GINECOLOGIA ED OSTETRICIA

rev. 1.1 - A. SaEa/MirO

ultimo materiale disponibile in archivio - 07.2022

Piccolo aggiornamento su menopausa (integrazione slides e dispensa)

ANATOMIA E MALFORMAZIONI 2

ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA 9

PERCORSO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO NELL'INFERTILITA' DI COPPIA 11

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO 28

AMENORREA 37

MENOPAUSA - CLIMATERIO 42

ENDOMETRIOSI 59

DOLORE PELVICO 68

FIBROMI UTERINI 75

SARCOMI UTERINI 81

CARCINOMA DELLA PORTIO UTERINA 83

CARCINOMA ENDOMETRIALE 101

TUMORI DELL'OVAIO 111

TUMORI DELLA VULVA 119

CHEMIOTERAPIA NEI TUMORI GINECOLOGICI 125

TUMEFAZIONI ANNESSIALI 131

UROGINECOLOGIA 138

MALATTIE SESSUALMENTE TRASMISSIBILI 146

DURATA DELLA GRAVIDANZA 150

ADATTAMENTI MATERNI ALLA GRAVIDANZA 154

CONSULENZA GINECOLOGICA PRECONCEZIONALE 161

ESAMI PER IL MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA FISIOLOGICA 162

ECOGRAFIA 172

TEST DI SCREENING PER ANEUPLOIDIE 180

IUGR: INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION 185

RIPASSO DI EMBRIOLOGIA 190

MECCANICA OSTETRICA 192

PERIODO ESPULSIVO – PROGRESSIONE DEL FETO NEL CANALE DEL PARTO 203

COMPLICANZE LEGATE AL PARTO 209

INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO 212

TAGLIO CESAREO 219

PARTO PRETERMINE 221

ABORTO 225

IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA 229

DIABETE E GRAVIDANZA 235

GRAVIDANZA GEMELLARE 242

GRAVIDANZA EXTRAUTERINA 248

SANGUINAMENTI UTERINI ANOMALI AL DI FUORI DELLA GRAVIDANZA 252

LE METRORRAGIE IN GRAVIDANZA 255

ANATOMIA E MALFORMAZIONI

ANATOMIA DELL'UTERO

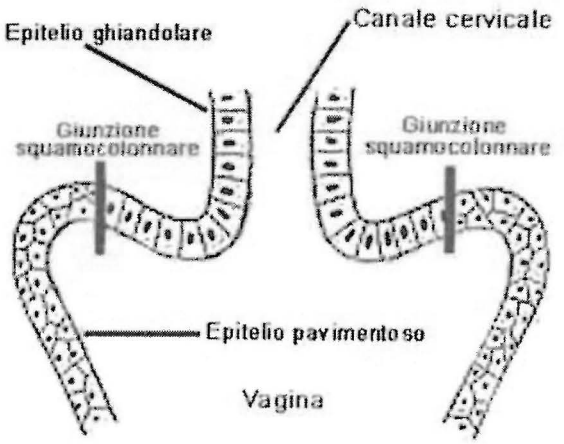
L'utero normale è un organo impari e mediano a forma di pera rovesciata, posto al centro della piccola pelvi, dietro la vescica e davanti al retto. Consiste in due organi completamente diversi: il **corpo** dell'utero (la parte superiore) e il **collo** dell'utero (la parte inferiore).

Tra il corpo e il collo dell'utero c'è una regione mal definita (cioè estremamente variabile da donna a donna) definita **istmo**. La regione istmica non ha nessun significato clinico funzionale nella donna normalmente, ma sarà una struttura essenziale nella gravidanza. Durante la gravidanza le fibrocellule muscolari dell'istmo si espandono, e si viene a formare una regione definita **segmento uterino inferiore**, che sarà una zona fondamentale per permettere la progressione del feto durante il parto, ed è di estrema utilità anche dal punto di vista chirurgico, poiché questa zona (essendo meno vascolarizzata) è la regione prediletta per effettuare l'incisione durante il taglio cesareo.

La cavità del corpo contiene una mucosa: l'endometrio, particolarmente sensibile agli estrogeni e al progesterone.

L'**endometrio** è la mucosa che desquama con la mestruazione, tuttavia non desquama del tutto; la parte basale di questo epitelio mucoso rimane e prolifera nel ciclo successivo.

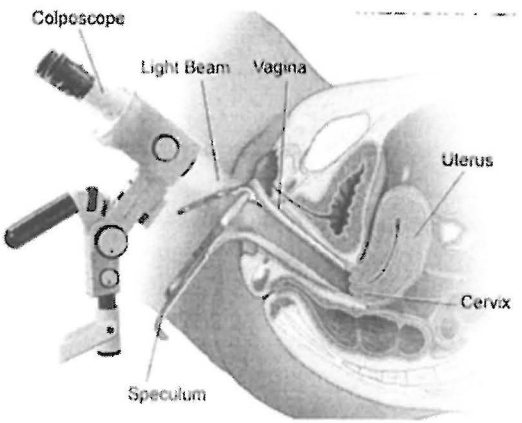
La cavità uterina è una cavità virtuale, poiché la parete anteriore e quella posteriore dell'utero si toccano. Il fatto che la cavità uterina sia una cavità virtuale, anche se espansibile, è fondamentale per l'impianto della blastocisti all'inizio della gravidanza. La **IUD (intrauterine device - spirale)** è un dispositivo intrauterino che trasforma la cavità uterina da virtuale a reale, cioè stacca la parete anteriore da quella posteriore, impedendo l'impianto della blastocisti.



Il collo dell'utero ha due epiteli:

- nel **canale cervicale** ha un epitelio cilindrico che secerne muco.
- nella **portio** (porzione intravaginale del collo dell'utero, la si vede in fondo alla vagina) è presente un epitelio squamoso pluristratificato uguale a quello della vagina; è un epitelio più robusto che può resistere ai traumi durante il rapporto sessuale.

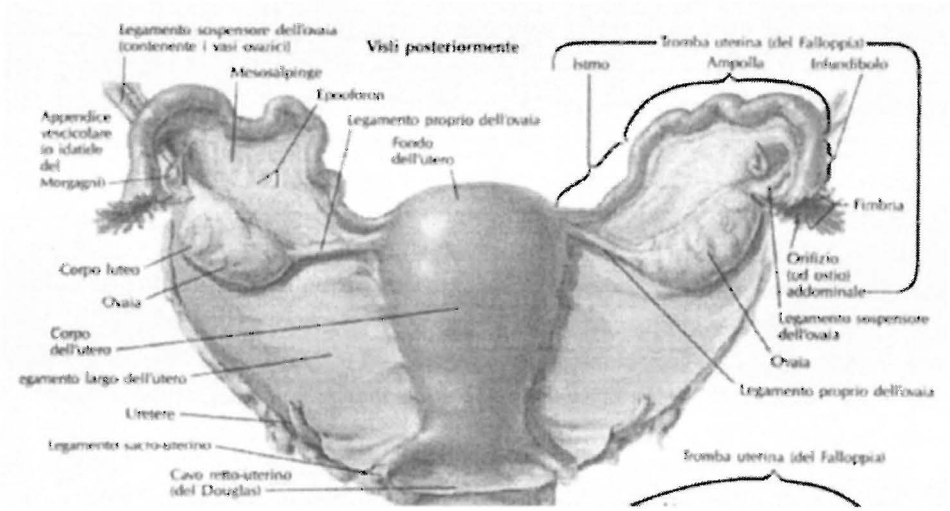
Il passaggio tra mucosa cilindrica endocervicale e mucosa squamosa della portio, si chiama **giunzione squamo-colonnare**; la si vede molto bene con il colposcopio (strumento che permette di vedere e ingrandire la cervice uterina). Questa è una zona importante da controllare per la prevenzione dei tumori, perché è qui che insorge il tumore del collo dell'utero.



Talvolta non si vede la giunzione perché può essere risalita all'interno del collo (come accade dopo la menopausa) oppure ci può essere un po' di mucosa cilindrica che è scesa a colonizzare la portio. Quest'ultima evenienza viene comunemente detta *piaghetta* del collo dell'utero.

Perché nel canale cervicale ci sono ghiandole che secernono muco? Mentre nell'uomo la cavità peritoneale non comunica con l'esterno, nella donna invece sì. Per questo nella donna

le pelviperitoniti sono molto più frequenti rispetto all'uomo. Uno dei maggiori sistemi di difesa alla risalita degli agenti patogeni è proprio il muco cervicale. Questo muco, però, come non fa passare i germi non fa passare nemmeno gli spermatozoi. Il picco estrogenino, che si verifica subito prima dell'ovulazione, rende fluido il muco cervicale che si scioglie e fuoriesce. In questo momento del ciclo, proprio per la maggiore fluidità del muco cervicale, si ha un maggiore rischio di infezioni ascendenti. Anche durante le mestruazioni manca il muco cervicale, e non si dovrebbero avere rapporti sessuali per il maggior rischio di infezioni ascendenti.
Ai lati dell'utero ci sono i legamenti di Mackenrodt, anche detti **legamenti cardinali** o paramètri laterali al cui interno passa l'uretere.

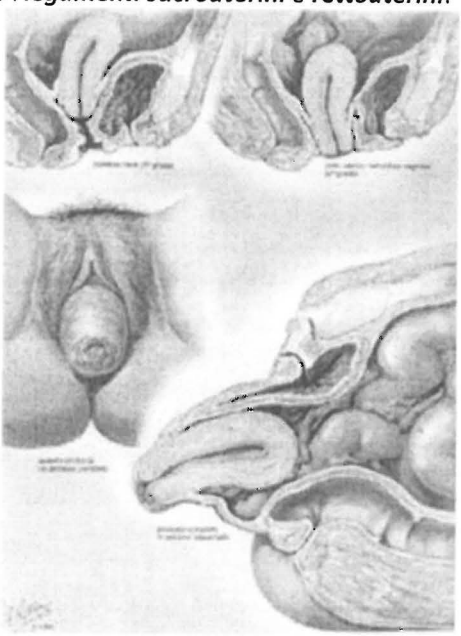


COMPORTAMENTO DEL PERITONEO
Il peritoneo riveste gran parte l'utero e prende il nome di **perimetrio**. Le parti prive di rivestimento sono la faccia anteriore e le laterali del collo.
Il peritoneo che proviene dalla parete addominale anteriore, dopo aver rivestito la cupola e la faccia posteriore della vescica, si riflette sulla faccia anteriore dell'utero, a livello dell'istmo, delimitando tra i due organi uno spazio detto **cavo vescico-uterino**. Proseguendo dalla faccia anteriore dell'utero, il peritoneo ne riveste il fondo e quindi la faccia posteriore del corpo e la parete posteriore della porzione sovravaginale del collo, sino al fornice vaginale posteriore. Di qui, passando sul pavimento pelvico, raggiunge il retto e la parete posteriore della pelvi, formando il **cavo retto-uterino (di Douglas)** per poi continuarsi nel peritoneo parietale posteriore.
Le due pareti peritoneali che hanno rivestito la parete anteriore e posteriore dell'utero si riuniscono lungo i margini laterali di esso, formando, per ciascun lato, una plica: il **legamento largo dell'utero**.

MEZZI DI FISSITA'
Perché l'utero non prolassa in stazione eretta? Il corpo, che è la parte che si espande in gravidanza, è libero di muoversi; il collo è invece ancorato.
Da un punto di vista topografico, si possono distinguere nell'utero mezzi di fissità craniali (legamento rotondo, laterali costituiti dai legamenti larghi) e caudali (legamenti cardinali e i rettouterini, sacrouterini e vescicouterini).
Il *legamento rotondo* si estende dall'angolo supero-laterale dell'utero al davanti dello sbocco della tuba uterina.
La base del *legamento largo* è definita legamento di Mackenrodt o legamento cardinale. I **legamenti cardinali** sono molto importanti dal punto di vista clinico per due motivi:

- se vengono lesi l'utero prolassa;
- sono zone di infiltrazione preferenziale del K squamoso del collo.

Ancora a livello della porzione sopravaginale della cervice originano i ***legamenti sacrouterini e rettouterini***.



Altro mezzo di fissità importante è il piano muscolare, in particolare i **fasci dell'elevatore dell'ano** che si contraggono ed evitano la caduta dell'utero tutte le volte che c'è un aumento della pressione endoaddominale.

Il prolasso uterino è secondario ad una lesione dei legamenti e del piano muscolare; l'utero prolassato tende poi ad ulcerarsi perché la mucosa è a contatto con l'esterno. E' frequente soprattutto in donne anziane, ma la radice della patologia è il parto (anche se esistono prolassi in donne nullipare).

Il problema del prolasso uterino è caratterizzato dalle alterazioni della minzione e da incontinenza urinaria (con rischio di pielonefrite.

Se durante il parto si lacerano i legamenti di Mackenrodt non c'è alternativa terapeutica all'intervento chirurgico, ma se, come più spesso accade, si verifica solo uno stiramento dell'elevatore dell'ano si può ancora intervenire con la rieducazione del muscolo (esercizi muscolari).

VASCOLARIZZAZIONE

La vascolarizzazione dell'utero è fornita dall'**arteria uterina** che si diparte dall'ipogastrica (a. iliaca interna) e si divide in due rami: uno più piccolo, cervicale, che si dirige verso il basso e uno più grosso, corporale, che va verso l'alto; quest'ultimo assicura l'apporto nutrizionale e O2 al feto nel corso della gravidanza.

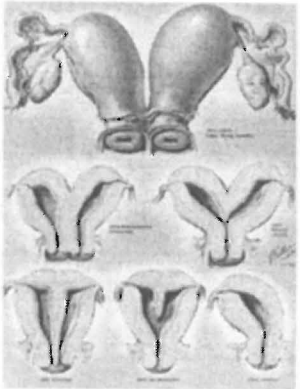
Giunta in corrispondenza dell'angolo supero-laterale dell'utero, si divide nei suoi rami terminali che sono:

- le arterie del fondo dell'utero;
- il ramo ovarico, che decorre al dinnanzi del legamento utero-ovarico e termina l'arteria ovarica;
- il ramo tubarico che irrora la porzione mediale della tuba e si anastomizza con il ramo tubarico dell'arteria ovarica;
- l'arteria per il legamento rotondo, in genere sostituita da piccoli rami che si anastomizzano con i rami per il legamento rotondo provenienti dall'arteria epigastrica inferiore.

Le vene, che originano dalla parete uterina, si scaricano principalmente nelle vene uterine che fanno capo alla vena ipogastrica. Nel loro decorso alla base del legamento largo, in direzione della parete della pelvi, le vene sono contenute in un tessuto connettivo che concorre, assieme al connettivo che circonda l'arteria e i vasi linfatici, a formare il cosiddetto **legamento cardinale** (di Mackenrodt).

Altre vene del plesso utero-vaginale si uniscono alle vene ovariche e assieme a queste fanno capo al plesso pampiniforme, tributario a destra della vena cava inferiore, e a sinistra della vena renale.

ANOMALIE UTERINE



Embriologicamente l'utero è costituito dalla fusione dei due dotti di Müller che poi si cavitano e danno origine a tube, utero e 4/5 prossimali della vagina; l'ultima parte della vagina origina dal seno urogenitale. La zona di transizione tra il seno urogenitale e i dotti di Muller determina l'imene, che è un'espressione della fusione in un solo organo di due strutture embriologicamente diverse.

In alcuni casi si riscontra la presenza di due uteri. La malformazione più frequente è il cosiddetto **utero setto**. Non è facile diagnosticare il setto, nemmeno con l'ECO. Questa anomalia può dare aborti ripetuti: se la blastocisti si impianta sul setto si verifica aborto perché il setto non è sufficientemente

vascolarizzato per consentire lo sviluppo della gravidanza. Il più delle volte, lo si riconosce quando si fa una isteroscopia in una donna che ha avuto aborti ricorrenti. Se una gravidanza si impianta sul setto o su un fibroma non può essere portata avanti.
Per via isteroscopica si può togliere il setto o anche il fibroma.
Esistono poi donne con **agenesia dei dotti di Müller** (*sindrome di Rocky-Tansky*). Si tratta di donne con cariotipo normale XX in cui mancano utero, tube e i 4/5 prossimali della vagina; tuttavia, i genitali esterni sono normali. Il problema si evidenzia in età puberale: questa ragazza avrà un normale sviluppo puberale, ma avrà amenorrea e impossibilità ad avere rapporti sessuali.
(Si può costruire una neovagina affinché possa avere rapporti sessuali soddisfacenti, però sarà infertile).

ANATOMIA DELL'OVAIO

Le ovaie sono le gonadi femminili e svolgono il duplice compito:

- **Funzione gametocitica:** produrre le cellule germinali femminili od oociti
- **Funzione endocrina:** secernere gli ormoni estrogeno e progesterone, oltre ad una piccola quantità di androgeni.

L'ovaio delle pluripare è più grosso di quello delle nullipare; nelle bambine l'organo risulta più piccolo come anche nelle donne in post-menopausa.

MEZZI DI FISSITA'

- **Legamento sospensore dell'ovaio (Infundibolo ovarico)**: è il vero apparato sospensore dell'ovaio in quanto gli altri lo connettono con organi altrettanto mobili. Questo legamento è una lamina connettivale che contiene al suo interno vasi e nervi ovarici. Il legamento sospensore dell'ovaio origina dal peritoneo della fossa iliaca e si porta al margine superiore e anteriore dell'ovaio.
- **Legamento utero-ovarico (o proprio dell'ovaio)**: si estende dal polo inferiore dell'ovaio all'angolo superiore dell'utero.
- **Mesovario**: deriva dal legamento largo

VASCOLARIZZAZIONE

È presente una duplice irrorazione:

- **Arteria ovarica**: nasce direttamente dall'aorta addominale e attraverso il legamento sospensore raggiunge superiormente l'ovaio. Si anastomizza con il ramo ovarico dell'a. uterina
- **Il ramo ovarico dell'arteria uterina**

Le due arterie formano un'arcata da cui nascono rami che penetrano nell'ilo.
Le vene più importanti sono la vena ovarica e la vena uterina. Le due vene poi confluiscono e risalgono nel legamento sospensore, sboccando: a dx nella cava inferiore e a sx nella renale.

STRUTTURA

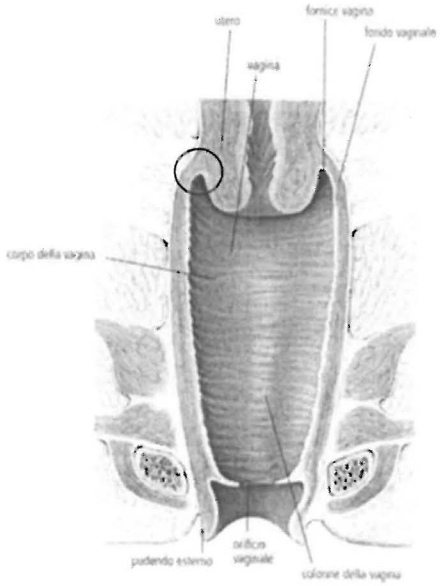
L'ovaio è rivestito da un epitelio cubico semplice, chiamato impropriamente germinativo che poggia su uno strato connettivale chiamato falsa albuginea.
L'ovaio può essere diviso in:

- **MIDOLLARE:** è ricca di tessuto connettivo in cui sono immersi arterie, vene, nervi e vasi linfatici.
- **CORTICALE**: costituita dallo **stroma** (da cui originano le cellule della teca) e **follicoli** (in diversi stradi di maturazione).

Il follicolo è costituito da una cellula germinale (cellula uovo) in via di maturazione, rivestito da epitelio follicolare.

ANATOMIA DELLA VAGINA

Sebbene nel linguaggio comune i due termini vengano spesso utilizzati come sinonimi, la vagina non va confusa con la vulva; quest'ultima rappresenta infatti l'insieme dei genitali esterni femminili.
La vulva ospita anche l'**orifizio vaginale**, cioè l'apertura inferiore tramite la quale la vagina comunica all'esterno. Tale orifizio (detto anche introito) si colloca nel vestibolo del perineo, in posizione immediatamente posteriore al meato uretrale (apertura esterna dell'uretra).
All'estremità opposta del canale vaginale troviamo un allargamento corrispondente alla regione detta **fornice** (o arco vaginale o volta vaginale - rappresentato dal cerchio nell'immagine), nella quale la vagina si fissa sul collo dell'utero. In questa sede la cervice uterina protrude nella vagina con una formazione a cupola detta muso di tinca.
Per via del suo orientamento obliquo, la parte posteriore della vagina si inserisce sulla portio uterina in un punto più alto rispetto a quello in cui si inserisce la parete anteriore; di conseguenza, il fornice posteriore risulta più alto rispetto a quello anteriore.



Durante un rapporto sessuale completo, lo sperma maschile si raccoglie nel fornice, da qui gli spermatozoi risalgono nell'orifizio uterino presente nel canale cervicale, fino ad entrare nelle tube di Falloppio per fecondare la cellula uovo.

VASCOLARIZZAZIONE

La vagina riceve sangue principalmente da l'**arteria uterina** e l'**arteria vaginale**.
L'arteria uterina irrora con i suoi rami vescicovaginali sia la faccia anteriore che posteriore della porzione superiore della vagina.
L'arteria vaginale, nata dall'arteria pudenda interna o direttamente dall'iliaca interna, invia rami a tutta la porzione media e inferiore della vagina.
La porzione inferiore della vagina è irrorata anche da rami dell'arteria rettale media e dall'arteria del bulbo del vestibolo. Dalla vagina traggono origine numerose e grosse vene che, portandosi ai lati del condotto e dopo aver ricevuto vene provenienti dall'utero e dalla vescica, formano il **plesso uterovaginale e il plesso vescicovaginale.**

MALFORMAZIONI GENITALI

I sintomi più comuni in caso di malformazioni genitali sono: amenorrea primaria, dolore pelvico, abortività ripetuta e sterilità primaria o secondaria.

MALFORMAZIONE DELLE OVAIE

- Aplasia ovarica bilaterale: rara
- Aplasia ovarica monolaterale: meno rara
- Forme di passaggio tra ovaio aplastico e normale: briglie fibrose, ovaie ipoplasiche (streak gonads se sono estremamente ipoplasiche)
- Ovaie sovrannumerarie
- Ectopia dell'ovaio

MALFORMAZIONI DELLE TUBE

Sono spesso associate ad alterazioni dell'utero e possono dare sterilità.

- Aplasia
- Ipoplasia
- Padiglioni accessori

MALFORMAZIONI DELL'UTERO

L'incidenza di queste anomalie è difficile da determinare, dal momento che molte donne portatrici sono completamente asintomatiche.

È importante scoprire se una donna ha malformazioni uterine, ad esempio per il Pap test, in modo da farlo su entrambe le cervici.

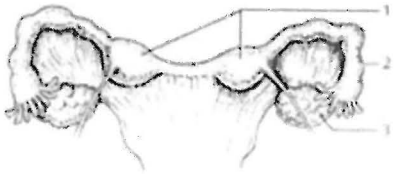


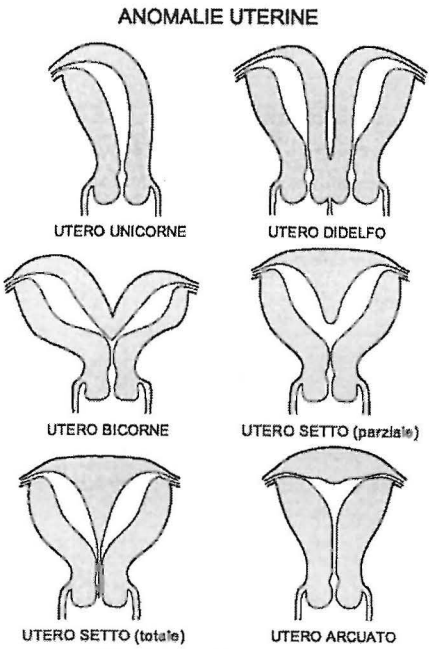
Figura 6.2. Aplasia uterina.
1) Noduli uterini; 2) Salpinge; 3) Ovaio.

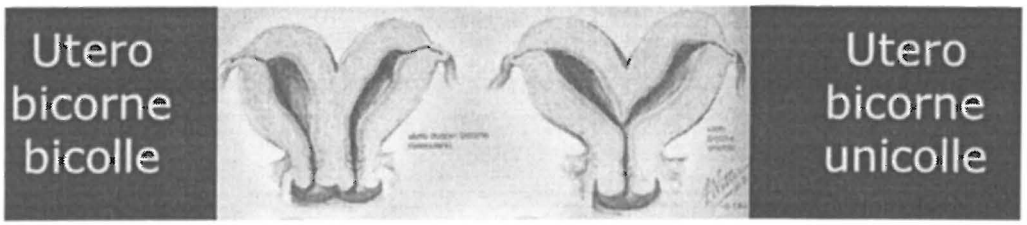
<u>Agenesia o aplasia uterina</u>: utero assente o costituito da due piccoli nodi fibrosi uniti da una membrana. Le gonadi, le salpingi e i legamenti larghi sono spesso normali.

<u>Ipoplasia uterina</u>: le dimensioni dell'utero sono inferiori alla norma per insufficiente sviluppo. Si può associare a un ritardo del menarca

<u>Utero doppio</u>: dovuto a una mancata fusione sulla linea mediana dei dotti di Müller.

- **Utero didelfo:** i dotti non si uniscono e si formano due uteri. Ci sono due corpi e due colli (utero doppio separato, la vagina può essere duplice o unica).
- **Utero bicorne bicolle**: i due dotti di Müller si uniscono senza fondersi completamente, e si hanno due colli dell'utero.
- **Utero bicorne unicolle**: i dotti si fondono solo inferiormente, e vi è un solo collo dell'utero.
- **Utero unicorne**: è dovuto all'atresia di uno dei dotti di Müller per cui l'utero si continua con la tuba normale solo da un lato.
- **Utero setto**: nella cavità uterina (è una sola cavità) c'è un setto fibroso che può arrivare fino al collo o occupare parzialmente la cavità.
- **Utero arcuato**: presenta un fondo uterino regolare e una cavità uterina a profilo irregolare, lievemente stellata a livello fundico.





MALFORMAZIONI DELLA VAGINA

Spesso sono associate a quelle dell'utero. Le più frequenti sono:

- **Setti longitudinali o trasversi incompleti:** spesso si associano a utero setto o didelfo. Si può essere asintomatici oppure avere difficoltà ai rapporti o all'inserimento di dispositivi intravaginali.

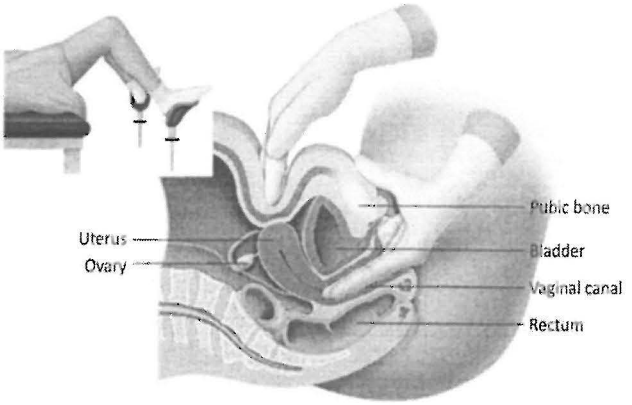
- **Aplasia vaginale:** arresto dello sviluppo dei dotti mulleriani. Quando a questa malformazione si associa la presenza di abbozzi o corni uterine e ovaie normali (con normale sviluppo degli organi sessuali secondari) si parla di sdr di Meyer-Rokitansky-Kuster-Houser. In questa sindrome i rapporti di solito sono consentiti, ma le donne non hanno mestruazioni e a volte hanno anche malformazioni renali (displasia renale).
- **Atresia della vagina**: dovuta a una mancata canalizzazione dell'organo. Se associato a utero normale è fonte di crisi dolorose nelle prime mestruazioni perché il sangue non può uscire. È necessaria la chirurgia.

IMENE IMPERFORATO

La membrana imenale è una membrana fibrosa che aderisce alla parte distale della parete vaginale. Solitamente si fissura centralmente prima della nascita del feto, se questo non succede si hanno anomalie quali imene imperforato, microperforato, settato o cribriforme.
L'imene imperforato può rimanere misconosciuto fino al menarca in quanto asintomatico; durante le prime mestruazioni il sangue non può defluire all'esterno e si accumula in vagina, ciò determina l'insorgenza di dolori addomino-pelvici.

SEMEIOTICA: VISITA VAGINALE

La visita vaginale si esegue in posizione litotomica.
È importante che le gambe della paziente siano ben flesse; in questo modo si ha una decontrazione dei muscoli vaginali cosicché la visita risulti indolore.
Cosa posso valutare durante una visita vaginale:



- **Dolenzia dell'utero**: è un segno semeiologico importante che può indicare una pelviperitonite in stadio iniziale e trattabile con terapia antibiotica. All'esame ecografico riconosco la pelviperitonite solo quando ho una raccolta ascessuale, quindi in fase avanzata.

- **Fissità o meno del collo dell'utero**: nel K del collo dell'utero la valutazione di questo parametro è fondamentale per decidere se avere un approccio chirurgico oppure se fare radioterapia.

- La **portio** può essere valutata molto bene dilatando la vagina con lo speculum.

- Durante la visita vaginale posso ritrovare eventuali **corpi estranei** presenti in vagina. Essi sono causa frequente di perdite ematiche nelle bambine. Nelle donne si può ritrovare un tampone interno dimenticato che dà origine a perdite ematiche (solitamente la donna se ne accorge per il forte odore che ne deriva, ma sono capitati anche casi di decesso per sviluppo di sepsi da Stafilococcus Aureus).

- L'esame vaginale con speculum e fondamentale per **l'esecuzione del Pap-test.**

ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA

Le gonadotropine (LH, FSH) vengono secrete in maniera pulsatile dall'ipofisi sotto il controllo del GnRH con pattern secretorio diverso nelle diverse epoche della vita.

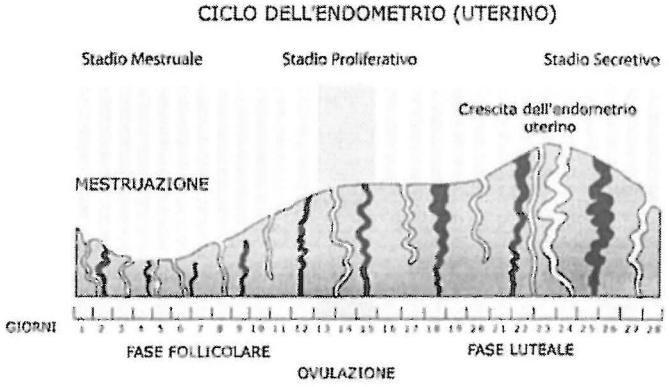
Definizioni:

- **Amenorrea**: assenza di ciclo mestruale
  - **primitiva**: mancata comparsa del menarca all'età di 16 anni, oppure mancata comparsa dei caratteri sessuali secondari all'età di 14 aa
  - **secondaria**: cessazione delle mestruazioni per più di 90gg
- **Oligomenorrea**: cicli mestruali che iniziano a intervalli di 35-90gg
- **Polimenorrea**: cicli ad intervalli minori a 21gg
- **Anisomenorrea**: alternanza di poli-oligomenorree
- **Menarca**: comparsa del primo ciclo mestruale. L'età varia dai 9 ai 16 anni (media 12,5).

CICLO MESTRUALE

Con il termine ciclo mestruale si intende il periodo, in media di 28 giorni, che intercorre tra l'inizio di una mestruazione e l'inizio della successiva. Il ciclo è una sequenza di cambiamenti fisiologici periodici che ha luogo nell'apparato riproduttivo femminile con la finalità di garantire sia la maturazione dell'ovocita sia di predisporre l'utero all'impianto dell'embrione.

CICLO ENDOMETRIALE

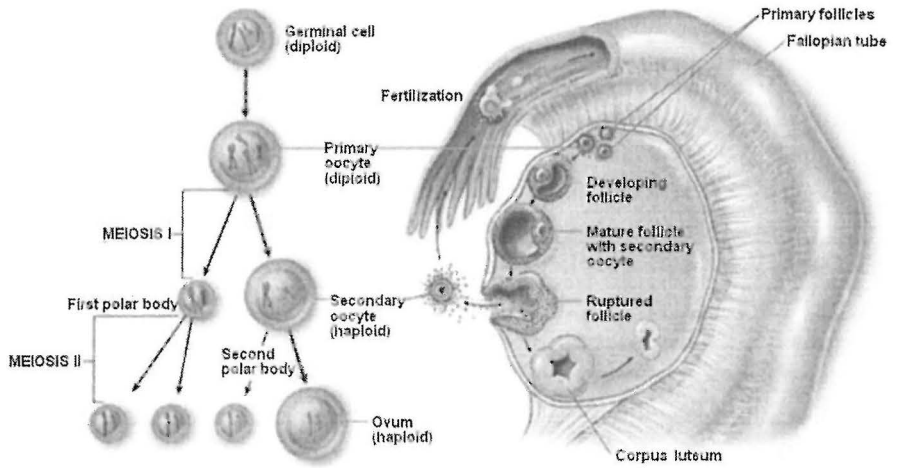


Per ciclo endometriale si intendono le modificazioni cicliche cui va incontro l'endometrio durante il ciclo mestruale, come risultato dell'effetto degli ormoni steroidei prodotti dalle ovaie. Tali cambiamenti hanno lo scopo di preparare l'endometrio all'impianto dell'uovo. Se l'uovo non è fecondato l'endometrio si sfalda e dà origine alla mestruazione; se l'uovo è fecondato l'endometrio si trasforma in **decidua gravidica**. Il ciclo endometriale consta di diverse fasi:

- **FASE MESTRUALE**: ogni ciclo in cui l'ovulo non sia stato fecondato inizia con il primo giorno di mestruazione, che rappresenta sia la fine del ciclo precedente sia l'inizio di quello successivo.
  Dopo 13-14 giorni dall'ovulazione, l'endometrio mostra iniziali fenomeni di disgregazione ghiandolare e dello stroma con comparsa di emorragie nello strato più superficiale. Le perdite di sangue variano da 20 a 60 ml e la durata della mestruazione varia da 4 a 6 giorni.
- **FASE PROLIFERATIVA**: è la fase in cui l'endometrio comincia a proliferare. Questo stadio è legato temporalmente allo sviluppo del follicolo, dura circa 12-14 giorni e termina con l'ovulazione. Le componenti ghiandolari e le arteriole crescono, ma essendo confinate in una struttura rigida, si attorcigliano diventando spirali.

- **FASE SECRETIVA**: questa fase inizia 1-2 giorni dopo l'ovulazione e termina con la mestruazione. Circa due giorni dopo l'ovulazione, il corpo luteo produce estradiolo e progesterone che favoriscono la differenziazione endometriale. Le ghiandole appaiono tortuose, l'interstizio si fa edematoso e le arterie spirali si allungano diventando più spiraliformi.

CICLO OVARICO



- **FASE FOLLICOLARE**: insieme di eventi della durata di circa 14 giorni che assicura il giusto numero di follicoli per l'ovulazione, che nell'ovaio umano è (solitamente) uno. I follicoli maturano attraverso le seguenti tappe:
  - *Follicolo primordiale:* a livello ovarico sono numerosi, misurano all'incirca 30-40 micron
  - *Follicolo primario:* le cellule disposte attorno alla cellula germinale si moltiplicano (cellule della granulosa) e l'oocita è rivestito dalla zona pellucida.
  - *Follicolo secondario o preantrale*
  - *Follicolo terziario o antrale*. Dei 15-20 follicoli che ad ogni ciclo raggiungono la fase antrale, solo uno, ovvero quello con il maggior numero di recettori per l'FSH continua la maturazione verso la fase pre-ovulatoria (follicolo dominante); gli altri vanno incontro ad atresia.
- **FASE OVULATORIA**: la comparsa del picco di LH, conseguente soprattutto all'aumentata secrezione di estradiolo da parte del follicolo dominante, avviene 24-36 ore prima della rottura del follicolo con liberazione dell'ovocita. Il picco di LH rappresenta l'indicatore più attendibile dell'imminenza dell'ovulazione.
- **FASE LUTEALE**: il follicolo si trasforma in corpo luteo di colore giallastro, consistenza friabile e facilmente sanguinante. Le cellule della granulosa si trasformano in cellule luteiniche che producono, sotto il controllo dell'LH, estrogeni e progesterone. Gli estrogeni e il progesterone preparano l'endometrio all'impianto dell'eventuale ovulo fecondato. Se non avviene la fecondazione avremo la regressione del corpo luteo (luteolisi) e la conseguente diminuzione della produzione di progesterone ed estradiolo, e si ha la ripresa di un ciclo successivo.

Come visto precedentemente l'ovulazione avviene al 14° giorno in un ciclo regolare di 28 giorni, avviene a metà ciclo; tuttavia, non è la regola, infatti la fase fissa del ciclo è quella secretiva, mentre la fase proliferativa può variare da donna a donna.
Se consideriamo un ciclo mestruale di 28 giorni la finestra o **periodo fertile** si sviluppa tra il 7° e il 15° giorno. Viene considerato **periodo relativamente infertile** quello della mestruazione che va dallo 1° al 7° giorno. **Periodo sicuramente infertile** è quello successivo all'ovulazione quindi dal 15° al 28° giorno poiché l'ovocita non è più fecondabile e l'endometrio non è più annidabile.

PERCORSO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO NELL'INFERTILITA' DI COPPIA

DEFINIZIONI:

- **Fecondità:** Probabilità mensile di una donna di ottenere una gravidanza (20-25%).
- **Coppia fertile:** Coppia che raggiunge una gravidanza in 1 anno di rapporti non protetti.

Solo il 57 % delle coppie sane raggiunge una gravidanza dopo 3 mesi di tentativi. L'85% delle coppie raggiunge l'obiettivo in 1 anno, e circa il 93% delle coppie sane entro 2 anni.
Questi dati dimostrano che la fertilità umana è relativamente bassa, quindi è normale che una coppia necessiti di tempo prima di ottenere una gravidanza. La coppia deve sospettare un problema di infertilità se non riesce a raggiungere la gravidanza dopo 2 anni di tentativi, soprattutto se la donna è giovane.
Secondo l'OMS l'**infertilità di coppia** è un fenomeno che colpisce nei paesi occidentali circa il 15-20% delle coppie, assumendo dimensioni di carattere sociale. Il fattore principale che aumenta l'infertilità di coppia è l'età avanzata, ad oggi sempre più coppie iniziano i primi tentativi di concepimento tardivamente.
Secondo la WHO la condizione di infertilità è definita come la incapacità ad ottenere la gravidanza dopo 2 anni di rapporti non protetti. Secondo la ESHRE (European Society Human Reproduction Embryology) è definita come l'incapacità di ottenere una gravidanza dopo 1 anno di rapporti. Questo perché la WHO tiene in considerazione quel 8% di coppie che può avere una gravidanza dopo 2 anni di rapporti.
L'infertilità può essere suddivisa in:

- **Infertilità PRIMARIA**: quando una coppia non ha mai avuto una gravidanza
- **Infertilità SECONDARIA**: quando la coppia ha già avuto una gravidanza, ma non riesce ad averne altre

L'Infertilità è una condizione che colpisce la coppia; si parla sempre di concause e di fattori sia da parte dell'uomo sia da parte della donna che portano la coppia all'infertilità. Un singolo componente della coppia non può essere considerato infertile, a meno che non sussistano delle condizioni di sterilità assoluta a suo carico (es. assenza delle tube o azoospermia). Se si parla di infertilità questa è data da entrambi i componenti della coppia.

Months of Exposure	*% Pregnant*
3 months	57%
6 months	72%
1 year	85%
2 years	93%

Se si considera la percentuale di donne che raggiunge la gravidanza da quando una coppia giovane inizia ad avere rapporti non protetti: il 57% la ottiene nei primi 3 mesi, il 72% entro i 6 mesi, l'85% entro un anno, e il 93% entro due.

RIDUZIONE DEL FERTILITY RATE IN BASE ALL'ETA' DELLA DONNA

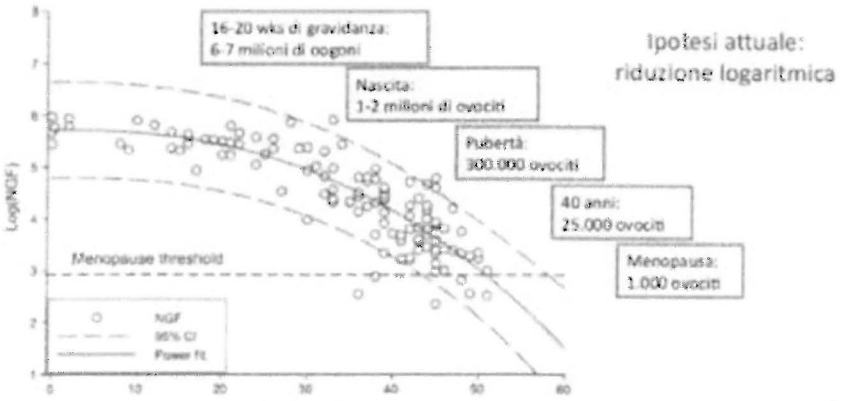
25-29 aa: ↓ 4-8%
30-34 aa: ↓ 15-19%
35-39 aa: ↓ 26-46%
40-45 aa: ↓ 50-95%

Le donne con l'aumentare dell'età diventano meno fertili. All'inizio la fertilità si riduce in modo lineare col passare degli anni, poi intorno ai 35 anni tende ad avere un andamento esponenziale, e a ridursi nettamente dopo i 43 anni. La curva può essere definita ad andamento sigmoideo.

Nonostante il menarca avvenga intorno a 12-13 anni e la menopausa arrivi in media a 52 anni, la donna è fertile solo per un breve periodo della sua vita. Si ha un picco di fertilità a 24 anni, dopodiché gradualmente si riduce: già a 35 anni si riduce in maniera importante, per poi avere una drastica riduzione a 43 anni. Tra i 40 e i 45 anni abbiamo una riduzione del **fertility rate** tra il 50 e il 95%, con una probabilità di concepimento del 2-3%.
Già 5-10 anni prima della menopausa la donna è infertile (tra i 42-46 aa più del 50% delle coppie ha perso la capacità di concepire).

RISERVA OVARICA

La riserva ovarica è il numero di follicoli nell'ovaio. Nel corso degli anni la riserva ovarica va incontro a una riduzione logaritmica.
I follicoli ovarici si formano durante lo sviluppo fetale. Quando il feto femmina ha **16-20 settimane** possiede una riserva ovarica di **6-7 milioni di oogoni.** Già alla nascità, la neonata perde molti ovociti e avrà una riserva ovarica di 1-2 milioni. Raggiunta la pubertà rimangono circa 300.000 ovociti. Durante l'età fertile si ha un rapido decremento degli ovociti, infatti, ad ogni ciclo mestruale una cellula uovo è rilasciata dall'ovaio mediante il processo di ovulazione, e contemporaneamente viene perso un grosso contigente di follicoli primordiali mediante un processo di atresia ovulazione-dipendente (ad ogni ciclo vi è un reclutamento di 10-20 follicoli, e solo uno di essi matura, gli altri vanno incontro ad atresia). Una quota molto elevata di follicoli, invece, viene persa mediante procedimenti di atresia ovulazione-indipendente; perciò a 40 anni rimangono solo 25.000 ovociti, mentre raggiunta la menopausa ne restano 1000.



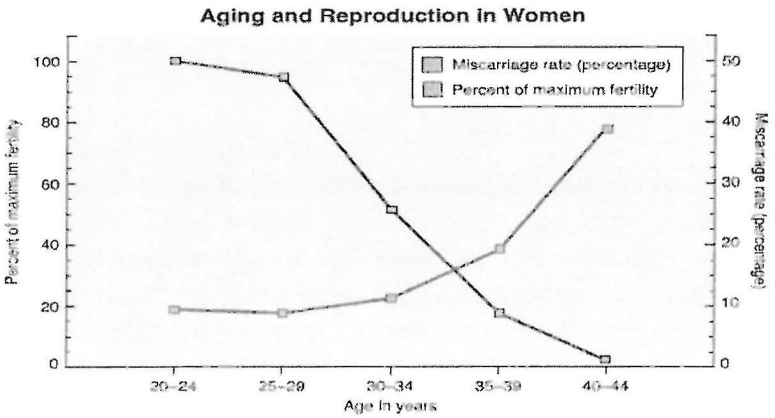
I 1000 ovociti rimasti non sono sufficienti per garantire la fertilità, perché affinché vi sia una corretta risposta alla stimolazione da parte dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, vi deve essere un numero molto elevato di follicoli.
Questa **riduzione <u>logaritmica</u>** della quantità di oociti a livello dell'ovaio è effetto di fenomeni di fisiologica apoptosi, abbiamo **processi di atresia ovulazione dipendenti** (che determina una perdita di una piccola quota), ma anche, **ovulazione indipendenti** (responsabili di una perdita di un'ingente quota). Il processo di atresia ovulazione indipendente spiega perché l'anovulazione determinata dall'assunzione della pillola non impedisca la deplezione follicolare; perciò se una donna assume per tutta la sua vita la pillola, essa andrà comunque in menopausa a 50/52 anni.
Nel corso di 35 anni solo 400 ovociti arriveranno all'ovulazione.

Vi sono diversi <u>fattori che contribuiscono alla riduzione della riserva ovarica</u>:

- **fattori genetici**
- **familiarità**: una familiarità per la menopausa precoce predispone ad un maggior rischio per la pz di andare incontro allo stesso fenomeno
- **chirurgia ginecologica**: asportazione di un ovaio o danno al parenchima ovarico
- **fumo di sigaretta**: riduce la quantità della riserva ovarica, ma anche la qualità, per fenomeni di stress ossidativo sugli ovociti

I follicoli nell'ovaio sono:

- **primario** (primordiale): rappresenta l'unità riproduttiva dell'ovaio
- **secondario**: il primo visibile all'eco composto da teca interna e esterna
- **terziario o antrale e pre-ovulatorio (di Graaf)**



Nel grafico si confronta come varia **% di fertilità** e la **% di aborti** in base all'età. Si noti come il picco della massima fertilità sia intorno ai 20-25 anni, mentre a 40-45 raggiunge il 5%. L'andamento percentuale degli aborti è quasi opposto, infatti intorno a 40-44 anni il 40% delle pz che ottiene una gravidanza va incontro ad aborto.

A 45 anni si ha un 5% di **probabilità di concepimento residua**, ma questo dato va associato alla % di aborti del 40%, ciò determina che solo il 2-3% massimo di gravidanze, nella donna di 45aa, saranno evolutive (cioè che vanno avanti fino al termine). Questo perché con l'età aumentano gli ovociti anomali, ossia ovociti con alterazioni genetiche o cromosomiche; in caso di fecondazione, si verifica la formazione di uno zigote e successivamente di un embrione che non ha le caratteristiche genetiche di euploidia tali da permettere una gravidanza evolutiva. L'aborto avviene tendenzialmente nel primo trimestre di gravidanza, poiché i feti con anomalie genetiche incompatibili con la vita difficilmente riescono a superare questo periodo.

Questi studi epidemiologici dimostrano come **con l'avanzare dell'età, si hanno ovulazioni qualitativamente e quantitativamente peggiori.**

Complessivamente i fattori che influenzano la fertilità sono

- **Età**: dopo i 35 aa vi è una significativa e irreversibile riduzione della capacità riproduttiva della donna.
- **Frequenza rapporti sessuali:** ideale sarebbe avere rapporti a giorni alterni. La frequenza ottimale di rapporti sessuali per ottenere una gravidanza è 2-3 volte a settimana; se avvengono con una frequenza maggiore nel liquido spermatico non vi sarà un'adeguata quantità di spermatozoi.
- **Tempo di ricerca prole**
- **Precedente contraccezione**: il dispositivo intrauterino aumenta il rischio per PID (Pelvic Inflammatory Disease - Infiammazioni pelviche)
- **Pregressa chirurgia pelvica**
- **Fumo di sigaretta**
- **Tossici ambientali** (Pb, Hg)
- **Sedentarietà, dieta ipercalorica, variazioni di peso corporeo**

Dopo **un anno** di tentativi di ricerca di prole è indicato iniziare un percorso diagnostico, soprattutto se l'età della donna supera i 35 anni. Dopo un anno e non due, perché non conosco la coppia e se aspettassi di più potrei avere problemi gravi e forse irreversibili. Intervenire dopo un anno mi permette di rilevare precocemente possibili anomalie.

Nel momento in cui una coppia si rivolge ad un centro specializzato per una richiesta di assistenza medica in termini di fertilità, deve essere consapevole di star intraprendendo un percorso che può durare a lungo, comprensivo di una fase **diagnostica** e di una fase **terapeutica**.

Non sempre sarà possibile individuare una causa di infertilità e non sempre sarà possibile soddisfare il desiderio di avere un figlio.

La durata dell'infertilità è un fattore fondamentale per determinare la prognosi riproduttiva: se è superiore ai 4-5 anni la prognosi è sfavorevole e sarà molto difficile avere dei figli (anche perché essendo passati già 4-5 anni si aggiunge il fattore sfavorevole dell'aumento dell'età della coppia → questo è un altro motivo per cui non bisogna mai ritardare l'inizio di un percorso di valutazione dell'infertilità di una coppia).

LIMITI DI ETA'

Non tutti possono accedere alle metodiche di procreazione medicalmente assistita (PMA). Vi sono dei limiti d'età che interessano la donna, ma non l'uomo. In particolare:

- **Può accedere al trattamento solo la donna in età fertile**: il limite è fino ai 45 anni. Fino ai 45 anni non compiuti è possibile avere una prescrizione di gonadotropine con NOTA 74, che sono farmaci ad azione FSH ed LH simile (farmaci a stimolazione ovarica). Il limite dei 45 anni è segnato dal testo della NOTA 74 dell'AIFA. La regione Lombardia si è ulteriormente espressa nel 2014 affermando che le tecniche più complesse possono essere offerte fino alle donne di 43 aa non compiuti, poiché le probabilità di poter avere una gravidanza evolutiva dopo questo periodo è molto bassa. Nella pratica clinica fino a 43 anni si propone alla coppia possibili metodiche PMA, mentre si discute caso per caso se la donna ha un'età compresa tra i 43 e i 45aa.
- **Gli uomini non hanno nessun limite d'età, e non vi è nessun limite legato alla differenza di età della coppia**

Al di fuori dei limiti d'età, la legge 40 del 2004 che regolamenta il PMA dice che spetta solamente al medico la possibilità di controindicare il trattamento, fornendo alla coppia una documentazione scritta di motivazioni cliniche.

Le coppie che richiedono aiuto a causa dell'infertilità sono in costante aumento, e le cause sono molteplici:

- **Rinvio di tentativi di concepimento ad età più avanzate**: per motivi socioculturali (carriera, problemi economici, ecc.).
- **Inquinanti ambientali**: gli uomini oggi hanno parametri seminali più scarsi rispetto agli uomini delle scorse generazioni. Ciò è dovuto all'aumento degli inquinanti ambientali. Il fumo influenza negativamente anche la riserva ovarica.
- **Malattie sessualmente trasmesse potenzialmente lesive sulla capacità riproduttiva**: la Chlamydia normalmente determina vaginite, tuttavia, in alcuni casi l'infezione può progredire per via ascendente e infettare la pelvi, determinando la comparsa di pelviperitonite, che può essere responsabile della formazione di tenaci aderenze che possono causare una distorsione o una chiusura delle tube.
- **Stress**: lo stress nella popolazione è aumentato a causa di un cambiamento dello stile di vita.
- **Maggior consapevolezza della funzionalità dei trattamenti medici**: in passato la coppia sterile si rassegnava a non avere figli, ora più persone conoscono i PMA.
- **Oncofertilità**: aumento dell'incidenza di tumori che colpiscono anche in giovane età e che causano una riduzione della fertilità (tumori mammella, testicolo, linfomi, leucemie ecc.). I percorsi di fertilità richiedono un prelievo degli spermatozoi o ovociti prima di intraprendere il percorso chemioterapico.

PERCORSO DIAGNOSTICO

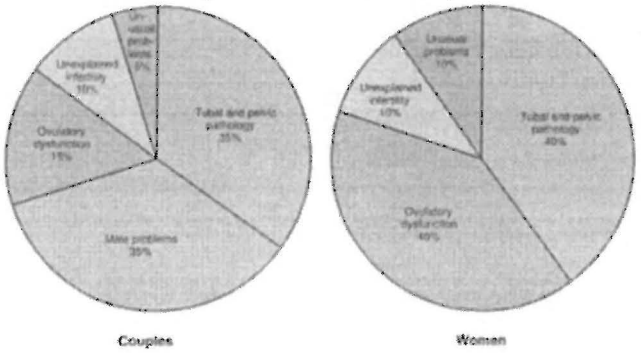
Il percorso che devono affrontare queste coppie è un percorso complesso. Il medico deve redigere una cartella clinica ambulatoriale ed effettuare diversi esami. Si deve effettuare uno studio approfondito che tenga in considerazione: la riserva ovarica, la presenza di infezioni vaginali o pelviche (tamponi cervicovaginali), lo studio ecografico dell'apparato genitale, le caratteristiche genetiche (per valutare se i partner sono portatori di rare patologie), le patologie concomitanti, la familiarità per menopausa precoce e il fattore maschile (qualità dello sperma, presenza di anomalie genetiche o di patologie concomitanti che

possano portare a una dispermia), e infine esami ematici e sierologici per individuare possibili infezioni trasmissibili al feto (HIV, HBV, HCV, sifilide, toxoplasmosi, Rubeovirus, CMV, ecc.).
Nei centri di procreazione assistita viene redatta una cartella clinica, che per legge deve essere conservata 10 anni a cura del centro, nella quale vengono annotate tutte le informazioni e sulla base di queste si prospetta un trattamento alla coppia.

EZIOLOGIA DELL'INFERTILITA'

Da punto di vista statistico se analizziamo l'infertilità di coppia:

- il 35% delle coppie ha problemi maschili (dispermia)
- il 35% delle coppie ha problemi tubarici (patologia pelvica che ha chiuso o danneggiato le tube)
- il 15% delle coppie ha una disfunzione ovulatoria (es. ovaio policistico),
- il 10% delle coppie ha un'infertilità inspiegata
- il 5% altre problematiche miste (anche di sessualità)



Considerando solamente la donna, le cause di infertilità sono nel 40% dei casi legate a problemi tubarici (dipendono da infezioni pelviche, per questo esse non devono mai essere sottovalutate), mentre un altro 40% è legato a disfunzione ovulatoria. La funzionalità ovarica dipende da un ciclo mestruale regolare. Il fattore endocrino ovulatorio influisce sull'infertilità di coppia, perciò le donne che hanno patologie che conducono ad oligo/amenorrea hanno un rischio aumentato di infertilità di coppia. Esse sono le donne affette da:

- **Sdr dell'ovaio policistico**
- **Ipersecrezione cronica di PRL**: comporta una riduzione della secrezione pulsatile di GnRH e pertanto altera la produzione ipofisaria di LH e FSH e possono dipendere da adenomi ipofisari.
- **Insufficienza della fase luteinica:** condizione rara in cui il corpo luteo, che normalmente dovrebbe essere attivo per 14 gg dopo l'ovulazione, esaurisce prima la sua funzione.
- **Insufficienza ovarica precoce**
- **Patologie tiroidee**
- **Alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi**: ipogonadismo gonadotropo isolato o sdr di Kallmann

Una donna con le tube chiuse (per infezioni endopelviche) è assolutamente certo che non concepirà mai spontaneamente, mentre tutte le altre categorie hanno una ridotta chance di concepimento, ma pur sempre esistente.
Alcuni studi dimostrano come le problematiche seminali del marito possono avere un peso minore a fronte di una capacità ovulatoria/caratteristiche uterine femminili particolarmente favorenti.
I punti fondamentali per una buona fertilità di coppia sono:
- l'età della donna (è il fattore predittivo principale)
- la coerenza della quantità e qualità ovocitaria con l'età biologica della donna

IDENTIFICARE LA CAUSA DI INFERTILITA'

Lo studio della coppia parte con un **colloquio clinico** dove devo raccogliere dati riguardanti la **donna**:

- **Età**: informazione più importante poiché è il principale fattore predittivo dell'esito positivo del ciclo di procreazione assistita.

- **Anamnesi**:
  - ***BMI***
  - ***Parità***: indagare se ha avuto aborti o se ha già avuto gravidanze evolutive
  - ***Durata infertilità***
  - ***Ciclicità mestruale*:** un ciclo irregolare deve essere indagato poiché il fattore endocrino ovulatorio è importante
  - ***Numero rapporti/mese***
  - ***Farmaci***
  - ***Anamnesi Familiare positiva per POF (premature ovarian failure):*** se la donna ha una familiarità per la menopausa precoce allora vi è il rischio che la riserva ovarica si riduca più velocemente rispetto al normale

Dopo il colloquio devo eseguire **esami di laboratorio** per studiare la ciclicità mestruale e l'ovulazione, effettuo:

- Esami ormonali di **prima fase** (da eseguire in 2-3° gg del ciclo, massimo entro il 5°): FSH, LH, PRL, estrogeni.
- Esami ormonali di **seconda fase** (21° gg dall'inizio del ciclo): PRL e Progesterone (il progesterone si innalza dopo il 21gg se vi è stata l'ovulazione).
- **Dosaggio TSH** per la valutazione tiroidea: le patologie tiroidee si associano a difficoltà riproduttive
- **Valutazione della riserva ovarica mediante il dosaggio dell'AMH** (ormone anti-Mulleriano prodotto dai follicoli antrali→ predittivo della quantità di ovociti ancora presenti all'interno dell'ovaio). Il valore medio è di 2-5 ng/ml.

Esami strumentali:

- Valutazione della riserva ovarica mediante la **AFC** (Antral Follicle Count): AFC è un'ecografia transvaginale fatta nella prima fase del ciclo (entro il 5° gg), nella quale si vanno a contare i follicoli visibili sotto i 9 mm.

Con gli esami precedenti dobbiamo porre attenzione a:

- **FSH**
  L'FSH è un <u>indice indiretto</u> della riserva ovarica. Più l'ovaio è ricco di ovuli, meno FSH serve per indurre l'ovulazione; un rialzo di FSH indica resistenza dell'ovaio all'ovulazione.
  La donna giovane ha valori di FSH bassi, dal momento che basta una minima produzione da parte dell'ipofisi per generare l'ovulazione, mentre la donna in menopausa ha valori di FSH> 40 mUI/mL.
  Nelle donne molto giovani vicino al menarca FSH è alto e non è un indicatore valido, lo diventa tra i 20 e i 45 anni.
  In particolare, vi è rischio di ridotta fertilità se:
  FSH > 12 mUI/mL indice di ridotta riserva ovarica (se la donna ha 25 anni indica una compromissione della riserva; a 40 anni è normale avere un FSH>12).
  FSH > 15 mUI/mL è indicativo di assente risposta alle stimolazioni ormonali (è inutile anche la stimolazione con farmaci per indurre l'ovulazione, poiché questo valore indica un ovaio non responsivo).
- **AFC – Antral follicle count – Conta follicoli antrali**
  Conteggio dei follicoli antrali di diametro **< 8-9 mm** da eseguire entro il 5° giorno del ciclo mestruale. Se ho una conta di follicoli <8 ho una riserva ovarica molto bassa e ho scarse possibilità di riuscire ad ottenere una gravidanza. Se ho un numero compreso tra 9-20 allora ho una riserva molto buona. Per >20 ho una riserva molto alta che può indicare la presenza di una sindrome da ovaio policistico.

- **AMH – ormone anti-mulleriano**
  Indice diretto della riserva ovarica: AMH è prodotto dalle cellule della granulosa ed esprime il numero dei follicoli antrali.
  Ha valori stabili intra e interciclo. L'FSH è meno preciso e presenta una grande variabilità tra ciclo e ciclo, la donna può ancora ovulare bene e avere valori di FSH normali anche con riserva ovarica ridotta, con l'AMH invece si misurano in maniera diretta i follicoli rimasti, perciò è un test più accurato, ma deve essere affiancato al dosaggio di FSH.
  V.N.= 2-5 ng/mL. La maggior parte delle pz infertili ha valori <2.
  Se il valore è minore di 0,5 ng/ml la situazione è gravemente compromessa e la possibilità di avere dei risultati con le terapie di PMA è bassa.

Circa il 9% dei cicli mestruali regolari (con durata da 25-32gg) sono anovulatori. L'unica prova reale dell'ovulazione è la gravidanza. I metodi più utilizzati dalle donne per determinare l'avvenuta ovulazione sono:

- Picco LH urinario: dà molti falsi negativi
- Studio di muco cervicale o della temperatura basale: è aspecifico e poco riproducibile.
- Plurimi monitoraggi ecografici: non è molto efficace e introduce un fattore di medicalizzazione che influenza la fertilità negativamente, poiché la donna può andare incontro ad uno stress maggiore a causa dei controlli frequenti.
- Dosaggio di PRL o progesterone: ci permette di valutare se il ciclo è ovulatorio, però non ci dà informazione sui successivi cicli. Se un ciclo è ovulatorio non è detto che lo siano sempre. E' impensabile sottoporre ogni mese la donna ad un prelievo sanguigno per valutare la quota ormonale.

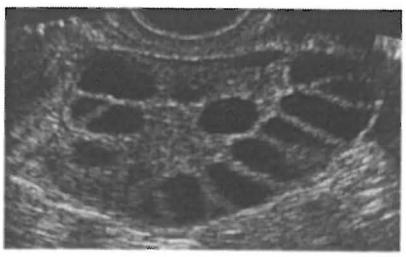
I metodi sono molto variabili e poco accurati, ad oggi non esiste un metodo efficace nel determinare per ogni ciclo se vi è stata ovulazione o meno.

FATTORE FEMMINILE

L'infertilità di coppia nel 40-50% dei casi è legato a un fattore femminile alterato. Vediamo nello specifico le diverse cause.

1) **INFERTILITA' DA FATTORE ENDOCRINO-OVULATORIO:** è una delle cause di sub-fertilità nella donna. Rappresenta il 40% delle cause di ridotta fertilità femminile.

- **Sindrome dell'Ovaio Policistico**



  E' caratterizzata dalla presenza nell'ovaio di un numero elevato di follicoli antrali e preantrali a livello periferico, con difficoltà di selezione del follicolo dominante per un alterato rapporto FSH/LH e per un aumento degli androgeni circolanti.
  Questa patologia si correla ad un aumento dell'insulina (per insulina-resistenza), che causa un cattivo controllo della glicemia e alterazioni metaboliche.
  Alla base della diagnosi della sindrome ci sono i **Criteri di Rotterdam**:
  1. Oligomenorrea o amenorrea (cicli anche di 90gg)
  2. Diagnosi di ovaio policistico all'ECO (12 follicoli >8-9mm su uno o entrambe le ovaie)
  3. Iperadrogenismo clinico (acne, irsutismo, obesità centrale) o laboratoristico (valori elevati di testosterone libero, DHEA o DHEA-S)

  La presenza di 2 di questi 3 criteri permette di fare diagnosi.

Per uno studio approfondito si valutano FSH, LH e il rapporto FSH/LH (tipicamente in questa sindrome FSH/LH è 1:2, mentre normalmente il rapporto è 2:1) e gli ormoni androgeni.
Al 3° giorno del ciclo l'FSH è sempre maggiore dell'LH, invece, nella PCOS l'FSH al 3° giorno è più basso. In più, in caso di sdr dell'ovaio policistico, si analizza la tolleranza glucidica con una curva glucidica in 5 tempi con il calcolo dell'indice HOMA, che è un indicatore di resistenza insulinica.
Le donne con PCOS hanno un rischio 3 volte superiore di avere disturbi dell'ovulazione. Inoltre, possono presentare alterazioni endometriali, perché un eccesso di estrogeni non bilanciato da progesterone può provocare iperplasia endometriale, che riduce i tassi di impianto e può portare allo sviluppo di tumori dell'endometrio.
Solitamente le donne con PCOS sono sovrappeso o obese, condizioni che a loro volta favoriscono la cronicizzazione dell'ovaio policistico e l'iperestrogenismo e quindi l'infertilità e l'iperplasia dell'endometrio.
Ricordiamo anche che le donne in sovrappeso o obese hanno scarsa risposta ai trattamenti per la fertilità, perché i farmaci si distribuiscono nel tessuto adiposo ed hanno minore efficacia a livello ovarico.

- **Iperincrezione cronica di PRL:** Determina infertilità in quanto la prolattina agisce con feedback negativo a livello di ipotalamo ed ipofisi, causando una riduzione della secrezione pulsatile di GnRH, e ciò conduce a una ridotta produzione di FSH e LH.
  È un ormone che risente notevolmente dello stress e presenta un'estrema variabilità durante la giornata. I valori normali nella donna adulta non gravida sono: 2.8-29.2 ng/mL.
  La PRL viene dosata con un prelievo singolo, ma se il valore è elevato devo effettuare un dosaggio in 2 tempi (a 0 e 20 min) e un dosaggio della macroprolattina (complesso di Ig e prolattina che può falsare il dosaggio della prolattina normale) per confermare l'iperprolattinemia.
  L'iperprolattinemia può dipendere dall'assunzione di farmaci (es. antidepressivi) o da micro/macro adenomi ipofisari (diagnosticati con RMN encefalo).

- **Insufficienza della Fase Luteinica (IFL):** condizione rara data da un'inadeguata preparazione endometriale all'impianto, per un deficit della secrezione di progesterone nella fase secretiva del ciclo. La donna ovula, ma lo sfaldamento dell'endometrio avviene prima che l'embrione possa attecchire. La causa è legata al fatto che il corpo luteo esaurisce prima la sua funzione (in condizioni normali il corpo luteo funziona per 14gg dopo l'ovulazione), perciò vi è un deficit di progesterone.

- **Insufficienza Ovarica Precoce (POF):** E' caratterizzata da una aumentata velocità di riduzione della riserva ovarica correlata all'età, che porta a deplezione precoce della stessa. La donna diventa infertile in età molto giovane (anche 30aa).

- **Patologie tiroidee** (ipotiroidismo e tiroiditi autoimmuni)

- **Amenorree primarie:** ad esempio in caso di sdr di Turner

- **Alterazioni dell'unità ipotalamo-ipofisaria:** ipogonadismo ipogonadotropo isolato o Sdr di Kallmann

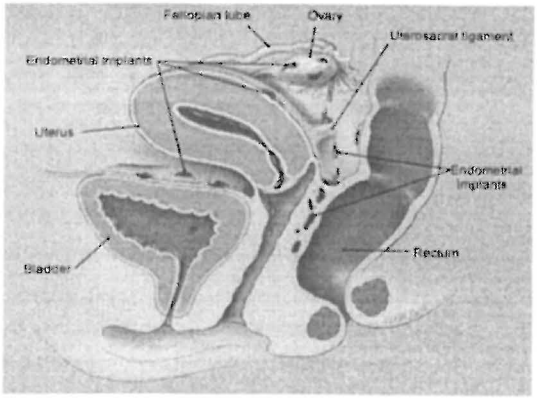
- L'**obesità** e l'**anoressia nervosa** rappresentano un importante capitolo per l'infertilità di origine ovulatoria. Mentre nelle altre condizioni si può cercare di corregge la problematica endocrinologica e procedere alla stimolazione dell'ovaio, nell'obesità e nell'anoressia ciò è molto difficile, poiché vengono chiamati in causa ormoni come la leptina, prodotta dal tessuto adiposo, che rende l'ovaio refrattario alla stimolazione farmacologica ed altera la funzionalità ipotalamica. L'obesità ha un rischio 3 volte superiore di determinare disturbi dell'ovulazione e di alterare lo sviluppo

endometriale, perché a livello del tessuto adiposo avviene la conversione degli androgeni in estrogeni. In caso di eccesso di adipociti, avremo un'aumentata conversione con un eccesso di estrogeni. Iperestrogenismo può determinare una fase endometriale proliferativa persistente, cioè una iperplasia endometriale che può causare infertilità (perché l'endometrio non è favorevole all'impianto della blastocisti) o uno sviluppo di carcinoma endometriale.
Le pazienti con un BMI>30 possono essere escluse dai trattamenti di fertilità di secondo livello, perché hanno un rischio maggiore di aborti spontanei, complicanze gestazionali quali ipertensione e diabete, e complicanze legate al parto.

2) INFERTILITA' DA FATTORE TUBARICO E PERITONEALE

Rappresenta il 40% dei disturbi femminili che possono causare infertilità di coppia.

Durante l'ovulazione si assiste alla rottura della capsula del follicolo con rilascio dell'ovocita maturo, il quale cade nella pelvi. Dopo un rapporto sessuale, gli spermatozoi potranno risalire attraverso le tube e raggiungere il cavo del Douglas dove avviene la fecondazione. Successivamente lo zigote attraverso le tube raggiungerà l'utero, e una volta trasformatosi in blastocisti potrà impiantarsi sull'endometrio. (Attenzione a differenza di quello che normalmente abbiamo studiato, la fecondazione, secondo Ghezzi e gli altri professori, avviene proprio nel Douglas e non nell'ampolla della tuba uterina).



In caso di chiusura delle tube questo processo non potrà avvenire; anche nel caso in cui esista una distanza tra ovaio e tube di molti centimetri (ad esempio per una distorsione dell'anatomia pelvica) la gravidanza non potrà avvenire, poiché l'ovulo fecondato non potrà essere aspirato attraverso le fimbrie delle tube.
Altre condizioni che impediscono il corretto concepimento sono: fimbrie non funzionanti, tube con un epitelio ciliato alterato, ecc. Queste condizioni possono associarsi anche alla formazione di gravidanze extrauterine.

Cause principali:

- **PID** (Pelvic Inflammatory Disease - infiammazione pelvica acuta o cronica): chiusura tubarica quale esito di fenomeni flogistici frequentemente legati alla Chlamydia. L'altro agente eziologico maggiormente frequente è la Neisseria Gonorrhoeae.
  Sembra esserci una maggiore incidenza di queste infezioni nelle donne che fanno uso di IUD (spirale).
- **Endometriosi:** si tratta di una patologia benigna ma invalidante, dal momento che può causare una completa distorsione dell'anatomia pelvica. È caratterizzata dalla presenza di foci endometriosici, ovvero tessuto endometriale che mestrua al di fuori dell'utero.
  Nell'endometriosi vengono rilasciate citochine infiammatorie, che riducono la riserva ovarica e la qualità della riserva e causano una chiusura delle tube.
  I foci possono interessare lo spessore del miometrio (dove prendono il nome di adenomiosi), la superficie della capsula ovarica, i legamenti (legamento largo), setto retto-vaginale e plica vescico-uterina. In alcuni casi tale tessuto può coinvolgere le anse intestinali e piano piano erodere la parete dell'ansa, creando ostruzioni al transito intestinale.
  Per la presenza di questi foci endometriosici che mestruano, si viene a creare uno stato infiammatorio pelvico. Se non si interviene con la chirurgia ginecologica, la presenza di questi noduli determina: una riduzione della qualità dell'ovulazione e un'alterazione dell'anatomia pelvica con una disfunzione tubarica che si traduce in una condizione di infertilità.

A volte l'endometriosi non è ecograficamente rilevabile e si arriva alla diagnosi anche dopo 6- 8 anni. Spesso si presenta con: disturbi intestinali gravi, algie pelviche ripetute, addominalgie e disturbi dell'alvo aspecifici.

Il 20-40% delle donne con endometriosi è infertile. L'endometriosi è una patologia frequentemente misconosciuta che può dare disturbi subdoli, con una sintomatologia vaga. La donna può avere dolore mestruale, dolore durante i rapporti, dolore pelvico o dolore quando si scarica.

Diversi meccanismi entrano in gioco per spiegare l'associazione tra endometriosi e infertilità:

- Distorsione dell'anatomia pelvica (in caso di endometriosi severa): possiamo avere formazioni cistiche a livello dell'ovaio che possono trazionare le tube, oppure possiamo avere noduli nel Douglas o negli organi adiacenti che possono causare una totale distorsione dell'anatomia.
- Alterata funzione peritoneale: il peritoneo può essere a sua volta infiammato; ciò causa il dolore tipico che la donna riferisce. L'infiammazione cronica colpisce anche l'ovaio e le strutture adiacenti, rendendo problematica la fertilità della donna.
- Attivazione della risposta cellulo-mediata: provoca danni diretti alla riserva ovarica e riduce la probabilità di impianto embrionario.
- Anomalie endocrino-ovulatorie: riduzione della riserva ovarica, soprattutto se la donna viene operata.

Quando ci troviamo di fronte a una donna che ha problemi di fertilità l'endometriosi è una delle prime patologie a cui dobbiamo pensare. Dobbiamo stare assolutamente attenti, perché la sua clinica molte volte è subdola.

- **Sindromi aderenziali pelviche:** Formazioni di aderenze in seguito ad interventi a livello addominale o pelvico.

VALUTAZIONE DELLA PERVIETA' TUBARICA

Prima del test di pervietà tubarica deve essere eseguito un esame completo sul liquido seminale, perché se vi è un grave deficit seminale il test di pervietà tubarica non è utile, poiché la coppia deve essere avviata direttamente a tecniche PMA di II/III livello (ICSI= inseminazione intracitoplasmatica dello spermatozoo; TESE= è una biopsia testicolare che consente di prelevare spermatozoi).

La procedura ha un rischio dell'1% di provocare un'infezione pelvica che può danneggiare delle tube precedentemente sane. Viene eseguita soltanto se si hanno delle condizioni di base buone (riserva ovarica e liquido seminale buoni) che mi permetterebbero di sfruttare le tube, invece se le coppie sono candidate a fecondazione in vitro questo esame è inutile e non viene eseguito.

La valutazione della pervietà delle tube ci permette di valutare se ci sono ostacoli meccanici che possono essere rimossi chirurgicamente.

Sono esclusi dalla valutazione tubarica le coppie che hanno uno dei seguenti fattori:

- Età donna > 38 anni (perché sopra tale età la tecnica di scelta è la fecondazione in vitro, quindi non mi interessa lo stato delle tube).
- Donne con fattore endocrino-ovulatorio in assenza di anamnesi positiva per fattori di rischio per chiusura tubarica
- Fattore maschile grave

Prima di eseguire la procedura bisogna:

- Eseguire una accurata valutazione dei rischi (soprattutto infettivi) e far firmare un consenso informato alla coppia.
- Eseguire un tampone cervicovaginale; solo se esso è negativo si potrà procedere (poiché se vi fosse una vaginite potremmo diffonderla a livello pelvico e causare pelviperitoniti).
- Aspettare di essere nell'8-12 giorno del ciclo, poiché dobbiamo eseguire la procedura prima che avvenga l'ovulazione, per evitare il rischio di trasportare, con l'iniezione di fisiologica, un possibile ovulo fecondato a livello tubarico e causare una gravidanza extrauterina.

La valutazione tubarica può essere eseguita con:

- **SONOISTEROSALPINGOGRAFIA**

Metodica che consente la valutazione di morfologia e distensione della cavità uterina e della pervietà tubarica.
Si esegue iniettando soluzione fisiologica sterile nell'utero mediante l'ausilio di uno specifico catetere e contemporaneamente si effettua una valutazione ecografica transvaginale. Si valuta direttamente con l'ecografo il passaggio dell'acqua nelle tube; avremo anche un riscontro ecografico indiretto della pervietà se ritroviamo un versamento di 20-40 cc nel cavo del Douglas.
Questa tecnica è preferita rispetto alle altre.

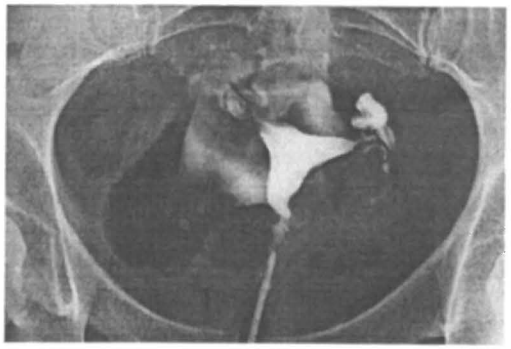
VANTAGGI

- ✓ Facile esecuzione (ambulatoriale, pz sveglia)
- ✓ Basso costo
- ✓ Buona tollerabilità
- ✓ Effetti collaterali (dolore pelvico, crisi vagali) moderati

SVANTAGGI

- ✓ Difficoltà tecniche nell'inserire il catetere in caso di utero retroverso
- ✓ Se le tube fossero dislocate potremmo fare fatica a vederle
- ✓ Scarsa visualizzazione anomalie uterine (utero setto o bicorne)
- ✓ Possibile spasmo tubarico in seguito all'iniezione della fisiologica (determina problemi di visualizzazione delle tube)
- ✓ Indagine operatore-dipendente

- **ISTEROSALPINGOGRAFIA**



Metodica contrastografica che consiste nell'opacizzazione con mdc iodato idrosolubile di utero e tube.
Oggi è poco utilizzata, è stata sostituita dalla sonoisterosalpigografia. Se la donna si sottopone a questo esame deve evitare il concepimento nel mese precedente e successivo all'esame, per evitare aborti o malformazioni causate dai raggi X.
Questa tecnica rispetto alle altre ci permette di visualizzare anche:

- Fibromi uterini sottomucosi
- Polipi endometriali
- Aderenze e sinechie uterine
- Malformazioni uterine
- Occlusioni e aderenze tubariche

Gli svantaggi che hanno portato ad un minor utilizzo di questa tecnica sono:

- Non visualizzazione di eventuali lesioni peritoneali associate (endometriosi)
- Possibili reazioni allergiche causate dal mdc
- Necessità l'utilizzo RX

- **LAPAROSCOPIA DIAGNOSTICA**

E' considerata il GOLD STANDARD nella valutazione della pervietà tubarica. La sua esecuzione è preceduta prima da una isteroscopia diagnostica per la valutazione della cavità uterina dall'interno. Poi, si inserisce del blu di metilene nell'utero e si vede con il laparoscopio se il colorante raggiunge la cavità addominale. Essendo

una tecnica chirurgica, essa è associata a diversi rischi, e per questo è un esame di secondo livello eseguito in caso le indagini precedenti non siano state dirimenti e in presenza di forti fdr quali:

- Dismenorrea o dispareunia intense (possono indicare un'endometriosi)
- Pregressa chirurgia pelvica
- Dispositivi intrauterini
- PID
- Infertilità >3y
- Ab anti-Chlamydia positivi

VANTAGGI

- ✓ Visualizzazione diretta delle lesioni (anche di natura endometriosica)
- ✓ Visualizzazione diretta della morfologia delle tube e dell'utero
- ✓ Tecnica diagnostica e operativa → nel caso di aderenze o di piccoli foci di endometriosi si può già intervenire

SVANTAGGI

- ✓ Necessità di ricovero
- ✓ Anestesia generale
- ✓ Rischio operatorio
- ✓ Alti costi

In alcuni casi si può evitare la valutazione con gli esami strumentali, ed effettuare un **dosaggio ematico degli anticorpi contro la Chlamydia**. Se la donna non ha fattori di rischio che indicano un'alterata pervietà delle tube e ha Ab anti-Chlamydia negativi, allora verrà indirizzata direttamente a tecniche di procreazione medicalmente assistita di primo livello, senza la necessità di eseguire esami per la valutazione tubarica.

3) INFERTILITA' DA MALFORMAZIONI UTERINE: La prevalenza delle malformazioni uterine è del 7-10% della popolazione. Le forme più diffuse sono: utero con setto, utero bicorne, utero arcuato, utero unicorne, didelfo.
Queste contribuiscono alla riduzione della fertilità della donna e determinano problemi ostetrici in caso di gravidanza.
Le malformazioni possono essere passibili di una chirurgia ginecologica correttiva al fine di ripristinare una cavità con caratteristiche più adeguate all'impianto.

Altre cause responsabili di ridotta fertilità possono essere:

- **Fibromi uterini:** Tumori benigni che non evolvono a maligni; in base al rapporto col miometrio sono:
  - Fibromi sottomucosi (che sporgono all'interno della cavità dell'utero rivestiti da endometrio) o intracavitari
  - Fibromi intramurali
  - Fibromi sottosierosi
- **Sinechie uterine**: Aderenze intrauterine, spesso causate da manovre strumentali eseguite in cavità uterina (isteroscopie) o esiti di infezioni non trattate. Si definisce Sdr. di Asherman quando le aderenze occupano tutta la cavità uterina
- **Malformazioni Mülleriane**
- **Anomalie anatomiche e scarsità di muco cervicale**

STUDIO DELLA CAVITA' UTERINA:

- **SONOISTEROSALPINGOGRAFIA**

- **ISTEROSALPINGOGRAFIA**
- **ISTEROSCOPIA DIAGNOSTICA** → è l'esame gold standard. Si esegue inserendo nell'utero un'ottica rigida sotto guida digitale o attraverso lo speculum. Durante la procedura si valutano le caratteristiche dell'endometrio, la conformazione e le dimensioni dell'utero. E' una procedura diagnostica ed operativa (se eventualmente si identificano miomi sottomucosi o polipi, essi possono essere asportati direttamente).
  Per procede alla visualizzazione della cavità uterina si deve iniettare soluzione salina per distendere l'utero, altrimenti essa non sarebbe visibile poiché l'utero ha una cavità virtuale e non reale (la parete anteriore e posteriore dell'utero sono a contatto tra di loro, non esiste un vero spazio)

Lo studio della cavità uterina viene effettuato in caso di forte sospetto di patologie uterine o in caso di poliabortività.

FATTORE MASCHILE

Alterazioni quantitative e qualitative dei parametri seminali possono essere indicative di un danno testicolare cronico aspecifico o sottendere numerosi processi patologici a carico dei testicoli o sistemici.
Le principali cause di infertilità di coppia legata al fattore maschile sono:

- **Criptorchidismo**
- **Varicocele**
- **Patologie infettive** (sifilide)
- **Fumo e/o stress**
- **Tumore del testicolo**: circa il 20% dei pazienti con una dispermia severa in giovane età presenta un seminoma del testicolo. I seminomi del testicolo se correttamente trattati, pur essendo dei tumori maligni, hanno una guarigione prossima al 100%.
- **Patologie genetiche** (Fibrosi cistica, microdelezioni del cromosoma Y → come delezioni dei geni per la spermatogenesi, ecc..) **e cromosomopatie**
- **Ipogonadismo ipogonadotropo**
- **Aumento PRL**
- **Agenesia dei dotti deferenti**
- **Ostruzioni congenite o acquisite delle vie escretrici**
- **Ab agglutinanti lo spermatozoo diretti verso Ag del liquido seminale**
- Altre cause (fattori psicologici legati alla sessualità, psichiatrici, farmacologici, inquinanti, ecc.)

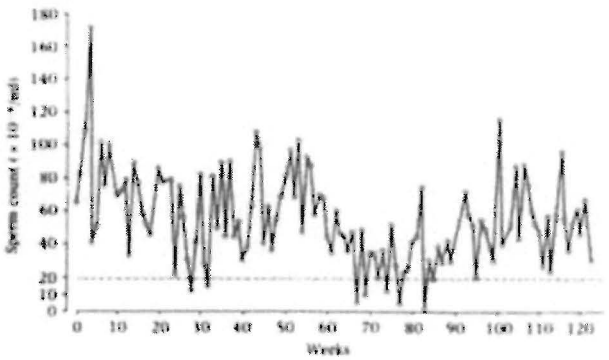
Prima di tutto dobbiamo raccogliere i dati anamnestici del paziente. Valuteremo con l'**anamnesi fisiologica**: lo sviluppo puberale, le abitudini di vita, possibili traumi testicolari, esposizione a sostanze tossiche e assunzione di farmaci.
Con l'**anamnesi patologica remota** dobbiamo individuare eventuali patologie quali: criptorchidismo, varicocele, fibrosi cistica (anche nei soggetti che ne sono solo portatori vi è un aumento della densità delle secrezioni, che si associa a una modificazione delle caratteristiche del liquido di sospensione degli spermatozoi, che determina una riduzione della fertilità), diabete e altre malattie endocrine, malattie infettive, infezioni tratto riproduttivo (epididimiti, prostatiti), neoplasie (ed eventuale chemio/radioterapia), e chirurgia urogenitale.
Dopo la raccolta anamnestica si procederà con l'**ANALISI DEL LIQUIDO SEMINALE (SPERMIOGRAMMA).**
Si tratta di un'indagine di laboratorio con il compito di analizzare le caratteristiche del liquido seminale, ottenuto mediante masturbazione e raccolto in un contenitore sterile per urine a una temperatura di 20-37°C.

Si valuta se il liquido seminale ha i valori normali stabiliti dalla WHO:

- **volume >1.5 mL**
  - Si parla di <u>ipoposia</u> (volume ridotto di liquido seminale) se il volume < 1.5 mL. Può essere dovuto a patologia ostruttiva dei dotti eiaculatori o a deficit secretivo vescicole seminali
  - <u>Iperposia</u> (volume aumentato di liquido) se il volume > 6mL. Può essere dovuto a flogosi prostatiche o a vescicole seminali
- **aspetto avorio opalescente**
- **pH ≥7.2**
- **n° totale spermatozoi > 39 x 10^6**
- **concentrazione > 15 x 10^6/ml**
- **motilità totale > 40 %**
- **motilità progressiva > 32 %** (Presentano motilità progressiva gli spermatozoi che, a un'analisi delle loro capacità di movimento, dimostrano di sapersi spostare in linea retta. Questi spermatozoi vengono definiti rapidi)
- **morfologia > 4 % forme normali** (è considerato normale avere fino al 96% del spermatozoi anomali)
- **leucociti < 1.0 x 10^6 /ml**
- **Fluidificazione e viscosità completa** (fluidificazione avviene in 10 – 60')

Nel referto possono comparire le seguenti definizioni:

- **Normozoospermia**: spermatozoi normali
- **Oligozoospermia**: pochi spermatozoi (<15-20 x 10^6/mL)
- **Criptozoospermia**: Assenza di spermatozoi nell'eiaculato, ma presenza di qualche spermatozoo dopo centrifugazione (nel sedimento)
- **Astenozoospermia**: spermatozoi lenti
- **Teratozoospermia**: spermatozoi malformati
- **Azoospermia** (non ci sono spermatozoi)
- **Aspermia**: non c'è eiaculazione (può indicare la presenza di un'ostruzione)



Esiste una fluttuazione ed una estrema variabilità dei parametri seminali nello stesso soggetto, motivo per cui è necessario avere almeno 2 valutazioni per singolo paziente per potersi esprimere in merito alla fertilità.
È necessario ripetere l'esame <u>dopo 3 mesi</u> se risulta anomalo, per valutare se persistente il problema e quindi richiedere ulteriori accertamenti. Bisogna ripeterlo anche nel caso in cui il primo esame fosse risultato nella norma, ma la coppia è ancora infertile per cause non note.
Una volta fatta l'analisi seminale, il biologo mette il seme in centrifuga e fa una serie di centrifugazioni. La centrifugazione del liquido seminale permette di recuperare il maggior numero possibile di spermatozoi mobili attivi. Mediante la centrifuga si ottiene il **CAPACITATO**, che serve per capire a quale tecnica PMA sottoporre la coppia.
Se il capacitato ha un numero di spermatozoi **≥ 3 milioni/mL** allora la coppia avrà indicazione a sottoporsi a **<u>IUI</u>** (inseminazione intrauterina omologa), ovviamente se vi sono condizioni della donna favorenti.
Se il capacitato ha un numero di spermatozoi **< 3 milioni/mL** vi è indicazione a **<u>FIVET</u>** (fecondazione in vitro con trasferimento dell'embrione).
Se il capacitato ha un numero di spermatozoi **< 1 milione/mL** vi è indicazione a **<u>ICSI</u>** (fecondazione in vitro con iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi)

TECNICHE DI PMA – PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

La legge impone una gradualità di trattamento nel percorso terapeutico. Prima di intraprendere un PMA:

- si valuta se è possibile risolvere la causa
- si consiglia un tempo di attesa di 6-12 mesi se la coppia è giovane o se nel frattempo è stata risolta una possibile causa di infertilità
- si controindica l'accesso al percorso terapeutico in presenza di condizioni tali da rendere ogni trattamento ad elevato rischio di insuccesso (donna >43 aa o con BMI>30)

1° Livello: Rapporti Mirati

- ✓ Induzione farmacologica della superovulazione (non più di 2 follicoli).
- ✓ Programmazione del rapporto sessuale dopo induzione dell'ovulazione.
- ✓ Indicato SOLO in pazienti giovanissimi che cercano da meno di 18 mesi e per non più di 6 mesi; è controindicato nelle pazienti over 35 poiché si rischia di far perdere tempo alla coppia e ridurre le possibilità di successo delle metodiche di 2° o 3° livello.

