato alla parete vaginale

II. Tumore che supera la parete vaginale, ma non arriva alla pelvi

III. Tumore che raggiunge la pelvi oppure che interessa i linfonodi pelvici

IV. Tumore che interessa anche altri organi

*Clinica*: spesso le pazienti sono asintomatiche, possono esservi sanguinamenti anomali e irregolari, leucorrea, dispareunia, fistole tardive a retto e vescica.

*Trattamento*: è innanzitutto necessaria una diagnosi precoce nelle pazienti esposte a DES e delle lesioni VAIN 3. Nella gran parte delle pazienti la terapia d'elezione è la radioterapia (anche se presenta aspetti negativi: stenosi, complicanze a vescica, retto, incontinenza, ecc). La chirurgia viene adoperata negli stadi inizialmente invasivi. Quindi in sostanza, in stadio 0/VAIN 3 la terapia è escissionale (o ablativa, con un rischio però maggiore di recidive); in stadio I l'isterectomia radicale, vaginectomia e linfadenectomia pelvica, eventualmente con radioterapia (sottoforma di brachiterapia o radioterapia esterna); in stadio II, III e IV la radioterapia e la chemioterapia.

*Prognosi*: 96% in stadio 0, 65-70% in stadio I, fino al 35% degli stadi III e IV.

## FLOGOSI DELL'APPARATO GENITALE

### *Cervicite*

Infezione/infezione localizzata primariamente alla cervice, può estendersi anche alla portio (esocervice) ed eventualmente all'uretra, con sintomi come aumento della secrezione, prurito, bruciore, dolore pelvico, perdite ematiche (la cervice è iperemica e sanguina facilmente quando toccata con una spatola o un bastoncino di cotone). Esclusa un'eziologia gonococcica (*N. gonorrhoeae*) si dovrà accertare la presenza di *C. trachomatis* o di *Trichomonas vaginalis*. Nell'ultimo caso è associata anche vaginite. A volte un'infezione alla cervice può risalire nella cavità uterina (endometrite) e propagarsi alle tube (salpingite subacuta) ed anche al peritoneo (pelviperonite). L'interessamento delle tube e in modo variabile del peritoneo definisce il quadro di *malattia infiammatoria pelvica*.

### *Annessite*

Consiste nella flogosi degli annessi dell'utero (tube ed ovaie). L'eziologia può essere di tipo aspecifico, dovuta a germi comuni, quali streptococco o stafilococco, oppure di tipo specifico, dovuta a sifilide, tubercolosi o gonorrea. Le forme aspecifiche si presentano dopo eventi traumatici come manovre invasive (raschiamento, isteroscopia, parto, specie se in condizioni igieniche precarie); quelle specifiche ad infezioni primarie non trattate. Possono poi verificarsi casi di diffusione dei microrganismi da focolai limitrofi (appendiciti, diverticoliti). La clinica si può presentare in diverse forme. La *salpingite acuta* è caratterizzata da dolore ai quadranti inferiori dell'addome, che può diventare progressivamente più grave con comparsa di

contrattura di difesa, dolorabilità ai movimenti del collo dell'utero, e ai rapporti sessuali. Nausea e vomito si verificano durante le gravi infezioni, mentre nelle fasi precoci i segni addominali acuti sono assenti. La peristalsi è presente, a meno che non si sia sviluppata una peritonite con ileo paralitico. Frequente la febbre, la leucocitosi e le perdite cervicali mucopurulente. La *salpingite cronica* segue ad un'infezione acuta non trattata o trattata in modo inadeguato, con formazione di lesioni cicatriziali nelle tube e possibili aderenze. Il dolore pelvico cronico, le irregolarità mestruali e l'infertilità rappresentano le sequele a lungo termine.

### *Malattia infiammatoria pelvica*

Ampio spettro di patologie infiammatorie delle alte vie genitali femminili che include qualsiasi combinazione di endometrite, salpingite, ascesso tubo-ovarico e pelvi-peritonite. L'incidenza di PID correla con la diffusione delle STD: sono *fattori di rischio* i rapporti non protetti, durante il periodo mestruale, l'inserzione di IUD, altre manovre invasive e l'alto numero di partner. La contraccezione orale riduce il rischio per le modifiche apportate al muco cervicale, che risulta di ostacolo alla risalita di batteri. La PID è una delle cause principali di morbilità ginecologica (infertilità, gravidanza ectopica, dolore pelvico cronico). Si verifica comunemente nelle donne < 35 anni.

Gli agenti eziologici principali della PID sono *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. La prima è la causa più frequente di PID, e può causare anche una sepsi, poliartrite, endocardite, uretrite. *C. trachomatis* causa un ampio spettro di infezioni che vanno dall'infezione della ghiandola di Bartolini alle infezioni orofaringee, passando per le uretriti e le cerviciti, e nel neonato, come infezione acquisita durante il passaggio dal canale del parto infetto, congiuntivite e polmonite. Chlamydia è più insidiosa in quanto le manifestazioni cliniche iniziali sono meno evidenti che in Neisseria, e alla lunga porta a danni peggiori rispetto al gonococco, rimanendo nella mucosa tubarica anche per molti mesi prima che compaiano le manifestazioni cliniche della malattia acuta. Vi sono quindi andamenti acuti, e andamenti subacuti/cronici.

Le manifestazioni cliniche della PID sono il dolore, febbre (nel 40% dei casi), secrezioni vaginali giallastre. Vi possono essere inoltre sintomi urinari (pollachiuria, disuria). Nei casi gravi con interessamento peritoneale nausea e vomito.

Per la *diagnosi* sono importanti i criteri clinici: dolorabilità quadranti addominali inferiori, dolorabilità annessiale unilaterale/bilaterale, dolorabilità al movimento della cervice; criteri minori: T > 38,3°C, perdite cervicali/vaginali anomale, VES elevata, PCR elevata e la documentazione laboratoristica dell'infezione cervicale dovuta a *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. VES e PCR sono criteri minori poiché sono elevati in molti disturbi e non sono quindi specifiche per la PID. In tutte le pazienti deve essere eseguito l'esame colturale cervicale o la ricerca degli antigeni con sonde di DNA per *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Può essere anche eseguita un'ecografia pelvica. La laparoscopia serve a prelevare materiale dalle tube (senza che la paziente sia stata sottoposta a trattamento antibiotico).

La DD è con: gravidanza ectopica, appendicite acuta, endometriosi, rottura dell'ovaio e neoplasie ovariche.

*Complicanze* della PID sono l'ascesso tubo-ovarico (può accompagnare un'infezione acuta o cronica delle salpingi, la rottura dell'ascesso rappresenta un'emergenza chirurgica e si manifesta con i segni della peritonite generalizzata e shock settico e può portare ad infertilità) e la sindrome di Fitz-Hugh-Curtis (complicanza rara della PID, è caratterizzata dalla salpingite acuta associata ad un dolore addominale al quadrante superiore destro, che indica periepatite, cioè infiammazione della capsula epatica). Altre complicanze sono l'infertilità, l'aumento del rischio di gravidanza ectopica e il dolore pelvico cronico.

Il *trattamento* ha come obiettivo la risoluzione dell'infezione e la prevenzione dell'infertilità e della gravidanza ectopica. Quindi antibiotici appena si conoscono i risultati degli esami colturali (solitamente ceftriaxone per Neisseria, più doxiciclina, azitromicina per Chlamydia). Devono essere trattati anche i partner. Il drenaggio percutaneo o transvaginale dell'ascesso tubo-ovarico può essere eseguito sotto guida ecografica.

### *Vaginosi batterica*

Sovvertimento dell'ecosistema vaginale con riduzione della flora latto-bacillare (i lactobacilli sono deputati a mantenere il pH vaginale leggermente acido (4,5) e quindi protetto da batteri dannosi), ed incremento della flora patogena con prevalenza di Gardnerella vaginalis, anaerobi e altri microrganismi produttori di amine quali la putrescina e la cadaverina. La clinica è caratterizzata da: leucorrea bianco-grigiastro; pH > 4,5; "fishy

odor” dopo aggiunta di KOH alle secrezioni (Whiff test); e “clue cells” (più del 20% di cellule di sfaldamento sono coperte da batteri). Fra le complicanze vi sono il rischio di aborto nel I trimestre, la IUGR, l’endometrite, e la PROM (i batteri rilasciano fosfolipasi A2, con liberazione di acido arachidonico e seguente cascata prostaglandinica). La terapia è con metronidazolo o clindamicina.

### *Trichomonas vaginalis*

Protozoo flagellato, parassita non invasivo, si trova a livello vaginale nella donna e a livello uretrale nell’uomo (la trasmissione è sessuale, quella non venerea è rara). Prolifera bene sull’epitelio vaginale maturo, siccome si nutre di glucosio derivante dal glicogeno cellulare. L’infezione è molto frequente nelle donne nella fascia d’età 20-40, e il maschio funge spesso da vettore (le partner di maschi positivi presentano i sintomi nell’85% dei casi). La clinica è caratterizzata da leucorrea maleodorante (giallo-verdastra o grigia), prurito e frequente coinfezione da Chlamydia o gonococco – è quindi necessario indagare più a fondo in caso di dolore pelvico. La diagnosi è microbiologica. Alla colposcopia la cervice appare eritematosa. La terapia si avvale del metronidazolo.

### *Candidosi genitale*

Infezione da lieviti del genere Candida, a trasmissione venerea, ma nella donna può anche essere dovuta ad alterazioni dell’ecosistema vaginale. Normalmente i miceti sono saprofiti in vagina, tubo digerente e cavo orale, ma in particolari situazioni (terapie antibiotiche, immunosoppressione) possono assumere carattere patogeno. Clinica: intenso prurito, leucorrea “a ricotta”, eritema vulvo-vaginale, dispareunia, uretrite (da grattamento). A volte i sintomi sono simili alla vaginosi batterica. A volte i partner delle donne affette possono presentare balanopostite. La diagnosi si avvale della clinica, della ricerca microscopica e della coltura su terreno Saboraud. La terapia è con antimicotici come il fluconazolo e clotrimazolo. Importante è la prevenzione tramite il cambio frequente della biancheria, i lavaggi frequenti con saponi acidi, l’assunzione abbondante di yogurt e fibre (la stipsi è un fattore di rischio).

### *Herpes genitale*

Gli agenti eziologici sono HHV-1 e HHV-2, il primo isolabile in orofaringe, lesioni cutanee di capo e tronco, il secondo nei genitali e nelle lesioni cutanee degli arti inferiori. Il virus penetra nella cute attraverso una soluzione di continuo, prolifera nei cheratinociti per poi risalire lungo gli assoni sensitivi e latenzare nei gangli corrispondenti alla zona infettata. 1-2 giorni dopo la prima infezione si manifesta la clinica, con prodromi locali di tipo parestesico, ed eruzione di vescicole a grappolo di pochi mm, a volte con sovrainfezione e linfadenopatia satellite. La diagnosi è clinica, ci si può avvalere dell’esame citodiagnostico di Tzanck che mostra cellule giganti polinucleate e della ricerca del DNA con PCR. La terapia non guarisce l’infezione ma riduce il numero e l’entità delle recidive; si avvale dell’aciclovir.

### *Sifilide*

Malattia infettiva venerea cronica causata da *T. pallidum* (spirocheta). Dopo un periodo di 3 settimane dal contagio compare la lesione primaria, un’ulcera mucosa nella zona di penetrazione del m.o. più adenopatia regionale. Segue batteriemia, e in 1/3 dei pazienti non trattati, una fase finale col coinvolgimento di diversi organi e apparati (SNC, aorta, fegato, cute, ossa). La malattia si può dividere in 4 stadi. 1) *Sifilide primaria*: presenza di una papula dura e non dolorosa sui genitali esterni, cute anale, labbra. Va incontro ad ulcerazione: il prelievo di materiale, con seguente esame in campo oscuro rileva il treponema. La lesione guarisce in 4-6 settimane, ma la linfadenopatia può permanere per mesi. 2) *Sifilide secondaria*: stadio batteriomico, dopo 4-6 settimane dalla lesione primaria, è caratterizzato da lesioni cutanee multiple maculo-papulomatose infettanti più linfadenopatia non dolorosa. In circa 1/3 dei pazienti la risposta immunitaria risolve l’infezione, altrimenti si entra nello stadio di latenza. 3) *Sifilide latente*: non presenta sintomatologia clinica, ed è suddivisa in fase latente precoce (fino al II anno dall’infezione primaria – il paziente può ancora essere occasionalmente infettante), e fase latente tardiva (a partire dal II anno dopo l’infezione primaria – in questa fase vi è immunità alle recidive). 4) *Sifilide terziaria*: caratterizzata da lesioni all’apparato CV, nervoso, e da lesioni granulomatose (gomme) a livello di cute, ossa, articolazioni e fegato. Questi granulomi sono costituiti da una zona centrale con materiale necrotico, e attorno macrofagi, fibroblasti, plasmacellule. All’interno delle gomme i treponemi sono scarsi, questo anche per la sua bassa antigenicità dovuta alla capacità di nascondersi alle cellule immunitarie dell’ospite (presentano poche particelle proteiche sulla membrana esterna, le TROMP – Treponema Rare Outer Membrane Proteins). La

sifilide si può trasmettere al feto, a partire dal IV mese. La *diagnosi* di sifilide si effettua con 1) la ricerca dei treponemi in campo oscuro mediante IF sul materiale patologico (*T. pallidum* non è coltivabile in vitro!); 2) indagine sierologica. Si eseguono “test di screening” non-treponemici (così chiamati perché gli Ag non vengono ottenuti direttamente dal m.o.) come RPR e VDRL, e “test di conferma” (allestiti con *T. pallidum*): FTA-ABS e TPHA. I test non treponemici hanno il vantaggio di essere a basso costo, e lo svantaggio di avere bassa specificità (false reazioni biologiche); i test treponemici hanno il vantaggio di essere altamente sensibili e specifici (FTA-ABS è più sensibile di TPHA nella lue Ia), ma lo svantaggio di dare reazione crociata con la malattia di Lyme. Altri test possibili sono l'ELISA, confermato poi con WB (ricerca di IgG, IgM). La *terapia* è con penicillina.

### *Papillomavirus*

Vi sono oltre 100 tipi di papillomavirus (Papovaviridae), ed è possibile classificarli in base al tessuto per cui sono specifici. La maggior parte causa verruche cutanee, alcuni però causano tumori come il condiloma genitale, o il carcinoma dell'utero, del cavo orale, dell'ano, esofago e laringe. A livello epidemiologico, oltre il 70% delle donne contrae HPV nel corso della vita, ma la maggior parte di queste infezioni è risolta da parte del sistema immunitario. Solo nel caso di persistenza nel tempo di infezioni da HPV ad alto rischio oncogenico è possibile, dopo vari anni, lo sviluppo di un tumore maligno del collo dell'utero.

HPV è costituito da un capsido contenente DNA a doppio filamento, che codifica per certe proteine carcinogenetiche, come E7 (si lega alla proteina del Rb impedendo il blocco del ciclo cellulare) ed E6 (che si lega a p53 interferendo con il meccanismo di riparazione del DNA e l'insorgenza dell'apoptosi). In virtù di queste attività HPV promuove un'intensa replicazione cellulare che esita in papillomi, condilomi acuminati, verruche e carcinomi. Non tutti i virus HPV hanno la stessa carcinogenicità: gli stessi virus HPV si suddividono in due grosse categorie (grossolanamente), 1) quelli *cutaneotropi*, responsabili delle lesioni produttive non carcinomatose come le verruche plantari; e 2) i virus HPV con *tropismo per le mucose anogenitali ed aerodigestive* – mucosotropi – ulteriormente suddivisibili in tipi ad alto rischio e a rischio medio-basso in base alla correlazione con le forme maligne. Questi ultimi (tipi 6, 11) sono responsabili dei papillomi delle vie aeree superiori, dei condilomi esofitici benigni dei genitali esterni, e delle lesioni cervicali displastiche di basso grado. Quelli ad alto rischio invece (ceppi 16, 18) sono altamente correlati con le lesioni cervicali displastiche di grado elevato e con il K della cervice uterina.

Il virus ha bisogno di cellule in replicazione per replicarsi, le sue cellule bersaglio sono infatti la cute e le mucose, tessuti che rigenerano in continuazione. A seconda del luogo dell'infezione, HPV dà luogo a verruche (cute) o papillomi (mucose). I condilomi, escrescenze di tipo verrucoso, colpiscono le zone genitali – glande, prepuzio, corpo del pene, scroto, perineo, vulva, vagina, cervice uterina.

HPV si contrae tramite contatto diretto sessuale o in luoghi poco puliti. Non è presente nel sangue e nello sperma. Il rischio di infezione aumenta con l'aumentare del numero di partner sessuali, ed è massimo nei giovani adulti. È importante notare come neanche il profilattico protegga completamente (es. perineo, vulva). L'infezione (incubazione da 6 settimane a 8 mesi) è asintomatica nella maggior parte dei casi, in taluni casi si manifesta come condilomi acuminati in sede genitale. Le lesioni del collo uterino sono riconosciute tramite Pap-test, colposcopia e tecniche di patologia molecolare.

La terapia di HPV è spesso problematica, tuttavia fortunatamente può regredire spontaneamente. Nel 20% dei casi regredisce spontaneamente, per il 60% in seguito a terapia, il restante 20% sono casi refrattari. Nelle pazienti HIV positive vi è un rischio più elevato di coinfezione da HPV: si tratta di persistenza o riattivazione di infezioni da HPV preesistenti, in un quadro generale di compromissione della risposta immunitaria. Per quanto riguarda il collo uterino (v. Ca della cervice) non vi sono terapie non invasive: si agisce con conizzazione o laserterapia. Per la vulva, il pene e il perineo tramite laser, elettrocoagulazione, crioterapia, podofillina (sostanza citotossica che inibisce la mitosi). Un farmaco antivirale a largo spettro, il cidofovir, è più forte dell'aciclovir, può essere utilizzato. Nonostante lesioni genitali da HPV possano trasferirsi al neonato con risultante papillomatosi ricorrente giovanile e condilomatosi genitale nel neonato, il taglio cesareo non è indicato, a meno di lesioni molto estese, che ostruiscano il canale. È disponibile il vaccino (Cervarix, Gardasil) contenente due proteine del capsido di HPV 16 e HPV 18.

## PROCESSO TUMORALE DELLA CERVICE UTERINA

50 anni fa il carcinoma della cervice uterina era la principale causa di morte per tumore nella donna USA. Il tasso si è tuttavia ridotto di 2/3 grazie alla prevenzione, diagnosi e terapia precoci. In contrasto con questi dati, è invece aumentata la frequenza di identificazione di tumori precoci e condizioni precancerose ("early cancer"). Questo è senz'altro il risultato dell'efficacia del test di Papanicolaou nell'evidenziare le lesioni precancerose cervicali e dello studio per colposcopia e biopsia. Lo screening tramite striscio di Papanicolaou ha aumentato l'identificazione di tumori potenzialmente curabili e l'identificazione ed eradicazione di lesioni preinvasive, alcune delle quali sarebbero progredite a cancro se non fossero state scoperte.

Il più importante agente oncogeno nella tumorigenesi cervicale è considerato *HPV*. È stato isolato anche da carcinomi squamocellulari vulvari e vaginali, e anche dal condiloma acuminato della vulva. È inoltre implicato come agente oncogeno anche in una varietà di tumori squamosi e lesioni proliferative di cute e mucose. I fattori di rischio per la neoplasia cervicale sono: precoce età del I rapporto sessuale, molteplici partners sessuali, partner maschile con molti partner sessuali precedenti, persistente identificazione di un sierotipo ad alto rischio di HPV (particolarmente ad alta concentrazione/alta carica virale), esposizione a contraccettivi orali e nicotina, infezioni genitali (*Chlamydia*).