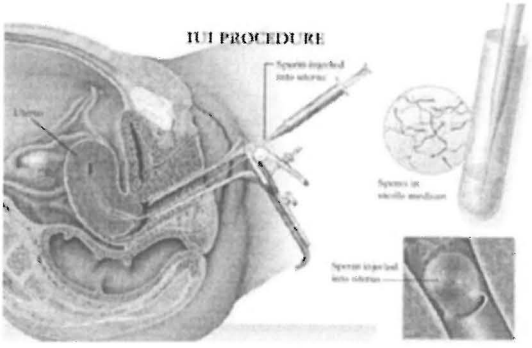
L'**induzione farmacologica della superovulazione** si basa sull'assunzione di uno dei seguenti farmaci:

- **Clomifene citrato:** rientra nella categoria dei modulatori selettivi del recettore degli estrogeni SERM. La donna dopo la mestruazione deve assumere il farmaco per 5 giorni con dosi di 50-150 mg/die. Il farmaco si lega ai recettori degli estrogeni nell'ipotalamo, inibendo così il feedback negativo degli estrogeni sul rilascio di gonadotropine (FSH e LH), portando all'up-regulation dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadico. Il corpo pensa di essere in carenza di estrogeni, aumenta l'FSH e ovula. È un farmaco molto economico e di facile uso. E' particolarmente utilizzato in caso di PCOS.
- **Gonadotropine urinarie o ricombinanti:** determinano una stimolazione diretta delle ovaie, mimando ciò che avviene in un normale ciclo ovulatorio.
  I più utilizzati sono la FOLLITROPINA α (ricombinante FSH) e la MENOTROPINA (derivato urinario che ha attività LH e FSH).

Questi farmaci richiedono uno stretto controllo ecografico della crescita follicolare, per evitare il rischio di induzione di ovulazione multipla con gravidanze gemellari o di sdr da iperstimolazione, che è una condizione clinica caratterizzata da congestione vascolare e stravaso dei liquidi intravasali che porta alla comparsa di versamenti ascitici, pleurici, pericardici ed emoconcentrazione che può dare problemi trombotici ed embolia polmonare.
Il dosaggio del farmaco va valutato sulla base di: età, valori di FSH, valori AMH, conta dei follicoli antrali.
Ai farmaci di stimolazione si possono associare agonisti ed antagonisti di GnRH, che servono per impedire l'ovulazione spontanea (essa può rendere difficoltosa la valutazione di quando intraprendere un rapporto sessuale mirato).

1° Livello: Inseminazione Intrauterina Omologa (IUI)

Si associa alla induzione farmacologica della superovulazione. E' una tecnica ambulatoriale in cui si introduce artificialmente sul fondo dell'utero una quota di spermatozoi mobili e attivi, la quale è ottenuta con metodiche di centrifugazione (capacitato). Affinché questa procedura sia efficace, deve essere effettuata quando la donna ovula e si deve avere un numero adeguato di



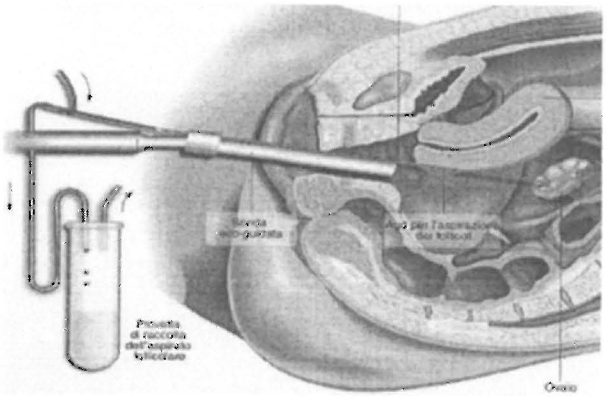
follicoli, perciò bisogna indurre farmacologicamente la superovulazione.
Pregnancy Rate si aggira attorno al 13% per ciclo di inseminazione (circa 50% di coppie raggiunge la gravidanza in 3-6 cicli).

INDICAZIONI:

- Infertilità Inspiegata
- Oligo/asteno/teratozoospermia di grado lieve-moderato
- Endometriosi pelvica I/II stadio in casi selezionati
- Donne giovani (massimo 38 anni) con tube pervie

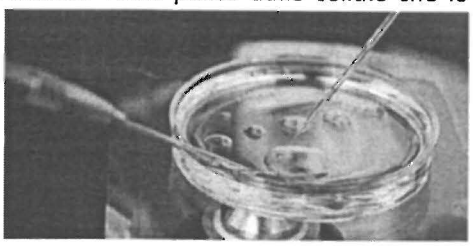
2° Livello: Fecondazione in Vitro

Si utilizzano farmaci FSH ricombinanti o urinari per via sottocutanea con un dosaggio più elevato rispetto alla normale induzione della superovulazione, perché il nostro scopo è ottenere quanti più possibili follicoli maturi.



Dopo aver ottenuto numerosi follicoli maturi nell'arco di 12-14 giorni di stimolazione, si procede al **Pick-up ovocitario** (recupero chirurgico degli ovociti reclutati). La procedura viene eseguita in sedazione profonda, e consiste nell'aspirazione ecoguidata dei follicoli al fine di recuperare gli ovociti maturati. Su una sonda ecografica transvaginale viene montata una guida attraverso la quale passa un ago, che è collegato ad un sistema di vacuum. Con l'ago vado a pungere l'ovaio e con il sistema di aspirazione raccoglierò il liquido follicolare. Quest'ultimo verrà dato ai biologi, i quali avranno il compito di recuperare gli ovociti, il cui numero può variare da 0-1 in donne con riserva ovarica problematica fino a 30 in donne con ottima riserva ovarica.
Viene preparato un campione di liquido seminale, il quale è stato recuperato dal partner lo stesso giorno del pick-up ovocitario, oppure derivante da crioconservato o da biopsia testicolare.
A questo punto si può procedere con due tecniche diverse:

1) **Tecnica FIVET – Fertilizzazione In Vitro con Embrio-Transfer**: l'ovocita con ancora le cellule del cumulo ooforo viene messo in coltura su una piastra di Petri con numerosi spermatozoi mobili attivi
2) **Tecnica ICSI – IntraCytoplasmatic Sperm Injection**: l'ovocita viene pulito dalle cellule che lo contornano e mediante micromanipolatore (dispositivo che viene utilizzato per interagire fisicamente con un campione al microscopio, dove è necessario raggiungere un tale livello di precisione dei movimenti che non può essere realizzato a mano libera) si esegue una microiniezione di uno spermatozoo nell'ovocita, realizzando artificialmente l'inseminazione.



La scelta tra le due tecniche avviene in base al numero di spermatozoi disponibile, perché la FIVET necessità di 200mila spermatozoi per ogni ovulo, mentre la ICSI necessita di un unico spermatozoo per ovulo.
In entrambi i casi le uova vengono poste in un apposito incubatore a 37°, con determinate percentuali di CO_2, e monitorate per 2-3 giorni. Quando si ha la formazione dell'embrione, lo si trasferisce nell'utero in 2° o in 5° giornata, ossia quando è in stadio di blastocisti, poiché in questo stadio ha la capacità di impiantarsi nell'endometrio.

Il Pregnancy Rate di questa tecnica è variabile: in condizioni ottimali si aggirano attorno al 33% per ciclo, ricordando che vi è una discrepanza tra test di gravidanza positivo e gravidanze portate a termine. Le gravidanze portate a termine si aggirano al 22%.
Dal 2014 è possibile anche eseguire la fecondazione eterologa.

INDICAZIONI:

- Fallimento delle tecniche di I livello
- Oligo/asteno/teratozoospermia severa
- Endometriosi pelvica III/IV stadio
- Età della donna > 38 anni
- Patologia tubarica

3° Livello: Procedure che necessitano di anestesia generale con intubazione

Sono procedure in cui uno dei due partner deve sottoporsi ad anestesia generale. Raramente queste procedure sono applicate alla donna, è più frequente che siano utilizzate nell'uomo.
Nell'uomo si effettuano queste procedure nel caso in cui vi sia una grave aspermia (nell'eiaculato non sono presenti spermatozoi), o nel caso in cui gli spermatozoi non siano vitali o mobili.
Le procedure comprendono:

- ✓ Recupero degli spermatozoi dall'epididimo e dal testicolo.
- ✓ Recupero degli ovociti per via laparoscopica (procedura rara, perché solitamente sono recuperabili per via vaginale).

Tecniche più comuni di recupero degli spermatozoi dall'epididimo e dal testicolo:

- ✓ MESA, *Microsurgical epididymal sperm aspiration*
- ✓ PESA, *Percutaneous epididymal sperm aspiration*
- ✓ TESE, *Testicular sperm extraction*
- ✓ TESA, Testicular *percutaneous sperm aspiration*

In seguito al prelievo degli spermatozoi, dall'epididimo o dal testicolo, la successiva fecondazione viene effettuata mediante ICSI (è possibile la crioconservazione).

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

La sindrome dell'ovaio policistico è da considerarsi come una condizione parafisiologica che può sfociare in patologia in base alle alterazioni che determina nella donna.
I primi a dare una descrizione di ovaio policistico furono Stein e Leventhal nel 1935. Definirono la sindrome in base alla presenza di una triade sintomatologica:

- Amenorrea: cioè l'assenza di ciclo da almeno tre mesi
- Obesità
- Irsutismo

La sindrome dell'ovaio policistico ha un'incidenza variabile nella popolazione mondiale, in base ai criteri diagnostici che si utilizzano. Può essere diagnosticata nel 5-15% delle donne in epoca riproduttiva.
Nel 1990 sono stati stilati dei criteri, utilizzati fino al 2003, che prevedevano la presenza di iperandrogenismo o iperandrogenemia, la disfunzione mestruale e l'esclusione di qualsiasi altra patologia o disordine che potesse determinare iperandrogenemia.
Nel 2003 è stata fatta una revisione di questi criteri e sono stati introdotti i **criteri di Rotterdam**:

- **Oligomenorrea** (mestruazioni distanziate con cicli di durata 35-90 giorni) **o amenorrea** (scomparsa delle mestruazioni per più di 6 mesi)
- **Diagnosi di PCOS all'esame ultrasonografico pelvico**
- **Iperandrogenismo** (aumento degli androgeni rilevato clinicamente) o **iperandrogenemia** (aumento degli androgeni valutato in laboratorio).

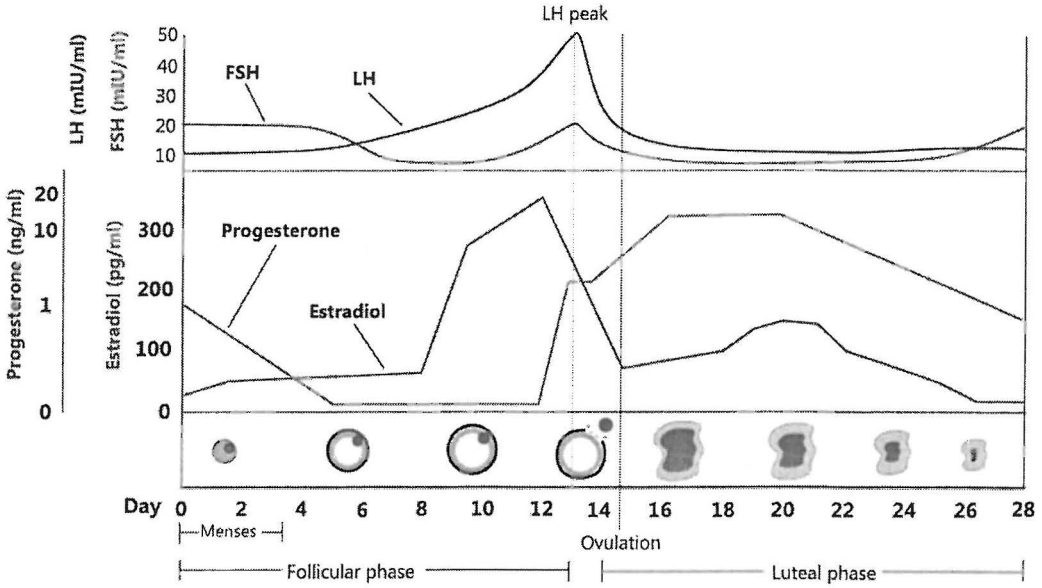
Per fare diagnosi di PCOS vi devono essere almeno 2 criteri di Rotterdam

EPIDEMIOLOGIA
Basandosi sui criteri di Rotterdam, la PCOS è presente nel 15% della popolazione femminile; in particolare, interessa il 5-10% delle donne in età riproduttiva.
Perché la prevalenza in tutta la popolazione femminile è più alta rispetto a quella delle donne in età riproduttiva? Perché l'ovaio delle donne in età riproduttiva con il progredire dell'età va incontro a un depauperamento (esattamente come un ovaio fisiologico); il risultato potrà essere che una donna che a 18aa aveva un ovaio policistico, a 30 anni, presenterà un ovaio normale e non soddisferà più i criteri per diagnosi di PCOS.

EZIOLOGIA
Non si conosce bene quale sia la causa di ovaio policistico, ma si ipotizza che sia una patologia multifattoriale poligenica. Si è osservata un'importante incidenza dell'ovaio policistico nelle donne della stessa famiglia: c'è una percentuale del 50% di avere una sorella affetta da ovaio policistico se si ha ovaio policistico e una correlazione, anche se in percentuale minore, fra mamma e figlia affetta. Si pensa che l'eziologia possa dipendere da due geni: uno codifica per lo stop della sintesi degli androgeni e, se modificato, non sarebbe più in grado di arrestare la loro produzione con conseguente ipersecrezione androgenica, in particolar modo a livello ovarico; il secondo gene invece codifica per i recettori dell'insulina e se mutato porta ad una modificazione dei recettori stessi. Nella PCOS l'iperinsulinemia è un punto importante e sembra non essere solo una manifestazione della PCOS, ma forse anche una concausa.

FISIOPATOLOGIA
In condizioni normali, ogni ciclo mestruale è caratterizzato da fase follicolare (da 6° a 14gg) dove abbiamo inizialmente un FSH più elevato rispetto al LH, mentre poco prima dell'ovulazione avremo il picco dell'LH che determina l'ovulazione stessa. Durante la fase follicolare avremo un aumento della produzione di estradiolo a livello ovarico grazie all'azione di FSH coadiuvato da LH, mentre dopo l'ovulazione, nella fase luteinica (16°-28° gg) avremo un rialzo della concentrazione di progesterone. Al 28esimo giorno, si assiste al calo di

progesterone che conduce poi alla comparsa della mestruazione (1° a 5°gg) se non si è instaurata gravidanza. Ricordiamo anche che la produzione di estrogeni nella fase follicolare tardiva aumenta in modo esponenziale, andando ad influenzare l'attività secretoria dell'ipotalamo e dell'ipofisi, portando alla stimolazione della secrezione dell'ormone luteinizzante. Normalmente quando la concentrazione di estradiolo è superiore a 200 pg/ml si ha la comparsa del picco.



Nel PCOS si parla di **PERSISTENTE ANOVULAZIONE**, abbiamo:

- **FSH che non si modifica durante il ciclo**
- **LH che ha una concentrazione doppia o tripla di FSH e non si modifica durante il ciclo** (il rapporto FSH/LH normalmente nel 3°gg del ciclo è 1:1 o 2:1, invece nelle donne con PCOS è 1:2)
- **Estradiolo e progesterone rimangono piuttosto bassi**: in particolare il progesterone è più basso rispetto all'estradiolo. Nella donna affetta da PCOS si ha un iperestrogenismo relativo, poiché si ha un aumento della concentrazione di estrone, il quale è un estrogeno a bassa potenza che deriva dalla conversione periferica degli androgeni a livello del tessuto adiposo. Per questo motivo le donne con PCOS possono sviluppare iperplasia endometriale che può portare alla comparsa K endometrio. Le donne con PCOS possono avere K endometriale in età molto più giovane rispetto a l'età tipica della patologia oncologica.

Nella PCOS abbiamo un azzeramento della pulsatilità fisiologica di tutti gli ormoni che esercitano attività sull'ovaio; tuttavia, i livelli delle gonadotropine e i rapporti tra le gonadotropine non sono criteri diagnostici affidabili, poiché non sempre rilevabili.
Le alterazioni ormonali determinano problematiche nella maturazione follicolare. Normalmente nelle donne sane durante il ciclo mestruale si ha il reclutamento di 10-15 follicolo primordiale, che vanno incontro a maturazione (follicologenesi) con un aumento delle cellule della teca e della granulosa. Dei 10-15 follicoli primordiali che tentano la maturazione solo uno di essi la completa, mentre gli altri vanno incontro ad atresia. Il follicolo primordiale si accresce fino a diventare un follicolo pre-ovulatorio, il quale poi va incontro a rottura con liberazione dell'oocita (ovulazione). La follicologenesi si instaura grazie all'azione delle gonadotropine sul tessuto ovarico. Sull'ovaio sono espressi recettori che rispondono all'FSH innescando il processo di selezione del follicolo primordiale.
Nella PCOS manca questa capacità di selezione del follicolo primordiale. Si assiste ad una sorta di effetto competitivo secondario all'elevato numero di follicoli primordiali presenti, che impedisce la selezione e la

maturazione del follicolo. In più, l'iperandrogenismo, causato dalla presenza di un aumento del LH e da un'aumentata sensibilità dell'ovaio al LH stesso, determina la ridotta espressione dei recettori FSH a livello dei follicoli, perciò essi non potranno essere stimolati dal poco FSH circolante e quindi non vi sarà la selezione del follicolo dominante, il quale normalmente è il follicolo con il numero più elevato di recettori FSH.
Nella PCOS si hanno anche problematiche legate alla competenza dell'ovocita, infatti, quando le donne vengono stimolate farmacologicamente per indurre l'ovulazione, vengono prodotti ovociti con ridotta capacità di essere fecondati e di impiantarsi. Si ritiene che ciò sia dovuta a dei meccanismi che entrano in gioco nella fase di selezione follicolare quando essa non avviene spontaneamente, che condizionano la capacità dell'ovulo di essere fecondato o della blastocisti ad impiantarsi a livello dell'endometrio.
Un'altra ipotesi è che a causa di quadri di anovulazione cronica, l'endometrio stesso non sia un ambiente favorevole all'attecchimento, ciò è secondario ai cicli anovulatori precedenti, e non è sufficiente che vi sia una stimolazione indotta dell'ovulazione (in cui vi è una corretta alternanza della fase follicolare e secretiva) per correggere questo deficit.
Anche l'iperandrogenismo ovarico e l'iperinsulinemia agiscono sulla selezione follicolare e sull'ovocita in sé.
I livelli alterati di insulina, glicemia, testosterone, DHEA, DHEA-S, FSH, LH contribuiscono a determinare un'alterata risposta cellulare dell'ovocita che causa infertilità nella donna, anche nel momento in cui si cerca di correggere farmacologicamente anovulazione.
Per quanto riguarda l'iperandrogenismo, i follicoli antrali sono responsabili della produzione di androgeni, e vi è una correlazione positiva tra il numero di follicoli antrali presenti e i livelli sierici di androgeni.

Insulino-resistenza nell'ovaio policistico: non si sa collocare l'origine. Non si sa se l'iperinsulinemia è una causa o un effetto della patologia. Un'ipotesi è che l'insulina, insieme agli androgeni e IGF-1, agisca sul fegato riducendo i livelli di SHBG (sex hormone binding globulin), determinando un aumento dei livelli liberi di androgeni. A loro volta gli androgeni modificano la resistenza periferica all'insulina favorendo alterazioni metaboliche quali la comparsa di iperglicemia. Il pancreas a causa dell'aumento del glucosio circolante produrrà più insulina e così riparte il circolo vizioso. Ad oggi non si sa da dove parte il ciclo, se sia iperandrogenismo l'agente causale o se sia l'iperinsulinemia.

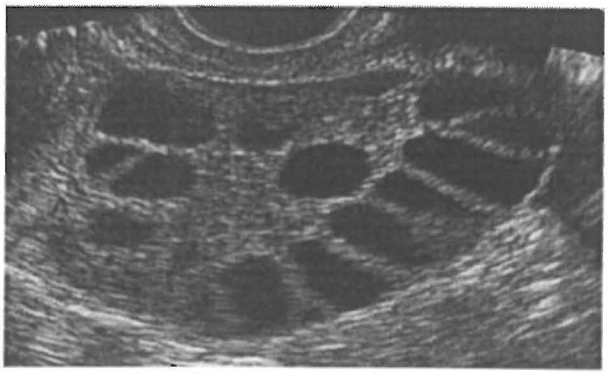
QUADRO CLINICO

Il quadro clinico della paziente varia negli anni. Nella donna giovane la clinica è predominata dai disordini riproduttivi, mentre con l'avanzare dell'età possiamo avere problemi quali diabete mellito, patologie cardiovascolari e, in casi particolarmente trascurati di iperestrogenismo non compensato da progesterone, possiamo avere iperplasia endometriale e carcinoma dell'endometrio.
A causa della variazione del quadro clinico in base l'età, le donne affette da PCOS vanno seguite nell'arco di tutta la loro vita con un approccio multidisciplinare (endocrinologo, ginecologo, cardiologo, dermatologo, ecc.). Le donne con PCOS possono presentare obesità, acne e irsutismo

CRITERI DI ROTTERDAM

Alterazioni del ciclo mestruale: sono presenti nella maggior parte delle donne con ovaio policistico e rappresentano il motivo principale per cui le donne giungono all'attenzione del ginecologo. Frequentemente abbiamo oligomenorrea e amenorrea, invece, più rara è la polimenorrea.
Lo sviluppo della polimenorrea è giustificato dal fatto che la PCOS è caratterizzata da cicli anovulatori con endometrio costantemente in fase proliferativa (per iperestrogenismo non compensato da progesterone), quindi l'endometrio può dare origine autonomamente a sanguinamenti anomali.
Più frequenti sono i quadri di oligomenorrea o amenorrea, ciò è dovuto ad alterazioni della pulsatilità delle gonadotropine e a causa di un'alterazione degli estrogeni e del progesterone.
Nella PCOS si può passare dall'iperplasia endometriale alla sua atrofia, perciò possiamo avere quadri ecografici completamente diversi. La disregolazione del bilancio estrogeni/progesterone può causare un

aumento o una diminuzione della frequenza del ciclo mestruale, o una mestruazione saltuaria ma con perdite molto abbondanti e dolorose.



Quadro ecografico della PCOS: con l'ecografia vediamo lo stato dell'ovaio, dove i follicoli antrali appaiono anecogeni e lo stroma ovarico iperecogeno.
Nell'ovaio policistico riscontriamo dimensioni dell'ovaio lievemente aumentate, con follicoli situati alla periferia (a collana di perle) e con uno stroma iperecogeno centrale. L'ovaio viene definito "policistico" per la presenza di molteplici follicoli.
I criteri diagnostici di Rotterdam del 2003 affermano che affinchè il criterio ecografico sia positivo, all'ECO transvaginale vi deve essere in almeno un ovaio, uno dei seguenti criteri:

- **12 o più follicoli con un diametro di 2-9mm**
  OPPURE
- **Volume ovarico > 10ml**

Occhio alla distinzione tra ovaio policistico e multicistico, quest'ultimo è semplicemente l'ovaio di una ragazza giovane con un'ottima riserva ovarica, in cui si vedono molti follicoli ma che hanno differenze volumetriche importanti tra di loro. L'ovaio multicistico ha una buona capacità nel selezionare il follicolo dominante.

Iperandrogenismo e/o iperandrogenemia per iperandrogenismo si intende l'insieme delle manifestazioni cliniche dell'aumento degli androgeni circolanti, esse sono:

- **acne del volto** (12-14% dei casi)
- **irsutismo** (65-75%)
- **alopecia** (meno del 5%): rappresenta una delle problematiche più gravi perché non esistono terapie efficaci.

Per iperandrogenemia si intende una rilevazione di un aumento degli androgeni circolanti con esami di laboratorio, in particolare: **testosterone, androstenedione** e **DHEA solfato.**
Profilo androgenico:

- I livelli di testosterone sono elevati nella maggior parte, ma non in tutte le donne con PCOS
- Androstenedione è aumentato in meno del 20% delle pz
- DHEA-S ha valore aumentato in più del 50% delle pz con PCOS
- DHEA da solo non ha valore diagnostico

È importante valutare il profilo androgenico delle donne con PCOS, poiché se questi valori fossero elevati in maniera esagerata, dovremmo considerare forme di iperandrogenismo puro o isolato; inoltre la terapia della PCOS si basa sull'utilizzo della pillola con estroprogestinici che hanno un effetto anti-androgenico variabile, quindi per dare la giusta terapia dobbiamo conoscere la quota di androgeni da correggere.
Ricordiamo che l'aumento della concentrazione di androgeni si correla ad un aumento dei rischi metabolici, in particolare all'insulino-resistenza.
Attenzione l'iperandrogenismo è diverso dalla virilizzazione. La virilizzazione comporta una mascolinizzazione importante: clitoridomegalia, abbassamento del tono della voce, aumento della massa muscolare. La virilizzazione avviene quando abbiamo livelli significativamente alti di testosterone, spesso a causa di patologie androgeno secernenti come tumori del surrene o tumori dell'ovaio, perciò in caso di virilizzazione bisogna allarmarsi.

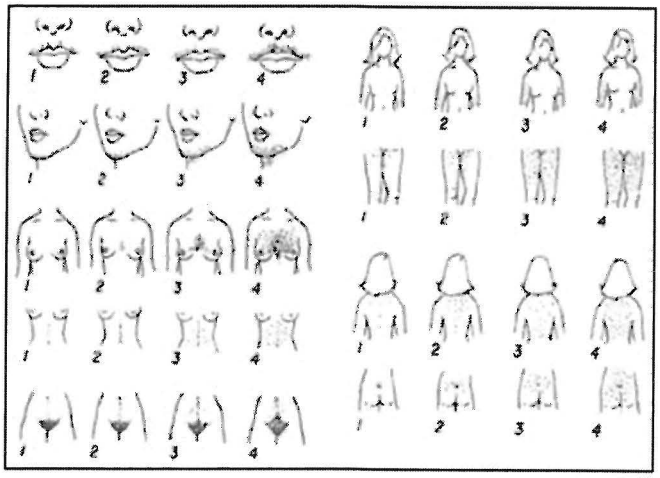
Per fare diagnosi di iperandrogenismo da PCOS, prima bisogna escludere le altre cause che possono portare a iperproduzione di androgeni da parte del surrene o dell'ovaio quali:

- Deficit enzimatici sulle linee che portano alla produzione di glico- e mineralcorticoidi (21-idrossilasi, 11idrossilasi, 3 β-idrossisteroido-deidrogenasi)
- Attivazione della steroidogenesi per eccessiva catabolizzazione del cortisolo: aumento della 11-β-idrossisteroido-deidrogenasi e/o diminuzione della 11-cheto-reduttasi e/o aumento della 5 reduttasi
- Aumento dell'attività della p450c17 dovuto ad eccesso di insulina o IGF-1
- Tumori surrenalici: adenomi, carcinomi
- Malattia di Cushing
- Ipersecrezione ectopica di ACTH
- Tumori ovarici

E' importante escludere soprattutto le forme tumorali quali tumore ovarico, e tumore del surrene. La valutazione ovarica la fa il ginecologo con l'ECO transvaginale, invece la valutazione del surrene si effettua con ECO addome.

La **Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)** lega la maggior parte del testosterone, in condizioni di normalità l'1% del testosterone è libero. Abbiamo una manifestazione clinica quando **> 2%** di testosterone è libero. Gli androgeni inibiscono la produzione di SHBG a livello epatico, quindi in caso di iperproduzione di androgeni vi sarà un aumento del testosterone libero responsabili dell'iperandrogenismo.
Gli androgeni sono causa delle tre manifestazioni principali (acne, irsutismo, alopecia), perché il testosterone grazie alla **5α-reduttasi** viene convertito in **DHT**, che è la sua forma attiva. Esso agisce a livello della ghiandola sebacea e del bulbo pilifero, determinando comparsa di acne o modificando la lanugo (fine peluria) della pelle in peli terminali ispidi, lunghi e scuri. Il DHT può agire anche a livello del cuoio capelluto indebolendo il bulbo pilifero e riducendo il trofismo del capello fino alla sua caduta.

L'acne è un segno clinico di difficile valutazione, perché non è facile definire se sia dovuto all'aumento degli androgeni o all'età puberale. Normalmente l'acne da PCOS è tardiva. La terapia dell'acne solitamente consta dell'utilizzo di creme con antiinfiammatori e antibiotici locali a base di clindamicina e doxiciclina.
L'irsutismo è più facile da valutare, poiché viene oggettivato con i criteri di Ferriman e Gallwey, dove si usa una scala con punteggio da 1 a 4 che prende in considerazione varie parti del corpo. L'irsutismo è lieve se il punteggio è superiore a 8, grave se è superiore a 24.



PATOLOGIE ASSOCIATE ALLA PCOS

Obesità: caratteristica che accomuna frequentemente le pz con ovaio policistico, con una prevalenza di circa 50%, ma è variabile a seconda del paese di origine, etnia e delle abitudini alimentari. L'obesità aggrava i livelli di insulino-resistenza e iperinsulinemia, caratteristiche che si associano frequentemente a PCOS.
Nella donna sovrappeso ed obesa si deve consigliare il calo ponderale per migliorare la funzione ovarica. Posso anche eseguire un profilo glico-insulinemico, attraverso lo studio della curva glico-insulinemica in 5 tempi con calibro dell'indice di insulino resistenza (HOMA). Posso decidere anche di trattare la pz con la

metformina (ipoglicemizzante orale) anche se le sue glicemie sono normali perché, in caso di insulino-resistenza, la metformina avrà un ruolo fondamentale nel migliorare la sensibilità ovarica a FSH e LH.

Alterazione metaboliche: Tutte le donne affette da PCOS rischiano con il passare degli anni, di avere alterazioni metaboliche più o meno lievi.
Valutando dal punto di vista epidemiologico, le donne affette da PCOS hanno:

- Nel 50-75% dei casi **insulino-resistenza**
- Nel 35% dei casi **ridotta tolleranza glucidica**
- Nel 7-10% dei casi **DM2 non insulino dipendente**

Nelle donne con PCOS si deve valutare: la glicemia, la curva di carico, la funzionalità epatica e i trigliceridi. Questo per poter rilevare precocemente patologie metaboliche potenzialmente pericolose.

OVAIO POLICISTICO E RIPRODUZIONE

Una donna con ovaio policistico ha un aumentato rischio di avere outcome avversi durante la gravidanza. Alcuni studi hanno dimostrato che le donne con PCOS devono essere osservate in maniera stretta durante la gravidanza perché hanno un rischio maggiore di insorgenza di diabete gestazionale e ipertensione gestazionale. Prima del concepimento si deve consigliare alla donna di: smettere di fumare, fare movimento, seguire una dieta sana e assumere giornalmente acido folico (da 0,4 mg/die nelle gravidanze a basso rischio fino a 4mg/die in quelle ad alto rischio).
Le donne affette da PCOS che hanno iperandrogenismo sono più a rischio di andare incontro a complicanza durante la gravidanza rispetto a quelle affette da PCOS senza iperandrogenismo.
Per quanto riguarda invece la capacità di portare a termine una gravidanza, le donne con PCOS che hanno avuto un concepimento spontaneo non hanno un tasso di aborto aumentato; invece, le donne che riescono a concepire in seguito ad induzione farmacologica dell'ovulazione sono a rischio di aborto. Ciò non è legato alla patologia in sé, ma all'induzione. Infatti, si ha lo stesso tasso di aborto derivato da cicli di induzione dell'ovulazione che si trovano nella popolazione infertile per altre cause. Questo avviene perché l'induzione farmacologica determina la maturazione e la selezione dell'ovocita anche se esso è anomalo. L'ovocita anomalo se fecondato porta alla formazione di uno zigote aneuploide, che nella maggior parte dei casi va incontro ad aborto entro il primo trimestre.

DIAGNOSI

La diagnosi viene fatta se vi sono **almeno 2 criteri di Rotterdam**. Il criterio dell'iperandrogenismo è un criterio di esclusione, bisogna escludere prima tutte le altre possibili cause, prima di dire che esso sia dovuto alla PCOS.
Nella adolescente, per fare diagnosi, è necessario che vi siano tutti e tre i fattori, visto che i disordini mestruali e l'acne sono frequenti anche in giovani donne senza PCOS.
La diagnosi si basa su una corretta anamnesi e valutazione clinica. Successivamente si eseguirà il **dosaggio ormonale**: ormoni di prima fase (eseguiti entro il 5°gg dell'inizio del ciclo): FSH, LH, TSH, PRL ed estrogeni; androgeni: testosterone, DHEA-S, DHEA e 17OH-progesterone. Infine, effettuo un'**ecografia transvaginale** (se è possibile, nella donna vergine opto per un'eco addominale), per rilevare i segni tipici ecografici della PCOS (ovaie con dimensioni aumentate, follicoli con una disposizione a collana di perle, follicoli ≥ 12 in un ovaio o in entrambi, stroma ovarico centrale aumentato)

TERAPIA

- Modificazione stile di vita
- Terapia farmacologica con contraccezione orale combinata
- Trattamenti farmacologici per induzione dell'ovulazione:

    - Clomifene citrato
    - Metformina
    - Gonadotropine
- Trattamenti chirurgici: laparoscopia ovaio o chirurgia bariatrica, FIVET

La terapia è una terapia che deve essere graduale, si deve procedere per step.
Prima di tutto si consiglia alla donna una **modificazione dello stile di vita**, poiché l'attività aerobica abbassa il glucosio circolante, aumentando la sensibilità dei tessuti periferici all'insulina; inoltre, riduce l'accumulo di tessuto adiposo. In questo modo si interrompe la catena fisiopatologica che determina la sindrome. Il miglioramento dello stile di vita è anche una forma di prevenzione primaria verso l'insorgenza delle sindromi metaboliche in età adulta, per questo bisogna: cercare di regolare la dieta, smettere di fumare e incrementare l'attività fisica.
Il cambiamento dello stile di vita può favorire la ripresa dell'ovulazione, ed è l'unico metodo che può determinare un'ovulazione spontanea nella donna. Se invece la donna non ovula e non mestrua in seguito alle modificazioni dello stile di vita, allora devo intervenire farmacologicamente, però l'ovulazione indotta, come abbiamo visto, porta ad un aumento dei tassi di aborto
La semplice osservazione, senza intervenire farmacologicamente, può essere attuata solo se la donna mestrua spontaneamente dopo la modificazione dello stile di vita, invece, se la donna non mestrua (amenorrea), significa che alla base vi è un ipoestrogenismo che può inficiare sulla massa ossea o sulla funzionalità cardiovascolare, oppure può esserci un iperestrogenismo non bilanciato che può causare una iperplasia endometriale e K endometrio; dunque devo intervenire.
In caso di persistenza di oligomenorrea dopo aver modificato lo stile di vita, se la donna non vuole avere figli, si procede con la **contraccezione orale combinata (COC)**. La pillola regolarizza i livelli degli androgeni, poiché si somministrano gli estrogeni che l'ovaio non produce e ciò aumenta i livelli di SHBG; quindi si ha una riduzione della quota di androgeni liberi. Si regolarizza così la vita della donna, dal punto di vista psicologico vedere regolarmente le mestruazioni tranquillizza la donna sul fatto di non essere incinta, inoltre si ha un aumento dell'autostima per la riduzione dell'acne, dell'irsutismo e dell'alopecia. Si avrà anche una regolazione delle caratteristiche endometriali, riducendo il rischio di K endometriale.
La scelta del progestinico è importante perché si deve somministra un farmaco privo di attività androgenica. Attualmente si utilizzano il **Diane** o il **Belara**, che sono pillole progestiniche con potere antiandrogeno; inoltre queste pillole hanno un alto contenuto estrogenico, volto ad evitare un ipoestrogenismo nelle ragazze, riducendo il rischio di eventi cardiovascolari o riduzione della massa ossea. Si può dare anche la pillola Yasmin, Yasminelle e Yaz che contengono il drospirenone che ha una piccola capacità anti-androgenica, però non sono la prima scelta.
In alternativa, posso dare il **progestinico ciclico** se si ha un'oligomenorrea, ma non si vuole avere l'attività anticoncezionale degli altri farmaci.
Infine, si può dare anche la **metformina** (ipoglicemizzante orale) che può migliorare il ciclo mestruale poiché riduce insulino-resistenza, e ciò porta a un calo dell'insulina con arresto della cascata fisiopatologica di eventi che porta alla PCOS. Lo diamo solo in donne selezionate; viene dato anche per rallentare la progressione verso il DM e ridurre i rischi a lungo termine.

Cosa fare in una donna che cerca una gravidanza?
Anche in questo caso si procede per step. Prima di tutto si propone un **lifestyle treatment**, anche se non ci sono studi che riportano un effettivo miglioramento dei tassi di gravidanza solo con il cambiamento delle abitudini, tuttavia, porta ad una riduzione del peso e dell'insulina-resistenza migliorando gli outcome ostetrici nella donna che ottiene una gravidanza. Successivamente, bisogna intraprendere un trattamento medico per l'induzione dell'ovulazione.

TRATTAMENTO MEDICO DELL'INDUZIONE DELL'OVULAZIONE:

- **Clomifene Citrato**: è un SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) assunto nella dose di 50-150 mg/die per 5 gg dalla fine delle mestruazioni, con lo scopo di indurre l'ovulazione. La scelta della dose dipende dalle caratteristiche della paziente; bisogna riuscire ad individuare il dosaggio migliore al fine di produrre un'ovulazione, ma che non porti allo sviluppo di un numero eccessivo di follicoli, con conseguente rischio di gravidanza plurigemellare, e che non determini la comparsa della sdr da iperstimolazione. Il clomifene citrato è molto difficile da modulare.
  Il farmaco si lega ai recettori degli estrogeni situati sull'ipotalamo, e blocca il meccanismo di feedback negativo. L'ipotalamo in risposta aumenta il quantitativo di GnRH, e ciò determina un aumentata secrezione di FSH e LH da parte dell'ipofisi. L'FSH agisce poi sull'ovaio permettendo la selezione follicolare. In seguito, si ha un'aumentata produzione di estradiolo che causa il picco di LH, e si innesca l'ovulazione. Da qui origina una spontanea produzione di progesterone.
  Il Clomifene Citrato funziona come uno starter: esso da inizio ad un processo che poi si autoalimenta.
  Il problema è che le donne con PCOS hanno una **risposta on-off**, ossia o non rispondono affatto oppure rispondono in maniera eccessiva rilasciando 4-5 follicoli, con rischio di avere tre o quattro gemelli (5-8%). La gravidanza gemellare è più rischiosa rispetto alla singola, perciò le donne gravide di gemelli devono essere monitorate con molta attenzione.
  Pregnancy rate: il 50% delle donne ottiene una gravidanza dopo 3 cicli di ovulazione indotta, il 75% dopo 6-9 cicli. Alcune donne affette da PCOS sono Clomifene-resistant (15-40%) cioè non rispondono a questa tp. È una condizione più frequente in caso di eccesso ponderale.
  Dopo 6 cicli di stimolazione, se non si ottiene una gravidanza si passa ad una terapia alternativa.
- **Metformina**: ipoglicemizzante orale assunto con dosi di 500-1500 mg/die. Può essere utilizzata non solo nelle donne con insulino-resistenza, ma anche nelle donne che hanno livelli glico-insulinemici normali e che non rispondono a stimolazione con clomifene.
  Una volta la metformina era controindicata in gravidanza, per paura che avesse effetti teratogeni, però si è scoperto che in realtà riduce il tasso di aborti nel primo trimestre, poiché molte volte essi sono correlati ad uno squilibrio glico-insulinemico.
  La metformina è indicata in caso di:
  - Intolleranza glucidica o DM
  - Insulino-resistenza
  - Obesità centrale, ipertensione, dislipidemia (caratteristici di sdr metabolica)
- **Integratori contenenti inositolo**: è un polialcol con azione sensibilizzante nei confronti dell'insulina; tuttavia ad oggi non ci sono studi che dimostrino un aumento di cicli ovulatori spontanei. Il loro utilizzo è indicato in associazione alla modificazione dello stile di vita, in maniera tale da poter migliorare il livello di partenza della donna, ed evitare l'uso di clomifene in pz con buone condizioni generali.
- **Gonadotropine**: farmaci FSH-simili. Vengono usati in caso di fallimento dell'induzione con Clomifene. Sono farmaci che hanno costi elevati e sono associati ad un rischio maggiore di iperstimolazione ovarica e gravidanze multiple. Per questo, possono essere prescritti solo nel caso in cui vi siano stati almeno 3 cicli falliti di stimolazione ovarica con Clomifene. Di solito quando si passa dal Clomifene alle gonadotropine, si passa anche dai semplici rapporti mirati all'inseminazione intrauterina; poichè se una donna viene sottoposta allo stress di utilizzare un farmaco iniettivo e all'esecuzione di controlli ecografici (per monitorare l'ovulazione), le debbano essere proposte tecniche con maggior probabilità di successo rispetto al semplice rapporto mirato.
  Esistono diverse gonadotropine: menopausali, urinarie e ricombinanti. Se dopo i primi cicli non si ottiene la gravidanza, significa che probabilmente ci sono altri problemi che devono essere indagati; per questo motivo si farà uno spermiogramma.

L'uso prolungato di gonadotropine può aumentare il rischio di cancro ovarico, per questo dopo pochi cicli si deve passare a trattamenti chirurgici che sono più invasivi ma efficaci.

TRATTAMENTI CHIRURGICI

- **Drilling Ovarico (Laparoscopic ovarian drilling)**: consiste nel praticare, attraverso laparoscopia, dei piccoli fori sulla superficie delle ovaie con l'ausilio di un laser o di un bisturi elettrico.
  Dato che le donne con PCOS hanno una disposizione sottocorticale dei follicoli, in laparoscopia (LPS) si possono rilevare le zone in cui sono disposti i follicoli e si può procedere eseguendo multiple bruciacchiature da 4 a 6 mm sulla superficie della corticale, fino ad arrivare allo stroma, con il fine di ridurre il numero di follicoli antrali e preantrali.
  Ciò determina una riduzione della riserva, però, attraverso questo depauperamento follicolare, si ha una riduzione significativa degli androgeni prodotti. Così si riesce ad uscire dal circolo vizioso della patologia e si può avere un'ovulazione spontanea e regolare nel tempo.
  Questa procedura si fa in rarissimi casi ed esclusivamente in mani esperte, poiché vi è un elevato rischio di bruciare troppi follicoli e indurre così una menopausa precoce iatrogena (per esaurimento della riserva follicolare).
  Vantaggi: non comporta un rischio di gravidanze multiple e non richiede monitoraggio.
  Svantaggi: rischi di complicanze intra e post-operatorie, possibile danno ovarico, necessita di anestesia.

- **Chirurgia bariatrica:** questo trattamento chirurgico è indicato solo in donne selezionate con obesità grave e che stanno cercando una gravidanza. Lo scopo è di ridurre il peso della pz in modo tale da favorire l'ovulazione spontanea e ridurre le complicanze ostetriche correlate all'obesità.
  Attenzione, a seguito dell'intervento, la pz tornerà a mestruare spontaneamente dopo un anno, poiché subentrano forme di amenorrea secondaria ipotalamiche da stress. Per questo l'intervento deve essere proposto solo a donne in giovane età che possono permettersi di attendere un anno.

- **Fecondazione in vitro** è l'ultimo step attuabile. Si attuano tecniche di PMA di 2° livello (FIVET, ICSI)

AMENORREA

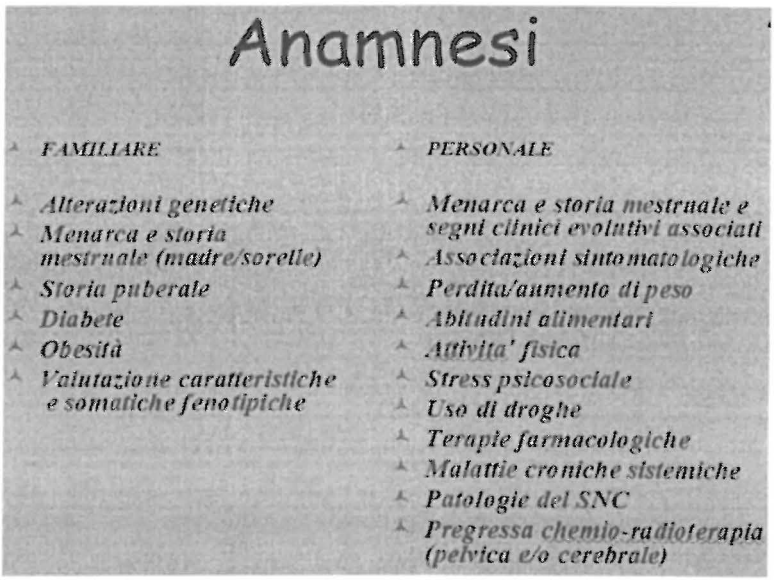
L'amenorrea è definita come l'assenza del ciclo mestruale. Si può dividere in due tipi:

- **Primaria:** mancata comparsa del menarca entro i 16 anni di età oppure mancata comparsa entro i 14 anni dei caratteri sessuali secondari (peli ascellari, pubici, telarca, cioè lo sviluppo mammario).
- **Secondaria:** quando la prima mestruazione è comparsa e poi, per una serie di cause, le mestruazioni scompaiono per almeno 3-4 mesi

La classificazione può risultare molto complessa, posso classificare le amenorree in base alle cause primarie (come cause ipotalamiche, ipofisarie, ovariche, utero-vaginali o malattie autoimmuni o infettive), oppure in base al livello di gonadotropine (patologie con FSH e LH alto, FSH e LH normali o con FSH e LH bassi).

Un'anamnesi ed un esame obiettivo sono fondamentali, poiché ci permettono nella maggior parte dei casi di individuare la causa dell'amenorrea. Ad esempio, un'anamnesi adeguata può essere utile per individuare una patologia ad origine familiare. La principale patologia familiare legata alla amenorrea è la menopausa precoce; se la madre o la nonna della paziente sono andate in menopausa prima dei 40 anni è molto probabile che succeda anche a lei.

I principali fattori che oggi possono causare amenorrea sono: i problemi alimentari e lo stress.



Le cattive abitudini alimentari oggi sono sempre più frequenti cause di amenorrea, infatti l'incidenza sia dell'obesità sia dell'anoressia nelle adolescenti è in continuo aumento. In caso di anoressia o di obesità, l'organismo stoppa la comparsa delle mestruazioni come metodo preventivo per evitare l'instaurarsi di una gravidanza in una condizione fisica non adeguata.

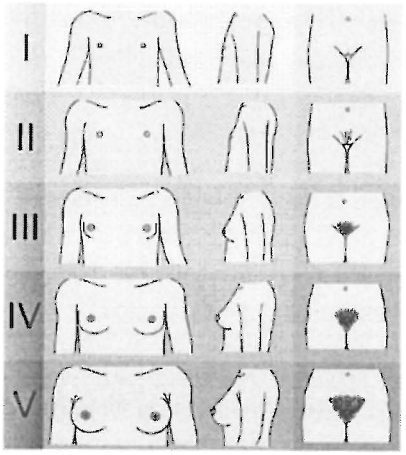
Anche l'attività fisica deve essere valutata, poiché lo sport agonistico si correla all'insorgenza di amenorrea, soprattutto se è un'attività di resistenza.

Durante la raccolta dei dati anamnestici è importante valutare se la paziente assume farmaci (in particolare psicofarmaci) quali i dopamino-agonisti e antagonisti, che possono influenzare il ciclo mestruale. Infine, altre possibili cause possono essere malformazioni/tumefazioni/radioterapia a livello cranico che possono causare una compressione a livello ipofisario con alterazioni del rilascio delle gonadotropine.

La **valutazione clinica** è altrettanto importante:

- **Accrescimento** nelle bambine
- **BMI** nell'adolescente e nell'adulta
- **Esame obiettivo ginecologico**: mi permette di avere informazioni sulla morfologia dell'utero, della vagina, dei genitali esterni, e rilevare malformazioni quali l'imene imperforato o altro. Deve essere associato a una valutazione del seno, per identificare possibile galattorrea (indice di iperprolattinemia).
- **Anosmia**: tipica della sindrome di Kallman.

- **Stadiazione di Tanner**: è una scala di sviluppo fisico, che definisce lo sviluppo in base alle caratteristiche sessuali primarie e secondarie; quali le dimensioni dei seni, dei genitali e la presenza dei peli pubici.
- **Classificazione di Ferriman-Gallwey**: ci permette di oggettivare l'iperandrogenismo clinico che può essere correlato a patologie surrenaliche (iperplasia surrenalica o sindrome di Cushing), oppure alla sindrome dell'ovaio policistico che è una delle principali cause di amenorrea.
- **Esame obiettivo tiroideo**: le patologie autoimmuni tiroidee si associano ad amenorrea. In particolare, in caso di ipotiroidismo e tiroiditi autoimmuni.



AMENORREA PRIMARIA

Essa è la mancata comparsa del menarca entro i 16 anni di vita, o mancata comparsa dei caratteri sessuali secondari dopo i 14aa.
Non è una situazione frequente ed è principalmente riconducibile a malformazioni o disturbi congeniti, legati ad un mancato sviluppo dell'asse riproduttivo.
Le quattro cause genetiche e malformative principali sono:

- **Sindrome di Turner**
- **Sindrome di Kallman**
- **Sindrome di Rokitansky**
- **Sindrome di Morris**

La sindrome di Turner è un'anomalia dei cromosomi sessuali in cui manca un cromosoma X. Il cariotipo è 45 X. Le donne affette da sdr di Turner hanno un quadro clinico tipico: bassa statura, collo largo e tozzo (pterigio del collo), gonadi fibrose ("Streak gonads" ovaie a striscia, prive di follicoli), torace a scudo, micrognazia, bassa attaccatura dell'orecchie. La patologia è caratterizzata dalla presenza di un tessuto ovarico che non è in grado di rispondere alle gonadotropine normalmente prodotte a livello ipofisario (ipogonadismo ipergonadotropo). La donna non ovula e non mestrua perché, non rispondendo agli stimoli ipofisari, non produce estrogeni e progesterone, ciò determina un mancato sviluppo, responsabile dell'infantilismo sessuale e della mancata maturazione dell'utero, che rimane piccolo con dimensioni di 3-4 cm. Un altro parametro fondamentale è il confronto tra le dimensioni del corpo e del collo dell'utero, che hanno la stessa lunghezza o addirittura il collo è più lungo del corpo (anche nelle bambine sane è così, ma poi con il menarca si ha un accrescimento dell'utero).
Nella maggior parte dei casi si ha amenorrea, anche se non è detto al 100% (potenzialmente si possono avere mestruazioni per brevi periodi e in maniera irregolare). Le donne affette da sdr di Turner non saranno in grado di concepire, poiché non possiedono ovuli. In rari casi, possono concepire con tecniche di PMA con necessità di un'ovulodonazione.

Sindrome di Kallman: è un ipogonadismo ipogonadotropo associato ad anosmia. La patologia è dovuta ad una mancata migrazione delle cellule dei bulbi olfattivi e da un mancato sviluppo dei neuroni che sintetizzano GnRH a livello dell'ipotalamo. Non vi sono alterazioni del cariotipo. La diagnosi è clinica, infatti se identifico la presenza di anosmia e amenorrea primaria, ho un'alta probabilità che la pz sia affetta da sdr di Kallman. La conferma si ha con i dosaggi ormonali, dove rilevo bassi livelli di FSH e LH.

Sindrome di Rokitansky-Hauser: È un'agenesia utero-vaginale. E' una delle principali agenesie dei genitali femminili. E' causata da una mancata fusione dei dotti di Müller nel corso dell'organogenesi, a causa di deficit ormonali o fattori ambientali (infezioni, tossici, ecc). Il cariotipo è normale.
Vi sono corni uterini atresici, in genere senza cavità. La vagina è sostituita da tessuto fibroso e manca l'imene. Sono spesso rilevabili anomalie dei genitali esterni e dell'apparato urinario (agenesia o ectopia renale). All'esame obiettivo si rileva una cupola vaginale, cioè la vagina è di 2-3 cm e non si riesce ad andare oltre. Non si trova il collo dell'utero e all'ECO transaddominale posso vedere un abbozzo uterino iniziale o un'assenza totale dell'utero. Le ovaie sono normali e sono nella corretta posizione, ma vi è amenorrea perché anche se le ovaie funzionano, l'endometrio uterino non esiste e non può sfaldarsi determinando le mestruazioni. La diagnosi è facile, il problema è l'assenza di una terapia.

Sindrome di Morris (sindrome delle Belle Donne): vi è un cariotipo maschile 46 XY, ma vi è un'insensibilità agli androgeni, perciò si ha un fenotipo femminile. Le persone affette sono belle donne perché hanno tratti leggermente mascolini ma addolciti. Le donne sono molto femminili, poiché tutto il testosterone prodotto viene convertito in estrogeni, di solito hanno gambe lunghe, seno normale e peli non in eccesso. Non hanno un utero pur avendo una vagina, e hanno dei testicoli ritenuti e non delle ovaie. Le donne si presentano all'attenzione medica a causa dell'amenorrea primaria, e una volta sottoposte all'ECO, si scopre che non hanno l'utero. Quindi si effettuano esami ormonali (che non danno grosse informazioni) e l'esame citogenetico del cariotipo, che rileva un cariotipo 46 XY.
Un problema da affrontare sarà l'identificazione sessuale, poiché queste donne devono accettare il fatto di essere fenotipicamente donne, ma geneticamente no. Importante, sarà anche sottoporle a gonadectomia, perché se si lasciano i testicoli ritenuti si ha un rischio elevato di sviluppare tumori testicolari.

ALTRE CAUSE

- **Imene imperforato:** colpisce 1 bambina ogni 1000. E' una condizione che spesso viene vista alla nascita o valutata dal pediatra durante le visite di routine; al fine di evitare che non venga diagnosticato, e che porti a problematiche durante la pubertà.
  Se non identificata quando in adolescenza la ragazza avrà il menarca, avrà forti addominalgie, e avvertirà un ingombro a livello vaginale a causa dell'accumulo di sangue. Si possono aver delle vere e proprie tumefazioni pelviche.
  L'idrocolpo è l'accumulo di liquidi a livello vaginale a causa di un imene imperforato, ciò avviene prima del menarca. In caso di idrocolpo, non posso immediatamente perforare l'imene perché potrei causare una fistola uretrale. Devo eseguire prima delle indagini diagnostiche ecografiche per valutare che non ci sia continuità con il sistema urinario o altre alterazioni; solo dopo posso procedere alla perforazione chirurgica.
  Dopo il menarca, si può avere ematocolpo, cioè una tumefazione vaginale dovuta all'accumulo di sangue. Anche in questo caso la terapia sarà chirurgica, eseguendo una piccola incisione sull'imene e drenando il sangue. Il rischio maggiore legato all'intervento è quello infettivo.
- **Setto vaginale trasverso**
- **Sindrome dell'ovaio resistente**: amenorrea primaria in presenza di uno sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Si osserva un incremento delle gonadotropine abnorme con livelli bassissimi di estrogeni. Alla biopsia ovarica si rileva la presenza di follicoli primordiali, mentre non si riscontrano follicoli in via di maturazione. La causa è l'insensibilità dell'ovaio alla stimolazione ipofisaria. Si ipotizza che la patologia abbia una genesi di origine autoimmune, dove si ha formazione di anticorpi diretti contro i recettori per le gonadotropine a livello ovarico.
- **Neoplasie adiacenti l'area della sella turcica**
- **Traumi cranici e infezioni del SNC**
- **Radio/chemioterapia pelvica o cranica**
- **Stress e alterazione dell'alimentazione**

AMENORREA SECONDARIA

L'amenorrea secondaria è la mancata comparsa del flusso mestruale per almeno 3-4 mesi in una donna che ha avuto normalmente il menarca.
Difficilmente esordisce ex-novo, spesso la donna riferisce di aver sempre avuto una condizione di oligomenorrea (mestruazioni con una distanza l'una dall'altra di almeno 35 giorni, ma massimo di 3 mesi), che ora si è evoluta in amenorrea secondaria.

Quali sono le lesioni principali che possono portare ad un'amenorrea secondaria?
Seguendo la classificazione delle amenorree secondarie in base alla sede della lesione, possiamo avere:

- **Lesioni ipotalamiche**: le cui cause possono essere organiche quali tumori, ischemia e flogosi, oppure possiamo avere cause funzionali quali anoressia, stress psico-fisico, alterazioni metaboliche.
- **Lesioni ipofisarie:** dovute a traumi, masse neoplastiche, tumefazioni intrasellari, lesione vascolari, sindromi della sella vuota, sindrome di Sheehan.
- **Lesioni ovariche:** ovaio resistente, PCOS, menopausa precoce.
- **Lesione del canale genitale**: sindrome di Asherman, malformazioni genitali acquisite.

- Le lesioni ipotalamiche possono essere dovute a tumori, ischemie e flogosi; oppure esistono forme funzionali legate allo stress o ad alterazioni metaboliche. Lo **stress** si manifesta con aumento di cortisolo, GH e di prolattina. Se è cronico a pagarne le conseguenze sarà l'asse riproduttivo. Fondamentale è il riconoscimento della causa e cercare di eliminarla.
  Anche il **digiuno prolungato** agisce sull'ipotalamo, sia perché innesca il meccanismo di stress, sia perché determina una riduzione delle scorte utilizzabili durante un'eventuale gravidanza, quindi l'organismo, consapevole di non essere pronto per iniziare una gravidanza, arresta il ciclo mestruale.
  Per quanto riguarda l'**insulino-resistenza** è complesso spiegare come possa determinare lesioni funzionali ipotalamiche. L'insulino-resistenza spesso si associa ad un iperandrogenismo intraovarico, poiché l'insulina può avere un'azione indiretta nell'aumento degli androgeni liberi, inibendo la produzione di SHBG a livello del fegato, ma può avere anche un'azione diretta sulle cellule della teca ovarica determinando un aumento della produzione di androgeni. L'iperandrogenismo può determinare un feedback negativo a livello ipotalamico, inibendo la secrezione di GnRH; tuttavia, è anche vero il contrario, cioè l'alterazione del GnRH può causare iperandrogenismo. Ad oggi, in caso di insulino-resistenza non si sa bene cosa causi cosa, poiché anche l'insulina-resistenza può essere a sua volta dovuta dall'iperandrogenismo; quindi non si sa da dove parta la cascata di eventi che porta all'amenorrea.

- Le lesioni ipofisarie sono principalmente rappresentate dalle masse neoplastiche, in particolare dagli **adenomi ipofisari prolattino-secernenti**. La diagnosi è facile, perché in una donna con amenorrea si eseguono sempre esami ematici ormonali, e in caso di prolattinoma, si rileva una concentrazione elevata di PRL; tuttavia, la secrezione di prolattina è influenzata dallo stress, perciò il primo dosaggio di PRL può essere falsato dall'ansia che si può generare quando ci si deve sottoporre ad un prelievo. Per questo si deve confermare il risultato precedente con un nuovo dosaggio ormonale eseguito in due tempi (a t0 e dopo 20 minuti). E' importante che per il doppio prelievo si usi un catetere venoso periferico, in maniera tale da eliminare il fattore stress della doppia puntura.
  Se la PRL risulta ancora alta si deve fare una RMN per avere la diagnosi definitiva.

- Le lesioni ovariche responsabili di amenorrea secondaria sono: la sindrome dell'ovaio resistente (è più frequentemente una causa di amenorrea primaria), la sindrome dell'ovaio policistico e la menopausa precoce. La **menopausa precoce** è un'amenorrea che si manifesta prima dei 40 anni di età, e spesso ha

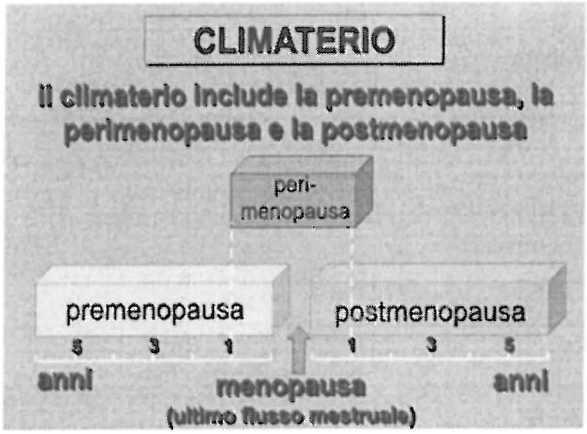
un carattere di familiarità. Essa determina grosse problematiche per quanto riguarda le capacità riproduttive della donna, perché l'ovaio esaurisce precocemente la propria riserva ovarica, e considerando anche l'aumento dell'età in cui una coppia decide di avere un bambino, capiamo come la menopausa precoce possa influire negativamente sulla vita della donna. In più, si ha anche una deplezione improvvisa degli estrogeni, ciò avviene 10 anni prima rispetto all'età abituale. Ipoestrogenismo porta a una riduzione molto più rapida della massa ossea e ad un aumentato rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari. In caso di sospetto di menopausa precoce (soprattutto se vi è un'anamnesi familiare positiva) devo eseguire degli esami ormonali. Un'amenorrea di 4-6 mesi con valori di FSH elevati > 40 mUI/mL indicano che la donna è già in menopausa. Bisogna fornire una terapia sostituiva di estrogeni per ridurre i rischi associati alla deplezione estrogenica, ma per i rischi potenziali della terapia sostitutiva, la donna deve sottoporsi a controlli annuali almeno fino ai 50 anni. Si ritiene che la terapia sostitutiva possa aumentare il rischio di carcinoma mammario e ovarico. Per questo motivo si deve eseguire un'ecografia mammaria e una valutazione ginecologica con esami di laboratorio completi annualmente.
Si può continuare la terapia sostituiva fino ai 55-56 anni.
Gli studi che correlano l'aumentata incidenza del carcinoma della mammella con la terapia sostituiva sono stati messi in discussione, poiché sono state incluse nello studio donne con familiarità per il carcinoma, fumatrici, obese o entrate in menopausa da più di due anni (quando in realtà 'indicazione per l'inizio della terapia sostituiva è che non sia passato più di un anno dall'inizio della menopausa, questo perché l'organismo ha bisogno di stabilità ormonale, e se si ha una deplezione estrogenica per due anni e poi improvvisamente si fornisce una botta di ormoni, questo sbalzo può causare lo sviluppo di placche ateromasiche e patologie mammarie).

- Tra le lesioni del canale genitale abbiamo la **sindrome di Asherman**, ossia la presenza di sinechie intrauterine. La sindrome deve essere sospettata se la donna in anamnesi ha delle infezioni pelviche o se ha subito interventi uterini, generalmente isteroscopici (come resezione di polipi, ablazione endometriale, resezione di fibromi, plurimi raschiamenti per aborti spontanei o volontari).
  Utile è l'ecografia transvaginale, in cui si rileva una raccolta di sangue in cavità oppure la presenza di setti fibrosi che attraversano la cavità. Per avere una diagnosi certa, si deve fare un'isteroscopia per visualizzare direttamente le sinechie. A volte l'isteroscopia diagnostica non è possibile perché vi è un'obliterazione dell'orifizio uterino interno, per cui non si può fare l'esame diagnostico con la paziente sveglia, e si deve passare ad un esame operativo con paziente sedata. Durante l'isteroscopia operativa si allargherà la cavità uterina ed eventualmente con il resettoscopio si libererà la cavità dalle aderenze. Dopo la procedura, si deve sottoporre la donna ad una terapia estroprogestinica per almeno tre mesi, per fare in modo che la parete uterina si possa riepitelizzare ed evitare così che si riformino aderenze intrauterine.
  Altre lesioni del canale possono essere le **malformazioni genitali acquisite**, secondarie ad infezioni (Chlamydia), a miomi o all'endometriosi. Queste alterazioni strutturali dell'utero sono un ostacolo all'efflusso del sangue.

MENOPAUSA - CLIMATERIO

Le definizioni dell'OMS:

- **MENOPAUSA**: cessazione dei cicli mestruali derivanti dalla perdita della funzione follicolare ovarica (esaurimento della riserva follicolare ovarica), ed è diagnosticata retrospettivamente dopo 12 mesi di amenorrea per la quale non sia stata evidenziata un'altra causa fisiologica o patologica.
  Nella donna <50aa la prima causa di amenorrea da escludere è la gravidanza; anche in un periodo in cui la donna non è molto fertile si possono verificare gravidanze (magari extrauterine).



- **CLIMATERIO**: fase di transizione intorno ai 45-55aa, caratterizzata da perdita progressiva della capacità riproduttiva per esaurimento del patrimonio follicolare (atresia follicolare).
  Dal pdv clinico è difficile da identificare perché è caratterizzato da alterazioni del ciclo mestruale e alterazioni endocrine e non da cessazione completa dei cicli mestruali.
- **PERIMENOPAUSA**: periodo immediatamente prima della menopausa fino al primo anno dopo l'ultima mestruazione.
- **POSTMENOPAUSA**: periodo che segue l'ultima mestruazione.

Ricordiamo che è errato dire "La donna è in menopausa", poiché la menopausa è un evento e non un periodo. Se una donna ha avuto la menopausa, entra nel periodo definito post-menopausa.
La menopausa può essere suddivisa in:

- Menopausa spontanea:
  - **precoce** (< 40 anni) definita anche **premature ovarian failure** (POF).
  - **prematura** (tra i 40 e 45)
  - **tempestiva**: tra 45-53 (in Italia l'età media alla menopausa è 52,3 anni)
  - **tardiva**: >53aa
- Menopausa indotta:
  - **chirurgica** (in seguito ad ovariectomia)
  - **soppressione iatrogena con chemio/radioterapica oppure con analoghi del GnRH**. Tale menopausa può essere temporanea o permanente, in base alla durata e all'età della donna (se inizia una menopausa indotta della durata di 10 anni a 45 anni è probabile che si trasformi in una menopausa spontanea)

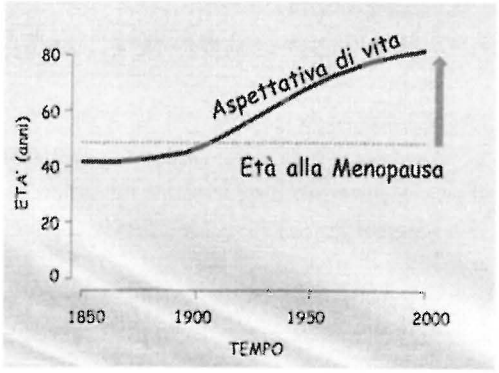
Letteralmente "menopausa" significa ultima mestruazione, ma da un punto di vista biologico, menopausa significa esaurimento della funzionalità ovarica, con mancata produzione di estrogeni e progesterone. L'OMS la definisce come "cessazione dei cicli mestruali determinati dalla perdita della funzionalità ovarica", perciò se ad una donna viene tolto l'utero (quindi vi è cessazione delle mestruazioni), ma continua ad avere ovaie funzionanti, non è in menopausa.

EPIDEMIOLOGIA

Il numero delle donne anziane sta costantemente aumentando, sia in senso assoluto sia in rapporto ai maschi; si ritiene che le donne siano più longeve rispetto agli uomini a causa dell'ombrello estrogenico che fornisce protezione verso gli eventi cardiovascolari.
Con l'aumentare dell'età media, oggi una donna vive un terzo della sua vita in menopausa.

La menopausa si porta con sé diverse problematiche, perciò non può essere considerato un evento totalmente naturale e fisiologico.

La menopausa normalmente è attorno ai 50 anni (è sempre stato così sin dai tempi di Ippocrate), ma alcune donne hanno una menopausa prematura al di sotto dei 45 anni, e un numero ancora più esiguo ha una menopausa precoce sotto i 40 anni. Siccome 1/3 dei casi di menopausa precoce è dovuto a familiarità, in caso in cui una donna sia affetta da menopausa precoce, va fatto un counselling anche alla figlia, per valutare se anche essa è affetta e informarla dei rischi associati alla patologia.



DIAGNOSI DI MENOPAUSA E PERIMENOPAUSA

La diagnosi di menopausa e perimenopausa si basa quasi esclusivamente su criteri clinici:

- **Perimenopausa**: sintomi vasomotori ed irregolarità mestruali
- **Menopausa**: amenorrea >12 mesi (senza altre possibili cause) oppure altri sintomi in donne prive di utero (raramente necessari esami di laboratorio)
- **Post-menopausa**: almeno 6m di amenorrea con FSH sierico >40 mUI/mL

La raccomandazione è di non usare test di laboratorio e di imaging per diagnosticare menopausa e perimenopausa in donne > 45aa.

Si può usare l'FSH come criterio diagnostico **solo in caso di donne 40-45aa con sintomi menopausali e cambiamenti nel ciclo mestruale oppure in donne <40aa**. Sotto i 40aa è importante eseguire dosaggi ormonali per avere la certezza diagnostica e per escludere amenorree secondarie ad altre cause. Avere una diagnosi certa di menopausa precoce è fondamentale in una donna <40aa, poiché essa potrebbe non essersi ancora riprodotta e una diagnosi di menopausa precoce ha importanti ripercussioni psicologiche nella paziente perciò deve essere una diagnosi certa, in più ci permette di impostare una terapia ormonale sostituiva per evitare i rischi legati alla menopausa.

FISIOLOGIA DELLA MENOPAUSA E MODIFICHE ORMONALI

La progressiva resistenza ovarica alle gonadotropine determina un aumento dei loro livelli. Nella donna giovane FSH ed LH hanno valori bassi perché bastano poche gonadotropine per stimolare l'ovulazione. Col passare del tempo le gonadotropine necessarie per indurre l'ovulazione aumentano sempre più; se LH e FSH >40 mUI/mL vuol dire che l'ovaio è refrattario e non riesce più a ovulare, quindi la donna è in post-menopausa. Viene meno anche il feedback negativo sulla produzione di FSH e LH mediato dagli estrogeni, a causa della riduzione drastica di quest'ultimi. Nel periodo del climaterio, vi è una riduzione della quota di follicoli ovarici, ciò causa una riduzione dell'estradiolo (principale causa della sintomatologia menopausale), e si ha la presenza di alcuni cicli anovulatori fino alla totale cessazione dei cicli mestruali.

SEX HORMONES [pg/mL]	FERTILE AGE	NATURAL MENOPAUSE	SURGICAL MENOPAUSE
Estradiol	50-300	10-15	10
Progesterone	50-10.000	500	50
Testosterone	400	290	110
Androstenedione	1.900	1.000	700
DHEA	5.000	2.000	1.800
DHEAS	3.000.000	1.000.000	1.000.000

Tutti gli ormoni sessuali si riducono passando dall'età fertile alla menopausa. C'è però una differenza tra menopausa fisiologica e chirurgica, perché spesso la causa di menopausa chirurgica è l'asportazione delle ovaie e quindi la produzione di estrogeni e progesterone cala molto di più rispetto alla menopausa spontanea, poiché in quest'ultimo caso l'ovaio

continua a secernere una bassa quota di ormoni. Nella menopausa chirurgica i livelli di estrogeni non sono totalmente azzerati, perché un po' di estradiolo è prodotto dalla conversione nel tessuto adiposo degli androgeni secreti dalla corticale del surrene.

Calo androgenico:
Si riducono anche gli androgeni, i quali sono determinanti nel controllo della funzione sessuale. Un loro calo porta a una perdita della libido nella donna in menopausa. (Ghezzi non crede che vi sia una reale correlazione tra libido e androgeni, mentre la dott.ssa Scandroglio è di altro avviso).
DHEA e DHEA-S calano del 2% annuo, a causa della riduzione delle cellule della reticolare surrenalica.
C'è anche una riduzione del 40% della SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) a partire da 4 anni prima fino a 2 anni dopo la menopausa.
Si ha anche una riduzione del testosterone di circa il 20% nel periodo immediatamente post-menopausale.
Il testosterone cala del 40 % nelle donne isterectomizzate e ovariectomizzate, e del 29% nelle donne isterectomizzate non ovariectomizzate.

Calo estrogeni:
E1 (Estrone) è il principale estrogeno presente in menopausa, e deriva dalla conversione periferica nel tessuto adiposo dell'androstenedione surrenalico e ovarico. L'E1 ha una attività più bassa rispetto all'estradiolo, tuttavia E1 può essere convertito in estradiolo. Per questo motivo una donna sovrappeso od obesa, è più protetta dai disturbi di privazione estrogenica, ma è a maggiore rischio d'insorgenza di iperplasia endometriale e K dell'endometrio.

QUADRO CLINICO

Gli estrogeni agiscono in varie sedi, e i sintomi sono dovuti ad un loro calo.

- SNC: gli estrogeni migliorano i contatti sinaptici → un calo di estrogeni porta a decadimento cognitivo
- Cuore: effetto sulla muscolatura cardiaca e sulla rigidità vasale → un calo porta a rischio di eventi cardiovascolari
- Mammella: un calo determina una riduzione della componente ghiandolare a favore della componente adiposa
- Cute, sottocute e connettivo: garantiscono il trofismo → un calo determina la comparsa di rughe
- Apparato genito-urinario: garantiscono il trofismo → un calo favorisce comparsa di cistiti

I sintomi della menopausa sono i seguenti:

- **Vasomotori**
  - Vampate: sensazione di calore che parte dal torace e si diffonde al volto
  - Sudorazioni notturne
  - Disturbi del sonno
- **Somatici**
  - Cefalea
  - Malessere generale
  - Dolore e tensione mammaria
  - Dolori articolari e back pain
- **Psicologici-cognitivi**
  - Ansia e depressione
  - Irritabilità
  - Difficoltà di concentrazione e scarsa memoria
- **Sessuali**
  - Secchezza vaginale
  - Diminuzione libido

- **Altri**
  - Incontinenza urinaria
  - Atrofia cutanea e mucosa (rallentata sintesi di collagene)
  - Aumento di peso (da rallentamento del metabolismo)

PREMENOPAUSA

Fase della vita femminile che precede la menopausa in cui non si riesce più ad avere la selezione del follicolo dominante. E' possibile che 4-5 anni prima della menopausa vi siano cicli anovulatori con stimolazione abnorme dell'endometrio, ciò determina un ispessimento endometriale con conseguente metrorragia e possibile anemia. Si ha la presenza di sintomi tipici che costituiscono la sindrome della premenopausa.

SINDROME PREMENOPAUSALE

SINTOMI IMMEDIATI

- Vampate di calore
- Aumento della pressione arteriosa
- Modificazioni del tono dell'umore (ansia, depressione, insonnia, astenia)

La vampata di calore è il sintomo più frequente e più conosciuto della cessazione della funzionalità gonadica. La donna che ha avuto isterectomia ma che possiede ancora le ovaie si accorge di essere prossima alla menopausa, proprio quando comincia improvvisamente ad avere vampate di calore. A queste si possono associare disturbi del tono dell'umore (difficili da identificare). All'inizio della menopausa c'è inoltre un'instabilità pressoria nell'arco della giornata e si può avere anche una pressione aumentata.

SINTOMI A BREVE-MEDIO TERMINE

- Obesità
- Invecchiamento cutaneo
- Atrofia delle mucose:
  - Genitali (cistiti, dispareunia)
  - Oculari (congiuntiviti)
  - Olfattive (percezioni odori)
- Diminuzione della libido

In menopausa si ha un aumento del peso corporeo poiché vi è un rallentamento del metabolismo. L'obesità è anche un meccanismo di difesa, poiché durante la menopausa si ha una mancanza di estrogeni, così il corpo per compensare ingrassa, in modo tale che gli estrogeni vengano prodotti dall'adipocita per conversione degli androgeni.

Con la menopausa aumenta l'invecchiamento cutaneo (rughe), perché con la mancanza di estrogeni il collagene sottocutaneo viene perso con un ritmo del 2% all'anno.

C'è atrofia delle mucose estrogeno dipendenti, in particolare la mucosa della vulva, della vagina e della vescica (che hanno la stessa origine embrionale). La mucosa vaginale è pluristratificata, ma dopo la menopausa gli strati cellulari si riducono ad uno o due, e ciò porta a dispareunia. Lo stesso vale per la vescica, dove si ha la comparsa di cistiti (in questo caso non c'è un agente patogeno a livello vescicale, ma abbiamo un'atrofia della mucosa che diventa irritabile e dolente al passaggio di un'urina sterile). Queste cistiti ricorrenti molte volte possono essere trattate con una modesta terapia estrogenica che fa ricrescere la mucosa; in rari casi si deve intervenire con terapie aggressive quali quelle antibiotiche.

Ci sono problemi minori legati all'atrofia delle mucose oculari e nasali, come la comparsa di congiuntiviti e l'alterazione della percezione olfattiva. Nelle donne spesso c'è una riduzione della libido, molto probabilmente legata alla distrofia della mucosa vaginale con conseguente dispareunia (Ghezzi non crede alla teoria androgenica della libido).

SINTOMI A LUNGO TERMINE

- rischi di osteoporosi
- rischio di malattie cardiovascolari
- rischi di malattie cronico-degenerative del SNC (Parkinson?, Alzheimer?)

A lungo termine, la cessazione della funzione gonadica può essere responsabile di osteoporosi, malattie cardiovascolari e malattie cronico-degenerative del SNC. Questi rischi potenziali vanno tenuti presenti. Non esiste dubbio che una donna con una POF o che ha subito l'asportazione delle ovaie prima dei 30 anni, ha un maggiore probabilità di andare incontro a questi rischi.
Prima della menopausa, la malattia cardiovascolare (infarto) prevale nell'uomo; dopo la menopausa la donna ha lo stesso rischio dell'uomo, con però una mortalità nettamente maggiore, probabilmente perché il sintomo cardiovascolare nella donna è più subdolo.

Nei casi di menopausa chirurgica o nei casi di menopausa indotta da terapia medica, i sintomi della menopausa tendono ad essere più gravi, poiché vi una riduzione più significativa degli ormoni.
I sintomi della menopausa sono soggettivi, e possono variare da donna a donna; si è visto che essi dipendono anche dallo stato di soddisfazione della donna, quindi vi è un'importante base psicologica dietro alla sintomatologia.

CONSEGUENZE GRAVI LEGATE ALLA MENOPAUSA

MENOPAUSA E SNC

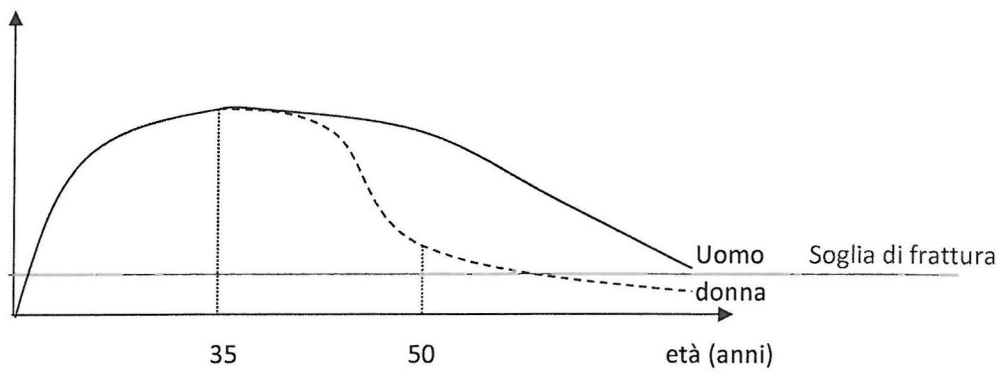
Gli estrogeni regolano:

- **centri ipotalamici**:
  - centro termoregolatore (→ vampate di calore)
  - centro del controllo della PA (→ instabilità pressoria)
  - centro del controllo dell'appetito e della sazietà
- **sistema limbico:**
  - tono dell'umore
  - benessere psicofisico
  - capacità cognitive

E' anche dimostrato che gli estrogeni sul SNC hanno, oltre che un'azione attraverso neuromodulatori e neurotrasmettitori, anche un'azione diretta sulle cellule.

MENOPAUSA E OSSA

Dopo la menopausa si ha un turnover osseo accelerato.



Fino ai 30/35 anni si ha una prevalenza della azione osteoblastica, e a 35 si raggiunge il **picco di massa ossea**, dopo questo momento l'osso non sarà mai più così ben mineralizzato e resistente.

Nel maschio, dopo i 33 anni circa, l'osso tende a perdere la sua resistenza, perché in questo periodo prevale l'attività osteoclastica. Per valutare la fragilità dell'osso e il rischio di fratture dobbiamo considerare la mineralizzazione e l'elasticità dell'osso.
Nella donna la curva è uguale a quella dell'uomo fino a 40 anni, ma dai 50 (in corrispondenza della menopausa) c'è una riduzione drastica. Questa fase è diversa da donna a donna:

- 25-30% delle donne sono dette ***fast bone losers***, cioè perdono minerale osseo rapidamente;
- 75% delle donne sono ***slow bone losers***, cioè hanno una perdita più lenta;

Bisogna identificare questo 25% di fast bone losers in modo da poter intervenire. Normalmente è sufficiente cambiare le abitudini di vita, quali l'alimentazione e l'esercizio fisico.
Nelle donne è fondamentalmente il **picco di massa ossea**. Se il picco di massa ossea è alto si avrà più probabilità di rimanere al di sopra della soglia di frattura anche dopo la menopausa, se invece il picco di massa ossea è basso, si avrà un maggior rischio di andare incontro a frattura. Per questo è importante agire non solo al momento della menopausa, ma anche durante l'adolescenza e durante i primi anni di vita, in maniera tale da far arrivare la donna a 30/35 anni con il miglior picco di massa ossea possibile. In questo modo, anche se queste donne fanno parte della percentuale di fast bone losers, avranno una maggior probabilità di avere una mineralizzazione al di sopra della soglia di frattura.
Se alla donna, subito dopo la menopausa, si somministra estradiolo, la curva in discesa diventa simile a quella dell'uomo. Non tutte le donne dovranno essere trattate estradiolo, ma in questi casi bisogna ricordarsi che la quantità di calcio che la donna deve ingerire per assorbirne a sufficienza (visto che gli estrogeni ne facilitano l'assorbimento) è di 3 volte superiore al normale. **Quindi se ad una donna somministro estrogeni dovrà darle 500 mg di Ca, invece se non le fornisco estrogeni dovrà assumere 1500 mg di Ca.**

MODIFICAZIONI METABOLICHE

Ci sono anche delle modificazioni metaboliche importanti che si associano alla menopausa.
Metabolismo lipidico: aumentano colesterolo, omocisteina e trigliceridi
Metabolismo glucidico: diminuisce la tolleranza al glucosio
Coagulazione: ci sono soprattutto alterazioni dell'attività fibrinolitica

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA – HRT

HRT - Hormonal Replacement Therapy. Si intende con una terapia medica intrapresa dopo la menopausa per ripristinare il clima ormonale pre-menopausale.

Studio WHI – JAMA 2002 (Women's Health Initiative)
Si tratta di uno studio a lungo termine di prevenzione primaria per individuare strategie che potessero potenzialmente ridurre coronaropatie, K mammella, K colon-retto e le fratture in donne apparentemente sane in postmenopausa. Costituito da uno studio osservazionale più 2 trials in donne con e senza utero.
Comprendeva 27mila donne 50-79aa (attenzione al range di età) a cui venivano somministrati:

- donne con utero: 0.625 mg/die di estrogeni coniugati equini (ECE) + 2.5 mg/die di MAP (medrossiprogesterone acetato)
- donne senza utero: estrogeno coniugato (le donne che non hanno utero non necessitano del progestinico e dei suoi effetti antiestrogenici perché non possono sviluppare iperplasia endometriale)
- placebo

Il trial sull'uso dell'HRT in donne con utero venne interrotto dopo una media di 5.2 anni a causa di un bilancio rischio/beneficio considerato inadeguato (incremento ca. mammella, coronaropatia, ictus e TEV)
Gli outcome furono:

- ECE+MPA
    - Aumento del rischio di TEV, ictus, colecistopatia, demenza, ca mammario invasivo (0,7-2,3)
    - Riduzione del rischio di fratture (4,7) (e poco del ca colon-retto).
- ECE
    - Aumento del colecistopatia, rischio di ictus, TEV (0,7-3,1)
    - Riduzione del rischio di fratture (5,6)

Complessivamente lo studio WHI:

- ✓ Conferma l'esistenza di un aumentato rischio di ca mammella e lo quantifica
- ✓ Conferma dell'efficacia della HRT nel prevenire le fratture
- ✓ Riduzione del rischio di K colon-retto
- ✓ Aumento del rischio cardiovascolare (invece dell'attesa diminuzione)

Questo studio ha innescato nel mondo scientifico notevole disorientamento, innescando un processo di rivalutazione (o meglio di svalutazione) delle indicazioni alla HRT

In realtà questo studio ha dei grossi limiti, che ci impedisce di considerarlo totalmente valido

- ✓ Donne considerate spesso genericamente uguali e trattate con la stessa dose e con lo stesso tipo di HRT.
- ✓ Confronto tra donne con età troppo differenti tra loro (50-79 anni)
- ✓ Donne randomizzate ad una sola formulazione di terapia ormonale, senza conoscere se il trattamento fosse adeguato a ciascuna.
- ✓ Il miglioramento della qualità di vita non è stato considerato, anche se proprio la qualità di vita è quello che la maggioranza delle donne in menopausa chiede all'HRT
- ✓ Follow up troppo breve. In diversi lavori fatti sul rischio di osteoporosi si è scoperto che la mortalità legata alle fratture è elevata, soprattutto nell'età avanzata (>65aa), ed è dovuta alle molteplici conseguenze delle fratture (ospedalizzazione, intervento, allettamento, etc.) che si accompagnano ad un grosso aumento di mortalità per infezioni, accidenti cardiovascolari, TEV e altro. L'aver visto che questa tp riduce significativamente l'incidenza di fratture avrebbe dovuto suggerire di allungare il follow up per valutare la sopravvivenza a lungo termine.

Long term hormone therapy for perimenopausal and post-menopausal women (Review) 2017

E' una review che comprende 22 studi randomizzati in doppio cieco, per un totale di 43mila donne di età media 60aa; valuta gli effetti a lungo termine della HRT (dopo almeno 1y). Sono stati valutati mortalità, incidenti cardiovascolari, cancro, problemi alla colecisti, fratture, stato cognitivo.

Le tp ormonali considerate sono state a base di estrogeni, con o senza progesterone e somministrato per os, con cerotto transdermico oppure sottocutaneo; la tp è stata quindi più diversificata rispetto allo studio WHI.

Terapia combinata. Questa review ha dimostrato un variabile aumento del rischio di eventi coronarici (3-7/1000), TEV (4-11/1000), ictus (6-12/1000), cancro alla mammella (20-30/1000), malattia della colecisti (38-60/1000), demenza (11-30/1000); tutto questo però a fronte di una significativa riduzione dell'incidenza di tutte le fratture.

Terapia di soli estrogeni. Aumento esclusivamente di TEV, ictus e malattia della colecisti, riduzione del rischio di cancro alla mammella e di fratture; non aumento del rischio di eventi coronarici.

Complessivamente, nelle donne isterectomizzate la tp a base di soli estrogeni è consigliabile; nel caso di donne con utero bisogna aggiungere il progestinico e bisogna quindi considerare l'aumento di incidenti cardiovascolari e cancro alla mammella.

L'aumento di incidenza di cancro alla mammella è molto discusso; durante HRT la donna è molto più seguita e controllata, quindi la principale obiezione a questa evidenza è che si tratti solo di un aumento di diagnosi precoce.

Chi trattare? Quando? Per quanto tempo?

Le linee guida sono:

- Trattare donne <60aa con sintomatologia vasomotoria moderata-severa
- Donne con menopausa prematura o precoce fino a 50-52aa
- Trattare in caso di menopausa recente (da <10y)
- La durata della terapia è personalizzata, in base alla valutazione annuale di rischi e benefici (se ha iniziato a prenderla sui 50aa, non fuma, non beve, gli esami ematici vanno bene, la mammella è negativa, allora avrà un grosso beneficio soggettivo e potrà prendere la HRT anche per 10y)

Vengono trattate donne con sintomatologia moderata o severa perché è proprio la sintomatologia che spinge la donna a cercare una terapia. La donna che va in menopausa a 50aa ha una grossa difficoltà a tollerare soprattutto la vampata, l'insonnia, la necessità di cambiarsi il pigiama di notte perché è impregnato di sudore. In più, la sintomatologia insorge anche di giorno e può diventare imbarazzante in caso di professioni a contatto col pubblico.