*Neoplasia intraepiteliale cervicale*: il Pap-test è così efficace perché la maggior parte dei cancri sono preceduti da lesioni precancerose. Questo tipo di lesioni può durare anche 20 aa e sfaldare cellule anormali rilevabili all'esame citologico. Bisogna comunque tener conto che rappresentano un continuum di modificazioni morfologiche con confini indistinti, e non progrediscono invariabilmente fino al cancro. Possono inoltre regredire spontaneamente, ma con un rischio costante di persistenza o progressione in tumore. Per classificarle, esistono varie classificazioni, la più vecchia è il sistema displasia/carcinoma in situ, che va dalla displasia lieve al Ca in situ grave. Un'altra classificazione è la *CIN* (neoplasia intraepiteliale cervicale), da *CIN I* a *CIN III*. Queste non sono diagnosticate con il test di Papanicolaou, il quale è un esame soltanto citologico. Il *Pap-test* ha tutte le proprietà di un buon test di screening (basso costo, non invasivo, facilmente ripetibile, ecc). È eseguito con la spatola di Ayre, la quale ha forma biconcava che riproduce in negativo la forma dell'esocervice: il medico, strisciandola sul collo uterino e ruotandola di 360°, effettua un prelievo della superficie dell'esocollo e della parte iniziale dell'endocollo. Il referto non è numerico, ma è composto da una sintetica descrizione dello stato delle cellule. La classificazione più utilizzata è il sistema Bethesda 2001:

Negativo – non evidenza di lesione intraepiteliale o neoplastica  
LSIL – lesione squamosa intraepiteliale di basso grado (HPV/displasia lieve; *CIN I*)  
HSIL – lesione squamosa intraepiteliale di alto grado (displasia moderata/grave; Ca in situ; *CIN II*, *CIN III*)  
AIS – cellule ghiandolari sospette per adenoCa in situ  
Carcinoma – cellule di carcinoma squamoso  
ASC-US – cellule squamose atipiche, non ulteriormente classificabili  
ASC-H – cellule squamose atipiche, non si esclude HSIL  
AGC – cellule ghiandolari atipiche (specificando l'origine, es. endocervice)  
Adenocarcinoma – adenocarcinoma (endocervicale, endometriale, ecc)  
CTM – cellule tumorali maligne non altrimenti classificabili

Per quanto riguarda l'istologia (il Pap-test è citologico), all'estremo più basso delle lesioni *CIN* ci sono le lesioni che sono istologicamente indistinguibili dai condilomi acuminati e che possono essere di aspetto esofitico o piatto. Queste lesioni presentano ingrandimento ed ipercromasia nucleare delle cellule epiteliali superficiali (dimostrazione della replicazione virale). Può essere anche presente atipia coilocitica, ovvero aloni citoplasmatici, e le cellule degli strati profondi presentano poche alterazioni. Tali modificazioni risultano nel range *CIN I*. Lesioni di tipo acuminato (sempre *CIN*) spesso contengono HPV a basso rischio, lesioni di tipo piatto HPV ad alto rischio: tuttavia non tutte hanno un alto tasso di progressione in senso tumorale (forse la sequenza di eventi tumorali è interrotta dal sistema immunitario dell'ospite). Il range *CIN II* di lesioni è caratterizzato da cellule atipiche negli strati più profondi dell'epitelio squamoso pur tuttavia con persistente (ma anormale) differenziazione verso gli strati cellulari spinoso e cheratinizzato. Le cellule atipiche mostrano cambiamenti nel rapporto nucleo/citoplasma, variano di dimensione nucleare, perdono polarità, aumentano le figure mitotiche con presenza di mitosi atipiche ed ipercromasia, assumono insomma caratteristiche tipiche delle cellule neoplastiche. A questo stadio appaiono le riflessioni sul ciclo cellulare degli effetti oncogeni di E6/E7. Man mano che la lesione evolve, vi è progressiva perdita di differenziazione accompagnata da maggiore atipia in un numero crescente di strati dell'epitelio, fino a quando esso è completamente sostituito da cellule atipiche (*CIN III*). In tal caso allo striscio di Papanicolaou si avrà: riduzione del citoplasma, aumento del rapporto nucleo/citoplasma. È importante notare che non tutte le



lesioni iniziano come condilomi o come CIN I e possono entrare in un qualunque punto di partenza nella sequenza, a seconda degli istotipi di HPV associati e altri fattori legati all'ospite.

*Carcinoma a cellule squamose*: si presenta a qualunque età a partire dal II decennio di vita fino alla vecchiaia. Il picco di corrispondenza è dai 40 ai 45 aa per il cancro invasivo, e a ~ 30 per lesioni precancerose di alto grado. Colpisce pazienti sempre più giovani, sia per l'efficace screening, sia per l'inizio precoce dell'attività sessuale. Il Ca invasivo cervicale si manifesta in 3 caratteristici quadri: fungoide (o esofitico), ulcerato, infiltrante. Il cancro cervicale avanzato si estende fino ad interessare ogni struttura continua: peritoneo, vescica urinaria, ureteri, retto, vagina. Linfonodi locali e a distanza sono coinvolti. Metastasi a distanza colpiscono fegato, polmoni, midollo osseo. All'istologia il 95% dei Ca a cellule squamose sono costituiti da cellule di dimensioni grandi, sia cheratinizzate (ben differenziate) che con caratteristiche non cheratinizzanti (moderatamente differenziate). Un piccolo sottogruppo (< del 5%) è rappresentato da cellule squamose scarsamente differenziate o più raramente da Ca indifferenziati a *piccole cellule*. Questi ultimi assomigliano ai Ca a piccole cellule del polmone e presentano prognosi sfavorevole per la precoce diffusione ematica e linfatica. Sono inoltre associati al sierotipo 18 di HPV. A questi differenti gradi di differenziazione istologica corrisponde il *grading* in G1 (ben differenziato – 5%), G2 (moderatamente differenziato – 85%), G3 (indifferenziato – 10%).

*Adenocarcinomi*: 10-25% dei carcinomi della cervice. Originano dalle ghiandole endocervicali e sono spesso preceduti da neoplasia intraepiteliale ghiandolare (precancerosa) detta adenocarcinoma in situ, frequente ~ 1/5 dell'analogo squamoso. Una volta evoluti si comportano come quelli squamosi, ad eccezione dell'associazione con HPV sierotipo 18. Anche per l'adenocarcinoma si può eseguire un *grading* G1, G2, G3.

*Carcinomi adenosquamosi*: caratteristiche miste ghiandolari e squamose, e si ritiene che originino dalle cellule multipotenti dello strato basale dell'epitelio endocervicale. Hanno prognosi più sfavorevole degli altri a parità di stadio.

*Stadiazione* (FIGO: clinica – preoperatoria):

0. Carcinoma in situ (CIN III)

I. Carcinoma invasivo confinato alla cervice

Ia1. invasione minima dello stroma (< 3 mm)

Ia2. invasione stromale < 5 mm (microinvasivo)

Ib. Ca invasivo limitato alla cervice, con maggiore invasione

II. oltre la cervice, che non interessa la parete pelvica, oppure che interessa i 2/3 superiori della vagina

III. esteso oltre la parete pelvica, oppure esteso all'1/3 inferiore della vagina

IV. oltre la pelvi, oppure con infiltrazione di vescica/retto. Metastasi.

Informazioni utili, ma non decisive ai fini della stadiazione danno la RMN, TC, PET, ed ecografia 3D. Inoltre nei casi in cui alla valutazione clinica pre-operatoria vi siano dubbi sull'interessamento della plica vescico-uterina o dello spazio retto-vaginale si possono eseguire cistoscopia e retto-sigmoidoscopia. La stadiazione definitiva è chirurgica ed anatomo-patologica.

*Evoluzione clinica e trattamento*: le diverse componenti di prevenzione e controllo sono: 1) screening citologico e trattamento delle alterazioni del Pap-test (event. con test per HPV), 2) diagnosi istologica e rimozione delle lesioni pre-cancerose, 3) rimozione chirurgica dei tumori invasivi (più radio/chemioterapia adiuvanti), 4) uso di vaccini (per prevenire l'infezione da HIV, ma anche per trattare la malattia già esistente). Per quanto riguarda la *sintomatologia*, il cancro della cervice evolve lentamente nell'arco di anni: durante questo arco di tempo l'unico segno di patologia può essere lo sfaldamento anomalo di cellule patologiche della cervice, pertanto va eseguito un periodico striscio di Papanicolaou in tutte le donne dopo l'inizio dell'attività sessuale. Altri sintomi/segni possono essere il sanguinamento anomalo, dolore gravativo al fianco dovuto all'interessamento dell'uretere, dolore e gonfiore agli arti inferiori dovuto all'interessamento dei linfonodi pelvici, e sintomi urinari come ematuria e disuria dovuti all'interessamento della vescica.

Una volta individuata un'*anomalia al Pap-test*, la terapia è determinata a seconda che essa sia di chiara interpretazione citologica o di incerto significato (cellule atipiche). Nel primo caso si agisce con la colposcopia, nel II caso con la ricerca di HPV per l'identificazione di pazienti per il follow-up annuale (pazienti HPV-negativi hanno un rischio di CIN di grado elevato < 1%). La specificità del test di ricerca HPV nella popolazione generale è basso, quindi lo si utilizza in associazione con il Pap-test. Le lesioni di tipo CIN

sono caratterizzate alla colposcopia da chiazze biancastre sulla cervice dopo applicazione di acido acetico, oppure color bianco-giallo dopo applicazione di soluzione iodica (mentre il tessuto sano assume una colorazione scura – test di Schiller), inoltre quadri con mosaico vascolare ben distinguibile o punteggiato. Quadri vascolari abnormi sono associati al cancro della cervice. Le anomalie devono poi essere confermate all'esame istologico, con applicazione di criteri morfologici ed identificazione immunoistochimica della maggiore espressione di marcatori biologici della cellula ospite (come p16INK4, ciclina E, Ki-67): esse distinguono le cellule di lesioni precancerose da modificazioni epiteliali non neoplastiche.

Una volta confermata la presenza di CIN, le modalità di trattamento dipendono dallo stadio della neoplasia. CIN I: Pap-test per follow-up; crioterapia; laser; procedure di escissione chirurgica con ansa diatermica. CIN II e CIN III: conizzazione, ovvero asportazione di una piccola parte del collo dell'utero, in genere a forma di cono, comprendente il canale cervicale per una parte variabile della sua altezza (con bisturi, ansa diatermica, laser CO<sub>2</sub>). Raramente (1/500), una paziente trattata per CIN III può sviluppare un cancro invasivo. Il rischio cala se vengono eseguiti regolarmente Pap-test di follow-up. Per i tumori invasivi vengono utilizzate l'isterectomia, la dissezione linfonodale e la terapia radiante. La conizzazione (più o senza linfoadenectomia a seconda dell'interessamento degli spazi linfo-vascolari) può essere utilizzata in una paziente in stadio Ia1 o Ia2 desiderosa di prole, ma comunque, con un margine di conizzazione positivo all'istologia, si agisce con l'isterectomia. In stadio II chemioterapia neoadiuvante, seguita da isterectomia, annessiectomia e linfoadenectomia, e negli stadi III e IV radio-chemioterapia esclusiva. Il K della cervice è radiosensibile: la radioterapia viene utilizzata per lo più nelle pazienti ad alto rischio chirurgico, sopra i 75 aa, e negli stadi IIb-IV.

La *prognosi* e il tasso di sopravvivenza dipenda dallo stadio e dal tipo cellulare, ad esempio i tumori a piccole cellule neuroendocrine hanno una prognosi sfavorevole. Fattori prognostici sono la positività dei linfonodi, il grado di differenziazione e il volume tumorale (soprattutto in rapporto al volume della cervice). Vie di diffusione sono quelle nominate prima a proposito del Ca a cellule squamose (per contiguità – vagina, parametrio, utero, retto; per via linfatica – iliaci, otturatori, ipogastrici, più raramente anche inguinali; per via ematica – relativamente rara, a livello di polmone, fegato, ossa e intestinale, specie nelle fasi terminali della malattia). In particolare la diffusione per contiguità è importante a livello della stadiazione (livello II corrisponde all'espansione del tumore al di fuori della cervice). In stadio Ia la sopravvivenza è al 95%, Ib all'80%, e scende fino al IV (7-9%).

Per quanto riguarda il *vaccino* contro il virus HPV ne sono disponibili due sul mercato: Gardasil e Cervarix. Entrambi sono contro HPV 16 e HPV 18. Gardasil anche contro HPV 6 e HPV 11 (che rappresentano ~ 90% delle verruche genitali). Questi vaccini proteggono anche contro cancri anali, vulvari, vaginali, penieni e orali indotti da HPV. Non coprono però tutti i sierotipi di HPV, quindi è comunque consigliato un controllo periodico con Pap-test.

## CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

È il più comune cancro invasivo del tratto genitale femminile. In passato meno comune rispetto ai tumori della cervice, l'individuazione precoce delle CIN ha però invertito il rapporto. Colpisce prevalentemente donne in postmenopausa, causando sanguinamento atipico (postmenopausale: ci sono tuttavia donne che sottovalutano il sanguinamento dopo la menopausa, che va invece comunque indagato quando dalla menopausa son trascorsi diversi mesi). Questo permette individuazione e terapia precoci. La sintomatologia può comunque essere simile a quella di polipi ed iperplasia endometriale. Può dare alterazioni al Pap-test, anche se non è indicato per diagnosticare o individuare le neoplasie maligne dell'utero. Oltre al sanguinamento vaginale anomalo determina anche leucorrea (dovuta alla colliquazione dei tessuti neoplastici), più a volte dolore, che compare però tardivamente e riflette la diffusione della patologia. Il carcinoma dell'endometrio è raro nelle donne di età inferiore ai 40 anni. Il picco d'incidenza è fra 55-65 anni. Un'alta frequenza di questa forma di neoplasia si manifesta (fattori di rischio): 1) nell'obesità, 2) nel diabete (tolleranza al glucosio anormale è osservata in più del 60%), 3) nell'ipertensione e 4) nella sterilità (donne che sviluppano un cancro dell'endometrio tendono ad essere nubili e nullipare e ad avere una storia di irregolarità mestruali funzionali compatibile con cicli anovulatori (PCOS)). Altro fattore importante è l'iperestrogenismo (vedi sotto).

In termini di potenziale *patogenesi*, possono essere identificati due principali gruppi di neoplasia endometriale. Il primo si sviluppa su un contesto di prolungata stimolazione estrogenica e di *iperplasia endometriale*, tesi supportata dai seguenti fattori: 1) sia l'iperplasia sia i tumori sono legati anche all'obesità e ai cicli anovulatori. Nelle donne in menopausa vi è un'augmentata sintesi di estrogeni da parte del tessuto adiposo a partire da precursori androgeni surrenalici e ovarici, condizione che può parzialmente spiegare perché vi sia un aumentato rischio di neoplasia endometriale con l'età e con l'obesità. 2) donne con tumori ovarici secernenti estrogeni (tumori a cellule della granulosa-teca) presentano un più alto rischio di neoplasia endometriale. 3) la terapia estrogenica sostitutiva è associata ad un aumentato rischio di insorgenza. 4) somministrazione prolungata di DES determina la formazione di polipi endometriali, iperplasia e carcinoma. 5) c'è inattivazione comune di un gene (PTEN) nell'iperplasia endometriale e nel tumore, così come instabilità dei microsatelliti. I carcinomi endometriali che sono associati ad iperplasia e ai fattori elencati tendono ad essere ben differenziati, mimando le normali ghiandole endometriali nell'aspetto istologico (*endometrioide*).

Un Il sottogruppo di pazienti con carcinoma endometriale però meno comunemente mostra segni di iperestrogenismo o di preesistente iperplasia e si ammala ad un'età media più avanzata. In questi pazienti i tumori sono in genere più scarsamente differenziati, comprendono i tumori che rassomigliano ai sottotipi dei carcinomi ovarici (*carcinomi sierosi*). Questi tumori hanno una prognosi peggiore rispetto ai tumori estrogeno-correlati. Iniziano come neoplasie dell'epitelio di superficie e poi si estendono in strutture ghiandolari adiacenti e in seguito invadono lo stroma endometriale. La loro prognosi (peggiore) è una conseguenza della loro tendenza ad esfoliare, diffondersi attraverso le tube e a impiantarsi sulla superficie peritoneale analogamente a quanto succede negli stessi istotipi in sede ovarica.

Macroscopicamente il Ca endometriale si presenta sia come un 1) tumore polipoide circoscritto sia come un 2) tumore diffuso che interessa l'intera superficie endometriale. All'esame istologico la maggior parte sono adenocarcinomi (85%) con quadri ghiandolari più o meno differenziati che rassomigliano al normale epitelio endometriale. Inoltre, fino al 20% dei Ca endometrioidi contiene focolai di differenziazione squamosa. Ai tumori endometrioidi è applicato un sistema di differenziazione a 3 livelli:

G1. Adenocarcinoma ben differenziato. Quadri ghiandolari facilmente riconoscibili

G2. Adenocarcinoma differenziato con aree parzialmente solide (meno del 50%). Mostra ghiandole ben formate frammiste ad aree di cellule maligne.

G3. Carinoma prevalentemente solido o completamente indifferenziato, caratterizzato da aree solide di cellule con presenza di strutture ghiandolari a malapena riconoscibili e un maggior grado di atipia cellulare e di attività mitotica.

Carcinomi sierosi e a cellule chiare sono automaticamente classificati come grado 3. Il 20% delle neoplasie endometriali assomiglia ai carcinomi sierosi dell'ovaio e avendo prognosi scarsa, non è necessario attribuirvi un grado. Sono i *carcinomi sierosi papillari* e i *carcinomi a cellule chiare*. Quelli sierosi sono altamente aggressivi, e l'80% dei quali presenta mutazione della p53 con accumulo della proteina p53.

Inizialmente si diffonde per invasione diretta al miometrio, poi alle strutture periuterine per contiguità. Può verificarsi disseminazione ai linfonodi regionali (paraortici, otturatorici, ipogastrici, iliaci comuni, inguinali), e negli ultimi stadi può dare metastasi al polmone, fegato, ossa e altri organi. Il primo organo interessato è solitamente l'ovaio. In certi istotipi (carcinoma papillare sieroso) è facile la diffusione per via tubarica e linfatica, infatti un coinvolgimento superficiale dell'endometrio può essere associato ad interessamento peritoneale esteso oltre che per invasione diretta.

*Diagnosi:* tradizionalmente era il curettage. Oggi si utilizzano l'ecografia pelvica TV – transvaginale (rileva l'ispessimento dell'utero e la scarsa definizione tra endometrio e miometrio, utile anche nella valutazione pre-operatoria), l'isteroscopia (permette il sospetto della patologia) e la biopsia (diagnosi di certezza). L'evoluzione dell'ecografia è l'isterosonografia, che consiste nell'immettere liquido in cavità uterina, dilatarlo, e rilevare in questo modo se l'ispessimento è focale (polipo) o diffuso.