Altra cosa molto importante da considerare è l'età della menopausa. Se una donna va in menopausa a 40aa, la riduzione degli estrogeni causa una sintomatologia che pesa molto sulla qualità di vita. Per questo motivo la HRT è assolutamente raccomandata in caso di menopausa precoce.

Dobbiamo anche considerare

Storia medica	**Esame obiettivo**	**Altri esami**
Cicli regolari o amenorrea Chirurgia otero-ovarica Tp contraccettiva Tp ormonale autoassunta Problemi cardiaci Tumori mammella o endometrio Malattia tiroidea Malattia cardio/cerebrovascolare Familiarità per osteoporosi o osteopenia Diabete Depressione Frequenti IVU Malattia epatica Storia familiare di - Osteoporosi - Demenza - Tumori - Accidenti cardiovascolari Fumo Alcol Medicine Contesto sociale	Altezza Peso (non fidarsi dei valori riferiti) Pressione arteriosa EO mammella EO tiroide	FSH (raro) PAP test Mammografia Emocromo Glicemia Funzionalità epatica e renale Profilo lipidico Esami delle urine

La HRT è diversa a seconda della presenza o meno dell'utero, perché in presenza dell'utero è necessario associare un progestinico per proteggerlo dall'iperplasia endometriale e dai carcinomi endometriali tipo 1.

<u>Utero intatto</u>

- Terapia combinata estro-progestinica (EP) transdermica
- E2 orale/transdermico (cerotto o gel intravaginale) + progesterone orale o vaginale / progestinico orale / LNG-IUD (spirale medicata)
- Tibolone (molecola simil-estrogenica)
- TSEC (CE/BZA) (estrogeno coniugato + bazedoxifene)

<u>Post-isterectomia</u>

- E2 orale / transdermico
- Tibolone
- TSEC (CE/BDZ)

Linee guida IMS del 2016

- La tp sostitutiva è la più efficace per i sintomi vaso-motori (vampate e sudorazioni) e l'atrofia uro-genitale
- Altri sintomi come il dolore articolare, i cambiamenti d'umore, i disturbi del sonno e la disfunzione sessuale possono migliorare durante tp ormonale sostitutiva
- Tp individualizzata migliora tutta la qualità di vita e la vita sessuale
- La tp ormonale sostitutiva dovrebbe essere parte di una strategia che include una modifica dello stile di vita
- La tp dev'essere personalizzata anche in base alla storia familiare, ai fattori di rischio, alle indagini eseguite e anche in base alle preferenze della donna e delle sue aspettative
- Valutazione rischio-benefici: variano in base a quando abbiamo deciso di intraprendere la tp
- In caso di menopausa <40aa c'è maggior rischio di incidenti cardiovascolari, osteoporosi, ansia, depressive e demenza e in questi casi la tp sostitutiva dovrebbe essere consigliata fino all'età media della menopausa. Tale tp ha ruolo fondamentale nel mantenere la densità ossea.
- Counselling: deve essere chiaro e deve essere spiegato alla donna che è una tp medica che deve essere presa solo se c'è bisogno.
- Non dovrebbe essere raccomandata in assenza di una chiara indicazione d'uso
- Durante tp ormonale la donna deve sottoporsi a follow-up annuali
- Non ci sono indicazioni precise sulla durata
- Dosaggio al rialzo fino alla minima dose efficace (inizio con basse dosi e poi aumento pian piano per poter ottenere lo stato ottimale)

SIM – Società italiana della menopausa

La menopausa non è una malattia e non necessita di trattamento se non ci sono le indicazioni cliniche. E' importante:

- Selezione delle pazienti: bisogna trattare le donne sintomatiche
- Timing:
  - Inizio precoce: entro un anno dalla comparsa dei sintomi
- Personalizzazione
  - Non esiste un dosaggio ideale
  - Ridurre il dosaggio con l'età, per evitare i sintomi da brusca riduzione (primo o poi la donna dovrà smettere tale assunzione, per questo è meglio che la sospensione avvenga gradualmente)

Indicazioni

- Sdr vasomotoria
- Sdr genito-urinaria: progressiva atrofia di genitali esterni con cistiti ricorrenti non batteriche
- Dolori muscolo-articolari migranti
- Modifiche del ritmo sonno-veglia
- Alterazioni tono dell'umore
- Modifiche della sessualità
- Prevenzione osteoporosi e fratture correlate
- Prevenzione atrofia di epiteli, cute, connettivo, dischi intervertebrali (tutte strutture che contengono fibre collagene che vengono depauperate con la menopausa)

Controindicazioni

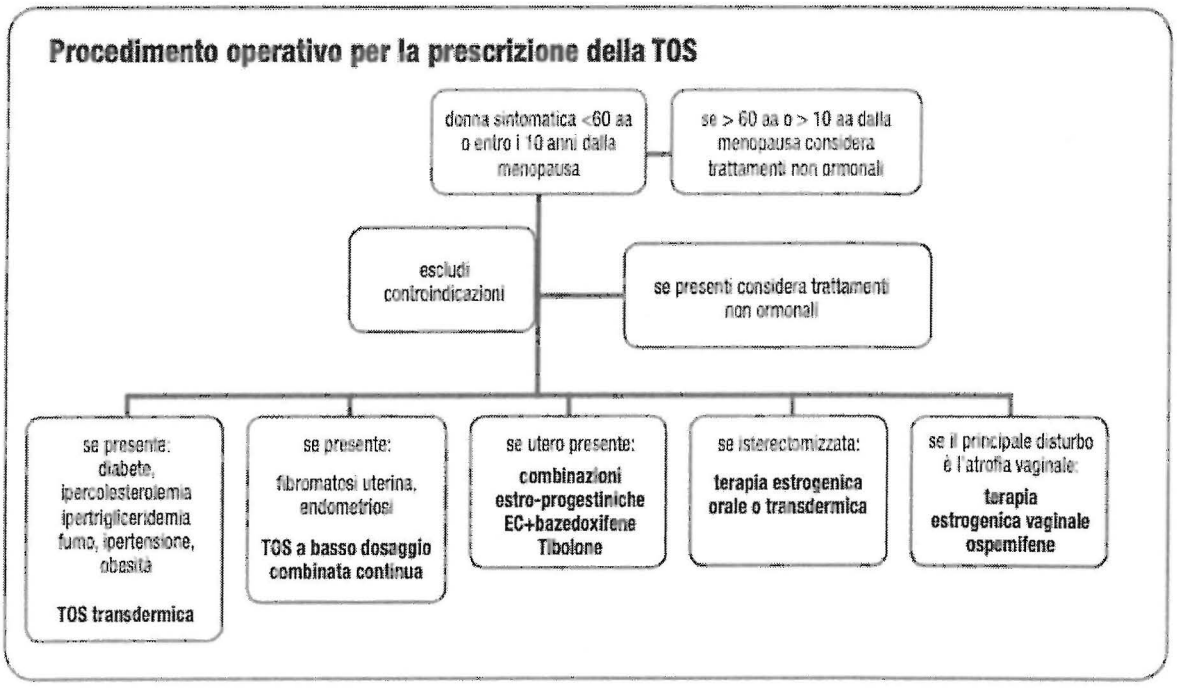
- Sanguinamento uterino anomalo non indagato: potrebbe avere una displasia, un tumore cervicale o endometriale
- Carcinoma della mammella: controindicata la terapia HRT anche nelle donne con fattori di rischio per K mammella
- Carcinoma endometriale tipo 1
- Iperplasia endometriale non trattata
- Patologia coronarica o cerebrovascolare (angina, infarto del miocardio, ictus)
- TEV o EP
- Malattie epatiche croniche in atto o alterazioni della funzionalità epatica
- Porfiria cutanea tarda
- Osteosclerosi
- Ipersensibilità nota al principio attivo o ad un qualsiasi degli eccipienti
- Rifiuto della donna informata

Se la donna ha un calo degli androgeni, riusciamo a darle un vantaggio?
I sintomi da carenza androgenica sono:

- Riduzione o perdita del desiderio e della sensibilità sessuale
- Diminuita eccitabilità e capacità di orgasmo
- Diminuzione del senso di benessere e di energia vitale
- Perdita del tono muscolare
- Atrofia genitale non responsiva agli estrogeni
- Secchezza e fragilità dei capelli
- Secchezza cutanea

Per alleviare questi sintomi sarebbe bene aumentare leggermente anche gli androgeni

Flow chart della SMI per la somministrazione



Effetti collaterali

- Sanguinamenti anomali: non sono per forza patologici. Con la tp ormonale, a seconda della tipologia, l'endometrio viene stimolato e possono avvenire sanguinamenti. Non necessariamente bisogna sospendere la tp.
- Aumento delle procedure diagnostiche a cui la donna deve sottoporsi: se prende la tp e ha sanguinamenti anomali sono necessari alcuni esami (ECO, isteroscopia, biopsie) frequentemente inutili ma inevitabili per escludere patologie endometriali. Aumentano anche le procedure diagnostiche a livello mammario (mammografie e biopsia).
- Tensione/dolore mammario
- Nausea, gonfiore addominale, dolori pelvici
- Cefalea, irritabilità, depressione, difficoltosa concentrazione
- Ritenzione di liquido e aumento di peso

Gli ultimi 3 gruppi di sintomi inducono il 10% delle pz a sospendere la tp

Trattamento dei sintomi vaso-motori

- Estrogeni o progestinici
- TSEC (Tissue-Selective Estrogen Complex)
- Tibolone
- Farmaci agenti sul SNC (se il disturbo è esclusivamente la vampata o un disturbo del sonno, può essere utile assumere uno psicofarmaco per modulare tali aspetti che una tp ormonale completa con i relativi rischi)
    - SSRI
    - SNRI
    - Clonidina
    - Gabapentin

Raccomandazioni IMS:

- La HRT che include anche il Tibolone e il TSEC è il trattamento più efficace per i sintomi vasomotori associati alla menopausa e a qualsiasi età, soprattutto i benefici sono più alti dei rischi se la donna ha meno di 60 aa o è entro i 10 aa dalla menopausa
- Trattamento con soli estrogeni se la donna ha fatto isterectomia
- La terapia deve essere personalizzata e il più individuale possibile

Preparati estrogenici

- Estrogeni naturali umani: 17-B-estradiolo che può essere somministrato per via orale, transdermica, gel percutaneo, spray nasale
- Estrogeni naturali animali che sono somministrati preferenzialmente per via vaginale, orale o gel percutaneo
    - Estriolo
    - Estrogeni coniugati equini
    - Estrone solfato + equina solfato
- Estrogeni esterificati: 17 beta estradiolo valerato, somministrato per os

Farmacocinetica – farmacodinamica degli estrogeni

Rispondono alla presenza nei diversi tessuti di recettori alfa e beta estrogenici:

- Somministrazione orale:
    - Il fumo può aumentarne la degradazione epatica e condizionarne la biodisponibilità
    - Grandi fluttuazioni dei livelli plasmatici (picco dopo l'assunzione e nadir)
    - Micronizzazione e assorbimento per via vaginale che facilità assorbimento,
    - Metabolizzazione epatica è diversa in composti estrogenici diversi
- Transdermica: cerotti o gel idro-alcolico
    - Niente effetto di primo passaggio →richiede dosi minori rispetto alla via orale

- Meno oscillazioni della concentrazione plasmatica
- Vaginale

Dosaggio estrogeno

Possono essere standard, bassi o ultrabassi a seconda del tipo di composto che andiamo a considerare

Vantaggi della somministrazione transdermica

- Elevati trigliceridi
- Obesità
- DM2
- Fumo
- Problemi della colecisti
- Ipertensione
- Più alto rischio di TEV (comunque in caso di storia di TEV o con importante predisposizione familiare non si fa la tp)
- Disturbi GE (es. intolleranza al lattosio)
- Cirrosi biliare primitiva

La terapia ormonale è molto efficace se somministrata precocemente, per creare un continuum tra lo stato ormonale pre-menopausale e i primi anni dopo la menopausa. È molto efficace nel migliorare molti sintomi della menopausa ma va data subito.

La tp ormonale serve soprattutto se data in continuo con la vita fertile, così da ritardare la scomparsa dell'ombrello estrogenico, da 40 a 50aa; si sconsiglia tp ormonale dopo una finestra di deprivazione troppo lunga.

Dosaggio progestinico

In base al tipo di progestinico e alla modalità di somministrazione (sequenziale o continua) scegliamo il dosaggio. Nella modalità continua l'estrogeno e il progestinico sono sempre associati, mentre nella modalità sequenziale ho una fase solo estrogenica e poi una fase progestinica e in questi casi si avrà un sanguinamento simil mestruale.

DOSE	estradiolo orale (mg)	EC (mg)	Estradiolo gel transcutaneo	Estradiolo cerotto (mg)	Tibolone (mcg)
Standard	2	0.625	1.5	50	2.5
Bassa	1	0.45	1	25	1.25
Ultra-Bassa	0.5	0.30	0.75	12.5	0.625

I progestinici utilizzati possono essere vari: norgestrel, norethisterone, medrossiprogesterone acetato, ciproterone, didroprogesterone, medrogestone, nomegestrol acetato (gli ultimi 4 + il norgestrel sono più diffusi in Europa).

Alcuni avranno una attività androgenica e ciò può dare un miglioramento della libido sessuale > ma potranno dare peli superflui, acne mentre quelli che sono derivati dal 17 idrossi progesterone potranno dare un'attività anti-androgenica spiccata (minor libido) e una maggior ritenzione idrica

Progestins	Anti-estrogenic	Estrogenic	Androgenic	Anti-androgenic	Glucocorticoid	Anti-mineralocorticoid
Chlormadinone acetate	+	-	-	+	+	-
Cyproterone acetate	+	-	-	++	+	-
Dienogest	+/-	+/-	-	+	-	-
Drospirenone	+	-	-	+	-	+
Etonogestrel (3-keto-desogestrel)	+	-	+	-	-	-
Gestodene	+	-	+	-	+	+
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Medroxyprogesterone acetate	+	-	+/-	-	+	-
Nomegestrol acetate	+	-	-	+/-	-	-
Norethisterone	+	+	+	-	-	-
Norgestimate	+	-	+	-	-	-
Progesterone	+	-	-	+/-	+	+

Il Diogenest è un progestinico che non annulla completamente l'effetto degli estrogeni (non ha spiccato effetto antiestrogenico nei tessuti differenti dall'endometrio) ma è anche un anti-androgeno quindi risulta essere controindicato in donne che hanno un calo della libido, va bene invece per il trattamento delle vampate.
Il nomegestrol acetato o il ciproterone acetato invece hanno attività anti-androgenica spiccata e quindi non si avrà un miglioramento della funzione sessuale.
L'etonogestrel, il gestodene, noresthisterone, norgestimate invece hanno una minima attività adrogenica che migliora la disfunzione sessuale.
L'effetto glucocorticoide è quello che determina principalmente ritenzione idrica e che nella donna particolarmente sensibile può dare l'aumento di peso e quindi è sgradito, questo può avvenire con prodotti che contengono il gestodene, chlormadinone acetato, ciproterone acetato, medossiprogesterone acetato e con il progesterone.

Farmacocinetica – farmacodinamica dei progestinici

- Somministrazione orale
  - Ha una metabolizzazione epatica con lunga emivita
  - Interazione con un recettore progestinico + recettori steroidei →differenti profili
- Intrauterina
  - Spirali medicate col progesterone (durata 5aa) che possono essere usate come contraccettivi ma anche per accompagnare la tp della menopausa
- Transdermica: spt cerotti combinati
- Vaginale: compresse, ovuli, creme, gel (sarebbe meglio che le compresse siano combinate per semplificare la tp)
  - Concentrazioni sieriche basse o subfisiologiche
  - Modificazioni in senso secretivo dell'endometrio
  - Assorbimento influenzato dal grado di estrogenizzazione vaginale

Preparati in combinazione

- Combinato continuativo
  - tutti i giorni estrogeni e progesterone senza interruzione, è indicato dopo eventuali lunghe storie di menometrorragie ma può provocare sanguinamenti irregolari (da indagare se durano oltre il 6 mese), indurre amenorrea da atrofia endometriale
  - sembra essere più sicura della somministrazione sequenziale per la protezione endometriale sul lungo periodo
- Combinato sequenziale
  - Somministrazione continua di estrogeni senza interruzione e assunzione di progestinici per 10-15 gg al III-IV-VI mese
  - Ha una minor frequenza di effetti collaterali PRG correlati ma necessita di uno stretto follow up endometriale per la maggior frequenza di iperplasia
- Sequenziale continuativo
  - Estrogeni tutti i giorni e progestinici per 12-14 gg/mese, è utile se ricompaiono i sintomi nel periodo di intervallo
- Sequenziale ciclico
  - Estrogeno per 21-25 gg e progestinici negli ultimi 12-14 gg a cui segue una pausa di 7 gg con emorragia da privazione (il vantaggio è che nell'arco dell'aa la donna assume meno terapia ma comporta un sanguinamento più abbondante)

TSEC – Tissue selective estrogen complex

È un preparato unico in commercio composto da 0,45mg/die di estrogeni combinati equini + 20mg di BZA (bazedoxifene).

È stato approvato dall'AIFA nel 2014 per management dei sintomi vasomotori in donne non isterectomizzate in cui la tp con progestinica non è indicata.
Gli estrogeni coniugati equini (CEE) sono esteri solfati dell'estrone, equilin solfati + 17 alfa, beta- estradiolo (insieme di composti che sono derivati dall'urina del cavallo) + bazedoxifene
Il bazedoxifene è un modulatore selettivo dei recettori estrogenici (SERM) che svolge attività di antagonista sui recettori estrogenici di alcuni tessuti e di agonista sempre di tali recettori su altri tessuti. Si crea in tale modo un complesso estrogenico tessuto selettivo, in modo tale da non avere un'azione antiestrogenica su molti tessuti, ma mantenendo tale attività sull'endometrio proteggendolo dal rischio di iperplasia endometriale ed evitando l'uso del progestinico. Esempi di questi composti sono il tamoxifene (usato nella tp del ca mammario), ramoxifene (utilizzato nell'osteoporosi) e bazedoxifene.

Studi SMART
Sono una serie di studi per la messa in commercio di questi prodotti.
Tali studi hanno concluso:

- Riduzione di frequenza e severità della sintomatologia vasomotoria
- Miglioramento della densità ossea a livello della colonna lombare e dell'anca in donne in menopausa da più di 5 aa con aumentato rischio di osteoporosi
- Miglioramento sull'atrofia vaginale
- Miglioramento della qualità della vita (controllo dei sintomi vasomotori, sonno, umore e emotività)
- Non differenza BMI e peso corporeo
- Effetto positivo sul profilo lipidico
- Non aumento TEV
- Sanguinamenti non diversi dal placebo
- Rischio di iperplasia endometriale <1%
- nessun aumento della densità mammaria in 2 aa di utilizzo

Quando TSEC?

- Tutte le donne in menopausa da meno di 10 anni, non isterectomizzate e il cui uso del progestinico appare inappropriato o rischioso
- Intolleranza progestinica: entità clinica caratterizzata da sintomi e/o condizioni patologiche (mal di testa, gonfiore, tensione mammaria, sdr simil-premestruale) che si manifestano o peggiorano a seguito all'esposizione a progestorone (fase luteale) o progestinici (contraccezione, tp di supporto in fase luteale) o in seguito alla caduta dei tassi circolanti (unitamente alla caduta dei livelli estrogenici)

STILE DI VITA

Fumo, alcol, sedentarietà e obesità sono correlati a maggiore incidenza di sintomi vasomotori. La riduzione di peso e fumo possono consentire di intraprendere una terapia sostitutiva prima controindicata.
L'esercizio fisico praticato con regolarità 30-40 minuti/die in forma di camminata leggera migliora il profilo metabolico e in misura inferiore la massa ossea

TERAPIE NON ORMONALI FMC AGENTI SU SNC

I principali farmaci non ormonali agenti sul SNC sono:

- **Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina**

Paroxetina, fluoxetina, citalopram. Sono antidepressivi e riducono frequenza e severità dei sintomi vasomotori (anche se ci sono pochi studi controllati); più efficace **paroxetina 10 mg/die**

- **Inibitori selettivi del re-uptake serotonina e noradrenalina**

Venzafaxina, desvenlafaxina. Sono antidepressivi, riducono la frequenza dei sintomi vasomotori e migliorano la qualità di vita (37.5-75 mg/die). Hanno minor interferenza durante tp con tamoxifene; è importante da

ricordare perché il tamoxifene causa grossi sintomi da carenza. La possibilità di associare un farmaco che riduca l'entità dei sintomi da carenza estrogenica senza interferire con la tp con tamoxifene, consente di migliorare la qualità di vita di queste pz senza comprometterne la sicurezza.
Attenzione in pz con rischio cardiovascolare.
Effetto collaterale principale: nausea.

- **Fitoestrogeni e integratori, soia e trifoglio rosso**

In lavori provenienti dall'estremo oriente, dove l'alimentazione è a base di soia, si è dimostrato che i sintomi vasomotori sono più scarsi; tali integratori alimentari si possono considerare in caso di pz con controindicazioni assolute alle altre terapie e spiccata sintomatologia vasomotoria.

- **Agopuntura**

Per la poca letteratura è molto difficile provarne l'efficacia. Non sono nocive ma per la scarsità di prove non siamo in grado di provarne l'efficacia.

- **Osteopatia, riflessologia, aromaterapia, ipnoterapia, yoga, etc.**

Tutte queste terapie riducono lo stress e favoriscono il rilassamento, per questo hanno un effetto indiretto sul miglioramento del tono dell'umore; sono invece inefficaci nel rallentare il deperimento organico (invecchiamento cutaneo e mucoso, perdita di massa ossea, sintomi vasomotori, pressione).

Riassumendo, nella pratica clinica andranno bilanciati rischi e benefici della terapia ormonale sostitutiva che dovrà essere affiancata quando possibile dalle terapie complementari e dalle modifiche dello stile di vita, ricordando che è meglio mantenere la minima terapia efficace.
Terapie complementari e modifiche dello stile di vita possono essere sufficienti in caso di sintomatologia lieve/moderata mentre la tp sostitutiva si rende necessaria in caso di sintomatologia severa.

OSTEOPOROSI

Malattia caratterizzata da diminuzione della massa ossea. Durante l'età giovanile la massa ossea si accresce fino ad avere un picco di massa ossea (30-35 anni) per prevalenza dell'attività osteoblastica rispetto a quella osteoclastica. Il picco è mantenuto durante l'età adulta ed inizia a calare nell'età avanzata. Nella donna questo meccanismo è controllato dagli estrogeni. Nella menopausa si ha un brusco calo degli estrogeni che induce l'attivazione osteoclastica e il riassorbimento osseo, con aumento del calcio sierico e progressiva perdita delle riserve ossee.
Per questo 5 anni dopo la menopausa possono esserci casi di osteopenia e osteoporosi. La prima terapia da proporre è la HRT.

DIAGNOSI

Dal 1994 OMS ha usato la misurazione della densità ossea tramite DXA (o MOC = Mineralometria Ossea Computerizzata); in tempi più recenti ai criteri diagnostici è stata aggiunta anche la presenza di "fratture da fragilità", ossia fratture dovute a forze che normalmente non causano fratture.
DXA - Dual-energy X-Ray Absorptiometry: misura la densità ossea a livello della testa del femore e della colonna nella regione lombare. E' in grado di diagnosticare osteoporosi ed osteopenia, oltre a predire il rischio di frattura. La DXA fornisce

- Misura assoluta della densità ossea, in g/cm^2 (cm2 perché indica la superficie scansionata)
- Parametri derivati
    - **Z-score**: rapporto della densità con il valore atteso per sesso ed età.
    - **T-score**: la comparazione è fatta con l'adulto sano dello stesso sesso.

Il T-score è meno affidabile, perché esiste un calo fisiologico della densità ossea; due donne sane ma di età diverse non hanno la stessa densità ossea, pur essendo entrambe nei range di normalità. Lo Z-score invece è più importante perché, confrontando con la media di età e sesso, tiene in conto il calo fisiologico.

Ciononostante, i valori riportati per la diagnosi di osteopenia e osteoporosi sono del T-score

- **Normale**: T-score > -1,0 DS
- **Osteopenia**: T-score tra -1,0 e -2,5 DS
- **Osteoporosi**: T-score < -2,5 DS

La discrepanza tra il pz e la media è espressa in deviazioni standard (DS); 1DS corrisponde a circa il 10-15% del valore assoluto di densità ossea.

In caso di pregressa frattura si parla di osteoporosi conclamata (o severa).

Si usano i valori del T-score per la diagnosi perché la terapia deve mirare a riportare i valori di massa ossea a quelli dell'adulto sano, non a quelli della donna media della stessa età che ha già una riduzione della massa ossea che, seppur fisiologica, non aiuta certo a prevenire le fratture. Inoltre, avere diagnosi di osteoporosi consente la prescrizione di farmaci che necessitano di nota farmacologica.

Algoritmo FRAX: un algoritmo in cui vengono inseriti età, sesso, storia mestruale e di parità, familiarità, dati DXA e l'algoritmo calcola il **rischio di fratture**. Sono tenuti in considerazione anche fumo, alcol, tp corticosteroidea prolungata

Terapia

In relazione alla DXA si può prendere in considerazione la tp ormonale sostitutiva. All'arrivo della menopausa, oltre che valutare se l'età è fisiologica e se ha sintomatologia vasomotoria, è importante valutare se ha familiarità per osteoporosi o MOC patologica. La tp sostitutiva in questo caso è indicata, con estroprogestinici o con SERM

- **Raloxifene** (SERM): inibisce il riassorbimento osseo, aumenta la densità ossea a livello della colonna e abbassa il rischio di fratture alla colonna del 30%
- **Bazedoxifene + estrogeni naturali**: i SERM sono importanti perché hanno azione selettiva sull'osso e potenziano i benefici della HRT
- **Calcio e VitD**: non è chiaro se la semplice somministrazione di calcio e VitD possa migliorare il profilo metabolico osseo di una donna in menopausa, visto che il metabolismo renale ne impedisce l'accumulo e quindi riduce l'efficacia di questa tp. Importante anche favorire l'esposizione alla luce solare. Le raccomandazioni standard in donne in menopausa con osteoporosi sono di fornire 1000-1500 mg Calcio + 600-800 UI VitD/die.

SINTOMI VAGINALI – ATROFIA UROGENITALE

L'epitelio vaginale in presenza di estrogeni è multistratificato, questo ne garantisce l'elasticità, caratteristica fondamentale durante il parto e i rapporti sessuali. Con l'abbassamento degli estrogeni il tessuto vaginale si assottiglia e perde rugosità e quindi elasticità. Anche il fumo influenza negativamente l'atrofia urogenitale.

L'età media della menopausa in Italia è 52aa, ma a quest'età la donna è ancora molto attiva, quindi una condizione vaginale di questo tipo causa dispareunia e sanguinamenti ma anche problematiche urogenitali.

Terapia.

- Locale: somministrati in forma di crema o ovuli con continuità per favorire il passaggio trans-mucoso di estriolo a base oleosa o acquosa
- Sistemica: ospemifene (SERM) agisce principalmente sui recettori dell'estriolo nel tratto urogenitale. È indicato in caso di atrofia vaginale e vulvare durante menopausa in donne non candidabili a tp estrogenica locale (es. tumore della mammella). Somministrato per os. L'avvertenza principale è che causa aumento dello spessore medio endometriale e l'incidenza di iperplasia endometriale è 0,3%. Sugli altri organi però funziona da antiestrogeno (quindi possibile aumento delle vampate). Il rischio di TEV non è escluso ma il rischio relativo è minimo.

CALO DELLA LIBIDO

Dipende probabilmente dal calo di androgeni; le tp disponibili sono molto meno efficaci. Esistono galenici a base di testosterone, che però causano effetti androgenici secondari, come acne ed irsutismo.

MENOPAUSA PRECOCE

Insorgenza della menopausa prima dei 40 anni. E' caratterizzata da segni e sintomi tipici, oligo-amenorrea, FSH > 40. Diagnosi confermata con 2 riscontri di FSH elevati a 4-6 settimane di distanza.
In caso di menopausa precoce è indicata tp ormonale sostitutiva fino all'epoca della menopausa fisiologica.
Nei due terzi dei casi la POF è considerata idiopatica e presenta un cariotipo normale. In alcuni casi invece, vengono individuate anomalie genetiche (per es. mutazioni del cromosoma X, mosaicismo; sindrome di Turner, 45 X, nella quale classicamente la menopausa precede il menarca);

DIAGNOSI
La diagnosi non può basarsi solo sui sintomi, è importante escludere altre cause possibili di amenorrea secondaria. Si valuta:

- **Profilo ormonale completo**: FSH, LH, estradiolo, AMH, PRL, testosterone, TSH, cortisolo, ACTH, DEHAS
- **Sdr polighiandolari autoimmuni**: la menopausa precoce è frequentemente associata a tiroidite autoimmune o altre patologie concomitante.
- **Cariotipo in donne <30aa**: sarebbe bene farlo anche a 40, per accertare una sdr di Turner (45, X0) o cromosoma X ad anello. Una donna in menopausa a 38aa che ha già avuto figlie femmine, deve sapere se ha alterazioni genetiche trasmissibili
- **ECO pelvica e mammaria**: per escludere patologie che hanno causato distorsione pelvica o malattie quali sdr di Asherman. In più, questi esami fanno parte dello screening a cui tutte queste donne devono sottoporsi, prima di dare una tp ormonale sostitutiva.

FATTORI FAVORENTI

- Idiopatica
- Anomalie genetiche
    - X-linked: Turner, 47 XXX, X-fragile
    - Autosomiche: modificazioni puntiformi dei recettori per FSH-LH, degli ormoni FSH-LH, altro
- Iatrogena
    - Chirurgia pelvica: per endometriosi, BRCA1/2
    - Radioterapia pelvica
- Autoimmuni
    - Complessi
    - Fallimento ovarico isolato
    - PGA
- Metaboliche rare
    - Galattosemia
    - Carenze enzimatiche selettive
- Infettive
    - TBC genitale: si comporta come l'endometriosi, creando un danno cronico erosivo dell'apparato genitale

Terapia. Impostare la terapia sostitutiva non appena escluse eventuali controindicazioni, ricordando che la dose di estrogeni necessaria è maggiore rispetto alle donne >40aa.

- 17-beta-estradiolo 2 mg/die o 1.25 CEE o estradiolo transdermico 75-100 mcg/die o etinilestradiolo 10 mcg/die (obiettivo: ottenere livelli serici estrogenici di almeno 100 pg/ml) + PRG micronizzato in regime ciclico (200 mg per 12 gg) o continuo (100 mg /die)
- COCs possono essere usate in continuo ma effetti metabolici e sull'osso sono più favorevoli con MHT con <impatto su PA
- Considerare terapia androgenica transdermica

ENDOMETRIOSI

È una patologia estremamente importante, in parte ancora sconosciuta. È una malattia molto complessa, sia per la diagnosi, sia per la sua gestione clinica.

Definizione Si definisce endometriosi la presenza di tessuto endometriale, composto da ghiandole e stroma, al di fuori della cavità endometriale (non fuori dall'utero, fuori dalla cavità endometriale)

Le **sedi** più frequenti in cui è possibile riscontrare questo tessuto endometriale sono:

- peritoneo pelvico
- ovaie
- setto retto-vaginale

Esistono due forme: la forma **cistica** che interessa le ovaie, e la forma **solida** che interessa gli altri organi. Se gli organi interessati dalla patologia sono al di sotto del peritoneo, si parla di **endometriosi profonda** o **retroperitoneale**. L'endometriosi ovarica si manifesta sempre sotto forma di cisti, mentre l'endometriosi peritoneale sotto forma di noduli.

Possono esserci anche **sedi extrapelviche:**

- peritoneo addominale, anche il diaframma (dove si può determinare emoperitoneo o pneumotorace da perforazione del diaframma e della pleura) (PNX catameniale= pneumotoraci ricorrenti dovuti all'endometriosi sul diaframma)
- ureteri e vescica (si può avere disuria ciclica per interessamento vescicale, o ureteri stenotici che portano al rene grinzo)
- sigma-retto (raramente in altri tratti)
- linfonodi
- sedi extraperitoneali (es. polmoni, cervello, cicatrici addominali –> si formano noduli su pregresse cicatrici secondarie ad interventi chirurgici. Può succedere che queste cicatrici sanguinano durante il flusso mestruale)

Quando la malattia ha una localizzazione esterna alla pelvi è spesso difficile da diagnosticare. Una caratteristica che deve farci sospettare una possibile endometriosi è la presenza di **disturbi ad andamento catameniale**, cioè dolori che si ripresentano sempre in una determinata fase del ciclo mestruale, solitamente nel periodo delle mestruazioni

EZIOLOGIA

L'eziologia dell'endometriosi non è ancora stata chiarita. Le teorie più accreditate sono:

1. **Teoria della "mestruazione retrograda"** (o teoria di Sampson)**:** parte delle cellule endometriali che si sfaldano durante il ciclo mestruale passerebbe attraverso le tube e verrebbe espulsa per impiantarsi all'interno della cavità addominale. Questa teoria però non spiega due cose: le possibili localizzazioni extra-addominali e alcune situazioni cliniche particolari (es: endometriosi in donne a cui è stato tolto l'utero)
2. **Teoria della metaplasia mulleriana** (o teoria di Meyer): residui di tessuto ectopico di origine mulleriana in sede extra-addominale andrebbero incontro a metaplasia originando noduli di endometriosi.
3. **Teoria della diffusione linfatica** (o teoria di Halborn).
4. **Teoria della diffusione ematica** (o teoria di Nauratil).

Nessuna di queste teorie è in grado di spiegare da sola tutti i casi di endometriosi.

L'endometriosi è una delle patologie più studiate al mondo per la sua rilevanza sociale, infatti, le donne che

soffrono di endometriosi hanno problemi legati ad un peggioramento della qualità di vita e a maggiori difficoltà nella vita di relazione, con ripercussioni psicologiche importanti. Il Ministero della salute l'ha riconosciuta come malattia invalidante che dà diritto all'invalidità (massimo 30%) ed all'esenzione del ticket per alcune prestazioni specialistiche
Inoltre, l'endometriosi è una malattia che può cambiare la vita delle donne poiché riduce le possibilità di avere un figlio.

FISIOPATOLOGIA
Le cellule endometriali si diffondono e si impiantano sui diversi tessuti. Ciò darà inizio ad un processo di neoangiogenesi e formazione di fibre nervose. Successivamente si innescherà una **reazione infiammatoria** molto estesa che dà origine a lesioni tipiche di colore rosso. Poi, si avrà una fibrosi intensa data dalla **reazione cicatriziale** con deposizione di emosiderina nei focolai (lesioni nere). Al completamento della cicatrizzazione si avranno lesioni tipiche di colore bianco.

EPIDEMIOLOGIA
È una patologia diffusa in tutte le razze in modo simile.
L'endometriosi è frequentemente associata a:

- Menarca precoce
- Nulliparità
- Familiarità (la donna è a rischio se la madre o la sorella sono affette dalla patologia)
- Polimenorrea
- Fattori ambientali (attendibilità limitata, ma si basa su un'ipotesi di correlazione tra l'assunzione elevata di carni ricche di estrogeni e endometriosi)

Tutte queste condizioni (a parte la familiarità) sono associate a cicli mestruali numerosi e/o abbondanti: esiste, quindi, una correlazione tra lo sfaldamento dell'endometrio e la sua possibile diffusione in altre sedi per via ematica, linfatica o retrograda. Più mestruazioni ha una donna, più è probabile che abbia endometriosi.
La nulliparità è un fdr poiché indica che la donna ha sempre avuto le mestruazioni, senza periodi intervallati dalla gravidanza. La gravidanza è la terapia ideale per l'endometriosi, perché porta alla remissione della patologia, poiché durante questo periodo si ha amenorrea. Durante la gravidanza la donna è totalmente asintomatica. La nulliparità è associata all'endometriosi perché porta a molte più mestruazioni, e in caso di lesioni non si determinano regressioni come invece avviene nelle donne gravide. In più, la nulliparità può essere dovuta ad un'infertilità da iperestrogenismo, e l'aumento degli estrogeni predispone all'endometriosi.
L'endometriosi è una malattia tipica dell'età fertile, regredisce completamente in menopausa e può eccezionalmente svilupparsi durante l'adolescenza (6%). Nelle adolescenti la diagnosi è difficile, perché molte volte i dolori compaiono durante le mestruazioni, e quando esse ricercano aiuto nella figura materna, quest'ultima tende a banalizzare i sintomi della ragazza perché pensa che il dolore sia una condizione normale legata al ciclo, e quindi non le propone una visita ginecologica.
L'età di massima insorgenza (oltre il 75% dei casi) è **tra i 20 e i 35 anni**:

- <19 anni: 6%
- 19-25 anni: 21%
- 26-35 anni: 54%
- 36-45 anni: 16%
- >45 anni: 3%

Circa il 10-15% della popolazione femminile in età fertile ha almeno un episodio di endometriosi nella vita. Se guardiamo le donne che si sottopongono ad analisi per l'infertilità la percentuale sale fino al 40-50%, vuol dire che 1 donna su 2 che non riesce ad avere figli ha l'endometriosi.
L'età media in cui si ha una diagnosi è di 28 anni. **Il tempo medio che intercorre tra la comparsa dei sintomi**

e la diagnosi è di circa 6 anni. Il tempo medio prima della diagnosi in una donna che cerca una gravidanza è di 4 anni, invece in una donna che non cerca la gravidanza ma con dolore pelvico è di 7 anni. Mediamente una donna si deve sottoporre all'attenzione di 3-4 ginecologi prima di avere la diagnosi corretta. Questo accade perché:

- La diagnosi non è semplice per la molteplicità di quadri clinici possibili
- Spesso i sintomi dolorosi sono minimizzati, banalizzati e sottovalutati

QUADRO CLINICO

I sintomi tipici sono:

- **Dismenorrea** (dolore durante il ciclo mestruale)
- **Dispareunia profonda** (≠ dalla superficiale, che è il dolore alla penetrazione subito all'introito vulvare, mentre la profonda è un dolore avvertito a penetrazione completa)
- **Dolore pelvico cronico**
- **Infertilità**

Il 20% delle donne è asintomatico.

La diagnosi è tardiva perché spesso le ragazze giovani con mestruazioni dolorose parlano prima con la madre, che le dice che è normale avvertire dolore e che ne soffriva anche lei (esiste familiarità). In più, si vergognano a dire di avere dolore nei rapporti sessuali e non sanno di essere infertili (perché difficilmente a quell'età cercano figli) e attribuiscono il dolore pelvico cronico ad altri motivi. Quando invece la donna cerca un figlio, si mettono in moto una serie di indagini che portano alla diagnosi in tempi più brevi. Quindi, il motivo principale del ritardo della diagnosi è la banalizzazione dei sintomi da parte della paziente stessa e del medico. Il 60% delle donne con diagnosi di endometriosi riferisce che qualcuno in passato le avesse detto che i suoi sintomi fossero normali e di non preoccuparsene.

Ci sono poi altri sintomi non classici, che vanno indagati:

- **Dischezia**: dolore durante la defecazione, spesso riferito durante le mestruazioni.
- **Sanguinamenti uterini anomali**: perché si ha localizzazione di endometriosi all'interno del miometrio (adenomiosi, patologia in cui si ha presenza di tessuto endometriale nello spessore del miometrio).
- **Ematuria ciclica**: per noduli che infiltrano la vescica. La ciclicità indica che si presentano in maniera ricorrente in base al ciclo mestruale
- **Rettorragia ciclica**: per noduli che infiltrano il retto
- **Urgenza minzionale**
- **Dolori catameniali**

In base alla sede del dolore posso avere un'idea più precisa della localizzazione della malattia:

- Se la donna ha dismenorrea severa spesso si ha la completa obliterazione del cavo del Douglas (ciò causa infertilità perché il Douglas è dove avviene la fecondazione)
- La dispareunia profonda è un sintomo tipico dell'infiltrazione dei legamenti utero-sacrali. L'utero è un organo mobile, tenuto nella pelvi da legamenti distensibili. La cicatrizzazione causata dall'endometriosi fa sì che questi legamenti diventino rigidi e l'utero non sia più mobile. La fissità dell'utero durante i rapporti sessuali causa dolore. In più, legamenti utero-sacrali contengono i rami terminali del nervo ipogastrico, che innerva la vagina e la vescica. il dolore è presente durante il rapporto e permane per ore, possibile anche per 24h.
- Il dolore continuo non ciclico, è un segno abbastanza caratteristico di infiltrazione intestinale.
- La dischezia è un sintomo tipico dell'interessamento dello spazio retto-vaginale. Segnala difficoltà del transito intestinale.
- I sintomi urinari indicano un interessamento della vescica. Donne che riferiscono ematuria, disuria, pollachiuria e/o stranguria cicliche, sono spesso erroneamente considerate affette da infezioni delle vie urinarie, nonostante le urinocolture negative.

Perché l'endometriosi causa dolore?

1. **Le lesioni in sé possono causare la retrazione cicatriziale di vari organi e tessuti impendendone la corretta mobilita:** questo è responsabile dell'infertilità e della comparsa del dolore
2. **Iperalgesia e allodinia**. Le donne con endometriosi provano dolore anche per stimoli normalmente non dolorosi (allodinia). Inoltre, a causa di modifiche a livello del SNC, queste donne percepiscono lo stimolo doloroso in modo molto più intenso rispetto alle donne sane (iperalgesia). Questo fenomeno è correlato ad una **sensibilizzazione centrale**: di fronte ad uno stimolo nocicettivo persistente a livello dell'apparato genitale si determina un abbassamento della soglia del dolore a livello centrale, che determina un'iperalgesia somatica (non solo nella pelvi ma in tutto il corpo). Si è visto che le donne affette da endometriosi sentono maggior dolore anche in regioni extrapelviche rispetto alle donne sane. Con uno studio in cui si iniettava soluzione salina a livello dei polpastrelli si è confermato che le donne affette da endometriosi in seguito allo stesso stimolo hanno una soglia del dolore molto più bassa rispetto alle donne non affette.
   L'endometriosi modifica l'intera percezione del dolore.
3. **Modificazione delle aree della corteccia deputate al dolore:** un altro studio effettuato con la RM funzionale ha dimostrato come l'endometriosi a livello pelvico e peritoneale causasse una modificazione delle aree del dolore. Le donne con endometriosi hanno un'attivazione delle aree della corteccia cerebrale deputate al dolore diversa rispetto alle donne non affette.

DIAGNOSI

Il gold standard per la diagnosi definitiva di endometriosi è la laparoscopia o la biopsia (se la zona è lontana dalla pelvi).

Il percorso diagnostico si basa su:

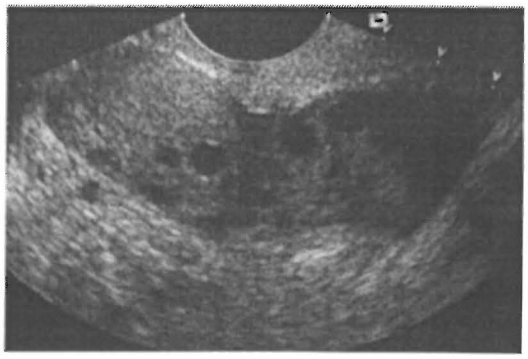
1. **Anamnesi**
2. **Esame obiettivo e visita ginecologica:** se l'anamnesi è positiva, ma EO è negativo, devo comunque procedere, poiché piccole lesioni peritoneali possono dare un EO negativo
3. **Ecografia pelvica**
4. **Indagini radiologiche di II livello** (RM e clisma-TC cioè TC sigma-retto con mdc)
5. **CA 125**: è un marcatore tumorale che si innalza prevalentemente nei tumori dell'ovaio, ma si innalza anche in caso di endometriosi; quindi è un marcatore anche per l'endometriosi ma è poco specifico e non patognomico. CA 125 si innalza quando c'è un'infiammazione del peritoneo, quindi posso avere endometriosi retroperitoneale ma bassi valori di CA 125. I valori sono molto variabili, e il suo dosaggio è molto discutibile, perché possiamo avere valori molto alti ma patologia lieve, o valori molto bassi ma endometriosi è severa.
6. **Laparoscopia diagnostica:** è il gold standard, e solo attraverso la laparoscopia e l'istologia posso avere una diagnosi certa

I segni più frequentemente riscontrabili durante la **visita ginecologica** sono:

- Fissità dell'utero con dolore alla mobilizzazione forzata per retrazione cicatriziale dei legamenti. Normalmente l'utero sano è mobile nella pelvi, per permettere la gravidanza ed evitare dolori durante i rapporti.
- Tumefazioni annessiali e cisti endometriale nelle ovaie che molto spesso sono fisse.
- Nodularità sul fondo della vagina, nel cavo del Douglas o sul setto retto-vaginale: se palpati evocano un dolore molto intenso.
- "Trigger points": sono punti che, se palpati, determinano dolore intenso in caso di endometriosi. Sono sostanzialmente i legamenti utero-sacrali (con una visita ginecologica si possono apprezzare esercitando una pressione a destra e a sinistra).

Quando ho il dubbio posso fare un'**ecografia transvaginale**. Quello che posso vedere sono:

- La presenza di <u>cisti ovariche</u> con il classico aspetto a <u>vetro smerigliato</u> per il contenuto corpuscolato. Le cisti, se rotte, fanno fuoriuscire un contenuto scuro e vengono dette "cisti cioccolato" per il loro contenuto dal caratteristico colore marroncino.
- "<u>Kissing ovaries</u>", ovaie che si baciano, cioè ovaie retratte nel cavo del Douglas adese alla parete posteriore dell'utero.



Sono un segno suggestivo di endometriosi.

Trovare questi reperti in donne sintomatiche in età fertile suggeriscono una diagnosi molto probabile, anche se il gold standard resta la laparoscopia.

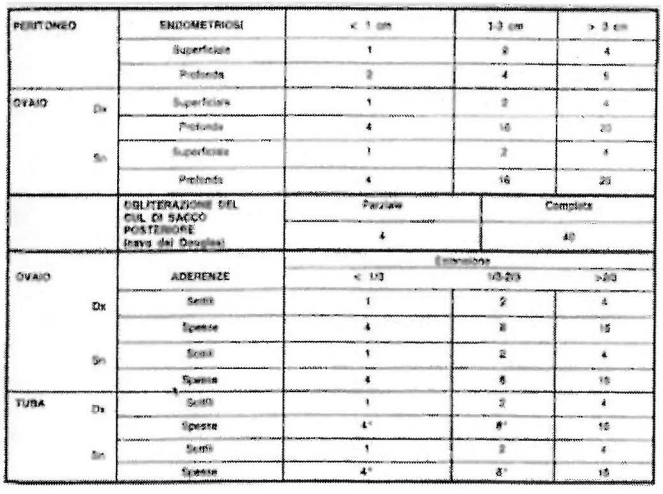
Le <u>cause di infertilità</u> date dall'endometriosi sono:

- Distrugge in parte il parenchima ovarico.
- Crea infiammazione a livello del cavo del Douglas e del peritoneo, testimoniata dall'innalzamento del CA125.
- Può causare ostruzione fisica del cavo del Douglas o la chiusura delle tube o la formazione di aderenze tra i padiglioni tubarici e le strutture all'interno dell'addome.

STADIAZIONE

È importante stadiare l'endometriosi perché è una malattia con manifestazioni eterogenee.
La stadiazione è **AFS-SCORE (American Fertility Society Score)** che comprende 4 stadi a seconda del punteggio ottenuto:

- Minima (punteggio 1-5)
- Lieve (6-15)
- Moderata (16-40)
- Severa (>40)



PERITONEO	ENDOMETRIOSI	< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
	Superficiale	1	2	4
	Profonda	2	4	6
OVAIO Dx	Superficiale	1	2	4
	Profonda	4	16	20
Sn	Superficiale	1	2	4
	Profonda	4	16	20
	OBLITERAZIONE DEL CUL DI SACCO POSTERIORE (cavo del Douglas)	Parziale	Completa	
		4	40	
OVAIO	ADERENZE	Estensione		
		< 1/3	1/3-2/3	>2/3
Dx	Sottili	1	2	4
	Spesse	4	8	16
Sn	Sottili	1	2	4
	Spesse	4	8	16
TUBA Dx	Sottili	1	2	4
	Spesse	4	8	16
Sn	Sottili	1	2	4
	Spesse	4	8	16

Per definire lo score della paziente si valutano le seguenti componenti:

- **localizzazione** (superficiale o profonda)
- **sede** (tube, ovaie, una o entrambe, peritoneo)
- **obliterazione del Douglas** (parziale o completa)

- **estensione**
- **presenza di aderenze**
- **dimensioni dei noduli**

Esiste un'altra stadiazione che considera anche le localizzazioni extraperitoneale (vescica, ureteri, setto retto-vaginale, e così via): la **classificazione di Enzian.**
È l'unica che ci permette di stadiare l'endometriosi profonda, e la suddivide in 3 diversi gradi.
L' AFS considera solo le localizzazioni peritoneali, tubariche e ovariche, ma non tiene conto della presenza di noduli in altre sedi. Questa seconda classificazione integra quella dell'American Fertility Society.

TERAPIA
La cura definitiva fisiologica è la menopausa, essendo l'endometriosi una malattia estrogeno-dipendente. Tutte le condizioni in cui vi è un basso livello di estrogeni hanno una funzione terapeutica.
Se la donna non ha sintomi invalidanti si può attendere che si risolvi spontaneamente con la menopausa. A volte, si è costretti ad indurre una menopausa chirurgica, cioè ad eseguire una ovariectomia per curare l'endometriosi. L'altra condizione fisiologica durante la quale l'endometriosi va in remissione è la gravidanza, ammesso che la donna riesca ad andarci. Lo stesso avviene nel puerperio durante l'allattamento. Più figli fa una donna meno soffrirà di endometriosi.
L'endometriosi colpisce donne in età fertile e la terapia deve essere modulato molto attentamente al fine di evitare dei sovra trattamenti.
Il trattamento deve aver lo scopo di ridurre il dolore, che è il sintomo principale di questa malattia, e cercare di preservare la fertilità.
I trattamenti che possiamo mettere in atto sono:

1. Attesa (solo se la donna ha sintomi non invalidanti)
2. Medico
3. Chirurgico

Se riscontro endometriosi sotto forma di cisti o noduli e vi è un'assenza di una sintomatologia importante, si opta per il **trattamento di attesa**, dove la donna verrà seguita nel tempo ma non verrà sottoposta ad alcuna terapia.

Il **trattamento medico** nell'endometriosi con sintomi invalidanti è la prima scelta. Prima di sottoporre una donna ad un intervento chirurgico bisogna provare un trattamento medico, poiché l'intervento chirurgico ha elevati rischi, tra cui quello di rendere infertile la donna. Ovviamente ad eccezione dei casi in cui so che il trattamento medico fallirà (Esempio: se ho una cisti grossa 20 cm).

Il trattamento medico si basa su:

- **FANS** controllo del dolore durante il ciclo mestruale
- **Estro-progestinici** (pillola anticoncezionale)
- **Progestinici** (Levonorgestrel, Dienogest)
- **Danazolo** (vecchio, non si usa più)
- **Analoghi del GnRH**

Si basa sulla somministrazione di farmaci che antagonizzano gli estrogeni: quelli di prima scelta sono gli **estro-progestinici**, cioè la pillola anticoncezionale, soprattutto quella a componente progestinica prevalente, perché essendo le lesioni endometriosiche estrogeno-dipendenti, usando il progesterone che ha un'attività anti-estrogenica, induco atrofia nelle lesioni e riduco i sintomi (in particolare la dismenorrea). Posso usare anche i **progestinici,** i quali hanno azione inibente la crescita delle lesioni endometriosiche ovunque esse

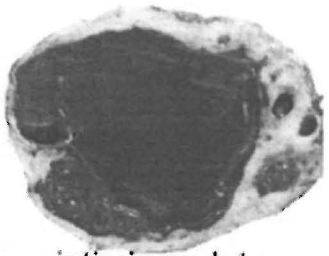
siano, ma hanno anche una serie di effetti collaterali che non devono essere sottovalutati: cefalea, depressione, aumento di peso, gonfiore, diminuzione della libido, acne, sanguinamenti uterini, ecc..
La depressione, al di là dell'endometriosi, è una condizione molto subdola che hanno molte giovani donne che assumono la pillola anticoncezionale. È una depressione che cresce man mano che passa il tempo di assunzione degli anticoncezionali ed è difficile da identificare. Alcune donne se ne accorgono perché da quando iniziano a prendere la pillola piangono più spesso e sono più emotive, altre non se ne accorgono così facilmente. Quindi di fronte ad una depressione che insorge in una giovane donna senza apparente motivo, va tenuto presente che può dipendere dall'assunzione della pillola.
I progestinici più utilizzati sono il **Levonorgestrel** (è una pillola anticoncezionale con un basso rischio trombotico) e il **Dienogest**.
Ad oggi il progestinico più indicato è il **Dienogest**, che ha una selettività recettoriale, per cui agisce solo sui recettori del progesterone dando molti meno effetti collaterali (meno nausea, depressione, cefalea, aumento di peso), non ha nessuna azione estrogenica né androgenica né mineralcorticoide. Sembra che abbia un'azione sia centrale sull'asse ipotalamo-ipofisi riducendo la sintesi di FSH (arresta ovulazione), sia un'azione locale sulle lesioni endometriosiche.
Il **Danazolo** era il più usato in passato, è un farmaco che esercita il suo meccanismo d'azione legandosi a dei recettori endocellulari per gli androgeni e per il progesterone, e ha un'azione per cui vengono inibiti alcuni enzimi chiave nel metabolismo degli ormoni steroidei, quindi blocca la sintesi degli steroidi sessuali. Non si usa quasi più perché ha degli effetti collaterali elevati.
L'altra possibilità è quella di dare i **GnRH agonisti** che hanno lo scopo di bloccare l'ipofisi ed inibire il rilascio di FSH e LH, determinando un arresto dell'ovulazione. In assenza delle gonadotropine le ovaie non producono più estrogeni, perciò viene indotta farmacologicamente la menopausa. Creano una sorte di condizione ormonale post-menopausale di tipo farmacologico determinando una regressione dell'endometriosi. Devono essere utilizzati per un periodo di tempo limitato (massimo 6 mesi), perché i sintomi da menopausa da analoghi del GnRH sono molto intensi, e inoltre aumentano di molto il rischio di osteopenia se somministrati per un lungo periodo; per questo il trattamento di scelta è quello estro-progestinici o progestinici.
La terapia medica risolve il dolore da endometriosi in una percentuale variabile tra il 30 e il 50%.

Il controllo del dolore è un fattore anche molto influenzato dalla psiche. È stato fatto uno studio in cui si chiedeva alle donne se sentissero dei benefici con il trattamento medico, ed è emerso che il 40-50% ha riscontrato dei benefici indipendentemente dal farmaco usato. Significativo è anche un altro dato, con esercizio fisico, dieta, agopuntura, trattamento per la candida, vitamine, minerali, erbe cinesi, aromaterapia, immunoterapia, omeopatia, chiropratica o semplicemente parlando con la paziente ancora il 40% delle donne ha un beneficio nonostante questi trattamenti non siano per nulla efficaci sull'endometriosi (a parte il counselling o l'esercizio fisico). Quindi il trattamento del dolore è basato su un consistente effetto placebo, a causa del fatto che il dolore ha una grossa componente psicologica. Sfortunatamente, ciò fa sì che molti truffatori vendano a prezzi esorbitanti terapie alternative non funzionanti, ma che vengono percepite come tali dalle pazienti per l'effetto placebo.

Se il trattamento medico non è risolutivo o sufficiente passo al **trattamento chirurgico.**
Le donne con endometriosi sono candidate ad essere sottoposte a plurimi interventi nella loro vita.
Bisogna risolvere il dolore, ma allo stesso tempo si devono preservare gli organi genitali. E' necessario risolvere la sintomatologia dolorosa e cercare di mantenere il più possibile la fertilità di questa donna.
L'endometriosi è una patologia benigna, quindi la scelta fra il fare un trattamento conservativo (cioè di conservare il più possibile l'apparato genitale) e un trattamento radicale (cioè rimuovere il più possibile l'endometriosi) deve essere bilanciata molto attentamente. E' importante tenere conto del dolore di questa donna e allo stesso tempo del suo desiderio di fertilità. Se la donna ha 45 anni e ha un'endometriosi severa molto sintomatica e dolorosa, posso proporle un trattamento radicale, cioè un intervento di asportazione

dell'utero e delle ovaie per rimuovere la fonte della sua malattia; ciò non sarà possibile in una donna di 30 anni che non ha avuto gravidanze e ne ha il desiderio.

In caso di **interessamento ovarico**, dobbiamo ricordare che le cisti di endometriosi sono molto diverse dalle altre tumefazioni annessiali. Non originano all'interno del parenchima ovarico, ma dalle invaginazioni della superficie dell'ovaio, dove è avvenuto l'impianto delle cellule endometriosiche. La proliferazione delle cellule endometriosiche porta alla formazione di pseudocisti all'interno delle quali si raccoglie sangue scuro (sangue ossidato), formando le "cisti cioccolato".
Se eseguo un intervento chirurgico inappropriato, invece di togliere soltanto le cisti endometriosiche, elimino anche parte del parenchima ovarico sano (in cui sono presenti cellule germinali primordiali) e riduco la vita fertile della donna. Quello che bisogna fare è lo **"stripping"** della cisti, cioè da una parte prendo il parenchima, dall'altra la cisti, poi la incido e la sguscio. Così tolgo semplicemente il rivestimento, cioè la capsula dell'invaginazione dell'ovaio e non il parenchima ovarico.


cisti cioccolato

In studi molto importanti si vede che molto spesso la chirurgia non porta ad un successo. La % di donne che ha avuto un miglioramento indipendentemente dal tipo di chirurgia equivale al 30%, un altro 30% ha avuto un parziale miglioramento. Il 40% di donne non ha avuto nessun cambiamento e in un 10% si ha avuto addirittura un peggioramento.

ALTRE SEDI

L'endometriosi è una lesione che può interessare anche le strutture circostanti la pelvi. In particolare, gli ureteri e l'intestino.
Gli **ureteri** sono interessati in circa il 2% delle pazienti con endometriosi. L'uretere scorre sotto il peritoneo della fossetta ovarica. L'endometriosi può interessare i legamenti utero-sacrali, lateralmente ai quali decorrono gli ureteri che poi attraversano il parametrio, si dirigono in avanti e vanno nella vescica.
Si tratta di una condizione subdola perché, essendo una malattia che spesso ha un andamento lento, può succedere che gli ureteri vadano incontro a stenosi o si occludano senza che la donna se ne accorga. Solo tardivamente si accorgerà di avere gli ureteri compromessi, cioè quando avrà difficolta alla minzione ed eseguirà un ECO renale dove si rileverà la presenza di idronefrosi renale a monte oppure atrofia del rene per compromissione della sua funzionalità (rene grinzo). La donna riferisce in questi casi dolore al fianco, soprattutto al fianco sinistro (perché l'endometriosi predilige l'emisoma sx). Nelle donne giovani che presentano spesso coliche renali, non bisogna mai escludere che la causa possa essere una stenosi o substenosi dell'uretere data dall'endometriosi.
L'interessamento dell'uretere in corso di endometriosi è:

- nell'80% dei casi un'endometriosi **estrinseca:** cioè vi è una fibrosi attorno all'uretere che comprime l'uretere dall'esterno
- nel 20% dei casi un'endometriosi **intrinseca:** infiltrazione vera e propria dell'uretere.

Nel primo caso il trattamento sarà l'**ureterolisi** (si segue il decorso dell'uretere e si tolgono le cisti endometriosiche che lo avvolgono), nel secondo caso si esegue invece una **resezione del tratto di uretere interessato** con successiva anastomosi dei due monconi sani o con reimpianto nella vescica.
In queste sedi spesso l'endometriosi non viene riconosciuta neanche dopo aver eseguito una LPS a fini diagnostici. Anche l'endometriosi retroperitoneale posso non vederla con una LPS intra-addominale, poiché normalmente con la LPS non si raggiungono queste regioni se non vi è un alto sospetto di endometriosi profonda.

L'endometriosi è una condizione che nella maggioranza dei casi si sviluppa nel compartimento posteriore della pelvi (cavo del Douglas e spazio retto-vaginale), questo determina nel 5- 12% dei casi un interessamento dell'**intestino**, in particolare del tratto **sigma-retto**. Ciò può causare una stenosi, una substenosi o un'occlusione intestinale con i sintomi tipici dell'endometriosi profonda del compartimento posteriore:

- **rettorragia ciclica**: perdita di sangue dal retto con o senza feci in modo catameniale
- **dischezia**: dolore alla defecazione che si accentua durante il ciclo mestruale
- **alvo alternato**: stitico e diarroico

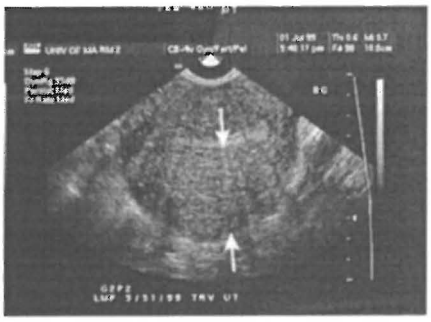
Quando le donne (spesso giovani) presentano stipsi, dischezia, dispareunia, l'unica opzione terapeutica è l'asportazione del tessuto endometriosico sull'intestino; bisogna eseguire una **resezione intestinale**.
Si tratta di un intervento che può avere ripercussioni importanti per la presenza di numerose strutture nervose nella pelvi: compromissione della funzione sessuale, vaginale, vescicale ed intestinale.
I rischi dell'intervento sono: impossibilità ad urinare spontaneamente per resezione dei nervi ipogastrici (pazienti costrette a cateterismo), lesione ai nervi motori che vanno agli arti inferiori (le pazienti zoppicano), mancata defecazione spontanea.
La corretta conoscenza dell'anatomia dell'innervazione pelvica consente al chirurgo di non incorrere in spiacevoli complicanze per la paziente.
Le strutture nervose a loro volta possono essere interessate dall'endometriosi, che può essere responsabile di diverse complicanze quali problemi alla deambulazione, alla minzione o alla defecazione.

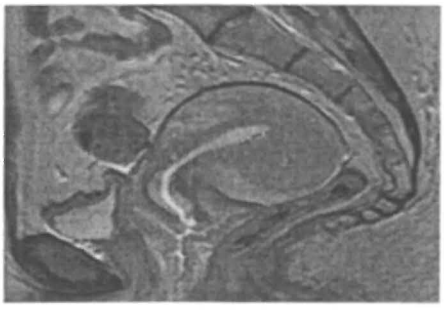
L'endometriosi è una malattia che è molto più frequente a sinistra, questo perché all'interno dell'addome c'è una **corrente di liquido contenente macrofagi** (flusso di liquido peritoneale), che va da destra verso sinistra e ha la funzione di ripulire il peritoneo da eventuali corpi estranei. Nelle donne durante il ciclo mestruale si ha il reflusso di sangue dalle tube alla cavità addominale. La corrente di liquido peritoneale serve per ripulire la cavità addominale dai residui mestruali ed eventuali corpi estranei. A sinistra c'è il sigma, che impedisce al liquido peritoneale di raggiungere l'ovaio, quindi l'ipotesi è che questo aumenti la probabilità che le cellule endometriali non vengano correttamente eliminate dal liquido addominale e di conseguenza si localizzino a livello delle strutture di sinistra. L'endometriosi è perciò più frequente a livello dell'ovaio di sinistra, dell'uretere di sinistra e del legamento utero-sacrale di sinistra.
L'endometriosi può colpire anche gli uomini, in particolare possiamo avere lesioni a livello della prostata.

ADENOMIOSI

L' adenomiosi è una condizione in cui si ha la presenza di isole di tessuto endometriosico nello spessore del miometrio.

L'eziologia non è conosciuta. La diagnosi è per definizione solo istologica, anche se ci sono alcuni segni ecografici e alla RM (esami diagnostici) molto suggestivi, ossia la discrepanza di spessore tra le pareti anteriore e posteriore dell'utero. Quando è presente la discrepanza di spessore, in assenza di una tumefazione che mi faccia pensare ad un fibroma, devo sempre sospettare l'adenomiosi.





Macroscopicamente le lesioni di adenomiosi appaiono compatte e molto solide. All'esame istologico si presentano come una spugna piena di tessuto rigido che ricorda i miomi. La differenza è che i miomi hanno una capsula e possono essere asportati, mentre l'adenomiosi non può essere asportata dalla parete dell'utero.
La sintomatologia è spesso molto sfumata e aspecifica. Le donne riferiscono **dismenorrea**, e nella maggior parte dei casi lamentano anche un **dolore sordo, gravativo**, o **un dolore cronico** (senso di peso nella pelvi, o sentono come se una mano schiacciasse e stringesse l'utero).
La terapia è una sola: **l'isterectomia**.
L'adenomiosi interessa prevalentemente donne sopra i 40 anni (in genere colpisce tra i 40-50 anni).
L'isterectomia oggi è una scelta in alcuni casi drammatica, poiché ci sono molte donne che vogliono avere figli a 40 anni. Ad oggi, si stanno cercando nuove terapie, per risolvere l'adenomiosi.
Tra le varie terapie alternative proposte ci sono:

- **Terapia ormonale**: a volte allevia il fastidio, ma non lo elimina
- **Escissione dell'adenomiosi** (possibile se è isolata)
- **Embolizzazione delle arterie uterine**
- **Ablazione endometriale:** per evitare le mestruazioni
- **Radiofrequenze**
- **Escissione di parte di parete in LPS**: asportazione del nodulo piccolo di adenomiosi

Tuttavia, sono tutti "trattamenti tampone" che non risolvono il problema, ma servono solo a guadagnare tempo fino a che non si eseguirà l'isterectomia.

DOLORE PELVICO

Il dolore pelvico è una patologia trasversale che riguarda la ginecologia, la gastroenterologia e l'urologia.
Le donne che più si lamentano dei dolori pelvici sono le adolescenti (tra 11 e i 20 anni). Il dolore addominale o pelvico è il motivo del 3-5% delle visite ginecologiche. Il 75% delle adolescenti afferma di aver avuto un dolore addominale nell'anno precedente.
Ci sono molti aspetti che caratterizzano il dolore dell'adolescente (aspetti sociali, ambientali e psicologici) e ci sono patologie tipiche di questa età, come ad esempio le anomalie ostruttive dell'apparato genitale. Spesso queste ragazze non esplicano i loro problemi per la vergogna della visita ginecologica. Si presenta inoltre il problema della presenza del genitore, spesso una presenza invasiva.

Il dolore pelvico può essere:

- acuto o cronico
- ginecologico o non ginecologico

<u>Dolore acuto:</u> ha quasi sempre una causa che è nota (ad esempio: appendicite, rottura di una cisti ovarica, torsione di una cisti ovarica, perforazione intestinale, corpo luteo emorragico).
La durata del dolore acuto è breve. La prognosi è sempre prevedibile, perché se conosco la causa so come trattarla, e quindi conosco anche la prognosi. Infrequentemente ci sono condizioni associate. Non ha nessun effetto sociale poiché in poco tempo curo la causa. Il dolore ha un valore biologico alto, perché è un meccanismo di allarme, di sopravvivenza, e se non intervengo il paziente muore.
C'è un coinvolgimento del SNA, che determina un dolore addominale molto intenso. L'approccio terapeutico è la cura della causa.

<u>Dolore cronico</u>: la causa spesso non è nota. Si tratta di un dolore continuo alla pelvi, ma può essere anche migrante. Per definire un dolore cronico deve essere presente da almeno 6 mesi. La prognosi non è

prevedibile perché se non conosco la causa non so quale sia la prognosi. Spesso associato a situazioni come ansia e depressione. Dal punto di vista biologico il significato è nullo, perché queste persone non muoiono e non sono in situazione di pericolo. Dal punto di vista sociale invece è rilevante, poiché le persone si isolano. Di solito non c'è coinvolgimento del SNA, ovvero l'addome è palpabile. L'approccio terapeutico consiste nel curare il dolore e non la patologia.

	ACUTO	CRONICO
Causa	Nota	Spesso non nota
Durata	Breve, caratteristica	Persistente, >6 mesi
Prognosi	Prevedibile	Non prevedibile
Condizioni associate	Infrequenti	Ansia, depressione
Valore biologico	Alto (allarme)	Nullo
Effetti sociali	Pochi	Profondi
Coinvolgimento del SN autonomo	Presente	Di solito assente
Approccio Tx	Cura della causa	Spesso controllo del dolore, non cura

Il dolore pelvico cronico ha una natura multifattoriale e determina effetti su una serie di sistemi che compromettono la qualità della vita delle donne. E' difficile identificarne una causa e perciò la cura non è facile. E' una sfida difficile per il ginecologo.

CAUSE DOLORE ACUTO:

- **Anomalie mulleriane**: Sono una frequente causa di dolore pelvico cronico nelle adolescenti; si presenta nelle giovani che non hanno mai avuto il menarca. Si tratta di ostruzioni al deflusso del sangue mestruale, che possono manifestarsi in vari modi. La più frequente è la presenza di un setto trasverso della vagina. Altre possono essere la presenza dell'ematocolpo (imene perforato) o l'agenesia di un tratto della vagina. Ci sono poi altre patologie dell'anatomia uterina, come l'utero bicorne bicolle con emivagina chiusa e l'altro corno comunicante con la vagina e con l'esterno. La donna mestrua da un corno uterino, mentre dall'altro il sangue non passa.

I disturbi delle anomalie ostruttive sono spesso accentuati durante la fase delle mestruazioni. Spesso sono dolori così intensi da causare nausea, vomito, irritazione del peritoneo (per reflusso di sangue attraverso la tuba) e alterazioni dell'alvo. Possibili complicanze: infezioni, fistole, endometriosi per reflusso di sangue in cavità addominale

- **Torsione delle ovaie:** Frequente nelle donne giovani. E' causa di dolore pelvico acuto e improvviso. Frequenza maggiore a destra, perché a sinistra c'è il sigma. In caso di torsione, l'ovaio non deve essere rimosso, infatti anche un ovaio che appare necrotico, nella maggior parte dei casi riprende la sua attività in seguito ad intervento di "raddrizzamento".

- **PID (Pelvic Inflammatory Disease):** È un processo flogistico, acuto o cronico, che interessa gli organi riproduttivi femminili e le strutture adiacenti. Le sedi più comunemente colpite sono le tube di Falloppio, l'utero, le ovaie ed il peritoneo pelvico.

La malattia infiammatoria pelvica è perlopiù causata da agenti infettivi sessualmente trasmessi (Chlamydia Trachomatis, Neisseria Gonorrhoeae). Sono più frequenti nelle giovani. Si può avere anche la sindrome di Fitz-Hugh-Curtis, una sindrome aderenziale addominale associata a Clamidia o Gonorrea, con tipico dolore pelvico che si irradia a dx.
I sintomi della PID sono dismenorrea, disuria, dispareunia, aumento secrezioni vaginali e dolore pelvico cronico.

È importante conoscere a fondo la molteplicità delle cause che possono portare ad un dolore pelvico, perché spesso questo è di origine extra ginecologica:

- dolore di origine urologica
- dolore di origine gastroenterica: un esempio può essere il colon irritabile (patologia funzionale spesso correlata a stati emotivi, dieta e poca idratazione)
- dolore di origine psico-sociale
- dolore di origine muscolo-scheletrico: nel 66% è causa di dolore pelvico cronico. Frequente nelle giovani donne. È di origine miofasciale (psoas, piriforme, piccolo e medio gluteo) o microtraumatica. Questo tipo di dolore varia con il ciclo ovarico per l'influenza degli ormoni sul dolore. Altri protagonisti del dolore pelvico di origine muscolo-scheletrico possono originare da:
    - posizione viziate assunte dagli adolescenti
    - muscolo otturatore interno: irradia alla faccia interna e posteriore della coscia, peggiora con il movimento.
    - rami terminali del nervo pudendo: dolore pelvico generalizzato, dischezia (dolore alla defecazione), dolore all'inizio della minzione, dolore da seduto.
    - piriforme con sindrome omonima: dolore alla vulva e alle natiche. Il nervo ischiatico è intrappolato tra il muscolo piriforme e i legamenti che chiudono il grande forame ischiatico. Peggiora accovacciandosi.

DIAGNOSI

Sono necessari: **anamnesi, esame obiettivo** ed **ecografia transvaginale**.

L'**anamnesi** deve essere molto accurata e bisogna valutare:

- **Le caratteristiche del dolore**: se ha un andamento catameniale (che si ripete ad ogni mestruazione), se cambia con la postura o con il movimento
- **Bisogna verificare gli organi interessati con la presenza di problemi associati**: valutare la funzionalità dell'intestino, della vescica e se ci sono problemi psicologici
- **Valutare sintomi da bandiera rossa - red flags.** I red flags sono sintomi che devono allarmarci e sono:
    - i sanguinamenti vaginali irregolari al di fuori delle mestruazioni dopo i 40 anni
    - perdite post-coitale (dovuto a disepitelizzazione o può essere il primo segno di un tumore maligno del collo dell'utero)
    - sanguinamenti dal retto (può essere segno di endometriosi)
    - un dolore che compare de novo dopo la menopausa
    - la presenza di una massa pelvica
    - sintomi legati alla funzione intestinale oltre i 50 anni
    - perdita di peso eccessiva
    - idea di suicidio (se una donna dice che ha dolori pelvici tali che non ce la fa più e vuole farla finita, non va sottovalutato. Il dolore pelvico può portare alla esasperazione).

Bisogna eseguire un'anamnesi ed EO per ogni organo possibile, per poter avere una **fenotipizzazione del dolore**, cioè si deve inquadrare il dolore nei limiti del possibile in uno di questi 6 sottogruppi.

FENOTIPIZZAZIONE DEL DOLORE

1. **ORGANO SPECIFICO**: disturbo ginecologico, sessuale, intestinale, anale, rettale
2. **PSICOLOGICO**: anamnesi eventi negativi, depressione, lutti, capacità di coping
3. **UROLOGICO**: diario minzione, cistoscopia, eco, uroflussimetria

4. **NEUROLOGICO**: disestesie, perdita di sensibilità, valutare riflessi, funzione muscolare
5. **INFEZIONE**: richiedere urinocoltura, tamponi vaginali/cervicali
6. **MUSCOLARE**: palpare muscoli del pavimento pelvico, addominali e glutei

Per individuare il corretto sottogruppo bisogna fare domande specifiche per capire se il dolore ha origine da un organo specifico (domande sulla regolarità intestinale, presenza del dolore nei rapporti, ecc). Poi bisogna valutare dal punto di vista psicologico la donna, poiché alcuni aspetti negativi della vita della paziente (ansia, depressione, lutti) possono determinare la comparsa del dolore. Si continua valutando la funzione urologica con il diario minzionale (in cui la donna segna quando e quanto urina), e si rilevano le caratteristiche della minzione di queste pazienti (urinano di giorno o di notte? Hanno incontinenza urinaria?), si fa poi una ecografia, una cistoscopia ed eventualmente l'uroflussimetria (permette di vedere se c'è un'incontinenza urinaria da sforzo o da urgenza). Valutare sempre da un punto di vista neurologico se ci sono problemi alla sensibilità (addome e gambe), ai riflessi, alla forza.
Per escludere la presenza di infezione richiedo l'urinocoltura, tamponi cervico-vaginali ed eventualmente la coprocoltura. Infine, bisogna palpare i muscoli del pavimento pelvico e i muscoli glutei, per valutare se vi sono dolori muscolari.

I riscontri tipici del dolore cronico sono:

- **Allodinia**: dolore dovuto ad uno stimolo che normalmente non provoca dolore
- **Iperalgesia:** aumentata risposta ad uno stimolo che è normalmente doloroso
- **Iperpatia:** risposta dolorosa, esplosiva, ritardata, evocata da aree cutanee ipo- o anestesiche con stimolazioni intense e ripetute
- **Dolore parossistico:** dolore trafittivo tipo scossa elettrica o pugnalata, provocato da stimoli meccanici innocui
- **Deficit sensitivo**
- **Parestesie**
- **Disestesie**
- **Dolore riferito ed irradiazione anomala del dolore**

Se non c'è una patologia specifica mi troverò davanti ad una condizione definita **sindrome del dolore pelvico**. Vuol dire che in una fascia di donne avrò un dolore pelvico che non è un sintomo di una specifica patologia, ma è lui stesso la patologia.

DOLORE PELVICO CRONICO

Il dolore pelvico cronico è la causa di 1 visita ginecologica su 7. È l'indicazione di circa il 40-50% delle LPS diagnostiche. Nel 35% delle LPS non si trova una causa, nel 24% si dice che la causa sono le aderenze (ma non è vero perché le aderenze non danno nessun dolore, a meno che siano in forma severa. Molte volte viene detto per dare una spiegazione che non trovo, è la sconfitta della diagnostica), e nel 33% dei casi la causa è l'endometriosi.
Solo nel 20% dei casi le cause sono ginecologiche, ciò è importante da considerare, perché nella maggior parte dei casi in cui una donna riferisce un dolore pelvico viene mandata dal ginecologo, quando nel 80% dei casi la causa è extraginecologica
Il 25-40% delle donne sottoposte ad isterectomia per Cronich Pelvic Pain, poiché si pensava che l'utero fosse la causa, hanno comunque dolore. Ciò ci permette di capire come la sua diagnosi e la sua terapia siano estremamente complessi.
Le cause ginecologiche più comuni del dolore pelvico cronico sono:

- **Endometriosi**
- **PID**

- **Nevralgia del pudendo**
- **Dolore cronico postpartum**
- **Intrappolamento di nervi**

L'endometriosi e la PID sono già state trattate in precedenza, ora vediamo le altre cause tipiche di dolore pelvico cronico.

NEVRALGIA DEL PUDENDO

La nevralgia del pudendo è una patologia che determina dolore pelvico cronico. E' molto frequente nella popolazione generale.

EZIOLOGIA

Le cause eziologiche sono:

- **Varianti anatomiche** (sdr del piriforme, legamento sacrospinoso/sacrotuberoso, tuberosità ischiatica, canale di Alcock): sono responsabili della compressione estrinseca del nervo determinando la comparsa della nevralgia
- **Chirurgia pelvica** (in particolare modo in caso di interventi del prolasso genitale come la sacrocolpopessia)
- **Trauma**: fratture del sacro, della branca ischio-pubica, della regione glutea
- **Postmenopausa**
- **Parto:** dovuto a stiramento del nervo pudendo
- **Sport:** soprattutto il ciclismo
- **Frequente posizione accovacciata** (per lavoro o altri motivi)

QUADRO CLINICO

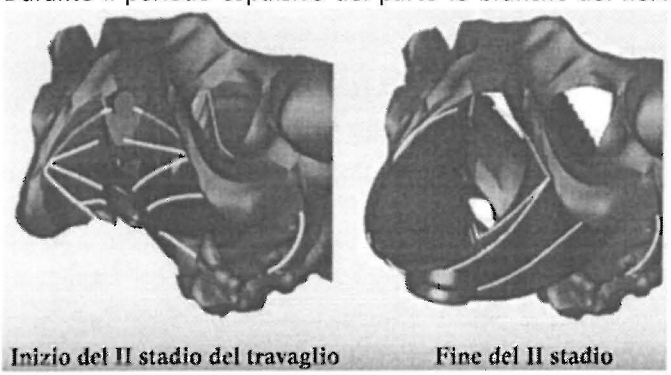
Le donne non riescono a stare sedute e a causa del dolore preferiscono stare in piedi.
Avvertono durante la giornata una sensazione di bruciore, di scossa elettrica o punture di spilli o anche un dolore trafittivo a livello della vagina.
Hanno una riduzione della sensibilità della vagina e del clitoride, a volte anche delle natiche o del peritoneo.
Normalmente vi è dispareunia superficiale, e si può avere anche tenesmo rettale o sintomi urinari
Uno dei sintomi più tipici è il dolore che si manifesta quando si siedono sul wc.

DOLORE PELVICO POST-PARTUM

Le donne in seguito al parto possono avere per mesi dolori pelvici cronici. I motivi possono essere diversi, i più importanti sono il dolore pelvico per nevralgia del pudendo e il dolore del bacino osseo.

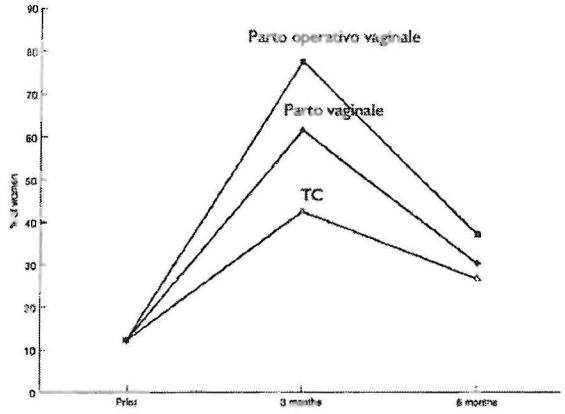
- **NEVRALGIA DEL PUDENDO SECONDARIO AL PARTO**

Durante il periodo espulsivo del parto le branche del nervo pudendo che innervano il muscolo elevatore dell'ano e lo sfintere anale si allungano fino al 35% della loro lunghezza originaria. E' sufficiente che un nervo si allunghi per più del 15% della sua lunghezza originaria, per avere un suo danno permanente.


Inizio del II stadio del travaglio Fine del II stadio

La fisiopatologia del dolore post-partum da nevralgia del pudendo è caratterizzata da una **denervazione** seguita da una **reinnervazione**. Infatti, durante il parto si manifesta la denervazione ostetrica del pavimento pelvico,

il quale poi sarà reinnervato secondo un'organizzazione del tutto caotica, e ciò sarà responsabile della comparsa della tipica sintomatologia dolorosa della nevralgia del pudendo.
Dopo 6 mesi dal parto molte donne riferiscono un dolore pelvico cronico: circa il 15% delle donne che hanno avuto un parto vaginale assistito con ventosa (solo il 2% in caso di parto vaginale spontaneo), mentre fino al 20% delle donne che hanno avuto un taglio cesareo (Il taglio cesareo non protegge il pavimento pelvico come si potrebbe pensare).
Mentre, ad 1 anno dal parto riferiscono dolore pelvico cronico fino al 18% di donne sottoposte a taglio cesareo e circa il 10% di donne che hanno avuto un parto vaginale spontaneo.



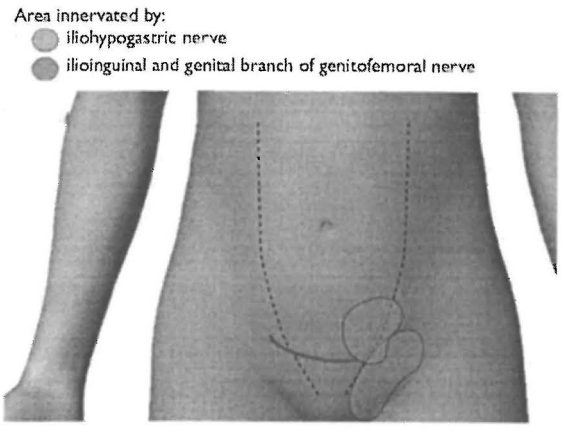
Anche la dispareunia è presente in seguito al parto. Dal grafico si osserva come nel periodo post-partum si ha un aumento constante della percentuale di donne che presenta dispareunia. Si ha un aumento lineare e a 3 mesi vi è il picco massimo. Dopo il terzo mese vi è un decremento sempre lineare delle donne che soffrono di dispareunia post-partum. In caso di parto vaginale, molto più donne avranno dispareunia, mentre con il taglio cesareo meno donne ne soffriranno.

- **DOLORE DEL BACINO OSSEO**

Il dolore del bacino osseo è un dolore posteriore localizzato vicino alle articolazioni sacro-iliache ed esteso verso i glutei o a livello della sinfisi pubica. E' un dolore continuo, non è assolutamente catameniale. Il dolore è irradiato all'inguine o al perineo o alla parte posteriore della coscia.
Il dolore determina anche una scorretta deambulazione della donna, la quale cammina con un passo lento e tende a ruotare la pelvi e gli arti.
In caso di dolore del bacino osseo, i dolori possono persistere fino a 2 anni dopo il parto.
Esistono fattori di rischio che contribuiscono alla patologia quali: lavoro faticoso e traumi al bacino.
E' importante ricordare che il dolore del bacino osseo NON è correlato alla biometria fetale, cioè la comparsa del dolore del bacino osseo non dipende assolutamente dalle dimensioni del feto al momento del parto.
L'eziologia del dolore del bacino osseo è multifattoriale, e non può essere banalizzata affermando che il bambino fosse grande e quindi sia normale che la donna abbia dolore per mesi in seguito al parto.
Infine, ricordiamo che NON c'è correlazione diretta tra quello che si vede con RX (esempio una diastasi sinfisi pubica) e la gravità della sintomatologia.

INTRAPPOLAMENTO DEI NERVI

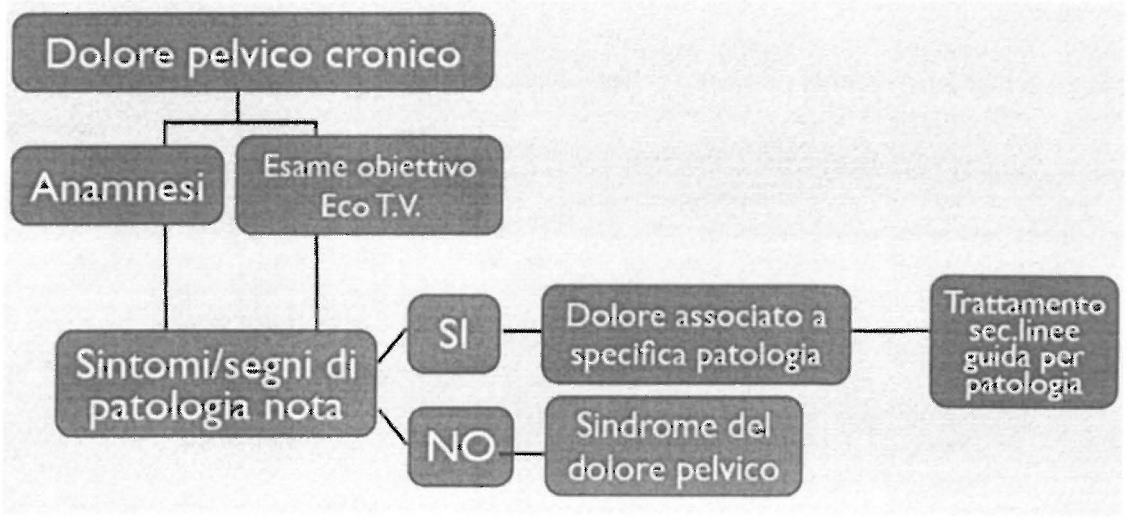
Dolore cronico che insorge dopo un intervento chirurgico. Può manifestarsi subito dopo l'intervento e persistere per settimane, o può presentarsi in seguito ad un periodo di benessere anche di anni.
La patologia si presenta in circa il 4% delle donne che si sottopongono a laparotomia secondo Pfannestiel (taglio trasversale sovrapubico effettuato ad esempio durante il taglio cesareo).
Si può avere una neuropatia soprattutto se l'incisione è allargata molto lateralmente.
La patologia è dovuta all'intrappolamento del nervo **ileo-ipogastrico** e/o **ileo-inguinale** nella sutura



chirurgica. Ciò determina la comparsa di un dolore continuo, cronico ma superficiale nelle regioni vicine alla lesione.
La patologia entra in DD con il dolore causato dai noduli endometriosici localizzati nella cicatrice cutanea, ma la DD è abbastanza semplice, perché in caso di endometriosi il dolore è catameniale e non continuo.

SINDROME DEL DOLORE PELVICO

Se non trovo una causa di dolore cronico associato a patologia specifica allora sposto la mia attenzione sul SNC, e diagnostico la **sindrome del dolore pelvico**, cioè il dolore diventa la vera e propria patologia, e su di esso dovrò impostare la mia terapia. La diagnosi della sindrome del dolore pelvico è una diagnosi di esclusione.
Esistono diversi tipi di sindromi del dolore, come: vulvodinia, sindrome del dolore vestibolare, dolore clitorideo cronico, dolore pelvico cronico con esacerbazioni cicliche, dismenorrea di causa ignota.



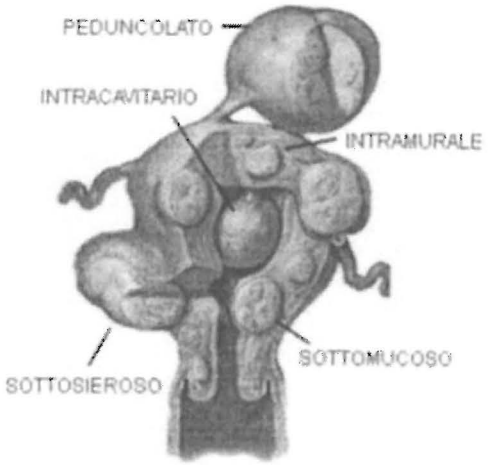
A Varese, Ghezzi ha istituto un centro della cura del dolore pelvico cronico, poiché è una patologia molto frequente ed invalidante, per questo è necessario un team preparato che gestisca il dolore della donna. Il team coinvolge: psicologi, fisioterapisti e la medicina del dolore.

FIBROMI UTERINI

I **fibromi uterini**, noti anche come **miomi** o **leiomiomi**, sono tumori benigni costituiti da tessuto muscolare liscio. I fibromi possono alterare la morfologia dell'utero.
In rari casi si riscontra una condizione nota come **fibromatosi uterina**, in cui l'utero appare aumentato diffusamente di dimensioni per la presenza di innumerevoli noduli confluenti.
Il primo ginecologo che descrisse i fibromi pensava fossero neoformazioni connettivali, da cui il nome fibroma, in realtà originano dal muscolo liscio e quindi il termine più corretto sarebbe mioma o leiomioma, tuttavia nel linguaggio popolare, ma anche nei referti, si parla comunque di fibroma. Sono neoformazioni benigne che non si trasformano **MAI** in leiomiosarcomi (sono un gruppo di neoplasie altamente maligne che si sviluppano dal corpo uterino).

I fibromi si definiscono in base a:

- **Numero:**
  - **Singoli**
  - **Multipli** (anche diverse decine, fino a centinaia)
  - **Fibromatosi uterina** (trasformazione uterina in una massa fibromatosa)
- **Sede**: influenza il trattamento, le capacità di concepimento e la prognosi gravidica, ovvero la possibilità di avere complicanze gravidiche.
  - ***Intracavitari***: dentro alla cavità uterina, rivestita dalla mucosa endometriale. Si chiama così solo se è completamente all'interno dell'utero e annesso alla parete tramite un peduncolo.
  - ***Sottomucosi***: originano dalla parete e sporgono in cavità con una salienza dell'endometrio. Sono subito al di sotto della mucosa.
  - ***Intramurali***: completamente nello spessore del muscolo uterino.
  - ***Sottosierosi***: all'esterno della parete dell'utero.
  - ***Peduncolati***: si sviluppano completamente all'esterno dell'utero, a cui sono connessi tramite un peduncolo vascolare.
  - Esistono ***fibromi extrauterini*** nello spessore dei legamenti e nel contesto delle ovaie (fibromi ovarici).
- **Dimensioni**: da pochi mm a masse addominopelviche misurate in kg.



Esiste anche la classificazione FIGO (Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia) che classifica i fibromi a partire da G0 fino a G7, ed è una classificazione molto usata per descrivere i reperti ecografici.

Bisogna inoltre sempre precisare se sono sul fondo o sul collo e se sono anteriori o posteriori. La posizione è molto importante per la gravidanza: un mioma dell'istmo, cioè tra collo e corpo, di dimensioni molto grandi, può impedire il passaggio del feto. Si chiamano miomi previ (pre-via, davanti alla via che il feto deve intraprendere per passare nel canale del parto)

EPIDEMIOLOGIA
I miomi sono i tumori pelvici più comuni nella donna, colpiscono il 15-20% delle donne in età fertile. L'incidenza è del 20-40% >35aa, tuttavia può colpire anche donne giovani. Colpisce maggiormente le donne afroamericane.

Il volume dei fibromi dipende da un **clima ormonale favorente**, cioè se vi è un ambiente estrogenico prevalente si ingrandiscono, al contrario, in un ambiente ipoestrogeno regrediscono.

Fattori di rischio:

- ↑ estrogeni
- ↓ progesterone
- ↑ FSH, LH e androgeni

Di conseguenza i miomi si formano maggiormente durante l'età fertile, in gravidanza, o in donne che fanno uso di tp ormonale sostitutiva dopo la menopausa. Un clima progestinico invece ne riduce le dimensioni. Se trovo una neoformazione uterina in una donna che si trova in post-menopausa e non sta prendendo estrogeni, è più probabilmente che la neoformazione sia un leiomiosarcoma, quindi maligna e non un semplice fibroma. I leiomiosarcomi hanno un'alta incidenza dai 50 anni in su.

EZIOLOGIA

I miomi originano da singole cellule presenti nell'utero già al momento della nascita, che ad un certo punto della vita iniziano a proliferare e ad aumentare di dimensioni. La famiglia è la stessa dei fibroadenomi mammari, che spesso precedono i fibromi. I fibromi sono tumori benigni monoclonali che originano da una cellula che però è presente dalla nascita, pertanto è una malattia geneticamente determinata, NON influenzata dal comportamento della donna (alimentazione, gravidanze, fumo, etc). Esiste una familiarità. Il fibroma dipende dalla genetica e da un clima estrogenico favorente. Si è visto anche che i fibromi che crescono molto velocemente, hanno alterazioni a livello del cariotipo.

QUADRO CLINICO

Il 20% delle donne è asintomatica e il riscontro è occasionale durante una visita di controllo.
I sintomi più frequenti che devono far sospettare la presenza di un fibroma sono:

- **Dolore** cronico o che insorge durante rapporti sessuali (dispareunia), durante le mestruazioni (dismenorrea), dovuto a contrazioni dell'utero (l'utero si contrae per espellere il fibroma che percepisce come un corpo estraneo, si può avere anche l'espulsione del fibroma in vagina - fibroma in espulsione), o dolore con senso gravitativo.
- **Menorragia** (eccessiva perdita di sangue durante le mestruazioni)
- **Metrorragia** (perdita di sangue al di fuori dal ciclo mestruale)
- **Ipermenorrea** (aumento della durata delle mestruazioni)

  } **Anemizzazione**

  L'ipermenorrea è dovuta al fatto che il fibroma non fa contrarre l'utero alla fine delle mestruazioni. Questo è causato soprattutto da fibromi intracavitari o sottomucosi.
  Le donne con ipermenorrea da fibromi possono perdere quantità di sangue tali da avere **sintomi cardiovascolari**: angina, dolori precordali e infarto.
  Sono pz che sviluppano uno stato di anemia cronica. L'Hb può scendere a valori molto bassi (anche fino a 4.5 g/dl).
- **Disturbi da compressione degli organi limitrofi**: disturbi urinari con aumento della frequenza minzionale, sintomi gastrointestinali, dolore lombare e lombo-sacrale per compressione delle radici del nervo ischiatico.
- **Infertilità**: i fibromi possono chiudere gli osti tubarici o deformare la cavità. Avviene solo nei fibromi intracavitari o sottomucosi. L'infertilità molte volte non è imputabile ai fibromi, ma ad una condizione di base di iperestrogenismo (causa comune).

FIBROMI E GRAVIDANZA

I fibromi in gravidanza possono aumentare di dimensioni causando:

- **Presentazione anomala del feto** (feto podalico, ecc.) **o placentazioni anomale** (placenta accreta, cioè la placenta non aderisce solo a livello della decidua, ma invade anche il miometrio)

- **Distocie meccaniche o dinamiche** (problemi durante il parto):
    - **Meccaniche**: possono essere miomi previ (davanti al canale del parto, quindi il feto fa fatica a progredire nel canale del parto)
    - **Dinamiche**: l'utero si contrae in modo anomalo, e non è in grado di determinare la forza necessaria per il parto
- **Emorragia post partum**: perdita massiva di sangue in seguito al parto, poiché i fibromi impediscono la formazione del globo di sicurezza (cioè la contrazione uterina che avviene dopo il secondamento per chiudere i vasi uterini; dopo il distacco della placenta, i vasi uterini rimangono beanti, affinché si chiudano è necessario che vi sia una contrazione uterina efficace)
- **Necessità di fare taglio cesareo:** obbligatorio in caso di presentazione anomale del feto, o nel caso in cui vi sia mioma previo

Non sempre in gravidanza si riescono ad asportare i fibromi poiché le pareti dell'utero si assottigliano (da circa metà gravidanza in poi) e quindi un eventuale tentativo di asportazione rischia di perforare l'utero e il sacco amniotico con rischio di perdere il feto.
La miomectomia viene programmata prima o dopo la gravidanza oppure durante il taglio cesareo, anche se la miomectomia durante il taglio cesareo spesso non indicata per la necessità di una equipe di sala preparata e con molta esperienza.

COMPLICANZE ACUTE DEI FIBROMI

- **Torsione del peduncolo**: causa necrosi del fibroma, che può anche staccarsi dall'utero. La necrosi causa dolore molto intenso e infezioni fino a peritonite per necrosi e rottura del fibroma in cavità addominale.
- **Alterazioni della perfusione del peduncolo**: si può avere necrosi all'interno del fibroma perché la vascolarizzazione del fibroma è periferica con arterie che si dirigono verso l'interno a raggiera. In caso di crescita rapida dell'utero (come in gravidanza) o dello stesso fibroma la parte centrale del mioma rimane meno vascolarizzata e si possono avere episodi ischemico-emorragici con necrosi colliquativa. Si può avere dolore ed infezione. E' una urgenza chirurgica.

DIAGNOSI

Per la diagnosi molte volte è sufficiente l'**ecografia**. La DD con i leiomiosarcomi è molto difficile se non impossibile, può essere fatta se la lesione aumenta improvvisamente di volume, per questo è fondamentale monitorizzare ecograficamente ogni lesione. Normalmente si trattano tutti come potenzialmente benigni se ci troviamo prima della menopausa, mentre come potenzialmente maligni dopo la menopausa. Di solito il leiomiosarcoma lo si diagnostica quando ormai è molto grande. La diagnosi certa è possibile solo con l'esame **istologico** che può essere effettuato dopo aver asportato la neoformazione, o nel caso dei miomi intracavitari o sottomucosi si può eseguire una biopsia incisionale per via isteroscopica. I leiomiosarcomi hanno una vascolarizzazione molto diversa (irregolare), pertanto l'ecocolordoppler consente la DD, tuttavia solo con l'esame istologico la diagnosi può essere certa.

TRATTAMENTO

MONITORAGGIO: se i fibromi sono ASINTOMATICI e sono <5cm (misura ecografica) non devono essere trattati, a meno che non ci siano fibromi intracavitari o sottomucosi in donne che cercano una gravidanza, poiché essi potrebbero impedire il corretto impianto dell'embrione.

Se una donna NON ha sintomi e NON vuole una gravidanza → non si tratta il fibroma

Se la donna ha fibromi intracavitari o sottomucosi e vuole una gravidanza → si tratta il fibroma

Di solito un fibroma regredisce in menopausa, quando manca lo stimolo estrogenico; in alcuni casi si può aspettare fino a questo periodo.

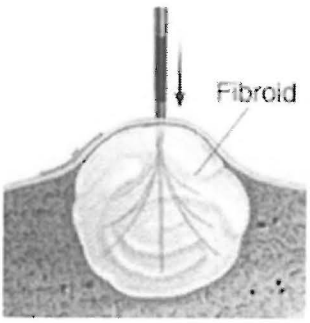
TRATTAMENTI CONSERVATIVI: se i fibromi sono SINTOMATICI li devo trattare. Per decidere se trattarli o meno, oltre ai sintomi, devo considerare: l'età della pz, il desiderio di prole e l'urgenza clinica.

- **MEDICO**:

- **Pillola estro-progestinica** o **IUD progestinica**: questi trattamenti non riducono il volume del fibroma, ma alla lunga causano un'atrofia della mucosa endometriale e ciò riduce il sanguinamento.
- **Analoghi GnRH:** agiscono a livello centrale, creando una condizione simile a quella post-menopausale. Essi bloccano la secrezione di FSH e LH, quindi bloccano anche la produzione di estrogeni. Con questo trattamento i miomi si ridurranno, ma la donna avrà i sintomi della post-menopausa (vampate, dolori articolari, insonnia, secchezza vaginale, aumentato rischio di osteoporosi per carenza eccessiva di estrogeni). Per questo deve essere usata per un periodo limitato di tempo (6 mesi massimo). Di solito è indicata nelle donne molto anemiche per ridurre la perdita di sangue legata alla patologia e prepararle all'intervento di rimozione dei fibromi senza dover fare trasfusioni. Gli analoghi GnRH possono essere usati anche nella donna in perimenopausa (51-52aa), e si somministreranno fino al raggiungimento della menopausa spontanea.
- **Ulipristal** (SPRM, selective progesterone receptor modulator) E' un modulatore selettivo per i recettori del progesterone. Si lega ai recettori del progesterone e causa l'apoptosi delle cellule del mioma. Era considerato un farmaco miracoloso, ma dal 2019 è stato tolto definitivamente dal commercio poiché aumenta il rischio di epatocarcinoma.

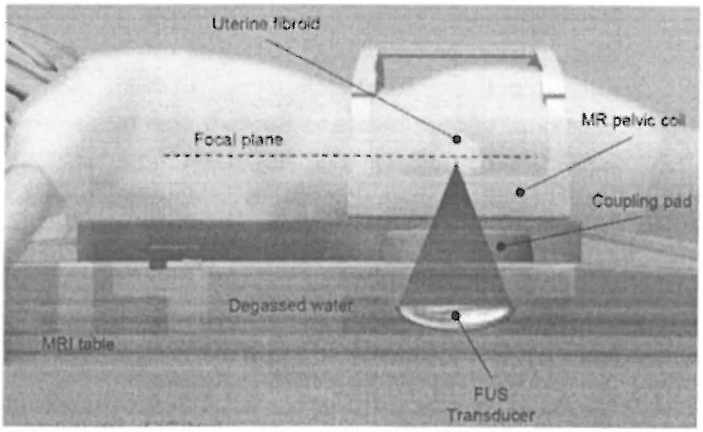
- **EMBOLIZZAZIONE**: procedura di radiologia interventistica con cui si chiudono le arterie che vascolarizzano i fibromi stessi. Una volta devascolarizzato, il fibroma si rimpicciolisce. Di solito si inserisce un catetere endovascolare nell'arteria femorale, lo si spinge fino all'arteria iliaca esterna poi nell'iliaca comune, dove si deve incannulare l'arteria ipogastrica poi l'uterina fino alle arterie più piccole che vascolarizzano i fibromi stessi. Infine, si iniettano microparticelle per devascolarizzare il fibroma. Non c'è il rischio che il fibroma vada incontro a necrosi, perché non si devascolarizza completamente ma si riduce l'afflusso.
  Il vantaggio è che è una tecnica rapida, che può essere eseguita ambulatorialmente. La procedura non è scevra da complicanze. I rischi sono: menopausa precoce iatrogena per errata chiusura delle arterie ovariche (→ necrosi delle ovaie), chiusura di arterie uterine (→ necrosi uterina), chiusura dei vasi che vascolarizzano la vescica (→ necrosi della vescica), rischi infettivi.
  La tecnica può essere applicata solo nel caso in cui ci siano al massimo 2 o 3 fibromi di dimensioni non superiori ai 10 cm, meglio se sono isolati l'uno dall'altro. E' una tecnica che non deve essere usata nelle donne alla ricerca di una gravidanza, poiché ad oggi non si sa se questa tecnica può abbassare le capacità riproduttive.

- **MIOLISI**: si crea una necrosi coagulativa controllata all'interno del fibroma con un ago introdotto per via percutanea sotto guida laparoscopica. L'ago al suo interno contiene delle punte che una volta inserite all'interno della neoformazione fibromatosa diffondono delle radiofrequenze, causando necrosi colliquativa; così le dimensioni del fibroma si riducono. Il fibroma continua a diminuire di dimensioni fino a un anno dopo la procedura, e si ha un netto miglioramento della sintomatologia. Per l'utilizzo di questa metodica il fibroma deve essere: singolo, raggiungibile dall'ago e dimensioni < 5 cm. Per posizionare l'ago con certezza bisogna effettuare una laparoscopia. Per cercare di rendere il trattamento meno invasivo si sono sperimentate nuove tecniche senza laparoscopia concomitante, ad esempio trattamenti TC o RMN guidati. Il grosso problema è che ad oggi la laparoscopia è fondamentale,



perché senza di essa non si vede esattamente dove si posiziona l'ago, e quando esso viene aperto le varie punte possono uscire dall'utero e danneggiare organi adiacenti quali l'intestino.
Questa tecnica può essere usata solo su fibromi singoli.

- **ABLAZIONE CON ULTRASUONI FOCALIZZATI DALLA RISONANZA MAGNETICA:** E' un apparecchio di RMN in cui la donna viene posizionata a pancia in giù sopra un trasduttore di US (ultrasuoni) a contatto con un gel. Gli US vengono focalizzati sul fibroma, determinando la sua necrosi. La metodica ha varie problematiche sia dal pdv economico sia dal pdv clinico:
  - l'intervento dura 3-4 ore per un mioma di 4 -5 cm
  - la donna deve essere sedata e serve dunque un anestesista
  - ci sono dei limiti legati alla posizione dei miomi, che devono essere: fibromi intramurali con dimensioni < 6-7 cm e lontani dal sacro.
    Se sono troppo vicini al sacro quest'ultimo può riflettere gli US danneggiando le strutture circostanti.
    Solo 1 caso su 15 può essere trattato con questo modo.
  - Ci sono stati casi di perforazione intestinale, necrosi intestinali e anche di morte della pz in seguito a questa procedura.



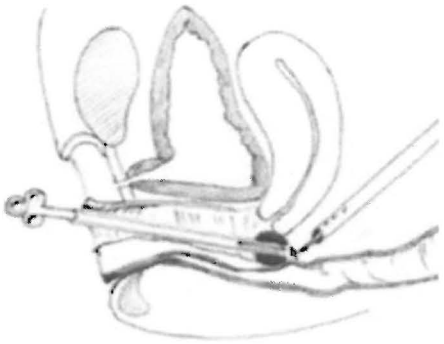
TRATTAMENTI DEMOLITIVI: utilizzati solo se la terapia conservativa non è possibile

- **MIOMECTOMIA**: può essere eseguita per via laparoscopica, isteroscopica o laparatomica.
  Per **via isteroscopica** si asporta il mioma utilizzando il resettoscopio, ossia delle anse elettrificate monopolari che tagliano "a fettine" di 3-4 cm il mioma; le varie "fettine" vengono poi asportate tramite la vagina.
  Indicazioni: fibromi sottomucosi ed intracavitari di calibro non superiore ai 4 cm.
  I fibromi sottomucosi aumentano le probabilità di aborto, quindi devono essere rimossi in tutte le donne che sono alla ricerca di una gravidanza.
  Tecnica ambulatoriale e veloce, ma vi sono rischi legati alla procedura: perforazione dell'utero, perforazione della vena cava inferiore (è fatale)
  In base a quanto il mioma sporge nella cavità uterina viene classificato in gradi:
    - G0: sono completamente in cavità uterina
    - G1: sporgono per più del 50% in cavità uterina
    - G2: sporgono meno del 50% in cavità uterina

  G0 e G1 sono i più facili da togliere e sono quelli che causano più frequentemente aborto.
  Durante questa tecnica può rendersi necessario l'introduzione di liquidi in cavità, ma non si deve mai usare la soluzione fisiologica, ma solo soluzioni con mannitolo o sorbitolo, altrimenti il rischio è che la donna assorba una quantità enorme di liquidi (con un meccanismo di intravasazione) e possa andare incontro a edema cerebrale.

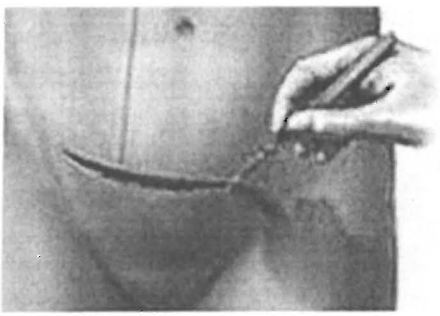
  Si può eseguire la **miomectomia per via laparoscopica**, dove si mette un laccio intorno al peduncolo, si incide il fibroma e lo si estrae con varie modalità. Una di queste è l'uso del ***morcellatore*** che spezzetta il fibroma grazie ad una lama rotante al suo interno, e contemporaneamente lo aspira. Questa tecnica ad oggi è molto contestata, perché vi sono diversi rischi:

- Possibilità di danno all'intestino (la lama dello strumento può perforare l'intestino)
- Se in realtà non è un fibroma ma un sarcoma ed intervengo con il morcellatore, si ha una diffusione in tutto l'utero di cellule maligne con rischio metastatico alto. Per questo la FDA ha controindicato l'uso dei morcellatori.
- Il morcellatore può dare origine a fibromi parassiti. Quando frullo il fibroma posso spargere dei frammenti nella cavità addominale, e questi si possono rivascolarizzare diventando fibromi parassiti (sono tumori benigni molto difficili da asportare).



Con la miomectomia in via laparoscopica si può rimuovere il fibroma mettendolo in una endobag e facendolo uscire attraverso l'ombelico, tuttavia ciò è molto difficile perché i miomi sono molto duri, pertanto in molti centri si preferisce rimuovere il fibroma per via <u>transvaginale</u>; ossia: eseguo la miomectomia laparoscopica e successivamente incido con l'elettrobisturi il fornice vaginale posteriore, faccio passare un endobag (sacchettino) attraverso la vagina per raggiungere l'addome, si inserisce il fibroma dentro l'endobag, si chiude il sacchetto e si rimuove passando nuovamente dalla vagina; infine, si chiude con due o tre punti il fornice.

Per quanto riguarda la **<u>miomectomia per via laparotomica</u>**, si effettua eseguendo un taglio trasversale secondo Pfannestiel e poi si asportano i fibromi. A volte è necessario asportare l'utero intero; questo si valuta a seconda dell'età della paziente, del desiderio di prole e delle possibilità reali di conservare l'utero. Una laparotomia causa vari rischi:



- Rischio di laparocele
- Rischio di aderenze (che possono ridurre la fertilità)
- Dolore post-operatorio
- Rischio infettivo

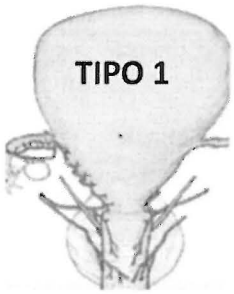
Questa tecnica è indicata se ci sono grossi fibromi.

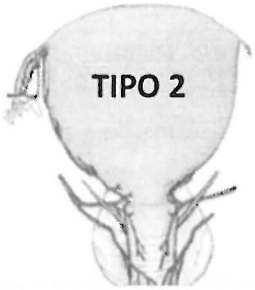
- **<u>ISTERECTOMIA</u>:** La fibromatosi uterina è una delle maggior cause di isterectomia nel mondo. L'isterectomia può essere proposta anche alle donne in perimenopausa che presentano fibromi multipli.

  Può essere eseguita:
  - Per **<u>via addominale</u>** (laparoisterectomia) con incisione trasversale sovrapubica (secondo Pfannestiel). In Italia viene ancora fatta in più del 75% dei casi; a Varese solo nell'1% dei casi.
  - Per **<u>via vaginale</u>**: asporto l'utero attraverso la vagina. Si inserisce un endobag per via transvaginale per togliere l'utero e sfilarlo. La vagina è un organo estremamente elastico per cui si possono estrarre pezzi grossi anche da incisioni molto piccole. Il fornice vaginale posteriore è indolente, per cui la colpotomia sul fornice vaginale posteriore è una via di ingresso per la cavità addominale molto comoda. Si stanno sviluppando tecniche NOTES (Natural orefice transluminal endoscopic surgery) per eseguire colecistectomie, nefrectomie e così via attraverso questa via.
  - Per **<u>via laparoscopica</u>**

  Le ultime due sono le due vie preferenziali poiché garantiscono un buon controllo del dolore, minor complicanze post-operatorie e miglior ripresa.

I fibromi possono essere di tipo 1 o di tipo 2. Il tipo 1 è rappresentato dai fibromi che si formano al livello del fondo dell'utero e non alterano la disposizione delle strutture vascolari e dei legamenti. Il tipo 2 è rappresentato dai fibromi che causano uno stiramento verso l'alto dei vasi uterini e dei legamenti rotondi. I fibromi di tipo 2 sono i più complessi da asportare.





CONSEGUENZE DELLA RIMOZIONE

Dove viene tolto il mioma rimane una cicatrice. Essa è una regione di minor resistenza dell'utero, quindi vi è un aumento del rischio di rottura dell'utero durante il travaglio di parto, oppure aumenta il rischio di emorragia post-partum o formazione di placenta previa (condizione in cui la placenta si trova a livello dell'orifizio uterino interno, perciò è davanti alla via che il feto deve fare per uscire dall'utero durante il parto).

Per questo bisogna considerare bene l'asportazione del mioma. Spesso una donna a cui è stato tolto un fibroma dovrà partorire tramite taglio cesareo, per evitare di andare incontro a rottura dell'utero o emorragia fatale.

L'isterectomia può essere totale (corpo e collo) o subtotale (si lascia il collo dell'utero). La subtotale in Italia non viene effettuata molto, poiché il collo dell'utero può sanguinare o andare incontro alla formazione di tumore o prolassare. Negli USA invece è molto utilizzata poiché è molto più facile da eseguire e da insegnare.

SARCOMI UTERINI

I sarcomi uterini sono un gruppo di neoplasie altamente maligne che si sviluppano dal corpo uterino.

I fattori di rischio per i sarcomi uterini sono:

- Radioterapia pelvica preventiva
- Uso del tamoxifene (farmaco utilizzato principalmente per la cura del tumore al seno)

I sarcomi uterini comprendono

- Leiomiosarcoma (63%)
- Sarcoma stromale endometriale (21%)
- Sarcoma uterino indifferenziato

QUADRO CLINICO

La maggior parte dei sarcomi si manifesta con sanguinamenti uterini anomali e, meno comunemente, con dolore pelvico, minzione frequente oppure la paziente può avvertire un senso di pienezza addominale o una massa nella vagina.

DIAGNOSI

Importante è l'anamnesi per valutare la sintomatologia e EO. Poi si esegue l'**ecografia transvaginale** ed **ecocolordoppler**. La diagnosi vera e propria si ha solo con l'esame **istologico**.

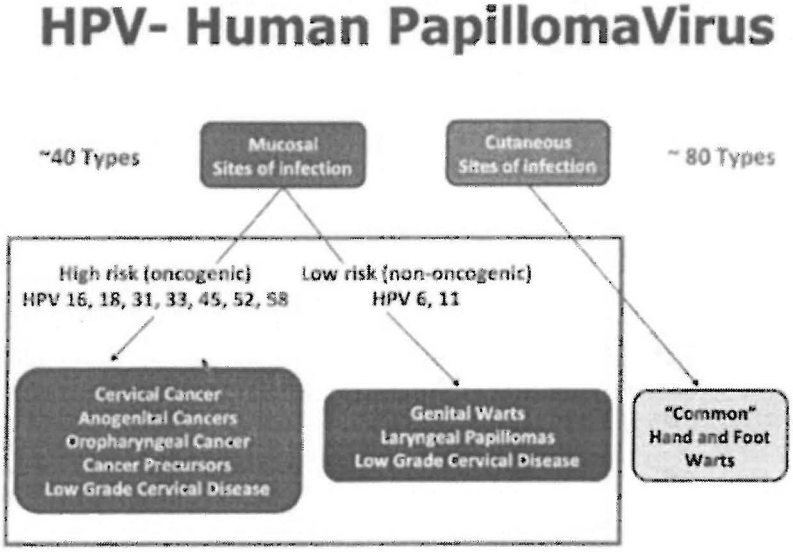
Il sarcoma stromale endometriale e il leiomiosarcoma uterino sono spesso diagnosticati incidentalmente istologicamente dopo isterectomia o miomectomia.

La DD con i fibromi è difficile. Se si rileva una neoformazione in donne over 50 molto probabilmente si tratta di un sarcoma.

TRATTAMENTO

Il trattamento dei sarcomi uterini comporta un'**isterectomia addominale totale** e una **salpingo-ovariectomia bilaterale.** Le ovaie possono essere conservate in alcune pazienti con leiomiosarcoma uterino in stadio iniziale che desiderano mantenere la funzione ormonale. Per i sarcomi non operabili è necessaria la radioterapia pelvica o la chemioterapia.

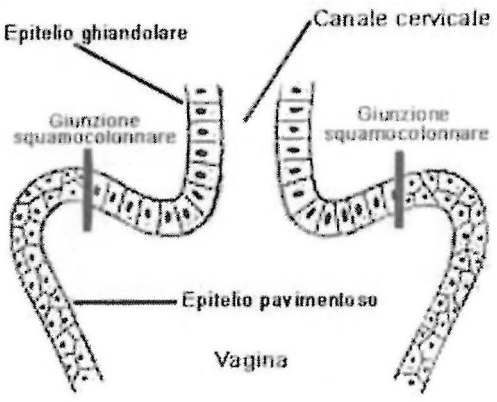
HPV



HPV (virus del papilloma umano) è un virus a DNA a doppia elica. Si conoscono 120 tipi di HPV. Esistono virotipi in grado di causare infezioni cutanee (circa 80 virotipi), e virotipi che possono infettare le mucose (circa 40). Dei 40 virotipi che causano infezioni delle mucose, solo alcuni sono ad **alto rischio oncogenetico** (virotipi 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) mentre altri sono a **basso rischio oncogenetico** (virotipo 6, 11) e in quest'ultimo caso se le infezioni non vengono trattate avremo la formazione dei classici condilomi.

I virotipi HPV ad alto rischio sono i responsabili della comparsa di tumori maligni a livello della **cervice uterina** e dei carcinomi della **vulva** e della **vagina**.

Normalmente l'infezione predilige la **Giunzione Squamo-Colonnare (GSC)** che divide l'endocervice, che ha un epitelio ghiandolare, dall'esocervice, che ha un epitelio di tipo squamoso. La giunzione squamo-cellulare è una zona di transizione, ed è una zona di debolezza.



La giunzione è mobile e si sposta sotto stimolo estrogenico, o in caso di microtraumatismi o durante i rapporti sessuali.

La GSC cambia in base all'età della pz, infatti nella bambina non è visibile perché è posta totalmente dentro la cervice e non spunta a livello vaginale. Durante la pubertà, quando si hanno le stimolazioni estrogeniche del ciclo mestruale la GSC ad ogni ciclo diventa sempre più esocervicale e protrude a livello vaginale e diventa così visibile durante la visita ginecologica.

Le infezioni HPV sono maggiormente presenti nelle donne tra i 20-30aa.

HPV predilige la giunzione squamocolonnare, e si stima che l'80-90% delle donne sia stata infettata dall'HPV, ma solo lo 0.01% sviluppa un tumore del collo dell'utero, questo è dovuto al fatto che affinché si possa sviluppare un tumore sono indispensabili 3 condizioni:

- **INFEZIONE**

- **PERSISTENZA**
- **INTEGRAZIONE**

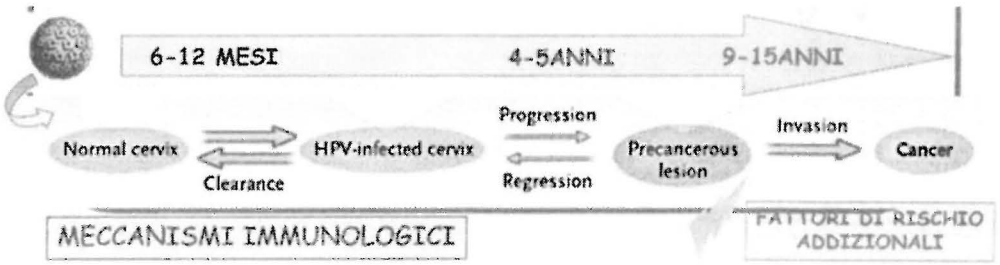
Oltre a contrarre l'infezione, è necessario che il sistema immunitario non riesca ad eliminare il virus e che quest'ultimo persista così da poter integrare il suo DNA virale nel DNA della paziente. Solo se presenti tutte e tre le condizioni si può sviluppare la carcinogenesi.

La **persistenza** è dovuta ad una bassa risposta immunitaria, come avviene per: immunodepressione relativa ad HIV, immunodepressione farmaco-indotta, co-infezioni batteriche e al fumo (Il fumo è il fattore di rischio più importante perché deprime la produzione di muco a livello cervicale riducendo così le difese locali della cervice; fumare aumenta di 20 volte il rischio di tumore al collo dell'utero).

La persistenza potenzialmente è raggiungibile da tutti i virotipi del HPV, ma solo pochi di essi riescono ad integrarsi. Il più importante è il **virotipo 16** che si integra in modo efficace grazie a 2 proteine (E6 ed E7) con le quali spacca alcuni siti fragili del DNA dell'ospite (sul Cr8), si immortalizza e riesce a riprodursi.

L'integrazione è un passaggio fondamentale, e i virotipi che riescono ad integrarsi sono pochi, e i più importanti sono il **16** e **18** che da soli rappresentano più del 70% delle infezioni, mentre altri viriotipi capaci di integrarsi contribuiscono in maniera minore alla carcinogenesi.

Ricordiamo che oltre a determinare carcinomi genitali, HPV può causare infezioni anali e faringee, e può causare carcinomi laringei e faringei.

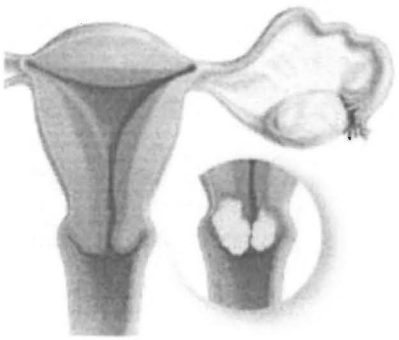


HPV è la causa necessaria per le anomalie preneoplastiche e i tumori della cervice uterina ma non è sufficiente. Nella fase giovanile le ragazze vanno incontro in moltissimi casi (75-80%) ad un'infezione da HPV. Per fortuna, nella stragrande maggioranza dei casi ha il carattere di infezione transitoria e viene eliminata dal sistema immunitario in 6-12 mesi. Nelle ragazze giovani HPV è un ospite frequente ed innocuo.

Può invece essere rischiosa l'**infezione persistente**, HPV persiste in una piccola quota di donne <10%. L'infezione persistente di alcuni ceppi ad alto rischio può portare allo sviluppo di una lesione cervicale preneoplastica. Tra l'infezione persistente e lo sviluppo di una lesione che abbia un significato neoplastico passano dai 4 ai 5 anni, e la donna sarà totalmente asintomatica. Per lo sviluppo del carcinoma ci vogliono dai 4-5 anni nelle forme più aggressive o dai 9-15 in quelle meno aggressivi.

CARCINOMA DELLA PORTIO UTERINA

Il carcinoma della portio uterina (o cervicale) è nel 99.7% dei casi secondario ad infezioni da HPV.

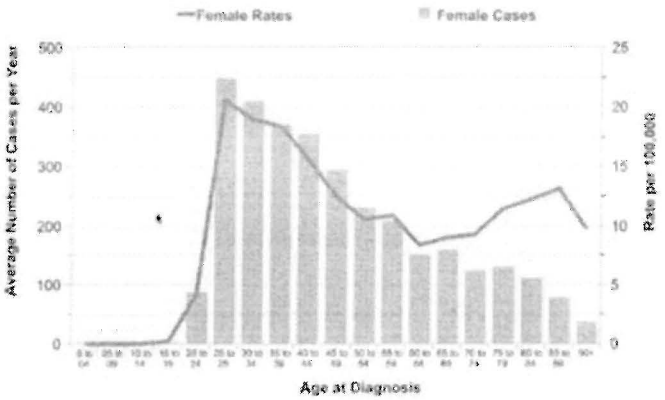


EPIDEMIOLOGIA

L'epidemiologia dipende dalla diffusione del HPV. La prevalenza dell'HPV è il doppio nei maschi rispetto alle femmine (M:F=2:1). Il carcinoma del collo dell'utero è una neoplasia che ha una diffusione differente nel mondo: nei paesi occidentali è in diminuzione, ma è ancora prevalente nei paesi in via di sviluppo (America del Sud e in molte regioni dell'Africa).

Nonostante nel corso degli anni vi sia stato un drastico calo sia in termini di incidenza che di mortalità, in Italia si ha un'incidenza di 1500 casi/anno e circa 700 di questi muoiono. Costituisce il 4% dei tumori ginecologici femminili; tra le donne giovani (0-49aa) è il quarto tumore più frequente.
In Europa il tumore alla cervice si attesta al 3° posto tra le patologie HPV correlate, mentre al 1° e 2° posto abbiamo patologie benigne, rispettivamente condilomi e HSIL (Lesione intraepiteliali ad alto grado).

Incidenza tumore della cervice

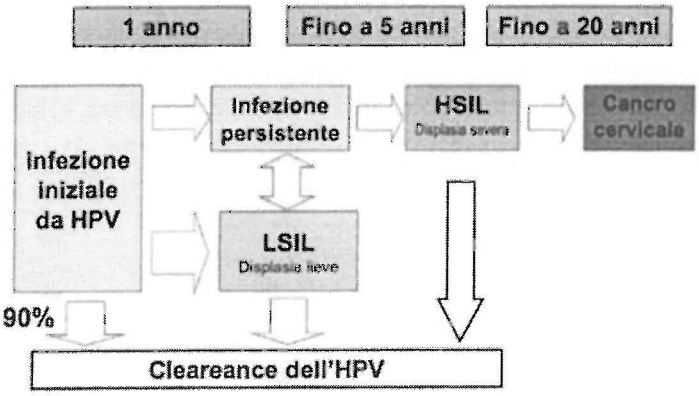


Ha il suo picco di massima incidenza attorno ai 25-39 anni; il picco è più precoce rispetto ad altri tumori (carcinoma endometriale, tumore ovarico).
L'incidenza è alta nelle donne all'inizio della loro vita sessuale attiva, ma poi pian piano si riduce.
Negli ultimi 30-40aa l'introduzione del Pap-test ha consentito di ridurre in modo consistente l'incidenza di tale patologia.
La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è del 67%. La sopravvivenza dipende dal grado di diffusione del tumore: se localizzato alla cervice, la probabilità di sopravvivenza è del 91%, se invece presenta metastasi linfonodali o extra linfonodali, si riduce rispettivamente al 57% e al 17%.
È sempre importante valutare l'eventuale coinvolgimento dei linfonodi pelvici.

PATOGENESI

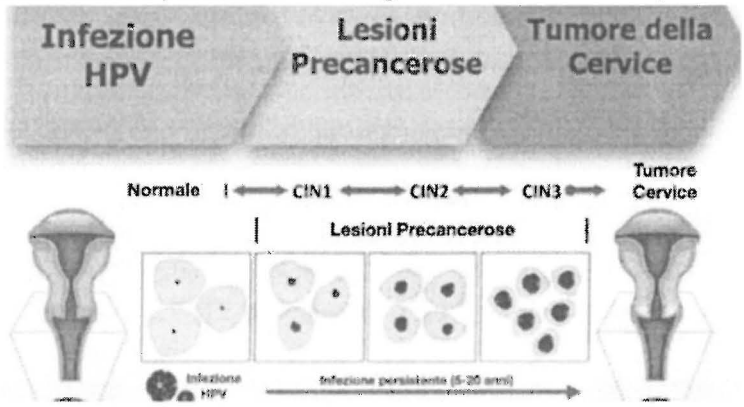
Quasi tutti i tumori della cervice sono dovuti a **pregressa infezione da HPV**, con integrazione del DNA di un ceppo ad alto rischio nel DNA della cellula ospite. I virotipi che sono maggiormente responsabili della comparsa del carcinoma cervicale sono il **16, 18, 33, 45** (sono in ordine di frequenza).
La prevenzione primaria prevede l'utilizzo del **vaccino per HPV**, che viene proposto dal 1996 di routine a tutte le bambine di 11 anni.
La **presenza del HPV** è una **condizione necessaria ma non sufficiente** perché si sviluppi il tumore, ci devono essere altri fattori predisponenti quali: carica virale elevata, integrazione nel genoma dell'ospite, fumo, altre malattie sessualmente trasmissibili, dieta ricca di carne, predisposizione genetica e soprattutto sistema immunitario compromesso.
Se la donna ha il Papilloma Virus non vuol dire che sicuramente svilupperà il tumore, ma sarà in una categoria a rischio.

Storia naturale del cancro cervicale



Il Papilloma Virus viene contratto dal 75-80% delle donne che ha vita sessuale attiva, il 50% di queste sarà stato infettato da un ceppo di HPV ad alto rischio e di queste donne solo il 10% svilupperà H-SIL, e l'1-3% un tumore invasivo e solo lo 0,4% andrà incontro a morte.
In caso di infezione iniziale nel 90% dei casi si avrà la clearance dell'HPV (eliminazione), mentre solo in pochi casi avremo la persistenza dell'infezione. La maggior parte dell'infezioni persistenti evolve in L-SIL (lesione squamosa

intraepiteliale di basso grado) e una minor % evolve in H-SIL (lesione squamosa intraepiteliale ad alto grado). Quando si ha lo sviluppo di una lesione preneoplastica NON è assolutamente la regola che questa progredisca a tumore: la percentuale di regressione spontanea in caso di displasia lieve (L-SIL) è del 60%, in una severa (H-SIL) è fino al 40%. In più, in caso di lesione preneoplastica identificata al Pap-test, nella stragrande maggioranza dei casi si è in tempo per trattare la lesione ed evitare la progressione a carcinoma invasivo.
Dall'infezione persistente all'insorgenza del tumore in situ passano dai 5 ai 20 anni.



Lesione	Regressione	Persistenza	Progressione a CIN3	Progressione a carcinoma invasivo
CIN1	57%	32%	11%	1%
CIN2	43%	35%	22%	1.5%
CIN3/CIS	32%	<56%	-	>12%

Affinché si determini il tumore della cervice vi deve essere questo passaggio sequenziale:

- Infezione persistente
- Lesione precancerosa CIN1: lesione ben differenziata
- Lesione precancerosa CIN2: lesione moderatamente differenziata
- Lesione precancerosa CIN3/CIS: lesione indifferenziata o tumore in situ
- Franca lesione tumorale della cervice uterina

Non sempre le lesioni precancerose progrediscono. Infatti, in caso di CIN1 nel 57% dei casi regredisce, mentre in solo 1% dei casi progredisce a carcinoma invasivo. La probabilità che la lesione CIN2 progredisca è solo del 1.5%, mentre CIN3/CIS ha una probabilità maggiore di progredire a carcinoma invasivo, cioè >12%. Vediamo che anche la persistenza dell'infezione aumenta più la lesione precancerosa è evoluta.
Il Papilloma virus nella stragrande maggioranza dei casi viene eliminato dal sistema immunitario, ma non immediatamente, ci vogliono anni: si è visto che la maggior parte delle donne che lo contraggono lo elimina entro i 32-34 anni.
La storia naturale è sempre da conoscere dal momento che ci vogliono molti anni per passare dall'infezione al tumore. Questo anche per poter dare una corretta informazione alla donna, poiché quando riscontriamo positività per HPV in una donna di 40aa associato al carcinoma del collo dell'utero, e le diciamo che si contrae tramite rapporti sessuali, lei pensa immediatamente che sia stata infettata dal marito e che questo l'abbia tradita. In realtà, è possibile che la donna l'abbia contratta molti anni prima che conoscesse il marito.
L'età media in cui si identificano le lesioni tumorali sono:

- CIN I-II 25aa
- CIN III 30-35aa
- Carcinoma invasivo 50aa.

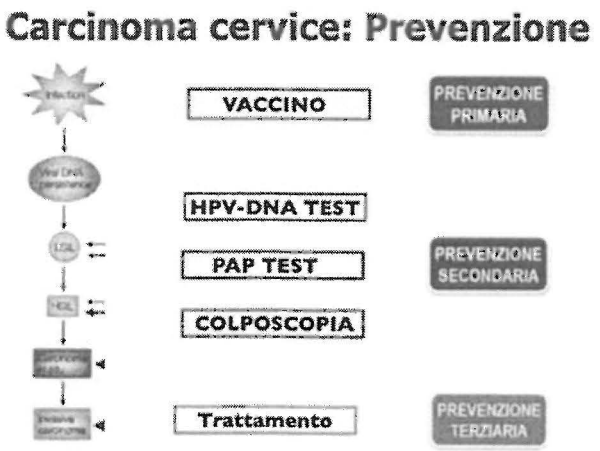
Una volta che il virus ha infettato l'epitelio basale del collo dell'utero ci sono quattro possibilità:

1. può rimanere **silente** (tutta la vita);
2. può essere **eliminato**
3. può indurre una proliferazione epiteliale, quindi la formazione di **condilomi**, che colpiscono prevalentemente i genitali esterni (vulva, pareti della vagina e ano);
4. può **integrarsi nel genoma cellulare** e indurre le modificazioni che portano al **tumore del collo dell'utero**.

PREVENZIONE

La prevenzione primaria è atta a rimuovere i fattori di rischio che portano all'insorgenza della malattia.

La prevenzione <u>secondaria</u> cerca di individuare precocemente le persone infette per ridurre la severità delle lesioni.
La prevenzione <u>terziaria</u> riduce le conseguenze attraverso trattamenti efficaci.



<u>PREVENZIONE PRIMARIA</u>: cerco di evitare l'infezione somministrando il vaccino HPV e con l'utilizzo del profilattico. E' importante sensibilizzare la popolazione all'uso del condom, e cercare di vaccinare le donne prima dell'età fertile.
Esistono diversi tipi di vaccino:

- **Cervarix**: è un vaccino bivalente per i virotipi 16 e 18.
- **Gardasil**: è un vaccino quadrivalente per i virotipi 16, 18, 6 e 11 (quest'ultimi virotipi causano condilomi: una patologia benigna ma fastidiosa e che pesa sul bilancio sanitario)
- **Gardasil 9**; è un vaccino enavalente: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58. Commercializzato in Italia dal 2016. L'aumento dei virotipi dovrebbe proteggere anche contro altri tumori genitali quali il tumore della vulva e della vagina. E' il vaccino più efficace.

Ad oggi si sta cercando di estendere la vaccinazione anche nei maschi, per evitare che essi possano veicolarlo alle femmine e anche perché il sesso maschile non è completamente indenne dall'HPV, poiché quest'ultimo può causare tumori della laringe, del pene, dell'ano e condilomi. Il problema è che ad ora il rapporto cost/effective è ancora sfavorevole, cioè costa troppo per il SSN rispetto ai benefici; difficilmente nell'arco di pochi anni verrà introdotta questa nuova proposta nei piani vaccinali.
Si stima che se vaccinassi tutti con il vaccino enavalente in 100 anni si potrebbe eradicare il tumore del collo dell'utero. Questo perché quasi tutti i tumori del collo dell'utero sono HPV correlati tranne rari casi.
E' importante fornire le seguenti informazioni a tutte le persone a cui si somministra il vaccino:

- Il vaccino non cambia il piano di screening, perciò deve essere sempre fatto il Pap-test anche se si è vaccinati per HPV
- Il vaccino non protegge contro l'HIV, perciò è caldamente consigliato l'uso del condom durante i rapporti
- Il vaccino ha una copertura estremamente alta ma non assoluta

L'immunità <u>naturale</u> contro alcuni virotipi è di bassa carica e breve durata; una donna può potenzialmente reinfettarsi con lo stesso virotipo dopo pochi anni. Se invece la donna è stata vaccinata, ha un'immunità a lungo termine.
I vaccini sono più efficaci in termini preventivi rispetto a quello che ci si aspettava perché:

1. Gli antigeni di superficie del vaccino hanno delle similitudini con altri virotipi, quindi sembra che riesca a dare una **crossprotezione** anche verso altri virotipi.
2. **Effetto gregge**: l'HPV si propaga nella popolazione generale con minor velocità e minor efficacia, proteggendo anche quella parte di popolazione non vaccinata o immunocompromessa.

Si è visto che il vaccino funziona sia nel caso in cui la donna non abbia mai contratto il virus (**vaccinazione naive)**, sia nel caso abbia già avuto un'infezione da HPV (**vaccinazione non naive).**
Il vaccino funziona fino ai 50 anni, per questo è consigliato sia alle donne in età prepuberale sia nelle donne adulte fino ai 50 anni; tuttavia, il vaccino è gratuito solo per le ragazzine fino al 12° anno di età (tipo bi/quadrivalente). È una vaccinazione facoltativa, ma molte volte alla ragazzina e ai genitori non viene proposto il vaccino da parte del medico di base, oppure non vi è una corretta informazione che renda propensi i genitori alla sua somministrazione.

Da un'indagine CENSIS risulta che su 1000 ragazzi di età compresa 12 e 24 anni:

- Il 58% sa che l'HPV si può trasmettere anche attraverso rapporti sessuali non completi
- Il 64,6% crede che il preservativo sia sufficiente a prevenire la trasmissione dell'HPV
- Sono informati dell'esistenza di un vaccino il 79,8% delle ragazze e il 55% dei ragazzi

Questo dimostra come HPV sia ancora molto poco conosciuto tra i giovani rispetto a malattie sessualmente trasmissibili quali HIV e la sifilide. Sono necessarie campagne di sensibilizzazione e informazione per rendere i giovani maggiormente consapevoli.

PREVENZIONE SECONDARIA: eseguo i test di screening necessari per individuare le pz infettate dal virus.

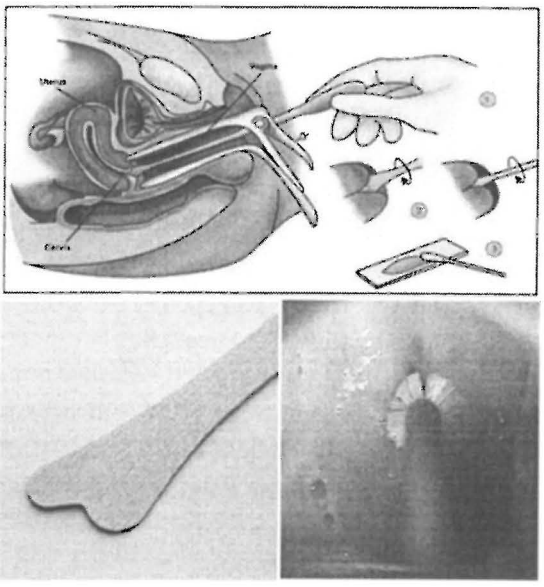
Screening cervicale

- PAP-TEST
- HPV DNA TEST

} Screening I° livello

- Colposcopia → Screening II° livello

PAP-TEST



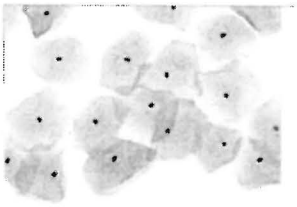
Pap-test (o test di Papanicolau): è un esame di screening in cui si prelevano e si analizzano con un esame citologico le cellule dell'endocervice e dell'esocervice

Durante il Pap-test uso uno speculum per poter vedere e raggiungere la cervice, poi con la **spatola di Ayre** raccolgo le cellule dell'esocervice, e con il **cytobrush** prelevo le cellule dell'endocervice. La spatola di Ayre ha una sellatura che viene posizionata sulla portio, successivamente si ruota la spatola a 360° intorno alla portio per poter campionare tutta l'area.
Le cellule prelevate durante il Pap-test vengono poste su un vetrino, poi colorate con il metodo Papanicolau e infine studiate al microscopio ottico.
L'esame citologico verrà refertato secondo il **sistema di Bethesda**, che è un sistema per la compilazione standardizzata delle diagnosi di citopatologia cervicale o vaginale, usato per refertare i risultati degli strisci di Pap test. Il sistema di Bethesda classifica le lesioni in:
Le lesioni CIN che abbiamo visto in precedenza possono essere classificate secondo il sistema di Bethesda: CIN1 corrisponde ad L-SIL, CIN2 e CIN3 corrispondono a H-SIL

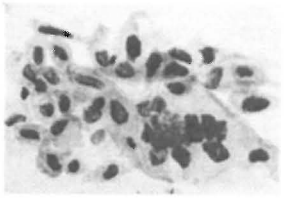
Negativo	non evidenza di lesione intraepiteliale o neoplastica
LSIL	lesione squamosa intraepiteliale di basso grado, comprendente HPV/displasia lieve, CIN1
HSIL	lesione squamosa intraepiteliale di alto grado, comprendente displasia moderata e grave, carcinoma *in situ* / CIN2, CIN3
AIS	cellule ghiandolari sospette per adenocarcinoma *in situ* del collo dell'utero
Carcinoma	cellule di carcinoma squamoso
ASC-US	cellule squamose atipiche, non ulteriormente classificabili
ASC-H	cellule squamose atipiche, non si esclude una HSIL
AGC	cellule ghiandolari atipiche, specificando se endometriali, endocervicali, ghiandolari o non altrimenti specificate
Adenocarcinoma	Adenocarcinoma: endocervicale, endometriale, extrauterino o non altrimenti specificato
CTM	Cellule tumorali maligne non altrimenti specificabili

All'esame microscopico devo porre molta attenzione all'aspetto cellulare.

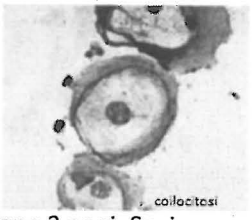
Le cellule pavimentose superficiali dell'esocervice della portio sono caratteristiche perché hanno un nucleo piccolo centrale (a chicco di caffè) e un ampio citoplasma rosato. Il paradigma di normalità è rappresentato da cellule che sono estremamente uniformi per dimensioni e caratteristiche nucleari/ citoplasmatiche.



In questa immagine, invece, abbiamo cellule pavimentose anomale con nuclei molto grandi, scuri e irregolari, e tra di loro disuniformi. Il citoplasma è inferiore, e si ha un aumentato rapporto nucleo-citoplasmatico. Queste cellule non seguono il paradigma di normalità, perciò facciamo diagnosi di cellule pavimentose anomale.



Queste cellule hanno un citoplasma con un alone chiaro perinucleare e un citoplasma periferico intensamente colorato.
L'alone chiaro perinucleare è il segno indiretto dell'infezione da HPV. Questa lesione si chiama **coilocitosi** ed è dovuta al fatto che gli organuli vengono spostati in periferia.
E' un effetto citopatico virale indiretto.



La paziente che si sottopone al Pap-test e ha cellule normali dovrà rieffettuare il test dopo 3 anni. Se, invece, ha delle cellule anomale allora dovrà eseguire esami di secondo livello (colposcopia).
E' importante refertare la lesione con il sistema di Bethesda, poiché in base alla tipologia di lesione dovrò agire in maniera differente. In particolare, devo stare attento alle lesioni intraepiteliali squamose che si dividono in: Lesioni a Basso grado (Low Grade, L-SIL) e Lesioni ad Alto grado (High Grade, H-SIL). Le lesioni a basso grado sono lesioni che tendono a progredire in una bassa quota di casi e quindi meritano una sorveglianza ma non un trattamento immediato. Le SIL ad Alto grado hanno un atteggiamento più aggressivo e vengono trattate con un intervento mininvasivo.

Il Pap test è indicato in tutte le donne dai 25 ai 60 anni ogni 3 anni, il test è gratuito grazie all'esenzione D02.
E' possibile anticiparlo alle donne più giovani in caso di attività sessuale precoce.
E' dimostrato che con 9 pap-test negativi nella vita, il rischio di insorgenza di carcinoma cervicale è <1%; questo perché copro 27 anni della vita fertile della donna, e il Pap-test mi permette di individuare le lesioni precancerose e mi dà la possibilità di agire prima che esse progrediscano.

HPV DNA

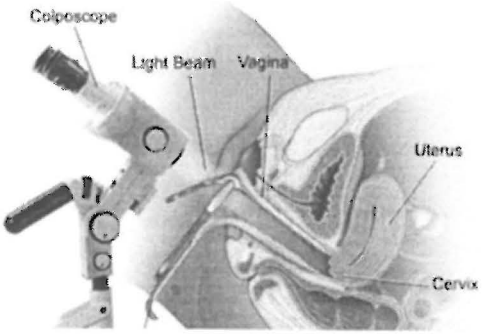
L'**HPV DNA** è un test qualitativo che valuta la presenza di DNA virale mediante PCR. Questo esame mi permette di dire in maniera molto specifica quali sono i virotipi responsabili di un'eventuale lesione. E' un esame che deve essere usato per valutare le pazienti a rischio ed evitare over treatment nelle pz con infezioni non pericolose. Oggi esistono test che effettuano in contemporanea HPV-DNA e Pap-test.
Durante il test di HPV-DNA si esegue un prelievo di una piccola quantità di cellule dal collo dell'utero per verificare la presenza di DNA virale. Prima si esegue una visita ginecologica macroscopica, poi si esegue il prelievo delle cellule cervicali tramite il **brushing cervicale** (spatola di Ayre e il cytobrush). Il DNA cellulare verrà analizzato mediante PCR, che identificherà la presenza o meno di DNA virale e il suo virotipo.
Vantaggi:

- metodo automatizzato, quindi non vi è errore umano (invece il Pap-test può avere errori dovuti a scorretta lettura del vetrino da parte dell'anatomopatologo)
- screening di popolazione a basso rischio
- buona attendibilità
- tempi ridotti

- costi accessibili

Se il test è **positivo** la donna deve essere convocata per uno screening di 2° livello (colposcopia)
Se invece ho **esito negativo** ripeterò il test dopo 5 anni.

COLPOSCOPIA

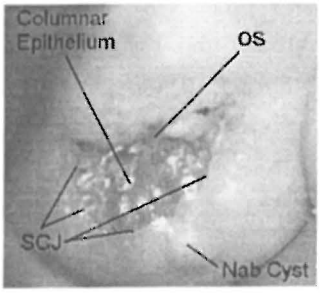


La colposcopia è un esame in cui si osserva il collo dell'utero con uno strumento ottico, chiamato colposcopio, che ne permette un ingrandimento da 6 a 40 volte.
Durante la colposcopia si userà uno speculum vaginale per raggiungere il collo dell'utero, e successivamente si applicheranno liquidi reagenti (acido acetico al 5% e soluzione iodo-iodurata) per evidenziare eventuali lesioni. Quando è necessario, la colposcopia può essere corredata da prelievi citologici o da prelievi bioptici mirati.
Durante la colposcopia posso effettuare anche filmati o scattare foto da allegare al referto.
Quando si esegue una colposcopia si deve eseguire anche una **vulvoscopia** per vedere se vi sono lesioni esterne HPV-correlate (condilomi, melanomi, nevi).

Indicazioni:

- Pap-test/HPV DNA test anomali
- Sanguinamento postcoitale (è un sintomo comune a molte patologie, ad esempio è presente in caso di polipi, o ad atrofia vaginale)
- Riscontro alla visita ginecologica di alterazioni macroscopiche: melanomi, polipi, utero bicolle
- Condilomi
- Evidenti lesioni del collo dell'utero
- Riscontro di nevi sulla cute a livello vaginale

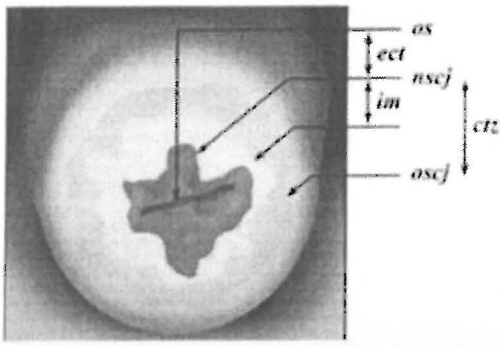
Durante la colposcopia si applica sulla esocervice una soluzione di **acido acetico al 5%** che serve per denaturare le proteine presenti nel nucleo e nel citoplasma. L'acido acetico evidenzierà gli epiteli più ricchi di proteine, che sono gli epiteli displastici, i quali appariranno biancastri in seguito all'applicazione della soluzione. Normalmente saranno sufficienti 15 secondi affinché si denaturino le proteine degli epiteli displastici.
Poi con la **soluzione di Lugol**, che funge da conferma, posso eseguire il Test di Schiller, cioè impregno l'esocervice con la soluzione iodata e l'epitelio che non capta il colorante sarà l'epitelio patologico.
Infine, posso eseguire dei prelievi bioptici degli epiteli potenzialmente patologici.
Esistono una serie di strumenti per effettuare dei prelievi sul collo dell'utero, il più usato è la pinza di Schumacher.



REPERTI COLPOSCOPICI

Il reperto di normalità è la presenza di un orifizio uterino esterno con un epitelio colonnare. In alcune donne possono esserci anche cisti benigne di Nabothian a carico del collo dell'utero, le quali sono un reperto abbastanza frequente e non patologico. L'immagine mostra quello che si vede con l'ausilio del colposcopio senza coloranti.

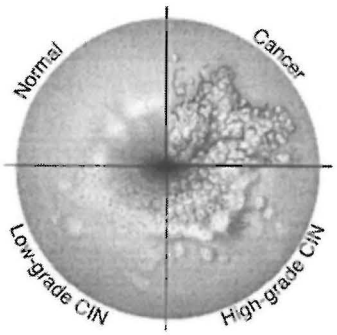
Con la colposcopia si deve capire dov'è la Giunzione squamocolonnare e dove essa si trovasse in precedenza. Questo mi serve per individuare la **zona di trasformazione,** che è la zona compresa tra la nuova GSC e la vecchia GSC. Nella zona di trasformazione si trovano le lesioni preneoplastiche, quindi è importante conoscere la sua posizione per studiarla correttamente.



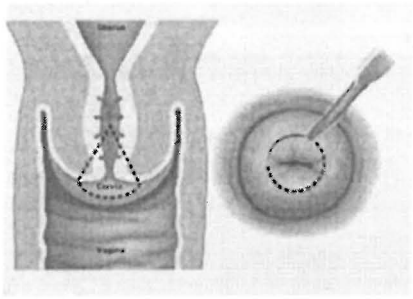
La Giunzione Squamocolonnare (GSQ o SCJ) varia con l'età e lo stato estrogenico

Sul collo dell'utero si individua la giunzione attuale (in figura nscj) Si individua un'area di zona di trasformazione (NTZ o CTZ) tra la giunzione attuale e la vecchia giunzione

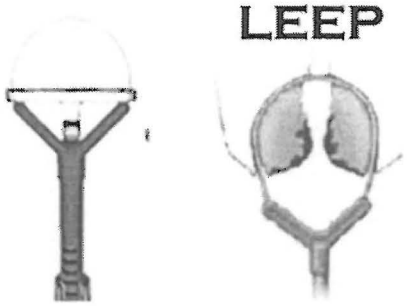
Nella Zona di trasformazione si trovano le lesioni preneoplastiche



I quadri colposcopici si dividono in: cervice normale, lesioni di basso grado, lesioni di alto grado e cancro.
Se il quadro colposcopico è a <u>basso grado</u> dovrò monitorare la lesione nel tempo con un follow-up ambulatoriale. La data del follow-up varia in base alle caratteristiche della paziente (età, rapporti sessuali, precedenti interventi ostetrici/ginecologici, co-infezioni, immunodepressione).



Se individuo una <u>lesione ad alto grado</u> devo eseguire una **conizzazione**, che è un intervento in cui si asporta la parte displastica della cervice, la zona di trasformazione e la giunzione squamo-cellulare, per motivi sia diagnostici sia terapeutici. Durante l'intervento asporto un cono di tessuto usando una <u>lama fredda (bisturi)</u>.
La conizzazione viene eseguita in caso di H-SIL, perché prima di tutto mi permette di eliminare una lesione precancerosa che può evolvere in forme carcinomatose, e in secondo luogo mi permette di avere una buona probabilità di eradicare il virus dal collo dell'utero ed evitare la formazione di nuove lesioni.
Esiste anche la **conizzazione LEEP**, in cui si rimuove un cono di tessuto mediante l'utilizzo dell'elettrobisturi. Vengono asportate le stesse aree rimosse con la conizzazione a freddo, ma la conizzazione LEEP ha diversi vantaggi, infatti, è una procedura più rapida e mi permette di ridurre le perdite ematiche e di avere margini più ampi di rimozione.



CLINICA
I sintomi del tumore al collo dell'utero sono molto tardivi, per questo lo screening con il Pap-test ha un'importanza assoluta.
Inizialmente la paziente con carcinoma della portio uterina sarà asintomatica. Successivamente avremo:

- **Sanguinamento post-coitale**: la maggioranza dei sanguinamenti post-coitali non sono da attribuire al tumore, ma se il problema persiste quasi ad ogni rapporto è utile effettuare un controllo con PAP test o con colposcopia.
- **Perdite vaginali maleodoranti**: secondarie a necrosi del tessuto superficiale
- **Dolore pelvico**

Nelle forme più avanzate il tumore determina sintomi compressivi a livello di organi adiacenti e in particolare a livello dell'uretere, ciò comporta **disturbi urinari**.

DIAGNOSI:

- **Pap-Test** e **HPV-DNA**
- **Colposcopia con biopsia mirata**

La diagnosi si effettua con gli stessi test eseguiti per la prevenzione.
Una volta diagnosticato il tumore dobbiamo stadiarlo per capire quale trattamento intraprendere.

STADIAZIONE

Si utilizza la stadiazione FIGO che, tuttavia, spesso non evidenzia la gravità della malattia. Uno dei suoi limiti è che non tiene in considerazione la presenza di metastasi linfonodali, nonostante il carcinoma cervicale sia un tumore che diffonde ai linfonodi pelvici e/o lombo-aortici. Altra caratteristica è che lo stadio I presenta molte sottocategorie, poiché in questo stadio viene diagnosticato un elevato numero di carcinomi.

STADIAZIONE ***FIGO 2019*** *(Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia)* DEL CERVICO-CARCINOMA	
STADIO 0	K in situ o intraepiteliale
STADIO I A.1	K microinvasivo, con invasione < 3 mm in profondità e <7mm lateralmente
STADIO I A.2	K microinvasivo con invasione in profondità tra i 3 e 5 mm, e invasione laterale < 7mm
STADIO I B.1	K visibile e limitato alla cervice con dimensioni < 2cm
STADIO I B.2	K limitato alla cervice uterina con dimensioni tra i 2 e i 4 cm
STADIO I B.3	K limitato alla cervice uterina con dimensione > 4 cm
STADIO II A/B	K esteso fuori dalla cervice, non raggiunge la parete pelvica o il terzo inferiore della vagina
STADIO III A/B	K esteso alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina o interessamento dei parametri con uretere compromesso (idronefrosi)
STADIO IV A/B	K esteso al di fuori della pelvi. Se vi è coinvolgimento di retto o vescica avremo lo stadio IV A, invece se abbiamo metastasi a distanza avremo lo stadio IV B

Quella riportata è la classificazione FIGO del 2019, che è stata presentata a lezione; tuttavia, il prof Casarin nella spiegazione del trattamento ha utilizzato la classificazione FIGO del 2009. La classificazione del 2009 differisce per lo STADIO I B, il quale non è comporsto da 3 sottostadi ma solo da 2.

CLASSIFICAZIONE FIGO 2019	CLASSIFICAZIONE FIGO 2009
STADIO I B.1: K visibile e limitato alla cervice con dimensioni < 2cm	STADIO I B.1: K visibile e limitato alla cervice con dimensioni <4cm
STADIO I B.2 K limitato alla cervice uterina con dimensioni tra i 2 e i 4 cm	STADIO I B.2 K limitato alla cervice uterina con dimensioni > 4 cm
STADIO I B.3 K limitato alla cervice uterina con dimensione > 4 cm	

Si può utilizzare la stadiazione che si preferisce, ricordando di nominare l'anno della classificazione.

Per la stadiazione devo misurare le dimensioni del tumore al collo dell'utero ed esistono tre modalità:

- **Visita ginecologia**: con la visita ginecologica posso misurare i tumori macroscopici e valutare se vi è un coinvolgimento dei parametri palpandoli. Se i legamenti cardinali sono rigidi significa che sono stati infiltrati dal tumore. Con la visita ginecologica posso capire se un tumore è early stage (cioè se ha dimensione <4cm e non vi è infiltrazione dei parametri), che può essere trattato con la terapia chirurgica. Questo metodo è stato utilizzato fino al 2009.
- **RMN**: dal 2009 è diventato l'esame fondamentale per eseguire una stadiazione oncologica; mi permette uno studio dei tessuti molli in modo più accurato rispetto alla visita clinica.
- **Conizzazione preoperatoria:** per definire l'estensione della malattia. Essa viene utilizzata solo nel caso in cui non veda macroscopicamente il tumore.

Posso poi aggiungere la cistoscopia e la rettoscopia se ho il dubbio che il tumore si sia già diffuso nel retto o in vescica (Stadio IV).

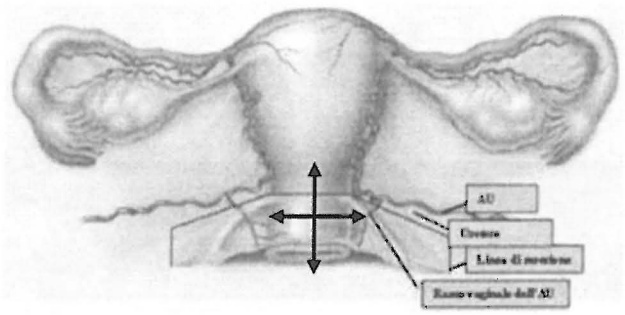
La stadiazione FIGO non tiene conto del coinvolgimento linfonodale, ma sapere se vi sono metastasi a livello dei linfonodi è fondamentale per impostare il corretto trattamento. Per capire se ho metastasi linfonodale esistono diverse strategie:

- Strategie preoperatorie di imaging: si associa la **RM** con **PET.**
- Strategie intraoperatorie per confermare o meno gli esami precedenti. Durante l'intervento la prima cosa che faccio è la **linfoadenectomia pelvica** o l'identificazione del **linfonodo sentinella**. L'anatomopatologo eseguirà un esame istologico intra-operatorio e se i linfonodi sono positivi devo interrompere l'intervento e si opterà per un trattamento radioterapico associato alla chemioterapia. In caso di linfonodi positivi non continuo l'intervento poiché si è visto che se si termina l'operazione e successivamente si esegue la chemio-radioterapia, gli effetti collaterali di questo trattamento sono peggiori, poiché la morbilità e le complicanze dell'intervento si sommano a quelli della radio-chemioterapia. Per questo in caso di linfonodi positivi devo eseguire un trattamento chemio-radioterapico esclusivo.
  Se invece i linfonodi sono negativi (non si rilevano metastasi) posso procedere con l'intervento.
  Il linfonodo sentinella è una tecnica opzionale, e non è stata adottata da molti centri nel caso del carcinoma della cervice, poiché ad oggi non esistono studi che dimostrino che la tecnica del linfonodo sentinella sia sovrapponibile alla linfoadenectomia pelvica in caso di carcinoma della portio uterina.
  Il linfonodo sentinella è meno radicale rispetto alla linfadenectomia pelvica, perciò ha una ridotta morbilità e ridotte conseguenze a lungo termine. Il suo utilizzo porta a una riduzione delle complicanze, ma a differenza di altri tumori (mammella, endometrio, melanoma, ecc), ad oggi per il tumore della portio uterina non vi sono dati sufficienti per preferire questa tecnica rispetto alla procedura più radicale della linfadenectomia pelvica.
  La linfadenectomia pelvica è un esame che conduce a maggiori morbilità. In alcuni paesi alla linfadenectomia pelvica si associa la linfoadenectomia lombo-aortica in pz selezionate. In Italia questo non viene effettuato perché la probabilità che una donna abbia metastasi linfonodali para-aortiche con esami preoperatori negativi è estremamente bassa, e se effettuassi questa tecnica avrei maggiori complicanze a lungo termine. Per questo, in Italia si preferisce eseguire solo la linfoadenectomia pelvica.
  La linfadenectomia pelvica ha delle complicanze a lungo termine:
  - **Linfoceli**: raccolte insaccate di linfa a livello della pelvi
  - **Linforrea**: fuoriuscita di linfa a livello della cupola vaginale in seguito ad isterectomia associata a linfoadenectomia. Di solito si manifesta alcune settimane dopo l'intervento.
  - **Linfedema**: stasi di linfa a livello degli arti inferiori monolaterale o bilaterale. E' una complicanza a medio-lungo termine difficilmente trattabile

Gli istotipi tipici del tumore sono:

- **CARCINOMA SQUAMOSO o SPINOCELLULARE (80%)**: K origina dall'epitelio squamoso di superficie del collo dell'utero.
- **ADENOCARCINOMA (10-15%)**: K origina dalle ghiandole del collo dell'utero (che producono il muco cervicale).
- **ADENOSQUAMOSO (5-7%):** K origina da entrambe le componenti epiteliali (epitelio squamoso e ghiandolare).

Esistono anche istologie atipiche (carcinoma a piccole cellule, tumori neuroendocrini, ecc) che sono tumori cervicali non-HPV correlati.



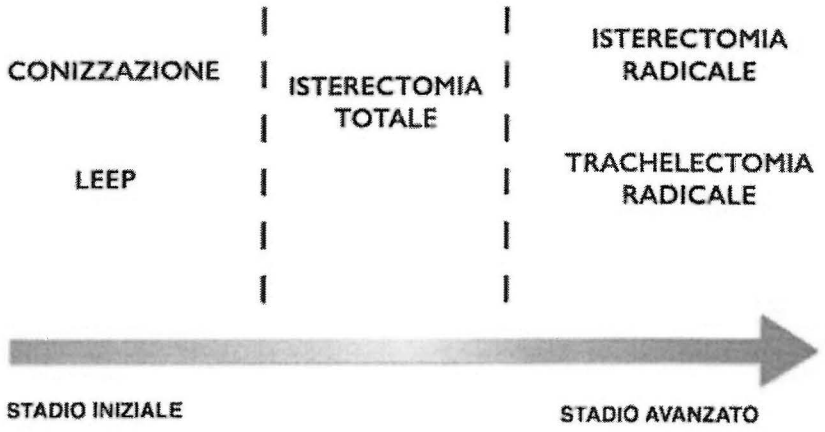
Questo tumore **si diffonde a croce**. Origina dalla superficie dell'epitelio o dalle cripte ghiandolari del collo dell'utero e poi si diffonde secondo due direzioni principali di crescita e di diffusione: ***lateralmente*** *(in senso orizzontale)* verso le pareti laterali della pelvi, infiltrando i tessuti di supporto o legamenti cardinali (essi sostengono il collo dell'utero e l'apice superiore della vagina, mantenendoli al centro della pelvi e fissano l'utero alla parete laterale della pelvi) e *in senso* ***cranio-caudale*** *(verticale, longitudinale)* ossia verso il basso in vagina o verso l'alto all'interno dell'utero.

Circa il 50% delle pazienti alla diagnosi si presenta in stadio I (tumore limitato al collo dell'utero): diversamente da molti altri tumori, però, il trattamento cambia radicalmente a seconda che si tratti di uno stadio I iniziale oppure di uno stadio I avanzato.

TRATTAMENTO

Si può intervenire chirurgicamente solo se le dimensioni del tumore sono <4 cm, al di sopra si deve intervenire con terapie non chirurgiche. Possiamo intervenire solo con la terapia chirurgica per lo stadio I A.1, I A.2 e lo stadio I B.1 (Stadiazione 2009; da qui in avanti si farà riferimento sempre alla FIGO 2009).

Il tumore è microscopico se è in stadio I A, mentre sarà macroscopico nello stadio I B.



STADIO I A.1 detto anche ***microinvasivo***: ha un'invasione in profondità (nello stroma della cervice) fino a **3mm** e laterale fino a **7 mm**. Ha un rischio di metastasi linfonodale e di recidive molto basso, inferiore all'1%. Nelle donne che si sottopongono al Pap-test regolarmente il tumore cervicale viene spesso diagnosticato in questo stadio. Colpisce donne con un'età di 45-50 anni (si hanno anche alcuni casi a 30 anni).

Trattamento standard STADIO I A.1

- **ISTERECTOMIA TOTALE**: nella donna che non cerca una gravidanza l'intervento di scelta è l'isterectomia totale.
  L'intervento consiste nell'asportazione di corpo e collo dell'utero. Può essere associato o meno all'asportazione delle ovaie, ciò dipende dall'età della paziente.

STADIO I A.2: sono i tumori che hanno un'invasione in profondità fra **3-5 mm** e un'estensione laterale fino a **7 mm**. Dal punto di vista del trattamento possiamo accomunarli ai tumori dello **STADIO I B.1** con dimensioni < 4 cm.

Trattamento standard STADIO I A.2 e STADIO I B.1

- **ISTERECTOMIA RADICALE CON LINFOADENECTOMIA PELVICA**
  L'isterectomia radicale è diversa dall'isterectomia totale. In quella radicale oltre a corpo e collo dell'utero, si rimuovono anche i tessuti di sostegno dell'utero, in particolare i *parametri* o *legamenti cardinali*, che sono una delle principali vie di diffusione del tumore.
  L'ISTERECTOMIA RADICALE consiste nell'asportazione:
  - dell'utero e delle tube (ogni volta che si rimuove l'utero si rimuovono le tube per ridurre il rischio di tumore ovarico)
  - del collo uterino
  - dei paracolpi (tessuto che sostiene l'apice della vagina)
  - della parte apicale della vagina (il terzo superiore della vagina, vicino alla cervice)
  - delle ovaie (solo alle donne in post-menopausa, mentre nelle donne in premenopausa non devono essere necessariamente tolte, se è possibile, poiché preservandole non determino una menopausa precoce chirurgica)
  - legamento cardinale / parametri laterali (maggiormente interessato e attraverso cui passano ureteri e arteria uterina)
  - legamenti utero-sacrali/ parametri posteriori (attraverso esso passano i nervi ipogastrici)
  - legamenti vescico-uterini/ parametri anteriori
  - **linfoadenectomia pelvica** (asportazione dei linfonodi attorno ai vasi pelvici) poiché nei tumori a questo stadio si ha un rischio del 10% che si formino metastasi linfonodali.

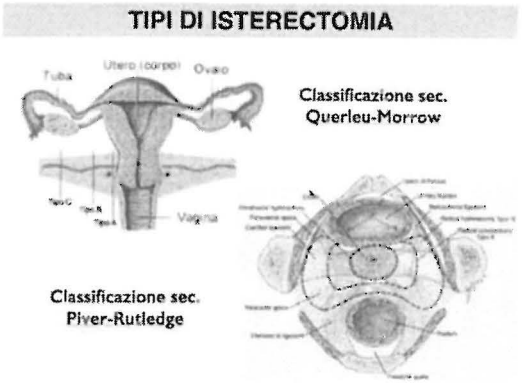
I paramètri sono legamenti costituiti da tessuto fibro-vascolare che uniscono il collo dell'utero alla parete pelvica. Abbiamo i parametri: anteriori, posteriori e laterali. In quelli **laterali** decorrono l'*arteria uterina* e l'*uretere*. Durante la rimozione del parametrio laterale bisogna legare alla sua origine l'arteria uterina, ossia si lega appena essa nasce dall'arteria ipogastrica. L'uretere percorre il parametrio attraverso un canale detto tunnel ureterale. Durante l'intervento bisogna stare attenti a non lesionare l'uretere. In seguito all'intervento l'uretere può fistolizzare con la vagina.
Poi vi è il parametro **anteriore** che è il legamento vescico-uterino, e il **posteriore** che è il legamento utero-sacrale.
Il legamento utero-sacrale è un legamento che si estende dall'utero al sacro. In esso decorrono i *nervi ipogastrici* che vanno alla vescica e alla vagina. Bisogna preservare i nervi poiché se essi vengono sezionati la donna non potrà urinare spontaneamente, e vi sarà una mancata lubrificazione vaginale con conseguenti disfunzioni sessuali. In molti centri viene eseguita l'**isterectomia radicale nerve sparing**, cioè vengono preservati i nervi ipogastrici perché essi sono deputati al mantenimento del tono dello sfintere anale, alla lubrificazione vaginale e al corretto funzionamento del detrusore vescicale. I nervi ipogastrici possono essere lesi accidentalmente durante l'intervento, o possono andare incontro a stiramento e danneggiarsi. Una volta gli interventi erano totalmente demolitivi e venivano rimossi anche le strutture nervose, perciò si aveva un drastico peggioramento della qualità di vita.
Assieme all'utero e ai parametri nell'isterectomia radicale si rimuove anche il **tratto superiore della vagina**, per circa 2 cm, aprendo lo spazio retto-vaginale. Questo perché il tumore non solo si diffonde trasversalmente nei parametri ma anche verticalmente nella vagina.

La parte inferiore del supporto del collo dell'utero si chiama **paracolpo**, questo sospende anche la parte superiore (apice-colletto) della vagina. Il paracolpo viene rimosso durante l'isterectomia radicale.
Poi, vanno sempre asportati i linfonodi (linfonodi esterni, interni, otturatori e comuni) perché man mano che si avanza di stadio, il rischio di avere metastasi ai linfonodi e invasione linfo-vascolare aumenta.
Le complicanze dell'isterectomia radicale che insorgono durante l'intervento o qualche giorno dopo sono:

- **lesioni durante l'intervento dei grossi vasi pelvici** (a. iliaca interna o esterna, a. uterina, vene iliache)
- **lesioni ai nervi** (otturatorio e ischiatico)
  - **Lesione del nervo otturatorio**: determina dolore all'inguine e alla zona dei muscoli adduttori, spasmo muscolare dell'arto inferiore, parestesie, perdita di adduzione e della rotazione interna della gamba e ipoestesia lungo la regione mediale della coscia.
  - **Lesione del nervo ischiatico**: determina dolore al polpaccio, natica o ginocchio o dolore irradiato dalla zona lombare al piede. Può essere avvertito come urente, acuto, penetrante, inarrestabile oppure può essere più lieve ed acutizzarsi in determinate circostanze. Nei casi gravi si aggiungono intorpidimento e formicolio alle gambe e perdita di controllo degli sfinteri anale e vescicale.
- **Fistole:** uretero-vaginali (rischio 1%), vescico-vaginali
- **Perforazioni intestinali o vescicali**
- **Ostruzione intestinale:** rischio 1%
- **Atonia vescicale:** secondaria a lesioni nervose, il rischio è del 4%
- **TEV ed Embolia polmonare:** rischio del 1% legato all'intervento chirurgico in sé e non in particolare all'isterectomia

Le complicanze che possono manifestarsi dopo mesi dall'intervento sono:

- **Linfoceli:** raccolte di linfa in addome dovuta alla linfoadenectomia
- **Infezioni urinarie:** colpiscono 1 donna su 5 che si è sottoposta ad isterectomia radicale
- **Lesione dei nervi otturatori e genito-femorale:** sono complicanze che possono manifestarsi subito dopo l'intervento, ma possono insorgere anche tardivamente. Il pz all'inizio si trova in un periodo di benessere, e solo dopo mesi dall'intervento soffre dei sintomi legati al danno nervoso
- **Disturbi urinari**



CLASSIFICAZIONI ISTERECTOMIA
Esistono due classificazioni per definire la tipologia di isterectomia e la sua radicalità.

- **Classificazione di Piver:**
  - **Piver tipo 1**: isterectomia totale
  - **Piver tipo 2:** isterectomia radicale, con radicalità medio-laterale che arriva sino all'uretere
  - **Piver tipo 3:** isterectomia radicale che scavalca l'uretere e asporta le strutture di sostegno quasi fino alla parete pelvica
- **Classificazione di Querleu-Morrow**: è sovrapponibile alla classificazione Piver, ma invece di usare i numeri si usano le lettere. Avremo tipo a, b, c che saranno rispettivamente il Piver tipo 1, 2, 3.

L'isterectomia totale è il Piver tipo 1 o Querleu-Morrow tipo A,
L'isterectomia radicale può essere il Piver tipo 2 o 3, o Querleu-Morrow tipo b o c in base alla radicalità dell'intervento.
La conoscenza di queste classificazioni è utile per comprendere cosa c'è scritto sulla cartella clinica della pz, perché molte volte se la donna si è sottoposta ad isterectomia totale nella cartella ci sarà scritto Isterectomia Piver tipo 1.

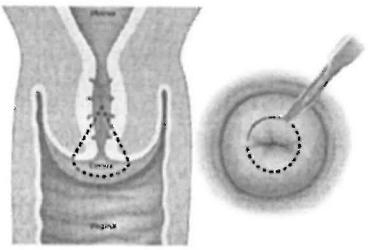
Indicazione (FIGO 2009)	Piver-Rutledge	Querleu-Morrow
Stadio IA1 (LVSI +)	Classe I	Tipo A
Stadio IA2	Classe II	Tipo B1
Stadio IB1 ≤ 2cm	Classe II	Tipo B2
Stadio IB1 >2cm	Classe III	Tipo C1

In caso di **STADIO I A.1** l'intervento da eseguire sarà l'isterectomia totale, quindi Piver 1 o Querleu-Morrow di tipo A.
In caso di **STADIO I A.2** l'intervento da eseguire sarà l'isterectomia radicale di Piver tipo 2.
In caso di **STADIO I B.1,** si interverrà diversamente in base alle dimensioni del tumore. Se esso è **≤ 2cm** si dovrà eseguire un intervento di Piver tipo 2, invece, se il tumore è **>2 cm** si dovrà effettuare un intervento più demolitivo con isterectomia radicale di Piver tipo 3.

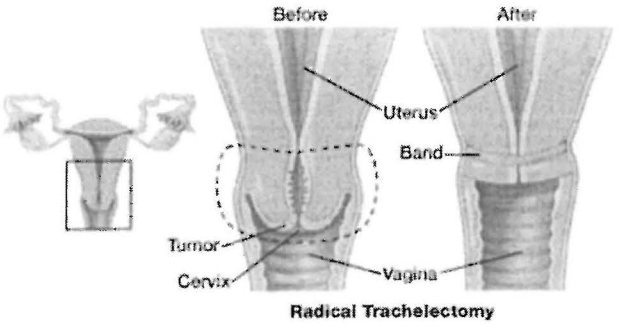
FERTILITY SPARING – TRATTAMENTO CHIRURGICO PER DONNE CON DESIDERIO DI MATERNITA'

Fertility sparing: è una pratica chirurgica che mi permette di modulare l'intervento chirurgico, in pz oncologiche selezionate, al fine di mantenere l'utero per una futura gravidanza.
Le possibilità terapeutiche chirurgiche sono la conizzazione e la trachelectomia

- **CONIZZAZIONE o LEEP**: nelle donne che cercano una gravidanza, a fronte di un basso rischio di metastasi e ricorrenza, l'intervento chirurgico può limitarsi all'esecuzione di una *conizzazione*, cioè l'asportazione (a lama fredda o con elettrobisturi) di un cono che inglobi la lesione (che ha come base la superficie esterna del collo dell'utero, come apice il canale cervicale e un'altezza di 2-2,5 cm). Permette di asportare tumore di piccole dimensioni e preservare la possibilità di intraprendere una gravidanza in futuro. E' una tecnica rapida, vantaggiosa che può essere attuata solo in forme iniziali di tumore. Stadi molto iniziali, sono trattabili con conizzazione, perché il rischio di sviluppare metastasi linfonodali o di recidivare sono estremamente bassi.



  Questo intevento può essere eseguito a patto che i margini di resezione siano liberi dalla malattia.
  La conizzazione ha un rischio del 10% di recidive non invasive, ossia displasie epiteliali (lesioni precancerose), che possono richiedere un'ulteriore conizzazione o l'asportazione dell'utero. Per questo, la terapia deve essere proposta solo a donne con desiderio di parità
- **TRACHELECTOMIA RADICALE:** nelle donne giovani che cercano la gravidanza si può optare per un intervento conservativo dell'utero, cioè la *trachelectomia radicale,* che può essere eseguita per via vaginale o addominale (laparotomica o laparoscopica).