La *stadiazione* è determinata a seconda della classificazione FIGO in base al reperto macroscopico intraoperatorio e soprattutto in base alla classificazione istologica fatta sul pezzo operatorio. La prognosi è legata alla stadiazione (anche al grado e al tipo istologico):

I. Confinato al corpo dell'utero

Ia. Solo endometrio

Ib. < 1/2 miometrio

- Ic. > 1/2 miometrio
- II. Interessa il corpo e cervice
- III. Tessuti periuterini non oltre la pelvi
- IV. Oltre la pelvi oppure ha coinvolto vescica o retto (IVb: metastasi a distanza)

La *prognosi* delle neoplasie limitate al corpo uterino a 5 anni è del 72-98% in funzione dell'istotipo (75% per il grado 3/ stadio I); lo stadio II ha un 30-75%. Negli stadi seguenti e negli istotipi severi la prognosi è nettamente peggiore: meno del 35% delle pazienti con Ca sieroso papillare / a cellule chiare è in vita a 5 anni dalla diagnosi. La percentuale però sale se la citologia peritoneale e l'esame istologico degli annessi sono negativi (80-85% allo stadio I a 5 anni).

*Terapia:* la terapia di scelta è quella chirurgica e dipende dallo stadio. Il K dell'endometrio non ha un'elevata radiocurabilità. Allo stadio I si esegue washing peritoneale e isterectomia con annessiectomia bilaterale più linfoadenectomia pelvica e/o lomboaortica nel caso di metastasi linfonodali o di tumore G3. Allo stadio II e III: washing peritoneale, isterectomia con annessiectomia bilaterale, linfoadenectomia. La radioterapia esclusiva spetta alle pazienti che rifiutano l'intervento o che sono inoperabili. Analogamente al melanoma e al K della mammella, si può sfruttare la tecnica del linfonodo sentinella, che si basa sul concetto che il primo linfonodo drenante è lo specchio della diffusione metastatica. Iniettando tecnezio 99m a livello dell'endometrio (per via isteroscopica) e a livello della portio, si attende la diffusione del tracciante nella rete linfatica e tramite scintigrafia si individua il linfonodo sentinella. Si individua poi nuovamente il linfonodo durante l'intervento utilizzando una sonda che è capace di svelare le tracce radioattive (Gamma Probe). Segue la linfoadenectomia completa, e l'esame istologico del linfonodo sentinella. Nel caso di istotipi aggressivi, oltre al washing, l'isterectomia, l'annessiectomia bilaterale e la linfoadenectomia, si agisce con l'omentectomia, le biopsie peritoneali "random" e l'asportazione di tutte le lesioni visibili macroscopicamente. Per le pazienti con tumori in stadio avanzato (cancro metastatico, extrapelvico), può essere utilizzata la terapia progestinica (induce remissione anche di 2-3 anni) e/o la chemioterapia (farmaci come doxorubicina e cisplatino sono efficaci contro il tumore endometriale metastatico e recidivante).

## LESIONI BENIGNE DELL'ENDOMETRIO

*Polipi del canale cervicale (polipi endocervicali):* sono neoformazioni relativamente innocue, possono essere un riscontro occasionale. Si riscontrano nel 2-5% delle donne adulte e possono essere un campanello d'allarme per la presenza di polipi endometriali. Disturbo legato ai polipi endocervicali è principalmente il sanguinamento vaginale / spotting irregolare che fa sorgere il sospetto di lesioni di natura peggiore. Possono essere piccole masse ma anche voluminose formazioni sessili che possono protrudere attraverso l'orifizio cervicale. La rimozione è ambulatoriale per torsione e trazione con una pinza chirurgica.

*Polipi endometriali:* formazioni iperplasiche che crescono indipendentemente al resto dell'endometrio. La maggior frequenza è a 30-50 aa, ma possono essere presenti anche in menopausa. Si tratta di una struttura benigna, ma come per l'endometrio non polipoide, su di esso può prendere origine un K. Sintomatologia: possono essere silenti (paziente asintomatica), oppure causare menorragia, metrorragia, spotting. Diagnosi: ecografia pelvica TV (2D e 3D, a volte può bastare la sola ecografia), isterosonografia (2D e 3D), isteroscopia, biopsia. Terapia: chirurgica (resezione) per via isteroscopica.

*Iperplasia endometriale:* proliferazione esuberante dell'endometrio sotto l'azione degli steroidi ovarici, vi è iperestrogenismo. Di solito in perimenopausa, ma anche in donne più giovani in seguito a cicli anovulatori, e nell'obesità. Vi è correlazione con il diabete, il Ca endometriale e l'ipertensione. Può essere classificata come: 1) iperplasia ghiandolare *semplice* (l'ispessimento endometriale è caratterizzato da aumento della frazione stromale e di quella ghiandolare con rapporto ghiandole / stroma > 1:1); 2) iperplasia edematosa *complessa* (sovraffollamento ghiandolare; rapporto ghiandole / stroma > 3:1). Entrambe possono presentarsi con o senza atipie. L'iperplasia con atipie è considerata un precursore del carcinoma endometriale. La clinica, simile a quella dei polipi, è caratterizzata da menometrorragia e polimenorrea. La diagnosi è con l'ecografia pelvica TV (valido mezzo diagnostico, rileva l'ispessimento endometriale, ma non dà diagnosi di certezza); l'isterosonografia; l'isteroscopia (permette spesso il sospetto della patologia); biopsia (diagnosi di certezza). La terapia è farmacologica con progestinici (orale o con un sistema intrauterino medicato) se sicuramente benigne (quindi senza atipie, sia complesse che semplici), mentre è chirurgica (isterectomia) nei casi che presentano atipie, valutando comunque anche l'età e il desiderio di prole della donna. Esiste

anche l'ablazione endometriale isteroscopica (consiste nell'eliminare lo strato di endometrio): nel 5% dei casi però fallisce, con ricomparsa dei sintomi.

*Miomi uterini:* sinonimi sono *fibroma* e *leiomioma*: indicano la stessa patologia e si tratta del tumore ginecologico benigno più frequente (affligge ~ 30% delle donne > 35 aa). Si tratta di noduli di consistenza dura, fibrosa, senza una vera capsula ma comunque separati dal circostante miometrio da uno strato connettivale che permette l'enucleazione del mioma. Presentano dimensioni variabili, che possono andare da pochi mm ad anche 20 cm. Fattori favorevoli sono la familiarità, gli estrogeni (si tratta infatti di una patologia tipica dell'età fertile – in menopausa i miomi si riducono di dimensioni), il GH (favorisce la crescita insieme agli estrogeni, la gravidanza (ormoni della gravidanza inducono la crescita dei miomi). La classificazione si basa sulla posizione del mioma:

Sottosierosi. Si sviluppano verso l'esterno sotto la sierosa peritoneale. Sessili o peduncolati

Intramurali. Si sviluppano nel contesto del miometrio

Sottomucosi. Raggiungono e sporgono in cavità uterina:

grado 0. Totale sviluppo endocavitario con peduncolo

grado 1. La componente endocavitaria è > 50%

grado 2. La componente endocavitaria è < 50%

Infralegamentari. Si sviluppano tra le pagine del legamento largo

Cervicali. Originano dal collo dell'utero (5%)

La *sintomatologia* dei miomi è caratterizzata da: sintomatologia silente (soprattutto se di piccole dimensioni); senso di peso; menometrorragia; dolore; fenomeni di compressione su organi vicini (vescica, retto, uretere; con sintomi tipo pollachiuria, dischezia); ipofertilità (ostacolano l'impianto degli embrioni e favoriscono l'aborto). La *diagnosi* è con la visita ginecologica bimanuale, ecografia pelvica (metodica di I scelta, permette anche di rilevare la posizione dei miomi), isteroscopia (per i miomi sottomucosi: per precisare la loro collocazione e per decidere come affrontare l'intervento sempre per via isteroscopica). La DD è con i fibromi ovarici, e con il leiomiomasarcoma (neoplasia rara, a rapida crescita e ricca vascolarizzazione). La *terapia* deve tener conto di alcuni fattori come l'età della paziente, la dimensione dei miomi, la presenza di sintomi, e il desiderio di gravidanza. Quelli di piccole dimensioni in genere non si trattano, quelli piccoli ma sottomucosi vanno asportati in una donna con desiderio di gravidanza, così come quelli di grandi dimensioni e/o sintomatici. Per quanto riguarda la terapia medica non esistono cure efficaci: possono essere utilizzati progestinici (riducono l'entità del sanguinamento, indicati in perimenopausa) ed analoghi del GnRH (bloccano la produzione ipofisaria di gonadotropine, inducono una menopausa artificiale temporanea e riducono il volume dei miomi; vengono utilizzati al massimo per 5-6 mesi in vista di un intervento chirurgico per ridurre il volume e per agevolare l'intervento). La terapia chirurgica è la rimozione in laparoscopia o laparotomia (enucleazione dei miomi, isterectomia), oppure in isteroscopia (miomi sottomucosi).

*Adenomiosi:* (cfr. Endometriosi). Causano anch'essi menometrorragie, è quindi importante una diagnosi corretta visto che lo stesso segno clinico (sanguinamento) può indicare adenomiosi, miomi, o patologie endometriali. La diagnosi di adenomiosi avviene tramite ecografia TV (spazi cistici nel contesto del miometrio). Terapia: non si può utilizzare l'ablazione endometriale, in quanto essa rimuove solo lo strato più interno (l'adenomiosi si sviluppa nella compagine del miometrio). Si può quindi attuare una terapia con progestinici, oppure l'isterectomia.

*Malformazioni uterine:* derivano da un'alterata fusione dei dotti di Müller (formazioni embrionali pari e simmetriche che danno origine all'utero, alle tube e ai 2/3 superiori della vagina). Sono ad esempio l'utero doppio bipartito, l'utero bicornuto, l'utero unicornuto, utero setto. Hanno una prevalenza elevata nella popolazione generale (1/25 donne) e spesso (30-70% dei casi), implicazioni cliniche: abortività ripetuta, parto prematuro. Diagnosi: ecografia TV, isteroscopia, ecografia 3D (tecnica di scelta). Terapia: chirurgica in isteroscopia e laparoscopia.

## TUMORI DELL'OVAIO

I tumori ovarici possono essere primitivi e secondari. Quelli primitivi si suddividono ulteriormente in benigni, maligni e borderline. Fra le neoplasie benigne vi sono i teratomi maturi (o cisti dermoidi), i cistoadenomi sierosi e mucinosi, i fibromi e i fibrotecomi. Fra le formazioni benigne vi sono le *cisti ovariche*, che sono di vario tipo.

Le *cisti follicolari* si formano per la mancata rottura del follicolo di Graaf (maturo) senza quindi rilasciamento dell'ovocita, e sono tanto frequenti da essere considerate praticamente fisiologiche. Si formano solitamente durante l'ovulazione. Le *cisti luteiniche* (meno comuni delle precedenti) si formano nel corpo luteo dopo il rilascio dell'ovulo: sono normalmente presenti nell'ovaio e possono occasionalmente andare incontro a rottura causando reazione peritoneale. Sono difficili da differenziare dalle cisti endometrioidiche quando la malattia è avanzata, a causa della contemporanea presenza di vecchia emorragia e fibrosi. Le *cisti endometrioidiche* sono causate da un'endometriosi a localizzazione ovarica. Le *cisti dermoidi* sono dei teratomi (cfr. Tumori a cellule germinali). Nell'*ovaio policistico* l'ovaio presenta numerose cisti follicolari o follicoli cistici (in realtà follicoli immaturi), e si associa con oligomenorrea, obesità, irsutismo, a volte virilizzazione e altri segni. Segni simili presenta l'*ipertecosi*, un disturbo caratterizzato dall'iperplasia delle cellule della teca interna dell'ovaio; si presenta più che altro in post-menopausa; lo stroma ovarico nell'ipertecosi mostra nidi di cellule luteinizzate.

Tra i tumori del tratto genitale femminile, quello dell'ovaio è il 3° per incidenza dopo quello dell'endometrio e quello della cervice. Rappresenta circa il 6% di tutte le neoplasie genitali femminili e ha un'incidenza di 15/100.000, in aumento. Circa l'80% è benigno e colpisce soprattutto le giovani donne tra i 20 e i 45 anni. Le neoplasie maligne sono più comuni nelle donne di età 40-65.

*Fattori di rischio* sono la nulliparità, la storia familiare, le mutazioni ereditarie (maggiore suscettibilità per mutazioni di BRCA1 e BRCA2 – provocano per lo più cistoadenocarcinomi sierosi; ERB-B2; p53), il menarca e la menopausa tardiva, l'irradiazione pelvica, l'obesità, l'ipertensione, l'endometriosi. Le donne fra i 40 e 59 anni che hanno assunto contraccettivi orali hanno un rischio ridotto di sviluppare un tumore ovarico.

*Ipotesi patogenetiche* sono l'ovulazione incessante (porta a ripetuti traumi sull'ovaio) e l'aumento di gonadotropine circolanti (parità e contraccettivi riducono infatti il rischio).

La *classificazione* istologica della WHO è in funzione del tessuto d'origine: 1) epitelio di superficie derivato o dall'epitelio celomatico o dall'epitelio endometriale ectopico; 2) le cellule germinali, che migrano verso l'ovaio dal sacco vitellino e sono totipotenti; 3) lo stroma dell'ovaio, che comprende i cordoni sessuali, precursori dell'apparato endocrino dell'ovaio postnatale. Vi sono poi alcuni tumori che sfuggono alla classificazione e i tumori secondari e metastatici.

### ***Tumori dell'epitelio mülleriano (epitelio celomatico di superficie)***

Sono la maggior parte delle neoplasie primitive dell'ovaio. I tumori possono comprendere aree cistiche (cistoadenomi), fibrose e cistiche insieme (cistoadenofibromi) o aree prevalentemente fibrose (adenofibromi). La teoria di derivazione è quella della trasformazione del mesotelio celomatico (che dà origine all'epitelio mülleriano durante lo sviluppo embrionale). Questa teoria si basa quindi sulla via embriologica attraverso la quale i dotti di Müller si formano ed evolvono negli epiteli sieroso (tubarico), endometriale (endometrio) e mucinoso (cervice) presenti nel tratto genitale femminile normale. L'epitelio celomatico viene incorporato nella corticale ovarica e forma cisti mesoteliali da inclusione, che possono essere quindi sede di origine di numerose neoplasie epiteliali ovariche. I carcinomi endometrioidi possono però derivare da focolai di endometriosi e alcuni tumori sierosi e mucinosi si sviluppano in associazione con endometriosi. I tumori ovarici sierosi, mucinosi ed endometrioidi sono emblematici della plasticità dell'epitelio mülleriano e variano da benigni a maligni, passando per quelli a malignità incerta.

*Tumori sierosi*: neoplasie cistiche frequenti delimitate da cellule epiteliali alte, colonnari, ciliate e riempite di liquido sieroso chiaro. I cistoadenocarcinomi sierosi sono in particolare il più frequente tumore maligno dell'ovaio. I tumori sierosi benigni e borderline sono i più comuni tra 20-50 anni di età. I cistoadenocarcinomi si presentano più avanti nella vita in media, sebbene qualche volta anche precocemente in pazienti con familiarità per il tumore. I tumori sierosi, a livello istologico, percorrendo tutto lo spettro da benigni a cistoadenocarcinomi (maligni), passando per i borderline, assumono man mano caratteristiche di maggiore infiltrazione tissutale all'interno dello stroma, maggiore atipie e maggiori proiezioni papillari. I tumori sierosi possono anche presentarsi sulla superficie delle ovaie, il che permette più facilmente agli stessi di estendersi al peritoneo: in questo caso la prognosi è correlata al tipo istologico del tumore, visto che il tasso di sopravvivenza a 5 anni per un tumore borderline esteso al peritoneo è del 90%, mentre per un tumore maligno è del 25%.

*Tumori mucinosi*: sono relativamente rari. Sono caratterizzati da molteplici cisti, anche di grosse dimensioni (fino a 25kg). I tumori contengono liquido gelatinoso appiccicoso ricco di glicoproteine. Quelli benigni all'esame istologico sono simili agli epiteli cervicali (stessa origine embriologica), mentre andando verso i borderline la crescita è simil-ghiandolare con più atipia e stratificazione, fino ai cistoadenocarcinomi che presentano complesse ghiandole nello stroma similial Ca del colon, perdita dell'architettura ghiandolare, necrosi. Condizione a volte associata è lo pseudomixoma peritonei: estesa ascite con numerosi impianti sulla superficie peritoneale e aderenze che, se estesa, può portare ad ostruzione intestinale e morte.

*Tumori endometrioidi*: la maggior parte è costituita da carcinomi. Presentano ghiandole tubulari che hanno una forte somiglianza con l'endometrio benigno e maligno. Nel 15-30% dei casi correlano con Ca dell'endometrio e la prognosi relativamente buona in questi casi suggerisce che non si tratti di diffusione metastatica ma di contemporanea insorgenza indipendente.

*Carcinoma a cellule chiare*: raro, associato ad endometriosi o a Ca endometriode, assomiglia al Ca a cellule chiare dell'endometrio. E' particolarmente aggressivo: quando diffonde al di fuori dell'ovaio la sopravvivenza a 5 anni è eccezionale.

*Tumore di Brenner*: rari adenofibromi benigni (esistono tuttavia eccezioni maligne e borderline). Nelle dimensioni possono variare da 1 cm ad anche 20-30 cm.

### ***Tumori a cellule germinali***

Costituiscono il 15-20% di tutti i tumori ovarici. La maggior parte è rappresentata da teratomi cistici benigni, mentre i rimanenti, osservati soprattutto nelle bambine e nelle giovani adulte, presentano maggiore incidenza di comportamento maligno e hanno omologie rispetto ai tumori a cellule germinali del testicolo.

*Teratomi maturi*: detti anche cisti dermoidi, la maggior parte sono benigni e cistici. Sono neoplasie derivate dalla differenziazione ectodermica di cellule totipotenti. Contengono peli, materiale sebaceo, e una parete epidermica composta da tessuto epiteliale squamoso stratificato con ghiandole, annessi cutanei (ciuffi di capelli) e a volte strutture come cartilagine, osso, tessuto tiroideo. Circa l'1% va incontro a trasformazione maligna di uno degli elementi che li compongono (carcinomi tiroidei, melanomi, Ca a cellule squamose).

*Teratomi monodermici (specializzati)*: piuttosto rari, i più comuni sono lo *struma ovarii* (esclusivamente tessuto tiroideo maturo, può creare ipertiroidismo) e i *carcinoidi* (può essere funzionante e portare a sindrome da carcinoide: sindrome paraneoplastica causata dalla disregolata secrezione di ormoni come serotonina, istamina, callicreina e caratterizzata da episodi asmatici, rash cutaneo, diarrea, ecc.).

*Teratomi immaturi*: rari tumori maligni, a crescita rapida e frequente diffusione e metastasi. Contengono capelli, cartilagine, osso, calcificazioni, ecc.

*Disgerminomi*: è la controparte ovarica del seminoma del testicolo. E' raro. Presenta alti livelli di hCG. Ha un'ottima prognosi dopo salpingo-ovariectomia (oltre il 96% di guarigione). E' estremamente radiosensibile tanto che anche quelli oltre le ovaie possono essere controllati dalla radioterapia.

*Tumori del seno endodermico (del sacco vitellino)*: rari, producono elevate quantità di  $\alpha$ -fetoproteina. Particolarmente aggressivi, colpiscono pazienti giovani e bambine.