Radical Trachelectomy

Consiste nell'asportazione del collo dell'utero, di una porzione dei parametri e dei paracolpi, e la rimozione del terzo superiore della vagina. In seguito all'asportazione si anastomizza il corpo dell'utero con il fondo della vagina. Con questo intervento si asporta solo la lesione con le sue vie di diffusione laterale e longitudinale.
Questo trattamento permette alle donne di provare ad avere una gravidanza, ma la probabilità è molto bassa. Il pregnancy rate è del 57%, e in più se riescono ad intraprendere una gravidanza solo il 67% avrà un bambino vivo alla nascita (Live Birth rate) e nel 30% di questi casi i feti nascono prematuri. Il parto prematuro è dovuto al fatto che si rimuove la cervice. Essa è fondamentale durante la gravidanza, poiché il collo dell'utero è ricco di fibre collagene essenziali per sostenere il

peso del feto fino al termine della gravidanza. La donna deve essere informata di ciò. La possibile riduzione delle nascite pretermine potrebbe essere conseguita con il cerchiaggio cervicale, che è un intervento in cui si posiziona un laccio attorno a ciò che rimane dell'orifizio uterino interno prima che la donna rimanga incinta, in maniera tale che durante la gravidanza, quando l'utero si ingrandirà, questa banda possa compensare la mancanza delle fibre collageniche cervicali.
Inoltre, la trachelectomia porta ad un aumento dell'incidenza di infezioni vaginali e uterine a causa della rimozione chirurgica del collo dell'utero che normalmente produce muco protettivo e battericida.
Valutando gli outcome oncologici (sopravvivenza e recidiva) si vede che la trachelectomia radicale ha un maggior rischio di recidive rispetto ad interventi più demolitivi; il rischio è del 5%, però questa tecnica è usata solo in pazienti molto selezionate, se la si eseguisse con criteri meno selettivi, il rischio di recidive sarebbe molto più alto. Vi è una mortalità di circa 1-2%.

E' importante il **counselling** per valutare se la donna ha i criteri per sottoporsi a procedure di fertility sparing.
La pz per rientrare nei criteri deve:

- essere **giovane**
- essere fortemente **motivata** alla ricerca di una futura gravidanza
- essere **consapevole dei rischi legati alla procedura**, in particolare al rischio aumentato di recidive, e in caso di trachelectomia deve essere informata anche degli outcome riproduttivi sfavorevoli
- essere a **conoscenza che i dati relativi agli outcome oncologici sono pochi e ad oggi l'evidenza è limitata** (In particolare la trachelectomia è stata introdotta solo negli anni '90 e non molte donne si sono sottoposte a questa procedura; perciò i numeri e le percentuali non sono sufficienti per dare un'informazione completa).
- Avere un **tumore inferiore ai 2 cm** (questo è uno dei motivi per cui la nuova classificazione del 2019 ha suddiviso lo stadio IB1 del 2009 in stadio IB1 e IB2)
- Avere un tumore con un **istotipo tipico** (spinocellulare, adenocarcinomatoso, adenosquamoso)

Importante ribadire che le donne affette da tumori con istotipi atipici non possono essere assolutamente candidate a trattamenti fertility sparing.
La scelta tra conizzazione e trachelectomia, a oggi, è più verso la conizzazione perché essa ha outcome riproduttivi e ostetrici migliori.

TRATTAMENTO DALLO STADIO I B.2 ALLO STADIO IV

Se il tumore è più grande (diametro > 4 cm), ossia dallo **STADIO I B.1 in su**, non è più curabile con la solo chirurgia. In particolare, il tumore allo **STADIO I B.2** è ancora limitato al collo dell'utero e si chiama ***Tumore Bulky*** ed ha alcune possibilità chirurgiche *dopo* la chemioterapia.
Al di sopra dello stadio IB1 abbiamo diverse opzioni:

- **Chemio-Radioterapia esclusiva**: usata in caso di tumore superiore ai 4 cm o in caso di invasione extrauterina, o in caso di positività linfonodale.
- **Terapia neoadiuvante:** terapia eseguita prima dell'intervento chirurgico.

TERAPIA NEOADIUVANTE – Eseguito solo in caso di STADIO I B.2

Il razionale del trattamento neoadiuvante è:

- Ridurre il volume del tumore per facilitare la successiva chirurgia
- Favorire la diffusione ottimale dei farmaci in un tessuto indenne ancora riccamente vascolarizzato
- Guidare la decisione del successivo approccio terapeutico in base alla risposta avuta con la terapia neoadiuvante

In più la terapia neoadiuvante permette di:

- Eradicare micro-metastasi
- Avere una possibilità di fertility sparing. Può essere utilizzata la terapia neoadiuvante per ridurre le dimensioni del tumore per poi eseguire un intervento conservativo di fertility sparing

A questo piano di trattamento rispondono molto bene i tumori spinocellulari mentre gli adenocarcinomi non rispondo né alla CHT né alla RT, per cui sono tumori a prognosi più severa.

TERAPIA ADIUVANTE

La terapia adiuvante è una terapia eseguita in seguito all'intervento. Essa si basa sull'utilizzo della radioterapia, della brachiterapia e della chemioterapia. Viene utilizzata nei tumori localmente avanzati (Stadio IA2, IB1 o IB2) in seguito ad isterectomia radicale, in caso di rilevazione di linfonodi positivi o margini positivi, o coinvolgimento parametriale.

TIPOLOGIE DI TRATTAMENTO

La **radioterapia** è indicata come trattamento in caso di stadi iniziali IA, IB, IIA non Bulky.
In caso di stadi localmente avanzati (>IIa) deve essere associata alla chemioterapia.
I vantaggi della radioterapia sono:

- Mi permette un controllo locale e regionale della malattia dopo chirurgia
- Permette di agire su metastasi estese al distretto lombo-aortico

Gli svantaggi:

- Alta morbilità: cistiti, proctiti, fistole uretero-vaginali o retto-vaginali, lesioni del piccolo intestino (RASBI), ostruzioni intestinali, lesione cutanee

La **brachiterapia** potenzia gli effetti avversi della radioterapia, però se viene associata alla radioterapia quando si hanno fattori di rischio per recidiva locale o tumori in stadi localmente avanzati o vi è già la comparsa di una recidiva, essa migliora gli effetti della radioterapia.
Quando associo la brachiterapia alla chemioterapia il controllo loco-regionale è massimo.

La **chemioterapia** è indicata in associazione alla radioterapia in caso di stadio localmente avanzato (IIB fino a IVA) e in caso di presenza di fattori di rischio quali linfonodi positivi, margini positivi, parametri positivi.
L'associazione tra CHT e RT determina una miglior sopravvivenza, e una riduzione fino al 50% della mortalità a 3 aa.

TRATTAMENTO RECIDIVE

Il trattamento delle recidive è sempre la radioterapia. Solo in caso di donne molto motivate si può eseguire una terapia chirurgica definita **chirurgia di salvataggio**, che viene eseguita in caso di recidive pelviche in giovani pazienti con recidiva isolata. E' una chirurgia di salvataggio perché viene effettuata in donne con una bassa aspettativa di vita ed è francamente demolitiva; ciò porta a morbilità a breve e a lungo termine importanti. Viene eseguita solo in donne molto motivate consapevoli dei rischi.

TRATTAMENTI DELLE PAZIENTI CON EMORRAGIA

A volte le pazienti si presentano con stadi avanzati e con emorragie massive (anche letali) come primo segno del tumore (i tumori avanzati si rilevano in donne che non fanno il Pap-test).
Gli unici trattamenti che posso mettere in atto sono:

- **Embolizzazione** delle arterie uterine o ipogastriche
- **RT emostatica** sul collo dell'utero per cercare di fermare il sanguinamento.

Il trattamento chirurgico in questo caso è impensabile ed è gravato da complicanze importanti.
Il problema maggiore di questi tumori è il coinvolgimento dell'uretere con rischio di fistole uretero-vaginali, oppure fistole uretero-peritoneali e la compromissione della funzionalità renale.

PROGNOSI

La sopravvivenza è diversa tra lo stadio I A.1, dove è circa del 100%, e lo stadio I B.2 in cui a 5 anni la sopravvivenza è meno del 20%.
Per quanto nella stadiazione i linfonodi non siano considerati, la presenza di positività linfonodale cambia drasticamente la prognosi all'interno di uno stesso stadio. Infine, importante ricordare che i tumori spinocellulari hanno una prognosi migliore rispetto agli adenocarcinomi che non rispondono bene alla RT o CHT.
La prognosi dipende da: **stadiazione, infiltrazione linfovascolare** e **istotipo tumorale.**

APPROCCIO MININVASIVO vs APPROCCIO OPEN nel K cervicale

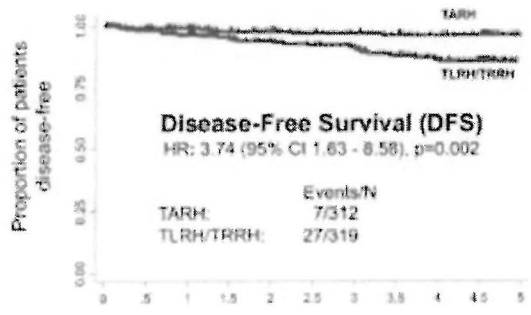
Prima di marzo 2018, nel caso del carcinoma della cervice, si pensava che l'approccio migliore fosse quello mininvasivo. Si riteneva che gli **outcome oncologici** delle tecniche mininvasive (cioè la sopravvivenza totale definita survival e il tempo che intercorre da un intervento ad un eventuale recidiva) fossero sovrapponibili con quelli delle tecniche open.
Le tecniche mininvasive sono:

- **Laparoscopia**
- **Mini-laparoscopia:** segue le stesse procedure della laparoscopia, ma gli strumenti hanno dimensioni molto più ridotte. La mini-laparoscopia determina: migliori esiti cosmetici, minor incidenza di laparoceli e minor dolore.
- **Tecnica robotica**

Tutte le tecniche mininvasive determinano:

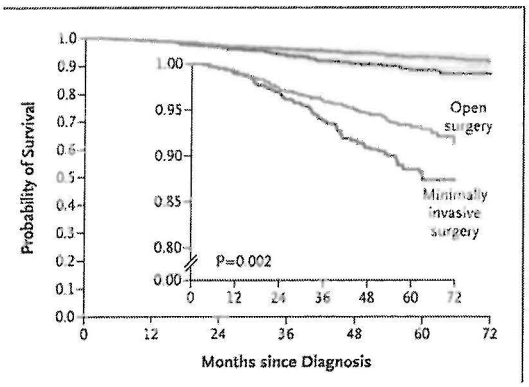
- Morbilità chirurgica ridotta
- Un ricovero (ospedalizzazione) di minor durata
- Una riduzione delle sequele a lungo termine
- Un precoce inizio di terapie adiuvanti quando necessario (La pz si riprende prima e può iniziare una terapia adiuvante in maniera precoce)
- Riduzione delle complicanze legata ad un trattamento adiuvante con RT (perché alle complicanze radioterapiche non si sommano le complicanze chirurgiche)

Prima del 2018 si pensava che l'approccio laparotomico e laparoscopico avessero outcome oncologici sovrapponibili, ma a marzo del 2018 uno studio rivoluzionario chiamato **LACC trial** smentì tutto ciò.
Nel LACC trial a partire dal 2008 furono arruolate diverse donne che necessitavano di un trattamento per il tumore alla cervice.
Le donne che parteciparono allo studio venivano assegnate casualmente (randomize) al gruppo che riceveva il trattamento mininvasivo (laparoscopico o robotico) o al gruppo che riceveva un trattamento Open (laparatomico).
L'outcome (obiettivo dello studio) era quello di vedere se vi fosse una sopravvivenza sovrapponibile dopo 4.5 anni.

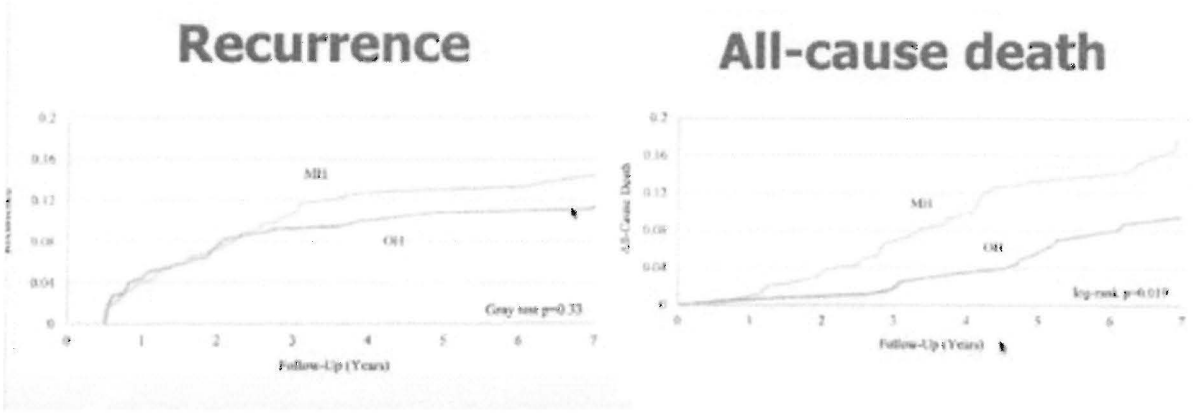


Affinché il trial fosse accurato, venivano selezionate pazienti che erano curate da un centro oncologico di riferimento. Un centro ospedaliero se voleva fare parte di questo trial, doveva inviare 10 casi di pazienti trattate con laparoscopia, e doveva allegare 2 video non editati per dimostrare l'accuratezza chirurgica. In questa maniera lo studio ha raccolto in maniera accurata i dati delle pazienti e dei relativi interventi, avendo un basso margine di errore.
Questo studio fu terminato in anticipo perché l'analisi ad interim dimostrò che **la terapia Open fosse migliore e non sovrapponibile alla mininvasiva**. Le pz trattate

con approccio laparotomico (TARH nel grafico) sopravvivano di più, e avevano una probabilità di recidiva a 4 anni e mezzo di 7 volte minore rispetto all'approccio mininvasivo.
I risultati di questo trial hanno dimostrato che l'approccio mininvasivo nel tumore della cervice è un approccio peggiore che porta a maggior rischi nella pz.



Dopo l'uscita di questo trial, furono eseguite diverse analisi, in particolare si valutò cosa fosse accaduto negli USA dopo l'introduzione della chirurgia mininvasiva per il tumore della cervice. Si sono comparati i casi in cui si è intervenuti con tecnica open o mininvasiva.
Valutando nel tempo la popolazione statunitense, si è notato che la sopravvivenza delle pz a 72 mesi dalla diagnosi era maggiore in caso di tecnica Open, quindi si confermarono i dati del LACC Trial.
In seguito, molti altri studi dimostrarono che l'approccio Open ad oggi è la tecnica migliore per la cura del tumore alla cervice.



Questo studio canadese confermò anch'esso che l'approccio Open portasse a minori recidive, e dimostrò che la mortalità a 7 anni è quasi doppia in caso di approccio mininvasivo (nell'immagine curva MH).

<u>Per questo motivo dal 2018 l'indicazione chirurgica per l'intervento del tumore alla cervice è la tecnica open a cielo aperto</u>

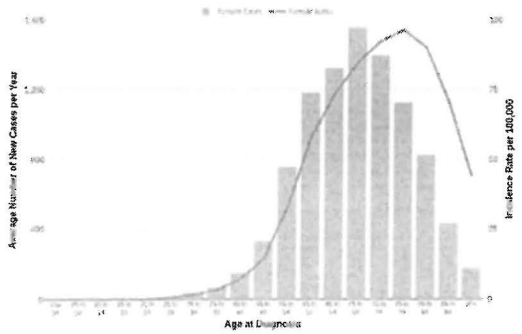
Perché la tecnica mininvasiva sia inferiore alla tecnica Open è ancora ignoto. A Varese hanno fatto degli studi in cui si ipotizza che la causa principale possa essere legata alla manipolazione del tessuto tumorale, infatti si è visto che se si esegue una conizzazione e solo successivamente una laparoscopia si ha una riduzione delle recidive; tuttavia, sono ipotesi che devono essere confermate da studi più grandi.

CARCINOMA ENDOMETRIALE

E' un tumore epiteliale del corpo dell'utero. I tumori del corpo dell'utero si dividono in due grandi famiglie: tumori *epiteliali* (tumori benigni e carcinoma endometriale) e tumori *stromali* (coinvolgono il miometrio e sono i fibromi benigni e i sarcomi uterini).

EPIDEMIOLOGIA

Il tumore dell'endometrio è il 7° tumore a livello mondiale. La sua incidenza non è uniforme nei singoli paesi ed è in crescita a causa dell'aumento dell'aspettativa di vita.
È al 1° posto per incidenza tra i tumori dell'apparato genitale femminile nei paesi occidentali industrializzati (incidenza 10 volte superiore rispetto ai paesi in via di sviluppo, ciò è associato all'aumento dell'obesità e dell'aspettativa di vita).
Nei paesi in via di sviluppo il tumore del tratto genitale femminile più frequente è il carcinoma della cervice uterina, visto che lo screening col Pap-test non è standardizzato come nei Paesi Occidentali.



Il carcinoma dell'endometrio ha un'incidenza di 25/100.000 all'anno. In Italia ci sono 8200 casi l'anno e nella provincia di Varese ci sono circa 80-100 casi l'anno. In Italia è il 5° tumore per incidenza nelle donne.
L'età di massima incidenza è tra i 55 e i 65aa, ossia nel periodo di postmenopausa.
L'incidenza del tumore dell'endometrio sta crescendo nel mondo occidentale, questo perché le donne hanno più fattori di rischio rispetto al passato.

FATTORI DI RISCHIO

- ***Età*:** la probabilità dell'insorgenza del tumore aumenta con l'età perché vi è un maggior accumulo di mutazioni e possibile concomitanza di fattori di rischio
- ***Iperestrogenismo***: assoluto o relativo, legato a condizioni quali:
    - **Obesità e diabete**: il tessuto adiposo produce una grande quantità di estrogeni per conversione degli androgeni grazie alla presenza dell'enzima aromatasi. Il diabete si associa ad iperinsulinemia ed essa determina sia un accumulo di tessuto adiposo, sia un aumento della produzione di androgeni, i quali verranno convertiti in estrogeni sempre a livello del tessuto adiposo.
    - **HRT**: terapia ormonale sostituiva in post-menopausa estrogenica non bilanciata con progestinici. E' importante ricorda di dare una terapia sostitutiva a base di estrogeni e progestinici se la donna possiede ancora l'utero, per evitare l'insorgenza di K endometriale.
    - **Nulliparità**: le nullipare non hanno mai avuto un periodo di ipoestrogenismo secondario alla gravidanza, perciò nella loro vita hanno sempre avuto livelli costanti di estrogeni. In altri casi è un fdr poiché la nulliparità può essere dovuta ad infertilità secondaria a una condizione di iperestrogenismo.
    - **PCOS**: le donne con PCOS hanno una ridotta produzione di progesterone che è un ormone fondamentale per la sua attività anti-estrogenica.
    - **Storia familiare di cancro alla mammella**: il carcinoma può essere dovuto a mutazione BRCA1 o a sdr di Lynch, e questi sono fattori predisponenti anche per il tumore all'endometrio. Anche la terapia medica per la mammella può essere un fdr.
    - **Uso del tamoxifene**: utilizzato come terapia in donne che hanno il tumore della mammella. Il tamoxifene è un *SERM (modulatore selettivo del recettore degli estrogeni*). Sulla mammella agisce da antagonista, mentre sul tessuto endometriale agisce come un agonista parziale.

Chi prende il tamoxifene deve sottoporsi ad una visita ginecologica ogni 6 mesi per valutare lo spessore della rima endometriale ed escludere la presenza di iperplasia.

- ***Familiarità di 1° grado* per sdr di Lynch**: la sdr di Lynch è correlata ad un'aumentata incidenza di carcinoma del colon e di tumore all'endometrio (si sviluppa nel 20-60% dei casi). Il picco di incidenza del tumore all'endometrio associato a Lynch è tra 45 e 55 anni. A 45 è indicata l'esecuzione di un'isterectomia preventiva. Se la donna vuole figli, li deve fare prima dei 45 anni, e finché non li cerca deve prendere la pillola estro-progestinica in continuo e sospenderla solo quando ricerca la gravidanza
- ***Fattori dietetici:*** il caffè protegge dal carcinoma endometriale perché è un insuline-sensitizer, cioè ↓la sensibilità all'insulina e quindi ↓l'incidenza di K endometriale.
  L'acido folico se preso a lungo con dosi massicce aumenta l'incidenza del tumore all'endometrio.

<u>Fattori protettivi</u>:

- ***Multiparità***
- ***Utilizzo dei contraccettivi orali*** (la pillola è una combinazione bilanciata di estrogeni e progestinici)
- ***Attività fisica***

Sono quelli che riducono l'obesità o che producono un clima ormonale ben bilanciato.

DISTRIBUZIONE ANATOMICA DEL TUMORE ENDOMETRIALE

Nel 95% dei casi il tumore all'endometrio si presenta da solo, mentre in un 5% dei casi possiamo avere un tumore endometriale associato ad altri tumori dell'utero rari (sarcomi, tumore dell'istmo dell'utero, del fondo dell'utero, ecc.).

CLASSIFICAZIONE

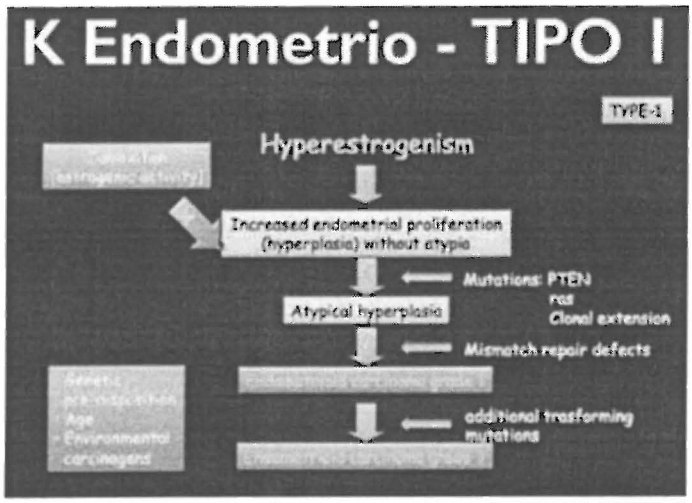
Dal punto di vista anatomo-patologico il tumore dell'endometrio si divide in due grosse categorie:

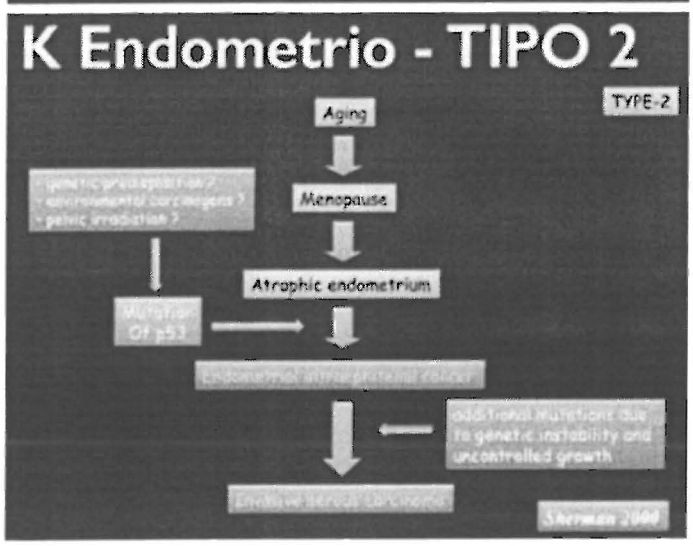
- **ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE** o **TIPO 1** (80%): carcinoma estrogeno-dipendente. Ha una prognosi favorevole e una guarigione completa se si interviene in maniera precoce.
- **ISTOTIPI SPECIALI** o **TIPO 2** (20%): numerosi istotipi tumorali endometriali maligni. Prognosi sfavorevole.

Il carcinoma <u>**TIPO I**</u> è un tumore estrogeno-dipendente. La sua eziopatogenesi è legata a una condizione di <u>iperestrogenismo relativo</u> (aumento degli estrogeni circolanti senza un adeguato bilanciamento da parte del progesterone).
La comparsa del carcinoma è preceduta dall'iperplasia endometriale, visibile all'ecografia transvaginale sotto forma di ispessimento endometriale. È frequentemente associato ad un BMI elevato e al diabete. Il carcinoma di tipo I rappresenta 80% dei tumori e la sua diagnosi è facile grazie ai tipici reperti ecografici.
Condizioni tipiche di iperestrogenismo relativo sono: sindrome metabolica, PCOS, terapia sostitutiva in menopausa, menopausa tardiva e diete ricche di carne.
I fattori protettivi sono: multiparità, dieta vegetariana, calo ponderale e menopausa precoce.
Nei tumori di tipo 1 il grading istologico (grado di aggressività che dipende dal grado di differenziazione cellulare) varia da G1 a G3.

I carcinomi di <u>**TIPO II**</u> sono tumori non estrogeno-dipendenti e nascono su un <u>endometrio atrofico</u>. I carcinomi ad istotipo speciale sono più frequenti nelle donne con età avanzata.
La diagnosi è molto più tardiva rispetto ai tumori di tipo I poiché non vi sono segni ecografici standardizzati.
I tumori di tipo II hanno sempre un grading G3, quindi sono tumori aggressivi con un alto grado di malignità.

	Tipo 1	Tipo 2
	Adenocarcinoma endometrioide (80%)	**Istotipi speciali (20%)**
Varianti	• A differenziazione squamosa • Villoghiandolare • Secretorio • A cellule cigliate	• Mucinoso • Sieroso • A cellule chiare • Misto • A cellule squamose • A cellule di transizione • A piccole cellule • indifferenziato
Clima ormonale	Clima estrogenico non bilanciato (iperestrogenismo relativo)	Non estrogeno dipendente
Lesioni	Iperplasia endometriale	Endometrio atrofico
Fattori di rischio	Sindrome metabolica (BMI alto)	Età
Grading	G1-G3	Sempre G3
Prognosi	Favorevole	Sfavorevole





PATOGENESI CARCINOMA DI TIPO 1

L'iperestrogenismo è alla base dell'insorgenza del carcinoma endometriale di tipo 1. L'iperestrogenismo determina la comparsa di un'iperplasia tipica.; successivamente avremo l'accumulo di diverse mutazioni (PTEN, RAS, CTNNB1) e ciò determinerà il passaggio da un'iperplasia tipica ad una iperplasia atipica.

L'iperplasia atipica può progredire e determinare la comparsa di carcinoma di grado 1, che può diventare più aggressivo ed evolvere a grado 2 o anche a grado 3.

PATOGENESI CARCINOMA DI TIPO 2

Il tumore di **Tipo II** (non estrogeno-dipendente) nasce su un epitelio atrofico, perciò è più frequente dopo la menopausa in donne con un'età avanzata.

Nella patogenesi è coinvolta la mutazione dell'oncosoppressore p53. In seguito alla mutazione, si ha la formazione di un tumore intraepiteliale. Ulteriori mutazioni fanno sì che si passi da un tumore in situ ad un tumore invasivo. Quindi, in caso di tumore di tipo II non abbiamo lesioni precancerose, ma si ha la formazione diretta del tumore stesso.

IPERPLASIA ENDOMETRIALE

L'iperplasia endometriale è una condizione patologica preneoplastica che si caratterizza per la presenza di iperplasia localizzata o diffusa dell'epitelio endometriale. Essa precede la comparsa dell'adenocarcinoma endometrioide.

Definizione L'iperplasia è una proliferazione delle ghiandole che presentano forma e dimensioni irregolare con un aumento del rapporto ghiandola/stroma.

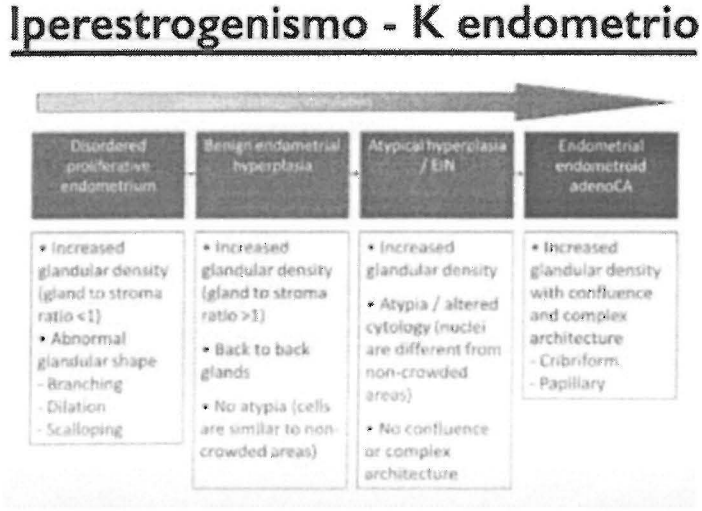
Questo reperto è generalmente diffuso ma può essere anche focale.

L'iperplasia endometriale può essere: → **TIPICA**

- SEMPLICE
- COMPLESSA

→ **ATIPICA**

- SEMPLICE
- COMPLESSA



L'iperplasia **tipica** è caratterizzata dalla presenza di iperplasia diffusa dell'epitelio ghiandolare senza la presenza di atipie. Nell'iperplasia endometriale tipica **semplice** si ha un endometrio proliferativo con alterazioni strutturali ghiandolari, con stroma iperplastico e ghiandole che appaiano "cistiche"; vi è un aumentata attività mitotica ma le atipie non sono presenti. Nell'iperplasia **complessa** si ha un'attività mitotica importante e vi è un "affollamento" cellulare. Lo stroma è ridotto.

Nell'iperplasia endometriale **atipica** vi è la comparsa di alterazioni quali la perdita di polarità del nucleo, la comparsa di nucleoli soprannumerari, e si ha un'attività mitotica aumentata con numerose atipie. Man mano che si sale con le atipie aumenta il rischio di K endometriale. Può essere difficile distinguere un'iperplasia atipica dal vero e proprio adenocarcinoma.

L'**atipia** è il fattore prognostico sfavorevole principale e indica un rischio elevato di progressione verso la forma tumorale.

Di fronte a diagnosi di iperplasia quello che mi interessa sapere è se la pz ha iperplasia tipica o atipica. Nella iperplasia tipica il rischio di progressione a tumore è del 2%, mentre nella forma atipica è del 23%.

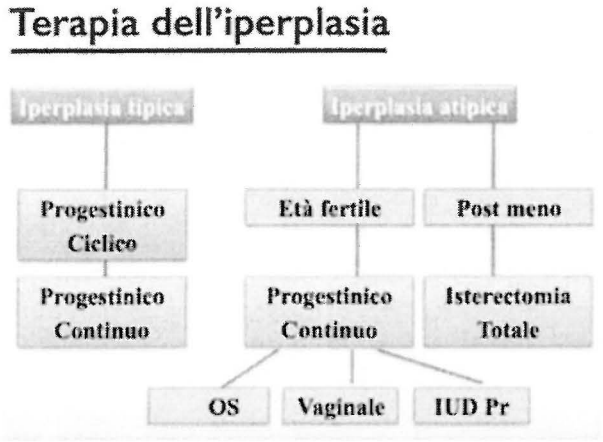
Normalmente il tempo che intercorre tra la diagnosi di iperplasia atipica e la diagnosi di tumore è di circa 4 anni, invece nelle forme di iperplasia tipica è di circa 10 anni. Per questo motivo il trattamento e il follow-up delle pazienti sono totalmente diversi in base alla tipologia di iperplasia.

In più, ad oggi un'iperplasia endometriale atipica viene considerata come una lesione precancerosa, mentre l'iperplasia tipica viene considerata come una manifestazione della stimolazione estrogenica non bilanciata e non come una vera e propria lesione precancerosa; questo perché se io elimino i fattori di rischio e correggo lo sbilanciamento estroprogestinico in una donna che si presenta con un'iperplasia tipica, nell'82% dei casi l'iperplasia regredisce.

TERAPIA DELL'IPERPLASIA ENDOMETRIALE

La terapia dell'iperplasia è medica e si base sull'utilizzo di progestinici. Quest'ultimi sono in grado di ridurre la concentrazione circolante di estrogeni e di conseguenza far regredire l'iperplasia.

La terapia da somministrare dipende dall'età della pz e dal tipo di iperplasia. Se si tratta di un'**iperplasia tipica** la terapia standard sarà nel caso della donna fertile il progestinico **ciclico** per 3 mesi, invece nella donna in post menopausa il trattamento sarà il progestinico **continuo** per 4 mesi.



Il progestinico ciclico è un trattamento che deve essere assunto solo nella seconda fase del ciclo mestruale, invece nella prima fase si deve fare una pausa affinché possano comparire le mestruazioni.
Nell'iperplasia **atipica** se la donna è in post menopausa il trattamento è l'**isterectomia totale** (asportazione di utero e tube). In una donna in età fertile si protende verso un trattamento **progestinico continuo** per 3 mesi per via transvaginale con ovuli, o per os oppure inserendo una IUD (spirale che rilascia progesterone in modo costante e può essere lasciata in sede anche per 5 anni). Il trattamento conservativo nelle donne fertili deve essere attuato solo in donne fortemente motivate e che hanno un desiderio di maternità. Questo trattamento ha una buona percentuale di successo, ma non preclude la necessità di intervenire in seconda battuta con un'isterectomia. In caso di trattamento conservativo la donna con iperplasia atipica deve eseguire un follow-up stretto con isteroscopia e biopsia.

CLINICA

Il sintomo più precoce del carcinoma dell'endometrio è **sanguinamento uterino anomalo.**
Vi sono anche sintomi tardivi dovuti all'effetto massa che causa una compressione degli organi circostanti: dolore, senso di ingombro, pancia gonfia, stenosi degli ureteri, ematuria.

DIAGNOSI

- **Anamnesi:** in cui si valuta la presenza di fattori di rischio e la sintomatologia
- **Visita ginecologica**
- **Ecografia transvaginale**: all'ECO devo valutare la rima endometriale. Il reperto ecografico è sospetto se la rima endometriale >4mm in postmenopausa, o se > 9mm in pz che usano il tamoxifene
- **Isteroscopia diagnostica** e **biopsia** (GOLD STANDARD)

La mortalità del carcinoma endometriale è bassa, grazie alla precocità e alla facilità della diagnosi, in quanto il sintomo principale è il sanguinamento uterino anomalo ed essendo l'età di massima incidenza tra i 55-65aa, ossia nel periodo in cui le donne sono in post-menopausa, i sanguinamenti vengono subito considerati anomali sia dalla pz sia dal medico, e quindi si intraprende precocemente l'iter diagnostico. Se la donna ha un sanguinamento uterino anomalo comunque non significa che è sicuramente un tumore; infatti nelle donne in postmenopausa è dovuto nel 56% dei casi ad atrofia endometriale, nel 15% dei casi ad iperplasia endometriale, e solo nel 7% dei casi è dovuto a un carcinoma dell'endometrio.
In alcuni casi, la pz è asintomatica ma in seguito a ECO di routine viene rilevato il tumore all'endometrio. Fondamentale per la diagnosi è la **valutazione ecografica dello spessore dell'endometrio.** Ricordiamo che il cut-off è **>4mm** in donne che non assumono Tamoxifene, e **>9mm** in donne che assumono Tamoxifene.
Se rilevo alterazioni ecografiche la pz deve essere sottoposta ad esami di II° livello, cioè l'**isteroscopia diagnostica ed eventuale biopsia.** In Italia l'isteroscopia è il Gold Standard, invece in altri paesi come USA la valutazione di II° livello non viene fatta mediante l'isteroscopia, ma con una biopsia alla cieca chiamata D&C (Dilation and curettage) in cui si dilata la vagina con uno speculum e poi con una curette si preleva alla cieca tessuto endometriale. In Italia si preferisce l'isteroscopia perché essa permette di fare una valutazione morfologica macroscopica, dove si può valutare la parete uterina e individuare la fonte di sanguinamento

che in alcuni casi può essere benigna, o rilevare dati che aumentino il sospetto di lesioni maligne. In più l'isteroscopia rende possibile l'esecuzione di biopsie mirate.

STADIAZIONE

In tutto il mondo i tumori ginecologici sono stadiati con FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). La maggior parte delle diagnosi sono effettuate in stadio I. La stadiazione è fondamentale per scegliere la terapia.

STADIO IA	Tumore confinato all'utero con invasione miometriale <50%
STADIO IB	Tumore confinato all'utero con invasione miometriale ≥ 50%
STADIO II	Invasione dello stroma cervicale
STADIO IIIA	Invasione della seriosa o degli annessi uterini
STADIO IIIB	Coinvolgimento dei parametri o della vagina
STADIO IIIC	Coinvolgimento linfonodale. Si parla di stadio IIIC1 se vi è coinvolgimento dei linfonodi pelvici, invece IIIC2 se vi è un interessamento dei linfonodi lombo-aortici
STADIO IVA-B	Invasione intestinale o vescicale (IVA) o metastasi a distanza (IVB)

TERAPIA DEL CARCINOMA

Il trattamento standard è **isterectomia totale** + **annessiectomia bilaterale** (ovaie e tube) + eventuale studio del retroperitoneo (**linfadenectomia pelvica/lombo-aortica o linfonodo sentinella**)

La linfadenectomia pelvica rimuove i linfonodi pelvici: iliaci esterni, iliaci interni e iliaci comuni.

La linfadenectomia lombo-aortica rimuove i linfonodi aortici: linfonodi inter-cava-aortici, paraortici e paracavali.

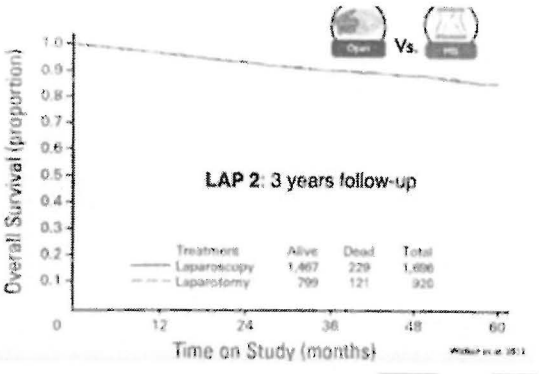
L'isterectomia totale può essere eseguita per via laparotomica o laparoscopica. Ad oggi, la tecnica mininvasiva è l'approccio chirurgico considerato migliore per il tumore endometriale.

Se ASA score è elevato (ASA è un sistema per valutare l'idoneità anestesiologica dei pazienti prima dell'intervento chirurgico, più è alto e più i pz non sono candidati ideali all'intervento), come in caso di pazienti obese od anziane, posso preferire l'intervento per via vaginale. Gli svantaggi di questa procedura e che non permette di vedere se la patologia è localizzata all'utero o se è già disseminata, e non dà la possibilità di eseguire uno studio del retroperitoneo perché per via vaginale non è possibile asportare i linfonodi.

Diversi studi hanno dimostrato come l'approccio laparoscopico sia da preferire, poiché ha outcome oncologici sovrapponibili con l'approccio laparotomico, ma ha complicanze inferiori rispetto all'Open.

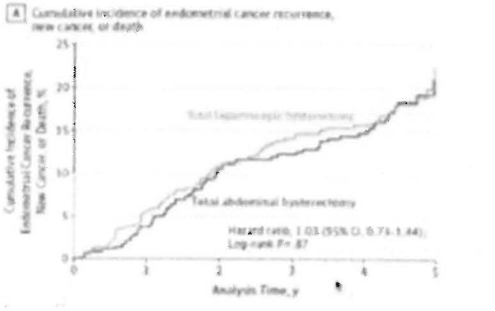
Negli USA dal 2008 c'è stato un incremento progressivo dell'utilizzo della tecnica mininvasiva rispetto alla tecnica Open. Si è constatato che con l'avvento dell'approccio mininvasivo c'è stato un decremento importante delle complicanze post-operatorie, e in particolar modo si sono ridotte le complicanze di surgical site infection (infezione di ferita), le quali sono invece una complicanza preponderante nell'approccio Open. Due studi importanti hanno dimostrato che l'approccio mininvasivo sia il migliore.

Il primo studio è il **LAP 2**, il quale valutò la curva di sopravvivenza (anche detta curva di sopravvivenza Kaplan Meier) dell'approccio Open e dell'approccio mininvasivo. Le due curve di sopravvivenza sono sovrapponibile, e sono difficilmente distinguibili l'una dall'altra nel grafico.

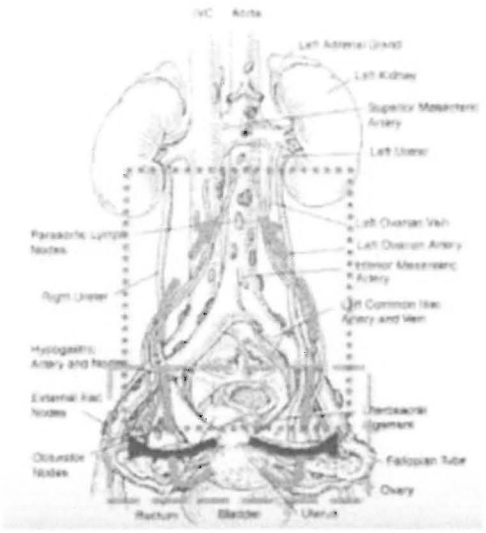


Il secondo studio è lo studio **LACE** in cui si dimostrò che l'approccio laparotomico e l'approccio laparoscopico avessero lo stesso rischio di recidiva.
Questi studi provano che gli outcome oncologici sono sovrapponibili e siccome l'approccio laparoscopico ha minori complicanze intra e post-operatoria, si può affermare che la procedura migliore per il trattamento del K endometriale sia la laparoscopia.

The Laparoscopic Approach to Cancer of the Endometrium (LACE) trial



STUDIO LINFONODALE



La via di diffusione prediletta dei tumori dell'utero è una via sequenziale dall'alto verso il basso con coinvolgimento dei linfonodi pelvici e successivamente dei linfonodi lombo-aortici. Per questo <u>in caso di sospetta diffusione linfonodale</u> devo eseguire una linfadenectomia pelvica e in casi selezionati anche la linfadenectomia lombo-aortica (in pz considerate ad alto rischio).
Se decido di fare una linfadenectomia lombo-aortica sistematica affinché essa sia accurata devo estendere la linfoadenectomia fino alla vena renale di sinistra, questo perché una delle vie di diffusione più importanti è <u>l'infundibolo ovarico</u> (legamento ovarico) al cui interno decorre la vena ovarica la quale sfocia a livello della vena renale sx. Per questo motivo il limite superiore della linfadenectomia lombo-aortica sarà a livello della vena renale sx.

Ad oggi lo studio linfonodale può essere effettuato tramite due diverse tecniche: il linfonodo sentinella o la linfadenectomia pelvica (a cui può essere associata la linfadenectomia lombo-aortica in pz ad alto rischio).
Nei tumori dell'endometrio la rimozione dei linfonodi ha un ruolo SOLO stadiativo e NON terapeutico. Lo studio linfonodale serve per stadiare il tumore, e in base alla presenza di una positività o negatività dei linfonodi cambia la prognosi e capisco se la pz deve essere sottoposta a un trattamento adiuvante o meno. La rimozione dei linfonodi non ha un fine terapeutico, perché la loro rimozione non serve per migliorare le condizioni della pz, ma serve per fini stadiativi perché mi permette di identificare il reale stadio della pz e capire se necessita di una terapia adiuvante dopo l'intervento. Infatti, se già durante l'intervento o la TC noto dei linfonodi ingranditi questo è già un segno di positività e allora non procedo con la linfoadenectomia, perché ho già fatto la stadiazione linfonodale.
Per effettuare uno studio linfonodale si può scegliere tra la tecnica del linfonodo sentinella o la linfadenectomia pelvica. La scelta varia tra un centro ospedaliero all'altro.

Se si decide di effettuare uno studio linfonodale con la linfadenectomia pelvica, non tutte le pazienti verranno sottoposte a questa procedura, ma solo quelle ad alto rischio. Questo perché la linfadenectomia ha conseguenze importanti e non posso eseguirla a tappeto.
Per decidere se devo effettuare uno studio linfonodale devo valutare:

- **Il grading**
- **L'istotipo**
- **L'infiltrazione miometriale**
- **Dimensioni del tumore**

Sono considerate pz NON a rischio se hanno un tumore di grado 1 o 2, istotipo endometrioide con una infiltrazione miometriale < 50% e con tumore < 2cm. In queste pz non eseguo la linfadenectomia, ma faccio solo l'isterectomia.
La linfadenectomia deve essere eseguita in donne a rischio. Una pz è a rischio se ha almeno 1 dei seguenti criteri:

- **Grado 3**
- **Istotipo speciale**
- **Infiltrazione miometriale ≥ 50%**
- **Dimensioni tumorali ≥ 2 cm**

Prima di un intervento bisogna eseguire degli esami preoperatori per capire se la donna è a rischio o meno. Gli esami di imaging preoperatorio sono: ECO, RM, TC.
Attraverso **ECO transvaginale di II livello** posso misurare l'infiltrazione miometriale, ciò è vero solo se l'esame viene effettuato da un ecografista di II livello, se invece la struttura ospedaliera non ha un ecografista preparato si deve eseguire una **RMN pelvica**.
Successivamente devo eseguire uno studio linfonodale preoperatorio attraverso la **TC con e senza MDC** SOLO nelle pazienti risultate a rischio con gli esami precedenti.
La TC di stadiazione serve per:

- Escludere metastasi a distanza
- Escludere la malattia macroscopica intraperitoneale ossia un omental-cake (quando si parla di malattia macroscopica intraperitoneale si fa riferimento ad un interessamento metastatico dell'omento)
- Rilevare la presenza di linfonodi Bulky: sono linfonodi aumentati di volume in maniera patologica. Nei tumori dell'apparato genitale si parla di linfonodi Bulky se hanno l'asse minore >1cm

In caso in cui nella TC di stadiazione rilevo metastasi a distanza o omental-cake o linfonodi di Bulky, la terapia sarà differente perché dovrò eseguire un'isterectomia totale con annessiectomia totale e rimozione di tutte le sedi in cui vi è malattia macroscopica visibile.
Se invece la TC esclude la presenza di metastasi, allora si dovrà eseguire una linfadenectomia pelvica che ha un'accuratezza maggiore e mi permette di rilevare metastasi non rilevabili con la TC.
Una volta rimossi i linfonodi pelvici, essi devono essere analizzati uno per uno dall'anatomopatologo per rilevare o meno la presenza di metastasi. Nel caso in cui i linfonodi fossero positivi la pz dovrà sottoporsi a terapia adiuvante.
Le linfoadenectomia sono gravate da morbilità a lungo termine:

- **Linfedemi:** La probabilità che una donna abbia un linfedema in seguito a linfadenectomia pelvica è del 35% e sale >50% se si esegue anche una linfadenectomia lombo-aortica.
- **Linfoceli**
- **Linforrea** (la linfa entra in diagnosi differenziale con l'urina, perché essa può passare attraverso la vagina in caso di fistole uretero-vaginali o fistole vescico-vaginali. Per capire se si tratta di urina posso iniettare del blu di metilene in vescica o in vena e vedere se esso esce dalla vagina).

In più, nella linfadenectomia si ha un rischio intraoperatorio di: lesione nervosa (in particolare lesione del nervo otturatorio) e lesioni vascolari con rischio di emorragie massive (danno a livello dell'arterie iliache)

Per evitare le complicanze secondarie alla linfoadenectomia, oggi si usa la tecnica del **linfonodo sentinella**. Essa viene eseguita iniettando del colorante verde indocianina nel collo dell'utero a ore 3 e a ore 9 prima ancora di iniziare l'intervento. Nel giro di 20 minuti il colorante colora le vie linfatiche in maniera retrograda, e il primo linfonodo che si colora è il linfonodo sentinella. Durante l'intervento si cerca il linfonodo con una telecamera ad infrarossi, e una volta identificato lo si rimuove e lo si fa analizzare dall'anatomopatologo. A differenza del linfonodo sentinella della mammella, nel tumore endometriale non mi serve sapere se il linfonodo sentinella pelvico sia positivo o negativo durante l'intervento, perché esso non mi dà informazioni utili per l'intervento in sé, ma mi dà informazioni che mi serviranno più tardi per impostare la terapia successiva all'intervento. Mi è utile per capire se devo iniziare o meno una terapia adiuvante. L'intervento chirurgico rimane sempre lo stesso anche se il linfonodo fosse positivo, quindi il linfonodo sentinella come la linfadenectomia pelvica ha una funzione stadiativa e non terapeutica (nell'intervento della mammella se trovassi un linfonodo sentinella positivo, dovrei modificare l'intervento ed eseguire uno scavo ascellare, quindi nel caso della mammella il linfonodo sentinella ha fini terapeutici).
Il linfonodo sentinella viene eseguito **in tutte le pz** indipendentemente dalla presenza o meno dei fattori di rischio, poiché è una tecnica mininvasiva che non arreca danni alla pz.
Il linfonodo sentinella mi permette anche l'**ultrastaging**, cosa non possibile con la linfadenectomia pelvica. L'ultrastaging è una tecnica di campionamento anatomopatologica che richiede il taglio del linfonodo sentinella in fette molto sottili e l'utilizzo di colorazioni più specifiche (non la semplice ematossilina eosina che uso nell'esame microscopico normale, ma uso le citocheratine per fare un esame immunoistochimico). L'ultrastaging mi permette di rilevare delle metastasi anche molto piccole, micrometastasi, che con la tecnica classica non rileverei. L'ultrastaging può essere effettuato solo con il linfonodo sentinella, poiché se applicassi questo metodo alla linfoadenectomia pelvica, ci impiegherei molto più tempo e con un costo esorbitante perché dovrei sezionare a fette sottili e colorare più di 20 linfonodi.
Il linfonodo sentinella semplifica l'atto chirurgico e ne riduce i rischi di mortalità e morbilità. Lo studio FIRES trial del 2017 ha dimostrato che la rimozione del linfonodo sentinella ha un valore predittivo negativo del 99.6%, quindi ha un'accuratezza sovrapponibile a quella della linfadenectomia. Il valore predittivo negativo è stato rilevato eseguendo nelle donne sia la linfadenectomia sia la tecnica del linfonodo sentinella, e si è visto che se il linfonodo sentinella è negativo, nel 99.6% dei casi anche gli altri linfonodi pelvici erano negativi. Tuttavia, in 1 caso su 10, il linfonodo sentinella non si colora e si è obbligati a procedere con la linfoadenectomia pelvica.

Stage	Adjuvant therapy
IA–IB, grade 1–3	None (consider vaginal brachytherapy in grade 3 or with lymphovascular invasion)
II, grade 1–3	Vaginal radiation implant
IIIC and IVB	Chemotherapy with or without radiation
IIIA, IIIB, IVA	See text

Il trattamento più usato come **terapia adiuvante** è la radioterapia. In pazienti ad alto rischio posso associare la radioterapia alla chemioterapia; ciò riduce del 36% il rischio di recidiva e di morte. La terapia adiuvante non sarà usata nelle pz in stadio I. Le pz di stadio I in seguito all'intervento devono essere monitorizzate con follow-up ogni 3 mesi per il primo anno, ogni 6 mesi per il secondo anno e una volta all'anno fino al quinto anno. Una paziente è definita cancer-free se dopo 5 anni non ha presentato una recidiva.
In caso di stadio II devo trattare la pz con brachiterapia. La brachiterapia è una forma di radioterapia in cui la sorgente di radiazioni viene collocata per via transvaginale sulla zona da trattare. In caso di stadio II si preferisce la brachiterapia rispetto alla radioterapia a fasci esterni, poiché porta a minor effetti collaterali, in particolar modo riduce gli effetti collaterali a livello intestinali quali stipsi, diarrea e perforazione intestinale.
Nello stadio III e IV si usa la chemioterapia a base di platino. La chemioterapia viene indicata nel caso in cui vi sia un coinvolgimento tumorale extrauterino o linfonodale. Essa si associa quasi sempre alla radioterapia.
In pochi casi, devo usare una **radioterapia esclusiva.** Essa viene usata nelle pazienti che non possono essere

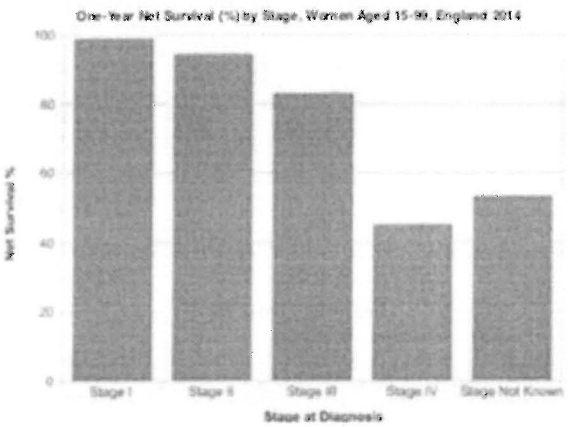
sottoposte ad interventi chirurgici poiché hanno molte comorbilità e l'intervento per loro è molto rischioso. In caso di radioterapia esclusiva posso associarla o meno a brachiterapia.

Nel 2020 è stata proposta una classificazione molecolare, in cui attraverso un esame di PCR si studia dal pdv genomico il tumore endometriale asportato, in maniera tale da rilevare mutazioni tipiche che sono correlate a un rischio metastatico o meno. In particolare, molti studi hanno dimostrato che in caso il tumore abbia una mutazione POLEmut (è una polimerasi) vi è un rischio di recidiva quasi nullo. La classificazione molecolare è in grado di individuare le donne a rischio, perciò mi permette di identificare le donne che necessitano o meno di una terapia adiuvante. L'analisi molecolare se fosse confermata con grandi numeri o con studi randomizzato potrebbe sostituire la stadiazione con il linfonodo sentinella o la linfadenectomia pelvica.

Per quanto riguarda i tumori di tipo II ci sono alcune peculiarità per ogni tipo di tumore, infatti se l'istotipo è **sieroso** la pz ha più probabilità di avere metastasi a livello omentale, quindi durante l'intervento devo rimuovere l'omento come procedura di stadiazione.
In caso di istotipo **mucinoso** devo rimuovere anche l'appendice, perché effettuare una appendicectomia mi permette di escludere che il tumore a livello dell'endometrio sia secondario ad un tumore gastroenterico, oltre alla rimozione dell'appendice le donne devono essere sottoposte a colonscopia e gastroscopia per escludere la presenza di tumori gastroenterici. E' importante escludere tutte le cause possibili di neoplasia mucinosa nella pz.

FERTILITY SPARING
Nelle donne con desiderio di maternità si può preservare l'utero eseguendo una **resezione isteroscopica** dell'area tumorale; tuttavia, solo la metà di esse sarà in grado di intraprendere una gravidanza. La mortalità è molto più elevata rispetto alle tecniche più radicali. Questo intervento esiste e si può proporre, ma non è standardizzato come nel carcinoma della portio. Questo trattamento è anche meno richiesto considerando che l'età media delle pz affette da carcinoma dell'endometrio è molto elevata rispetto alle donne affette da K cervicale.

PROGNOSI



Nello stadio I la sopravvivenza a 5 anni è quasi del 100%, mentre nello stadio III scende al 80%, e nello stadio 4 è intorno al 45%. Per fortuna, la maggior parte dei tumori viene identificato allo stadio I grazie al fatto che la sintomatologia del tumore endometriale è precoce. E' importante stadiare correttamente la pz, perché in caso di stadio scorretto aumenta di molto la mortalità, poiché non sono in grado di trattare correttamente la patologia.
I fattori prognostici sfavorevoli sono: grading 3, istotipi speciali, infiltrazione profonda del miometrio, coinvolgimento segmento uterino inferiore (cervice), coinvolgimento degli spazi linfo-aortici, aneuploidia (notevole eterogeneità del cariotipo e insorgenza di nuove mutazioni nelle cellule tumorali).
I fattori soprariportati sono fattori che indicano un alto rischio di metastasi a distanza.

TUMORI DELL'OVAIO

CLASSIFICAZIONE

Il tumore dell'ovaio può originare da tutti i tessuti che lo compongono. Quando ci si riferisce ai tumori dell'ovaio solitamente si parla dei tumori che si sviluppano dall'epitelio celomatico di rivestimento dell'ovaio perché sono i più frequenti.
La classificazione secondo il tessuto d'origine comprende tumori che derivano da:

- **Epitelio celomatico o mulleriano**, sottoclassificati in:
  - Sierosi (rappresentano il 70% dei tumori ovarici)
  - Mucinosi
  - Endometrioidi
  - A cellule chiare
- **Cellule germinali primordiali** (le cellule che poi formano gli ovociti)
  - Disgerminoma
  - Teratoma indifferenziato (dermoide)
- **Stroma ovarico funzionante** (ghiandole a funzione endocrina)
- **Stroma ovarico non funzionante** (stroma di supporto)
- **Tumori metastatici**: derivano da tumori gastroenterici, da tumori della mammella o dell'endometrio. Questi ultimi nelle donne giovani presentano un alto tasso di tumori sincroni sia dell'ovaio sia dell'endometrio.

Importanti sono i tumori derivanti dall'epitelio celomatico, che rappresentano il 90% dei tumori dell'ovaio, che possiamo distinguere in:

- BENIGNI - fibromi
- BORDERLINE - a basso grado di malignità (vengono trattati in maniera conservativa, e tendono a recidivare spesso come tumore bordeline. Hanno un picco di incidenza tra i 30-50 anni)
- MALIGNI - ad alto grado di malignità

La nostra attenzione di focalizzerà sui tumori maligni

EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma ovarico è 8° tumore più frequente al mondo. Esso è la prima causa di morte per neoplasia ginecologica. E' la 4° causa di morte nelle donne nei paesi industrializzati. E' stato stimato che nel corso della vita 1 donna su 70 svilupperà un tumore ovarico, e circa 1 donna su 100 morirà per questa patologia. Negli USA rappresenta il 5% delle cause di morte nel sesso femminile.
L'incidenza è correlata all'età e aumenta dopo i 40. L'età mediana di diagnosi è intorno ai 63 anni. Non sono comunque escluse donne più giovani. Quasi il 48% delle donne con diagnosi di carcinoma muore intorno ai 65aa. La patologia colpisce i paesi maggiormente sviluppati, ciò è legato ad un aumento dell'aspettativa di vita, per questo si stima che negli anni l'incidenza del K carcinoma aumenterà.

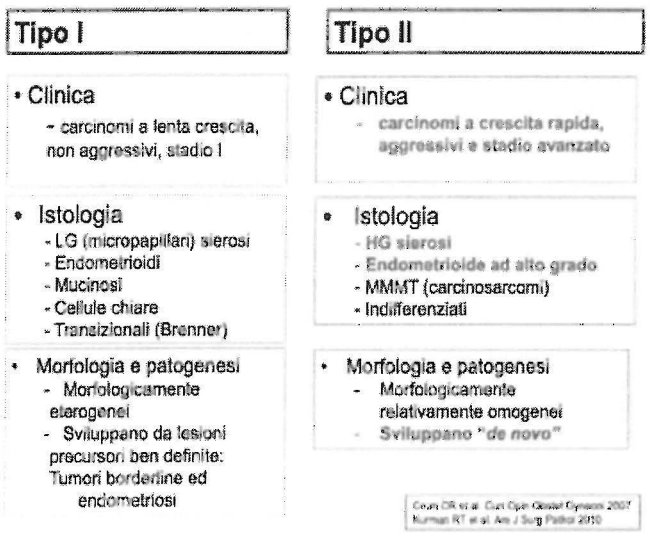
PATOGENESI

La patogenesi è ignota, ma esistono delle teorie molto valide.
La prima teoria si basa sul processo di danno e riparazione a carico dell'epitelio ovarico dopo l'ovulazione. I carcinomi epiteliali si sviluppano sulla superficie dell'ovaio o all'interno di cisti con inclusione di epitelio che si sviluppano dopo l'ovulazione. Infatti, a seguito dell'ovulazione vi è un danno dell'epitelio dovuto alla rottura del follicolo, successivamente si instaura un processo di riparazione per chiudere la regione lesa, tuttavia durante questo processo possono esserci errori e si possono formare delle cisti con inclusione dell'epitelio. Sembrerebbe che attraverso una serie di oncogeni e modificazioni del DNA si possa avere una trasformazione neoplastica, e formazione di tumori ovarici a basso grado (bordeline).

Tutte le condizioni che riducono il numero delle ovulazioni, abbassano il rischio di sviluppare un tumore ovarico. La gravidanza ad esempio riduce il rischio del 30-60%, così come l'assunzione per più di 5 anni di una terapia estro-progestinica orale.
Una seconda teoria più recente afferma che i tumori non originino nell'ovaio bensì nelle fimbrie tubariche e che poi metastatizzano nell'ovaio per contiguità. I tumori tubarici sono dovuti a una mutazione p53, che determina la comparsa di una lesione precancerosa definita STIC, che progredisce fino alla formazione di un carcinoma in situ, e successivamente determina un coinvolgimento ovarico. In particolar modo, i tumori secondari al tumore tubarico, sono tumori con istotipo sieroso ad alto grado. Il tumore sieroso ad alto grado rappresenta ben il 70% dei tumori ovarici, e si è visto che è associato molte volte a mutazione BRCA1 e 2.
Occasionalmente sembra che ci possa essere un passaggio dai tumori a basso grado a quelli ad alto grado.
Togliendo le tube si riduce del 70% il rischio di avere un tumore all'ovaio.
Inoltre, il 10% dei carcinomi ovarici sono **EREDITARI**, ascrivibili a:

- **Mutazione dei geni BRCA 1 o BRCA 2** (BRCA1 aumenta il rischio di tumore del 60%). In caso una donna abbia un gene mutato è possibile intervenire preventivamente con l'annessiectomia bilaterale (tube e ovaie), quando la donna ha avuto il numero di figli desiderato.
  BRCA1 e BRCA2 sono coinvolti nell'insorgenza del tumore della mammella e dell'ovaio. I tumori ovarici BRCA sono spesso tumori sierosi ad alto grado.
  Bisogna ricordare che il 16% delle donne con K ovarico e BRCA mutato non hanno familiarità, poiché la mutazione di BRCA può essere o della linea germinale (mutazione genica ereditata dai genitori e trasmissibile alla prole, con mutazione presente in tutte le cellule della pz), oppure una mutazione somatica (la mutazione BRCA è solo nelle cellule tumorali e non nelle altre cellule della donna. La mutazione è acquisita e non ereditata, e non è trasmissibile alla prole)
- **Sindrome di Lynch II:** probabilità del 10% di avere un tumore ovarico

CLASSIFICAZIONE CLINICA
I tumori maligni si dividono in due tipologie:



• **TIPO I**: crescono lentamente e sono meno aggressivi. Spesso questi tumori vengono diagnosticati in stadio I. La loro istologia è a basso grado sierosi, mentre più raramente avremo altri istotipi epiteliali (mucinosi, endometrioidi, cellule chiare, transizionali). In anamnesi la pz può avere storia positiva per tumori di borderline, oppure di endometriosi.
• **TIPO II**: sono i tumori ovarici più frequenti. Hanno una crescita più rapida e sono più aggressivi. Il loro istotipo più frequenti sono ad alto grado sierosi, tumori epiteliali scarsamente differenziati, o i carcinosarcomi o i tumori indifferenziati. Sviluppano "de novo", in pz che non avevano una storia positiva per tumori bordeline o endometriosi.

STADIAZIONE FIGO 2018

STADIO I	Tumore limitato ad un ovaio o a una tuba
STADIO IA	Tumore limitato ad un ovaio o tuba, no ascite
STADIO IB	Tumore limitato ad entrambe le ovaie o tube, no ascite

STADIO IC	Tumore di stadio I con associata rottura della ciste maligna, che può avvenire spontaneamente o durante un intervento chirurgico; oppure in caso di stadio I con presenza di ascite positiva per cellule maligne o in caso di rilevazione di cellule maligne all'interno del liquido di lavaggio peritoneale.
STADIO II	Tumore coinvolge 1 o entrambe le ovaie o tube con coinvolgimento pelvico
STADIO IIA	Estensione sull'utero o tube, no ascite
STADIO IIB	Estensione ad altri organi intraperitoneali pelvici, no ascite
STADIO III	Tumore coinvolge 1 o entrambe le ovaie o tube, con metastasi peritoneali extrapelviche o linfoadenopatia retroperitoneale
STADIO IIIA	Tumore limitato alla pelvi
STADIO IIIB	Metastasi peritoneali extrapelviche ≤2cm
STADIO IIIC	Metastasi addominale >2 cm e/o linfoadenopatia retroperitoneale
STADIO IV	Metastasi a distanza
STADIO IVA	Effusione pleurica con citologia positiva
STADIO IVB	Metastasi a fegato e/o a milza, metastasi altri organi extra-addominali

I tumori maligni sono diagnosticati solo nel 15% nello stadio iniziale (Stadio I o II)

DIFFUSIONE

La malattia tende a diffondere:

- Per **contiguità** attraverso la capsula agli organi vicini endoperitoneali: tube, utero, retto, vescica e peritoneo pelvico. Inoltre, nella cavità addominale c'è una corrente endoperitoneale costituita da un liquido ricco di macrofagi che circola da dx a sx deputata alla pulizia della cavità stessa, che permette alle cellule del tumore ovarico di diffondere agli organi della cavità addominale, milza, fegato, diaframmi, stomaco, mesi ecc.
- Per **invasione linfatica** ai linfonodi pelvici e lombo-aortici. Circa il 20% dei tumori che sembrano limitati all'ovaio, in realtà hanno già dato metastasi linfonodali. Le metastasi a livello lombo-aortico sono molto frequenti poiché vi è una diffusione attraverso l'infundibolo ovarico.

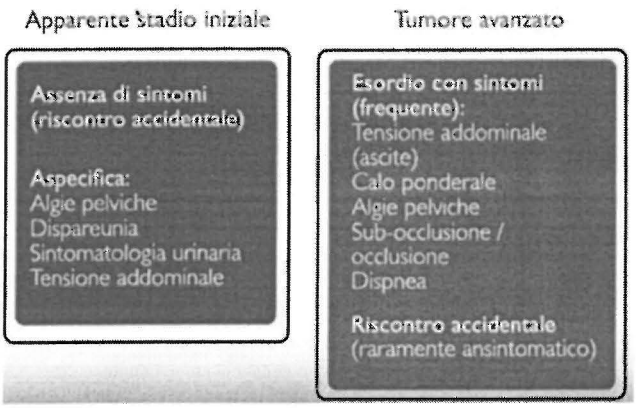
QUADRO CLINICO

I sintomi più frequenti d'esordio sono:

- **Ascite**: in caso di ascite abbondante (fino a 10 litri) in una donna in post-menopausa, esclusa un'epatopatia, bisogna sempre indagare la presenza di un tumore ovarico.
- **Sintomi di occlusione/sub-occlusione intestinale**: è la maggiore causa di morte del tumore dell'ovaio. Spesso le donne per anni lamentano disturbi gastrointestinali, un alvo stitico o alternato e vengono trattate per questi sintomi finché non si scopre che hanno un tumore all'ovaio.

Purtroppo, se talvolta questo tumore è molto evidente, altre volte risulta essere molto più subdolo. Si ha infatti una bassa percentuale di tumori ovarici che non dà effetto massa, presentandosi direttamente con una carcinosi peritoneale diffusa senza evidenza di tumore ovarico. Nell'80-85% dei casi il tumore viene diagnosticato tardivamente, al terzo stadio. La sopravvivenza dipenderà da come la paziente verrà trattata, ma la prognosi è infausta. L'obiettivo terapeutico in una paziente con carcinoma in stadio avanzato è cronicizzare la malattia.

Esistono due categorie:



- **APPARENTE STADIO INIZIALE:** se la donna appartiene a questa categoria, spesso non ha sintomi e il riscontro è accidentale. Solo il 15% di donne con K ovarico sono in questa condizione. Quando hanno dei sintomi, essi sono molto aspecifici: algie pelviche, dispareunia, sintomatologia urinaria, tensione addominale.
- **TUMORE AVANZATO:** si presenta con sintomi severi tra cui: tensione addominale (dovuta all'ascite), calo ponderale, algie pelviche, sub-occlusione/occlusione, dispnea (le donne che hanno ascite a causa del tumore, molte volte hanno anche dispnea per interessamento pleurico). Il tumore avanzato raramente è asintomatico.

DIAGNOSI

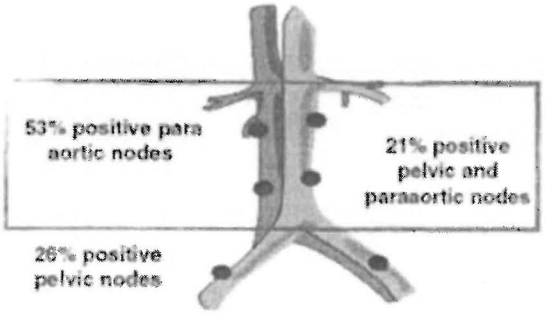
La diagnosi viene effettuata attraverso l'anamnesi e la visita clinica. Successivamente si esegue l'**ecografia di II° livello** che rivela la presenza di una massa ovarica. L'ECO alcune volte viene eseguita come esame di routine con un'anamnesi negativa, e il riscontro del tumore è accidentale. Poi, si utilizzano i marker tumorali, soprattutto il **CA125**, che è aspecifico ma è presente in quasi la totalità dei tumori ovarici. Vengono richiesti altri marker quali CA19.9, CEA, CA15.3 per escludere che sia una patologia secondaria ad altri carcinomi. In caso uno di questi marcatori sia alterato dovrò eseguire gastroscopia, colonscopia o mammografia in base a quale marker è anomalo. Se sospetto una neoplasia germinale devo richiedere il dosaggio di beta-hCG, alfafetoproteina e LDH. Normalmente sospetto una neoplasia germinale se la pz è molto giovane, o se il quadro ecografico è sospetto per una neoplasia di questo tipo. Successivamente si fanno accertamenti imaging di II livello: **TC con mdc ad addome e torace.** Essi sono importanti per la stadiazione poiché ci permette di capire se vi è un coinvolgimento a livello dei diversi organi addominali e toracici. Una TC è in grado di valutare se c'è neoplasia extraovarica, e rilevare possibili linfonodi Bulky.

TRATTAMENTO

Per impostare il corretto trattamento bisogna considerare: l'estensione della patologia e le caratteristiche della pz (capire se la pz è in grado di sopportare l'intervento o meno).
In caso di stadio apparente iniziale, l'intervento ha fini sia terapeutici sia stadiativi, serve per capire se la pz è davvero in uno stadio iniziale o meno; invece, nella malattia avanzata il trattamento è la chirurgia radicale.

- **STADIO APPARENTE INIZIALE:** in caso di stadio apparente iniziale devo eseguire una **annessiectomia monolaterale** (tuba e ovaio) per eseguire un esame estemporaneo al congelatore (intra-operatorio). L'anatomopatologo analizzerà durante l'intervento la tuba e l'ovaio. Se l'esame istologico conferma che è una malattia maligna in stadio iniziale, allora dovrò eseguire:
  - **Washing peritoneal:** lavaggio intraperitoneale a livello della pelvi con 200cc di soluzione durante l'intervento. In seguito, si aspira la soluzione, la quale sarà valutata con un esame citologico definitivo (Se positivo passo da stadio IA a stadio IC e dovrò eseguire una terapia adiuvante)
  - **Isterectomia totale**
  - **Annessiectomia controlaterale**
  - **Linfoadenectomia pelvica e lombo-aortica sottorenale**
  - **Omentectomia** (perché per diffusione tramite liquido endoperitoneale spesso si ha un coinvolgimento dell'omento).

Se la pz viene stadiata correttamente, la sopravvivenza a 5aa in caso di stadio iniziale è del 96%, e a 10aa è del 85%.
Si eseguono queste procedure poiché studiando le donne in stadio apparente iniziale si è visto che circa 5-30% di loro ha metastasi linfonodali, il 15% ha metastasi all'ovaio controlaterale, il 5% un coinvolgimento omentale, e circa il 30% ha un citologico positivo dopo washing.
Importante ricordare che la linfoadenectomia deve essere eseguita in maniera sistematica e si asportano sia i linfonodi pelvici sia i linfonodi lombo-aortici, poiché diversi studi hanno dimostrato che il coinvolgimento lombo-aortico è frequente. Con uno studio retrospettivo su 200 pz si è visto che circa il 53% aveva un coinvolgimento linfonodale para-aortico, un 26% aveva un coinvolgimento dei linfonodi pelvici livello linfonodale e un 21% aveva un interessamento di entrambi i distretti.



Negli stadi iniziali bisogna stare attenti allo **spillage**, che è una rottura accidentale della capsula tumorale che porta uno spargimento di cellule all'interno della cavità intraddominale durante l'intervento.
Se vi è stata rottura della capsula, cambia lo stadio della pz da IA ad IC, in più, la rottura influisce negativamente sulla sopravvivenza della pz. Se avviene una rottura della cisti durante l'intervento, allora le donne dovranno essere sottoposte a chemioterapia adiuvante.
L'approccio chirurgico migliore per il tumore all'ovaio in early-stage è l'approccio laparoscopico perché ha minori complicanze, in particolare: perdite ematiche ridotte, ricovero più breve (ciò permette alla donna di poter iniziare precocemente una terapia adiuvante se necessaria), ripresa più rapida nel post-operatorio, ridotto numero di trasfusioni necessarie, complicanze post-operatorie inferiori.
Gli outcome oncologici tra tecnica open e laparoscopica sono sovrapponibili.
Se la paziente è giovane, si può procedere ad un trattamento **FERTILITY SPARING,** in cui si omette l'isterectomia e l'annessiectomia della controparte sana, sebbene il rischio di recidive sia più alto: rimuovo l'ovaio e le tube del lato colpito, eseguo uno staging retroperitoneale con linfoadenectomia pelvica e lombo-aortica, poi rimuovo l'omento e washing per lo staging intraperitoneale, e infine si eseguono biopsie multiple per accertare che sia uno stadio iniziale. Se l'esame istologico conferma lo stadio iniziale, la pz può mantenere l'utero e l'ovaio, invece se è in stadio avanzato dovrò intervenire con una chirurgia demolitiva. Queste pz dovranno essere sottoposte ad un follow-up molto stretto. Questa tecnica è indicata solo in pz molto motivate e che pianifichino una gravidanza entro poco tempo. Quando avranno raggiunto la parità desiderata dovranno sottoporsi ad isterectomia ed annessiectomia.

Diverso è se il tumore è in uno stadio avanzato. L'approccio utilizzato è un intervento open a cielo aperto, poiché quando il tumore è avanzato può metastatizzare in modo ubiquitario a tutti gli organi intraperitoneali.
Il trattamento sarà CHIRURGIA RADICALE + CHEMIOTERAPIA
L'intervento non è proponibile alla pz se:

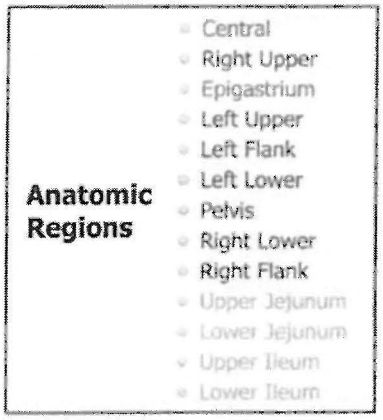
- Età molto avanzata
- ASA 3 (ASA è la valutazione anestesologica effettuata prima di un intervento)
- Perfomance status basso

- **TUMORI AVANZATI** (dal II stadio in poi)
  Il trattamento è completamente diverso. La probabilità di sopravvivenza è < 10% quindi l'obiettivo terapeutico è cronicizzare la malattia allungando la vita della paziente.
  Prima di intraprendere qualsiasi terapia, occorre una valutazione laparoscopica, per prendere visione dell'estensione della malattia e capire quale sia il trattamento migliore per la paziente.
  Il trattamento consiste in:

- **Debulking (Citoriduzione chirurgica primaria)** ovvero la rimozione di tutto il tumore visibile possibile anche a costo di fare interventi molto demolitivi come resezione di tratti di intestino, splenectomia, lobectomia epatica, resezione dei diaframmi ecc. L'obiettivo è ottenere la condizione di "tumore residuo zero", ossia una condizione di assenza di riscontro visivo di tumore in cavità addominale.
- **Chemioterapia adiuvante** (6 cicli) a base di TAXOLO + CARBOPLATINO + e in casi selezionati BEVACIZUMAB. La chemioterapia adiuvante segue sempre l'intervento di debulking.
- Se invece non posso asportare tutto il tumore perché troppo esteso, devo sottoporre la paziente a **chemioterapia neoadiuvante** per tre mesi (3 cicli di taxolo + carboplatino), poi a **citoriduzione chirurgica di intervallo** e infine a **chemioterapia adiuvante** (6 cicli). Il tumore ovarico è generalmente molto chemio-sensibile, quindi si riduce molto con trattamento chemioterapico e consente aggressione chirurgica successiva.

L'obiettivo dell'intervento chirurgico è arrivare ad un tumore residuo 0, in alcuni casi ciò non è possibile e i goal è raggiungere il debulking ottimale, cioè un residuo macroscopico di malattia < 1cm (se prendo singolarmente le lesioni nessuna supera 1 cm), mentre si parla di debulking sub-ottimale se il residuo di malattia è ≥ 1cm.
Solo nella malattia ovarica il goal è raggiungere un tumore residuo 0 in caso di stadio avanzato. E' l'unica malattia oncologica in stadio avanzato dove devo intervenire in maniera radicale per eliminare più neoplasie possibili. La rimozione di tutta la patologia macroscopica è molto importante, perché influisce in modo rilevante sulla prognosi.
Le complicanze dell'intervento per la sua radicalità sono gravi (anche morte) e presenti su 1 donna su 5. Il counselling è fondamentale, e la pz deve essere informata dei gravi rischi associati all'intervento.
Un ginecologo deve sapere prima dell'intervento se è in grado di eliminare correttamente la malattia o meno. Se sa che la malattia può essere totalmente resecata allora eseguirà l'intervento, invece se sa che non può resecarla in modo completo dovrà prima effettuare una chemioterapia neoadiuvante e solo successivamente fare l'intervento. Lo schema del trattamento è una somministrazione di 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante a base di carboplatino e taxolo, poi si eseguirà una rivalutazione secondaria seguita da una chirurgia radicale definita di intervallo, e poi si conclude con la chemioterapia adiuvante.

Come faccio a capire se posso resecare la patologia o meno?
Devo valutare le diverse sedi anatomiche, e individuare le aree interessate da metastasi. In base alle aree posso capire se la malattia è facilmente resecabile o meno, poiché per alcuni distretti l'intervento chirurgico è in grado sempre di rimuovere l'organo leso (ad esempio l'omento può essere asportato senza problemi, lo stesso avviene in caso di coinvolgimento pelvico dove posso eseguire una pelvectomia), invece, esistono aree in cui l'intervento chirurgico non è in grado di resecare le neoplasie.



Una malattia è considerata **irresecabile** se vi è:
- **Coinvolgimento porta-epatica:** se vi è un interessamento della porta-epatica molte volte la patologia è estesa anche al pancreas, al distretto vascolare della vena porta e al distretto vascolare periepatico. Ciò rende impossibile il raggiungimento del goal di tumore residuo 0, o del goal secondario di debulking ottimale.
- **Coinvolgimento piccolo intestino:** se la malattia a livello del piccolo intestino è molto diffusa, non posso eliminarla tutta, perché dovrei resecare un tratto di intestino così ampio che si avrebbero complicanze post-operatorie severe insostenibili.
  In caso avessi una malattia a livello della radice del mesentere del piccolo intestino, per rimuovere la malattia dovrei eliminare tutto il piccolo intestino della pz, cosa che non è compatibile con la vita.

- **Se vi sono metastasi parenchimali multiple >3** (polmonari o al fegato)

Per capire quali aree sono colpite da metastasi dovrei fare una valutazione preoperatoria con: RMN, TC, ECO di II livello e laparoscopia.
La **laparoscopia** è l'esame migliore per valutare l'estensione della malattia. Con la laparoscopia eseguirò una valutazione seguendo il **Fagotti score**, cioè viene attribuito un punteggio in base a dove è localizzata la malattia. Se lo score è ≥10 ho una certezza di non essere in grado di resecare la malattia, perciò la pz dovrà sottoporsi prima ad una terapia neoadiuvante e poi ad un intervento di intervallo. Lo score Fagotti da un punteggio da 0 a 2 ai seguenti fattori: carcinosi peritoneale, coinvolgimento del diaframma, interessamento omentale, infiltrazione intestinale, infiltrazione dello stomaco, infiltrazione del fegato.
Un altro tipo di valutazione è quella di **Sugarbaker** che nasce come una valutazione laparotomica, ma è stata convertita anche per la valutazione laparoscopia. In passato, la valutazione Sugarbaker prevedeva una minilaparotomia sovraombelicale che permetteva di inserire una mano e valutare attraverso la palapazione i diversi distretti, e con lo score PCI (Peritoneal Cancer Index), si valutava se il tumore fosse resecabile o meno. Oggi si utilizza lo stesso score, ma la valutazione viene fatta in via laparoscopica attraverso un'analisi visiva delle diverse aree.
A differenza dello score Fagotti, non vi è un cut-off che dica se portare la pz direttamente in sala o no, ma il punteggio ottenuto deve essere valutato caso per caso, e serve al medico come riferimento. Il punteggio dice quant'è la morbilità attesa e stimata in seguito all'intervento di debulking. In base alla morbilità posso capire se è meglio per la pz intervenire con una terapia neoadiuvante, o direttamente con la chirurgia.
Solamente nelle pz che hanno tumori di tipo I, anche se non raggiungo l'obiettivo di tumore residuo 0, o debulking ottimale, posso effettuare comunque la chirurgia senza eseguire una chemioterapia neoadiuvante. Questo perché questo tumore non risponde alla chemioterapia e perciò non vale la pena perdere tempo con la chemioterapia neoadiuvante ed è meglio eseguire direttamente l'intervento di debulkig.

Il rischio di recidiva è molto alto nelle donne affette da carcinoma ovarico in stadio avanzato, il rischio è del 60-70%. La percentuale sale al 80-85% se ho effettuato una chirurgia subottimale. Vedendo le percentuali si capisce che se la percentuale è del 60-70% allora una grossa fetta di pz è stata tratta in maniera subottimale, ciò è dovuto al fatto che molte donne vengono operate in centri non di riferimento. E' importante invece che le donne affette da tumore ovarico siano centralizzate in centri di riferimento per la patologia, per abbassare drasticamente il rischio di recidiva.
Le recidive più frequenti sono a livello peritoneale (75%) o linfonodali (38% con coinvolgimento anche di altre sedi, invece l'interessamento solo linfonodale avviene nel 13% dei casi). Sfortunatamente 1 paziente su 2 ha una recidiva a distanza, con una buona probabilità che sia una recidiva sovradiaframmatica.
Per capire come trattare una recidiva devo considerare: estensione, numero di recidive, tempo che è intercorso dall'intervento alla comparsa della recidiva.
Si parla di chirurgia secondaria se intervengo una seconda volta per eliminare una recidiva. L'intervento secondario viene eseguito:

- Se la recidiva si presenta entro 12 mesi dall'intervento posso intervenire solo in caso di recidiva singola, altrimenti dovrò proporre un trattamento chemioterapico.
- Se la recidiva si presenta tra i 12-30 mesi, posso considerare di intervenire chirurgicamente anche se ho recidive multiple
- Se la recidiva si presenta dopo 30 mesi, si considera la pz come se non avesse mai fatto l'intervento chirurgico e quindi posso fare una nuova valutazione e nel caso la malattia sia estesa posso eseguire nuovamente il debulking.

Dal tumore avanzato dell'ovaio non si guarisce, l'intento è cronicizzare la malattia. La mediana di sopravvivenza dopo intervento chirurgico in caso di recidiva singola è di 60 mesi, invece dopo recidive multiple è di 42, e se vi è carcinomatosi è solo di 28 mesi; quindi, intervengo consapevole che la sopravvivenza è ridotta.

Nell'ambito dei tumori ad alto grado quelli al primo e secondo stadio sono potenzialmente curabili, gli altri sono eccezionalmente curabili. Nel early-stage lo scopo è quello di curare la malattia, negli altri è quello di cronicizzarla. In Italia la pz dopo l'intervento viene monitorizzata con un follow up per 10aa, mentre in altri paesi il follow-up si effettua solo per 5aa come per tutti gli altri tumori genitali.
Il follow up si esegue con dosaggio CA 125, valutazione clinica e imaging (molte volte eseguito con TC).

ANNESSIECTOMIA PREVENTIVA IN DONNE CON OVAIE E TUBE SANE

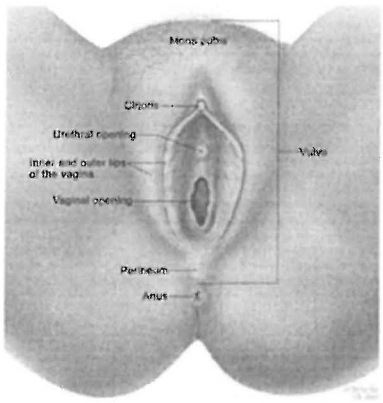
In alcune donne che si sottopongono ad interventi addominali e genitali si può proporre la rimozione delle ovaie e delle tube apparentemente sane come metodo preventivo per contrastare il rischio di insorgenza del carcinoma ovarico.
Uno studio ha dimostrato che il **lifetime risk** di sviluppare tumore ovarico è 1:52, ma se si sottopone una donna ad ovariectomia il rischio si abbassa a 1:1250 (non lo azzero poiché esistono dei rari tumori ovarici che originano dal peritoneo definiti carcinomi ovarici in sede extraovarica).
L'ovariectomia ha delle complicanze a breve e lungo termine perciò deve essere proposta solo a donne ad alto rischio. Le donne ad alto rischio sono:

- **BRCA1 e 2**: il rischio aumenta precocemente, circa il 60% di BRCA1 e il 15-20% di BRCA2 svilupperanno K ovarico prima dei 70aa.
- **Storia di K ovarico**: una donna che ha un parente di 1° grado che ha avuto K ovarico ha un rischio del 5 volte superiore di soffrirne anche lei.
- **Endometriosi**: una donna che soffre di endometriosi ha un rischio relativo di 2 volte superiore rispetto alla popolazione generale.

Rischi associati all'ovariectomia

L'ovariectomia comporta una menopausa chirurgica la quale ha una sintomatologia più intesa rispetto la menopausa spontanea.
Le donne sottoposte ad ovariectomia muoiono prima rispetto alle donne senza ovariectomia. Le cause dell'aumentata mortalità sono dovute ad un aumento del rischio cardiovascolare e dell'insorgenza di un tumore in altra sede (polmoni, colon-retto, vescica, ecc.), e del rischio di osteoporosi e frattura ossea.
Per questo prima di proporre la terapia bisogna bilanciare i rischi e i benefici. L'ovariectomia non può essere proposta a tutta la popolazione, ma solo a donne ad alto rischio di insorgenza di tumore ovarico, in maniera tale che benefici della procedura prevalgano rispetto ai rischi.
L'ovariectomia preventiva deve essere eseguita in una donna dopo il 65 anni, poiché dopo questo periodo le ovaie funzionano poco, e i rischi dell'ovariectomia non dipendono più dalla procedura, ma dalla menopausa spontanea e dall'età della paziente.
Esistono delle alternative all'ovariectomia, tra cui la **salpingectomia profilattica**. La sola asportazione delle tube ha un effetto protettivo sia perché impedisce la mestruazione retrograda (quindi ridotto rischio di tumore di derivazione endometriale) sia perché impedisce la metastatizzazione da tumore tubarico. Togliendo le tube si riduce del 50-70% il rischio di tumore ovarico.
E' da consigliare a tutte le donne a basso rischio che si sottopongono ad un intervento ginecologico o addominale. Mentre nelle donne ad alto rischio è da preferire l'ovariectomia.

TUMORI DELLA VULVA



I tumori vulvari sono tumori che colpiscono la vulva, che è l'apertura esterna degli organi genitali femminili, situata nella parte anteriore del perineo, al centro di un complesso di formazioni cutanee di protezione, concentriche l'una all'altra, la più interna delle quali delimita il vestibolo della vagina, nella quale si apre il canale vaginale.
I tumori della vulva colpiscono la parte esterna, e non la parte interna dove invece si parla di tumori vaginali (estremamente rari).
I tumori vulvari possono determinare un coinvolgimento dell'uretra, del clitoride, o interessare anche il perineo posteriore, compreso l'ano.
I tumori della vulva si dividono: tumori benigni, lesione precancerose e tumori maligni

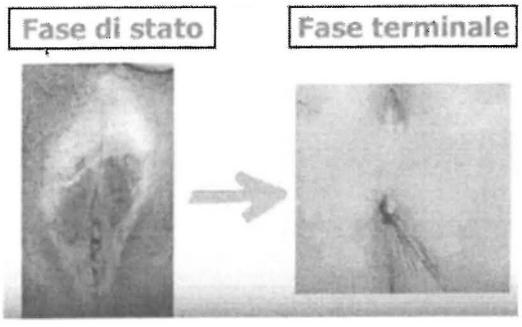
Le forme benigne sono le più frequenti. I tumori <u>benigni</u> sono: il **lichen sclero-atrofico** e l'**iperplasia squamosa**. I tumori <u>maligni</u> sono: i tumori invasivi e il tumore di Paget extra-mammario chiamato anche Paget vulvare. Normalmente i tumori maligni sono preceduti dalle lesioni precancerose VIN (Vulvar Intraepithelial Neoplasia).
Durante ogni visita ginecologica è fondamentale la valutazione dei genitali esterni, poiché ciò ci permette di rilevare precocemente lesioni maligne o benigne.