*Coriocarcinoma*: è più comune il coriocarcinoma di origine placentare: l'origine da cellule germinali può essere confermata solo nelle bambine in età prepubere (dopo questa età non può essere esclusa un'origine da una gravidanza ectopica a localizzazione ovarica). Producono alti livelli di hCG. Non sono responsivi alla chemioterapia (contrariamente a quelli di origine placentare) e spesso hanno esito fatale.

### ***Tumori stromali e dei cordoni sessuali***

Sono neoplasie che derivano dallo stroma ovarico, che a sua volta è derivato dai cordoni sessuali della gonade embrionale. Visto che il mesenchima gonadico indifferenziato è in grado di produrre strutture di specifici tipi cellulari gonadici sia maschili che femminili (rispettivamente Sertoli/Leydig e granulosa/teca), l'ovaio può dare origine a neoplasie che rassomigliano a tutti questi tipi di cellule. Inoltre visto che alcune di queste cellule secernono normalmente estrogeni (teca) o androgeni (Leydig), i loro corrispondenti tumori

possono essere sia femminilizzanti sia mascolinizzanti. Si tratta principalmente di tre tipi: i *tumori a cellule della granulosa-teca* (secernono grandi quantità di estrogeni con il relativo rischio di Ca dell'endometrio e sviluppo precoce nelle bambine), *tecomi-fibromi*, *tumori a cellule Sertoli-Leydig* che causano mascolinizzazione o almeno defemminizzazione con modifiche del timbro della voce, irsutismo, atrofia mammaria ed ipertrofia clitoridea.

La *stadiazione* dei K ovarici avviene tramite il sistema FIGO e quello TNM. Il FIGO consiste in 4 stadi:

- I. Tumore limitato alle ovaie (Ic: lavaggio peritoneale positivo)
- II. Tumore esteso ad una o entrambe le ovaie, con diffusione pelvica (utero, tube, altri tessuti pelvici)
- III. Tumore di una o entrambe le ovaie con diffusione extrapelvica e/o ai linfonodi retroperitoneali. Metastasi alla superficie epatica. Diffusione al piccolo intestino/omento.
- IV. Tumore di una o entrambe le ovaie con metastasi a distanza; versamento pleurico con ex citologico positivo; metastasi epatiche parenchimali.

La stadiazione TNM si basa su concetti simili: allo stadio I FIGO corrisponde il T1 TNM e al II il T2. Lo stadio III FIGO corrisponde all'N1 (linfonodi retro-peritoneali o inguinali positivi), e lo stadio IV al T4 M1.

Riguardo la *sintomatologia*, in generale, a parte alcuni tumori attivi da un punto di vista endocrino (carcinoidi, struma ovarii), molti tendono a provocare sintomi relativamente lievi o del tutto assenti fino a quando non raggiungono grandi dimensioni. Spesso i tumori maligni hanno una diffusione al di fuori delle ovaie al momento della diagnosi definitiva. I sintomi più comuni sono: dolore (ai quadranti addominali bassi) e distensione addominale, sintomi urinari (pollachiuria, disuria), gastrointestinali (per compressione o invasione, come digestione difficile, meteorismo), sanguinamento addominale e vaginale. Sintomi di *sospetta malignità* sono la rapida crescita, la fissità, le nodosità nel cavo di Douglas (DD con endometriosi), noduli palpabili in sede epatica, bilateralità, cachessia, perdita di peso, ascite (dovuta alla disseminazione peritoneale).

*Diagnosi*: anamnesi, visita ginecologica con esplorazione rettale, ecografia TV (esame di la scelta, permette di visualizzare pattern ecografici e flussimetrici di benignità e malignità), ecografia transaddominale, dosaggio CA-125, CA19-9, CEA;  $\alpha$ -fetoproteina e  $\beta$ -hCG (per le forme germinali). La glicoproteina CA-125 è presente nell'80% dei Ca sierosi: una massa pelvica complessa in una donna in post-menopausa, specialmente con un CA-125 elevato, è indice di un cancro dell'ovaio. I markers tumorali rafforzano la diagnosi quando positivi, e sono utili nel follow-up (recidiva, progressione). TC o RMN, PET-TC, clisma opaco e urografia sono usati per la stadiazione pre-operatoria.

La *gestione* delle masse annessiali comprende: la valutazione chirurgica appropriata di qualsiasi massa annessiale in età prepubere, valutazione chirurgica che può essere invece temporaneamente dilazionata in donne in età post-menopausale con cisti asintomatiche e uniloculari (senza vegetazioni endo o extracapsulari). In età fertile, tutte le masse ovariche che non presentano segni inequivocabili ecografici di benignità devono essere asportate chirurgicamente.

La *disseminazione* avviene in via diretta al peritoneo pelvico, caratterizzata da molteplici noduli di 0,1-0,5 cm su tutta la superficie peritoneale. L'omento può prendere il nome di "omental cake" nel caso sia ispessito e carico di cellule tumorali. In seguito ai linfonodi retroperitoneali, all'endometrio (per via intratubarica), poi al circolo ematico fino a raggiungere polmoni, pleure, fegato e ossa. La morte avviene per occlusione intestinale in seguito alla diffusione peritoneale. La fase precedente è caratterizzata da cachessia, scompenso metabolico, anemia ed ipoprotidemia, che accelerano il decesso.

La *prognosi* è piuttosto sfavorevole a 5 anni dopo il trattamento completo: agli stadi II, III e IV è al 25-35%. Si tratta della neoplasia genitale femminile con la più alta mortalità. Fattori prognostici sono lo stadio, il tipo istologico, il grado di differenziazione, la positività dei linfonodi pelvici e paraortici, le metastasi, il volume del tumore residuo dopo intervento chirurgico. In particolare, metastasi oltre la linea mediana sono un fattore prognostico negativo.

*Terapia*: agli stadi Ia e Ib (quindi tumore limitato ad una (Ia) o entrambe (Ib) le ovaie, senza ascite, assenza di tumore sulla superficie esterna, capsula intatta e non cellule maligne in washing peritoneale) si agisce con isterectomia, annessiectomia bilaterale, omentectomia, e biopsie peritoneali random. Agli stadi Ia e Ib indifferenziati (G3), Ic, e II: come prima più la linfadenectomia pelvica e paraortica, e l'appendicectomia per gli istotipi mucinosi. Negli stadi III e IV, si esegue, secondo nuove evidenze scientifiche, la chemioterapia



neoadiuvante (6-8 cicli), seguita dalla chirurgia citoreduttrice, e dal follow-up oppure chemioterapia di consolidamento. In caso di grosse masse tumorali è meglio evitare l'exeresi "selvaggia" per evitare complicanze che ritardano l'inizio della chemioterapia (classicamente si esegue, negli stadi avanzati, prima la chirurgia e in seguito la chemioterapia, seguita poi da un nuovo intervento chirurgico di "second look"). Il trattamento chirurgico ottimale è quello che eradica il tumore lasciando un residuo tumorale inferiore ad 1 cm. Nei tumori borderline e quelli maligni agli stadi precoci in pazienti giovani con desiderio di prole si può valutare la chirurgia conservativa con un attento follow-up.

## PROLASSO UTERO-VAGINALE

Si tratta della discesa attraverso lo iato vaginale dell'utero, accompagnato o meno dalla discesa delle pareti vaginali anteriore e/o posteriore. Può essere semplice, o combinato con la discesa della vescica (*cistocele*), consensualmente alla discesa della parete vaginale anteriore; con la discesa del retto (*rettocele*), consensualmente alla discesa della parete vaginale posteriore; con la discesa di anse intestinali e del peritoneo posteriore nello scavo di Douglas fino allo spazio retto-vaginale (*enterocele*); con erniazione del solo peritoneo del Douglas (*eletrocele*). Il termine *isteroptosi* indica la discesa dell'utero verso il basso (si chiama prollasso utero-vaginale poiché vi è discesa consensuale delle pareti vaginali). L'abbassamento della vescica o del retto può presentarsi anche isolato.

Colpisce con maggior frequenza le pluripare, anche se in rari casi si può manifestare nelle nullipare. La maggiore frequenza nelle pluripare si spiega anche con eventi traumatici del parto quali parto di feti macrosomi, uso precipitoso di forcipe o spinte in assenza di dilatazione.

La *classificazione* del prollasso è in rapporto al grado di discesa uterina:

- I grado. Il collo dell'utero occupa metà della vagina
- II grado. Il collo dell'utero affiora dalla rima vulvare
- III grado. Il collo dell'utero fuoriesce dalla rima vulvare
- IV grado. L'utero è all'esterno dell'orifizio vulvare

L'*eziologia* e la *patogenesi* sono legate a fattori che determinano lesioni dell'apparato di sostegno dell'utero (durante travaglio prolungato, parto di feti macrosomi, applicazione di forcipe). Più in generale da un indebolimento del sistema di sospensione e/o sostegno tra gli organi pelvici. Il prollasso può anche essere favorito da un aumento della pressione in cavità addominale (obesità, tosse cronica, stipsi) e dalla retrodeviazione uterina. Inoltre sono importanti elementi di debolezza congenita (fibre collagene) o ipotrofia menopausale.

Strutture di sostegno degli organi pelvici sono: il *diaframma pelvico* (m. elevatore dell'ano (formato da m. pubo-rettale, m. pubo-coccigeo e m. ileo-coccigeo), m. coccigeo); il *diaframma uro-genitale* (leg. pubo-uretrali, fascia uro-genitale, leg. uretro-pelvico, m. trasverso profondo del perineo); il legamento rotondo; il legamento utero-ovarico; il legamento cardinale di Mackenrodt (circonda l'istmo dell'utero e si inserisce sulle pareti laterali della pelvi); leg. utero-sacrale.

Si possono quindi avere lesioni dei legamenti cardinali e utero-sacrali (prollasso utero-vaginale), lesione del diaframma pelvico (ernie e prollassi), lesione del diaframma uro-genitale.

La *sintomatologia* è caratterizzata dalla fuoriuscita della portio e/o delle pareti vaginali dalla vulva in ortostatismo; da dolore lombo-sacrale con un senso di stiramento ai quadranti addominali inferiori; disturbi urinari come minzione ostacolata, pollachiuria, incontinenza urinaria, cistiti recidivanti; disturbi della defecazione: tenesmo; sanguinamenti: erosione da sfregamento della cervice prollassata.

Il *trattamento* è con *pessario* (anello circolare di silicone) nei casi di condizioni scadute della paziente (pazienti anziane con rischio chirurgico elevato) in vagina per ridurre il prollasso, che va cambiato ogni 2-3 mesi per evitare reazioni infiammatorie. Altrimenti il trattamento è chirurgico. Si può eseguire l'*isterectomia* per via vaginale (preferibilmente), laparotomia o laparoscopica nella paziente che ha completato il proprio desiderio di prole. Nella paziente giovane si può mantenere il visceri uterino, procedendo ad un sollevamento del medesimo per via addominale (*isteropessi*). Il prollasso delle pareti vaginali viene corretto

asportando il tessuto sovrabbondante (*plastica vaginale*) e ricostruendo il piano muscolo-connettivale anteriore (*uretrocistopessi*) o posteriore mediante la ricostruzione del piano dell'elevatore dell'ano (*colpoperineoplastica*).

## ORMONI, FIOLOGIA DELLE GHIANDOLE DELLA RIPRODUZIONE E CICLO MESTRUALE

A livello *genetico*, il gene SRY, localizzato nella porzione corta del cromosoma Y, codifica per il fattore TDF (fattore nucleare di trascrizione) ed interagisce con proteine come SOX-9 per indurre lo sviluppo dei testicoli ed indirizzare lo sviluppo verso la mascolinizzazione. SRY è essenziale per determinare il sesso maschile, ma non sufficiente. Per la generazione invece di un ovaio normale è necessaria la presenza di due cromosomi X e la mancanza di un cromosoma Y. Il secondo cromosoma X di una femmina normale XX è geneticamente inattivo in tutti i tessuti extragonadici (inattivazione, corpo di Barr), pertanto, soggetti che, per anomalie della meiosi o della mitosi, abbiano un solo cromosoma X e manchino del cromosoma Y (cariotipo XO) hanno gonadi anormali ma sviluppano un normale fenotipo sessuale femminile (sindrome di Turner).

Nella normale femmina genetica, l'ovaio inizia a formarsi a 9 settimane di vita fetale. A tale età, entrambi i cromosomi X sono attivati e le cellule germinali iniziano ad andare in mitosi, dando origine agli oogoni, che continuano a proliferare. Inizia poi la meiosi, e gli oogoni vengono circondati da cellule della granulosa e da stroma. Le cellule germinali si chiamano ora oociti primari. Rimangono nella prima fase della meiosi (profase) fino al momento dell'ovulazione, che avverrà molti anni dopo.

### *Ormoni ipofisari ed ormoni steroidei gonadici*

L'ipotalamo secreta GnRH in modo pulsatile. Questo stimola l'ipofisi a produrre FSH ed LH, sempre in maniera pulsatile. L'FSH induce reclutamento, maturazione, mitosi e accrescimento del follicolo, da primordiale ad ooforo e stimola la produzione di estrogeni (azione aromatasica) dalle cellule della granulosa: possiede recettori esclusivamente sulla granulosa. Induce inoltre l'espressione di recettori per FSH ed LH, per poi far quindi diminuire i livelli di FSH stesso. LH fa invece completare la maturazione follicolare, provocando la rottura del follicolo (ovulazione), mantiene il corpo luteo, stimola la teca a produrre androgeni e stimola la produzione di progesterone dal corpo luteo. In fase follicolare è molto basso, poi presenta un picco ovulatorio, poi cala rapidamente in fase luteinica (livelli simili alla fase follicolare). LH ed FSH sono quindi i regolatori ipofisari coordinati della funzione gonadica: la loro secrezione è stimolata, attraverso meccanismi di feedback negativo, dalla diminuzione dei livelli degli ormoni steroidei gonadici. Entrambi i sessi utilizzano una via comune per la biosintesi degli ormoni steroidei gonadici. La via inizia dal colesterolo, trasportato alle ovaie delle LDL. Le reazioni di sintesi sono praticamente identiche a quelle della corteccia surrenale. Ormoni *androgeni* sono il DHEA, androstenedione, testosterone (prodotto sia dall'ovaio che dal surrene, ma anche per conversione periferica partendo dall'androstenedione ovarico e surrenalico). Il testosterone viaggia nel circolo con una binding globulin (in misura minore con l'albumina): solo l'1% è libero. L'enzima 5- $\alpha$ -reduttasi lo converte poi a DHT. La sintesi degli androgeni follicolari avviene nella teca ed è LH dipendente. Essi sono substrato per la sintesi di estrogeni e a basse dosi stimolano anche l'aromatasi, mentre ad alte dosi la inibiscono: i follicoli in ambiente androgenico vanno incontro ad atresia. Gli *estrogeni* sono prodotti dalla granulosa del follicolo dominante preovulatorio: gli androgeni tecali vengono convertiti nella granulosa tramite le aromatasi sotto stimolo dell'FSH – da androstenedione ad estrone, da testosterone ad estradiolo, da estrone ad estradiolo. Gli estrogeni in fase follicolare hanno attività anti-atresica, amplificano lo sviluppo del follicolo. A basse dosi hanno un feedback positivo su FSH, ad alte dosi, un feedback negativo. Il *progesterone* è prodotto a partire dal colesterolo, che viene convertito a pregnenolone, poi a progesterone, tramite la stimolazione dell'LH. Il progesterone porta al passaggio alla fase secretiva del ciclo, e con un picco a metà del periodo secretivo favorisce l'impianto; se non vi è fecondazione il corpo luteo degenera e il progesterone crolla. Le *inibine* vengono prodotte dalla granulosa sotto stimolo dell'FSH, e vanno ad inibire la secrezione ipofisaria di FSH e stimolano lo sviluppo del follicolo. Le *attivine* sono prodotte dall'ovaio e da molti altri organi: modulano la sintesi di androgeni nella teca. Esistono poi altre sostanze come AMH, IGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , con altre funzioni.

### *Regolazione della funzione gonadica, follicologenesi*

La regolazione ovarica inizia nell'embriogenesi e termina con la menopausa. Tale regolazione è differente a seconda dell'epoca di vita e delle finalità dell'organismo in quella determinata epoca. Il patrimonio follicolare ed ovocitario di una donna (l'ovocita è il detentore del patrimonio genetico della donna) è in continuo

esaurimento dalla vita intrauterina alla menopausa. Parallelamente a questo esaurimento vi è un processo di maturazione dell'unità follicolo-ovocitaria differente in base alle finalità della vita. Alla base della regolazione vi è l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

L'ovocita presenta due fasi principali durante la sua genesi: la vita endo-uterina e la vita post-natale. Tra la 4a e la 12a settimana si formano delle cellule primordiali (germinali), che aumentano poi progressivamente di numero e cominciano sia ad esaurirsi che maturare nella seguente sequenza: oogonio, ovocita primario, follicolo primordiale, follicolo primario, follicolo secondario, follicolo di Graaf (il quale può essere portato ad evoluzione). Questo processo raggiunge il suo massimo equilibrio a 20 settimane di età gestazionale, con 6 milioni di cellule germinali, di cui 2/3 follicoli primari e 1/3 di oogoni. Dalla 20a settimana in poi prevale la perdita di cellule germinali: ~ 1 milione alla nascita, ~ 500.000 al menarca, ~ 1000 alla menopausa. Le gonadotropine non hanno ruolo in questi meccanismi fino al quinto mese post-natale: il tutto è regolato da fattori genetici e meccanismi paracrini interni. Dal quinto mese post-natale fino alla menopausa, nell'ovaio sono solo presenti follicoli a partire da quelli primari. Le gonadotropine hanno un ruolo importante nella maturazione del follicolo primario in secondario, e della maturazione del follicolo secondario (reclutamento dei follicoli, selezione, follicolo dominante, pre-ovulatorio, ovulatorio).

Esiste comunque molta variabilità tra le donne: il numero di follicoli alla nascita può variare da 2 milioni a 35000. Poiché a 30 anni alla donna rimane il 12% del suo patrimonio ovocitario iniziale, che diviene del 3% a 40 anni, risulta chiaro come il numero di ovociti alla nascita influenzi molto la fertilità, tanto più oggi, che la donna ricerca la prima gravidanza all'età di 32 anni, periodo di massima deflessione di fertilità.

E' interessante inoltre notare, come una donna con 2 milioni di ovociti alla nascita raggiungerà la menopausa a 55 anni circa, mentre una donna con 35000 ovociti alla nascita avrà una menopausa precoce (o fallimento ovarico precoce – POF) a 27 anni.

#### *Variazioni della secrezione di gonadotropine correlate all'età*

Fra la 20a-30a settimana di gestazione, si osserva un picco della concentrazione plasmatica di gonadotropine (nel feto), che si riduce progressivamente e raggiunge livelli estremamente bassi nel periodo immediatamente precedente la nascita.

Si osserva poi un picco al secondo mese di vita extrauterina (che si mantiene più a lungo nelle bambine), dovuto al venir meno degli ormoni estrogeni placentari, che non esercitano più un feedback negativo su FSH ed LH: la secrezione è pulsatile ogni 8 h circa (la secrezione pulsatile ipofisaria riflette la secrezione pulsatile ipotalamica). E' in virtù di questo che una neonata di 3 mesi ha già dei follicoli in maturazione. Teoricamente anche il neonato sarebbe quindi in grado di ovulare e portare avanti una gravidanza, in realtà il tutto ha bisogno di una certa maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisario (più le gonadi), il quale deve perfezionarsi, e assumere la capacità di lavorare in modo sincrono. In seguito i livelli ritornano bassi per il resto dell'infanzia: vi è una pausa secretoria fra i 2 e gli 11 anni di vita. In questo periodo ipotalamo e ipofisi vanno incontro ad una forte riduzione della loro attività, con conseguente riduzione dei processi di maturazione dei follicoli ovarici.