IPERPLASIA SQUAMOSA

L'iperplasia squamosa è una lesione benigna caratterizzata da un ispessimento aspecifico. Dal pdv anatomopatologico è caratterizzato da un epitelio iperplastico, a volte papillomatoso, con un intenso infiltrato infiammatorio cronico. In passato veniva chiamata distrofia iperplastica o leucoplachia.
In caso di iperplasia squamosa l'epitelio si presenta senza atipie. L'assenza di lesioni atipiche la differenziano dalle lesioni preneoplastiche definite VIN (Vulvar Intraepithelial Neoplasia).
La diagnosi è <u>istologica</u> ed è una diagnosi di esclusione, poiché bisogna prima escludere altre lesioni quali le dermatosi aspecifiche che coinvolgono il distretto vulvare.
E' una patologia che ha una progressione nel tempo, e può evolvere in forme maligne, perciò è importante eliminare le cause implicate nella formazione di queste lesioni quali: prurito dato da detergenti aggressivi o indumenti che possono determinare una infiammazione cronica, o altro.
L'iperplasia squamosa è trattata con creme emollienti o corticosteroidi locali che migliorano il quadro clinico.
Il follow-up prevede l'utilizzo della vulvoscopia, cioè un esame in cui si usa uno strumento definito vulvoscopio che permette di ingrandire e valutare le diverse lesioni.

LICHEN SCLERO-ATROFICO

E' una patologia benigna di origine infiammatoria che colpisce sia la cute sia le mucose. Ha tendenza a recidivare, questa è una sua caratteristica peculiare che non è presente invece nell'iperplasia.



Questa patologia tende a progredire in lesione precancerose <u>non</u> HPV correlate.
L'eziologia è ignota, ma sicuramente multifattoriale: autoimmune, genetica, ormonale, infettiva, traumatica.
E' una patologia cronica, e la cronicità si manifesta in tre fasi.
Abbiamo una **<u>fase iniziale</u>** dove vi è un'infiammazione acuta con un processo flogistico intenso e un'attività cellulare spiccata con comparsa di papule poligonali isolate eritematose. La seconda fase è la **<u>fase di stato</u>** ed è

caratterizzata da un'evoluzione delle lesioni: comparsa di atrofia dell'epidermide, ialinizzazione del derma, ipopigmentazione, confluenza delle papule in placche. Infine, vi è la **fase terminale** dove vi sono esiti stenotici e cicatriziali. Di solito, la fase terminale si presenta in donne anziane (>70aa).

QUADRO CLINICO

I sintomi sono molto aspecifici e sono: prurito, lesione croniche da grattamento (con possibile sanguinamento), ecchimosi, ulcerazioni (indica che il processo si è cronicizzato e le ulcere entrano in DD con il carcinoma in situ vulvare).

Le lesioni appaiono bianche e hanno una consistenza dura. Le mucose sono atrofiche e può esserci un'ipercheratosi associata.

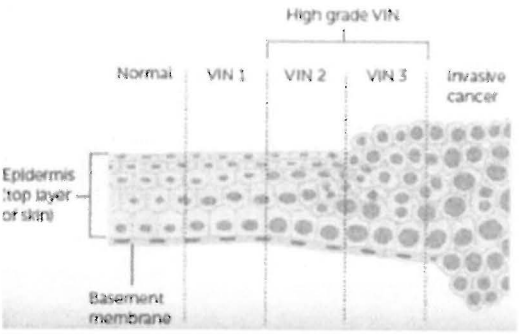
DIAGNOSI

La diagnosi viene effettuata con vulvoscopia e biopsia vulvare. Quest'ultima viene effettuata usando le pinze di Punch, le quali permettono di prelevare tessuto sia superficiale sia profondo. La biopsia serve per escludere che si tratti di un carcinoma vulvare.

TRATTAMENTO

La terapia è medica ed è a base di corticosteroidi locale seguita da crema emolliente di mantenimento per idratare la cute. Esistono terapie alternative a base di testosterone o progesterone (il progesterone è indicato in età prepubere). Importante è monitorizzare le donne con un follow-up a 6 mesi per escludere che siano lesioni maligne.

LESIONI PRECECANCEROSE -VIN



Le lesioni precancerose possono condurre a lesioni maligne. Il passaggio è graduale. Si ha un'iniziale alterazione dell'epitelio con formazione di lesioni precancerose di vario grado. Prima si ha una lesione VIN1, poi una lesione VIN2, e successivamente una lesione VIN3 definita anche carcinoma in situ. Infine, si ha la progressione verso un carcinoma invasivo.

L'incidenza di questa lesione è bassa 2/100.000, tuttavia negli ultimi anni è raddoppiata. E' aumenta in particolare l'incidenza delle VIN3.

L'età di incidenza non è omogenea, esiste un picco di incidenza tra i 30-40 anni e un picco tra i 50-60aa.

Le persone tra i 30-40 aa affette da VIN stanno aumentando e ciò è dovuto al fatto che le lesioni precancerose sono secondarie ad infezione HPV.

Il processo che porta una lesione VIN a progredire in carcinoma invasivo è simile a quello della portio uterina.

La stragrande maggioranza delle VIN regredisce, in particolare se vi è stata una cleareance dell'HPV.

Dal punto di vista anatomopatologico il VIN 3 può avere diverse forme, la più frequente è il VIN 3 bowenoide o verruco-condilomatoso. Esistono altri sottotipi meno frequenti (basaloide, misto, ben differenziata/cheratinizzante).

Con l'EO cutaneo si possono rilevare: papule, noduli, aree biancastre o rossastre, zone iperpigmentate, lesioni condilomatose. La sintomatologia a volte è assente, oppure aspecifica (similare a quella delle lesioni benigne vulvari).

DIAGNOSI

Iter diagnostico è il seguente; anamnesi, ispezione, **vulvoscopia** (la colorazione con acido acetico permette di vedere le lesioni HPV correlate), **biopsia** (incisionale, escissionale).

La biopsia è fondamentale per differenziare le lesioni benigne dalle lesioni precancerose.

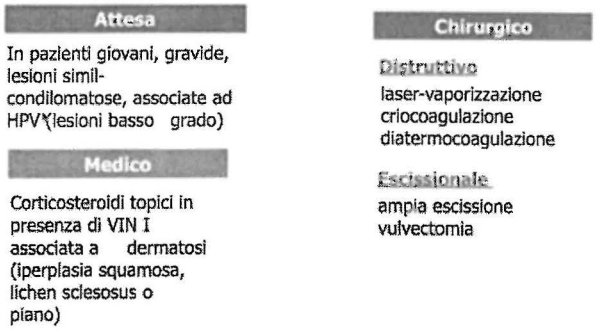
Se si fa diagnosi di VIN è necessario eseguire anche il **Pap-test** e la **colposcopia**, poiché essendo le lesioni VIN associate ad infezione da HPV, è molto probabile che ci siano lesioni sincrone a livello della cervice. In particolar modo in donne giovani e immunocompromesse.

Si stima che il 30% dei casi, le VIN possano essere un'espressione di lesioni neoplastiche intraepiteliale squamosa a livello del tratto ano-genitale.

TRATTAMENTO

Esistono diverse strategie per trattare le lesioni:

- **ATTESA**: l'approccio watch and wait è indicato in caso di pz giovani o gravide, e in caso di VIN1. In caso si decida di attendere il follow-up clinico deve essere ravvicinato.
- **TRATTAMENTO MEDICO:** in caso di VIN1 può essere indicato l'utilizzo di corticosteroidi topici, poiché spesso le VIN1 sono associate a lesioni benigne quali: l'iperplasia squamosa o lichen atrofico.



- **CHIRURGICO**: è un trattamento indicato in caso di VIN2 o VIN3. Il trattamento chirurgico si divide in due categorie: trattamento **distruttivo** o **escissionale**.
  Il trattamento di tipo distruttivo consta delle seguenti tecniche: laser-vaporizzazione, criocoagulazione e diatermocoagulazione. Il trattamento escissionale implica la rimozione integrale della lesione. Si deve eseguire un'escissione ampia in caso i margini siano liberi da malattia, oppure se le lesioni sono molto estese si può arrivare alla necessità di eseguire una vulvectomia.

Sia se utilizzo un trattamento medico o chirurgico, è necessario un follow up molto stretto soprattutto nei 3 anni successivi, poiché il rischio di progressione tumorale è elevato. Devo eseguire un monitoraggio clinico ed eventualmente un controllo bioptico.

Escissionale	Distruttivo
Età > 45 anni	Età < 45 anni
Lesioni simil-distrofiche	Lesioni simil-condilomatose
Lesioni unifocali	Lesioni multifocali
Lesioni estese	Lesioni periuretrali e/o perianali
Immunodepressione	

Il trattamento chirurgico gold standard è il trattamento **escissionale**, poiché mi permette di delimitare totalmente la lesione; tuttavia, è molto più demolitivo perciò può essere proposto solo in pz con età >45aa, anche se ciò è molto soggettivo e cambia da pz a pz. Ci sono molte donne over 45aa che vogliono avere un buon risultato estetico e che vogliono mantenere una vita sessuale soddisfacente.

La terapia escissionale deve essere preferita in caso di lesioni simil-distrofiche, unifocali o estese, e in caso di pz immunodepresse.

Il trattamento **distruttivo** viene proposto a donne <45aa e con lesioni simil-condilomatose, le quali possono essere eliminate con un intervento di diatermocoagulazione (brucio le lesioni). E' da preferire in caso di lesioni multifocali o periuretrali e/o perianali (per il rischio di danni irreversibili all'uretra o all'ano in caso di terapia escissionale). Il trattamento non può essere effettuato nelle immunodepresse, poiché l'intervento distruttivo è associato ad un tasso più alto di recidive e necessità di plurimi interventi e ciò non è attuabile se la pz è immunocompromessa.

Tecniche Escissionali	Tecniche Distruttive
Eseguibile in tutti i centri	Migliore outcome
Relativo basso costo	Indicata per lesioni periuretrali, perianali e mucose
Semplice apprendimento	
Rapida guarigione	Migliore controllo dell'invasività
Valutazione invasione stroma	

La tecnica escissionale ha diversi vantaggi: è eseguibile in tutti i centri, ha un basso costo, è semplice da apprendere e soprattutto permette di andare a valutare l'invasione stromale, ossia mi permette di eseguire un esame istologico definitivo e valutare la malignità.

La tecnica distruttiva ha anch'essa dei vantaggi: miglior outcome (soprattutto estetici), è indicata per lesioni periuretrali e perianali la cui amputazione porterebbe ad outcome sfavorevoli per quanto riguarda la qualità

di vita della pz. La tecnica distruttiva mi permette un miglior controllo dell'invasività, ma non mi permette di fare una valutazione istologica definitiva

PAGET VULVARE

Il morbo di Paget vulvare è una neoplasia intraepiteliale non squamosa della vulva che presenta quadri clinici multiformi, facilmente confondibili con dermatosi e dermatiti (soprattutto aspecifiche). Molte volte la patologia viene diagnosticata tardivamente poiché confusa con patologie dermatologiche benigne.

Il Paget vulvare può essere chiamato anche **Paget extrammario** o **neoplasia intraepiteliale non squamosa**.

Il Paget vulvare, rispetto alla VIN e le altre patologie avanzate, colpisce donne con un'età tra i 60 e 80 anni.

Il 20-25% di queste lesioni evolve verso forme invasive. Nel 30% delle pazienti il Paget vulvare è associato ad una seconda neoplasia sincrona o metacrona (cervice, colon, vescica, mammella, ghiandola del Bartolini, colecisti), per questo è importante valutare i diversi distretti ed escludere altre patologie maligne associate.

A differenza del carcinoma in situ, di solito il Paget vulvare ha lesioni molto estese, e generalmente è molto più esteso rispetto alla lesione macroscopica che siamo in grado di vedere; ossia, qualora vedessi un lesione ad esempio di 3 cm e la asportassi, avrei un'alta probabilità che i margini della lesione siano positivi all'esame istologico, ciò indica che la lesione è molto più estesa ma può essere rilevata solo dal pdv microscopico. La terapia è sempre chirurgica. Posso eseguire una **resezione ampia**, ma in alcuni casi bisogna effettuare una **vulvectomia radicale**.

Solitamente si indica alla pz un intervento di resezione ampia, quindi si rimuove la lesione e si manda all'anatomopatologo. Se esso rileva la presenza di margini positivi, allora l'intervento proseguirà e si resecherà una porzione più ampia, e si invierà nuovamente all'esame istologico, e sei margini sono ancora positivi continuerò l'intervento, finché all'esame anatomopatologico non si avranno margini negativi. L'intervento in alcuni casi può essere molto demolitivo.

TUMORE INVASIVO VULVARE

Il tumore invasivo vulvare dal punto di vista epidemiologico è molto raro. Negli USA vi sono 0.3% nuovi casi all'anno. Le donne più colpite hanno un'età di circa 70 aa.

EZIOLOGIA

I carcinomi invasivi vulvari possono essere suddivisi secondo una classificazione eziologica:

- **Forme HPV correlate**: dovute alla presenza di fattori di rischio simili a quelli del carcinoma della cervice.
- **Non HPV correlate**: dovuto a lichen sclero-atrofico e colpisce donne in età avanzata.

La maggior parte dei tumori non sono associati ad HPV, ben il 70% sono lesioni **non HPV-correlate**. Quest'ultime insorgono in età avanzata e hanno come precursori l'iperplasia squamosa o il lichen scleroso. Le lesioni sono unifocali e dal pdv istopatologico il tumore è cheratinizzato e squamocellulare.

	Correlato a HPV	Non HPV correlato
Frequenza	30%	70%
Età	Giovane età	Età avanzata
Precursori	VIN	Iperplasia squamosa Lichen sclerosus
HPV/DNA +	75-100%	20%
Lesione	Multifocale	Unifocale
Tipo di tumore	Basaloide tipo warty	Cheratinizzato squamocellulare
Fumo	Si	No

Le lesioni **correlate a HPV** rappresentano il 20% dei tumori della vulva e colpiscono soprattutto le giovani. Sono lesioni focali con istotipo basaloide tipo warty.
Dal pdv anatomopatologico i tumori invasivi più frequenti sono i carcinomi spinocellulari (cheratinizzante, basaloide, verrucoso).
Esistono anche tumori con istotipi diversi tra cui: i melanomi, i tumori basocellulari, sarcomi, adenocarcinomi, i tumori indifferenziati.

CLINICA

La clinica sfortunatamente è molto simile a quella presente nelle lesioni benigne. E' totalmente aspecifica, infatti, possiamo avere: bruciore, prurito con eventuale dispareunia, perdite ematiche.
In alcuni casi può essere asintomatica.
A volte anche se molto raro possiamo avere come prima presentazione sintomi determinati da metastasi a distanza (polmone e fegato).

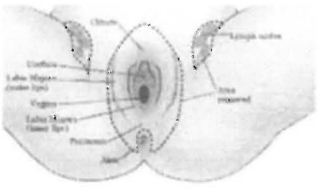
DIAGNOSI

Iter diagnostico inizia con l'**anamnesi** e la **visita ginecologica.** Durante la visita si deve palpare la lesione valutandone l'estensione, la fissità (sui piani profondi e superficiali) e l'infiltrazione ai tessuti circostanti. Inoltre, si deve palpare la regione inguinale bilateralmente poiché le metastasi a livello linfonodale sono molto frequenti, in particolare ai linfonodi inguinali.
Successivamente eseguo una **vulvoscopia** e in caso di lesioni sospette devo eseguire anche una **colposcopia**, e in alcuni casi è richiesta anche la **cistoscopia**, soprattutto in caso di tumori anteriori con coinvolgimento peri-uretrale.
Poi, si effettuano **esami di imaging (TC, RMN, PET)** per escludere la presenza di metastasi a distanza. Fondamentale è la **biopsia.** La biopsia deve essere effettuata sull'area sospetta e sulle aree limitrofe alla lesione macroscopica, per avere un'informazione sui margini della lesione stessa. Per la biopsia si usano le pinze Punch che permettono di asportare sia lo stroma sia la cute/mucosa.
La stadiazione è quella FIGO

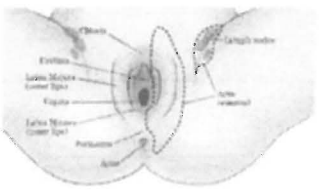
Stadiazione FIGO del Carcinoma Vulvare	
Stadio 0	Carcinoma in situ - VIN III
Stadio Ia	Tumore del diametro ≤ 2 cm confinato alla vulva e/o perineo con invasione stromale non superiore a 1 mm. Linfonodi negativi
Stadio Ib	Tumore del diametro ≤ 2 cm confinato alla vulva e/o perineo con invasione stromale superiore a 1 mm. Linfonodi negativi
Stadio II	Tumore del diametro > 2 cm confinato alla vulva e/o perineo. Linfonodi negativi
Stadio III	Tumore di qualsiasi diametro con interessamento del 1/3 esterno dell'uretra, o vagina, ano o metastasi linfonodali inguinali monolaterali.
Stadio IVa	Tumore che invade una o più delle seguenti strutture: terzo prossimale dell'uretra, mucosa vescicale, mucosa rettale, sinfisi pubica e/o metastasi linfonodali inguinali bilaterali
Stadio IVb	Metastasi a distanza, comprese metastasi linfonodali pelviche

TERAPIA

Il trattamento per il tumore della vulva è chirurgico e prevede negli stadi iniziali l'asportazione della vulva, con **vulvectomia totale** o **parziale** associata alla valutazione dello stato linfonodale inguinale mediante **linfoadenectomia inguino-femorale** o con il **linfonodo sentinella.** Solitamente con tumori grandi o centrali la valutazione deve essere eseguita bilateralmente quindi si effettua una linfoadenectomia bilaterale.



Trattamento chirurgico standard



Tumori francamente laterali
eventuale emivulvectomia
+ linfoadenectomia solo omolaterale

Quando si ha un tumore è francamente laterale si esegue una emivulvectomia e una linfoadenectomia omolaterale sul lato malato.
I linfonodi devono essere rimossi poiché sono il fattore più importante per la prognosi, e permettono anche di impostare la corretta terapia adiuvante. A differenza degli altri tumori ginecologici, si è visto che quando un tumore è > 4cm, la prognosi e la sopravvivenza migliora con l'asportazione dei linfonodi; quindi la linfoadenectomia in questo caso ha fini sia stadiativi sia terapeutici.
Il **linfonodo sentinella** è una procedura che può essere proposta solo nel caso in cui il tumore sia unifocale e <4cm. Si utilizza un tracciante radioattivo che viene captato dal linfonodo sentinella e quest'ultimo poi verrà identificato con una linfoscintigrafia. Il linfonodo sentinella può essere unico o possono esserci più linfonodi. Tutto ciò è eseguito nel preoperatorio, e solo durante l'intervento si asporta il linfonodo. Esso deve poi essere analizzato dall'anatomopatologo, e qualora vi fosse un linfonodo sentinella positivo si deve procedere al completamento della linfoadenectomia rimuovendo tutti i linfonodi inguino-femorali; quindi nel tumore vulvare, il linfonodo sentinella ha fini sia stadiativi e soprattutto terapeutici, poiché in caso di positività si rimuovono tutti i linfonodi del distretto (ciò è diverso rispetto al linfonodo sentinella endometriale, in cui la positività del linfonodo non cambia l'intervento che rimane il medesimo).
La probabilità di avere metastasi inguinali è del 30%.
La radicalità dell'intervento è modulata in base al tumore:

- Se il tumore è francamente laterale eseguo una emivulvectomia ed un'eventuale linfoadenectomia omolaterale.
- Se il tumore è microinvasivo si può omettere la linfoadenectomia.
- In caso di tumori infiltrati dell'uretra e/o dell'ano, in casi selezionati si può eseguire una eviscerazione pelvica delle strutture circostanti.
- Nei tumori non resecabili si sottopone la paziente ad una radioterapia esclusiva.

In caso di tumore vulvare si può eseguire anche una terapia medica. Si effettua una **radioterapia adiuvante** se dopo l'intervento si hanno margini o linfonodi positivi. Si opta per una **radioterapia neoadiuvante associata a chemioterapia** in caso di linfonodi positivi e tumore localmente avanzato. Se invece il tumore non è resecabile si effettua solo una **radioterapia esclusiva**.
Le recidive vulvo-perineali sono frequenti e in genere sono ben controllate da un secondo intervento (chirurgia secondaria).
Le recidive inguinali sono più precoci e in genere sono trattate con radioterapia e hanno una prognosi più infausta.
Possono anche esserci recidive a distanza le quali sono rarissime e hanno una prognosi infausta, e l'unico trattamento possibile è CHT palliativa.

PROGNOSI
La prognosi dipende da:

- **Fattori associati alle caratteristiche del tumore primitivo**: differenziazione del tumore, diametro neoplasia, invasione degli spazi linfo-vascolari, positività dei margini alla fine dell'intervento.
- **Fattori prognostici associati allo stato linfonodale**: in caso di linfonodi negativi si ha una sopravvivenza a 5aa superiore all'80%. In caso di positività linfonodale la sopravvivenza è <50%. Anche il numero dei linfonodi interessati dalla patologia cambia la prognosi della pz. Se i linfonodi coinvolti sono più di 3 la sopravvivenza a 2 anni è del 20%; invece, se la pz ha un singolo linfonodo interessato da micrometastasi, la sua sopravvivenza sarà uguale a quella di una pz con linfonodi negativi, quindi 80% in 5aa.

La sopravvivenza in stadio I >90%, stadio III<50%

CHEMIOTERAPIA NEI TUMORI GINECOLOGICI

Esiste la figura del ginecologo oncologo, il quale ha il compito di garantire una continuità diagnostica-terapeutica che permette di seguire la paziente in tutto il percorso di cura: diagnosi, stadiazione, chirurgia, chemioterapia, radioterapia, follow-up e cure palliative.
Questo percorso permette di migliorare: l'outcome clinico, la compliance e la qualità di vita della pz.
La chemioterapia può essere:

- **Neoadiuvante**: scopo di ridurre le dimensioni del tumore e permettere di eseguire successivamente l'intervento
- **Concomitante**: la chemioterapia può essere svolta in concomitanza con un'altra terapia quale la radioterapia
- **Adiuvante**: svolta in seguito all'intervento per rimuovere le micrometastasi non sono rilevabili ed impedire la formazione di metastasi a distanza.
- **Palliativa**: quando la malattia è metastatica, il pz non può guarire e l'obiettivo è prolungare leggermente la sopravvivenza

I requisiti della terapia tumorale sono:

- Il farmaco deve arrivare al tessuto tumorale
- Il farmaco deve avere un tempo di permanenza adeguato affinché le cellule possano rispondere al trattamento
- La cellula tumorale deve essere sensibile al farmaco
- Il paziente deve tollerare gli effetti collaterali
- L'efficacia del farmaco deve precedere l'insorgenza della chemioresistenza

La **chemioresistenza** (cellule non sensibili al trattamento) può essere sia <u>intrinseca</u>, sia <u>acquisita</u> (tumori che inizialmente rispondono bene ad un determinato farmaco, ma con il passare del tempo sviluppano una resistenza secondaria)
Il grosso problema dei farmaci per il trattamento dei tumori ginecologici è che molte volte non è possibile valutare l'efficacia del farmaco con studi randomizzati in fase 3 dello sviluppo del farmaco, poiché alcuni tumori sono molto rari e non è possibile eseguire studi su un numero adeguato di persone. Ciò fa sì che non esistano farmaci efficaci e specifici per alcune patologie (ad esempio i sarcomi uterini).
I farmaci chemioterapici più utilizzati sono:

- Farmaci alchilanti e leganti il DNA: sali di platino, ciclofosfamide, ifosfamide, dacarbazina
- Antibiotici antitumorali: antracicline, beiomicina
- Alcaloidi vegetali e prodotti naturali: topotecan, taxani
- Antimetaboliti: metotrexate
- Endocrinoterapia: progestinici, SERMS, Tamoxifene

FARMACI ALCHILANTI E LEGANTI IL DNA	ANTIBIOTICI ANTITUMORALI	ALCALOIDI VEGETALI E PRODOTTI NATURALI	ANTIMETABOLITI	ENDOCRINOTERAPIA
• sali di platino • ciclofosfamide • ifosfamide • dacarbazina	• antracicline • bleomicina	• inibitori della topoisomerasi: topotecan ed etoposide • inibitori delle mitosi: taxani	• antagonista dell'acido folico: metotrexate	• progestinico, SERMS

Esistono anche i **target therapies** quali:

- Antiangiogenetico: bevacizumab
- PARP inibitori: Olaparib, Niraparib. Rucaparib
- Immunoterapici: Pembrolizumab (gli studi sono promettenti ma non è ancora utilizzato nella pratica clinica)

- **ALCHILANTI** I farmaci chemioterapici più utilizzati sono gli alchilanti, in particolare il carboplatino e il cisplatino.
  Entrambi sono Sali di platino che legano il DNA e ne impediscono la replicazione e la trascrizione. Tuttavia, hanno effetti collaterali diversi, quindi le indicazioni per il loro utilizzo sono diverse.
  Il **carboplatino** è meno tossico per quanto riguarda emesi, la quale è invece un effetto collaterale frequente in caso di somministrazione di cisplatino. Il carboplatito può causare delle reazioni allergiche irreversibili non immediata (tardive), cioè la reazione si manifesta dopo 5/8 cicli di terapia. Perciò bisogna stare attenti in particolare se la pz deve essere sottoposta ad una terapia di seconda linea (quando la malattia progredisce, dopo il primo trattamento chemioterapico definito di prima linea, si può valutare l'avvio di una terapia di seconda linea).
  Il **cisplatino** da meno reazioni allergiche, ma può causare tossicità renale, motivo per cui prima di fornire il cisplatino il pz deve essere correttamente idratato (cristalloidi, fisiologica, solfato di magnesio). Il carboplatino è più maneggevole del cisplatino, motivo per cui viene scelto come terapia di prima scelta, e il cisplatino solo come alternativa.
  Il dosaggio si misura in AUC (Air under the curve), che indica l'esposizione che il pz avrà alla molecola in un lasso temporale. Gli alchilanti sono somministrati EV.
- **ANTIBIOTICI NATURALI** Gli antibiotici naturali (antraciclina)sono rappresentati da: doxorubicina (Adriamicina), doxorubicina liposomiale pegilata (Caelix).
  Sono farmaci di primo impiego nei tumori uterini come i sarcomi, e nei tumori dell'endometrio. Questi farmaci sono molto più tossici rispetto al Sali di platino e soprattutto hanno una cardiotossicità elevata. Può determinare scompenso cardiaco acuto, o alterazioni all'ECG con rischio di infarto. Esiste un cut-off al di sopra del quale la paziente sviluppa una cardiopatia irreversibile, motivo per cui se usiamo le **Adriamicina** è fondamentale calcolare la dose totale a cui verrà sottoposta la pz ed evitare di superare il valore soglia.
  Molto più maneggevole invece è il **Caelix**, il quale è un farmaco veicolato da un liposoma che fa che sia meno cardiotossico. In alcuni casi si può prediligere l'utilizzo di questo farmaco.
  Questi farmaci sono **vescicanti** se stravasano, cioè durante la somministrazione endovenosa se la vena si rompe o l'ago si sfila i farmaci stravasano, e se entrano a contatto con la cute determinano necrosi estese, le quali possono guarire solo per seconda intenzione o in alcuni casi è necessario che siano viste e trattate da un chirurgo plastico. Per evitare che ciò possa avvenire necessitano di un accesso venoso centrale, poiché le vene periferiche sono più soggetta a rotture.
- **AGENTI ANTI-MICROTUBULI** I più utilizzati sono i taxani: il paclitaxel e il docetaxel.
  I taxani possono dare alopecia (molte donne hanno paura di perdere i capelli, e questo effetto collaterale è importante poiché porta a una riduzione della compliance delle pz, ed è uno dei motivi principali di abbandono (drop out) della terapia) e possono dare un danno al SNP sensoriale che determina la comparsa di neuropatie che possono portare ad un'iposensibilità soprattutto a mani e piedi. Ciò può determinare problematiche alla deambulazione, poiché manca la sensibilità della pianta del piede.
  Il **paclitaxen** può associarsi ad un'anafilassi immediata, che può manifestarsi già al primo ciclo. Essa può progredire anche a shock anafilattico.
- **ANTI-METABOLICI** Essi sono diversi il più importante è la **gemcitabina**, che viene utilizzata nel trattamento dei sarcomi o delle recidive ovariche. Inoltre, un altro anti-metabolico è il **methotrexate** che viene usato come terapia della mola vescicolare.
- **Trabectedina** è usata nelle recidive del tumore ovarico e dei sarcomi uterini, ha una tossicità epatica elevata, motivo per cui prima della somministrazione si deve eseguire una preparazione con cortisone. E' un farmaco vescicante, quindi necessità di un accesso venoso centrale prima della somministrazione.
- **ANTI-ANGIOGENICI** Il più importante è il **Bevacizumab** che è Ab monoclonale anti-VEGF che si lega all'isoforma del VEGF A e determina la regressione della vascolarizzazione del tumore e inibisce la

neoangiogenesi tumorale. Questo farmaco agisce bene nei tumori ovarici, poiché in essi il VEGF è ampiamente espresso. In più, il Bevacizumab aiuta anche a ridurre l'accumulo di ascite che si ha nei tumori ovarici. Purtroppo, ha effetti collaterali notevoli, soprattutto nelle donne che hanno effettuato debulking, poiché il farmaco determina: fistole e perforazione gastro-intestinale, ipertensione arteriosa, tromboembolia arteriosa e venosa. Affinché possa essere utilizzato è necessario far passare almeno 28gg dall'intervento chirurgico, oppure deve essere 28gg prima dell'intervento.

Il bevacizumab agisce bene per il carcinoma ovarico, e può essere utilizzato come terapia di mantenimento dopo una prima linea di chemioterapia nei tumori in stadio avanzato. E' un farmaco che molte volte si associa alla chemioterapia, e si somministra per circa 21 cicli totali (equivale a circa 15 mesi poiché viene somministrato ogni 21gg). Il dosaggio è di 15 mg/Kg q 21, cioè una dose di 15mg pro KG ogni 21 gg.

Il bevacizumab è un trattamento che può essere utilizzato anche in seconda linea di pz con prima recidiva. La terapia può essere data solo se si tratta della prima recidiva e se la pz non ha già ricevuto in prima linea una terapia con bevacizumab. Nel trattamento di seconda linea il bevacizumab sarà associato al carboplatino e alla gemcitabina.

Il bevacizumab viene usato secondo questi schemi terapeutici poiché si è visto che aumenta di 4 mesi il PFS (Progression-free survival), cioè il tempo libero dalla malattia (allunga il tempo tra la fine del trattamento chemioterapico e l'insorgenza della recidiva).

Il bevacizumab può essere utilizzato anche nel carcinoma della cervice uterina. Viene usato come chemioterapia di prima linea per il carcinoma cervicale in stadio IVB o in caso di recidiva. E' un farmaco che viene affiancato ad una polichemioterapia. In caso di carcinoma della cervice uterina lo schema terapeutico sarà: cisplatino + paclitaxel + bevacizumab. Se la pz è allergica al cisplatino, esso viene sostituito dal topotecan.

- **PARP INIBITORI** Gli inibitori di PARP sono un farmaco molto innovativo ed efficace. I PARP sono un gruppo di proteine che contribuiscono alla riparazione dei danni del DNA, in particolare intervengono in caso di rottura del singolo filamento del DNA. Quando viene bloccato questo meccanismo di riparazione con i PARP inibitori, la cellula va incontro ad apoptosi. I PARP inibitori sono efficaci soprattutto nelle pz che hanno già una perdita di altri meccanismi di riparazione, in particolare in caso di mutazione BRCA 1 e 2.

  Per il trattamento dell'ovaio AIFA ha approvato 3 diversi PARP inibitori: Olaparib, Niraparib e Rucaparib.

  Il **Rucaparib** è un farmaco che normalmente non è presente nelle farmacie dell'ospedale, ma ha ad utilizzo compassionevole, cioè il farmaco può essere utilizzato in pazienti che si pensa che possono beneficiare del farmaco solo previa richiesta specifica. Dopo aver motivato e inviato una richiesta specifica, l'azienda farmaceutica produttrice fornisce il farmaco che può essere utilizzato e verrà rimborsato successivamente dal SSN. E' un farmaco che può essere utilizzato in monoterapia. Il Rucaparib può essere richiesto in caso non ci sono trattamenti alternativi che posso proporre.

  Olaparib (Lynparza) viene utilizzato in pz BRCA mutati (sia somatica sia germinale) e in caso di recidiva. Questi farmaci sono utilizzati in pz platino-sensibili. E' un farmaco usato nel trattamento di mantenimento, ossia la pz si sottopone a chemioterapia a base di platino, e se non ha più tumore residuo o ha una notevole riduzione del tumore, può proseguire con Olaparib come terapia di mantenimento per via orale, che la pz può assumere in modo autonoma al proprio domicilio.

  Per quanto riguarda la recidiva, le pz continuano il trattamento finché non viene diagnosticata una nuova recidiva, oppure fino a che non si sviluppa una tossicità che obbliga all'interruzione del farmaco.

  Un nuovo utilizzo è quello di prima linea in cui si può usare il farmaco fino a 3aa. Sono farmaci che tipicamente danno una tossicità ematologica, infatti può causare anemia, neutropenia, trombocitopenia o linfopenia. Ciò vale soprattutto per il primo mese di trattamento, poiché il dosaggio è fisso e non viene misurato in base ai parametri biometrici della donna, e durante il primo mese bisogna valutare la tollerabilità della donna attraverso emocromi settimanali, e capire quale sia il dosaggio adeguato.

L'altro rischio è la possibile insorgenza di una sindrome mielodisplastica o nei casi più gravi di una leucemia mieloide acuta.

Il **Niraparib** è un farmaco approvato solo in caso di recidiva. La differenza sostanziale è che il farmaco è approvato anche per le donne senza mutazione BRCA. Anch'esso deve essere utilizzato in pz che hanno avuto una buona risposta al trattamento a base di platino. Il suo profilo di tossicità è uguale all'Olaparib.

RISCHI ASSOCIATI ALLA CHEMIOTERAPIA

Bisogna eseguire un counselling con la pz che deve essere informata degli effetti avversi possibili in modo tale da capire quale molecola sia più adatta alle sue esigenze. In più, bisogna capire quali terapie ancillari può assumere la pz. Le terapie ancillari sono farmaci utilizzati per correggere gli effetti avversi (ad esempio antiemetico).

E' importante che vi sia una corretta informazione, e che la pz ci riferisca tutti gli effetti avversi che ha sperimentato.

Gli effetti avversi devono essere prevenuti o trattati con una terapia adeguata. In particolare:

- In caso di emesi dobbiamo capire se è stata:
    - **Emesi acuta**: insorge nelle prime 24 ore dopo la terapia. Di solito è ben controllata dalle terapie ancillari che vengono somministrate in contemporanea per via endovenosa con il chemioterapico.
    - **Emesi tardiva**: insorge 24 ore dopo la somministrazione del chemioterapico e può persistere per alcuni giorni, talora fino al ciclo chemioterapico successivo. In questo caso dobbiamo dare un antiemetico che la pz può assumere presso il proprio domicilio.
    - **Emesi anticipatoria**: insorge immediatamente prima della chemioterapia. E' dovuta normalmente all'ansia, perciò si prescrivono benzodiazepine che la pz dovrà assumere 1-2gg prima della chemioterapia.
- Rischio di allergie dobbiamo sapere se il farmaco dà **allergie immediate** o **tardive**. Nel caso il farmaco possa determinare allergie, si somministreranno delle premedicazioni. Ad esempio, se uso il taxolo la pz dovrà assumere cortisone e antistaminico qualche giorno prima della chemioterapia.
- Per i rischi cutanei determinati da stravaso del farmaco, i farmaci sono divisi in:
    - **Vescicanti**: causano spesso necrosi tissutali. Se abbiamo antiblastici vescicanti è fondamentale che vi sia un accesso venoso centrale.
    - **Irritanti**: causano lievi complicanze
    - **Non vescicanti**: hanno conseguenze minime o assenti
- Per la valutazione del rischio tromboembolico si usa lo score Khorana risk score. Se alla pz vengono somministrati chemioterapici che determinano rischio tromboembolico, o in di presenza di fattori di rischio (pz obesa, piastrinosi, leucocitosi o anemia con Hb<10 G/dl), la pz dovrà assumere una profilassi tromboembolica con eparina a basso peso molecolare per tutta la durata della chemioterapia.

Organizzare un percorso chemioterapico è molto difficile, e deve essere impostato correttamente. Il farmaco è gestito da unità farmaci antineoplastici in farmacia, che è un'unità centralizzata che controlla e produce il farmaco. Il farmaco è gestito dal farmacologo oncologo, che conosce il giusto dosaggio e gli effetti avversi di ogni farmaco.

TRATTAMENTO DEL CARCINOMA OVARICO

Terapia di prima linea

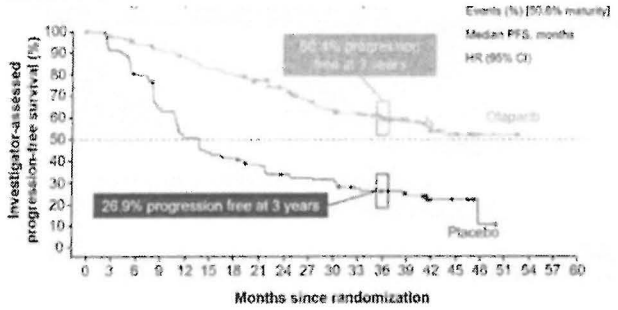
In caso di carcinoma ovarico la chemioterapia di prima linea è: **Paclitaxel + carboplatino**.

Il paclitaxel deve essere somministrato in 3 ore con dosaggio di 175 mg/m2 e deve essere associato al carboplatino. Purtroppo, il 75% dei tumori recidiva nei primi due anni dalla fine della prima linea di

chemioterapia. Il 15% dei tumori invece non risponde alla terapia e progredisce dopo la prima linea di trattamento.
Ciò ha portato a porsi dei dubbi sul trattamento, e si è pensato ad alcune alternative quali:

- somministrare il farmaco intraperitonealmente per permettere una migliore localizzazione
- provare a modificare lo schema di trattamento definito dose-dense, attuato intensificando la dose e somministrando il farmaco ogni settimana invece che ogni 3 settimane.
- associare a questi farmaci il Bevacizumab o il PARP inibitori o l'immunoterapia.

Tuttavia, alcune alternative non son sono risultate così efficaci come si pensava. Infatti, la chemioterapia intraperitoneale non è considerata una terapia utilizzabile nella pratica clinica, poiché nonostante i riscontri promettenti ha un'elevata tossicità con rischi fatali nella pz. In più, dopo la scoperta del bevacizumab si è visto che esso è più efficace e meno dannoso rispetto alla chemioterapia intraperitoneale.
Invece per quanto riguarda la chemioterapia dose-dense, essa in Giappone era molto efficace, ma quando si è tentato questo schema terapeutico in Italia, esso non è risultato altrettanto valido.
Discorso diverso per quanto riguarda il bevacizumab, infatti diversi studi hanno dimostrato la sua efficace nel trattamento in prima linea per il tumore ovarico. Anche i PARP inibitori per ora hanno dato risultati molto soddisfacenti.



Ciò si vede attraverso questo studio, dove graficamente si vede che le donne sottoposte ad Olaparib hanno un PFS (Progression-free survival) migliore rispetto alle donne trattate con altre terapie. Il PFS è il periodo in cui le pazienti convivono con la neoplasia ma non vi è una progressione di essa.
Sfortunatamente, Olaparib può essere proposto solo in pz con mutazione BRCA. Per via della sua efficacia, le nuove raccomandazione del 2019 indicano che in seguito ad asportazione tumorale si deve eseguire un test genetico sul tessuto tumore per rilevare una possibile mutazione BRCA. Se si rileva una mutazione, la pz deve essere poi contattata da un counselling genetico oncologico per eseguire in seconda battuta il test germinale su prelievo di sangue. Ciò viene effettuato per capire se la donna ha una mutazione BRCA germinale o somatica (ex nova). La mutazione sarà germinale se si rileva una mutazione sia sulle cellule tumorali, sia nelle cellule ematiche. Se la mutazione viene rilevata solo sulle cellule tumorali, allora la mutazione è acquisita quindi somatica.
In caso la lesione deriva da mutazione germinale, dovranno essere contattati tutti i familiari di primo grado per valutare se anch'essi possiedono la mutazione.
Invece, se la pz non ha nessuna mutazione BRCA allora dovrà essere trattata con bevacizumab. Tuttavia, in alcuni casi molto sospetti anche in caso di negatività al test genetico per BRCA effettuato sulle cellule tumorali, la donna potrà essere contattata lo stesso dal counselling genetico in maniera tale da valutare se vi sia una mutazione germinale, poiché il test genetico per BRCA effettuato sulle cellule tumorali può dare falsi negativi.

Terapia della recidiva

Se compare una recidiva il carcinoma ovarico non è più considerato guaribile. L'obiettivo non sarà più quello di guarire la pz, ma di cronicizzare la malattia. Se la donna si è sottoposta ad una terapia di prima linea a base di platino, e la comparsa della recidiva è avvenuta dopo 12 mesi dal trattamento, allora la terapia a base di platino è efficace e può essere utilizzata come terapia di seconda linea. Invece, se dalla fine della terapia di prima linea con sali di platino e la comparsa della recidiva sono trascorsi <6 mesi, significa che il tumore è chemioresistente a questa terapia e quindi devo usare altre molecole.

TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

Nel tumore di stadio successivo allo stadio IB o nel caso in cui la pz non sia stata correttamente stadiata (è possibile che ciò avvenga nel caso in cui si effettua un'isterectomia per altre ragioni, ma all'esame anatomopatologico si riscontra un tumore inaspettato) si opta per la chemioterapia e la brachiterapia.
Il regime chemioterapico più efficace è la polichemioterapia, e si segue lo schema terapeutico: **carboplatino** e **paclitaxel**.
Non esistono al momento chemioterapici indicati per il trattamento di seconda linea del carcinoma dell'endometrio. E' noto che, una volta insorta la prima recidiva, la risposta al farmaco non sia più la stessa; infatti i tassi di risposta non sono superiori al 40%.

TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DELLA CERVICE

La chemioterapia può essere: concomitante alla radioterapia, neoadiuvante, adiuvante, trattamento della malattia metastatica o trattamento della recidiva.
Il trattamento concomitante viene eseguito insieme alla radioterapia per circa 6 cicli.
La chemioterapia neoadiuvante sembrava molto promettente ma due grossi studi effettuati nel 2019 non ne hanno confermato i vantaggi in termini di overall survival e per questo ad oggi è stata abbandonata.
Per quanto riguarda la radio-chemioterapia adiuvante, essa viene utilizzata nel caso in cui vi sia almeno un criterio di Peters:

- Infiltrazione microscopica dei parametri
- Positività linfonodale
- Positività dei margini di resezione chirurgica

La chemioterapia nella recidiva è a base di cisplatino ogni 3 settimane, ma si possano usare altre molecole come: il topoteca, gemcitabina, paclitaxel, ifosfamide e il bevacizumab.
La chemioterapia esclusiva è usata nelle pz con carcinoma localmente avanzato, o in caso di malattia metastastica a distanza all'esordi. Lo schema terapeutico è: carboplatino + paclitaxel o cisplatino + paclitaxel, e si può anche aggiungere il bevacizumab.

Un farmaco molto promettente per il trattamento del carcinoma cervicale è il **Pembrolizumab**. Esso è un immunochemioterapico ancora in fase studio. Nella pratica clinica se si ritiene che una pz possa beneficiare di questa terapia, la donna deve essere inviata in centri selezionati in cui sono attivi i protocolli di immunoterapia per l'esecuzione di trial clinici (i quali sono ancora in fase 2).

TRATTAMENTO TUMORI OVARICI NON EPITELIALI E SARCOMI

Per quanto riguarda i tumori ovarici non epiteliali con istotipo germinale, si esegue un regime terapeutico secondo lo schema PEB: cisplatino + etoposide + bleomicina. Si effettuano 4 cicli di terapia in caso di tumore residuo presente, se il tumore residuo è assente si eseguono 3 cicli.
Invece, in caso di tumori dei cordoni sessuali si segue lo schema PEB, o in alternativa carboplatino-paclitaxel per 6 cicli o platino in monoterapia.
I sarcomi dell'utero sono molto rari e per questo non esistono studi randomizzati sui grossi numeri che ci permettono di identificare le molecole più efficaci contro queste neoplasie. In ogni modo per trattare gli stadi iniziali si usa lo schema adriamicina + decarbazina, o un altro regime terapeutico a base di gemcitabina + docetaxel, quest'ultimo schema è usato per tutti i tipi di sarcomi non solo quelli uterini.
Negli stadi avanzati la terapia è a base di adriamicina + dacarbazina o gemcitabina + docetaxel o anche una monoterapia a base trabectedina.

TUMEFAZIONI ANNESSIALI

Presenza di neoformazione di qualsiasi natura a carico delle ovaie e delle tube. È una patologia molto frequente. L'ovaio è l'organo che per sua natura produce **cisti**. E' fisiologico avere delle cisti in età fertile, infatti durante il ciclo ovarico si ha continua produzione di follicoli e dopo l'ovulazione si ha il corpo luteo.
Le cisti sono reperti comuni durante la vita fertile, invece se compaiono prima del menarca o dopo la menopausa sono tumefazioni sempre patologiche.

- *Età fertile* → **funzionali o patologiche**
- *Prima del menarca, dopo la menopausa* → **patologiche**

EPIDEMIOLOGIA

Circa il 5-10% delle donne necessita di un trattamento chirurgico per una tumefazione annessiale nell'arco della sua vita. Le tumefazioni sono responsabili di più di 300.000 ricoveri/aa negli USA. In Italia le cisti sono molto frequenti; 1 donna con tumefazione annessiale su 5 sarà sottoposta ad un trattamento chirurgico.
Nella popolazione generale circa il 5% ha tumefazioni annessiali asintomatiche, mentre il 12% avrà tumefazioni sintomatiche (dolori addomino-pelvici).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nel 95% dei casi quando una donna si presenta con dolore alla pelvi, il dolore viene riferito automaticamente all'apparato genitale, anche se spesso non è così. La pelvi è la seconda parte del corpo per la più alta concentrazione di nervi (seconda solo alla testa), per cui i dolori pelvici possono essere molto eterogenei in base all'organo colpito, perciò quando vi è un dolore pelvico non ci si può limitare a pensare che sia un dolore esclusivo dell'apparato genitale, ma bisogna stare attenti ed effettuare sempre una diagnosi differenziale.
Ci sono molte patologie che mimano la sintomatologia delle tumefazioni annessiali:

- **Apparato urinario**:
  - ***Diverticoli vescicali*** → tipici delle donne anziane. Possono essere confusi con cisti ovariche.
  - ***Ritenzione urinaria*** → la vescica non si svuota correttamente. In alcuni casi, può essere dovuto al fatto che la donna trattiene per troppo tempo l'urina e si ha una sovradistensione vescicale, che causa una desensibilizzazione del detrusore vescicale, pertanto la donna non riesce più ad espellere l'urina; può insorgere anche iscuria paradossa. Ciò determina un dolore intenso in zona pelvica.
    Può succedere che quando la donna si reca in PS il medico esegua un'ECO e rilevi una cisti pelvica, la quale in realtà è la vescica, e faccia erroneamente la diagnosi di cisti ovarica. La pz verrà quindi portata in sala operatoria dove si eseguirà una laparoscopia (se la cisti è >15cm si opta per una laparotomia con incisione longitudinale che parte dal pube fino a raggiungere l'ombelico o in alcuni casi anche fino allo xifoide), ma durante l'intervento non si rileva nessuna cisti pelvica; ciò è dovuto al fatto che prima dell'intervento si è inserito il catetere vescicale e perciò si è risolta la ritenzione. A causa di questo errore la paziente si trova ad avere cicatrici antiestetiche e viene sottoposta ad un intervento che non è scevro da rischi post-operatori, quindi la DD è fondamentale per evitare errori grossolani. La DD è semplice, in caso si rilevi una cisti pelvica bisogna sempre mettere il catetere vescicale per vedere se è una cisti ovarica o una semplice ritenzione.
  - ***Rene pelvico*** → rene a livello della fossa iliaca. Molte volte è asintomatico, ma può dare sintomi soprattutto in caso di calcolo o di inginocchiamento dell'uretere (l'uretere ha un decorso diverso rispetto al normale, e può piegarsi causando sintomi quali coliche renali o cistiti recidivanti). All'eco si rileva una massa solida a livello pelvico, che può essere scambiata per un ovaio patologico. Per fare una corretta diagnosi bisogna controllare la loggia renale,

se essa appare vuota allora si fa diagnosi di rene pelvico. Ci sono stati casi di pz a cui è stato asportato erroneamente il rene pensando fosse un ovaio, accorgendosi solo successivamente dello sbaglio.

- **Intestino:** soprattutto nelle donne più anziane. DD difficile.
  - ***K retto, cieco e sigma***
  - ***Diverticolite***
  - ***Ascesso appendicolare***: l'appendicite con peritonite o con pus in addome viene spesso scambiata con un'infezione della tuba di destra, poiché dal pdv anatomico sono adiacenti. Può avvenire anche il contrario, ossia che un'infezione tubarica venga confusa con un'appendicite.
  - ***Dolicosigma***
  - ***Problemi funzionali***

Spesso succede anche il contrario, cioè le patologie dell'apparato genitale non vengono riconosciute e vengono confuse con patologie di altri distretti, in particolare patologie intestinali.

- **Utero:** spesso la DD è molto difficile.
  - ***Fibromatosi uterina***
  - ***Fibromi peduncolati***: in alcuni casi il peduncolo è piccolo e non si vede, e osservando l'utero che appare di dimensioni normali, posso pensare erroneamente che si tratti di una patologia intestinale o retroperitoneale.
  - ***Utero retroverso o fisso***
- **Annessi:**
  - ***Neoformazioni tuba***
  - ***Neoformazioni ovaio***

Al giorno d'oggi grazie alla laparoscopia è possibile fare una corretta diagnosi differenziale.

QUADRO CLINICO

I sintomi delle tumefazioni annessiali possono essere:

- Dolore
- Sensazione di gonfiore addominale
- Aumento di dimensioni dell'addome (in caso di cisti di dimensioni cospicue)

APPROCCIO

La prima cosa da fare è capire se è una tumefazione **funzionale** (dipendono dal funzionamento dell'ovaio) o **organica** (sono malattie dell'ovaio).

➔ ***TUMEFAZIONI ANNESSIALI (CISTI) FUNZIONALI***

<u>Le cisti funzionali</u> sono tipiche dell'età riproduttiva e hanno dimensioni di 3-10 cm (se < 3 cm è un follicolo) e possono essere:

- Cisti follicolari/ luteiniche / teco-luteiniche (in base alla fase del ciclo in cui si formano)
- Ovaio policistico

Non sono cisti patologiche, esse dipendono dal funzionamento dell'ovaio. Durante il ciclo ovarico si ha la crescita dei follicoli, in particolare del follicolo dominante, e al momento dell'ovulazioni hanno un diametro di 3 cm, ma possono arrivare anche a 6 cm. Dopo l'ovulazione si forma il corpo luteo, che può andare incontro ad <u>emorragia intracistica,</u> dovuta alla rottura di piccoli capillari presenti all'interno del corpo luteo; si accumula sangue e si avrà un aumento delle sue dimensioni fino a 5-6cm: **corpo luteo emorragico**. Ciò causa una distensione dell'ovaio con insorgenza di dolori molto intensi.

Si parla di cisti follicolari nel caso in cui esse siano follicoli di dimensioni >3 cm, si parla di cisti luteiniche o teco-luteiniche se vi è un corpo luteo emorragico. Le cisti, essendo funzionali, scompaiono con l'arrivo delle

mestruazioni.
Normalmente le cisti ovariche regrediscono spontaneamente; il primo approccio di fronte ad una cisti consiste in un **follow-up di 2-3 mesi** per vedere se la cisti scompare oppure no.
Se scompare → ciste funzionale (non è una patologia, non necessita di una terapia).
Se permane → ciste organica (approfondimenti diagnostici).
Se la donna sta prendendo la pillola o non ha avuto il menarca o è in post-menopausa, NON può trattarsi di una cisti funzionale.
Il ginecologo tendenzialmente prescrive la pillola in caso di cisti ovarica funzionale, che ha solamente uno scopo preventivo e di controllo della sintomatologia; essa non cura alcuna cisti perché esse regrediscono spontaneamente. La pillola serve per bloccare l'ovulazione, perciò l'ovaio non è più funzionante e così non si formano nuove cisti.
Le cisti all'ECO appaiono o completamente liquide con contenuto limpido e chiaro, oppure possono avere coaguli al loro interno e le caratteristiche tipiche del corpo luteo emorragico.

→ *TUMEFAZIONI ANNESSIALI (CISTI) ORGANICHE*

Le cisti organiche sono una malattia, e possono derivare da qualsiasi tessuto presente nell'ovaio.
Sono distinte in:

- **Benigne**
- **Borderline (o a basso grado di malignità)**
- **Maligne**

L'ovaio è un organo complesso e le cisti si possono formare da qualsiasi tessuto:

- Epitelio di rivestimento (celomatico o mulleriano): sono le più frequenti
- Cellule germinali
- Stroma ovarico funzionante
- Stroma ovarico non funzionante
- Tumori metastatici: in particolare originano dall'apparato gastro-intestinale (Tumore di Krukenberg), dalla mammella, dall'endometrio (tumori sincroni) o altri organi. Molti tumori gastro-intestinali vengono rilevati dopo il riscontro di una cisti ovarica maligna, la quale, una volta asportata, viene analizzata all'esame istologico dove si scopre che è un tumore secondario a un carcinoma gastrico o intestinale.

E' importante riconoscere le tumefazioni maligne, poiché il carcinoma dell'ovaio è molto aggressivo, e l'85% delle donne affette muore. Se individuato in stadi iniziali, si hanno buone probabilità di sopravvivenza. Se viene diagnosticato dopo lo stadio I, la mortalità è molto elevata.
Esistono vari criteri per quantificare il rischio che la tumefazione annessiale sia in realtà un tumore maligno. Lo score più utilizzato è lo **IOTA score 2017** (International Ovarian Tumor Analysis). Lo IOTA score è un algoritmo in cui si devono inserire le caratteristiche ecografiche della cisti, e attraverso un software si calcola il rischio di malignità.
Le caratteristiche che indaghiamo all'ecografia sono:

- Cisti uniloculare o multiloculare (più cisti che confluiscono tra di loro)
- Presenza di setti o parti solide all'interno della cisti
- Presenza di papille all'interno della cisti
- Presenza di una componente liquida e di una solida
- Presenza di sola componente solida

Esso è uno score morfologico che divide le masse annessiali in 5 categorie in base alle caratteristiche ecografiche:

1) **Cisti uniloculare** (cisti senza setti né parti solide)
2) **Cisti uniloculare solida** (o struttura papillare)
3) **Cisti multiloculare** (almeno un setto, priva di parti solide)
4) **Cisti multiloculare solida** (parte solida misurabile)
5) **Massa solida**

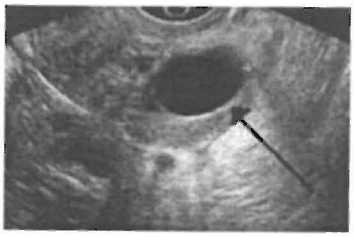
I criteri di sospetto di malignità sono:

- **Presenza di aree solide**
- **Margini irregolari**
- **Presenza di vegetazioni >3mm**
- **Presenza di setti spessi >3mm**
- **Presenza di ascite**

Nei casi in cui ho un dubbio posso usare altri test diagnostici quali le indagini strumentali (RM o TC) ed i marcatori tumorali. In realtà, la TC ha una capacità diagnostica simile all'ECO, quindi nel momento in cui si ha un dubbio, la tecnica di secondo livello diagnostica che bisogna utilizzare è la **RM**.

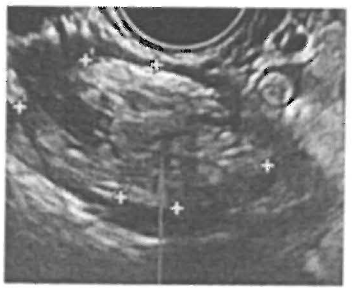
Esempi di tumefazioni annessiali riscontrabili a una eco TV:

- ***Cisti semplice***: contenuto anecogeno, non vi sono setti o papille. Se la donna non sta prendendo la pillola, non è in premenopausa o prima del menarca, aspetto 2 mesi per capire se sia una cisti funzionale o meno. Le cisti ovariche semplici vengono rimosse tramite stripping, ossia si scolla la cisti dal parenchima ovarico, il quale si ricostituisce nel tempo (restitutio ad integrum).



- ***Cisti endometrioide***: cisti a contenuto corpuscolato. Aspetto a vetro smerigliato dovuto al contenuto ematico (cisti cioccolato). Sono adese al peritoneo, perciò non sono mobili. Anche in questo caso si fa lo stripping, dopo aver individuato la capsula della cisti.

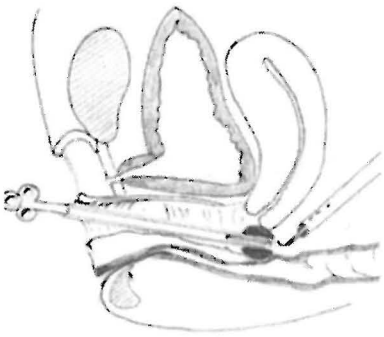
- ***Cisti dermoidi/teratomi***: originano da cellule totipotenti presenti nelle ovaie già dalla nascita, e possono dare origine a tutti i tessuti dell'organismo. Hanno superficie liscia e non formano aderenze, perciò è una tumefazione mobile. Spesso va incontro a torsione. Uno dei sintomi più frequente è il dolore intermittente (dato da continue torsioni che si risolvono spontaneamente). Hanno contenuto sia liquido sia solido, e si possono trovare al loro interno tessuti come: sebo, capelli e peli (80% dei casi), denti, mascella, neuroni, tiroide.



Sono estratte per via transvaginale o transombelicale e solitamente si esegue anche un lavaggio peritoneale per ricercare eventuali cellule neoplastiche, poiché è capitato di trovare tumori maligni (della tiroide in particolare) originati dai tessuti della cisti dermoide. Esse possono dare metastasi ai linfonodi pelvici.

Bisogna fare molta attenzione a non rompere la cisti per evitare spandimento nella cavità pelvica, perché il suo contenuto, soprattutto il sebo, ha alto potere irritante nei confronti del peritoneo → peritonite chimica con formazione di tenaci aderenze tra le anse intestinali con rischio di occlusione e dolore addominale.

L'intervento viene eseguito per via laparoscopica, ma la rimozione avviene o attraverso l'ombelico o per via transvaginale con i seguenti passaggi:



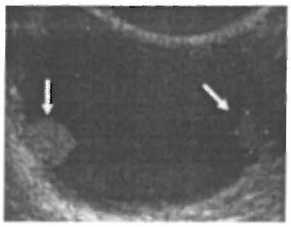
- Inserimento endobag nel fornice vaginale posteriore
- Incisione del fondo della vagina
- Inserimento del sacchetto e apertura all'interno dell'addome
- Posizionamento della cisti nel sacchetto e chiusura dello stesso
- Rimozione del contenuto della cisti tramite la vagina
- Sutura del fornice vaginale

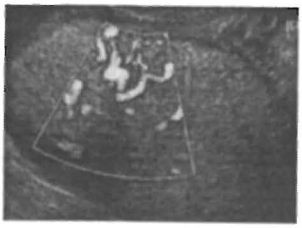
Vantaggi:

- Meno doloroso
- Miglior risultato estetico
- Riduce il rischio di ernie e di infezioni
- Permette l'utilizzo di strumenti molto piccoli (anche di 3 mm)

- ***Cisti multiloculate***: nella maggior parte dei casi sono benigne. Si vedono spesso nel PMA quando si ha un'eccessiva stimolazione ovarica.

- ***Tumori solidi***: raramente maligni. Il tumore solido benigno più frequente è il fibroma ovarico.
  I tumori maligni solitamente si presentano come neoformazioni cistiche liquide, con all'interno <u>vegetazioni</u>, papille (in particolare se aventi diametro > 7 mm) o <u>aree solide</u> vascolarizzate. La vascolarizzazione è soprattutto in corrispondenza dei setti intraluminali, e con ecocolordoppler posso vedere se vi è un flusso a bassa resistenza il quale è spesso associato a malignità.





Il problema principale è riuscire a differenziare una forma benigna da un tumore maligno, in particolare dal carcinoma dell'ovaio.
Nell'85% dei casi il carcinoma ovarico viene scoperto in fase avanzata, e questo determina una sua incurabilità, e l'unica cosa che posso fare è cronicizzare la malattia.
L'ascite spesso è un segno di neoplasia ovarica maligna, pertanto un segno da non sottovalutare all'E.O.

MARCATORI TUMORALI

I marcatori che devono essere sempre richiesti sono il **CA 125** e il **CA 19.9**: sono markers di attivazione generica dell'epitelio peritoneale, quindi possono risultare aumentati in tutte le condizioni di infiammazione del peritoneo (es. mestruazioni, gravidanza, ascessi, epatopatie, endometriosi).
Possiamo avere dei falsi positivi nel caso in cui vi sia uno dei seguenti fattori: fumo, gravidanza, epatopatia.
Il loro valore cambia anche in base alla fase del ciclo ovarico. Questi marcatori sono aspecifici e con essi non si può assolutamente fare una diagnosi. I marker sono molto utili per il follow-up postoperatorio o post-chemioterapico.
Dopo la menopausa, in caso di cisti, si deve sempre dosare sia il CA 125 sia il CA 19.9. Valori di **CA 125 > 65 u/mL** sono suggestivi di neoplasia ovarica, poiché al di sopra di 65 l'accuratezza diagnostica è molto alta.
In caso di sospetto di tumore ovarico di origine non epiteliale si possono usare altri marcatori quali:

- **CEA** e **CA 15.3** in caso di sospetto di tumore metastatico (Krukenberg, mammella)
- **LDH** in caso di sospetto di tumore germinale misto/disgerminoma
- **b-HCG** in caso di sospetto di tumore del trofoblasto
- **αFP** in caso di sospetto di ciste dermoide e/o tumori germinale

PERCORSO DIAGNOSTICO IN CASO DI CISTI OVARICA

- **Anamnesi:** età, menarca, cicli mestruali (le donne con irregolarità hanno più probabilità di avere cisti), quando ha avuto l'ultima mestruazione (per capire se il reperto ecografico può essere una cisti follicolare o luteinica), assunzione E/P (esclude cisti funzionali), familiarità per K mammella e K ovaio, diuresi (per valutare una possibile ritenzione urinaria), alvo, eventuali sintomi (nausea, vomito, dimagrimento).
  Bisogna capire le caratteristiche del dolore, vedere se è associato al ciclo mestruale (dismenorrea), o ai rapporti (dispareunia), alla defecazione (dischezia), se è un dolore pelvico cronico, ecc.
- **EO**: E.O. generale, E.O. addome, visita ginecologica. Durante la visita ginecologica si devono valutare le caratteristiche della tumefazione: mobilità, consistenza (liquida o solida), dolorabilità, superficie (liscia, regolare, irregolare).
  Bisogna stare attenti ai quadri di **addome acuto** che potrebbero essere causati da:
  - ***Emoperitoneo***: in caso di rottura di gravidanza extrauterina o di corpo luteo emorragico. In entrambi casi si può avere una perdita ingente di sangue e se non trattata si può andare incontro a shock ipovolemico.
  - ***Torsione degli annessi***: comporta la rotazione delle ovaie e talvolta delle tube di Falloppio, ciò impedisce l'apporto di sangue a questi organi. Uno dei fattori favorenti la rotazione è la presenza di cisti ovarica funzionale. È facile misdiagnosticarla, poiché inizialmente vi è un dolore acuto, tuttavia col passare del tempo diventa sopportabile; per questo si tende a pensare che la pz non abbia una patologia grave, quando in realtà ha una torsione. Se non diagnosticata in tempo l'ovaio va incontro a necrosi e deve essere asportato.
    Di fronte ad un dolore di cui non conosco la natura, e che ha un andamento molto atipico, è sempre meglio fare una laparoscopia diagnostica (molte volte anche la TC e la RMN non sono in grado di identificare la torsione), poiché in caso di torsione degli annessi posso intervenire e "raddrizzare" la tuba e l'ovaio, salvandoli in tempo (posso raddrizzare l'ovaio anche dopo 2-3gg dalla torsione, nonostante l'ovaio appaia nero è molto probabile che si rivascolarizzi e che possa riprendere la propria funzionalità).
  - ***Ascessi tubo ovarici*** (PID): ascessi secondari ad infezioni vaginali.
- **Analisi di laboratorio**: emocromo, PCR, markers tumorali.
  - **Test di gravidanza**: va SEMPRE eseguito se la donna è fertile. E' fondamentale per escludere una gravidanza ectopica.
- **Ecografia pelvica**: per evidenziare un'eventuale cisti. Il primo approccio è l'ecografia trans-vaginale, tuttavia se le dimensioni della tumefazione annessiale sono elevate si usa anche l'ecografia trans-addominale. L'eco trans-vaginale ha una buona risoluzione, in quanto si usano delle frequenze più elevate, ma ha una scarsa profondità.
- **Laparoscopia**

Iter diagnostico in donna con tumefazione annessiale:

Faccio un'**ecografia trans vaginale**.

All'ecografia trans vaginale la tumefazione può sembrare benigna, maligna o dubbia.

➔ se la donna è in **pre-menopausa** e la tumefazione è dubbia → **RM** (in età fertile si posso avere condizioni come l'endometriosi, ascessi pelvici, patologie epatiche; che aumentano il CA125)

➔ se la donna è in **post-menopausa** e la tumefazione è dubbia → **CA125**

- Se il CA125 è elevato non faccio altro → ho un tumore
- Se il CA125 è nella norma → **RM**.

TRATTAMENTO

La distinzione tra una forma maligna e quella benigna è molto importante perché cambia drasticamente l'approccio chirurgico:

- nella forma benigna si esegue l'asportazione della cisti
- nella forma maligna l'approccio chirurgico è decisamente più demolitivo e varia in base al fatto che il tumore sia limitato all'ovaio o diffuso a tutta la pelvi.

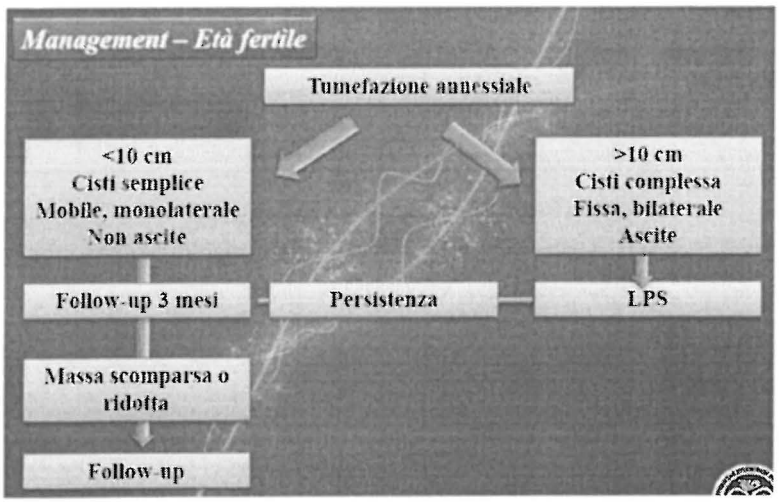
Se la donna è in post-menopausa e ha una cisti ovarica organica benigna, l'intervento da proporre è l'**annessiectomia bilaterale**, così riduco il rischio di insorgenza di carcinoma ovarica (non lo azzero poiché esistono dei rari tumori ovarici che originano dal peritoneo definiti carcinomi ovarici in sede extraovarica). È una manovra preventiva.

Se la donna è in pre-menopausa si **asporta solo la cisti**, attraverso lo stripping della cisti dal parenchima ovarico o con escissione en-bloc (cioè la ciste deve essere rimossa in blocco per evitare lo spillage)

Raccomandazioni per l'intervento chirurgico:

- Ispezionare sempre tutto l'addome e valutare macroscopicamente l'apparato genitale.
- Raccogliere il liquido di lavaggio del peritoneo per condurre un esame citologico, al fine di escludere la presenza di cellule maligne nella cavità addominale.
- Evitare la rottura non necessaria della cisti e minimizzare lo spillage (rottura della ciste con spargimento del suo contenuto all'esterno)
- Estrarre sempre i pezzi rimossi all'interno di sacchetti (endobag) per evitare la contaminazione dei tessuti adiacenti e della parete addominale.
- In età fertile cercare di preservare il più possibile il parenchima ovarico sano, per evitare di causare una menopausa precoce.
- In età post menopausale eseguire sempre un'annessiectomia bilaterale, anche in caso di neoformazione benigna o di tumefazione monolaterale.

MANAGEMENT IN ETA' FERTILE



Se una donna in età fertile ha una tumefazione anessiale <10 cm, semplice, mobile, monolaterale e non vi è ascite, allora bisogna eseguire un follow up dopo 3 mesi (3 cicli mestruali); per vedere se la massa scompare o meno, se persiste faccio una LPS. Ciò è valido a patto che la donna non stia assumendo la pillola. Se invece la donna sta assumendo la pillola, o vi è una cisti complessa fissa, bilaterale o vi è ascite allora eseguirò direttamente la LPS (laparoscopia).

UROGINECOLOGIA

L'uroginecologia si occupa della valutazione anatomica e funzionale del basso tratto urogenitale femminile e delle sue patologie.
Aree di competenza:

- Prolasso genitale
- Incontinenza urinaria
- Ritenzione urinaria
- Infezioni ricorrenti del basso tratto urogenitale (la più frequente)
- Disfunzioni sessuali
- Incontinenza anale

Pavimento pelvico: insieme di muscoli, fasce e legamenti che chiudono in basso lo spazio addominale e contengono i visceri al suo interno. Il suo ruolo è di supporto dei visceri e di controllo della continenza.

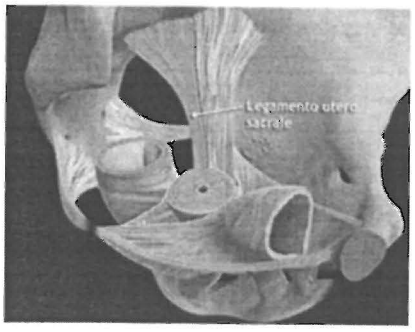
Funzioni del pavimento pelvico:

- Supporto dei visceri
- Controllo della continenza urinaria e fecale
- Espletamento dell'attività sessuale
- Supporto del prodotto del concepimento
- Canale del parto

Il pavimento pelvico anatomicamente è diviso in: fascia endopelvica (strutture legamentose e fasciali), diaframma pelvico (muscolo elevatore dell'ano), diaframma urogenitale (strutture muscolari e legamentose). In uroginecologia è meglio suddividerlo in **supporto attivo**/modificabile/potenziabile (muscoli), e in **supporto passivo**/non modificabile (osso, strutture fasciali e legamentose).
Se l'obiettivo è migliorare il supporto del pavimento pelvico si può intervenire potenziando il supporto attivo, mentre quello passivo, se deficitario, si può solo ricostruire.

COMPONENTE CONNETTIVALE

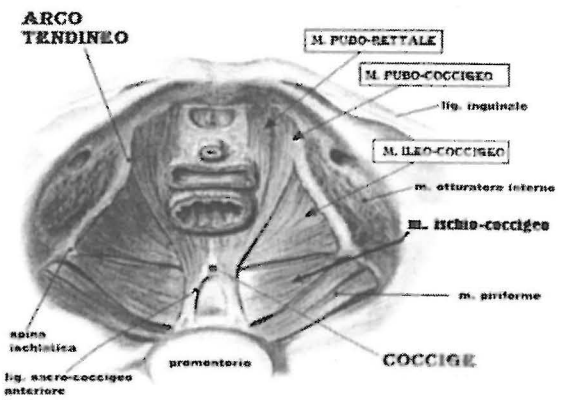
L'interazione tra la muscolatura pelvica e le strutture muscolo-tendinee è cruciale nel supporto degli organi pelvici.
L'utero è sostenuto dai **legamenti rotondi** che vanno dal davanti dell'utero al davanti della pelvi. Poi vi sono i **legamenti cardinali** (parametri) che vanno dalla parete laterale dell'utero alla parete pelvica e i **legamenti utero-sacrali** che dalla parete posteriore dell'utero si portano alla parete posteriore della pelvi. I legamenti utero sacrali hanno un andamento verticale e mantengono l'utero verso l'alto. Le strutture legamentose che sostengono effettivamente l'utero sono solo i legamenti cardinali e utero-sacrali.
La **fascia endopelvica** si trova al di sotto del piano dei visceri. Essa riveste tutta la muscolatura del pavimento pelvico, e chiude verso il basso la cavità addomino-pelvica. La fascia endopelvica è organizzata su tre livelli, che hanno una disposizione a "sedia". I due legamenti posteriori, come uno schienale, hanno un andamento verticale e costituiscono il **primo livello**. Essi proseguono anteriormente e orizzontalmente, come un sedile, costituendo il **secondo livello**, il quale ha il ruolo di supportare: la vescica, i due terzi superiori della vagina e i due terzi superiori del retto. La fascia endopelvica si prosegue verso il basso con andamento verticale, formando delle specie di gambe e avvolgendo il terzo inferiore del canale rettale (fino all'ano), il terzo inferiore della vagina e l'uretra. Quest'ultima disposizione della fascia endopelvica rappresenta il **terzo livello**.



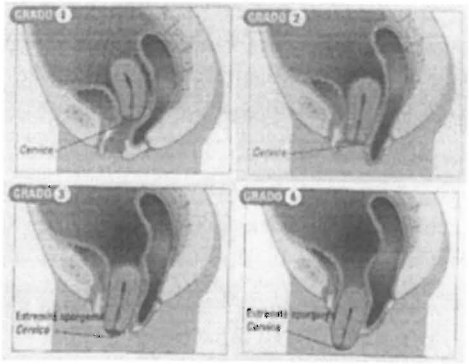
Il primo livello sostiene l'utero, e se viene meno vi sarà il prolasso dell'utero. Il secondo livello se danneggiato determina la comparsa di prolasso vescicale o rettale. Il terzo livello garantisce la continenza fecale e urinaria e un suo danno causa incontinenza.
Nonostante venga suddivisa in livelli, in realtà, la fascia endopelvica non ha nette separazioni e deve essere considerata come un continuum. La causa più frequente di danno del sistema fasciale è la gravidanza.
L'intervento chirurgico prevede la ricostruzione del sistema fasciale.

COMPONENTE MUSCOLARE

La componente attiva (definita diaframma pelvico) del pavimento pelvico è rappresentata dal **muscolo elevatore dell'ano**, il quale è costituito da 3 fasci muscolari che sono il **pubo-coccigeo**, il **pubo-rettale** e **l'ileo-coccigeo**. La componente muscolare è perforata a livello dello **iato genitale**, cioè il muscolo elevatore è traforato dall'uretra, retto, e vagina, perciò queste strutture oltre che dalla muscolatura devono essere sostenute dalla fascia endopelvica.
Quindi abbiamo un doppio sistema di sostegno, da una parte i legamenti utero-sacrali e cardinali che sollevano verso l'alto l'utero e dall'altra la fascia endopelvica e la muscolatura che sostengono dal basso l'utero in modo che non prolassi.



PROLASSO GENITALE



Il prolasso genitale è uno scivolamento dell'utero (o della cupola vaginale) o delle pareti vaginali lungo il canale vaginale. Oltre al prolasso uterino, esiste anche il prolasso del retto e della vescica, dove, in realtà, si vede la parete anteriore o posteriore della vagina spinta verso l'esterno, mentre gli organi prolassati non sporgono mai al di fuori della vagina.
Se la donna è stata isterectomizzata si ha la fuoriuscita della cupola vaginale a dito di guanto.

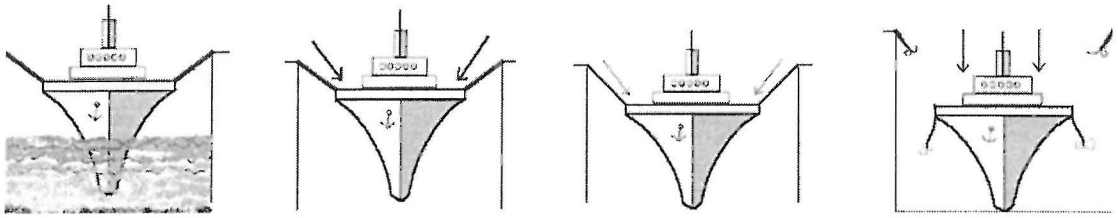
EPIDEMIOLOGIA

- Colpisce il 50% delle donne pluripare che hanno avuto parti vaginali. Il 20% di loro presenta sintomi
- Colpisce il 5% nelle donne nullipare
- Più del 50% delle donne > 65 aa nel reparto di ginecologia viene operato per prolasso genitale (l'intervento per il prolasso è ancora più frequente rispetto all'intervento per fibromi o tumori)

L'aumento della prevalenza è correlato all'età.
Il motivo per cui le donne possono avere il prolasso genitale è dovuto alla postura eretta, infatti, il pavimento pelvico deve sopportare e supportare tutto il peso dei visceri. Inoltre in caso di gravidanza il pavimento pelvico deve sostenere pesi maggiori, mentre durante il parto va incontro ad un forte stress. Nell'uomo il prolasso non si verifica, non solo per la diversa conformazione del bacino, ma anche perché l'elevatore dell'ano non è traforato da retto, vagina e uretra, perciò è molto più resistente.

EZIOLOGIA

L'eziopatogenesi è spiegata con la ***"Teoria della nave nel porto secco"***, dove l'acqua equivale al supporto muscolare ovvero al muscolo elevatore dell'ano, gli ormeggi al sistema fascio-legamentoso (legamenti utero-sacrali e cardinali) e la nave all'utero.



Nel prolasso succede che il sostegno rappresentato dal muscolo elevatore dell'ano viene meno, quindi l'utero rimane in sede solo perché è sostenuto dall'alto dai legamenti utero sacrali e cardinali, sui quali grava tutto il peso. Questo equilibrio si mantiene finché i legamenti reggono il peso dell'utero. Essi possono resistere anche per decenni, tuttavia, col passare del tempo tendono a stirarsi e a perdere di elasticità, andando incontro successivamente a rottura. La loro lacerazione causa il prolasso dell'utero nel canale vaginale.
Il prolasso è una patologia dell'età media-avanzata, ma il processo inizia molti anni prima.

Fattori di rischio:

- Fattori ostetrici: parità, parto operativo, macrosomia (?), taglio cesareo, età primo parto <25 o >35-40
- Età
- Obesità
- Deficit estrogenico
- Patologie con cronico aumento di pressione endoaddominale (stipsi, tosse cronica)
- Predisposizione genetica
- Neurologici
- Modificazione dei tessuti di supporto
- Pregressa chirurgica

I più rilevanti sono i fattori ostetrici. I prolassi sono un'assoluta rarità nelle donne che non hanno mai partorito per via vaginale. I punti citati sono riassumibili in tutto ciò che rende il parto distocico (difficoltoso) e che comporta un sovraccarico per le strutture di sostegno dei visceri. I **fattori ostetrici** rilevanti sono:

- **il numero di figli partoriti per via vaginale**
- **l'età al momento del primo parto**. Partorire prima dei 25 anni non costituisce un fattore di rischio, ma è legato al fatto che avere una prima gravidanza prima dei 25 anni aumenta la probabilità che la donna abbia poi altri figli nel corso della sua vita, quindi non è la giovane età il reale fattore di rischio ma la pluriparità. Avere il primo parto dopo i 35/40 aa è un fdr poiché le strutture sono meno elastiche e si riprendono meno velocemente dopo il parto
- **Il BMI** costringe il pavimento pelvico a sopportare un grosso peso, soprattutto se l'aumento ponderale in gravidanza è cospicuo (in pochi mesi il pavimento pelvico si deve adattare ad un peso molto maggiore)
- **Il parto operativo**, ossia il parto con l'ausilio di ventosa o il forcipe è un fdr, anche il parto podalico lo è.
- È discusso ancora il fatto che la macrosomia (feto con peso>4kg) possa essere un fdr.

Il fattore ostetrico è il principale fattore di rischio perché durante il travaglio di parto l'elevatore dell'ano viene compresso contro le pareti ossee del canale del parto. La piccola pelvi ha un diametro di 12 cm, mentre la testa del bambino ha un diametro di 10cm, perciò durante il parto lo spazio tra la testa e la piccola pelvi è solo di 1 cm per lato, e il muscolo elevatore dell'ano si trova compresso tra queste due strutture ossee. A tutto ciò va aggiunta anche la spinta attiva che esercita la donna. L'elevatore dell'ano in seguito alla compressione va incontro ad ischemia, che se prolungata causa deficit funzionale del muscolo. Oltre al danno ischemico vi può essere un danno diretto con lacerazione muscolare. Una volta che l'elevatore dell'ano si danneggia, in alcune donne si può avere la ripresa della sua funzionalità, ma in circa il 40% ciò non avviene.

Il TC (taglio cesareo) è protettivo solo se fatto in elezione, perché se la donna ha travagliato 12 ore il rischio è lo stesso.
Altri fattori di rischio sono:

- **Deficit ormonali:** durante la menopausa si ha una perdita di collagene di tipo 1, che viene sostituito con il collagene di tipo 3. Ciò determina una riduzione della resistenza dei legamenti utero-sacrali. La HRT in menopausa non riduce l'alterazione del collagene.
- **Aumento della pressione endoaddominale** (obesità, parto, BPCO, stipsi).
- **Predisposizione genetica**: donne che hanno in famiglia diversi casi di prolasso hanno un aumentato rischio di svilupparlo a loro volta. La razza ispanica è la più predisposta, ma lo è anche la razza caucasica. Il fattore genetico influisce per il 30%.
- **Modificazioni tissutali**: cioè alterazione del normale contenuto di collagene di legamenti e fasce (es. Ehler-Danlos).

L'eziologia è multifattoriale. Normalmente si ha un primo danno al muscolo elevatore dell'ano durante il travaglio, ma non insorge il prolasso perché i legamenti sono in grado di compensare. Nel periodo dopo la menopausa, quando calano gli estrogeni, si altera la componente collagenica e i legamenti utero sacrali perdono la resistenza e si spezzano, quindi l'utero prolassa. Tutto ciò è molto più probabile se vi è una forte predisposizione genetica.

QUADRO CLINICO

- Senso gravitativo o di corpo estraneo
- Aumentata faticabilità durante cammino
- Dispareunia
- Ritenzione urinaria
- Difficoltà minzionali da compressione (esitazione, intermittenza, getto deviato, flusso lento)
- Stipsi meccanica
- Algie lombosacrali
- Perdite ematiche (da erosione)

Naturalmente alcuni sintomi saranno presenti solo nei gradi avanzati.

CLASSIFICAZIONE

Classificazione secondo Baden e Walker (Half Way System)
Il primo criterio di classificazione prevede di definire il prolasso sulla base degli organi che sono effettivamente prolassati. È ovvio che nella donna che non ha più l'utero ci sarà un prolasso di cupola. A noi interessano solo il cistocele (prolasso vescica), l'isterocele (prolasso utero) e il rettocele (prolasso retto)

SEDE	NOME PROLASSO
URETRA	URETROCELE
VESCICA	CISTOCELE
PORTIO/CUPOLA	ISTEROCELE / PROLASSO DI CUPOLA
DOUGLAS	ENTEROCELE
RETTO/PERINEO	RETTOPERINEOCELE

Strutture anatomiche danneggiate:

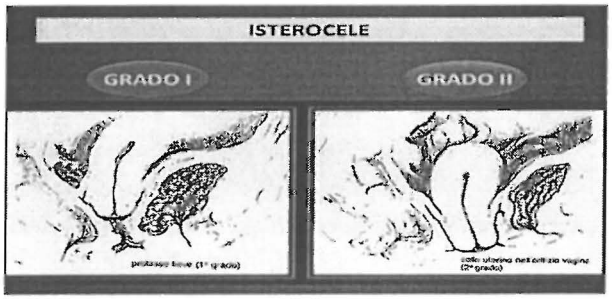
- ISTEROCELE → complesso utero-sacrali/cardinali
- CISTOCELE → fascia pubo-cervicale
- RETTOCELE → setto retto-vaginale

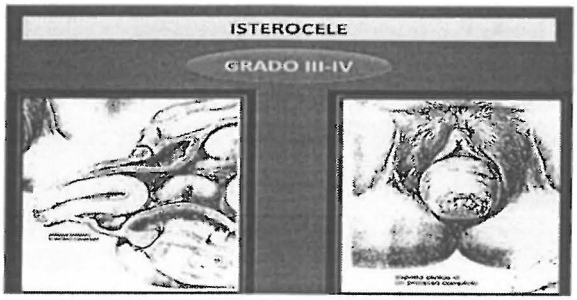
Nell'isterocele si vede l'utero prolassato durante la visita ginecologica, mentre se il prolasso è a livello della vescica o del retto, essi non si vedono, ma si vede la parete vaginale anteriore spinta dalla vescica o la parete vaginale posteriore spinta dal retto. Precisamente si dice colpocele anteriore (prolasso vescica) e colpocele posteriore (prolasso retto).

Il secondo criterio di classificazione si basa sull'entità del prolasso. Si distinguono 4 gradi che prendono come riferimento gli unici due punti fissi che si hanno in una visita ginecologica: il **piano imenale** (inizio della vagina) e le **spine ischiatiche** (fine della vagina).

La posizione normale dell'utero è al **GRADO 0**, ovvero a livello delle spine ischiatiche. Il **GRADO 2** è quando il collo dell'utero raggiunge il punto fisso del piano dell'imene. Il **GRADO 4** è quando il viscere è completamente fuoriuscito e c'è un sovvertimento totale (il fornice vaginale che costituiva il punto più interno della vagina, ora è quello più esterno). Nel grado 4 la prima cosa che vedo è il collo dell'utero all'esterno. Se la protrusione è a metà strada tra le spine ischiatiche e il piano imenale è di **GRADO 1**. Se ha superato l'imene ma non è ancora una protrusione totale è di **GRADO 3**. La definizione del grado 1 e 3 è il motivo per cui viene definito "Sistema della via di mezzo".

PROLASSO GENITALE CLASSIFICAZIONE sec Baden e Walker (Half Way System)	
GRADO 0	Non prolasso
GRADO 1	Protrusione a metà strada tra spine ischiatiche e imene
GRADO 2	Protrusione che raggiunge l'imene
GRADO 3	Protrusione oltre l'imene
GRADO 4	Protrusione totale





DIAGNOSI

- **Anamnesi**
- **Visita uroginecologica** (esame neurologico perineale e generale): Il prolasso si vede chiedendo alla donna di spingere.
- **Esame urodinamico**: eseguito solo in caso si dovesse procedere con un intervento chirurgico

TERAPIA

La terapia del prolasso è chirurgica perché è una patologia organica. I prolassi di primo grado non vengono trattati perché non danno disturbi. L'intervento chirurgico è indicato nelle donne sintomatiche con prolasso di grado 2 o in tutte le donne con prolasso di 3° o 4° grado. Se non operabile (rarissimo) l'unica alternativa è mettere dei pessari (anelli), in plastica anallergica o gomma, per fare da tappo. Questa alternativa è poco proponibile in donne sessualmente attive; inoltre può dare infezioni o ulcere vaginali, quindi si utilizza solo in rari casi.

- Se prolasso di III-IV grado o II grado sintomatico → **Terapia chirurgica**
- Se prolasso di I grado o di II grado asintomatico → **Nessuna terapia**

Si può potenziare e riabilitare il muscolo elevatore dell'ano. La **terapia riabilitativa** è applicabile solo nella donna che ha appena partorito o che ha un prolasso di I grado, dove potenziando la muscolatura evito la progressione della patologia. Non può essere fatto nelle donne che hanno già un grado 3 o 4, perché in questo caso vi è già stata la rottura dei legamenti utero sacrali, quindi il problema non è più limitato al muscolo.

L'intervento si esegue per via vaginale, raramente per via laparoscopica (< 10%).
Gli interventi variano a seconda che la donna voglia mantenere una vita sessuale o meno. Essi sono:

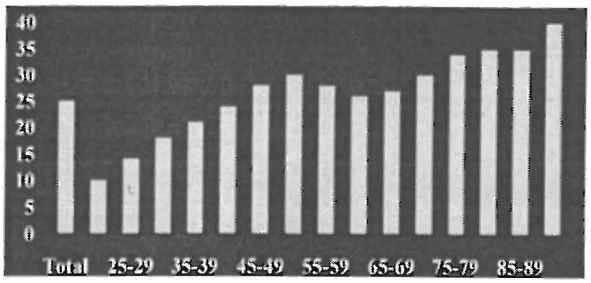
- **COLPECTOMIA TOTALE**: asportazione della vagina (estroflessa a dito di guanto). Effettuato in donne non più attive sessualmente. La colpectomia si associa all'isterectomia.
- **TECNICHE RICOSTRUTTIVE:** ricostruzione del canale vaginale e mantenimento dello stesso in sede tramite sutura chirurgica dei legamenti utero-sacrali oppure attraverso il posizionamento di mesh (rete di prolene) che collega la cupola vaginale al sacro.

INCONTINENZA URINARIA

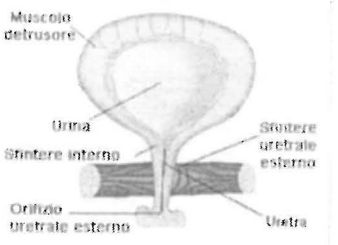
Forma di perdita involontaria di urina. Se trattata adeguatamente garantisce una guarigione del 80%. In passato la definizione era più completa: perdita involontaria di urina considerata socialmente problematica per la donna.
La vecchia definizione escludeva tutte quelle perdite urinarie sporadiche e non patologiche che invece la nuova definizione considera; tuttavia si è preferito allargare i criteri per evitare di sottovalutare il problema.

EPIDEMIOLOGIA
Altissima incidenza in età avanzata, ma colpisce anche donne giovani.

- 18-25% nelle donne fra 25-65 anni
- 23% nelle donne fra i 65-75 anni
- 40% nelle donne >75 anni



PATOGENESI
A valle della vescica vi sono delle resistenze che permettono la continenza urinaria. Le resistenze sono dovute alla presenza del muscolo elevatore dell'ano, dello sfintere uretrale e delle strutture fasciali. Se la pressione a monte (pressione addominale) aumenta, normalmente le resistenze a valle sono sufficienti per mantenere la continenza urinaria; invece, se le strutture sono danneggiate è sufficiente che vi sia un lieve aumento pressorio addominale (starnuto, colpo di tosse, ecc.) per avere una perdita di urina, poiché le resistenze a valle sono troppo basse per contrastare la pressione a monte.



Affinché la donna possa urinare devono essere integre tutte e tre le vie nervose periferiche: ortosimpatico, parasimpatico, somatico. Qualsiasi danno a tale livello si manifesta immediatamente con problemi di incontinenza o ritenzione urinaria (possibile primo sintomo in sclerosi multipla e DM).
A differenza del maschio, la donna per urinare deve sedersi e desiderare di urinare; questo attiva **l'arco riflesso** che fa <u>contrarre il detrusore della vescica</u> e <u>rilassare il pavimento pelvico</u>.
Non gestire ottimamente la minzione in età giovanile è un fattore di rischio per incontinenza urinaria in età media-avanzata. Due pessime abitudini da correggere sono: trattenere per ore l'urina e spingere mentre si urina.
Trattenere a lungo l'urina causa una desensibilizzazione del muscolo detrusore, il quale, quando la donna vuole urinare, non è più in grado di esercitare una forza sufficiente a svuotare completamente la vescica. Ciò causa ritenzione urinaria, da cui consegue un aumentato rischio di cistiti ricorrenti e cistiti post-coitali. In più, il detrusore dopo anni di sovradistensione, ad un certo punto inizia a sfuggire al controllo nervoso, e inizia a contrarsi involontariamente causando urgenza minzionale e vescica iperattiva. Per questo bisogna evitare di trattenere per troppo tempo l'urina, ed è indicato svuotare la vescica ogni 3 ore.
Un'altra cattiva abitudine è quella di spingere mentre si urina per svuotare la vescica più velocemente. Ciò causa una scorretta minzione, poiché non si attiva e contrae il muscolo detrusore, ma si usa la muscolatura addominale. L'apparato urogenitale non è tarato in questo modo, poiché quando si spinge per urinare, si ha

un aumento della pressione addominale e si attiva l'arco riflesso che determina un aumento delle resistenze a valle; l'arco riflesso fa contrarre lo sfintere uretrale e l'elevatore dell'ano, e perciò l'urina non può essere espulsa completamente e rimane in vescica

CLASSIFICAZIONE CLINICA:

- ***INCONTINENZA DA SFORZO*** *(causa: INCONTINENZA URODINAMICA)* → E' dovuta ad un danno anatomico a valle. È una patologia organica che determina perdita involontaria di urina durante lo sforzo, l'attività fisica, il colpo di tosse, lo starnuto o qualunque manovra che aumenti la pressione a livello addominale. Solo in caso di vomito non si considera patologica, perché la pressione in questo caso è elevatissima, e anche se non vi fossero problemi di incontinenza la donna avrebbe perdite.
  I suoi FDR sono gli stessi che causano il prolasso, poiché anch'essa è dovuta ad un deficit delle strutture muscolari e della fascia endopelvica, in particolare delle strutture del terzo livello. Per questo, in donne con incontinenza si può manifestare in seguito il prolasso. Nell'incontinenza basta il parto ad alterare i legamenti e la fascia endopelvica, invece nel prolasso serve che subentri il deficit collagenico tipico della menopausa. Questo spiega perché Il prolasso richiede decenni prima che si manifesti, mentre l'incontinenza può insorgere anche dopo 2-3 settimane dal parto.
  La terapia è chirurgica perché è una patologia anatomica con cedimento di una porzione della fascia endopelvica.
- ***VESCICA IPERATTIVA*** o ***INCONTINENZA D'URGENZA*** *(causa: IPERATTIVITA' DETRUSORIALE)* → sindrome caratterizzata da urgenza minzionale, solitamente associata a minzioni frequenti e nicturia. Per la sintomatologia entra in DD con la cistite, ma in caso di vescica iperattiva vi è assenza di bruciore post-minzionale. La vescica iperattiva è l'incontinenza più frequente, e la sua insorgenza dipende da diversi fattori. I fattori di rischio più importanti sono: DM, età avanzata, ictus, sclerosi multipla, Parkinson, traumi midollari, fumo, pregressa chirurgia ginecologica.
  Può inficiare la qualità di vita della donna, poiché a causa dell'impossibilità di trattenere l'urina e a causa dell'urgenza minzionale, la donna è impossibilitata a partecipare ad eventi sociali e ha paura di allontanarsi dalla propria abitazione. Lo stimolo minzionale può essere così forte che la donna non fa in tempo a raggiungere il bagno.
  Il termine pollachiuria è superato. Oggi si preferisce usare l'espressione "aumentata frequenza minzionale", che indica una condizione in cui si ha un aumento della frequenza minzionale rispetto le proprie abitudini. La minzione si ritiene fisiologica se la donna urina meno di 8 vv/die.
  La vescica iperattiva spesso si verifica in gravidanza, ma è una condizione fisiologica.
  È una patologia disfunzionale ed è trattata con una terapia farmacologica.
- ***INCONTINENZA MISTA*** → somma delle due condizioni precedenti.

DIAGNOSI

- **Anamnesi ed EO**
- **Esame delle urine e urinocoltura**
- **Tampone uretrale o citologia vescicale**
- **Esame urodinamico**

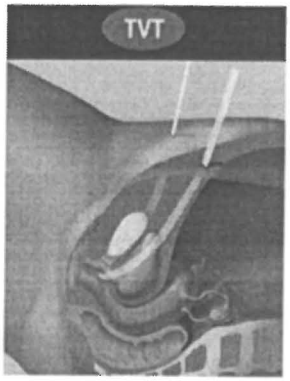
L'**esame delle urine** permette di escludere alcune cause di aumentata frequenza minzionale. Può evidenziare la presenza di un possibile DM (chetoni o glucosio nelle urine) o insipido (peso specifico urine basso). L'**urinocoltura** permette di capire se la donna ha un'infezione (in caso di elevati nitriti e leucociti), la quale può essere responsabile dell'incontinenza.
Nella donna in età fertile bisogna effettuare anche il **tampone uretrale** per la ricerca di batteri endocellulari, in particolare di Clamidia e Ureaplasma (Il 20% delle giovani donne incontinenti, ha infezione da Ureaplasma.

La sua trasmissione non è unicamente sessuale. In caso di infezione da Ureaplasma la donna ha un lieve bruciore post-minzionale, urgenza minzionale e dispareunia).
Se la donna è in menopausa devo richiedere la **citologia vescicale**, cioè si raccolgono campioni di urine per 3 giorni consecutivi per la ricerca di cellule di sfaldamento, le quali posso essere presenti in caso di carcinoma vescicale o di polipi vescicali.
Solo se gli esami precedenti sono negativi si procede con l'**esame urodinamico**, che è un'indagine che studia la funzionalità del basso tratto urinario, cioè vescica ed uretra, sia nella fase di riempimento che di svuotamento.
L'esame urodinamico può oggettivare la causa dell'incontinenza e permette di capire se sia un'incontinenza da sforzo, o da vescica iperattiva o dipenda da una forma mista.

I sintomi della vescica sono molto aspecifici, non ci si può basare sulla sintomatologia per fare diagnosi. Ad esempio, se eseguo il test urodinamico a tutte le donne che riferiscono di perdere urina in seguito a sforzi, in realtà solo il 20% di queste ha incontinenza da sforzo. Quindi, se ci basassimo solo sulla clinica effettueremmo molte diagnosi errate.

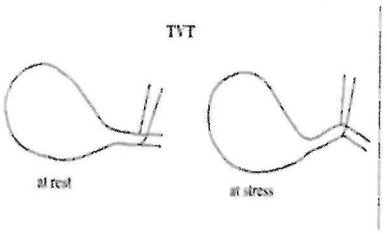
TERAPIA

La giusta diagnosi è fondamentale per impostare la corretta terapia

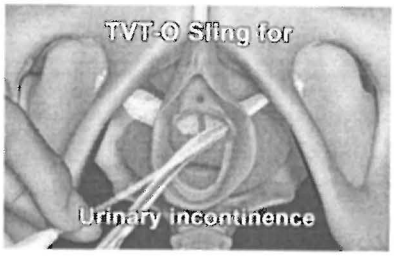


INCONTINENZA DA SFORZO

Nelle forme lievi di incontinenza da sforzo l'approccio migliore è quello **riabilitativo**. Nelle forme con sintomi e danni importanti si opta per l'intervento chirurgico.
La terapia chirurgica prevede **TVT** (Tension-free Vaginal Tape) per via vaginale.
Durante il TVT si esegue una piccola incisione di 5mm a livello vaginale appena dietro l'uretra, e poi, utilizzando degli appositi strumenti, si posiziona alla cieca un nastrino al di sotto dell'uretra in modo da tenerla sospesa e fornirle sostegno.
Il nastrino viene poi fatto passare dietro al pube emergendo a livello dei muscoli retti dell'addome.



Le incisioni che rimangono sulla cute addominale sono molto piccole, e non necessitano di alcun punto; invece, l'incisione vaginale deve essere suturata per evitare che la protesi si possa infettare.
Si parla di Tension-free poiché non tende l'uretra in condizioni di normalità, ma la sostiene quando vi è un aumento di pressione. Il nastro sostituisce la funzione che aveva il muscolo elevatore dell'ano, cioè aumenta le resistenze a valle quando vi è un aumento di pressione addominale.
Il blocco ovviamente si ha solo quando la donna fa uno sforzo, ma non quando deve urinare. Nelle donne che urinano spingendo è necessario rieducarle alla minzione corretta prima di sottoporle all'intervento.
Questa tecnica ha un'efficacia del 92% ed è molto veloce (dura 15-20 minuti).
La procedura è soggetta a rischi, poiché per inserire il nastro si usano degli aghi che vengono inseriti alla cieca per poi fuoruscire a livello dei muscoli addominali; quindi si può accidentalmente perforare la vescica (nel 10% dei casi, ma si chiude da sola dopo una settimana con il catetere inserito) o le anse intestinali (può essere mortale in caso di peritonite stercoracea). Sono stati riportati anche casi di perforazione dell'iliaca.



In relazione a questo rischio chirurgico si è sostituita tale tecnica con un intervento molto simile: il **TVTO** (Transobturator Tape – Nastro Transotturatorio), dove si passa lateralmente attraverso l'otturatorio e si esce a livello inguinale. L'inserimento è sempre alla cieca, ma si è molto lontani da strutture vascolari e viscerali.
Vantaggi dell'evitare il percorso nello spazio retropubico:

- Riduce il rischio di perforazione vescicale fino quasi ad annullarlo
- Riduzione di complicanze vascolari
- Riduzione della mortalità
- Durata inferiore rispetto al precedente (10 minuti)

INCONTINENZA DA VESCICA IPERATTIVA
La vescica iperattiva è correlata prevalentemente a patologie neurologiche, anche se il 70% è costituito da forme idiopatiche. Il detrusore ha spasmi involontari che devono essere controllati.
È la causa più frequente di incontinenza. È estremamente invalidante dal pdv sociale. L'approccio più efficace è quello farmacologico, somministrando un farmaco anticolinergico che riduce gli spasmi involontari senza bloccare la minzione volontaria. Ricordiamo che il detrusore si contrae sotto stimolo dell'acetilcolina. Nel caso in cui l'anticolinergico non funzioni si possono fare iniezioni di botulino. Oltre alla terapia farmacologica si devono cambiare le abitudini comportamentali della donna: dovrà bere molto meno in modo tale da evitare di riempire la vescica, e se ha nicturia, non deve bere prima di coricarsi.

Se la donna è affetta da incontinenza mista dovrà essere trattata con una terapia conservativa; deve eseguire una terapia di riabilitazione e assumere la terapia farmacologica anticolinergica. Solo nel caso in cui la terapia conservativa non abbia risolto il problema, si passa al trattamento chirurgico.

MALATTIE SESSUALMENTE TRASMISSIBILI

Le malattie sessualmente trasmesse (MST) sono fra le più diffuse patologie al mondo. La modalità più o meno esclusiva di trasmissione è il contatto diretto fra mucose. Vi sono circa 340 milioni di nuovi casi ogni anno in individui con età compresa tra i 15 e i 45 anni

- Infezioni batteriche: sifilide, gonorrea, Chlamydia Trachomatis, Micoplasmi, Vaginosi batterica
- Infezioni virali: HIV, HSV 1-2, HPV, Mollusco contagioso
- Infezioni protozoarie: Trichomonas vaginalis
- Infezioni fungine: candida albicans.

Il Ph vaginale normale ha un range che varia da 3.8 a 4.2, quindi la vagina è un ambiente acido. Le infezioni batteriche determinano una basicizzazione del microambiente.

SIFILIDE (treponema pallidum):

- Sifilide primaria: sifiloma entro 3 settimane dal contagio; scompare entro 3-6 settimane
- Sifilide secondaria: compare 1-2 mesi dopo il sifiloma primario:
  - Cefalea, febbre, algie muscolo-scheletriche
  - Manifestazioni cutaneo-mucose
  - Linfoadenopatia (50-85%)
- Sifilide terziaria: compare 1-20 anni dopo le prime manifestazioni: cute e mucose (gomme), visceri, ossa, cuore e grossi vasi, SNC.

Diagnosi:

- ✓ I test sierologici con ricerca di anticorpi diretti contro l'antigene lipoideo e titolazione (VDRL) si positivizzano circa 2 settimane dopo il sifiloma primario (circa 40 giorni dopo il contagio)
- ✓ Ricerca di anticorpi diretti contro antigeni proteici TPHA (positiva dopo 40-50 giorni, resta per tutta la vita segno di "cicatrice sierologica")

Terapia:

- ➢ Penicillina per 2-3 settimane

GONORREA (Neisseria Gonorrhoeae)

- Infezione canale endocervicale, vagina e uretra (90%) talvolta con secrezioni purulente, retto (40%), gh. Bartolini
- Artralgie, lesioni cutanee, endocardite (7-30 gg dopo l'infezione primaria)
- PID

Diagnosi:

- ✓ Isolamento colturale
- ✓ Ricerca di DNA batterico con PCR

Terapia:

- ➢ Cefalosporine (+ macrolidi)

CLAMYDIA TRACHOMATIS

- Cervicite, endometrite, salpingite
- Uretrite
- 60% dei casi a lungo asintomatica
- L'infezione spesso asintomatica può risalire dall'endocervice e per via ascendente dare vita a una PID.

Diagnosi: Difficile (falsi positivi)

- ✓ Isolamento colturale
- ✓ T. immunofluorescenza
- ✓ T. immunoenzimatici
- ✓ PCR sulle urine

Terapia:

- ➢ Macrolidi

MICOPLASMI (M.Hominis, Ureaplasma urealiticum) -> infezioni genito urinarie

- Cervicite, vaginite
- Uretrite
- 60% dei casi a lungo asintomatica
- L'infezione spesso asintomatica può risalire dall'endocervice e per via ascendente dare vita a una PID

Probabile ruolo nell'insorgenza di febbre puerperale e complicanze della gravidanza

Diagnosi:

- ✓ Isolamento colturale
- ✓ PRC sulle secrezioni

Terapia:

- ➢ Doxiciclina

VAGINOSI BATTERICA (Gardnella vaginalis): Patologia batterica con scarsa componente infiammatoria, causata da alterazioni della flora batterica (riduzione lattobacilli e proliferazione specie patogene). Incerta la trasmissione sessuale.

- vulvite, vaginite, cervicite
- Uretrite
- Secrezione maleodorante, aderente alle pareti vaginali

Diagnosi:

- ✓ Clinica mediante positività di 3 dei 4 criteri di Amsel:
  1. pH > 4.5
  2. leucorrea omogenea
  3. odore di pesce dopo KOH
  4. clue cells all'esame microscopico a fresco
- ✓ Isolamento colturale poco specifico

Terapia:

- ➢ Metronidaziolo (no al partner o in gravidanza)

La vaginosi batterica è caratterizzata da una scarsissima reazione flogistica a predominanza batterica (gardnerella, haemophilus, ecc). Può anche non avere nessun sintomo ma nel 40% dei casi ha delle perdite biancastre schiumose e maleodeoranti. Nella flora vaginale predominano gli anaerobi tipo Gardnerella e si ha:

- Ph > 4.5 (normalmente il ph è molto acido perché c'è il bacillo di Doderlein che trasforma glicogeno in acido lattico)
- Scomparsa dei bacilli di Doderlein
- Clue cells

Se comunque una donna ha perdite deve essere trattata con metronidazolo e clindamicina. È sessualmente trasmissibile, ma si è visto che è inutile trattare il partner per prevenire le recidive.

HERPES SIMPLEX (tipo 2 nel 97% dei casi)

- H.S. primario: lesioni vescicolose isolate o a grappolo, dolenti a carico di vulva, vagina, perineo e regione anale e linfoadenopatia satellite. Si risolve in 2 settimane
- Herpes recidivante: ripetuti episodi

Diagnosi:

- ✓ Isolamento virus da secreto vescicole
- ✓ Ricerca antigeni virali con ELISA
- ✓ Ricerca DNA virale con PCR

Terapia:

- ➢ Aciclovir

MOLLUSCO CONTAGIOSO: (Poxvirus)

- Papula emisferica, inizialmente singola, rosea, liscia, con ombelicatura centrale

Diagnosi:

- ✓ clinica o istologica in casi dubbi

Terapia:

- ➢ Asportazione / spremitura vescicola
- ➢ Risoluzione spontanea in 60-90 gg

HPV: (virus a DNA singola elica, 100 sottotipi esistenti)

Sedi coinvolte: grandi e piccole labbra, uretra, vestibolo, perineo, canale anale, vagina, portio.

- Condilomi piani: papule piane
- Condilomi acuminati: formazioni vegetanti, carnose, rosso-rosee, a volte confluenti a grappoli
- Lesioni cellulari intraepiteliali a carico delle cellule squamose della portio (SIL basso e alto grado, CIS)
- VIN

Diagnosi:

- ✓ Clinica
- ✓ Test ac.acetico 3%
- ✓ Test di Schiller

- ✓ Istologica
- ✓ Ricerca DNA con tecniche di ibridizzazione o PCR

Terapia:

- ➢ Asportazione / DTC condilomi
- ➢ Linee guida per la gestione del pap test patologico

CANDIDOSI GENITALE (candida albicans e non): Patologia nella donna in genere non venerea ma legata ad alterazioni dell'ambiente vaginale.

Fattori favorenti:

- Aumento glicogeno intraepiteliale
- Innalzamento pH vaginale
- Alterazione microflora
- Immunodepressione locale o sistemica

Clinica:

- Leucorrea lattiginosa, sierosa o siero-purulenta associata ad eritema vulvare e vaginale
- Prurito e bruciore

Diagnosi:

- ✓ Clinica, Microscopica (sensibilità 40-70%) , Colturale (sensibilità > 95%)

Terapia:

- Fluconazolo, itraconazolo, imidazolici

Candidosi ricorrente:

- 5-8% donne in età fertile
- Eradicazione incompleta a livello vaginale porta a reingezione -> serbatoio intestinale; trasmissione sessuale
- Specie non "albicans", spesso selezionate iatrogenicamente (con esposizione agli azoli) poco responsive alla terapia
- Resistenza ai farmaci (rara)
- Possibile alterazione dell'immunità cellulo mediata.

TRICHOMONIASI GENITALE: protozoo anaerobio flagellato. Trasmissione sessuale pressoché esclusiva (rischio con un solo rapporto 75-80%). Se la pz ha l'infezione bisogna trattare anche il partner.

Serbatoi di infezione: vagina, ghiandole del bartolini, uretra distale (maschile e femminile)

- Irritazione, disuria, dispareunia
- Secreto vaginale verdastro/grigiastro, fluido, schiumoso, adeso alla parete vaginale
- Mucosa vaginale eritematosa, congesta, facilmente sanguinante, eritema vestibolare (cervice a fragola)

Diagnosi:

- ✓ Ph 6-7
- ✓ Sniff test +/-
- ✓ Esame microscopico a fresco o previa colorazione (mobili elementi piriformi o ovalari flagellati)
- ✓ Colture selettive in caso di esami microscopici negativi in pazienti sintomatiche oppure in casi recidivanti o resistenti.

Terapia:

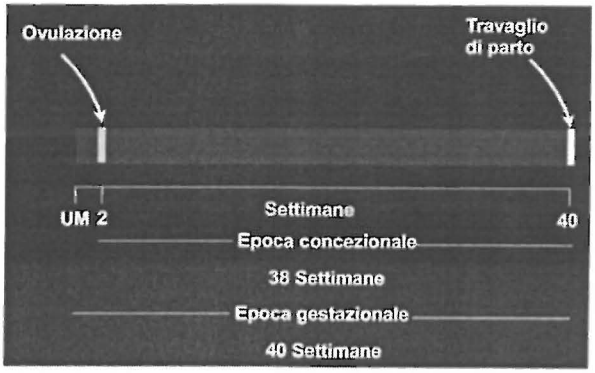
- ➢ Primo episodio: metronidazolo (anche al partner)
- ➢ Recidive (rare): ulteriore ciclo di terapia per os agli stessi dosaggi in associazione terapia topica.

OSTETRICIA

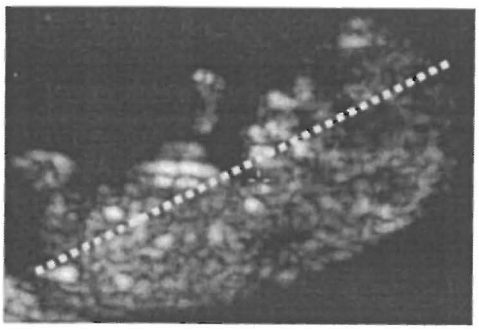
DURATA DELLA GRAVIDANZA

Nel linguaggio comune si dice che la gravidanza duri 9 mesi ma dal punto di vista medico l'unità di misura in mesi è inadeguata e grossolana: troppi sono infatti i cambiamenti cui il feto va incontro nell'ambito di un singolo mese. Dunque, si usano le *settimane*; non si parte però dal concepimento (quasi impossibile stabilire tale data), ma dall'inizio dell'ultimo ciclo mestruale. Quando ancora non esisteva l'ecografo l'ultimo ciclo mestruale era l'unico riferimento preciso di facile reperibilità per iniziare il conteggio. Si parla perciò di settimane gestazionali. Se una donna ha un ciclo regolare tra i 27 e i 29 giorni, il concepimento avviene 2 settimane dopo l'inizio dell'ultima mestruazione. In una donna con un ciclo regolare, l'epoca gestazionale si differenzia dall'epoca concezionale con una discrepanza di due settimane.
Una gravidanza normale dura **40 settimane gestazionali**.
La gravidanza dura 38 settimane dal concepimento oppure 40 settimane dall'ultima mestruazione.
Tutto questo vale però solo e soltanto in una donna che ha un **ciclo regolare**, poiché l'ovulazione avviene sempre 14 giorni prima del ciclo mestruale successivo (ricordiamo che la fase secretiva è sempre fissa e dura 14 giorni, invece la fase proliferativa è variabile); se la durata del ciclo è variabile e la donna ha un ciclo irregolare, non sono in grado di capire quando avviene l'ovulazione e perciò non posso capire quando avviene il concepimento e l'epoca gestazionale non sarà più di 40 settimane.

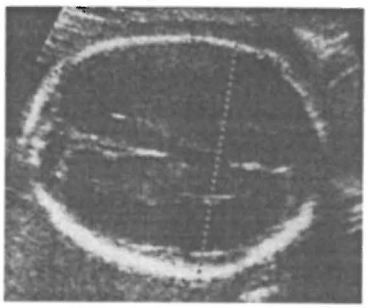
- **Epoca concezionale**: periodo dal concepimento al parto. Dura sempre 38 settimane.
- **Epoca gestazionale**: periodo dall'ultima mestruazione al parto. Variabile da donna a donna. Se il ciclo è regolare (28 giorni) dura 40 settimane; se il ciclo è irregolare l'epoca gestazionale è variabile. Se il ciclo è più breve di 28 gg allora l'epoca gestazionale sarà <40w, invece se il ciclo sarà più lungo allora l'epoca gestazionale sarà >40w



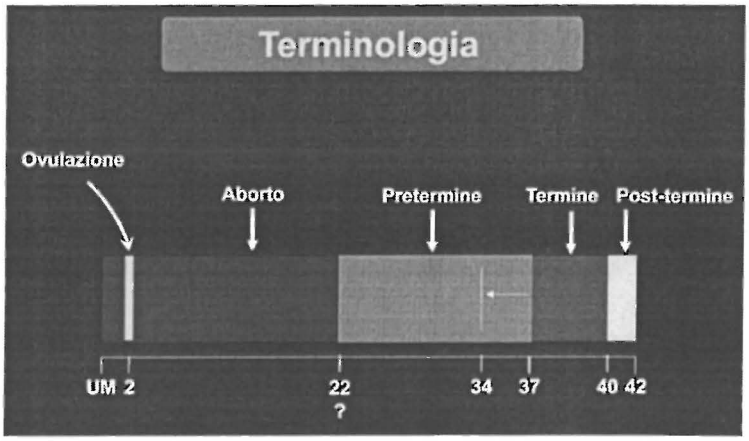
Conoscere con esattezza la stima della settimana di gravidanza è molto importante, perché mi permette di valutare la crescita fetale e determinare se la gravidanza stia procedendo correttamente o meno. Conoscendo poi la durata esatta della gravidanza posso capire se essa sta durando eccessivamente (se supera le 42 settimane) e vi sia la necessità di intervenire inducendo il parto o meno.
È importante conoscere la settimana di gravidanza anche per motivi legali, infatti posso interrompere una gravidanza entro 90 giorni (12 settimane + 6 giorni), oltre questo termine è consentito solo per condizioni che mettano a rischio la vita della madre.
Oggi, grazie all'avvento dell'ecografia invece è possibile valutare la corrispondenza o meno dell'**epoca gestazionale anamnestica** (calcolata tramite ultima mestruazione) e l'**epoca gestazionale ecografica**.
L'epoca gestazionale ecografica deve essere misurata tra la 11 e 14 settimana, attraverso la valutazione del **CRL** (Crown Rump Length, lunghezza vertice-sacro) e l'errore è +/- 3 giorni. Tra la **11 e 14 settimana** la stima dell'epoca gestazionale è migliore



perché non ci sono variabilità interindividuali, e non vi sono ancora importanti differenze determinate da difetti di crescita del feto.
Nel secondo trimestre invece possono subentrare difetti di crescita (un feto che smette di crescere per cui, ad esempio, il suo femore misura quanto quello di un feto di 30 settimane pur essendo il feto effettivamente di 35) e variabilità interindividuali (ad esempio un feto più grosso di un altro), perciò l'errore è molto più elevato.
Una volta effettuata la datazione ecografica nel primo trimestre essa non deve essere più cambiata.



Dopo la fine del primo trimestre diventa meno precisa la datazione ecografica di CRL, perciò se non si riesce a effettuare una misurazione del CRL perché la donna si presenta alla nostra attenzione quando è ormai nel secondo trimestre, allora dovremmo usare il **DBP** (diametro biparietale) per misurare l'epoca gestazionale ecografica. Viene misurato tra **20 e 22 settimana** e ha un errore di 7gg. Si usa sempre il DBP e anche il **diametro trasverso del cervelletto** (sono i due parametri meno soggetti a variabilità durante il secondo semestre).
Se invece la donna si presenta dal ginecologo quando l'epoca gestazionale anamnestica (quella misurata dall'ultima mestruazione) indica che la donna si trova nel terzo trimestre, allora la datazione ecografica non deve essere fatta perché è altamente soggetta ad errori a causa di variabilità interindividuali importanti e possibili alterazioni di sviluppo. In questo caso l'unica cosa che possiamo fare è controllare e monitorare la donna in maniera assidua e continua fino al momento del parto.



La gravidanza si dice **a termine** se il parto avviene tra la 37esima e la 40esima settimana.
Tra 40 e 42 settimane si dice **post termine**. Se alla 42esima settimana la donna non ha ancora partorito, si induce il travaglio di parto perché oltre le 42 settimane aumenta il rischio di morte endouterina del feto a causa dell'invecchiamento della placenta.
Complessivamente la **gravidanza è fisiologica se termina a 37-42 settimane.**
Nascere sotto la 37° settimana non è fisiologico e si parla di gravidanza **non a termine**. Della gravidanza non a termine fanno parte *l'aborto* e la *gravidanza pretermine*. Si parla di **aborto** sotto le 23 settimane: il feto è a un'epoca di immaturità tale da non poter sopravvivere al di fuori dell'utero. Dalla 23esima alla 37esima settimana si parla di **gravidanza pretermine**: potenzialmente il feto è arrivato a un grado di maturazione tale da essere compatibile con la sopravvivenza extrauterina. Nella slide c'è scritto 22 settimane, perché in letteratura è stato riportato un caso di un feto sopravvissuto a 22 settimane; in realtà, si ritiene che ci fu un errore nel calcolo della settimana di gravidanza, perché si usò l'epoca gestazionale anamnestica in una donna che non aveva un ciclo regolare. Si pensa che in realtà il feto fosse più grande e probabilmente nacque alla 25° settimana di gravidanza, quindi molti ginecologi sono concordi ad usare la 23esima settimana come limite.

La differenza tra aborto e parto pretermine è anche burocratica: l'aborto non è riportato nello stato di famiglia, mentre il parto pretermine si, anche se non sopravvive (nello stato famiglia è riportato con la dicitura nato morto).
E' importante ricordarsi che tra la 34esima e la 37esima settimana ci troviamo in una gravidanza non a termine, ma in questa fase il feto ha un rischio di morire molto basso. Alla 34esima settimana vi è la maturazione polmonare e il feto è in grado di sopravvivere maggiormente perché il sistema respiratorio è più maturo. Per questo si cerca sempre di far partorire la donna, se possibile, dopo la 34esima settimana.

PREVENZIONE

Per evitare il parto pretermine e far sì che il feto sia sano è importante la prevenzione: primaria, secondaria o terziaria.

- **Primaria**: ridurre l'incidenza rimuovendo fattori di rischio
  - **No alcol**: assolutamente da evitare il consumo di alcol, non è permesso neanche un bicchierino, perché l'alcol è in grado di passare la barriera feto-placentare causando danni al SNC fetale
  - **No fumo o droghe**: possono determinare problemi a livello placentare e alterare lo sviluppo fisiologico del feto
  - **Supplementazione con acido folico**: almeno 0,4 mg/die. Esso è utile solo se viene supplementato prima del concepimento (almeno 1 mese prima), perché il tubo neurale si forma già nelle prime settimane e la sua chiusura avviene nella terza settimana; perciò supplementare solo quando la donna si accorge di essere incinta è totalmente inutile, perché la donna si accorge dopo 4 settimane (quando nota l'assenza delle mestruazioni), ossia quando il tubo si è già formato.
- **Secondaria**: ridurre la prevalenza identificando precocemente la malattia
- **Terziaria**: ridurre la gravità trattando precocemente la malattia

Nello sviluppo dell'embrione intervengono vari fattori:
- Ambientali: non modificabili
- Genetici/materni: non modificabili
- Nutrizionali: modificabili

L'unica vera prevenzione che possiamo attuare è migliorare la dieta della donna. Essa quando è alla ricerca della gravidanza, deve supplementare l'acido folico (il quale è presente normalmente nelle verdure appena raccolte, invece nelle verdure consumate il giorno dopo, la quota di acido folico è ridotta, perciò ad oggi è molto importante la supplementazione della vitamina). L'acido folico previene: i difetti del tubo neurale, le cardiopatie congenite, la labioschisi, la palatoschisi, anomalie renali e l'ano imperforato.
Si ritiene che questi difetti siano dovuti all'aumento dell'omocisteina, che causa un difetto della migrazione delle cellule della cresta neurale. L'omocisteina aumenta in caso di riduzione dei folati.
Il fabbisogno giornaliero di acido folico in una donna gravida è di:
- **0,4 mg/die** nella donna a **basso rischio** (popolazione normale)
- **4 mg/die** nelle donne ad **alto rischio** (es terapia con antiepilettici, donna diabetica, precedente figlio con difetti del tubo neurale)

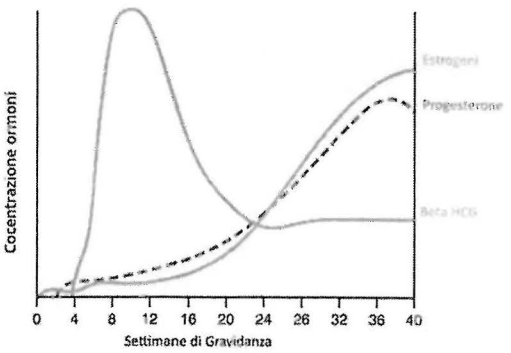
Esso va assunto da 1 mese prima del concepimento fino alla 12esima settimana.

DIAGNOSI DI GRAVIDANZA

Si usano i test di laboratorio, in particolare il dosaggio della **β-hCG** (beta gonadotropina corionica) **nelle urine**. E' una glicoproteina prodotta dalle cellule placentari del trofoblasto. E' dotata di due subunità: alfa e beta. La subunità beta è più specifica, mentre la alfa è simile ad altre glicoproteine umane (come le gonadotropine FSH e LH).

I test di gravidanza sono **specifici**, infatti il margine di errore è praticamente nullo. Il test è anche **sensibile**: è positivo anche per livelli di β-hCG molto bassi (si possono avere dei falsi negativi solo se la donna esegue il test troppo presto).

I livelli di β-hCG in gravidanza hanno un incremento esponenziale nelle prime 10 settimane di gestazione, per poi decrementare e raggiungere un plateau. Vi è però una grande variabilità individuale, perciò i livelli di β-hCG NON possono essere usati come indicatori delle settimane gestazionali (i test tipo clear blue non hanno alcun senso).



Normalmente si dosa la β-hCG nelle urine, ma in alcune situazioni si preferisce effettuare il **dosaggio sierico**, nel quale la β-hCG si eleva precocemente rispetto al dosaggio urinario. Il dosaggio sierico si usa in caso di:

- **Gravidanza da procreazione assistita**: la donna è sottoposta a un forte stress psicologico e le possibilità di fallimento della procedura sono elevate. Per non farla aspettare si fa il dosaggio sierico, che permette di avere risultati circa 5 giorni prima rispetto ai dosaggi nelle urine
- **Quando il test sulle urine è positivo ma al controllo ecografico transvaginale si hanno dei risultati "anomali".** All'inizio della gravidanza si dovrebbe vedere il sacco gestazionale (che si vede sempre se i livelli di β-hCG sono sopra i 2500 mUI/ml, o siamo oltre la 5 settimana gestazionale). Se non si vede, i problemi possono essere i seguenti:
  - Il **trofoblasto è ancora troppo piccolo** perché la donna è arrivata troppo presto al primo controllo ecografico; perciò eseguo un primo dosaggio di β-hCG nel siero, poi dopo 48-72 h ne eseguo un altro. In caso di gravidanza la β-hCG dovrebbe aumentare nel tempo. Se aumenta allora eseguirò un'altra ecografia, e se vedo il sacco gestazionale allora significa che la donna si era presentata troppo presto. Se, invece, non si vede ancora il sacco gestazionale, probabilmente si tratta di una gravidanza ectopica.
  - Si è verificato un **aborto precoce**: la β-hCG in caso di aborto cala lentamente nel tempo. In caso di aborto eseguendo dosaggi seriati vedo che la β-hCG diminuisce.
  - **gravidanza extrauterina**: possiamo avere aumenti della β-hCG nel tempo, ma non vediamo il sacco gestazionale. Attenzione in alcuni casi può esserci uno pseudosacco che è una raccolta di liquido intrauterino indotta dalle modificazioni ormonali della gravidanza, che non deve essere scambiato per il sacco gestazionale, perché può ritardare la diagnosi e causare morte della donna. La gravidanza extrauterina è un'emergenza ostetricia che deve essere diagnosticata velocemente per intervenire in modo tempestivo.

ADATTAMENTI MATERNI ALLA GRAVIDANZA

La gravidanza è una condizione fisiologica, che determina nell'organismo materno numerose modifiche riguardanti gli organi direttamente coinvolti nella gravidanza, il metabolismo della donna e anche gli organi extragenitali. E' importante conoscere queste modificazioni, poiché ci permettono di evitare di diagnosticare una patologia quando invece è una condizione normale nella donna gravida.

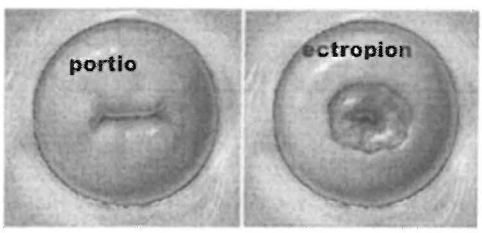
APPARATO GENITALE MATERNO

UTERO

- ***Peso e volume***: l'utero di una donna non gravida ha un diametro longitudinale di 6-7 cm e pesa circa 70 grammi. In gravidanza quest'organo contiene il feto, il disco placentare ed il liquido amniotico, arrivando a pesare oltre 1 kg e raggiungendo i 30 cm di diametro.
- ***Ipertrofia fibre muscolari***: le fibrocellule muscolari del miometrio diventano ipertrofiche e fanno aumentare il peso e il volume dell'utero. Il fondo dell'organo nelle fasi finali della gravidanza disloca il diaframma cranialmente di 4-5 cm. L'ipertrofia del miometrio determina inoltre compressione delle strutture intraddominali tra cui ureteri (possibile comparsa di dolore colico) e stomaco (con comparsa di ernia iatale e conseguenti difficoltà digestive).
- ***Rotazione a destra***: l'utero, quando aumenta di volume, tende a ruotare verso dx sul proprio asse longitudinale, perché a sinistra lo spazio anatomico addominale è occupato dal colon discendente, dal sigma e dal retto. Tale rotazione va tenuta presente perché l'utero può comprimere i vasi venosi destri, determinando edemi asimmetrici (quando gli edemi agli arti inferiori della gravida sono asimmetrici aumenta il rischio di TVP). E' importante da ricordare anche durante un taglio cesareo, infatti bisogna incidere leggermente più a destra.
- ***Formazione segmento inferiore***: nelle ultime settimane di gravidanza l'istmo uterino si modifica di spessore diventando molto sottile, formando così il segmento inferiore dell'utero. Abbiamo anche modificazioni biochimiche in cui le fibrocellule muscolari si riducono di densità, a favore di una matrice extracellulare ricca di fibre elastiche. La formazione del segmento uterino inferiore è fondamentale per fare in modo che ci sia a valle dell'utero una porzione compliante, che si lasci distendere e che non si opponga alla forza contrattile propulsiva a monte, generata dalla porzione superiore dell'utero durante il travaglio di parto. L'istmo assottigliato è importante anche se si effettua un parto cesareo, poiché esso viene inciso durante la procedura chirurgica, essendo la zona meno vascolarizzata. Il segmento inferiore dell'utero si forma solo nelle settimane precedenti al parto (circa nella 36 settimana).
- ***Contrazioni di Braxton-Hicks***: a partire dal terzo trimestre si registrano le "contrazioni di Braxton-Hicks", che sono contrazioni di bassa intensità, non regolari, più o meno dolorose; ma sono contrazioni <u>afinalistiche</u>, ossia non determinano dilatazione dell'utero come invece avviene con le contrazioni tipiche del travaglio. Le contrazioni di Braxton-Hicks si manifestano al di fuori del travaglio, dunque la loro comparsa non indica che la donna è in procinto di partorire

CERVICE

- **Ectropion** è una zona rossa e granulare che si osserva attorno all'orifizio uterino. Non è altro che la mucosa del canale cervicale con epitelio cilindrico monostratificato che si estroflette al di fuori dell'orifizio uterino e ricopre la parte della portio. La mucosa del canale cervicale sarà maggiormente irrorata rispetto al normale, e apparirà sanguinante.



- **Segno di Hegar:** rammollimento della cervice uterina per modificazione della sua composizione. Nelle prime settimane la cervice uterina si arricchisce di fibre collagene per poter sopportare il peso dell'utero durante la gravidanza; ciò porta a una consistenza diminuita e ad un rammollimento palpabile. Può essere valutato durante la visita ginecologica. Questa manovra deve essere eseguita delicatamente per evitare di causare aborto del feto
- **Cianosi**
- **Aumento della secrezione di muco cervicale**: esso ha una funzione lubrificante e protettiva (protezione dalle infezioni ascendenti). Tali secrezioni possono essere così esagerate e fluide che le donne pensano di aver rotto le membrane. Il muco cervicale è inodore; se le secrezioni sono maleodoranti e causano prurito dobbiamo sospettare una patologia infettiva.

GENITALI ESTERNI (VAGINA e VULVA)

La vascolarizzazione aumenta così come le secrezioni. Le mucose si ispessiscono e le cellule muscolari diventano ipertrofiche. A livello vulvare si riscontrano spesso varici determinate dalla compressione esercitata dall'utero sulle vene deputate a drenare i genitali esterni

CUTE

- **Pigmentazione**: gli estrogeni stimolano i melanociti causando iperpigmentazione, in particolare a livello dei genitali esterni, della linea alba e dei capezzoli. Raramente possiamo avere la comparsa di cloasma gravidico, cioè chiazze brunastre a livello del volto. L'iperpigmentazione è esacerbata dall'esposizione al sole che è fortemente sconsigliata durante la gravidanza.
- **Strie rubre (smagliature)**: compaiono a livello dell'addome, come risposta della cute allo stiramento. La formazione delle strie rubre è proporzionale all'incremento ponderale, ma il fattore principale è la predisposizione individuale.

MAMMELLA

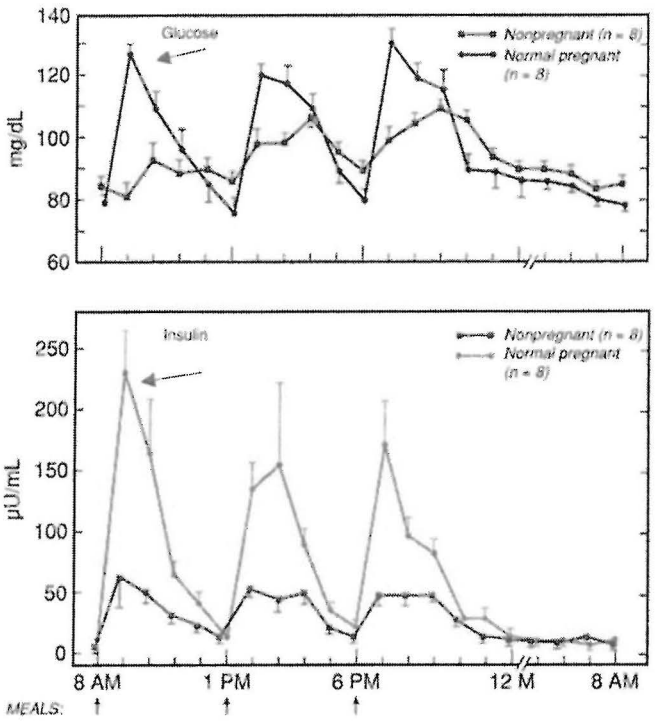
- **Iperplasia della ghiandola**: stimolata dagli estrogeni e progesterone prodotti dalla placenta.
- **Produzione di colostro:** è una sostanza che precede la produzione di latte. Il colostro è giallastro e ha consistenza molto densa perché è ricco di proteine.
- **Tubercoli di Montgomery**: piccole protuberanze irregolari a livello dell'areola. Sono sbocchi di ghiandole sebacee ipertrofici.

MODIFICAZIONE DEL METABOLISMO

- **RITENZIONE IDRICA**

L'aumento di liquidi nel terzo spazio è causato da diversi fattori. Nella donna gravida abbiamo ipervolemia (50% di volemia in più) che causa un aumento della pressione intravasale e riduzione della pressione oncotica per emodiluizione delle proteine. Ciò per la legge di Starling favorisce l'accumulo di liquidi a livello interstiziale. In più nella gravida vi è una riduzione del drenaggio linfatico a causa di una compressione a livello della vena cava inferiore determinata dall'ipertrofia dell'utero.
Anche gli estrogeni contribuiscono alla ritenzione idrica.

➢ **METABOLISMO GLUCIDICO**



Il feto usa come fonte energetica il glucosio e gli AA materni. La madre tende a utilizzare come substrati energetici i lipidi in maniera tale da lasciare il glucosio unicamente per il feto.

Nelle donne gravide abbiamo una leggera **insulino-resistenza**, ciò è dovuto alla presenza di diversi fattori come HPL (ormone lattogeno placentare), progesterone, prolattina e TNF-α, che hanno come fine quello di determinare una riduzione della sensibilità dei recettori epatici all'insulina. Questo permette di avere una glicemia che si mantiene elevata per più tempo, in maniera tale che il feto non risenta dell'alimentazione intermittente della madre, e che aumenti la diffusione del glucosio a livello placentare. Il glucosio è in grado di passare la placenta per diffusione facilitata. La glicemia di una donna gravida raggiunge livelli elevati subito dopo il pasto (già a 1 h) rispetto alle donne non gravide, ma si ha invece una lieve ipoglicemia nella fase di digiuno. La glicemia ha il tipico andamento a "**dente di sega**", in cui la glicemia è alta in fase post-prandiale e scende molto a digiuno, a causa del fatto che le modificazioni metaboliche avvengono molto rapidamente e per questo si parla di "digiuno accelerato". Per evitare che ci siano riduzioni glicemiche importanti, bisogna consigliare alla donna di fare più spuntini al giorno ed evitare il digiuno prolungato. (Le frecce nel grafico indicano la curva glicemica e insulinica nelle donne gravide).

➢ **METABOLISMO LIPIDICO**

Il feto deve costruire le membrane cellulari delle proprie cellule, e per farlo ha bisogno di trigliceridi e colesterolo che vengono forniti dalla madre. Quindi è del tutto normale che i livelli di colesterolo e trigliceridi si alzino in gravidanza motivo, per cui non ha senso tracciare il profilo lipidico di una donna gravida.

MODIFICAZIONI EMATICHE

- **Aumento del volume plasmatico (50%):** finalizzato a rendere il sangue meno denso e in grado di perfondere gli spazi intervillosi.
- **Aumento del volume dei GR, ma diminuisce il numero totale di GR**
- **Leucocitosi neutrofila**: fino a 15mila/mm^3 sono da considerarsi normali.
- **VES aumentata:** se una gravida ha VES aumentata e leucociti alti non significa che ha un'infezione, è una situazione fisiologica. Per vedere se la donna ha un'infezione valuto la PCR che non è influenzata dalla gravidanza.
- **Fibrinogeno e fattori della coagulazione aumentati**: una delle complicanze più importanti del parto è il rischio di emorragia post-partum o anche intra-partum. Ciò ha determinato dal punto di vista evolutivo la necessità di avere un sistema di difesa contro questa evenienza.
- **Ematocrito basso**: è causato dall'emodiluizione dovuto all'aumento della volemia e allo stesso tempo dalla riduzione del numero di GR circolanti.
- **Hb ridotta**: ridotta fino a 10.5 g/dL. Non deve essere trattata, perché è una condizione fisiologica e non indica che la donna è anemica. La donna gravida è comunque a rischio di andare incontro ad anemia

sideropenica, perché le sue riserve di Fe vengono utilizzate per produrre Hb fetale, e perciò l'Hb deve essere monitorata nel tempo. Deve essere trattata solo per valori <10.5 g/dL.

- **PT e PTT normali**

L'emodiluizione è fisiologica ma può causare anemia. In gravidanza l'anemia è problematica visto che dall'Hb dipende l'ossigenazione fetale. Si parla di anemia per valori di Hb <10.5 g/dL. In caso di anemia devo intervenire con una terapia marziale. Attenzione la terapia marziale deve essere usata solo in caso in cui vi sia un'anemia conclamata e mai per valori di Hb >10.5, perché l'emodiluizione è un meccanismo di protezione per il feto e ha come fine quello di rendere il sangue meno fluido per perfondere meglio i vasi placentari. Se fornisco una terapia marziale in una donna non anemica, avrò come conseguenza l'aumento della densità del sangue con ridotta perfusione placentare, e ciò si associa ad aumentato rischio di ritardo di crescita intra-uterino.

MODIFICAZIONI DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Il fondo dell'utero determina un innalzamento del diaframma di circa 4-5cm e determina una riduzione del volume residuo. La riduzione della riserva respiratoria si traduce in dispnea da sforzo (la dispnea a riposo è più facilmente da compressione della VCI e compromesso ritorno venoso).
La sintomatologia è di solito benigna e la gravida riferisce di solito dispnea da sforzo o dolore sottocostale. L'importante è evitare che la donna dispnoica si sdrai supina, poiché ciò determina una compressione della cava da parte dell'utero e peggiora la sintomatologia. Bisogna consigliare sempre alla gravida di sdraiarsi sul fianco sinistro in modo tale da evitare la compressione della VCI (Ricordiamo che l'utero tende a ruotare a destra e a comprimere i vasi venosi dx, perciò sdraiandosi sul fianco sx si evita la compressione della VCI).
In più in gravidanza c'è un aumento importante della volemia e un'aumentata imbibizione tissutale generalizzati a tutto l'organismo, comprese le mucose del cavo orale e delle vie respiratorie superiori. Si ha anche una ipervascolarizzazione che determina un rischio aumentato di sanguinamenti gengivali o episodi di epistassi spontanea.

MODIFICAZIONI DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE

Le modifiche anatomiche prevedono

- **Deviazione dell'asse a sx e "orizzontalizzazione" del cuore** per sopraelevazione del diaframma. All'ECG abbiamo uno spostamento a sx dell'asse cardiaco medio, dovuto al fatto che il cuore stesso cambia posizione diventando più orizzontale in seguito a sopraelevazione diaframmatica.
- In gravidanza il cuore aumenta il suo lavoro, interessando entrambi i componenti della GC: c'è un effetto cronotropo positivo (aumento FC) e aumento della GS.

Complessivamente in gravidanza abbiamo:

- **Aumento della FC materna di 10-15 bpm (FC >90bpm)**
- **Aumento della volemia del 50% (causa un aumento della GS)**
- **Aumento metabolismo basale**
- **Riduzione resistenze periferiche** (maggior refrattarietà agli stimoli vasocostrittivi perché la vasocostrizione potrebbe causare ipoperfusione utero-placentare) **che causa una riduzione della PA (sistolica ridotta di 10-15 mmHg, e diastolica ridotta di 5-10 mmHg)**

Tutto ciò porta a un **aumento della GC del 30-40%**
Questo aumento di lavoro determinerà uno sforzo extra da parte del miocardio, ma è tollerabile nella donna sana, ma sono fonte di problemi in caso di cardiopatia preesistente, potendo portare a un quadro di scompenso. La valutazione e la scelta di intraprendere una gravidanza da parte di una donna con cardiopatica deve essere molto attenta.
Nella donna gravida si instaurano degli adattamenti cardiovascolari:

- **Lieve dilatazione dei ventricoli**
- **Lieve insufficienza polmonare, tricuspidale, mitralica**

Questi cambiamenti al di fuori della gravidanza possono far sospettare una cardiopatia, invece, nella gravidanza sono del tutto fisiologici.

Adattamenti cardiovascolari al PARTO:

Durante il travaglio di parto il carico di lavoro del cuore aumenta ancora, poiché durante le contrazioni uterine c'è un fisiologico aumento della GC con conseguente aumento del carico di lavoro del cuore. Questo è determinato dal fatto che durante la contrazione si arresta il flusso di sangue alla placenta, perciò si ha un aumento della GC nel circolo sistemico. Durante la fase espulsiva (seconda fase del travaglio) è inoltre necessario uno sforzo attivo da parte della donna (con la manovra del torchio addominale, in cui la donna deve spingere), cosa che aumenta le resistenze intraddominali, che a sua volta causa un aumento della pressione arteriosa, e quindi un aumento del lavoro cardiaco.

L'analgesia in una donna con pregressa cardiopatia è assolutamente consigliata perché il controllo del dolore evita le fluttuazioni della GC in risposta allo stimolo doloroso. In più la donna con cardiopatie deve evitare di partorire in posizione litotomica perché vi è un ostacolo importante del ritorno venoso.

Durante la **fase del puerperio** (le prime settimane dopo il parto) in maniera acuta non c'è più la necessità di convogliare buona parte della GC verso la placenta (la placenta vicino al termine della gravidanza riceve un flusso sanguigno di 0,5 L/min). Dopo il parto questo quantitativo di sangue rimane per qualche giorno (poi verrà smaltito) nella circolazione sistemica e ciò porta ad:

- **aumento del ritorno venoso**
- **aumento pressione in atrio sinistro (PVC)**
- **aumento pressione polmonare**, con aumento del rischio di **edema polmonare** (laddove vi siano altri fattori predisponenti)

Il puerperio inoltre è associato ad un rischio trombo-embolico aumentato rispetto alla gravidanza, perciò vi è un aumento del rischio TEV. Per questo è importante un'alta sorveglianza della donna nelle prime settimane dopo il parto.

MODIFICAZIONI DELL'APPARATO GASTRO ENTERICO

- **CAUSE ORMONALI:**
  - **PROGESTERONE**: I livelli elevati di progesterone vanno a inibire la peristalsi e la contrattilità della muscolatura liscia di tutto l'apparato digerente con conseguente rallentamento del transito, determinando difficoltà digestive, stipsi e possibile reflusso gastro-esofageo.
  - **ESTROGENI** determinano riduzioni della secrezione di HCl, che porta a problemi digestive.
- **CAUSE MECCANICHE:** compressione meccanica del tubo digerente da parte dell'utero che determina una dislocazione craniale dello stomaco, con frequente sviluppo di ernie iatali.

Modificazioni dell'apparato digerente e corrispondenti disturbi comuni nella gravidanza fisiologica:

CAVO ORALE

- **Edema gengivale, gengiviti:** dovuti all'ipervolemia e all'aumentata vascolarizzazione delle mucose. Durante la gravidanza l'igiene orale dovrebbe essere ancora più accurata perché l'edema gengivale favorisce lo sviluppo di parodontiti.

ESOFAGO

- **Pirosi e sintomi da reflusso gastro-esofageo** (molto frequenti) dovuti al rallentamento della peristalsi e alla compressione meccanica dell'utero sullo stomaco con aumento della pressione endoaddominale. *Terapia:* norme antireflusso, frazionare i pasti, farmaci antiacidi.

STOMACO:

- **Rallentamento dello svuotamento gastrico (difficoltà digestive)** *Terapia:* frazionare i pasti, farmaci procinetici.

- **Ernia iatale** dovuta alla compressione dello stomaco dal fondo uterino.

INTESTINO

- **Stipsi** (lamentata da quasi tutte le gravide) dovuto al rallentamento della peristalsi. *Terapia:* buona idratazione, dieta ricca di fibre, lassativi.

FEGATO

- **Colestasi ostetrica/Colestasi gravidica** è una complicanza tardiva della gravidanza, in cui i livelli molto alti di estrogeni (associati a predisposizione genetica) ostacolano il funzionamento di alcune proteine responsabili dell'escrezione dei sali biliari da parte dell'epatocita verso i canalicoli biliari, perciò è una colestasi intraepatica che può causare danni agli epatociti e accumulo in circolo di sali biliari. Il sintomo principale è il **prurito generalizzato** che ha un esordio acuto, accentuato nelle ore notturne, soprattutto a livello dei palmi delle mani e delle piante dei piedi. La diagnosi si effettua con un dosaggio delle transaminasi e dei sali biliari (quest'ultimo è effettuato in pochi centri). Non c'è trattamento ma richiede monitoraggio fetale per la possibile cardiotossicità dei sali biliari.

MODIFICAZIONI DELL'APPARATO URINARIO

Le modificazioni sono dovute a:

- **CAUSE ORMONALI:**
  - PROGESTERONE riduce la contrattilità della muscolatura liscia causando ipotono e dilatazione delle vie urinarie.
- **CAUSE MECCANICHE:** compressione meccanica delle vie urinarie da parte dell'utero.

VESCICA

- **Riduzione della capacità di riempimento e di tenuta urinaria.** L'utero grava con il suo peso sulla vescica causando un aumento della pressione vescicale responsabile di:
  - **Pollachiuria**
  - **Urgenza minzionale**
  - **Incontinenza urinaria** che di solito regredisce dopo il parto

BACINETTO RENALE E URETERI

- **Idronefrosi modesta e coliche renali:** dovuta alla compressione degli ureteri da parte dell'utero

FUNZIONE RENALE

Nella donna gravida aumenta la perfusione renale, e ciò porta a una maggior escrezione di creatinina. I valori di creatinemia nella donna gravida sono molto bassi all'incirca <0.8 mg/dL; invece i valori normali al di fuori della gravidanza sono 1-1.2 mg/dL. Se una donna gravida ha una creatinemia di 1-1.2 mg/dL, siamo di fronte a valori patologici che indicano una possibile IR.

L'aumentata filtrazione renale, in più, fa sì che la soglia renale di alcune sostanze (glucosio, aa, proteine) si abbassi; motivo per cui, durante la gravidanza sarà più facile trovare nelle urine tracce di glucosio, di aa, di proteine.

MODIFICAZIONI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

NON ci sono variazioni significative.

➔ **La gravidanza non predispone all'insorgenza di infezioni.**

MODIFICAZIONI DEL SISTEMA ENDOCRINO

- **Aumentano le dimensioni del: IPOFISI, PARATIROIDI, SURRENE E TIROIDE.**
- **Aumenta la secrezione di: PRL, cortisolo, ormoni tiroidei**

Il feto nel I trimestre e nella prima parte del II trimestre dipende al 100% dagli ormoni tiroidei materni, non essendo in grado di produrli autonomamente; perciò, la funzione tiroidea della madre è aumentata.
(La funzione ipotiroidea materna deve essere corretta durante la gravidanza, per garantire un corretto sviluppo soprattutto neurologico del feto)

MODIFICAZIONI DELL'APPARATO SCHELETRICO

- **Cambiamento delle curvature della colonna vertebrale.** Si ha iperlordosi lombare e compare la caratteristica camminata "a papera". La colonna è particolarmente sollecitata dall'aumento di peso con lo sviluppo di dolori lombo-sacrali.
- **Lassità cartilaginea e aumentata mobilità articolare** (soprattutto bacino: art. sacro-iliaca, sacro-coccigea, sinfisi pubica) dovuto all'effetto del progesterone. Tutto ciò è finalizzato al parto.

INCREMENTO PONDERALE

L'aumento ponderale durante la gravidanza dovrebbe essere proporzionato al BMI della donna prima della gravidanza. L'aumento di peso della donna è fisiologico ed è dovuto a:

- Peso del feto e della placenta
- Aumento dimensioni e peso dell'utero
- 2 litri di sangue legati all'ipervolemia
- Accumulo di liquidi nel terzo spazio e nell'interstizio (edemi)

La prima fase della gravidanza è anabolica: viene privilegiato l'accumulo di riserve finalizzate alla crescita del feto, poiché le richieste metaboliche del feto non sono così accentuate. Nella seconda metà, invece, il feto richiede un grande apporto energetico a cui la madre farà fronte grazie al pregresso incremento ponderale.
Un incremento ponderale scarso può essere associato a ritardi di crescita del feto o parto pretermine.
Dall'altro canto uno spropositato aumento ponderale in gravidanza si ripercuote negativamente sull'apparato scheletrico e articolare, oltre che sul sistema cardio-circolatorio della donna. I cut-off dell'incremento ponderale "ideale" sono stati stabiliti dallo IOM (Istituto di Medicina Internazionale) in base a dati relativi ai range di aumento di peso, associati agli esiti ostetrici e perinatali migliori.

	BMI	**Incremento ponderale "ideale"**
Sottopeso	< 19,8	12,5 – 18
Normopeso	19,8 – 26,0	11,5 -16
Sovrappeso	26,0 – 29,0	7 – 11,5
Obesità	> 29,0	6 - 7

TEORIA DI BARKER: le condizioni durante la vita intrauterina determinano delle modifiche endocrino-metaboliche del feto che persisteranno fino alla vita adulta.
Infatti, una donna che durante la gravidanza ha una dieta ipercalorica influenzerà negativamente il metabolismo del feto, esponendolo ad un maggior rischio di sviluppare nella vita adulta sindromi metaboliche o patologie cardiovascolari.

CONSULENZA GINECOLOGICA PRECONCEZIONALE

La consulenza ginecologica consente:

- **L'identificazione sistematica dei fattori di rischio preconcezionali mediante raccolta dell'anamnesi medica, ostetrica e familiare**
- **Prescrizione degli esami preconcezionali:** rubeo-test, toxo-test, ricerca HIV-Ab e treponema pallidum, emocromo ed eventualmente, dopo aver preso visione dell'emocromo, elettroforesi dell'Hb e resistenza osmotica eritrocitaria.
- **Counseling nutrizionale e profilassi dei difetti del tubo neurale con acido folico:** il 70-75% dei difetti del tubo neurale vengono prevenuti proprio grazie all'assunzione di acido. Il tubo neurale si chiude entro il 20° giorno di gravidanza, è quindi inutile cominciare ad assumere acido folico da quando si scopre di essere incinta, ma bisogna iniziare almeno 1 mese prima del concepimento.
- **Informare circa l'importanza di cure prenatali precoci e continue:** vi è un problema nella popolazione di origine non italiana, che spesso fa i primi controlli tardivamente, a ridosso del parto.
- **Pap-test**

La consulenza deve essere raccomandata:

- Pazienti con anamnesi personale e familiare che indica un aumentato rischio di patologie ereditarie (es: distrofia muscolare di Duchenne, fibrosi cistica, altre malformazioni)
- Pazienti con patologie che sono correlate ad esiti ostetrici sfavorevoli. E' importante soprattutto in caso di DM1, dove la pz deve prepararsi alla gravidanza cercando di migliorare la % di HbA1. Attenzione, nelle donne con DM1 e presenza di danni d'organo gravi, la gravidanza deve essere sconsigliata, perché essa può portare ad un peggioramento dei danni preesistenti.
- Coppie a rischio di anomalie congenite fetali per età materna o appartenenza a determinati gruppi etnici (es: popolazioni mediterranee a maggior rischio di talassemia, ebrei dell'Europa Orientale a rischio di Tay-Sachs).
- Pazienti che usano farmaci potenzialmente teratogeni

Gli esami preconcezionali da effettuare durante il counselling ginecologico sono:

➢ **Rubeo-test**

Il virus della Rosolia è un potente teratogeno e si consiglia la vaccinazione anti-rosolia a tutte le pazienti in età fertile non immuni. Quasi tutte le donne si sottopongono a vaccinazione quando sono bambine, però IgG tendono a decrementare nel tempo fino ad essere indosabili quando la donna vuole intraprendere una gravidanza. Se una donna cerca una gravidanza e i valori di IgG sono troppo bassi, bisogna rifare la vaccinazione. Il vaccino contiene virus vivo attenuato e per questo non deve essere inoculato nella donna gravida. Bisogna vaccinarsi al di fuori della gravidanza ed è prudente aspettare almeno 1 mese prima di iniziare i tentativi di concepimento.

➢ **Toxo-test**

La virulenza dell'infezione congenita da *Toxoplasma gonadii* è tanto maggiore quanto più precocemente è acquisita. Si ha un maggior rischio di danno fetale se l'infezione viene acquisita in epoca periconcezionale o nel I trimestre. Circa il 60% della nostra popolazione non è immune alla malattia; è necessario quindi informare le pazienti non immuni dell'importanza della profilassi igienico alimentare (non mangiare carne cruda, lavare bene la verdura, ecc.), al fine di ridurre il rischio di infezione a partire dal momento in cui si cerca la gravidanza.

➢ **Emocromo**

Viene richiesto soprattutto per:

- **Identificare eventuali anemie da carenza marziale**
- **Escludere forme familiari di anemia**: in particolar modo la **β-talassemia** e l'**anemia falciforme**.
  La diagnosi di talassemia nella donna viene effettuata se all'emocromo si rileva MCV < 75-80 fl, ridotta Hb, aumento GR (per poliglobulia compensatoria), ridotto MCH. Per confermare la diagnosi è necessario eseguire l'**elettroforesi dell'emoglobina** e valutare la **resistenza osmotica eritrocitaria.**
  - Se la madre risulta portatrice del trait talassemico si indaga anche il partner.
  - Se entrambi i genitori risultano portatori si richiede la **tipizzazione delle mutazioni** presso un centro di riferimento per l'emoglobinopatie per valutare la probabilità che il feto erediti la patologia.
  - In caso di elevato rischio si può eseguire una **diagnosi prenatale invasiva mediante studio del DNA fetale** prelevato grazie a villocentesi durante il I trimestre.
- **Conoscere l'emogruppo materno:** viene richiesto per individuare le donne **Rh-** a rischio di incompatibilità materno-fetale, se il feto fosse Rh+. In questo caso se il sangue materno venisse a contatto con quello fetale, la donna potrebbe sviluppare un'alloimmunizzazione da fattore Rh e iniziare a produrre **IgG anti-antigene D**. Le IgG, oltrepassando la barriera feto-placentare, potrebbero attaccare i GR fetali e causare un'anemia emolitica nel feto, con rischio di morte endouterina fetale.
  Per ridurre il rischio di immunizzazione della madre si usano delle Ig antiD purificate che vengono somministrate per via intramuscolare; è una procedura che viene eseguita solo nelle donne in cui vi è un alto sospetto di avvenuto contatto tra sangue materno e fetale. Non può essere somministrato a tappeto alle donne Rh- poiché è un farmaco molto costoso.

ESAMI PER IL MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA FISIOLOGICA

Oltre ad esami che dovrebbero essere richiesti PRIMA della gravidanza ve ne sono altri che devono essere richiesti DURANTE la gravidanza.

Esami da richiedere:	**Epoca gestazionale (settimane):**					
	1°	**16°**	**20°**	**25°**	**30°**	**35°**
Emogruppo materno	X					
Esame urine	X		X	X	X	X
Urinocoltura			X		X	
Emocromo	X		X		X	
Glicemia	X		X		X	
Transaminasi	X					
Rubeotest	X	O				
Toxotest	X	O	O	O	O	
HBsAg					X	
HCV Ag					X	
HIV Ag	X				X	
VDRL-TPHA	X				X	
Test di Coombs indiretto	A		B	B	B	
Tampone vagino-rettale per SGB						X
A = se gravida Rh- o con trasfusioni pregresse; B = da ripetere se Rh-; O = da ripetere se non immuni.						

➢ EMOGRUPPO MATERNO

Viene richiesto per individuare le donne **Rh-**, o **portatrici di emoglobinopatie.**
Gli eventi che possono portare all'alloimmunizzazione:

- Parto di un feto Rh positivo
- Diagnosi prenatale invasiva
- Procedure intrauterine
- Metrorragia antepartum
- Qualsiasi trauma addominale
- Morte endouterina del feto

Per ridurre il rischio di immunizzazione della madre si usano delle Ig antiD purificate in maniera tale che si leghino all'antigene anti-D, evitando così che l'antigene possa essere rilevato dalle cellule presentati l'antigene.
Nelle donne Rh- bisogna effettuare un emocromo ogni 5-6 settimane, in concomitanza con i controlli ostetrici, e il test di Coombs indiretto.

➢ Test di COOMBS INDIRETTO

Viene richiesto in modo seriale ogni 5-6 settimane nelle donne Rh-, in concomitanza con i controlli ostetrici, per verificare se sono presenti **anticorpi anti-D liberi** nel siero materno ed eventualmente titolarli, dimostrando che si è sviluppata un'**alloimmunizzazione da fattore Rh**. Nel caso in cui l'alloimmunizzazione sia avvenuta, la gravidanza risulta a rischio perché il feto può diventare anemico e deve essere monitorizzato con controlli ecografici seriati per cercare segni di anemizzazione: si misura il **picco di velocità sistolica del sangue a livello della arteria cerebrale media** (attraverso valutazione ecocolordoppler) poiché essa è correlata all'ematocrito. Se il feto è anemico avremo una ridotta densità del sangue per riduzione dell'ematocrito, quindi il sangue avrà un picco di velocità sistolica maggiore del normale. Viene utilizzata l'arteria cerebrale perché è più facile valutarla ecograficamente. Esiste anche una metodica invasiva che è la funicolocentesi (o cordocentesi) che consiste nell'incannulare il cordone ombelicale, prelevare il sangue fetale e mandarlo in laboratorio per un'analisi dell'emocromo. Questa manovra però comporta dei rischi come sanguinamenti o formazione di ematomi nella sede del prelievo. Quest'ultimi possono causare insufficienza placentare con morte del feto, pertanto la funicolocentesi è una manovra invasiva che non viene più effettuata. Se il feto è anemico si deve agire precocemente in base all'epoca gestazionale del feto:

- Se l'epoca gestazionale è precoce: eseguo trasfusioni in utero (possibile solo in alcuni centri specializzati).
- Se l'epoca gestazionale è avanzata: induco il parto, poiché il feto è abbastanza maturo per sopravvivere senza deficit.

Se l'alloimmunizzazione non viene diagnosticata in tempo, il feto può andare incontro a **idrope fetale** con comparsa di ascite, scompenso e possibile morte endouterina (grazie all'esecuzione di test di screening quale l'emocromo e il test di Coombs, oggi questa evenienza è rara).
I bambini nati da donne Rh- vengono sottoposti ad un prelievo ematico per l'identificazione del Rh. Se essi sono Rh- allora si è certi che non vi è stata alloimmunizzazione, se invece sono Rh+ devo somministrare alla madre immunoglobuline per eliminare tutti i globuli rossi fetali Rh+ eventualmente presenti nel circolo ematico della madre. Questa procedura profilattica previene l'alloimmunizzazione della madre, permettendo la possibilità di intraprendere gravidanze successive senza rischi per il feto futuro.

➢ ESAMI DELLE URINE

Viene eseguito a quasi ogni controllo ostetrico. Deve sempre essere fatto nelle pazienti con ipertensione arteriosa per rilevare una possibile preeclampsia.
L'utilità di questo esame è evidenziare la presenza o meno di:

a) **Proteinuria** sia all'inizio che durante la gravidanza. È preferibile ricercare la proteinuria nella raccolta delle urine delle 24 ore, soprattutto nei casi di preeclampsia ed ipertensione arteriosa. La proteinuria risulta positiva quando è > 300 mg/24h.
b) **Glicosuria**: non viene espressamente richiesta ma è da ricordare poiché fisiologicamente presente (donne non diabetiche) nel 5 – 40% delle gravide per ridotta soglia renale al glucosio e aumento della filtrazione glomerulare a causa dell'aumento della volemia.
c) **Chetonuria**: presente in gravide con iperemesi o a digiuno.

➢ URINOCOLTURA

Esame da richiedere a tutte le gravide all'inizio della gravidanza (secondo i nuovi LEA) e poi nel 2° e 3° trimestre se all'esame delle urine dell'epoca gestazionale precedente è presente batteriuria (fenomeno molto frequente a causa della stasi indotta dalla condizione gravidica). Questo esame viene fatto perché molti studi dimostrano che una carica batterica significativa non trattata può aumentare il rischio di parto pretermine (probabilmente per traslocazione dei batteri al tratto genitale ed infezione ascendente). Inoltre, se la batteriuria asintomatica viene trattata con una terapia antibiotica, si diminuisce il rischio che in gravidanza insorgano infezioni delle vie urinarie superiori (es. le pielonefriti), fenomeno favorito ulteriormente dall'azione del progesterone, che blocca la muscolatura liscia, e dalla stasi causata dalla compressione della vescica e degli ureteri da parte dell'utero.
La batteriuria asintomatica viene sempre trattata nella donna gravida, a differenza invece delle donne non gravide dove non viene mai fornita una terapia antibiotica se non vi sono sintomi.

➢ EMOCROMO

L'emocromo viene richiesto sempre ad inizio gravidanza per escludere la presenza di forme ereditarie di emoglobinopatie (ad esempio le forme alfa e beta talassemiche o l'anemia falciforme), nel caso in cui questo non sia già stato fatto con gli esami preconcezionali. È importante escludere nella donna fin dall'inizio della gravidanza forme di anemie a trasmissione ereditarie e verificare la situazione basale marziale.
La diagnosi di β-talassemia eterozigote può essere sospettata se vi è: microcitemia con MCV < 75 fl, modica poliglobulia compensatoria e lieve anemia. L'emocromo deve essere confermato con elettroforesi dell'emoglobina. Nel caso in cui entrambi i genitori risultassero portatori del trait talassemico, si esegue una tipizzazione della mutazione, con possibilità di eseguire una villocentesi per lo studio del DNA fetale.
L'eventuale anemia (Hb < 10.5 g/dL) va corretta con una terapia marziale al fine di evitare complicanze dovute all'emodiluizione fisiologica della gravidanza e al prelievo del ferro da parte del feto.

➢ GLICEMIA

La glicemia basale a digiuno viene sempre effettuata durante la prima visita, così da identificare l'eventuale presenza di diabete **preesistente** alla gravidanza. Con i cambiamenti della popolazione ostetrica (obesità e donne con un'età oltre i 35aa che ricercano una gravidanza) si è notato un aumento di diagnosi in gravidanza di diabete di tipo 2. Per fare diagnosi di diabete preesistente alla gravidanza bisogna che si rilevi:

- **Valori di glicemia plasmatica a digiuno > 126 mg/dl**
- **Valori di glicemia plasmatica random o post-prandiale > 200 mg/dl**
- **HbA1c > 6,5%**

È necessario che risultati superiori alla norma siano confermati con un secondo prelievo.
È importante diagnosticare il prima possibile un diabete preesistente per poter farmacologicamente controllare i valori di glicemia durante la gravidanza, al fine di evitare problematiche fetali (malformazioni, ritardi di crescita, ecc.).
In donne sane, senza anamnesi familiare di diabete e senza condizioni predisponenti si effettua solo la glicemia basale a inizio gravidanza; invece nelle donne con fattori di rischio si esegue **OGTT** per diagnosticare

un possibile diabete **gestazionale.** L'esame dell'OGTT viene eseguito in tempi diversi in base a quali fattori di rischio sono presenti nella donna.

- OGTT eseguito a ***16-18* settimane** di età gestazionale (secondo trimestre) in donne con almeno una delle seguenti condizioni:
  - Diabete gestazionale in una gravidanza precedente
  - BMI pregravidico ≥ 30 kg/m^2
  - Riscontro all'inizio della gravidanza di valori di glicemia plasmatica compresi fra i 100 e 125 mg/dl
- OGTT eseguito a ***24-28* settimane** di età gestazionale in donne con almeno una delle seguenti condizioni:
  - Età ≥ 35 anni
  - BMI pregravidico ≥ 25 kg/m^2
  - Macrosomia fetale pregressa (peso stimato del feto ≥ 4,5 kg)
  - Anamnesi familiare di diabete (parente di primo grado con DM2)
  - Famiglia originaria di aree ad alta prevalenza di diabete (Asia meridionale, Medio Oriente)
  - OGTT eseguito a 16-18 settimane con esito negativo

OGTT è la <u>curva da carico di glucosio</u>: si fa bere alla donna una soluzione contenente 75g di glucosio disciolti in 250-300 ml d'acqua. Successivamente si eseguono dei prelievi venosi a t0, dopo 1h e dopo 2h.
I criteri per la diagnosi di diabete gestazionale sono:

- Glicemia a digiuno >92 mg/dL
- Glicemia dopo 1h: >180 mg/dL
- Glicemia dopo 2h: >153 mg/dL

Basta che solo uno di questi valori sia positivo per fare diagnosi di diabete gestazionale

➢ TRANSAMINASI

Le transaminasi vengono sempre eseguite ad inizio gravidanza per avere la certezza che non ci siano alterazioni della funzionalità epatica. Inoltre, possono presentarsi delle alterazioni della funzionalità epatica durante la gravidanza che possono causare un'alterazione dei livelli di transaminasi.
Fisiologicamente durante la gravidanza i valori di transaminasi, LDH e bilirubina non variano. Non si deve utilizzare invece la fosfatasi alcalina come indice di colestasi perché è prodotta anche dalla placenta, pertanto il suo valore sarà fisiologicamente aumentato.
Le possibili cause di alterazione degli enzimi epatici in gravidanza possono essere:

- ***Iperemesi gravidica***: condizione di vomito severo durante il 1° trimestre di gravidanza. Causa possibile aumento di ALT e AST. Non è una condizione patologica. È consigliato ripetere il prelievo dopo qualche settimana per vedere se i valori di transaminasi ritornano nei range di normalità.
- ***Colestasi intraepatica ostetrica***: al 3° trimestre di gravidanza compare un prurito generalizzato, soprattutto notturno, a livello dei palmi di mani e delle piante dei piedi. Questa condizione insorge in donne che hanno una predisposizione genetica, che causa un deficit del funzionamento delle proteine di trasporto dei sali biliari a livello dell'interfaccia tra l'epatocita e il canalicolo biliare. Questa predisposizione al di fuori della gravidanza rimane subclinica, mentre durante la gravidanza si slatentizza a causa dell'aumento degli estrogeni.
- ***"HELLP syndrome"*** è una variante della preeclampsia (una severa complicanza ipertensiva). Il nome è un acronimo
  H= Hemolysis
  E = Elevated
  L = Liver enzymes
  L = Low
  P = Platelet count

Quindi avremo una situazione di emolisi, aumento degli enzimi epatici e diminuzione della conta piastrinica.

SCREENING DELLE MALATTIE INFETTIVE

Lo screening delle malattie infettive ha l'obiettivo sia di ridurre il rischio di trasmissione perinatale, sia di tutelare la salute materna. Normalmente vengono eseguiti esami che permettono di agire per evitare la trasmissione dell'infezione al feto e favorire una sua sopravvivenza. Per i virus o batteri per cui non esiste una terapia efficace o per cui non posso evitare una trasmissione al feto, è inutile eseguire uno screening, perché non posso fare nulla per migliorare le condizioni fetali. Ad esempio, in caso di infezioni da CMV non posso fare nulla per impedire l'infezione e non esiste nessuna terapia efficace contro il virus, perciò uno screening per rilevare infezioni da CMV è inutile.

➢ Rubeo test

Lo scopo del rubeo-test è di individuare le pazienti non immuni e candidarle a vaccinazione nel postpartum, di per sé non ha nessuno scopo preventivo per la gravidanza in atto.
Nel caso il primo test indichi l'assenza di IgG anti-rosolia, si rifarà l'esame entro la 14ª settimana per individuare eventuali falsi negativi.
Il rischio di infezione congenita:

- Nel 1° semestre è dell'80%
- Nel 2° semestre è del 25%
- Non sono riportate sequele in caso di infezione dopo la 16ª settimana

Le manifestazioni cliniche della rosolia congenita sono:

- **Lesioni oculari**: cataratta, microftalmia, glaucoma
- **Cardiopatie**: dotto arterioso pervio, DIV, DIA, stenosi dell'arteria polmonare
- **Sordità neurosensoriale**
- **Malformazioni del SNC**
- **IUGR** (ritardo di crescita intrauterino)
- **Epatite e splenomegalia**
- **Anemia e trombocitopenia**
- **Polmonite interstiziale**

L'infezione congenita può essere rilevata con l'esame ecografico, grazie al quale è possibile individuare alterazioni della morfologia fetale. In caso di infezione di rosolia congenita, non esiste nessun trattamento, ma si può optare per l'interruzione volontaria di gravidanza.

➢ Toxotest

Si valuta se la pz è immune o meno alla patologia. Se non è immune deve stare molto attenta all'igiene degli alimenti ed evitare il contatto con materiale infetto.
Le modalità di infezione materna sono:

- ingestione di carne cruda di animali infetti
- contatto con oocisti da feci di gatti infetti
- contatto con terreno o materiale contenente oocisti

I rischi della trasmissione con sequele gravi sono soprattutto durante il 1° e 2° trimestre, invece, dopo la metà del 3° trimestre il Toxotest non viene più fatto poiché nonostante il protozoo attraversi più facilmente la placenta, raramente causa danni, grazie al fatto che il sistema immunitario del feto si è sviluppato.
La virulenza dell'infezione congenita da Toxoplasma Gondii è tanto maggiore quanto più precocemente viene acquisita.
I feti infetti nel:

- ✓ 70% dei casi non presentano segni clinici alla nascita
- ✓ 20% dei casi si ha il quadro della toxoplasmosi congenita: **corioretinite, sordità, ritardo mentale, epatosplenomegalia, ascite, calcificazioni ventricolari, idrocefalo, convulsioni**.
- ✓ 10% si ha solo **corioretinite**

La diagnosi di infezione materna viene eseguita con test indiretti sul siero materno. Non risulta facile fare diagnosi di toxoplasmosi in gravidanza, poiché sono frequenti quadri sierologici di difficile interpretazione, infatti le IgM possono persistere per anni dopo l'infezione. In caso di IgM positive, per una migliore accuratezza diagnostica occorre chiedere:

- **Dosaggio IgA**
- **Test di avidità IgG** in quanto le prime IgG sintetizzate hanno una bassa affinità per l'antigene del Toxoplasma e persistono per circa 20 settimane, successivamente vengono sostituite da cloni ad alta avidità. Se rileviamo IgM positive con IgG a bassa avidità, significa che abbiamo un'infezione recente; invece, se le IgG sono ad alta avidità significa che l'infezione è pregressa e le IgM sono persistenti da anni.
- **Ripetizione della sierologia a distanza di 3 settimane**

Quando si fa diagnosi di infezione primaria (materna) si procede con la somministrazione di un trattamento antibiotico con **Spiramicina** (Rovamicina), prevenendo cosi l'eventuale trasmissione al feto. Nel caso in cui l'infezione si trasmetta al feto, bisogna somministrare: **sulfadiazina + pirimetamina + acido folico**. Quest'ultimi sono farmaci in grado di attraversare la placenta e ridurre il danno fetale.
La diagnosi di trasmissione fetale viene eseguita attraverso l'identificazione del DNA del toxoplasma con la **PCR su liquido amniotico**, oppure con l'**ecografia** in cui si rilevano i segni tipici di infezione severa (ventricolomegalia, microcefalia, calcificazioni intracraniche, ascite ed epatosplenomegalia).

➢ HBsAg

Nella nostra popolazione ostetrica le donne HBsAg positive sono circa il 0.9%. La trasmissione verticale in assenza di immunoprofilassi è del 10% per le donne HBsAg positive e del 90% per donne HBeAg positive (l'antigene "e" rappresenta un indice di attiva replicazione del virus che si moltiplica e si trova in grandi quantità nel sangue e nei fluidi biologici). Purtroppo, non è possibile cambiare il rischio di trasmissione in utero, invece, è possibile prevenire la trasmissione dell'infezione intraparto, attuando una immunoprofilassi neonatale con **HBIg** (immunoglobulina umana anti-epatite B) con dose di 0.5 ml **entro 12 ore dalla nascita** e somministrando un **vaccino ricombinante entro 7 giorni dalla nascita**. Per questo motivo l'esame viene richiesto solo nel 3° trimestre e non prima, poiché anche se sapessi che la donna fosse affetta da epatite B, non potrei fare molto per evitare la trasmissione verticale intrauterina, invece posso effettuare una immunoprofilassi per ridurre il rischio di trasmissione verticale perinatale (quando il feto attraversa il canale del parto). La vaccinazione permette anche l'allattamento del neonato, senza che vi siano rischi di infezione.

➢ HCVAg

Nella nostra popolazione ostetrica le donne HCVAg positive sono circa il 1.9%. Il rischio di trasmissione verticale è compreso tra il 6 e 10%. Questo test viene richiesto ma non ha alcuna utilità poiché non esistono interventi di profilassi o vaccinazioni che riducano il rischio di trasmissione in gravidanza. Si sconsiglia eventualmente l'allattamento al seno, soprattutto nel caso in cui insorgano ragadi o soluzioni di continuo a livello del capezzolo. Si richiede più che altro per migliorare la salute della donna nel caso risultasse positiva.

➢ HIV Ab

Le donne gravide HIV positive in Europa sono circa 1-2 su 1000. È fondamentale identificare uno stato di sieropositività per HIV in una donna in gravidanza, poiché si può ridurre il rischio di trasmissione verticale che può avvenire per via:

- Transplacentare (in utero)

- Durante il parto
- Con l'allattamento

Lo screening per l'identificazione della sieropositività va fatta sia all'inizio della gravidanza sia dopo la 30° settimana, per identificare anche quei casi che nel 1° trimestre si trovavano nel periodo finestra e la cui positività non era rilevabile attraverso il dosaggio degli anticorpi.
Se la donna è positiva e non si fa nulla per prevenire la trasmissione, il rischio di contagio è del 20%, ma usando la **terapia antiretrovirale** il rischio si abbassa al 4%. La gestione a termine è differente in base alla carica virale della donna. Se essa è:

- ➔ **elevata** la possibilità di trasmissione intraparto risulta essere del 1-2%. In questo caso si esegue un **taglio cesareo elettivo** per evitare la trasmissione perinatale. Il neonato non potrà essere allattato al seno e dovrà assumere per 6 settimane **Zidovudina** per os.
- ➔ Se è **bassa** fino ad avere una carica virale **indosabile**, si può procedere con un **parto per via transvaginale**, ma è comunque sconsigliato l'allattamento al seno.