La maturazione dell'intero asse ipotalamo-ipofisi-gonadi rappresenta il substrato funzionale che permette il passaggio, durante la pubertà, da uno stato non-riproduttivo a uno riproduttivo: la pubertà coincide quindi, con la scomparsa dell'inibizione centrale geneticamente determinata della funzione riproduttiva tipica della fase precedente la pubertà. La graduale maturazione dei neuroni ipotalamici determina un progressivo aumento della sintesi e della liberazione di GnRH. L'avvicinarsi della pubertà è caratterizzato dal fatto che la pulsatilità della secrezione di LH e di FSH diventa particolarmente evidente e che il rapporto tra LH ed FSH plasmatico aumenta in maniera direttamente proporzionale alla frequenza delle scariche. Nelle fasi iniziali della pubertà si osserva un picco esclusivamente notturno di secrezione di LH (che rispecchia la pulsatilità dell'ipotalamo), con scariche piccole e poco frequenti. Nella fase media della pubertà vi è una pulsatilità notturna più ampia e frequente, con un inizio di pulsatilità anche diurna, e nella fase tardiva si riscontrano pulsazioni ancor più frequenti ed ampie, soprattutto notturne, e l'individuo giunge così alla maturazione riproduttiva. Normalmente, la pulsatilità ipotalamica si ripercuote a valle sulla maturazione follicolare e sulla funzione ovarica. Il riscontro durante la pubertà di un ovaio più grande rispetto all'adulto non è patologico, è anzi dovuto alla ripresa funzionale dell'asse, e all'imaturità ancor presente che si perfezionerà col tempo. La reattività delle cellule bersaglio delle gonadi all'azione dell'LH aumenta durante la pubertà. Così aumentano bruscamente i livelli di estradiolo e inoltre l'FSH stimola un aumento dei livelli di inibina. Individui

con basso peso corporeo hanno ritardi puberali, mentre individui obesi tendono ad avere pubertà precoci; il raggiungimento di una massa critica è probabilmente una condizione essenziale per innescare i processi che conducono alla pubertà. La leptina rappresenta un importante fattore regolatorio permissivo (aumenta la liberazione di GnRH). Alla pubertà inoltre, la massa ossea raddoppia. Circa due anni prima della pubertà, la produzione di androgeni da parte del surrene aumenta (l'aumento di androgeni surrenalici non inizia la pubertà, ma i due sviluppi sono comunque coordinati).

E' la costanza e la ritmicità dell'ovulazione ad indicare il compimento della maturazione del sistema riproduttivo. L'adolescente presenta infatti nei primi anni cicli non sempre ovulatori. Dopo il menarca sono necessari 20-25 cicli prima che l'ovulazione si presenti regolarmente. Una volta raggiunto il modello adulto di secrezione di gonadotropine, i livelli plasmatici basali di LH e FSH sono simili nei due sessi con una differenza: l'imponente variazione mensile dei livelli di gonadotropine che si verifica solo nelle donne.

E' quindi fondamentale la pulsatilità ipotalamica: una sua alterazione determina le patologie da irregolarità mestruali. Un altro esempio molto comune di alterazione endocrina ovarica è l'ovaio policistico. In questi casi l'ovaio è aumentato di volume, con all'interno numerosi follicoli in diverso grado di sviluppo, maturazione ed atresia. Dal punto di vista endocrino aumentano gli androgeni e l'LH, diminuisce invece l'FSH (il quale rispecchia il patrimonio ovarico in modo inversamente proporzionale ad esso, per cui le donne con ovaio policistico hanno una riserva follicolare ovarica maggiore delle donne di pari età senza patologia).

A partire dalla 5a decade, si verifica una riduzione della risposta alle gonadotropine. Negli uomini il processo è graduale e la capacità riproduttiva può a volte durare fino all'8a decade; nelle donne, invece, la normale capacità riproduttiva viene totalmente perduta nel giro di alcuni anni e si verifica la menopausa, con deplezione di ovuli. Vi è presenza di elevati livelli plasmatici di gonadotropine (FSH > LH) con diminuzione dei livelli di estradiolo, perdita di massa ossea (gli estrogeni stimolano gli osteoblasti a produrre TGF- $\beta$ , che stimola la produzione di OPG e inoltre inibiscono la formazione di osteoclasti, quindi se viene a mancare la stimolazione estrogenica si ha osteoporosi) e muscolare e incremento di massa grassa. Nel maschio, nello stato embrionale, le cellule germinali primordiali vanno incontro a mitosi solo fino al raggiungimento dello stato di spermatogoni primitivi e la meiosi non inizia fino alla pubertà quando si formeranno gli spermatozoi. Nelle femmine, durante lo stato embrionale, le cellule germinali primordiali non solo vanno incontro a mitosi generando oogoni, ma questi ultimi iniziano la meiosi, che s'interrompe alla profase. La prima meiosi continua alla pubertà, e la seconda si arresta di nuovo, in metafase II, con estrusione di un corpo polare. La seconda meiosi dell'uovo si completa solo dopo l'ingresso di uno spermatozoo e a quel punto viene estruso anche il secondo corpo polare. Dopo la fertilizzazione, i due pronuclei aploidi (uno dallo spermatozoo e uno dall'uovo) iniziano separatamente la sintesi di DNA e si fondono quindi nel nucleo diploide dello zigote.

### *Ciclo ovarico*

*Fase follicolare:* nello stroma ovarico si trovano follicoli a tutti gli stadi di sviluppo. La maggioranza di questi sono follicoli primordiali, ovvero con l'ovocita fermo in profase I più uno strato di cellule della granulosa. Alcuni di questi follicoli sono reclutati a svilupparsi. Solamente una parte di questi follicoli raggiungerà lo stato maturativo, e solo uno diventerà il follicolo dominante, selezionato in base alla capacità di produrre estrogeni, androgeni, progesterone ed inibina. FSH (che aumenta i primi tre giorni della fase follicolare, per poi diminuire) spinge i follicoli nelle fasi di crescita e sviluppo. La crescita del follicolo inizia dalla fase quindi di *follicolo primordiale*, per passare poi a *follicolo preantrale*. E' sconosciuto lo stimolo che fa iniziare la ripresa della crescita dei follicoli primordiali, si sa comunque che è attivo in continuazione dalla pubertà fino alla menopausa. Nello stadio di follicolo preantrale compare la teca. LH (che mantiene per ora livelli bassi) si lega alle cellule della teca stimolando la produzione di androgeni. FSH induce quindi recettori per LH sulla granulosa con la conseguente sintesi di aromatasi per la conversione di androgeni in estrogeni. Vi è quindi produzione crescente di estrogeni, con la formazione del *follicolo antrale*: si forma un antro (cavità), con ulteriore proliferazione di cellule follicolari. La maturazione va quindi avanti, con il tardo periodo antrale ed un ulteriore aumento di estrogeni. Gli alti livelli estrogenici inibiscono a feedback negativo la secrezione di FSH, in modo da arrestare la maturazione di altri follicoli non dominanti. Inoltre anche l'inibina prodotta dal follicolo dominante frena la secrezione di FSH.

*Ovulazione:* al livello di *follicolo preovulatorio*, una grande ondata ("picco") di LH dà uno stimolo improvviso al follicolo, sia sulla teca che sulla granulosa. Sono gli estrogeni che, alla maturità follicolare, inducono il feedback positivo sulla secrezione di LH. Questo drastico aumento di LH porta alla sintesi di progesterone (corpo luteo). Vi è ripresa della meiosi e maturazione del citoplasma dell'ovocita, con produzione di

prostaglandine e proteasi che servono alla rottura del follicolo, eventi che culminano nell'ovulazione. La fase ovulatoria dura ~ 36 h. Col picco di LH calano inoltre gli estrogeni.

*Fase luteale:* dopo l'espulsione dell'ovocita segue la fase luteale, con trasformazione, da parte dell'LH, delle cellule della granulosa in corpo luteo e l'inizio della secrezione di progesterone. Vi è inibizione della secrezione di FSH, per impedire che inizi una nuova follicologenesi. Il corpo luteo rimane funzionante per 10-12 giorni dopo l'ovulazione. Se non vi è fecondazione, degenera diventando corpus albicans. In caso di fecondazione e conseguente gravidanza, è  $\beta$ -hCG, prodotta dalla placenta, a mantenere il corpo luteo e gli aumentati livelli di progesterone che permettono di portare avanti la gestazione. Aumentano poi nuovamente i livelli di FSH, con nuovo reclutamento di follicoli e rinizio del ciclo con una nuova fase follicolare.

### *Ciclo mestruale*

Durante il ciclo ovarico (che si svolge nelle gonadi), l'utero va incontro a una serie periodica di cambiamenti che è nota come ciclo uterino/mestruale. Quello vero e proprio è quello endometriale (anche il miometrio va incontro a modificazioni ma riguardano la frequenza e l'ampiezza delle contrazioni), sotto diretto controllo degli ormoni steroidi prodotti dalle ovaie, si suddivide in 2 fasi: *fase proliferativa* (che corrisponde alla fase follicolare del ciclo ovarico) e termina con l'ovulazione e *fase secretiva* (corrisponde alla fase luteinica del ciclo ovarico) che termina con la *mestruazione*. La fase proliferativa inizia subito dopo la mestruazione del ciclo precedente, quando la caduta del progesterone e la distruzione del corpo luteo hanno provocato lo sfaldamento. L'ipofisi torna a secernere gonadotropine, che stimolano l'ovaio a mettere in circolo quantità crescenti di estrogeni. Questi agiscono sull'utero portando a proliferazione cellulare, nuovo stroma ed epitelio, le ghiandole endometriali si allungano progressivamente, e inoltre gli estrogeni inducono la sintesi di recettori per il progesterone. La fase secretiva è invece dominata dal progesterone emesso dal corpo luteo. L'endometrio produce una secrezione mucosa (glicoproteine, zuccheri, amminoacidi), inoltre il progesterone stimola la proliferazione dell'endometrio, il cui spessore inizia ad aumentare, e le arterie che la irrano acquistano un aspetto a spirale. Quando il progesterone viene a mancare l'endometrio va in sfaldamento (mestruazione), un processo accompagnato da diffuse emorragie, invasione di leucociti, contrazione delle arterie spirali, con perdita di sangue intorno ai 35-40ml.

### *Ciclo cervicale*

In fase preovulatoria, la cervice diventa più vascolarizzata, più edematosa, con capacità massima di penetrazione degli spermatozoi, massime concentrazioni di estrogeni, picchi di FSH ed LH e maggiore attività del muco cervicale. Durante la fase luteinica invece gli spermatozoi trovano un ambiente molto ostile, e in genere fanno fatica ad attraversarlo. Anche la temperatura corporea aumenta con l'ovulazione, di circa 0,5°C.

## **AMENORREE**

Si definisce *ciclo eumenorrico* un ciclo della durata di 23-35 giorni (mediamente 28), con una mestruazione della durata di 2-6 giorni (mediamente 4), e con una quantità di sangue perso che va dai 40 ai 90 ml, anche se comunque la "normalità" si definisce in riferimento al sanguinamento solito. Sotto i 30 ml si definisce come *ipomenorrea*, oltre i 90 ml come *ipermenorrea*. *Oligomenorrea*: cicli che durano oltre i 36 giorni.

*Polimenorrea*: cicli che durano meno di 21 giorni (i cicli polimenorrici sono spesso anche ipermenorrici, quindi più frequenti ed anche più abbondanti). Il termine *menorragia* indica un flusso emorragico, mentre la *metrorragia* è una perdita di sangue al di fuori della ciclicità. Una *menometrorragia* è quindi una perdita di sangue che inizia con la mestruazione, ma continua anche nelle fasi seguenti. Si parla di *criptomenorrea* nel caso le mestruazioni si verificano ma non ci sia fuoriuscita del sangue per cause di varia natura come la presenza di ostacoli – ad esempio oblitterazione della vagina, dell'imene, del collo dell'utero. Questa situazione causa accumuli che, se non diagnosticati in tempo, possono portare anche ad endometriosi ed infertilità. La presenza di dolore pelvico acuto in fase mestruale è chiamata *dismenorrea*.

*Amenorrea* è la mancanza di mestruazione spontanea per un periodo di oltre sei mesi (o anche tre). Si suddivide in (1) *amenorrea primaria* ed (2) *amenorrea secondaria*. Nel caso della (1) primaria, l'amenorrea è definita come l'assenza del menarca all'età di 16 anni con la presenza di caratteri sessuali secondari, oppure assenza del menarca all'età di 14 anni ma senza la presenza di caratteri sessuali secondari. L'amenorrea

(2) secondaria, è l'assenza del flusso mestruale per un periodo di almeno 3 mesi in una donna che ha avuto precedenti cicli mestruali regolari, o di almeno 6 mesi in una donna con cicli oligomenorroidici.

Una *classificazione* delle amenorree è su base eziopatogenetica, bisogna tuttavia tener presente che spesso son presenti più fattori causali insieme. Le cause son molteplici: amenorrea su base corticale; ipotalamica; ipofisaria; ovarica; uterina; ormonale esterna all'asse riproduttivo; malattie e disturbi generali; iatrogena. La prevalenza è del 4% nella popolazione generale femminile. Quelle principali (escludendo la gravidanza, l'allattamento e la menopausa), sono la sindrome dell'ovaio policistico, le amenorree corticali, iperprolattinemia, e il fallimento ovarico precoce (POF).

*Amenorrea corticale*: è legata ad inappropriati segnali provenienti da regioni corticali e sopra-talamiche e afferenti all'ipotalamo, si realizza quindi un'alterazione quantitativa e qualitativa di GnRH secreto dall'ipotalamo, senza lesioni organiche dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Cause possibili: sono lo *stress fisico, psichico e alimentare*, e disturbi come l'*anoressia* e la *bulimia*. Esse sono le cause più frequenti di amenorrea, nonché di tutte le forme di irregolarità mestruali. In queste amenorree i livelli ormonali sono estremamente variabili. L'ipotalamo può ancora mostrare secrezioni pulsatili, oppure non "pulsare" per niente. In quest'ultimo caso la prognosi è peggiore.

*Amenorrea ipotalamica*: deriva da una lesione dei nuclei ipotalamici: è caratterizzata da una riduzione quantitativa e qualitativa di releasing factors ipotalamici. Fra le cause vi sono le *anomalie congenite dell'ipotalamo* (come il deficit isolato di GnRH; oppure la sindrome di Kallman, caratterizzata da ipogonadismo ipogonadotropo (dovuto all'assenza di neuroni secernenti GnRH), deficit di crescita, più anosmia (mancata formazione del bulbo olfattorio): in questa sindrome la terapia estroprogestinica (EP) durerà tutta la vita, e si potrà somministrare GnRH quando la paziente desidererà avere figli). Altre cause di amenorrea ipotalamica sono le *anomalie acquisite* come i tumori (es. il craniofaringioma, un raro tumore che colpisce prevalentemente i giovani e che si sviluppa alla base del cranio in prossimità dell'ipofisi: deriva dalla proliferazione dei residui del dotto craniofaringeo (o tasca di Rathke), una formazione presente durante il periodo embrionale e destinata a regredire) ed i traumi, le *metastasi* da K della mammella e del polmone, le *malattie infiltrative degenerative* come sarcoidosi, aneurismi, lesioni vascolari ed emorragie. Queste amenorree sono caratterizzate da bassi livelli plasmatici di gonadotropine e steroidi ovarici.

*Amenorrea ipofisaria*: sono dovute a lesioni ipofisarie, con bassi livelli di FSH ed LH e/o alti livelli di prolattina, oltre che a bassi livelli di steroidi ovarici. Le cause sono svariate: *adenomi ipofisari secernenti* (spesso prolattino-secernenti: l'iperprolattinemia si associa a diminuiti livelli di gonadotropine ed ipoestrogenismo conseguenti all'inibizione della pulsatilità del GnRH ipotalamico e a compressione del parenchima sano), *sindrome della sella vuota* (un diverticolo dello spazio aracnoideo provoca compressione sulla sella turcica con ipoplasia o aplasia dell'ipofisi), *iatrogene, sindrome di Sheehan* (necrosi ischemica dell'adenoipofisi da shock ipovolemico da emorragia massiva post-partum, visto che l'ipofisi in gravidanza aumenta di volume, ed è quindi molto sensibile agli insulti ischemici; ne deriva quindi ipopituitarismo globale con necessità di sostituzione di tutti gli ormoni), *apoplessia ipofisaria, ablazione chirurgica, radiazioni ionizzanti, panipopituitarismo familiare*.

*Amenorrea ovarica*: si tratta di un'insufficienza ovarica: vi è mancanza o scomparsa di ovociti e follicoli, o una loro incapacità di rispondere adeguatamente agli stimoli gonadotropinici. Cause possibili sono le *disgenesie gonadiche* (quelle pure (in questo caso: paziente di alta statura con amenorrea primaria, bassi steroidi ovarici, elevati livelli di FSH ed LH), altre come la sindrome di Turner, i mosaicismi, le anomalie legate ai cromosomi X), la *POF – premature ovarian failure (menopausa precoce)*, cause *iatrogene*, la *sindrome dell'ovaio resistente* (chiamata anche s. di Savage, si manifesta con amenorrea primaria e segni di menopausa precoce ed è dovuta a mutazione del gene che codifica per il recettore dell'FSH), *autoimmunità ovarica e generale*, *PCOS* (in questo caso vi sono elevati livelli di LH ed androgeni), *tumori ovarici funzionanti* e *LUF syndrome* (queste caratterizzate da valori ormonali estremamente variabili). Le disgenesie gonadiche, la POF, le cause iatrogene e la sindrome dell'ovaio resistente presentano elevati livelli di FSH e bassi livelli di steroidi ovarici.

*Amenorrea di origine uterina*: causate da un danno uterino, o dalla sua mancanza. *Sineche intrauterine* (sindrome di Asherman) dovute ad endometriti, ablazione endometriale terapeutica, raschiamento profondo (IVG, revisione post-partum; le sineche portano anche a difficoltà di concepimento con possibilità di sterilità), *malformazioni* (l'amenorrea si verifica ad esempio nell'aplasia uterina – sindrome di Rokitansky: una sindrome caratterizzata da aplasia dell'utero e della vagina, ma con ovaie invece presenti e funzionanti;

questi pazienti hanno un fisiologico sviluppo corporeo, con normali caratteri sessuali secondari e normale quadro ormonale. Amenorrea si verifica anche nell'imene imperforato, anche se si tratta più propriamente di criptomenorrea). Generalmente queste amenorree hanno un quadro clinico variabile, ad un regolare quadro endocrino.

*Amenorrea di origine ormonale extra-genitale:* possono essere di (1) origine corticosurrenalica o di (2) origine tiroidea. (1) *iperplasia surrenalica congenita* (deficit enzimatico di varie idrossilasi, desmolasi, reductasi), *s. di Cushing, tumori corticosurrenalici* secernenti androgeni o estrogeni, *insufficienza corticosurrenalica*. (2) *ipertiroidismo* (es. malattia di Basedow) o *ipotiroidismo*.

*Amenorrea da patologie e azioni sistemiche:* *scompenso cardiaco e patologia cardiovascolare, coagulopatie, leucemia, anemia aplastica, talassemia major, epatopatie, malattie gastroenteriche, IRC, fibrosi cistica, diabete, alterazioni ponderali eccessive* (anoressia, obesità: in questo caso l'eccesso di tessuto adiposo porta ad aumentata conversione periferica degli androgeni in estrogeni con inibizione della secrezione di FSH ed anovularietà cronica).

L'*iter diagnostico* delle amenorree comprende un'accurata anamnesi, l'esame obiettivo generale, l'esame obiettivo ginecologico. Si deve escludere la gravidanza. Tra gli esami di laboratorio si possono eseguire dosaggi ormonali ginecologici statici (estradiolo, PRL, ecc) e dinamici (GnRH test, ACTH test), poi OGTT, funzionalità tiroidea (TSH, FT4, FT3) e cariotipo. Esami strumentali utili sono l'ecografia TA e TV, isteroscopia e laparoscopia, RMN, densitometria ossea. MAP test (assunzione di progestinico per 5-7 giorni; alla sua sospensione si avrà sanguinamento mestruale se l'endometrio ha avuto un precedente stimolo estrogenico: la positività al test sta ad indicare che la produzione estrogenica ovarica è tale da stimolare l'endometrio). Il GnRH test consiste nella valutazione di LH ed FSH dopo la somministrazione di GnRH EV, indaga quindi la riserva ipofisaria di gonadotropine e la capacità funzionale dell'ipotalamo. L'ACTH test consiste nella valutazione del 17-OH-progesterone dopo somministrazione di ACTH EV: essendo il blocco enzimatico più comune quello riguardante la 21 $\alpha$ -idrossilasi, si avranno valori aumentati di 17 $\alpha$ -OH-progesterone rispetto ai valori prima della stimolazione con ACTH (la 21 $\alpha$ -idrossilasi catalizza la trasformazione del 17 $\alpha$ -OH-progesterone a 11-deossicortisolo).

Per una corretta scelta terapeutica, è presupposto fondamentale la definizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. In base a tale asse funzionale ed anatomico, si possono suddividere le amenorree in tre grandi gruppi: ipergonadotrope, normogonadotrope ed ipogonadotrope. Ad esempio le amenorree da fallimento ovarico hanno elevati valori di LH ed FSH (amenorrea ipergonadotropica), associati a bassi livelli di estradiolo e normali livelli di PRL. Un fallimento ipotalamo-ipofisario avrà valori ridotti di FSH, LH ed estradiolo (amenorrea ipogonadotropica).

## **PATOLOGIE CORRELATE ALLA PUBERTÀ'**

La pubertà, fenomeno che inizia (vedi sopra) con scariche notturne di GnRH, può essere soggetto di diverse patologie. Avviene mediamente tra il 12° e il 13° anno di età. La pubertà è legata, oltre che al menarca, allo sviluppo della ghiandola mammaria (questo avviene prima del menarca), e all'aumento della massa grassa corporea e della massa ossea.

La pubertà è preceduta dall'*adrenarca*, una maturazione che avviene intorno ai 6-8 anni di vita. Durante l'*adrenarca* la ghiandola surrenale secreta livelli crescenti di androgeni come DHEA e DHEAS, senza tuttavia livelli aumentati di cortisolo. L'*adrenarca* è dovuta allo sviluppo di una nuova regione della corteccia surrenalica: la reticolare. E' correlato alla pubertà, ma tuttavia indipendente dalla maturazione e funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

In generale, si parla di *pubertà precoce* quando la maturazione sessuale inizia prima degli 8 anni nella femmina e dei 9 nel maschio.

La *pubertà precoce vera* è dovuta all'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario con conseguente sviluppo e maturazione delle gonadi, comparsa dei caratteri sessuali secondari, della spermatogenesi / oogenesi. A volte può essere idiopatica, quindi senza causa specifica; altre volte si riscontrano lesioni al SNC – tumori intracranici; affezioni ipotalamiche come craniofaringiomi e amartomi; affezioni ipofisarie; neurofibromatosi e

alcune malattie rare. L'incidenza della pubertà precoce verà è 2-5 volte più alta nelle femmine. Nella pubertà precoce vera, oltre alla comparsa dei caratteri sessuali secondari, si ha precoce saldatura delle epifisi.

La *pseudopubertà precoce*, invece, è lo sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie a causa di livelli elevati in circolo di estrogeni ed androgeni, che possono essere secreti da un tumore gonadico o surrenalico, ma senza attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario. Nei ragazzi, le cause di pseudopubertà precoce sono tumori secernenti gonadotropine, come gli epatoblastomi e rari tumori ipofisari, testicolari, difetti enzimatici e testotossicosi. Nelle ragazze, le cause comprendono le cisti follicolari dell'ovaio, tumori a cellule della granulosa e/o della teca, difetti degli enzimi surrenalici, tumori surrenalici femminilizzanti (rari). A differenza della pubertà precoce vera, manca qui solitamente l'aumento di volume dei testicoli e delle ovaie.

La *testotossicosi* è un disordine raro dei ragazzi che comporta una pubertà precoce gonadotropino-indipendente familiare. In questa sindrome, sono stimulate sia la gametogenesi che la steroidogenesi senza un aumento delle gonadotropine.

La *sindrome di McCune-Albright* è costituita dalla classica triade: pseudopubertà precoce, displasia fibrosa polioestotica e pigmentazione caffè-latte.

Si parla poi di *pubarca precoce* quando si ha soltanto la comparsa di peli pubici prima degli 8 anni nella femmina e di 9 anni nel maschio. *Adrenarca precoce*, se si ha solo la comparsa di peli ascellari e pubici prima degli 8 anni nella femmina e di 9 anni nel maschio, e *telarca prematuro* se si ha lo sviluppo della ghiandola mammaria prima degli 8 anni nel soggetto di sesso femminile. Queste manifestazioni possono annunciare l'inizio della pubertà, ma si possono anche presentare isolati.

*Diagnosi della pubertà precoce*: anamnesi, esame obiettivo, test di laboratorio ( $\beta$ -hCG, estradiolo sierico, testosterone, DHEAS, 17-OH-progesterone, LH, FSH, PRL), Rx mano e polso (età ossea), ecografia pelvica e surrenalica, RMN / TC cranio.

*Terapia*: GnRH analoghi nella pubertà precoce vera, antagonisti degli androgeni ed inibitori dell'aromatasi nella pubertà precoce non dipendente dalle gonadotropine. Si devono inoltre asportare i tumori ormono-produttori (es. tumori delle cellule della granulosa nelle ragazze).

La *maturazione sessuale ritardata*, invece, si ha nei ragazzi quando il volume testicolare non aumenta verso i 13 anni e mezzo o non ci sono i peli pubici verso i 15 anni o se intercorrono > 5 anni tra l'inizio e il completamento dello sviluppo dei genitali. Nelle *ragazze*, si ha la pubertà ritardata se manca lo sviluppo delle mammelle entro i 13 anni o non ci sono peli pubici a 14 anni, se l'intervallo è > 5 anni tra l'inizio della crescita del seno e il menarca o se le mestruazioni non si sono verificate all'età di 16 anni. La bassa statura può essere indice di maturazione ritardata in entrambi i sessi. Le motivazioni possono essere le lesioni ipotalamiche, le lesioni ipofisarie, e le lesioni gonadiche (ipogonadismi primitivi).

## SINDROME PREMESTRUALE

La *sindrome premenstruale* si definisce come la presenza, in fase luteale, di cambiamenti fisici, psicologici e comportamentali che tendono a diminuire e poi a scomparire con l'arrivo della mestruazione. È caratterizzata da sintomi multipli e variegati che hanno un impatto importante sullo stile di vita. Se i sintomi limitano il funzionamento della donna, si parla di *disturbo disforico premenstruale*, più severo e debilitante della sindrome premenstruale. A *livello epidemiologico*, il 20% delle donne non presenta sintomatologia di alcun tipo, almeno il 40% delle donne presenta un quadro sintomatologico lieve prima delle mestruazioni, e un altro 40% una sintomatologia più limitante, che nel 3-7% dei casi viene identificata con il disturbo disforico premenstruale. A *livello patogenetico*, si tratta probabilmente di un'interazione tra steroidi gonadici e i neurotrasmettitori serotonina, GABA e neurosteroidi. La *clinica* è caratterizzata da sintomi psicologici come depressione, accessi d'ira, irritabilità, ansia, confusione, perdita d'interesse verso i rapporti sociali; e sintomi somatici come tensione mammaria, gonfiore addominale, cefalea ed edema delle estremità. Tali sintomi scompaiono durante le mestruazioni, e spesso dimostrano un pattern simile di presentazione tra i cicli. Per la *diagnosi* può essere utile far compilare alla paziente un diario. Il *trattamento* è farmacologico (CO, benzodiazepine, SSRI e SNRI) e comportamentale (attività fisica e all'aperto). I CO hanno un buon effetto sui sintomi somatici, ma sono poco efficaci nel trattamento dei sintomi psichici.



## DISMENORREA

Dolore pelvico intenso di tipo crampiforme che accompagna la mestruazione, inizia con l'inizio di questa e scompare in 24-48 h. Ne soffre il 50% delle adolescenti e il 40% delle donne adulte (nella forma di dismenorrea essenziale o primaria), e più del 10% riferisce importanti limitazioni causate dal dolore. L'eziologia del dolore è l'ischemia correlata all'aumento dell'attività contrattile miometriale e la produzione di PGF2 $\alpha$  in quantità maggiori rispetto al normale. Può essere secondaria ad endometriosi, malformazioni genitali, cisti ovariche, PID, aderenze pelviche e miomi uterini. Per fare quindi diagnosi di dismenorrea primaria è necessario escludere le patologie che possono causarla. Il trattamento è eziologico in caso di dismenorrea secondaria, con FANS e CO nel caso di dismenorrea primaria.

## MENOPAUSA

È un fenomeno fisiologico caratterizzato da cessazione della funzionalità ovarica ed incapacità di produrre estrogeni, per l'esaurimento degli ovociti. Coincide con l'ultima mestruazione alla quale non fa più seguito, per 12 mesi, alcuna ulteriore emorragia uterina controllata dall'ovaio. Il termine *climaterio* definisce l'intero periodo lungo il quale si ha riduzione della capacità riproduttiva, in modo progressivo (è il periodo di esaurimento del patrimonio follicolare).

La donna italiana entra in menopausa normalmente a 50-51 anni: esiste comunque un certo grado di variazione, dai 46 ai 53 anni. La menopausa è considerata *fisiologica* se compare dopo i 45 anni d'età, e viene considerata invece *precoce* se l'attività ovarica cessa prima dei 40 anni. *Tardiva* se dopo i 54-56 anni. Principale fattore causale della variazione è la genetica, contano invece meno l'età del menarca, la razza (ad esempio in India l'età media di menopausa sono i 44 anni), il numero di gravidanze, l'allattamento. Una minima influenza hanno il fumo, la familiarità, il basso stato socioeconomico (connesso con una menopausa più precoce). Pazienti obese presentano menopausa ritardata per gli aumentati estrogeni circolanti extra-gonadici (tessuto adiposo).

La *patogenesi* della menopausa è quindi il fenomeno dell'atresia, già attivo alla 12a settimana di vita intrauterina e che porta gradualmente all'esaurimento del patrimonio ovocitario della donna. Le ovaie producono quindi sempre meno estrogeni (cellule della granulosa), e in minor grado, androgeni (cellule della teca). Il fenomeno è graduale: già in pre-menopausa si ha oligomenorrea, ovulazioni sempre meno frequenti ed irregolarità mestruali, oltre che un aumento progressivo di FSH già dai 35 anni.

Già in tarda età riproduttiva quindi (perimenopausa: 40-42 anni) ci sono i primi cambiamenti endocrini: le cellule della granulosa perdono la capacità di produrre inibina, che inibisce la secrezione di FSH ed LH. Conseguenza è l'elevazione dell'FSH, che all'inizio compensa la ridotta capacità secretoria dell'ovaio mantenendo la steroidogenesi e favorendo il mantenimento della ciclicità mestruale e ovulatoria; ma dall'altro lato vi è un aumento inarrestabile di FSH ed una riduzione di estrogeni (rimuove il feedback negativo), con la comparsa delle prime irregolarità mestruali (periodi di oligo-amenorrea alternati a periodi di iper-polimenorrea). Aumenta anche il numero di cicli anovulatori.

Il processo tuttavia è graduale. La *perimenopausa* dura da 2 a 8 anni, e in media inizia a 47 anni. È una fase che segue all'accelerazione della perdita dei follicoli e del peggioramento della loro qualità che avviene prima (circa a 37 anni). I cicli inizialmente sono ancora regolari, ma iniziano in seguito a diventare irregolari (dopo i 40 anni), con modificazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Si verifica inizialmente un accorciamento della fase follicolare e quindi un accorciamento del ciclo. Successivamente subentrano irregolarità di tutti i tipi, legate all'anovularietà e al difetto di fase luteinica. *Tre fasi* principali caratterizzano la perimenopausa. (1a fase) aumentano i livelli di FSH nella fase follicolare iniziale; livelli di estradiolo sono normali o elevati; la ciclicità mestruale è normale e l'ovulazione è presente anche se diminuisce il progesterone. (2a) Continua l'incremento di FSH, ed aumenta anche LH; i livelli di estradiolo tendono ad abbassarsi; i cicli mestruali sono più brevi o compaiono irregolarità. (3a) Continuano ad aumentare i livelli di FSH ed LH; i livelli di estradiolo sono bassi; la ciclicità mestruale è assente.

In sostanza quindi la menopausa è generata non solo dal fallimento ovarico, ma anche dall'alterazione della normale funzione dell'asse ipotalamo-ipofisario. Vi è perdita del normale picco di LH, e del feedback negativo per FSH ed LH.

Bisogna valutare sempre un'eventuale iperplasia endometriale (frequente in perimenopausa), che può essere insorta per l'azione non bilanciata degli estrogeni sull'endometrio, visto che vi è una fase di iperestrogenismo.

La *menopausa conclamata* è caratterizzata da un preciso quadro endocrino, caratterizzato da elevati livelli di FSH ed LH, bassi livelli estrogenici (estradiolo e, relativamente, di estrone), livelli androgenici ridotti, riduzione dell'inibina prodotta dall'ovaio.

La *post-menopausa* è caratterizzata sempre dalla elevazione dei valori di FSH ed LH, dall'ipoestrogenemia stabile, da livelli nulli di progesterone (non ovulando più) e da iperandrogenismo relativo (gli androgeni calano, soprattutto l'androstenedione – ridotto della metà, mentre il testosterone solo di poco – ma comunque gli androgeni calano meno rispetto agli estrogeni). I livelli di estrogeni circolanti si spiegano con la produzione di estradiolo surrenalico, ed estrone / estradiolo aromatizzato a livello periferico (tessuto adiposo). La differenza tra l'estrone (E1) e l'estradiolo (E2) è che l'estradiolo contiene un gruppo -OH in più, ed è 10 volte più potente di E1 (l'estriolo (E3), contiene tre gruppi -OH ed è 80 volte più debole di E2).

La *menopausa precoce* si riferisce ad un'insufficienza ovarica di origine sconosciuta che si verifica prima dei 40 anni. Può essere associata al fumo, al vivere ad un'elevata altitudine o ad un cattivo stato nutrizionale. La *menopausa artificiale* può essere causata da un'ovariectomia, dalla chemioterapia, dall'irradiazione della pelvi e da qualunque processo che alteri la vascolarizzazione dell'ovaio.

Per quanto riguarda la *clinica* della menopausa e post-menopausa, la carenza di estrogeni e l'iperandrogenismo relativo portano ad effetti sistemici multipli e specifici che possono essere *precoci* (effetti vasomotori, psicologici, emozionali, disturbi del sonno) o *tardivi* (disturbi distrofici, genitourinari, metabolici, CV, osteoporosi / fratture, ecc). Sintomi vasomotori sono le vampate, particolarmente frequenti, caratterizzate da una sensazione di calore, sudorazione, il tutto della durata di alcuni minuti, seguite da sensazioni di freddo. Hanno un grande impatto sulla qualità della vita, con ansia, disagio psicologico, cefalea, tachiaritmia cardiaca e respiratoria, e sono soprattutto notturne. La cefalea e l'ansia sono l'aurea prodromica. Si riducono col passare degli anni. Fattori scatenanti le vampate sono il caldo, lo stress, i cibi caldi e/o piccanti, l'alcol, la caffeina, le bevande calde, oltre che a vari disturbi / patologie come i distiroidismi, le epilessie, infezioni, il feocromocitoma, ecc. In postmenopausa vi sono disturbi del trofismo urogenitale: la vulva si presenta asciutta con diminuzione dello spessore della cute, del sottocute e delle piccole e grandi labbra; l'ostio vaginale e il canale vaginale sono meno elastici, secchi e la donna può lamentare dispareunia; i tessuti paravaginali atrofici con un aumento del rischio di prolasso e stress incontinenza. Alle vaginiti atrofiche si possono sovrapporre infezioni batteriche. L'atrofia uretrale porta a disturbi della minzione. Tutti questi sono sintomi e segni a medio termine, peggiorano quindi con il passare degli anni. Altri disturbi frequenti in post-menopausa sono le cefalee, l'irritabilità e altri disturbi dell'umore come l'ansia e la depressione, l'insonnia (per deprivazione di sonno da vampate o sudorazioni), un senso di affaticamento, la ridotta capacità di concentrazione, la ridotta capacità di memoria, dolori articolari. Quelli precoci sono principalmente i sintomi vasomotori, l'ansia e i disturbi dell'umore, gli altri sono tardivi (compresa la ridotta capacità di memoria). Inoltre si hanno fenomeni di virilizzazione in post-menopausa, dovuti alla riduzione minore di testosterone circolante rispetto agli estrogeni (iperandrogenismo relativo). A livello tiroideo, vi sono spesso segni di ipertiroidismo. Il metabolismo lipidico è anch'esso alterato, e prevalentemente in senso aterogeno: aumentano i valori di colesterolo totale, quelli di LDL, TG, mentre calano le HDL. Vi è riduzione di grasso ginoide ed aumento di grasso androide, e in generale cala la massa magra ed aumenta la massa grassa. Vi è insulinoresistenza ed iperinsulinemia. Aumenta la PA sistolica almeno fino all'VIII decade, mentre la PA diastolica aumenta almeno fino a 50 anni. È importante quindi notare, come la donna sia protetta, rispetto al rischio CV, nel periodo fertile grazie agli estrogeni, ma dopo la menopausa il rischio è identico a quello maschile.

Particolarmente importante è l'insorgenza post-menopausale dell'*osteoporosi*, patologia ad eziopatogenesi multifattoriale causata da una patologica riduzione della massa ossea (sia nella sua componente minerale che osteoide) e da alterazioni microarchitetturali del tessuto osseo, che diventa fragile e maggiormente esposto al rischio di frattura. La demineralizzazione ossea è conseguenza dell'invecchiamento in generale, sia nell'uomo che nella donna, ma si accelera e si aggrava in tutte le condizioni di ipoestrogenismo cronico. Normalmente gli estrogeni aumentano l'assorbimento intestinale di  $Ca^{2+}$ , il riassorbimento renale, il deposito osseo. Inoltre presentano recettori sugli osteoblasti: li stimolano a produrre TGF- $\beta$ , che stimola la produzione di OPG. L'OPG è una proteina recettoriale solubile per il RANK, una molecola presente sulla superficie osteoblastica. Normalmente, il legame RANK e RANKL (RANK-ligando), porta all'attivazione,

differenziazione e fusione dei precursori osteoclastici (che presentano RANKL) in osteoclasti attivi, i quali agiscono riassorbendo tessuto osseo. L'estradiolo (quindi OPG) inibisce il legame RANK-RANKL, evitando così la distruzione dell'osso. Allo "steady state", fisiologicamente, il pool di osteoclasti è attivato in modo che OPG e RANKL siano bilanciati (il primo stimolato da estradiolo e TGF- $\beta$ ; il secondo da glucocorticoidi e PTH). In menopausa, l'equilibrio passa a favore di RANKL.

Fattori di rischio per l'osteoporosi, oltre al deficit estrogenico, sono l'età, la razza bianca o asiatica, una storia personale di fratture dopo i 45 aa, una storia familiare di osteoporosi e fratture, l'immobilizzazione prolungata e la scarsa attività fisica, un BMI < 19 kg/m<sup>2</sup>, l'alcolismo, il tabagismo, uno scarso apporto di vitamina D, terapie prolungate con cortisonici, ecc.

Dopo la menopausa, la densità ossea si riduce dell'1-2% ogni anno, in modo particolare nei primi 5-10 anni. Fino al 29% delle donne in post-menopausa presentano osteoporosi. La sede più precoce di osteoporosi è nelle vertebre, e dopo nelle ossa lunghe (in particolar modo nel femore). Le fratture del femore sono spesso conseguenza diretta dell'osteoporosi, e comportano gravi inabilità, oltre che morte. I siti più frequenti di fratture osteoporotiche sono le vertebre, il polso e il collo del femore.

A livello diagnostico e predittivo, è utile la DEXA – Dual Energy X-Ray Absorptiometry – che utilizza una metodica a raggi X per valutare la densità ossea. Quest'ultima è espressa in funzione del picco di massa ossea teorico di un giovane adulto di 30 anni circa (T-score) ed in funzione dei valori medi per un collettivo della stessa età del paziente (Z-score). Un T-score > -1 è considerato normale, mentre valori tra -1 e -2,5 rappresentano una situazione di osteopenia. Valori < -2,5 segnalano osteoporosi. Se è presente una frattura, si parla di osteoporosi conclamata. La densitometria ossea è eseguibile anche mediante TC: in questo caso si ha una misurazione della densità ossea nella porzione centrale delle vertebre lombari, tuttavia si ha una maggiore esposizione a radiazioni. La densitometria a ultrasuoni può essere anche eseguita, ma solo sul calcagno, e non sulle vertebre lombari o sul femore. Il gold standard è quindi la DEXA di vertebre e femore. E' consigliabile eseguire la DEXA in menopausa precoce, dopo trattamento con corticosteroidi prolungato, in donne in post-menopausa con storia di fratture dovute a traumi non efficienti, donne in post-menopausa con ridotto peso corporeo, donne in menopausa almeno da 10 anni, e altre situazioni a rischio osteoporotico.

La prevenzione dell'osteoporosi in post-menopausa avviene tramite un adeguato apporto di vitamina D e Ca<sup>2+</sup>, attività fisica, l'abolizione di alcol e fumo ed eventualmente con la terapia ormonale sostitutiva (hormone replacement therapy – HRT). I principali obiettivi della terapia sono la prevenzione delle fratture, la stabilizzazione o l'aumento della massa ossea, ottimizzazione della qualità della vita, la riduzione della frequenza delle cadute, ecc. La terapia si basa quindi sull'integrazione di Ca<sup>2+</sup> e vitamina D, sull'uso dei bifosfonati (inibiscono il riassorbimento osseo), la HRT, gli SERMs (selective estrogen receptor modulators), la calcitonina, oltre alla dieta, e all'attività fisica.

La *terapia in post-menopausa* si prefigge obiettivi come: la riduzione dei sintomi vasomotori, la riduzione dell'atrofia urogenitale, la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture (vedi sopra), e di malattie croniche. La HRT si basa sull'uso di estrogeni (associati a progestinici – soli si danno solo alle donne isterectomizzate, questo per la prevenzione del carcinoma endometriale), progestinici (vedi prima), SERMs (tibolone, raloxifene) i quali hanno attività estrogenica in alcuni tessuti (es. SNC) ed antiestrogenica in altri (es. mammella, endometrio). Gli estrogeni somministrati nel contesto di una HRT possono essere sia a somministrazione orale, che transdermica. Controindicazioni alla HRT sono ad esempio le neoplasie estrogeno-dipendenti della mammella o dell'endometrio.

## IRSUTIMO E VIRILISMO

*Irsutismo* è la crescita di peli in zone corporee ove normalmente non si trovano, quali viso, mammelle, addome, regione presacrale, ovvero le zone androgeno-sensibili. E' un disturbo spesso correlato all'iperandrogenismo, e pertanto si associa ad altri segni quali seborrea, acne, alopecia, ipertrofia clitoridea e modificazioni del timbro vocale. Fra le cause vi sono: farmaci ad azione androgenica; farmaci che interferiscono con l'azione degli androgeni endogeni; aumentata produzione surrenalica (es. sindrome adreno-genitale, neoplasie); aumentata produzione ovarica (PCOS, tumori); alterazioni del metabolismo; idiopatiche; post-menopausa.

### *Sindrome adreno-genitale*

Si tratta di un gruppo di patologie autosomiche recessive dovute alla mancanza di uno dei 5 enzimi che intervengono nella sintesi del cortisolo nella corteccia surrenalica. Il *difetto enzimatico* più frequente interessa la 21 $\alpha$ -idrossilasi e determina oltre il 90% delle iperplasie surrenaliche congenite (o SAG – sindrome adreno-genitale). L'enzima 21 $\alpha$ -idrossilasi appartiene alla categoria dei citocromi P450, e catalizza la conversione del 17 $\alpha$ -OH-progesterone a 11-deossicortisolo (un precursore del cortisolo), e del progesterone in deossicorticosterone, un precursore dell'aldosterone. Un altro 3-5% di difetti enzimatici riguardano la 11 $\beta$ -idrossilasi, che trasforma il deossicorticosterone in corticosterone (precursore dell'aldosterone) e l'11-deossicortisolo in cortisolo. Entrambi i difetti enzimatici causano riduzione dei livelli di cortisolo. Aumentano di conseguenza CRH ed ACTH per mancanza di feedback negativo, con conseguente iperstimolazione della corteccia corticosurrenalica. Questo porta ad accumulo di precursori, che vengono deviati verso altre vie – gli ormoni sessuali maschili, in particolare androstenedione (dal 17 $\alpha$ -OH-progesterone). Compaiono segni di *iperandrogenismo* (virilizzazione), che nei neonati di sesso femminile si può manifestare già alla nascita con ambiguità dei genitali (clitoridomegalia, grandi labbra rugose e parzialmente fuse e seno urogenitale comune, invece di uretra e vagina separate), mentre nei maschi si manifesta solo in un periodo successivo, ovvero nei primi anni di vita attraverso un aumento patologico della velocità di crescita, oppure, ma solo a volte, ingrandimento del pene e iperpigmentazione dello scroto. Nelle femmine vi può essere anche sindrome dell'ovaio policistico per l'iperandrogenismo. Nella sindrome adreno-genitale ci può essere anche insufficiente produzione di aldosterone (deriva dal corticosterone) che può determinare squilibrio elettrolitico con ipovolemia (disidratazione iponatriemica e ipokaliemia) e shock. Livelli di 17 $\alpha$ -OH-progesterone > 8 ng/ml sono praticamente *diagnostici* di SAG. La *terapia* si effettua tramite la somministrazione sostitutiva di glucocorticoidi e, quando necessario, con il ripristino dell'omeostasi normale di Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> con mineralcorticoidi. Non è auspicabile né l'ipertrattamento (causa di malattia di Cushing iatrogena), né l'ipottrattamento (il quale non riesce a sopprimere la secrezione di ACTH a feedback negativo, con conseguente virilizzazione e iperandrogenismo per gli elevati livelli di androstenedione).

### *Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)*

Interessa il 3-6% delle donne in età riproduttiva (Robbins). Secondo alcune casistiche ancor di più. Si osserva una certa familiarità, probabilmente con trasmissione AD a penetranza variabile ma a patogenesi anche e soprattutto multifattoriale.

L'ovaio policistico si sviluppa quando le ovaie sono stimolate a produrre un'eccessiva quantità di ormoni androgeni, in modo particolare testosterone, tramite (1) il rilascio eccessivo di LH dall'ipofisi; (2) alti livelli di insulina nel sangue (iperinsulinemia) nelle donne le cui ovaie sono sensibili a tale stimolo o (3) ridotti livelli di Sex-Hormone Binding Protein (SHBG); il tutto accompagnato da una certa suscettibilità genetica. Una grande quantità di pazienti con PCOS presentano insulino-resistenza e/o obesità. Gli alti livelli insulinici causano (oppure contribuiscono) le anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio che portano poi alla PCOS.

Questa sindrome è caratterizzata da un set complesso di sintomi, la cui causa e patogenesi non è sempre ben individuabile in tutte le pazienti. Spesso si tratta di un "loop" complesso funzionante a feedback positivo caratterizzato da resistenza all'insulina ed iperandrogenismo. Il tessuto adiposo, con la presenza dell'enzima aromatasi (capace di convertire l'androstenedione in estrone, e il testosterone in estradiolo), se in eccesso (pazienti obese), crea il paradosso di avere sia un eccesso di androgeni (responsabili dell'irsutismo e della virilizzazione) che di estrogeni (i quali inibiscono l'FSH a feedback negativo).

L'iperinsulinemia aumenta la secrezione pulsatile di GnRH, la maggiore secrezione di LH rispetto ad FSH, l'aumentata produzione ovarica di androgeni, la ridotta maturazione follicolare e l'inibizione della sintesi epatica di SHBG; tutti questi elementi contribuiscono allo sviluppo di PCOS. L'insulino-resistenza è di frequente riscontro tra le pazienti normo-peso che sovrappeso. Inoltre vi è un'associazione tra PCOS ed infiammazione cronica.

In sostanza quindi, si può riassumere la patogenesi della sindrome dell'ovaio policistico nelle ipotesi: dismetabolica (obesità, insulino-resistenza ed aumento dell'insulina, fattori tra l'altro anche collegati tra loro), ovarica (l'aumentata produzione di androgeni – dovuta ad un danno al sistema ovarico di regolazione della steroidogenesi – porta a modificazione della pulsatilità ipotalamica e all'aumento di massa grassa addominale), ed ipotalamica (aumentata liberazione di LH stimola la steroidogenesi ovarica, l'alterazione della follicologenesi, l'anovularietà, con una desincronizzazione del ritmo circadiano dell'LH).

Il nome “ovaio policistico” è dovuto all’aspetto ecografico delle ovaie in presenza di tale sindrome: svariate piccole aree cistiche alla periferia dell’ovaio, che formano una struttura a “catena di perle”. Non si tratta propriamente di cisti, ma di follicoli immaturi, fermi allo stadio di follicolo antrale iniziale per la funzione ovarica disturbata. La presenza di 12-15 follicoli immaturi non è considerata patologica, e non causa sintomi – nonostante si parli di ovaio policistico. Generalmente, i sintomi della sindrome PCOS (funzione ormonale disturbata, aumento di peluria facciale, infertilità) compaiono con numeri più elevati di follicoli cistici (> 50).

La funzione ovarica disturbata tipica della PCOS è caratterizzata dal mancato riassorbimento dei follicoli che non diventano dominanti – circa 20 follicoli maturano ogni mese ma uno solo è dominante; gli altri sono riassorbiti nell’ovaio andando in atresia: questo riassorbimento non avviene nella PCOS, sono infatti stati trovati valori ridotti di caspasi 3, un fattore che porta ad atresia, nelle pazienti affette da sindrome PCOS. Sono stati anche trovati elevati valori di cIAP-2 (un fattore anti-atresico).

I sintomi e segni di tale sindrome sono le alterazioni mestruali (ritardi più o meno marcati, oligomenorrea, amenorrea), l’infertilità, le alterazioni estetiche (irsutismo, acne, alopecia).

Alla diagnosi si arriva tramite i segni clinici dell’iperandrogenismo, la storia clinica, i reperti ecografici e il laboratorio. Il laboratorio della PCOS è caratterizzato da: iperandrogenemia; aumentati livelli di 17 $\alpha$ -OH-progesterone; ridotti livelli di SHBG; aumento di LH; aumento di frequenza ed ampiezza delle pulsazioni di LH; desincronizzazione del ritmo circadiano dell’LH; elevato rapporto LH/FSH; iperinsulinemia.

Non è ancora chiaro l’impatto a lungo termine della PCOS sul rischio CV. E’ sicuro che le pazienti obese con PCOS hanno un rischio maggiore di sviluppare DM ed ipertensione rispetto alle pazienti affette da PCOS ma magre; vi è inoltre una maggiore prevalenza, nelle pazienti affette da PCOS, di elevati livelli di LDL e TG, e ridotti valori di HDL. L’insulino-resistenza aumenta comunque il rischio di DM tipo 2, di ipertensione, dislipidemia e maggiori livelli di PAI-1 (inibitore dell’attivatore del plasminogeno: è il principale inibitore di tPA ed urokinasi). Vi è inoltre una correlazione con la sindrome metabolica (caratterizzata da almeno 3 dei seguenti criteri diagnostici: obesità addominale; TG  $\geq$  150; HDL < 50; PA >; iperglicemia).

Per quanto riguarda il trattamento, vi sono obiettivi immediati (risoluzione dell’acne, della seborrea, dell’irsutismo e dell’alopecia), obiettivi a breve termine (correzione degli squilibri metabolici, endocrini, del ciclo, l’anovularietà e la sterilità) e a lungo termine (complicanze CV, ginecologiche (queste derivanti da un iperestrogenismo relativo, non compensato dal progesterone, su endometrio e mammella) e DM). Fra i rimedi terapeutici vi sono quindi dieta, trattamento dimagrante e metformina, clomifene citrato, CO, trattamenti estetici.

## STERILITA’

E’ definita come l’assenza di concepimento dopo un anno di rapporti non protetti in fase ovulatoria. La coppia fertile ha una probabilità di concepimento del 20-25% per ogni ciclo, probabilità che aumenta nell’arco di un anno fino all’80%. Si può suddividere in sterilità primaria (non si è mai verificato un concepimento) e sterilità secondaria (incapacità a procreare dopo uno o più concepimenti). Colpisce ~ 15% delle coppie, con un fattore maschile nel 25% dei casi, femminile nel 35% ed idiopatico nel 25%. La sterilità aumenta con l’aumentare dell’età materna.

L’infertilità femminile riconosce (1) *cause organiche* nel 38% dei casi, come l’occlusione tubarica (dovuta a salpingite oppure a gravidanze ectopiche), anomalie del tratto fimbriale con perdita dei rapporti con l’ovaio, aderenze peritoneali, malformazioni tubariche come polipi o papillomi. Nel 9% dei casi responsabile dell’infertilità è (2) l’*endometriosi* (presenza di aderenze peritubariche). Nel 46% dei casi vi sono (3) *cause endocrine* riconoscibili, come alterazioni ipotalamo-ipofisarie (es. adenomi), iperprolattinemia, anovularietà da cause gonadiche (PCOS, menopausa precoce). (4) *Altre cause (7%)* sono l’ostilità / assenza del muco cervicale, gli esiti di endometrite o di revisione endouterina, le malformazioni genitali come l’utero bicorne o l’agenesia, i miomi e i polipi endometriali, fattori ambientali come il fumo, l’uso di droghe, l’anorexia, lo stress, le sostanze inquinanti. Per la *diagnosi* sono utili i dosaggi ormonali sul sangue (FSH, LH, estradiolo e progesterone (con attenzione al progesterone nella II metà del ciclo), PRL, ormoni tiroidei ed androgeni); indagini isterosalpingografiche, isterosalpingosonografiche o laparoscopiche; valutazione del muco cervicale (“Spinnbarkeit”: in fase ovulatoria il muco cervicale è molto elastico e forma filamenti lunghi 9-12 cm; e un pH

di 7-8,5) e valutazione della dilatazione dell'orifizio cervicale. Si associa ad uno screening microbiologico, ed eventualmente ecografia e RMN. La terapia deve essere eziologica quando possibile (medica o chirurgica); in alternativa si prende in considerazione la procreazione medicalmente assistita.

L'*infertilità maschile*, comunque da prendere in considerazione nell'iter diagnostico di sterilità di una coppia, è causata (5-15%) da (1) *cause pre-testicolari* come ipogonadotropismo, iperprolattinemia, iper/ipo-tiroidismo, DM, insufficienza renale, insufficienza epatica, eccesso di androgeni, estrogeni, glucocorticoidi, malnutrizione e celiachia (quindi principalmente cause endocrine). Le (2) *cause testicolari* oscillano tra il 50 e il 60%, le più frequenti delle quali sono il varicocele, il criptorchidismo (entrambi, anche dopo correzione chirurgica precoce), i traumi testicolari, la torsione del funicolo non operato rapidamente, l'orchite (classicamente quella da parotite ma anche da TBC, sifilide e gonorrea), alterazioni genetiche come la s. di Klinefelter (cariotipo XXY), traslocazioni, microdelezioni del cromosoma Y, farmaci, agenti fisici e chimici, tumori testicolari. Le (3) *cause post-testicolari* raggiungono il 45% e sono le malformazioni congenite come l'agenesia o atresia di epididimi, deferenti, dotti eiaculatori, vescicole seminali, la fibrosi cistica (per assenza congenita dei deferenti), le ostruzioni post-infettive o iatrogene, l'eiaculazione retrograda. Infine vi sono le (4) *patologie disfunzionali dello spermatozoo* eiaculato (presenza di autoanticorpi, s. di Kartagener – ovvero disfunzione delle ciglia vibratili con assenza dei bracci di dineina nella coda degli spermatozoi; interessante notare come la maggior parte delle diagnosi di questa sindrome avvenga in età adulta). La *diagnosi* comprende: anamnesi; esame obiettivo; spermigiogramma (azoospermia: nessuno spermatozoo; oligospermia: > 2 milioni/ml; normalmente sono ≥ 20 milioni/ml. Si parla di teratospermia quando gli spermatozoi malformati sono > 40%); dosaggi ormonali (FSH, LH, PRL, testosterone, estradiolo), ricerca di *C. trachomatis*. Inoltre si possono eseguire tests di II livello come: studio genetico, approfondimento immunologico, citoaspirato testicolare, ecografia scrotale, e altri. La *terapia* è eziologica o sostitutiva quando possibile – trova impiego, ad esempio, anche la hCG, la quale stimola le cellule di Leydig a sintetizzare testosterone (il testosterone intratesticolare è importante per la spermatogenesi da parte delle cellule del Sertoli); altrimenti si prendono in considerazione altri trattamenti come la FIVET (vedi sotto), utile anche nei casi di infertilità maschile oltre che nell'infertilità femminile; ad esempio nella sindrome di Klinefelter possono essere prelevati chirurgicamente spermatozoi per poi essere iniettati direttamente nel citoplasma dell'ovocita. Queste tecniche sono utili anche in altri casi. Una è la TESE (Testicular Sperm Extraction – estrazione testicolare dello sperma), che consiste nel prelievo di una piccola porzione di tessuto testicolare in anestesia locale, per estrarre le poche cellule spermatiche vitali allo scopo di iniettarli in seguito nell'ovocita, ed è prescritta a uomini che non hanno un numero misurabile di spermatozoi (azoospermia). Un'altra tecnica è la ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection – iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo), la quale è simile alla FIVET, con la differenza che qui si superano gli ostacoli della fecondazione dell'ovocita. E' indicata nei casi gravi di oligoastenoteratospermia, FIVET provata con esiti negativi, sterilità immunologica, azoospermia ostruttiva o secretiva (spermatozoi testicolari o epididimari).

## PROCREAZIONE ASSISTITA

### *Induzione della crescita follicolare multipla*

E' una procedura che si associa alla maggior parte degli interventi di procreazione assistita allo scopo di portare a maturazione più ovociti. Il trattamento inizia 2-3 giorni dopo il sanguinamento mestruale somministrando clomifene citrato (CC) o FSH: si sfrutta il meccanismo fisiologico della finestra dell'FSH perimestruale, accentuando la presenza di gonadotropina prima che si definisca la selezione del follicolo dominante. L'incremento perimestruale dell'FSH determina infatti il reclutamento dei follicoli. Somministrando CC o FSH in quantità più elevata o per un periodo di tempo maggiore si porta un maggior numero di follicoli a maturazione, i quali quindi liberano 2-3 o più ovociti, idonei ad essere fecondati. Si tiene quindi monitorata la dimensione follicolare tramite ecografia: quando superano i 17 mm si induce l'ovulazione somministrando hCG – si usa in questo caso per indurre l'ovulazione, che avrà luogo ~ 40 h dopo la singola iniezione di hCG, si può quindi poi procedere con l'inseminazione o il rapporto sessuale. Se i follicoli maturi dopo la procedura sono più di 3 si evita di somministrare hCG e si invita la coppia ad astenersi dai rapporti onde evitare il rischio di gravidanze plurigemellari.

In un 30-50% di donne sottoposte alla procedura si può manifestare in forma lieve, e fino al massimo 10% in forma grave, la *sindrome da iperstimolazione ovarica*, caratterizzata da disturbi elettrolitici, ipoalbuminemia, ipoperfusione renale (con possibile IR), versamenti sierosi (pericardici, pleurici, ecc). L'eziopatogenesi è

correlata alla somministrazione di hCG, ed è dovuta alla disregolazione di istamina, serotonina, PRL, prostaglandine, con la produzione di mediatori citochinici. E' richiesto il monitoraggio ecografico ed ematochimico. Le ovaie aumentano di dimensioni in rapporto alla gravità del quadro. La terapia di questa sindrome consiste nella correzione del volume plasmatico, dell'ipoalbuminemia, degli elettroliti e alla prevenzione delle tromboembolie. Nei casi severi è necessaria la centesi dei versamenti sierosi.

#### *Inseminazione artificiale*

E' indicata nei casi di difetti anatomici dei genitali esterni, anomalie del muco cervicale, Ab antispermatozoo, oligoastenospermia, infertilità inspiegata. Si effettua l'induzione della crescita follicolare multipla (vedi prima); si raccoglie quindi il seme del partner tramite masturbazione; lo si tratta in laboratorio in modo da aumentare la mobilità degli spermatozoi stessi ed eliminare eventuali spermatozoi anomali e batteri; si procede poi alla deposizione del seme in vagina, canale cervicale, utero, tuba, peritoneo.

#### *Fecondazione in vitro e trasferimento embrionario (FIVET)*

Indicazioni alla FIVET sono le occlusioni tubariche bilaterali, i postumi di PID, l'endometriosi, l'infertilità inspiegata, il fallimento di cicli di inseminazione artificiale. La metodica inizia con l'induzione della crescita follicolare multipla. Si prelevano in seguito gli ovociti per via TV ecoguidata e li si classifica per grado di maturità – vengono recuperati gli ovociti idonei alla fecondazione in base all'osservazione morfologica degli stessi, eseguita a microscopio. La donna inizia a questo punto la stimolazione con progesterone. Si prepara quindi il liquido seminale: vengono selezionati gli spermatozoi più mobili. La fecondazione in vitro può avvenire per incubazione degli ovociti con gli spermatozoi: i gameti sono collocati insieme in un apposito recipiente affinché uno spermatozoo penetri nell'ovocita. Si separano in seguito gli ovociti e si verifica l'avvenuta fecondazione. In alternativa alla FIVET si può utilizzare la ICSI. Si procede poi all'impianto in utero tramite micro-catetere, nella speranza che si annidi nella mucosa uterina. Le donne < 35 anni ricevono 2 embrioni; quelle > 35 anni, 3. Complicazioni della FIVET sono la sindrome da iperstimolazione ovarica, l'aumentata incidenza di gravidanze plurigemellari, di gravidanza ectopica, e forse, di menopausa precoce. Le percentuali di successo della FIVET sono influenzate da vari fattori, come la risposta da parte della donna alle terapie, il grado di maturazione degli ovociti prelevati, l'età della paziente. Per aumentare le percentuali di successo viene utilizzato il metodo di trasferire in utero un numero multiplo di embrioni valutato di caso in caso in modo da raggiungere un compromesso tra probabilità di successo e il rischio di gravidanze plurigemellari. E' bene prevenire una gravidanza plurigemellare per non dover ricorrere a tecniche come la riduzione embrionaria. Questa prevede, solitamente nell'8a settimana di gravidanza, l'induzione della morte di un embrione (o più) iniettando direttamente nel suo cuore KCl, che provoca arresto cardiaco. Si tratta di una procedura con dei rischi (interruzione di gravidanza ed infezioni a carico della donna).

#### *Diagnosi preimpianto*

Indicazioni sono le coppie portatrici di patologie genetiche, continui fallimenti della FIVET o della ICSI, pazienti portatori di traslocazioni cromosomiche, pazienti nella cui storia riproduttiva siano presenti ripetuti aborti non dovuti a cause meccaniche dell'utero (es. sinechie). Si esegue la biopsia dell'ovocita, con aspirazione dei globuli polari, i quali contengono un set cromosomico e permettono una successiva lettura ed analisi cromosomica sulla cellula uovo. La biopsia dell'embrione si effettua invece 3 giorni dopo che è avvenuta con successo la penetrazione dello spermatozoo nell'ovocita. Si tratta di una metodica delicata, per il rischio di danneggiare le cellule vicine. La cellula rimossa è fissata su vetrino oppure preparata per la lettura tramite PCR. Una nuova tecnica permette la biopsia della blastocisti: dalle oltre 60 cellule è possibile rimuoverne 5-6, rendendo così più agevole l'analisi genetica successiva. La lettura genetica si effettua tramite PCR oppure tramite FISH.

#### *Legislazione italiana attuale*

La legge 40/2004, sulla base di considerazioni mediche ed etiche, ha limitato diversi aspetti della FIVET. E' consentita la produzione di embrioni in un numero non superiore a quello strettamente necessario ad un unico e contemporaneo impianto, e comunque non superiore a 3. E' inoltre vietata la crioconservazione (tranne nei casi non prevedibili al momento della fecondazione), la soppressione di embrioni, la diagnosi preimpianto dell'embrione (fallito comunque il ricorso del Governo Italiano alla Corte Europea dei Diritti Umani, quest'ultima a favore della diagnosi preimpianto) e la fecondazione eterologa.

## CONTRACCEZIONE

Nell'ambito della contraccezione ormonale vengono utilizzati estrogeni e progestinici in associazione, oppure anche contraccettivi monofarmaco. Nel panorama contraccettivo inoltre esistono formulazioni monofasiche o bifasiche, così come dosaggi medi, bassi o ultraridotti. Le vie di somministrazione sono anch'esse varie: orale; transdermica; transvaginale; intrauterina; iniettiva; impianti sottocutanei. Si tratta dei contraccettivi reversibili più efficaci (i fallimenti sono non oltre lo 0,5-1%).

Come meccanismo d'azione, gli *estrogeni* somministrati vanno a sopprimere a feedback negativo la secrezione di FSH dall'ipofisi, bloccando in tal modo la maturazione follicolare. I *progestinici* invece bloccano l'ovulazione inibendo il rilascio di LH e quindi anche il picco di LH. Il progestinico può, pertanto, bastare da solo come contraccettivo. I progestinici inoltre vanno a bloccare anche la secrezione di GnRH dall'ipotalamo. Essi agiscono anche sul muco cervicale, aumentandone la viscosità, che si traduce in una riduzione della possibilità di movimento degli spermatozoi, con conseguente riduzione della possibilità di fecondazione. Estrogeni e progestinici insieme determinano la deciduizzazione dell'endometrio, rendendolo inadatto all'impianto dell'embrione.

Fra gli estrogeni sono utilizzati l'*etinilestradiolo* e l'*estradiolo valerato*. Il primo ha un'attività maggiore rispetto all'estradiolo semplice. Sempre questo, a causa dell'etinile, sviluppa ed esaspera alcuni degli effetti farmacologici tipici degli estrogeni, specialmente quelli sul metabolismo lipidico e glucidico, sul bilancio idroelettrolitico e sui meccanismi coagulativi. L'estradiolo valerato è invece subito metabolizzato a 17- $\beta$ -estradiolo (naturale).

I progestinici derivano dall'elaborazione strutturale del 17-OH-progesterone (*ciproterone acetato*, *clormadinone acetato*), del nortestosterone (*levonorgestrel*, *desogestrel*, *gestodene*), e dello spironolattone (*drospirenone*). Le criticità dei progestinici riguardano la loro residua azione androgenica, che possono risultare in acne e seborrea, e le azioni interferenti con il metabolismo glucidico e l'insulina, e il metabolismo lipidico. Inoltre i progestinici possiedono altre attività: glucocorticoide; mineralcorticoide o antimineralcorticoide; antigonadotropo; progestativo; estrogenica.

Fra le loro varie azioni quindi, il 17- $\beta$ -estradiolo e l'etinilestradiolo migliorano il metabolismo del colesterolo, aumentando la produzione di lipoproteine di tipo HDL da parte del fegato. L'etinilestradiolo potenzia la ritenzione di Na<sup>+</sup> e H<sub>2</sub>O aumentando la conversione di angiotensinogeno in angiotensina I, con il conseguente risultato di maggiori quantità di aldosterone, e di ritenzione idrico-salina da parte del rene. Un altro effetto collaterale degli estrogeni, in modo particolare dell'etinilestradiolo, è la sua attività procoagulativa, con l'aumento di incidenza di eventi trombotici.

I progestinici possiedono una residua azione androgenica (specialmente i derivati del 19-nortestosterone), con un conseguente alterato metabolismo lipidico e glucidico: vi è un calo della produzione dell'apolipoproteina ApoA1, la quale è necessaria per le HDL. Calano di conseguenza le HDL circolanti, con un ridotto rapporto HDL/LDL ed un effetto aterogenico. L'azione androgenica porta inoltre ad insulino-resistenza, iperinsulinemia, ed un alterato metabolismo glucidico (da sommare, eventualmente, all'effetto simile prodotto dagli estrogeni).

Le associazioni estroprogestiniche contengono tutte etinilestradiolo o estradiolo valerato, le cui dosi sono state ridotte, nel corso degli anni, da 50  $\mu$ g ai 15  $\mu$ g di oggi, fino a mantenere un adeguato ambiente estrogenico e comunque un buon controllo del ciclo. Cambia invece il progestinico associato, così come variano le formulazioni e le vie di somministrazione. Negli anni '60, la prima pillola contraccettiva, Enovid, era composta da 150  $\mu$ g di mestranolo e 9,85  $\mu$ g di noretinodrel, dosaggi altissimi. Oggi esistono nuove formulazioni, e nuovi dosaggi, più bassi. Fra i vantaggi della riduzione del dosaggio degli estrogeni vi sono il ridotto effetto procoagulativo, la riduzione della stimolazione del SRAA, la riduzione della sintomatologia soggettiva (es. tensione mammaria, cefalea); fra gli svantaggi vi sono una ridotta produzione di HDL, una ridotta protezione della massa ossea. E' comunque importante in ogni caso personalizzare la terapia. L'orientamento attuale è quello di usare prodotti senza azione androgenica residua o quelli con attività antiandrogenica.

Il *levonorgestrel* ha attività progestinica, antiestrogenica ed androgenica. Non possiede invece attività estrogenica, glucocorticoide, mineralcorticoide ed antimineralcorticoide.



Il *gestodene* possiede attività progestinica, antiestrogenica, lieve attività antimineralcorticoide, attività glucocorticoide. Possibile azione androgenica. Non ha attività estrogenica.

Il *desogestrel* ha attività progestinica ed antiestrogenica. Possibile azione androgenica. Non ha altre attività.

Il *ciproterone acetato* ha attività progestinica, antiestrogenica, antiandrogenica e glucocorticoide; non ha attività estrogenica ed androgenica.

Il *clormadinone acetato* possiede attività progestinica, antiestrogenica, antiandrogenica, glucocorticoide; non ha attività estrogenica o androgenica. In sostanza, uguale al ciproterone acetato, con un profilo farmacologico simile al progesterone naturale.

I progestinici con effetti antiandrogenici (ciproterone acetato, clormadinone acetato), favoriscono un equilibrio lipidico ottimale e hanno minore influenza su quello glucidico. Riducono quindi il rischio aterogeno, e per quanto riguarda la sensibilità all'insulina, la lasciano invariata oppure la migliorano.

Il *drosiprenone*, derivato dello spironolattone e con un profilo farmacologico simile al progesterone naturale, possiede attività progestinica, antimineralcorticoide, ed antiandrogenica. In particolare, la sua azione anti-androgenica è maggiore di quella dello spironolattone, andando ad inibire il recettore per gli androgeni con efficacia. Non ha nessuna azione androgenica residua. E' commercializzato come Yasmin® e Yasminelle®. La sua attività antimineralcorticoide è dovuta al suo effetto anti-aldosteronico: drosiprenone è quindi capace di antagonizzare l'effetto sodio-retentivo dell'etinilestradiolo, e favorisce anzi l'eliminazione di acqua dai tessuti, andando così a contrastare gli effetti negativi degli estrogeni dovuti all'accumulo di liquidi nei tessuti, come la tensione mammaria, l'incremento di peso corporeo, l'edema (dovuti all'effetto stimolante degli estrogeni sul SRAA).

Un'altra via di somministrazione è l'estroprogestinico *transdermico*, composto da 600 µg di etinilestradiolo (20 µg/die) più 6 mg di norelgestromina (150 µg/die) (3 settimane, più 7 giorni di pausa). La norelgestromina è sempre un derivato del nortestosterone. I vantaggi di questa via di somministrazione sono la maggiore compliance, l'eliminazione del "first pass" del metabolismo epatico (permette quindi dosi inferiori) e la mancanza di interazioni in caso di vomito o diarrea (a differenza della pillola).

L'*anello vaginale* ha la seguente composizione: etonogestrel 120 µg/die più etinilestradiolo 15 µg/die (3 settimane, più 7 giorni di pausa). Commercializzato come NuvaRing®, permette un rilascio locale costante e continuo di ormoni, concentrazioni ormonali sieriche costanti per le 3 settimane di utilizzo e assenza dei picchi ormonali giornalieri legati alla somministrazione quotidiana. Vi è una bassa incidenza di effetti collaterali, con un buon controllo del ciclo.

Gli *IUD* (dispositivi intrauterini) agiscono provocando una flogosi uterina cronica (più spiccata nel caso di IUD al rame) o tramite modificazione del muco cervicale (IUD ai progestinici). Ostacolano l'annidamento, e hanno un importante effetto a monte: inibiscono la migrazione degli spermatozoi in utero. Fra le controindicazioni vi sono le infezioni uterine, fino alla PID.

Effetti collaterali degli estroprogestinici sono le alterazioni mestruali (spotting – presente nel 10-30% dei casi nel I trimestre di assunzione; meno frequenti invece le emorragie mestruali); l'amenorrea durante l'assunzione (nell'1-5% dei casi, specialmente usando contraccettivi a basso dosaggio estrogenico); cefalea ed emicrania, tensione mammaria, nausea, aumento di peso, ritenzione idrica. La sospensione della terapia avviene nel 20% dei casi circa per irregolarità mestruali, per cefalea ed emicrania nel 10% dei casi, aumento di peso e ritenzione idrica dal 4 al 25% dei casi (più che altro per volere della donna).

Le "grandi criticità" riguardano non tanto la patologia arteriosa (stroke, IMA), quando il rischio di trombosi venosa: il rischio di TEV è infatti di 2-6 volte superiore, specialmente nel I anno di assunzione. Si deve porre attenzione specialmente alle donne con diatesi trombofilica (mutazione fattore V di Leiden, ridotti valori di AT III, incremento di fattore VIII). E' da notare, tuttavia, come la riduzione del dosaggio estrogenico, il ricorso ad estrogeni naturali, e l'associazione corretta estro-progestinica riducano il rischio, specialmente quando non vi sono cofattori di rischio come ipertensione, obesità e fumo di sigaretta. L'altro grande problema connesso all'assunzione di contraccettivi ormonali è il carcinoma mammario – con un rischio difficilmente stimabile: vi è effettivamente un aumento del rischio, che però scompare sospendendo la terapia. Inoltre, con l'evolversi delle terapie, è probabile che il rischio di K mammario cali ulteriormente.

Effetti benefici, preventivi e terapeutici dei preparati estroprogestinici, al di là della funzione contraccettiva, sono la regolarizzazione delle *irregolarità mestruali* (menometrorragia; amenorrea), il trattamento della *sindrome premestruale* e della *dismenorrea* primaria, l'*iperandrogenismo* (nel caso della PCOS vi è un beneficio dovuto alla riduzione degli androgeni ovarici, con conseguente riduzione di acne, irsutismo, regolarizzazione dei cicli mestruali. Nella PCOS è necessario adoperare preparati il cui progestinico è ad azione antiandrogenica. E' necessario tuttavia notare come i benefici siano limitati alla durata del trattamento). Utili nell'*endometriosi* e nel *dolore pelvico cronico*. Sono inoltre adoperati in caso di *osteoporosi* (in età perimenopausale; effetto dubbio tuttavia nelle donne giovani affetta da amenorrea di lunga durata; effetto assente nelle donne giovani affette da anoressia). Riducono l'incidenza del *carcinoma endometriale* (grazie all'effetto del progestinico), del *carcinoma ovarico* e del *carcinoma del colon*. In questi ultimi 3 casi i dati sono oggettivi, e l'effetto dura anche dopo la sospensione del trattamento. Hanno un effetto protettivo anche per quanto riguarda i *miomi uterini*.

La prescrizione dei contraccettivi richiede prima la valutazione dell'anamnesi familiare, personale, l'esame ginecologico. Non sono necessari esami ematologici. Vi sono vari criteri di prescrizione, definiti dalla WHO, che suddividono le pazienti in 4 categorie: 1) non vi sono limitazioni all'uso, 2) i vantaggi superano gli svantaggi, 3) i rischi teorici o provati sono generalmente maggiori dei vantaggi, 4) vi sono rischi inaccettabili per la salute della donna. Questi criteri sono utili anche al medico da un punto di vista medico-legale (es. nel caso di una TEV in una donna giovane). Fra le controindicazioni assolute vi sono i fattori di rischio CV multipli, le trombofilie congenite note (es. mutazione fattore V Leiden, proteina C, proteina S), TVP o tromboembolia polmonare in corso, malattia valvolare cardiaca con complicazioni CV, incidenti cerebrovascolari, PS > 160 mmHg, PD > 100 mmHg, cirrosi epatica scompensata, tumori epatici benigni o maligni, epatite virale attiva, K mammella in corso, fumatrici oltre i 35 aa d'età con un consumo di > 15 sigarette/die, chirurgia maggiore con immobilizzazione, DM con danno d'organo e durata > 20 aa, obesità e BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>.