➢ VDRL-TPHA e Sifilide

La prevalenza di sifilide nella nostra popolazione ostetrica è dello 0.3%.
I Test di screening sono:

- **VDRL**: Veneral Disease Research Laboratory
- **TPHA**: Treponema Pallidum Haemoagglutination Assay

Se la paziente risulta positiva e non è stata trattata precedentemente, allora si somministrerà una terapia con **Penicillina**, così da ridurre i rischi di sifilide congenita.
Manifestazioni cliniche di sifilide congenita:

- **Esantema maculo-papuloso**
- **Ragadi periorifiziali**
- **Pemfigo palmare e plantare**
- **Cirrosi epatica, ascite**
- **Idrope**
- **Splenomegalia**
- **Osteocondrite delle ossa lunghe**
- **Polmonite**

Il trattamento consiste nella somministrazione di **Penicillina G** cosi da prevenire circa l'80% delle infezioni neonatali.

➢ TAMPONE vagino-rettale per SGB (streptococco di gruppo B)

In tutte le donne dopo la 35° settimana gestazionale viene eseguito un tampone vagino-rettale, che vada a documentare o ad escludere la colonizzazione da parte dello Streptococco Agalactiae o Streptococco tipo B. Questo batterio risulta essere presente in circa il 15-20% della popolazione adulta come commensale soprattutto a livello della flora intestinale; diventa però un problema se infetta il feto dopo che questo ha attraversato il canale del parto, poiché può causare meningite e morte del neonato. SGB è la prima causa di morbilità infettiva neonatale ed è l'agente patogeno più frequentemente isolato nei casi di **sepsi neonatale**.
La **profilassi antibiotica durante il travaglio** viene eseguita in tutti i casi in cui il tampone risulta positivo, prevenendo così l'80% delle infezioni precoci del neonato, evitando la trasmissione dell'infezione durante il passaggio attraverso il canale del parto. Il trattamento antibiotico viene eseguito solo al momento del travaglio di parto e non prima, poiché in questi soggetti dopo alcuni giorni l'SBG tende a ripresentarsi. Il fine principale della terapia antibiotica è di proteggere il feto, che riceve l'antibiotico col circolo placentare, e perciò è protetto durante il parto.

VIRUS CHE NON HANNO I CRITERI PER RIENTRARE NEI TEST DI SCREENING

Esistono altri agenti infettivi che possono causare danno al feto, tuttavia non vengono eseguiti test per diagnosticare la presenza dell'infezione poiché non esiste una terapia efficace per trattare il feto o per evitare la trasmissione verticale. Essi sono: CMV, Varicella e Parvovirus B19.

➢ CMV - CITOMEGALOVIRUS

Circa 1 bambino su 100 nasce con questa infezione, quindi è molto frequente. Tuttavia, non ha i criteri per essere inserito negli esami di screening, anche se la maggior parte dei ginecologi italiani decide comunque di eseguire lo screening per CMV; ciò deriva dalla paura della potenziale gravità del danno e delle ripercussioni medico-legali che spesso spingono a fare più esami possibili.
L'esame è inutile poiché se si individua un'avvenuta sieroconversione degli Ab al CMV, non si può far nulla per evitare i danni fetali ad esso associati. L'unica arma efficace contro il CMV è la prevenzione. La provincia di Varese è stata la prima a dare norme preventive scritte e a illustrarle in maniera sistematica alle donne in gravidanza, soprattutto alle pluripare. Le donne più a rischio sono quelle che hanno altri figli in età prescolare.
Bisogna informare tutte le donne gravide sui metodi di prevenzione:

- Evitare il contatto con i liquidi biologici
- Lavarsi sempre le mani con acqua e sapone tutte le volte che si toccano i pannolini dei figli o i giocattoli contaminati con la saliva
- Baciare i bambini solo sulla fronte o abbracciarli
- Non condividere posate o cibo con i propri figli

Esistono 80 sierotipi virali diversi di CMV, perciò è impossibile che una donna sia immune a tutti i sierotipi. Se una donna ha avuto un'infezione in passato da CMV, ciò non è sufficiente per ritenerla fuori pericolo.
Se ha IgG per il CMV, ciò non esclude il rischio che si possa avere un'infezione secondaria (reinfezione) o una infezione primaria causata da un altro sierotipo virale. In più, essendo il CMV un herpesvirus, può rimanere latente e riattivarsi durante la gravidanza.
L'infezione è cosi frequente perché il principale reservoir del CMV sono i bambini in età prescolare, e una volta che il bambino si è infettato può trasmettere il virus attraverso i liquidi biologici per oltre 6 mesi. Il bimbo è spesso asintomatico, quindi la mamma non sa che è infetto, per questo le norme di prevenzione sono sempre da seguire.
La possibilità che una donna non immune possa contrarre l'infezione durante la gravidanza è stimata intorno all'1-1.5%, mentre si passa a un rischio del 10% nelle donne pluripare. A rischio sono anche gli operatori sanitari e gli operatori della scuola materna, ma comunque hanno un rischio ridotto rispetto alle pluripare, perché chi è a contatto con i bambini per motivi professionali ha un'attenzione in più all'igiene e può evitare facilmente il contatto con il liquido biologico dei bambini.

La probabilità che l'infezione venga contratta dal feto dipende dallo stato immunitario della madre:

- In caso di infezione **primaria** si ha il 32.3% di probabilità di trasmissione
- In caso di infezione **secondaria** si ha l'1.4% di probabilità. Il rischio risulta minore anche se l'infezione è primaria per un sierotipo virale diverso, ma la madre ha già avuto un'infezione da CMV con un altro sierotipo. In questo caso si può avere una sorta di cross-immunità, cioè gli Ab anche se non specifici per quel sierotipo sono in grado comunque di ridurre la probabilità di trasmissione.

Dei feti che contraggono l'infezione solo il 6% avrà un danno, che può non essere presente alla nascita ma presentarsi tardivamente. Nel 90% dei casi i bambini avranno **sordità neuro-sensoriale** (per tropismo selettivo del CMV verso le cellule del nervo acustico) con conseguente ipoacusia, che risulta evidente solo dopo alcuni mesi. Il restante 10% presenterà danni più gravi come **problemi neurologici e cecità**.

Perché il CMV non ha i criteri per essere inserito tra i test di screening?

1) **Abbiamo dei test per capire se effettivamente nel feto ci sia un problema in atto?** Purtroppo no. Non possiamo capire se il feto infetto è andato incontro a un danno d'organo o meno. Noi possiamo capire solo se siamo di fronte a un'infezione primaria o una infezione secondaria, attraverso il **dosaggio IgG e IgM**. In più, abbiamo a disposizione test ulteriori che sono:
   - **l'avidità delle IgG** che ci aiuta a datare l'infezione.
   - **PCR** per la ricerca di DNA virale nel sangue e nelle urine. La PCR ci permette di capire anche quando l'infezione è avvenuta di preciso.

   Il problema è che, appurato che ci sia stata un'infezione in gravidanza, non è possibile attraverso la solo sierologia sapere se il bambino è infetto o no.

   Per sapere se il feto è infetto, si può effettuare una **amniocentesi** (può essere evitata se si rilevano segni ecografici tipici di danni d'organo secondari all'infezione), aspettando che siano trascorse almeno 6 settimane dall'infezione materna, tuttavia così si rischia di andare avanti con la gravidanza, e di non poter più effettuare una interruzione volontaria di gravidanza (IVG) secondo la legge se si rilevano alterazioni. L'amniocentesi ha un valore predittivo negativo molto buono, ossia se non rilevo il virus a livello del liquido amniotico, allora il feto è sano. Bisogna stare attenti al periodo in cui viene eseguita, perché il CMV finisce nel liquido amniotico soprattutto attraverso le urine fetali, pertanto dobbiamo effettuare l'amniocentesi quando il feto inizia a produrre il liquido amniotico con le urine (circa nella 20 settimana, perché prima il liquido amniotico è prodotto unicamente dalle membrane amniocoriali).
   - ✓ se la PCR su liquido amniotico non rileva la presenza del DNA virale, posso dire alla donna di stare tranquilla, poiché i falsi negativi sono rari e con altissima probabilità il feto è sano.
   - ✓ se la PCR su liquido amniotico rileva la presenza di DNA virale, ho l'evidenza di infezione fetale, ma non di danno fetale. Esso può essere evidenziato solo nel caso in cui all'ecografia rilevo segni tipici di danni fetali causati dall'infezione (calcificazioni epatiche, spot iperecogeni nell'addome fetale, idrocefalie con calcificazioni periventricolari, ritardi di crescita precoci). Spesso però in caso di infezione in atto a livello degli organi, possono essere assenti i segni ecografici.

   Quindi il motivo principale per cui si ritiene che i criteri per fare screening non ci siano, è che una volta che io ho individuato il potenziale rischio non sono in grado di sapere se vi è un vero danno al feto o meno.
2) **È disponibile un trattamento che diminuisca morbilità e mortalità?** NO!
   Anche nel Toxoplasma io non so se il feto è andato incontro a danno o meno (posso rilevare segni ecografici solo se c'è un quadro di infezione severa, perciò una buona quota di feti con danni lievi non può essere individuata durante la gravidanza), ma in questo caso lo screening ha senso perché, una volta che ho la sieroconversione, tratterò tutte le donne con la terapia antibiotica che diminuirà il rischio di danno; invece per il CMV non esistono provvedimenti terapeutici.
3) **Rapporto costi/benefici accettabile?** A fronte di elevati costi per sottoporre tutta la popolazione al test di screening, non si ha nessun beneficio nella diagnosi della patologia se non quello di poter decidere di interrompere la gravidanza. Dunque, lo screening per il CMV ha un rapporto costi/benefici inaccettabile.

CONTRO

- Non esiste un metodo di prevenzione efficace (es. vaccino)
- Non esiste un trattamento
- Non posso sapere se il feto ha o meno un danno (lo posso sapere solo alla nascita)
- Genera ansia nelle madri (il riscontro di infezione non è per forza indice di danno fetale, perciò le donne che scoprono di avere l'infezione possono allarmarsi eccessivamente anche se il feto è sano)
- Elevate richieste di interruzione di gravidanza
- Rischio di aborto di feto sano a causa dell'esecuzione dell'amniocentesi, che viene fatta solo con il fine di rassicurare le madri

PRO

- Posso diagnosticare con certezza se l'infezione è primaria, e posso stimare una probabilità di danno (il feto rischia di essere infetto nel 31% dei casi, e il danno causato dall'infezione si presenta nel 6% dei feti infetti)
- posso rassicurare le donne con la PCR, perché se è negativa escludo l'infezione

➢ VARICELLA

Il danno congenito è legato alla formazione delle tipiche lesioni vescicolari della varicella. Il problema è dovuto al fatto che ci troviamo di fronte a un organismo in crescita. Uno dei danni più frequenti è l'**ipoplasia agli arti**, dove la lesione a grappolo vescicolare determina un'alterata crescita dell'arto fetale. Per fortuna l'infezione durante la gravidanza è rara e i danni da varicella congenita avvengono in un'epoca gestazionale precisa, ossia dall'8ª settimana fino alla 20ª settimana. La varicella è un rischio anche in prossimità del parto, perché la donna passa il virus al neonato ma non fa in tempo a passargli anche gli Ab; il neonato manifesterà poi delle forme molto gravi e severe di varicella.
La probabilità di varicella congenita in caso di infezione materna è del 2%.
Non ci sono terapie, ma a differenza del CMV, le lesioni sono facilmente visibili ai controlli ecografici.
Le lesioni più frequenti dell'infezione fetale da varicella sono: **malformazioni delle dita**, **ipoplasia agli arti** e **microcefalia**.
Nelle donne in età fertile non immuni vale la pena fare il vaccino per la Varicella.

➢ PARVOVIRUS B19

È il responsabile della quinta malattia. Nell'adulto l'infezione non dà quasi mai il tipico rash cutaneo del bambino, per cui la donna infetta generalmente è totalmente asintomatica, anche se a volte possono comparire dolori articolari o crisi di anemia aplastica.
Il problema nella donna gravida è che in circa 1/3 dei casi il Parvovirus passa la placenta e arriva al feto determinando anemia severa. Il Parvovirus ha un'affinità elettiva per i GR fetali, causando un'**anemia emolitica massiva**. Il Parvovirus ha un tropismo elettivo anche per le cellule miocardiche del feto, pertanto può dare dei quadri di **miocardite**. L'anemia e la miocardite vanno a determinare uno scompenso cardiocircolatorio acuto con anasarca, versamenti e morte fetale per idrope.
Non si effettua lo screening per il Parvovirus a tutte le donne, perché bisognerebbe continuare a sottoporle al test finché non si ha evidenza di infezione. Normalmente si andrà a valutare la sierologia materna solo se la donna è entrata in contatto con un individuo che ha avuto la quinta malattia, o nel caso in cui la donna abbia sintomi quali artropatie o rash che possono far sospettare un'infezione da Parvovirus. Se c'è stata una sieroconversione delle IgM, sarà importante monitorare costantemente il feto per escludere segni iniziali di anemizzazione (valutazione della velocità massima durante picco sistolico sulla arteria cerebrale media); in caso di anemia bisogna trasfondere il feto o indurre il parto se siamo vicini al termine.

ECOGRAFIA

Tra gli esami di screening sono compresi anche gli **esami ecografici**. In una gravidanza a basso rischio è previsto che vengano eseguiti almeno 2 esami ecografici, finalizzati a individuare una serie di potenziali rischi per l'evoluzione embrionale.
Prima le ecografie gratuite erano 3, ma i nuovi LEA hanno reso a pagamento la terza (quella dell'ultimo trimestre).
L'ECO consigliate sono 3, una per ogni trimestre:

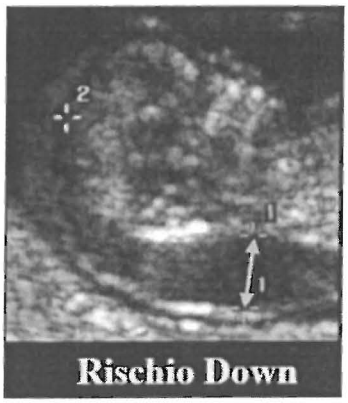
- Primo trimestre: 11-14 settimana
- Secondo trimestre: 20-22 settimana
- Terzo trimestre: 30-32 settimana (a pagamento)
- Possibile 4°ECO se la gravidanza supera 40 settimana, l'ECO serve per il monitoraggio della gravidanza post-termine.

L'ECO del terzo trimestre ora è a pagamento, le prime due sono esentate dal pagamento del ticket del SSN

PRIMA ECOGRAFIA

Viene eseguita **tra la 11 e la 14 settimana gestazionale**. Questo controllo ecografico è finalizzato a:

- Verificare se la gravidanza è **singola o gemellare**
- **Datare** in modo accurato l'epoca gestazionale attraverso la misurazione del **CRL** (Crown Rump Lenght), ossia la lunghezza vertice-sacro. In questa epoca della gravidanza il margine di errore +/- 3 giorni.
- Vedere **malformazioni maggiori** in un feto di 6-7 cm come assenza di un arto, spina bifida, anomalie di chiusura della volta cranica (encefalocele, acrania), anomalie nella chiusura della parete addominale (onfalocele o gastroschisi).
- Valutare marcatori di rischio per le **anomalie cromosomiche (aneuploidie)**.
  Questi marcatori sono:
  - **Translucenza nucale**: è lo spessore del sottocute, ossia lo spazio compreso tra la cute e il piano muscolare a livello della nuca dell'embrione. È uno spazio anecogeno dovuto ad un accumulo di liquidi. La translucenza nucale ha uno spessore ridotto nei feti sani, invece, ha uno spessore maggiore nei feti patologici. Più aumenta lo spessore sottocutaneo più aumenta il rischio che il feto sia affetto da anomalie cromosomiche, soprattutto dalla Sindrome di Down. Si ipotizza che in caso di trisomia 21 vi sia un accumulo di liquidi secondario all'aumentata produzione di acido ialuronico, il quale è un GAG molto idrofilo.



Lo spessore della translucenza nucale viene misurato poiché esso è in grado di dirci se il feto è a RISCHIO di sdr di Down, però è solo un esame di screening, non ci permette di fare diagnosi e avere la certezza assoluta che il feto sia affetto dalla patologia. Può dare falsi positivi, ma anche falsi negativi, infatti il 30% dei feti con sdr di Down può avere una translucenza normale. La diagnosi definitiva di sdr di Down può essere fatta unicamente con esami invasivi quali amniocentesi e villocentesi.

  - **Osso nasale:** L'assenza o l'ipoplasia dell'osso nasale è un indice di un ritardo di ossificazione, presente soprattutto in caso di feto affetto da sindrome di Down. Anche in questo caso il risultato consente solo di stimare il rischio e non di fare diagnosi.

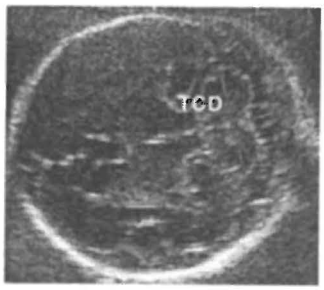
SECONDA ECOGRAFIA

E' l'ecografia **morfologica** e viene eseguita **tra la 20° e 22° settimana**. Viene eseguita in queste settimane perché in caso di rilevazione di anomalie fetali, si può eseguire un'interruzione volontaria di gravidanza (poiché oltre la 22w non è più possibile).
Si valuta:

- La **crescita fetale e biometria fetale** andando a misurare:
  - *circonferenza della testa* (circonferenza cefalica)
  - *diametro della testa* (diametro biparietale)
  - *circonferenza dell'addome*
  - *lunghezza del femore*

  Utilizzando questi 4 parametri si può valutare se il feto sta crescendo correttamente o meno, confrontando le misure ecografiche con le curve di crescita fetali di riferimento. Questi parametri permettono anche di stimare il **peso del feto** con un errore di +/- 10% (il quale è un errore piccolo nelle prime settimane perché il feto pesa pochi grammi, invece, più ci avviciniamo al termine e più l'errore diventa importante, perché il feto non pesa più di gr ma di Kg e l'errore quindi è più elevato). La stima del peso fetale viene considerata fino a 34 settimane, oltre a questo periodo l'errore è troppo alto per considerare il peso stimato vicino alla realtà.

- **Morfologia fetale:** Si può valutare la presenza o meno di malformazioni. Con l'ecografia è possibile escludere circa il 40 % delle malformazioni fetali.
- **Datare la gravidanza (SOLO NEL CASO NON SIA STATO POSSIBILE DATARLA CON LA PRIMA ECOGRAFIA).** Nel caso la donna non abbia eseguito la 1° eco (Es. si è accorta dopo il primo trimestre di essere incinta), si può datare la gravidanza valutando il **diametro trasverso del cervelletto**. La misura del diametro in mm è uguale alla settimana. Quindi se il diametro è di 21mm allora il feto sarà di 21 settimana gestazionale, 22mm = 22w, 23mm=23w e così via. L'errore è maggiore rispetto al CRL, infatti è di +/- 1 settimana; per questo è meglio datare durante il primo trimestre. Una volta che vi è stata la datazione del feto, l'epoca gestazionale non deve essere corretta con l'ECO successive. Se io ho già datato il feto durante la 1°ECO, non posso ridatare con la 2°ECO o le eco successive, perché l'errore aumenta, e in più rischio di sottodiagnosticare i ritardi di crescita fetali (IUGR).



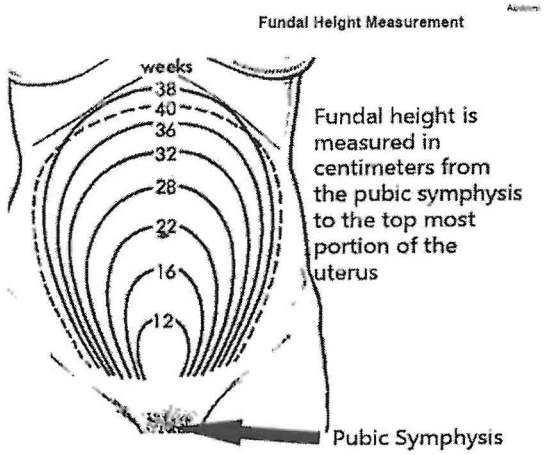
- Completamento dello **screening per le aneuploidie**, in cui possono essere rilevate malformazioni tipiche di certe patologie cromosomiche. La trisomia 13 e 18 sono già identificabili all'ECO poiché causano importanti malformazioni, ma la diagnosi di certezza viene eseguita con esami invasivi; invece la sdr di Down è più difficile da valutare ecograficamente perché molte volte non causa malformazioni visibili all'ECO.

TERZA ECOGRAFIA

Raccomandata **tra la 30 e la 32 settimana**, è chiamata **ecografia dell'accrescimento** ed ha lo scopo di valutare:

1. **Biometria fetale** con valutazione **dell'accrescimento**
2. **Liquido amniotico**
3. **Rivalutazione morfologica fetale**
4. Valutazione della **posizione fetale**
5. **Inserzione della placenta**

1- VALUTAZIONE DELL'ACCRESCIMENTO FETALE

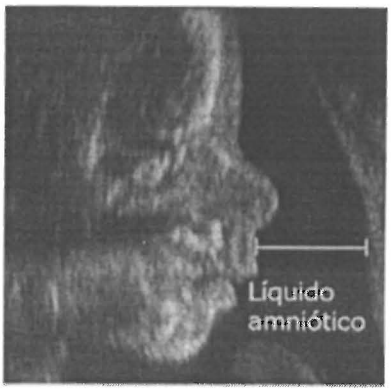


Con l'eco è possibile valutare la crescita del feto con un buon livello di accuratezza. Una volta si effettuava solo clinicamente valutando la distanza tra sinfisi e fondo dell'utero, definita "misura sinfisi-fondo". Oggi per valutare la crescita del feto si usa l'ecografia, la più accurata per rilevare i ritardi di crescita è quella del terzo trimestre, poiché la stragrande maggioranza dei ritardi di crescita intrauterini non sono evidenti nella prima parte della gravidanza. Ciò è dovuto al fatto che la prima parte della gravidanza è finalizzata allo sviluppo degli organi, perciò i feti sani e patologici hanno dimensioni simili tra loro, ed è solo nella seconda metà della gravidanza che si ha il vero e proprio accrescimento fetale, e siamo in grado di rilevare ritardi di crescita (IUGR)

2- LIQUIDO AMNIOTICO

Il liquido amniotico è il liquido in cui il feto è contenuto, è un liquido racchiuso nelle membrane amniocoriali. All'ECO è anecogeno. E' importante valutare se il quantitativo di liquido sia normale o meno, perché può indicare la presenza di condizioni patologiche. Se il liquido è in eccesso si parla di **polidramnios**, invece se è ridotto si parla di **oligoamnios**, se è assente si parla di **anidramnios**.

Il liquido amniotico nelle prime settimane è prodotto per trasudazione del plasma attraverso la placenta e per produzione attiva da parte delle membrane amniocoriali. Successivamente (dalla 14esima settimana) la sua produzione dipenderà anche dai reni del feto, poiché avremo la maturazione dell'emuntorio renale con produzione di urina sterile che verrà escreta nella cavità amniotica. Nel terzo trimestre il liquido amniotico verrà prodotto unicamente dal feto. Il liquido amniotico non è stagnante e fisso ma è dinamico, vi è un continuo ricambio, infatti le membrane coriali lo producono e in parte lo riassorbono, e a partire dal secondo trimestre il feto lo deglutirà e lo eliminerà sotto forma di urina. Di conseguenza il fatto che sia eccessivo o ridotto può indicare un problema a carico delle membrane oppure a carico del feto.



Per quantificare il liquido amniotico si possono usare due metodi:

- misurando la **massima falda libera**: devo cercare la raccolta di liquido maggiore intorno al feto. Per convenzione si ritiene che il liquido sia normale quando la falda massima è compresa tra **2 e 8 cm**. Se è < 2cm si parla di oligoamnios, se è > 8cm si parla di polidramnios
- misurando l'**indice di liquido amniotico**: divido idealmente l'utero in quattro quadranti e in ciascun di essi misuro la falda di

liquido libera più grande. Poi sommo i 4 valori misurati, e la somma ricavata viene definita **indice di liquido amniotico**, o **AFI (Amniotic Fluid Index).** I valori normali sono compresi tra **5 e 25 cm**.

Questi due sistemi di valutazione valgono a partire dalla 20° settimana, perché prima il liquido amniotico è in quantità troppo basse per fare una stima accurata

POLIDRAMNIOS

E' una condizione in cui si ha una falda di liquido amniotico massima > 8 cm o quando si ha l'indice di liquido amniotico (AFI) > 25 cm.

EZIOLOGIA DEL POLIDRAMNIOS

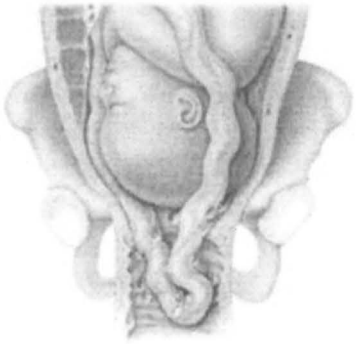
- **Polidramnios idiopatico**: la maggior parte dei polidramnios sono ad eziologia sconosciuta.
- **Diabete materno preesistente**: Il glucosio passa per diffusione facilitata attraverso placenta, perciò se il sangue materno è iperglicemico allora anche quello del feto lo sarà. L'eccesso di glucosio determinerà un'escrezione di esso attraverso il rene con comparsa di poliuria osmotica.
- Condizioni in cui il feto non è in grado di deglutirlo in maniera corretta
    - **atresie (esofagee, duodenali)**: Vengono rilevate in ecografia grazie a segni indiretti tra cui il polidramnios. In caso di **atresia esofagea** vi sarà un'assenza ecografica della bolla gastrica (normalmente all'eco la bolla appare come un buco nero per il suo contenuto liquido), in caso di atresia esofagea il liquido amniotico non raggiunge lo stomaco e perciò non vedremo l'anecogenità della bolla gastrica.
      In caso di **atresia del duodeno** vedremo a livello della bolla gastrica il segno **double bubble**, cioè si rileva una doppia bolla gastrica in cui si vedono due buchi neri adiacenti tra loro, ciò è dovuto al fatto che il liquido amniotico si accumula a livello dello stomaco e non può procedere oltre. Non sempre avremo il segno double bubble, molte volte avremo un buco anecogeno rappresentato dallo stomaco e un segno anecogeno a coda di topo che rappresenta l'atresia del duodeno.
    - **Massa mediastinica** (malformazioni, infezioni, ecc.) che può comprimere l'esofago e lo stomaco.
    - **Mancanza del riflesso della deglutizione:** in molte sindromi geniche che determinano compromissione neurologica abbiamo deficit di funzioni motorie primitive quali la deglutizione. Possiamo rilevare con l'eco-doppler se vi è la deglutizione o meno, anche se non è un esame con una buona sensibilità e specificità per questa patologia.
    - **Twin-twin trasfusion syndrome:** è una complicanza della gravidanza gemellare in cui i due feti condividono un flusso ineguale di sangue placentare. Uno dei due feti ha flusso di sangue maggiore ed eccessivo per le sue necessità, e ciò causerà polidramnios, invece l'altro ha un flusso ridotto e perciò avrà oligoamnios.

RISCHI DEL POLIDRAMNIOS

<u>Rischi materni</u>: Il problema sulla mamma è meccanico, perché si ha **sovradistensione esagerata dell'utero,** con sovradistensione endoaddominale, che può dare **dispnea** a causa di una sovraelevazione del diaframma. Nelle gravidanze normali il diaframma si solleva di 3-4 cm vicino al termine della gravidanza, invece, in condizione di polidramnios possiamo avere una sopraelevazione ulteriore con comparsa di complicanze respiratorie. Si può avere anche **dolore addominale**. Si possono fare amniocentesi evacuative periodiche, in cui si drenerà il liquido amniotico per dare sollievo alla madre ed evitare la rottura prematura delle membrane, che può causare un parto pretermine. In più, ogni volta che l'utero e sovradisteso (gemelli, macrosomia fetale, polidramnios) tende meno facilmente a formare il cosiddetto **globo di sicurezza**. Quando una donna partorisce il feto viene espulso, e in seguito durante la fase del secondamento ci sarà l'espulsione degli annessi fetali (placenta, membrane amniocoriali, ecc.). Quando la placenta si stacca dalla superficie

dell'utero, rimangono beanti tutti i vasi che mettevano in comunicazione la placenta con la circolazione materna. A termine della gravidanza la portata placentare è di 0.5 L/min, perciò al fine di evitare grosse emorragie, dopo il distacco della placenta l'utero si contrae e le fibre muscolare strozzano questi vasi in maniera tale da determinare un aumento delle resistenze e una chiusura dei vasi. Riassumendo, il globo di sicurezza è una contrazione efficace e repentina che permette la chiusura dei vasi. Tuttavia, negli uteri iperdistesi questo processo è meno efficace perché la parete non è in grado di contrarsi in maniera efficace. Ciò è dovuto al fatto che le fibre muscolari sono state stirate eccessivamente, e perdono la loro capacità di contrarsi al massimo del loro potenziale. Quindi, uno dei rischi materni dati dal polidramnios, è la complicanza di **emorragia post partum** a causa di una parete uterina ipotonica che non si contrae in modo tempestivo. L'emorragia post partum è una delle cause più frequenti di morte materna.

Rischi fetali: Durante la gravidanza l'utero sovradisteso da polidramnios può determinare il **DIPNI (distacco intempestivo di placenta normalmente inserita)**. Solitamente la placenta si stacca dopo che il bambino è nato, invece, in caso di sovradistensione uterina si ha un aumentato rischio di distacco della placenta prima ancora del parto, con conseguente ipossia fetale e morte endouterina per asfissia. In questi casi, si cerca di intervenire velocemente con un taglio cesareo d'emergenza per salvare il bambino.
In caso di polidramnios avremo anche un rischio aumentato di **rottura prematura delle membrane (PROM),** con possibile comparsa di parto pretermine e con i rischi associati alla **prematurità** fetale. Un'altra complicanza legata al PROM è il **prolasso del funicolo**, in cui il cordone ombelicale fuoriesce davanti al feto, prima della parte presentata fetale (cioè la parte del feto che si immette prima nel canale del parto, normalmente la parte presentata è la testa fetale). Il cordone ombelicale durante il parto viene compresso tra la parete pelvica e la testa del feto, ciò compromette il passaggio di sangue nel cordone, con conseguente ipoperfusione fetale e possibile morte per asfissia, dunque siamo di fronte ad un'emergenza ostetrica.



Il prolasso del funicolo è raro se il liquido è normale, invece è più frequente in caso di polidramnios; perché in caso di rottura delle membrane, il liquido amniotico in eccesso trascinerebbe con sé a livello del canale vaginale il cordone ombelicale, determinando la comparsa della patologia.
Infine, il polidramnios può essere responsabile del **malposizionamento fetale**, infatti il feto essendo immerso in un grosso quantitativo di liquido tende a cambiare posizione facilmente. Ciò può determinare una **distocia fetale,** cioè un parto difficoltoso per presentazione anomala (la parte presentata non è più la testa come avviene normalmente, ma saranno le natiche o le spalle, ecc.).

OLIGOAMNIOS

Quantità di liquido **ridotta**. E' una condizione in cui si ha una falda di liquido amniotico massima < 2 cm o AFI < 5 cm.

EZIOLOGIA DELL'OLIGOAMNIOS

- **Rottura delle membrane:** può passare inosservato in alcune donne, poiché in gravidanza si ha una condizione fisiologica definita *idrorrea della gravidanza,* in cui viene prodotto moltissimo secreto vaginale che sembra acqua; in caso di rottura delle membrane, la donna non pensa che il liquido sui propri slip sia liquido amniotico, ma pensa che sia normale secreto vaginale. Un secondo motivo per cui non ci si rende conto della perdita di liquido amniotico è la rottura alta delle membrane.
  In caso di **rottura prematura delle membrane (PROM)** le membrane amniotiche si rompano durante la gravidanza. E' definita prematura perché la rottura fisiologica delle membrane avviene solo a travaglio avanzato. In realtà, la maggior parte delle PROM sono pseudofisiologiche poiché avvengono in prossimità del travaglio o a termine di gravidanza e non determinano complicanze; invece c'è da

preoccuparsi nel caso in cui la PROM avvenga molte precocemente, cioè molto lontani dal termine di gravidanza. Può non essere facile la diagnosi se la rottura avviene nelle primissime settimane quando il liquido è poco.

Una delle cause di PROM è iatrogena: si può avere la rottura delle membrane in seguito all'amniocentesi. Normalmente l'amniocentesi è effettuata durante la 16 e 18 settimana, quando il liquido è poco, pertanto la perdita di liquido può non essere percepita dalla donna ed è difficile da rilevare anche all'ECO. Per capire se c'è una rottura delle membrane si deve guardare il collo dell'utero e chiedere alla donna di tossire, se si vede del liquido che fuoriesce allora vi è una rottura delle membrane.

La PROM può determinare l'inizio di un travaglio pretermine, ma può anche non causarlo, e in questo caso si può temporeggiare per permettere al feto di crescere, ricordando che vi è il possibile rischio che il feto contragga un'infezione (le membrane amniocoriali hanno la funzione di proteggere il feto dall'ambiente esterno).

- **Malfunzionamento della placenta**: se la placenta perfonde il feto in maniera inadeguata, lui tenterà di compensare ridistribuendo il sangue agli organi nobili (cervello, cuore e fegato), perciò il distretto splancnico e i reni risultano ipoperfusi. Ciò comporta una riduzione della filtrazione renale e ridotta produzione di urina.
- **Invecchiamento della placenta nella gravidanza post-termine**: E' una condizione parafisiologica in cui nelle ultimissime settimane di gravidanza si ha una ridotta produzione di liquido amniotico, perché si riduce la funzionalità della placenta per un meccanismo di invecchiamento placentare. Si ritiene fisiologico se si trova una falda di circa 2 cm durante le ultime settimane di gravidanza. Se non si trova nemmeno una falda massima di 2 cm si considera segno di insufficienza placentare e si deve indurre il travaglio.
- **Malformazioni delle vie urinarie**: soprattutto **valvole uretrali** o **agenesia renale bilaterale**. L'agenesia renale bilaterale è una condizione incompatibile con la vita dopo il parto, e per questo si può decidere di interrompere la gravidanza. Questa patologia è diagnosticata solo durante l'ECO del terzo trimestre, perché nell'ECO del secondo trimestre il liquido amniotico non può essere correttamente valutato, in quanto è prodotto anche dalle membrane amniocoriali e non solo dal rene. In più nella 2ª ECO si può fare un errore abbastanza frequente, in cui si pensa di rilevare ecograficamente due strutture renali, ma in realtà si tratta di surreni con dimensioni aumentate, e solo durante il terzo trimestre, quando si rileva oligoamnios, si è in grado di identificare l'errore.

RISCHI DELL'OLIGOAMNIOS

Rischi materni: non dà un rischio diretto. L'unico rischio materno è la necessità di effettuare un taglio cesareo con i rischi annessi alla procedura chirurgica. Si esegue un taglio cesareo perché in caso di ridotto liquido amniotico il parto vaginale può essere difficoltoso, con rischio di compressione del cordone ombelicale per assenza di liquido attorno ad esso.

Rischi fetali: in primis i rischi sono dovuti alla causa del oligoamnios stesso. In caso di insufficienza placentare avremo aumentati rischi di mortalità e morbilità perinatali. In caso di PROM si innesca un parto prematuro con rischi di prematurità fetali, o in caso di mancato travaglio si possono avere rischi infettivi (vedi sopra). Il problema è serio se la rottura delle membrane avviene sotto le 24 settimane con comparsa di oligoamnios severo, perché il parenchima polmonare non può formarsi correttamente, infatti la formazione degli alveoli è condizionata dalla deglutizione del liquido amniotico che raggiunge i bronchioli terminali attraverso la trachea (Invece i bronchi e bronchioli si formano nella prima parte della gravidanza in maniera indipendente dal liquido amniotico). Degli esperimenti eseguiti su delle pecore hanno dimostrato che mettendo un

palloncino endotracheale che impedisca completamente la deglutizione del liquido, si ha **ipoplasia polmonare severa**. In caso di PROM prima della 24 settimane la prognosi è infausta.
Un'altra complicanza dell'oligoamnios può essere il malposizionamento con **difetti di crescita scheletrica** dovuti alla posizione forzata in flessione degli arti.

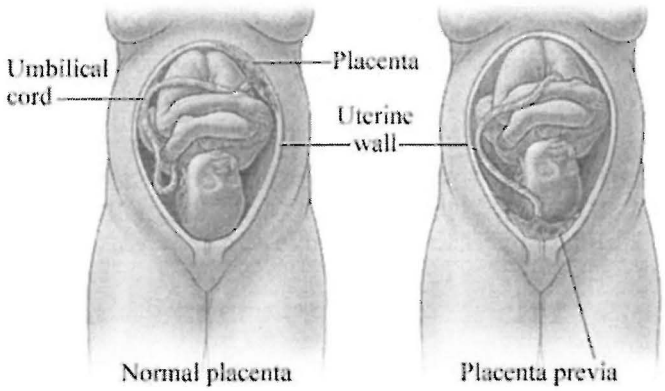
3- VALUTAZIONE MORFOLOGICA FETALE: si controlla che non vi siano malformazioni.

4- VALUTAZIONE DELLA POSIZIONE DEL FETO

Nel terzo trimestre deve essere valutata la **presentazione del feto**, ossia come il feto si presenta con il suo asse longitudinale rispetto all'asse longitudinale dell'utero, e qual è la parte del corpo fetale che è più vicina e si "presenta" al canale del parto, cioè che si trova davanti all'orifizio uterino. Se a 32 settimane troviamo un feto che è già in presentazione cefalica (cioè la testa si trova davanti all'orifizio uterino), è molto raro che cambi posizione, poiché la testa è la parte più pesante del feto ed è difficile che riesca a spostarla di nuovo e a cambiare la presentazione prima del parto. Il feto comunque si muove in maniera estremamente attiva fino alla nascita, ma sono i movimenti attivi che riguardano la flesso-estensione degli arti e il movimento del dorso. Non è vero il contrario, cioè qualora la presentazione non fosse ancora cefalica c'è ancora tempo nelle settimane successive affinché il feto cambi posizione. In questo caso, ci sarà indicazione nelle settimane successive di monitorare il feto per valutare se si metta nella posizione corretta. Palpatoriamente si può capire se il feto sia girato o no, ma in caso di dubbio si può tranquillamente ripetere un controllo ecografico.

5- INSERZIONE PLACENTARE

Ci sono alcune condizioni in cui non è possibile un parto per via vaginale, una di queste è la **placenta previa** (pre-via: prima della via), dove la placenta è posta nella parte più bassa dell'utero, davanti al percorso che il feto deve fare durante il travaglio di parto per portarsi all'interno del canale vaginale. In condizioni normali la placenta si impianta nella parte superiore della cavità uterina, ma 1/200 può inserirsi nella parte inferiore, vicino o in corrispondenza dell'orifizio uterino interno. Ciò porta a una complicanza emorragica durante il travaglio, dovuta al fatto che durante il travaglio si ha la dilatazione del segmento uterino inferiore (dove è impiantata la placenta), e ciò provoca la ridotta adesione e lo slaminamento della placenta con distacco precoce di essa e conseguente sanguinamento. Per questo motivo la placenta previa deve essere diagnosticata tempestivamente con un esame ecografico, in maniera tale da monitorare la donna ed effettuare un parto cesareo elettivo per evitare questa complicanza.



La **placenta previa** (pre-via = davanti alla via) può essere **centrale** (ricopre l'orifizio uterino interno) o **marginale** (cioè il margine inferiore della placenta è a meno di 2 cm dall'orifizio interno). E' una situazione incompatibile con il parto vaginale. Con l'eco sovrapubica è difficile visualizzare la cervice uterina; per rilevare la placenta previa è più accurato eseguire un'ecografia transvaginale.
La valutazione è effettuata durante il terzo trimestre, perché prima della 30°settimana quasi tutte le placente sono vicino al collo dell'utero. Nel terzo trimestre con la crescita dell'utero la placenta tenderà ad allontanarsi dal collo dell'utero e solo quelle previe rimarranno vicine o sopra ad esso.

VASCOLARIZZAZIONE FETALE

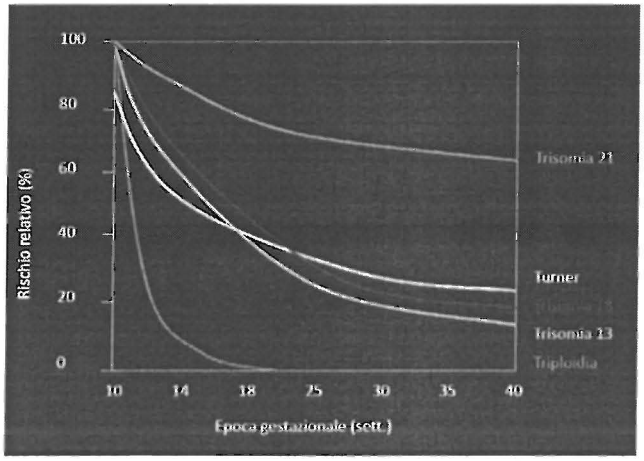
E' un esame di screening utile per andare a valutare alcune condizioni patologiche. Si valuta con eco-colordoppler il flusso sanguigno in alcuni importanti vasi.

È importante soprattutto per la valutazione degli IUGR (ritardo di crescita intrauterino). I vasi che vengono studiati normalmente durante le ecografie sono:

- **Arteria uterina** → è un'arteria materna; informa su quanto sangue arriva all'utero della donna. La sua valutazione è utile in caso di ipertensione gestazionale.
- **Arterie ombelicali** → sono due arterie che portano il sangue povero di O_2 dal feto alla placenta. La loro valutazione permette di capire se vi è un'insufficienza placentare.
- **Arteria cerebrale media** → è la più facile da vedere ecograficamente, e viene usata per valutare la comparsa di anemia nel feto. In caso di anemia fetale si ha una riduzione dell'ematocrito per riduzione dei GR, ciò determina una minor viscosità del sangue con aumento della velocità del flusso del sangue in tutte le strutture arteriose. Tuttavia, si valuta principalmente sull'arteria cerebrale media perché è la più facile da individuare. Questa arteria è importante anche per valutare IUGR secondario ad insufficienza placentare (questo concetto è spiegato in maniera più dettagliata nel capitolo dell'IUGR).
- **Dotto venoso** → vaso fetale che unisce la vena ombelicale con la vena cava inferiore. Permette di bypassare il fegato in maniera tale da portare più sangue ossigenato possibile al cuore.

TEST DI SCREENING PER ANEUPLOIDIE

Il medico ha il dovere di informare correttamente le coppie in merito alle possibilità diagnostiche e di screening relativi alle malattie cromosomiche; tenendo conto anche di aspetti etici e medico-legali.
Per aneuploidie si intende un numero di cromosomi maggiore o minore rispetto al normale.
Le malattie cromosomiche del feto hanno una prevalenza abbastanza elevata, ma molti dei feti, che al momento del concepimento hanno anomalie cromosomiche, sono destinati a non superare le primissime fasi dello sviluppo, andando incontro ad aborto spontaneo.
L'80% degli aborti spontanei del primo trimestre sono dovuti ad anomalie cromosomiche. In alcuni casi i feti riescono a raggiungere il termine di gravidanza, tuttavia nascono morti o vanno incontro a morte perinatale. Infine, chi sopravvive ha spesso patologie invalidanti caratterizzate soprattutto da ritardo mentale.



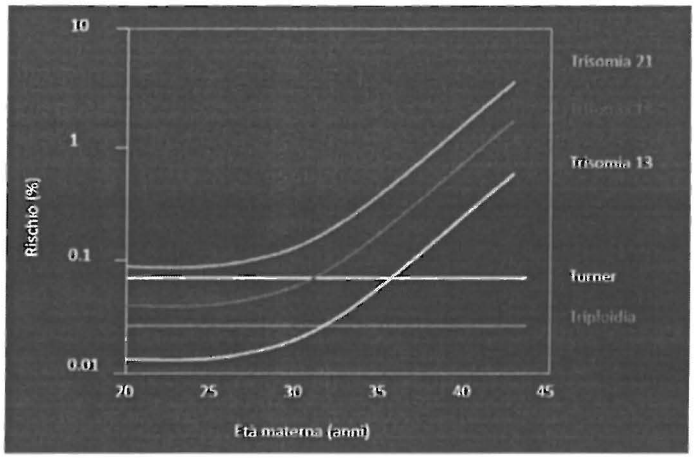
Le metodiche diagnostiche e di screening sono principalmente incentrate sulla **trisomia 21**, perché tale patologia determina una **sopravvivenza maggiore in gravidanza** rispetto alle altre anomalie cromosomiche, ma soprattutto è **compatibile con la vita** extrauterina; invece la maggior parte dei casi di trisomia 13 e 18 esita in aborto, e solo una quota inferiore è in grado di raggiungere il termine della gravidanza.
Inoltre, le trisomie 13 e 18 sono associate a danni strutturali e malformazioni importanti (es. idrocefalo, cardiopatie, onfalocele, ecc.), visibili molto più facilmente tramite ecografia, per cui è difficile che sfuggano alla nostra attenzione. Questo non vale per la trisomia 21 perché, per quanto oggi si siano fatti passi avanti per individuare varianti anatomiche associate ad aumentato rischio di tale patologia, una buona parte dei feti affetti non presenta anomalie strutturali visibili agli ultrasuoni.

TRISOMIA 21

La mancata disgiunzione dei cromosomi 21 determina la comparsa della trisomia. La diagnosi di trisomia 21 viene fatta per permettere alla donna di decidere se interrompere o meno la gravidanza. Non vi è altro scopo della diagnosi, perché non esiste nessun trattamento terapeutico per evitare la comparsa della patologia.
Per effettuare una corretta diagnosi devono essere eseguiti esami invasivi quali **l'amniocentesi** e **villocentesi**. Questi esami vengono fatti solo se la donna vuole interrompere la gravidanza in caso di esito positivo, invece, se la donna ci dice che anche se il feto risultasse affetto da Down per lei non ci sarebbe alcuna differenza, allora questi esami non vengono eseguiti perché non necessari. Ricorda che è la donna che decide se sottoporsi o meno a questi esami, non è obbligata. Alcuni vogliono sottoporsi a questi esami per sentirsi più sicuri, ma ha senso solo se sono consci del rischio di perdere il feto causato dagli esami invasivi stessi. Infatti, l'amniocentesi e la villocentesi hanno 1-2% di probabilità di indurre morte fetale.
Esistono **esami di screening** che non sono pericolosi e che ci danno informazioni di **alto rischio** o **basso rischio**. Non mi forniscono una diagnosi certa, ma ci indicano solo la probabilità di rischio. Se voglio una diagnosi certa devo eseguire esami invasivi (amniocentesi, villocentesi).

ESAMI DI SCREENING

Ha delle problematiche legate alla presenza di un'alta percentuale di falsi positivi (perciò sottopongo a procedure invasive con il rischio di causare un aborto donne che in realtà hanno feti sani) e falsi negativi (può rassicurare la paziente e portare alla scelta di non eseguire esami invasivi, perciò si ha una mancata diagnosi e non si lascia alla donna la possibilità di scegliere di interrompere la gravidanza). Il test di screening è un esame utile che però può portarsi dietro diversi errori che hanno risvolti dannosi per le coppie.



Una volta l'unico modo per fare screening era valutare l'età materna; venivano sottoposte ad esami diagnostici prenatali invasivi solo donne con età >35aa, poiché si era a conoscenza del fatto che all'aumentare dell'età materna aumenta il rischio che il feto sia affetto da una trisomia (21, 13, 18); l'età materna invece non influisce su aneuploidie quali la sdr di Turner o la triploidia.

Il rischio di sdr di Down è mediamente 1/1000 nelle donne con età < 35aa e 1/250 nelle over 35. Tuttavia, utilizzando solo l'età materna come metodo di selezione, vengono tagliate fuori le donne giovani che tendenzialmente fanno più figli e che, da un punto di vista statistico, hanno una maggior probabilità che uno dei loro figli possa avere la sindrome di Down. Vedere solo l'età fa perdere più del 50% delle diagnosi.

A partire dagli anni '90 si sono scoperti nuovi sistemi di screening: **marker ecografici** (translucenza nucale e ipoplasia nasale) e **test biochimici** (β-hCG e PAPP-A).

Marker ecografici→ Se un feto ha la translucenza nucale, avrà un rischio di 1/20 di avere la sindrome di Down. La translucenza nucale mi permette di individuare i 2/3 dei down. In base ai dati rilevati da diversi studi, si è scelto di sottoporre a test invasivi i feti che hanno una translucenza nucale che **supera il 95° percentile (spessore ≥ 2,5 mm)**. Ciò permette di rilevare una buona quota di bambini Down, e ha una sensibilità intorno al 70%. Ricordiamo che la translucenza nucale non è esclusiva della patologia di Down, infatti può essere presente in altre patologie cromosomiche come la sindrome di Turner in cui vi sarà idrope tipica.

La translucenza nucale è un esame di screening che deve essere confermato con test invasivi, attenzione però, se la translucenza nucale è presente ma la villocentesi è negativa, posso escludere la sindrome di Down, ma non bisogna rassicurare troppo la coppia, perché la translucenza nucale è **predittiva per diverse anomalie strutturali**. Infatti, se essa è presente vi è un aumentato rischio di morte del feto e in più vi è un elevato rischio che nelle ecografie successive vengano rilevate altre anomalie in particolare difetti cardiaci.

Oltre agli esami ecografici abbiamo i **test biochimici**: β-hCG e PAPP-A (proteina plasmatica A). Essi sono prodotti in maniera diversa se il feto è aneuploide o euploide (normale). Nella sdr di Down avremo una ridotta concentrazione di **β-hCG** e un'aumentata concentrazione di **PAPP-A** rispetto al feto euploide dove avviene il contrario, quindi vi è alta concentrazione di β-hCG e bassa di PAPP-A.

I due tipi di marcatori sono indipendenti tra loro, ma considerandoli contemporaneamente si ha un aumento di detection rate e guadagno in sensibilità. Esiste anche un altro marcatore biochimico che può essere dosato insieme ai precedenti: estradiolo non coniugato. Tuttavia, il suo utilizzo non è così comune.

Combinando i test biochimici con la translucenza nucale arrivo a una sensibilità dell'82% con rischio di falsi positivi del 5%. Il test combinato dà una risposta su base probabilistica. Usa un software che mi dà una percentuale di **rischio di partenza** (legato ai fattori di rischio della coppia) e una percentuale di **rischio misurato dopo il test** (in base alla concentrazione dei marcatori e alle rilevazioni ecografiche). Se il rischio

legato al test combinato è peggiorativo rispetto a quello di partenza, allora farò test più invasivi per avere una diagnosi certa.

ESAMI INVASIVI

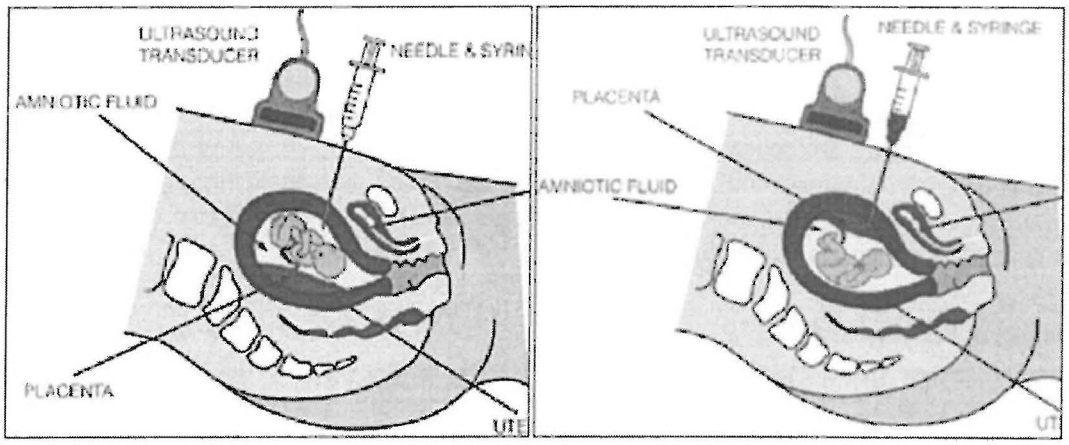
Le coppie possono scegliere di non fare lo screening e fare direttamente i test invasivi, però, il SSN paga solo laddove c'è un rischio elevato di fare diagnosi positiva.

I fattori di rischio sono:

- anomalie ecografiche
- età superiore ai 35 anni
- screening ad alto rischio
- genitore con una patologia importante

Gli esami principali sono: villocentesi e amniocentesi

AMNIOCENTESI **VILLOCENTESI**



14-16 settimane
Quantità: circa 20 ML
Risultato: 2-3 settimane

10-12 settimane
Quantità: ideale 20 mg
Risultato:

- **Esame diretto: pochi giorni**
- **Esame colturale: 2-3 settimane**

Villocentesi: Consiste nel prelevare cellule appartenenti alla placenta con un ago sotto guida ecografica. Si può fare solo dopo l'11esima settimana perché prima si possono provocare lesioni ischemiche a livello placentare. Nelle settimane precedenti all'11esima si ha la formazione degli arti, e lesioni ischemiche in questo periodo possono causare un loro mancato sviluppo determinando ipoplasia degli arti.

La villocentesi ha un vantaggio rispetto all'amniocentesi, poiché quest'ultima necessita di terreni di coltura per far crescere le cellule, e devono trascorrere settimane prima di avere una risposta; invece con la villocentesi si può eseguire sia un **test diretto** che ci fornisce una risposta in pochi giorni sia un **esame indiretto** (colturale) che ci dà una risposta in 2-3 settimane.

Le cellule prelevate dai villi coriali sono di due tipi, infatti, possiamo avere cellule dell'asse connettivale del villo e le cellule del trofoblasto. Le **cellule dell'asse connettivale del villo** hanno un alto indice mitotico e crescono in fretta. Questo ci permette di eseguire l'esame diretto e avere una risposta in pochi giorni. L'esame indiretto colturale, invece, viene effettuato ponendo su terreni di coltura le **cellule del trofoblasto**, che proliferano più lentamente e ci danno una risposta indicativa entro due settimane.

L'esame diretto viene fatto quando necessito di una risposta veloce, ad esempio esso viene eseguito quando ci troviamo alla 12 settimana, dove necessito una risposta veloce per permettere alla donna, in caso di esito positivo, di interrompere la gravidanza con una semplice isterosuzione ed evitare di abortire inducendo il travaglio, che causa un vissuto più complicato e traumatico nella donna. L'isterosuzione può essere fatta massimo entro la 15esima settimana.
La villocentesi può dare falsi positivi per la presenza di mosaicismi, perché con la villocentesi prelevo cellule dalla placenta, che in caso di mosaicismi essa può avere un cariotipo diverso da quello fetale. In caso di sospetto di mosaicismo devo escludere questa possibilità con l'amniocentesi, che mi permette di raccogliere cellule fetali e porle in terreni di coltura e valutare il cariotipo fetale. Ricordiamo però che la presenza di mosaicismi è un'evenienza molto rara, ed eseguo l'amniocentesi SOLO in caso di sospetto di mosaicismo.
Il cariotipo fetale è nella maggior parte dei casi uguale a quello placentare, perché tutto deriva da un'unica cellula (zigote) che si divide in morula, poi blastocisti e successivamente si differenza in placenta e feto.

Amniocentesi: prelievo di liquido amniotico per via transaddominale sotto guida ecografica, al fine di recuperare le cellule di sfaldamento sospese in esso (cellule di mucose, cute e membrane amniocoriali. Le cellule epiteliali non sono cheratinizzate, bensì sono nucleate). L'esame viene effettuato tra la 14 e 16 settimana. Dopo il prelievo queste cellule vengono messe in coltura per poterne determinare il cariotipo. L'amniocentesi ha un'alta sensibilità e specificità, è l'esame più accurato ma ha come difetto il fatto che ha tempi di attesa diagnostici di circa 2 settimane.

Esiste anche l'esame invasivo denominato **cordocentesi**, che consiste nel prelevare sangue fetale direttamente dal cordone ombelicale, quindi dalla vena ombelicale. E' un esame con elevato rischio di complicanze, una delle più importanti è la comparsa di ematomi che bloccano il flusso sanguigno e causano morte endouterina del feto. Essendo un esame molto pericoloso e non avendo una sensibilità maggiore rispetto agli altri, la cordocentesi è caduta in disuso.

Rischi legati ai test invasivi

Entrambe le manovre invasive presentano il rischio di provocare **aborto**. Tale rischio è legato al fatto che si entra in una cavità che dovrebbe essere chiusa e sterile. La manovra può provocare l'ingresso di batteri (**infezione**), oppure può portare all'**attivazione della cascata infiammatoria** in seguito all'introduzione di un corpo estraneo (ago). Si può quindi verificare una rottura delle membrane e l'attivazione delle contrazioni uterine con successiva espulsione dell'embrione o del feto. Tali procedure oltre a poter causare la perdita del feto possono causare **infezioni uterine gravi** che possono richiedere un'isterectomia.
Il rischio di perdita del feto con l'amniocentesi è di 1:100, mentre con la villocentesi è di 2:100. Questi valori sono molto controversi perché questi dati di discrepanza si basano su studi osservazionali. È più facile che in caso di sospetto di anomalie cromosomiche venga fatta una villocentesi rispetto all'amniocentesi. Se facessi una villocentesi a tutte le donne >45 anni e calcolassi gli aborti nelle due settimane successive, troverei un dato sovrastimato, poiché molti aborti sarebbero probabilmente avvenuti indipendentemente dall'esame. Ho quindi selezionato una popolazione più a rischio che non può essere confrontata con una popolazione generale. La villocentesi essendo fatta su una popolazione più a rischio, ha una probabilità di aborto falsamente superiore rispetto all'amniocentesi. Quindi i valori sopra riportati non sono condivisi da tutti i ginecologi.

DNA FETALE LIBERO - CFFDNA

I medici da anni sono alla ricerca di un metodo più funzionale per effettuare un test di screening con una sensibilità più elevata rispetto ai marker ecografici e biochimici.
Alcuni medici scoprirono che una piccola quota di GR fetali (che sono nucleati) finisce nel torrente circolatorio materno, e cercarono di studiare questi GR per conoscere il cariotipo fetale. Sfortunatamente la quantità di GR fetali circolanti è troppo bassa per permettere di fare un esame genetico funzionale. I genetisti abbandonarono questi studi e si focalizzarono invece sui **frammenti di DNA liberi circolanti (cffDNA)** presenti nel circolo materno derivati dall'apoptosi delle cellule placentari.
Questi frammenti liberi ci permettono di rilevare cromosomopatie legate a difetti dei cromosomi 21, 13, 18 o dei cromosomi sessuali. Il test del cffDNA o chiamato anche NIPT (test prenatale non invasivo) si effettua misurando inizialmente la quota dei frammenti liberi del cromosoma 17, la quale quota deriva sempre e solo da due cromosomi, perché alterazioni cromosomiche a livello del cromosoma 17 portano sicuramente a morte del feto in poco tempo. Infatti, la trisomia del cromosoma 17 non è compatibile con la vita. Una volta conosciuta la quota di DNA di frammenti liberi del cromosoma 17, si usa questo valore come valore di riferimento. Se la quota misurata di cffDNA 21 è uguale alla quota misurata di cffDNA 17, allora i cromosomi 21 sono due, e perciò si ha un feto euploide; invece se quantitativamente i valori di cffDNA 21 sono molto più elevati allora si ha una trisomia e si fa diagnosi di sindrome di Down. La sensibilità è superiore agli altri esami di screening esistenti.
Oltre alla trisomia 21 ci permette di valutare la presenza di anomalie a livello dei cromosomi 13, 18 o a livello dei cromosomi sessuali.
Per essere attendibile la quota di frammenti di DNA liberi deve essere **superiore al 4%,** per fortuna, normalmente nel sangue materno il valore dei frammenti di DNA liberi è superiore al 10%. La sensibilità di questo esame è del 99% per la trisomia 21.
Il limite del test è che viene effettuato su cellule placentari, perciò in caso di mosaicismi placentari si avrà un falso positivo. Un'altra problematica di questo esame è legata al suo costo eccessivo (circa 500 €).
CffDNA (NIPT) può determinare dei falsi negativi e positivi. Infatti, l'esame può essere falsato da queste condizioni:

- mosaicismi placentari
- neoplasie materne
- mosaicismi della donna confinati in alcuni organi
- gravidanza iniziata come gemellare seguita da Vanishing Twin del feto anormale (cioè il feto anormale viene riassorbito e non procede nella sua crescita, ma si possono comunque riscontrare suoi frammenti liberi di DNA circolante).

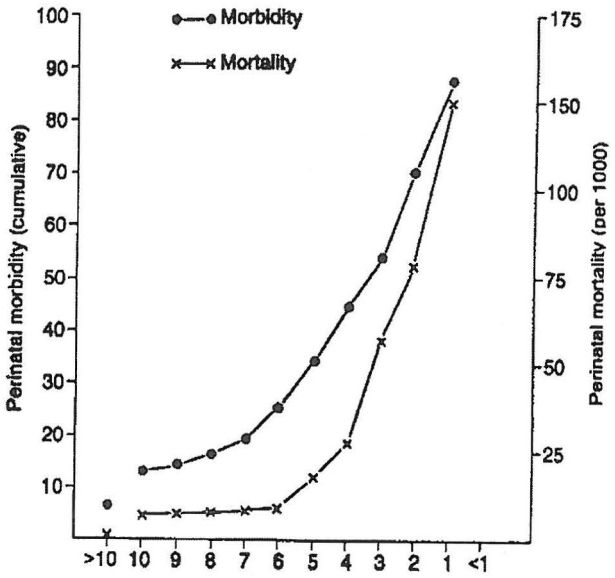
NIPT è uno screening perciò deve essere confermato con una tecnica diagnostica invasiva. Prima di effettuare il NIPT si deve sempre eseguire l'ecografia di controllo e solo successivamente eseguire il NIPT, perché alcune donne che si sottopongono al NIPT con esito negativo, pensano che l'ecografia di controllo non sia più necessaria e non si sottopongono agli esami ecografici di routine; ciò determina dei ritardi di diagnosi importanti, infatti, il NIPT ci permette di rilevare solo alcune cromosomopatie e non tutte quelle possibili. Perciò, un esito negativo di questo esame non è sufficiente per escludere tutti i restanti rischi fetali soprattutto i rischi malformativi causati da alterazioni di singoli geni e non di cromosomi. L'ecografia è un must che non può essere sostituito da questo esame di screening.

IUGR: INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

Definizione: Feto il cui peso è inferiore ad un limite arbitrariamente definito.

IUGR indica i feti con un ritardo di crescita. Per capire se un feto cresce normalmente o meno, bisogna analizzare i dati misurati ecograficamente con le curve di distribuzione costruite su dati epidemiologici. Le curve sono diverse in base al sesso, all'epoca gestazionale e alla popolazione che vado ad analizzare (ad es. i feti in Cina sono normalmente più piccoli rispetto ai feti in USA).

I limiti arbitrariamente definiti che possono essere presi in considerazione sono:

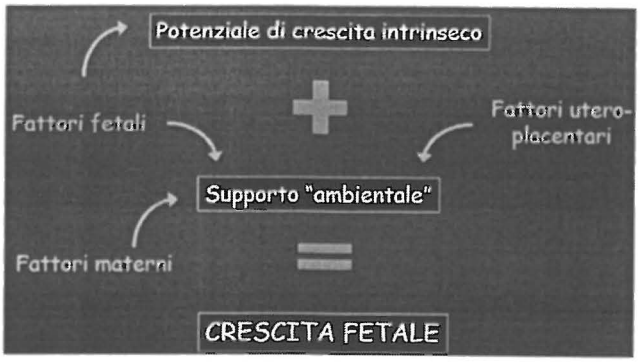


- **Peso stimato ecograficamente < 10° percentile** (oppure 5° o 3°). Per molto tempo si è utilizzato il 10° percentile, tuttavia questa definizione porta ad etichettare come IUGR una gran parte di feti sani ma piccoli per la loro età gestazionale. Si è dunque passati al <5° percentile (oggi si pensa di cambiare il cut-off fino al <3° percentile).
  In realtà dipende da cosa ci interessa vedere. Infatti, al di sotto del 10° percentile aumenta la morbilità, invece al di sotto del 5° percentile aumenta la mortalità.
  Il più usato oggi è il 5° percentile.
- **Peso stimato ecograficamente < 2 DS dalla media**: la derivazione standard può essere preferita al percentile, perché le curve di distribuzione derivano da una raccolta statistica di dati, e la derivazione standard per definizione esprime la dispersione dei dati intorno ad il valore maggiormente rappresentato (media).
- **Circonferenza addominale < 10° percentile** utile per valutare IUGR asimmetrici (vedi oltre)

Il criterio diagnostico più utilizzato è il cut-off del peso stimato < 5° percentile

EZIOLOGIA

La crescita del feto deriva dal potenziale di crescita del feto e dal supporto ambientale.
Potenziale di crescita + supporto ambientale = crescita fetale
Il **supporto ambientale** dipende dai fattori materni, dai fattori fetali e dai fattori utero-placentari.
Il **potenziale di crescita intrinseco** dipende dai fattori fetali.



FATTORI MATERNI:

- **Ipertensione arteriosa**
- **Patologie cardiache cianogene**
- **Patologie polmonari croniche**
- **Patologie del connettivo e malattie autoimmuni**
- **Malnutrizione**

- **Fumo**
- **Stupefacenti e altre droghe**
- **Alcool**

Il supporto ambientale dipende dai fattori materni. Quest'ultimi possono essere fattori che interferiscono con l'irrorazione materna come **ipertensione arteriosa** (fattore importante che è facilmente diagnosticabile misurando la pressione all'inizio della gravidanza e nella seconda metà di gravidanza), o fattori che influiscono con l'ossigenazione materna come le **patologie cardiache cianogene** e **patologie polmonari croniche** (entrambe le patologie sono comuni nelle donne con un età >40aa, le quali oggi possono intraprendere una gravidanza grazie alla fecondazione assistita), **connettivopatie e malattia autoimmuni, malnutrizione, fumo, stupefacenti, alcool** (non deve essere assolutamente assunto durante la gravidanza perché può attraversare la barriera feto-placentare e può causare danni irreversibili al feto. Una complicanza temibile dell'assunzione cronica è la sindrome feto alcolica).

FATTORI FETALI:

- **Anomalie cromosomiche** (trisomie 13, 18, 21 e sdr di Turner)
- **Fattori genetici** (anomalie dei singoli geni)
- **Infezioni congenite** (rosolia, CMV, toxoplasmosi)
- **Malformazioni congenite**

I fattori fetali entrano in gioco sia per il potenziale di crescita fetale sia per il supporto ambientale.

FATTORI UTERO-PLACENTARI

Situazioni in cui si ha un alterato scambio di O_2 e nutrienti a livello dell'interfaccia feto placentare. Il fattori utero placentari sono:

- **Anomalie dell'utero**: utero bicorne, didelfo, ecc.
- **Alterazioni della placenta**: mosaicismi confinati alla placenta
- **Anomalie del cordone ombelicale**: cisti a livello ombelicale, o arteria ombelicale singola o discordanza di dimensioni dell'arterie ombelicali
- **Insufficienza placentare**: può essere dovuta alla presenza di tumori, ematomi, infarti placentari, gravidanze multiple (se una placenta perfonde due feti ci può essere insufficiente scambio gassoso utero placentare).

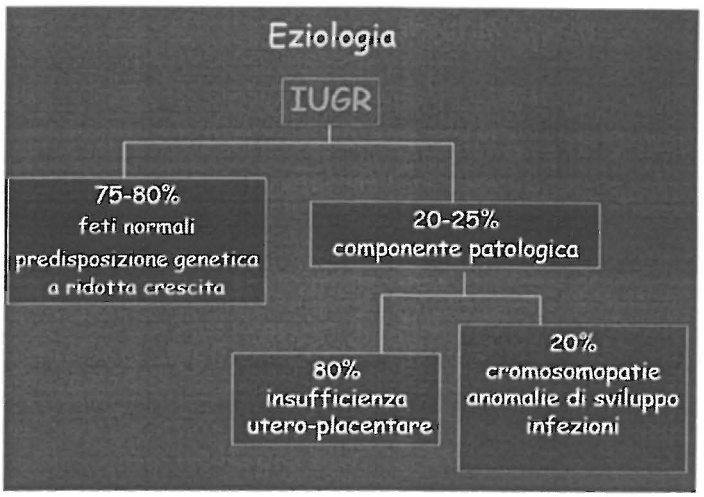
Il compartimento placenta e cordone ombelicale è molto importante, di fronte a qualsiasi complicanza durante la gravidanza o il parto, bisogna sempre chiedere l'esame istologico della placenta e del cordone ombelicale.

CAUSE DI IUGR:

Quando troviamo un feto con un peso < 5° percentile, nella stragrande maggioranza dei casi (75-80%) si tratta di un feto sano che ha una predisposizione genetica a crescere meno.

Nel 20-25% dei casi è patologico, e l'80% di questi casi dipende da un'insufficienza utero-placentare, mentre nel 20% dei casi è correlato ad anomalie dei cromosomi, o ad infezioni o a fattori materni.

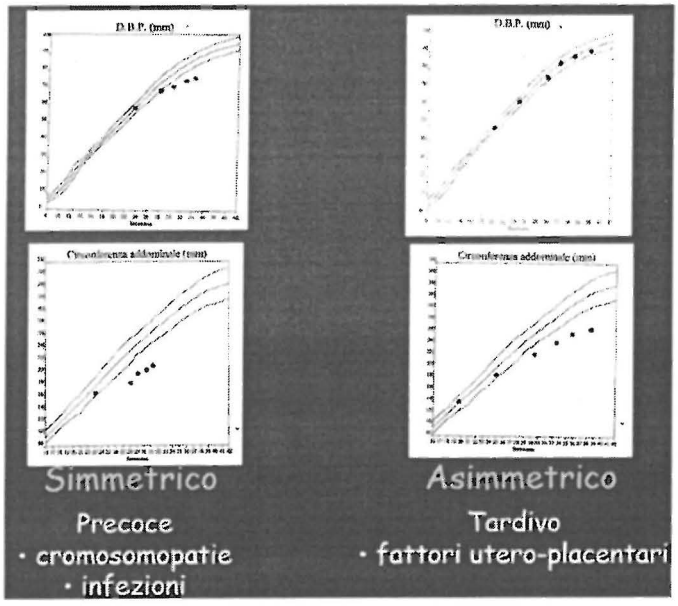
E' importante capire l'eziologia dell'IUGR, poiché possiamo intervenire nel caso in cui il problema sia dovuto ad un'insufficienza



utero-placentare, mentre non possiamo fare nulla nel caso sia dovuto a fattori materni non modificabili, cromosomopatie, malformazioni o infezioni.
Siccome posso intervenire sono in caso di insufficienza utero-placentare, focalizzeremo la nostra attenzione su di essa.

FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA UTERO-PLACENTARE

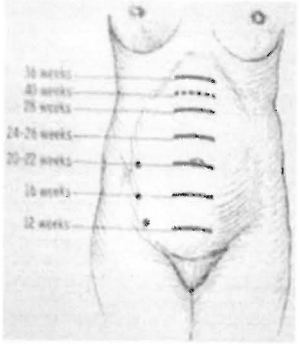
In caso di insufficienza utero-placentare non avvengono correttamente gli scambi di nutrienti e di O_2 tra utero e placenta, e si può avere come conseguenza **ipossia** e successivamente **acidosi**.
Nell'insufficienza utero-placentare abbiamo due fasi: la fase adattativa e la fase di scompenso.
In caso di insufficienza utero-placentare inizialmente avremo una fase di compenso definita **fase adattativa,** in cui il feto mette in atto meccanismi di difesa per preservare gli organi più nobili. Quando l'ossigenazione del sangue diminuisce (ipossiemia), il feto mette in atto il **Brain Sparing Effect** in cui aumenta la gittata cardiaca e ridistribuisce il sangue agli organi più nobili. Manda più sangue al cervello e al cuore, e riduce il sangue all'intestino, ai reni e ai muscoli. Non irrorando il rene si avrà riduzione della produzione dell'urina, e avremo **oligoamnios**. Ciò determinerà anche una crescita asimmetrica, in cui gli organi nobili cresceranno poiché hanno una GC elevata, mentre gli organi splancnici non cresceranno correttamente e si avrà una circonferenza addominale inferiore rispetto all'epoca gestazionale del feto.
Successivamente avremo la **fase di scompenso**, in cui il feto non sarà in grado di mantenere i meccanismi di compenso e si avrà una riduzione della GC con scompenso cardiaco e successiva morte endouterina fetale.



Per diagnosticare IUGR è importante valutare i parametri biofisici fetali e compararli con le curve di distribuzione. Esistono due quadri ecografici di IUGR che dipendono dalla causa eziologica del ritardo di crescita:
- **Ritardo simmetrico**: tutti i parametri biometrici sono diminuiti in maniera omogenea. In particolare, ci si focalizza su DBP (diametro biparietale) e CA (circonferenza addominale). Questo tipo di IUGR è dovuto a cromosomopatie o ad infezioni congenite. Il feto cresce poco in ogni distretto, tutti i parametri sono inferiori alla norma. Questo tipo di IUGR ha un esordio precoce.
- **Ritardo asimmetrico**: È espressione tipica della risposta adattativa; il DBP risulta nella norma (grazie al *brain sparing effect* la testa cresce), mentre la CA è diminuita. La causa più probabile è l'insufficienza utero-placentare. Questa forma ha insorgenza tardiva perché i problemi di ossigenazione si rendono manifesti in ritardo, ossia quando le richieste metaboliche del feto aumentano (terzo trimestre).

DIAGNOSI

Per fare diagnosi di IUGR devo valutare la crescita fetale. Si può capire se il feto sta crescendo o meno grazie alle **manovre di Leopold**, che sono quattro manovre che ci permettono di capire dove è posizionato il feto e le sue dimensioni. Con queste manovre misuro anche la **distanza sinfisi-fondo**. Se il feto cresce normalmente a 10 settimane il fondo uterino si trova tra sinfisi pubica e ombelico; a 20 settimane il fondo sarà a livello dell'ombelico; a 30 settimana è



tra l'ombelico e lo xifoide, invece a 40 settimane il fondo si trova a livello dello xifoide.
La distanza sinfisi-fondo però non è molto accurata ed è poco sensibile. L'esame fondamentale per valutare IUGR è l'**ecografia**, che ci consente di:

- Confermare la diagnosi di IUGR valutando la discrepanza tra l'accrescimento osservato e quello atteso in base all'epoca gestazionale
- Capire l'eziologia a seconda che il ritardo sia simmetrico o asimmetrico
- Conoscere la prognosi e la gestione clinica: è uno strumento fondamentale per valutare la situazione di compenso del feto, e ci permette di capire se siamo in fase di adattamento o di SCC.
- Valutazione del benessere fetale

Con l'ecografia posso **stimare il peso fetale** considerando quattro parametri: diametro biparietale, circonferenza cefalica, circonferenza addominale e lunghezza del femore.
L'errore del peso fetale stimato è di +/- 10%; ciò è dovuto al fatto che l'addome e la testa sono strutture molli e la loro misurazione è soggetta ad errori legati all'ecografia in sé. Ricordiamo che la stima del peso è fondamentale per la diagnosi di IUGR, poiché ci permette di capire se siamo al di sotto del 5° percentile.
L'obiettivo dell'ecografia è anche quello di capire quando è giusto indurre il parto. Capire se è meglio far nascere il feto o aspettare ancora per favorirne la crescita. La scelta dipende dalle condizioni di benessere fetale. Per valutare il **benessere fetale** devo fare ecografie seriate a distanza di almeno di 2 settimane.
Con le ecografie devo misurare:

1) la quantità di liquido amniotico
2) il profilo biofisico fetale
3) la flussimetria doppler

1) **Il liquido amniotico** può essere misurato in due modi: con la falda massima o attraverso Amniotic Fluid Index (AFI). Avremo oligoamnios nella misurazione AFI se la somma è inferiore a 8 cm, invece polidramnios quando la somma è superiore a 25 cm. Se uso la falda unica si definisce oligoamnios se è inferiore a 2 cm, e polidramnios se è superiore a 8 cm.
Se non vedo liquido amniotico sono in condizione di anidramnios che può essere dovuta all''ipoperfusione renale.

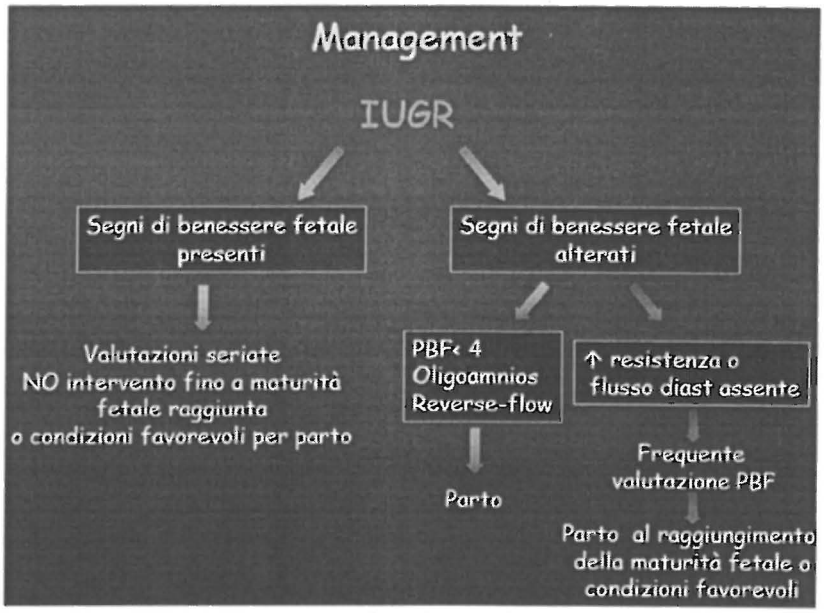
2) **Il profilo biofisico fetale** o **test di Manning** è uno score che somma 5 parametri, ognuno dei quali può avere un punteggio tra 0 e 2. La somma mi dà un valore prognostico sul rischio di asfissia e morte del feto. La valutazione dura per 30 minuti in cui registro i seguenti parametri:

- **Movimenti respiratori fetali**: non sono veri movimenti respiratori, ma sono movimenti del diaframma a glottide chiusa. Questo è un buon indicatore sia della funzionalità neurologica dei nervi periferici che innervano il diaframma, sia della funzionalità del SNC del tronco encefalico (centri respiratori bulbari).
- **Movimenti attivi fetali**: presenti se il feto muove il corpo o un arto. Normalmente ci devono essere almeno 2 movimenti attivi.
- **Non stress test**: valuto con il cardiotocografo la frequenza cardiaca fetale nel tempo, in assenza di stimoli esterni (FC del feto è tra 110-150 bpm). Ci permette di valutare il cuore fetale e capire se risponde agli stimoli neurologici del feto.
- **Tono fetale:** se flette o estende un arto o il corpo.
- **Liquido amniotico**

In base al punteggio valuto il rischio fetale di asfissia, che può essere raro se tutto i parametri sono presenti 10/10 o certo se sono assenti 0/10. In base al punteggio posso valutare il rischio e capire il trattamento da impostare, ossia se continuare a monitorare il feto o eseguire il taglio cesareo. Questi parametri sono utili per valutare se il feto è in condizione di ipossia o meno. Il feto ipossico non spende energia per i movimenti fetali, sia attivi che riflessi, riducendo al minimo il consumo di ossigeno. Tende a stare molto fermo o addirittura immobile per finalità di sopravvivenza.

3) **Flussimetria doppler:** mi permette di vedere come scorre il sangue all'interno dei vasi, e posso capire indirettamente la resistenza vasale. Vengono valutate in particolar modo le **due arterie ombelicali** che portano il sangue dal feto alla placenta. Se ho insufficienza placentare il sangue dall'arteria ombelicale farà fatica a raggiungere la placenta e avrò la riduzione della velocità del sangue all'interno delle arterie. Durante il ciclo cardiaco, nel feto sano, il sangue scorre sempre nella placenta, e scorre più velocemente durante la sistole cardiaca, mentre si riduce la velocità del sangue in diastole. In condizioni patologiche di insufficienza utero-placentare, avrò una resistenza che impedisce al sangue di scorrere, e avrò una riduzione della velocità del sangue durante la diastole e anche durante la sistole. Si può anche avere la condizione definita **reverse-flow**, in cui il sangue torna addirittura indietro perché ho una resistenza molto elevata che impedisce al sangue di progredire, ciò indica un'insufficienza utero-placentare molto grave.
L'insufficienza placentare durante la **fase adattativa** determina alterazioni rilevabili a livello dell'**arteria cerebrale media**. Infatti, a causa della vasodilatazione compensatoria nel distretto cefalico per l'effetto del Brain Sparing Effect, vi sarà un'aumentata velocità del sangue a livello dell'arteria cerebrale media. Quando invece sono in **fase di scompenso**, andremo a valutare il **dotto venoso**; infatti in fase di scompenso il sangue non sarà in grado di arrivare al cuore per l'aumentata pressione venosa centrale, e si avrà un aumento delle resistenze a livello della vena cava inferiore e a livello del dotto venoso. Perciò nella fase finale di scompenso vedrò con l'ecocolordoppler che il sangue non raggiungerà il cuore e valuteremo una stasi di sangue a livello del dotto venoso.
Studiando questi distretti (a. ombelicale, a. cerebrale media, dotto venoso) posso capire le possibilità di sopravvivenza del feto. Se sono in fase adattativa di compenso significa che il feto può sopravvivere ancora **alcune settimane**, invece, se sono in una fase di scompenso **la sopravvivenza stimata è di 24-48 ore**, e dovrò intervenire velocemente inducendo il parto. La fase di scompenso viene rilevata anche attraverso il profilo biofisico fetale (test di Manning).

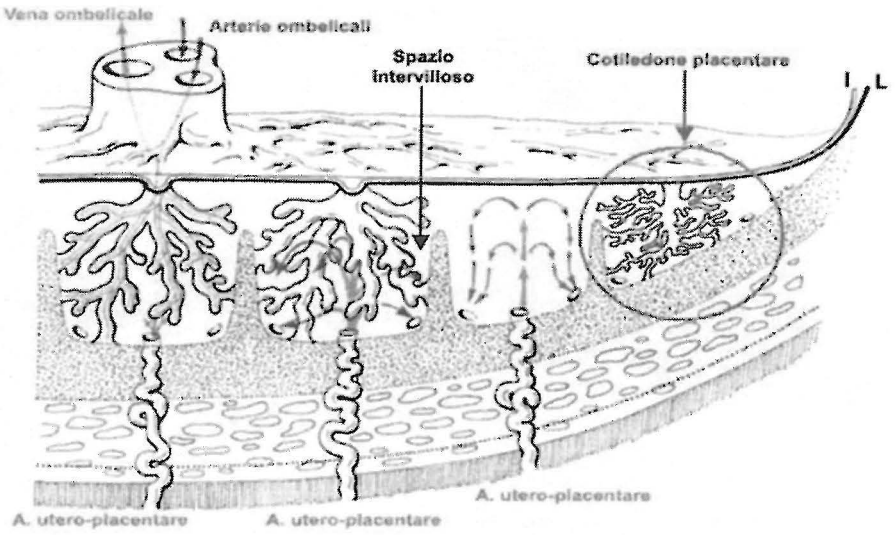
Se ho segni di benessere fetale, il feto verrà monitorato nel tempo con valutazioni seriate. Se invece i segni sono alterati, a seconda di quanto sia compromesso il benessere fetale, decido se far partorire la donna o meno. Se il feto è molto compromesso, quindi si rileva un punteggio del profilo biofisico fetale <4 o si rileva una stasi del sangue a livello del dotto venoso, sono obbligato a indurre il parto indipendentemente dall'epoca gestazionale, perché il feto è a rischio di asfissia.



Se invece i segni sono alterati ma non allarmanti, si può preferire l'attesa, per permettere la maturazione del feto. In più posso somministrare 12mg/die di betametasone x 2gg per aiutare lo sviluppo dei polmoni, e dare maggiori probabilità di sopravvivenza al feto.

RIPASSO DI EMBRIOLOGIA

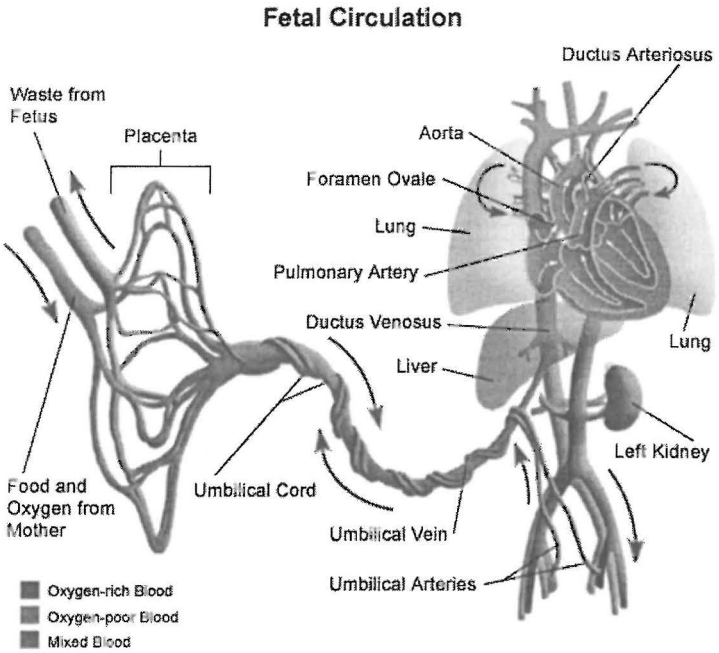
LA CIRCOLAZIONE PLACENTARE



Le **a. ombelicali** fetali, povere di ossigeno, e la **vena ombelicale** raggiungono la placenta e danno origine a numerose ramificazioni capillari artero-venose nel contesto dei **villi coriali**. Ciò determina la formazione di una elevata superficie capillare di scambio.
I villi sono ospitati nello **spazio intervilloso**, il quale è ricco di sangue proveniente dalle **arterie spirali endometriali**. Il sangue fetale e quello materno non giungono mai direttamente a contatto.
Il flusso di sangue nelle arterie spirali è pulsatile e segue la PA materna.
Il benessere del feto dipende strettamente da un'adeguata irrorazione dei villi placentari da parte del sangue materno. Se si verifica una alterazione della circolazione utero-placentare, il feto rischia l'ipossia e la morte.
Le contrazioni uterine durante il parto rallentano il flusso ematico utero-placentare, tuttavia il quantitativo di sangue rimane sufficiente a garantire una corretta ossigenazione fetale.

CIRCOLAZIONE FETALE

Il circolo polmonare fetale ha elevate resistenze (vasi ristretti) ed i polmoni non possono effettuare scambi respiratori. La circolazione fetale presenta tre punti di shunt: *dotto venoso*, *forame ovale* e *dotto arterioso*.
Dalla placenta arriva la **v. ombelicale**, che porta sangue ricco di ossigeno. Circa il 50% del sangue trasportato impegna il **dotto venoso** (vaso fetale che congiunge la v. ombelicale con la VCI) bypassando così il fegato, e immettendosi direttamente nella VCI. Dalla VCI, il sangue raggiunge l'atrio dx del cuore. La maggior parte di questo sfrutta il **forame ovale** per raggiungere l'atrio sx, dove si mischia con un ridotto quantitativo di sangue poco ossigenato, proveniente dal circolo polmonare attraverso le vene polmonari. Dall'atrio sx prosegue in ventricolo sx e viene eiettato in aorta ascendente, passando poi per il 90% nei tronchi sovraortici, e solo il 10% del sangue va a livello dell'aorta discendente.
Il poco sangue ricco di ossigeno rimasto in atrio dx si mescolerà con il sangue poco ossigenato proveniente dalla VCS e dal seno coronarico, proseguirà in ventricolo dx e impegnerà il tronco polmonare; solo il 10% raggiungerà i polmoni, il restante 90% sfrutterà il **dotto arterioso** (di Botallo) immettendosi in aorta discendente. Il 65% del sangue dell'aorta discendente passa nelle arterie ombelicali e il restante 35% irrora i visceri e la metà inferiore del corpo.



Alla nascita gli shunt si chiudono. Al primo atto respiratorio avremo l'apertura degli alveoli, con una riduzione della pressione a livello del circolo polmonare e ciò porta a un crollo pressorio in VCI e atrio dx. La pressione in atrio sx diventa più alta rispetto all'atrio dx e ciò determina la chiusura del forame ovale.
Il dotto arterioso si chiude alla nascita grazie alla bradichinina, prodotta dai polmoni ai primi atti respiratori, che ha un potente effetto contrattile sulla muscolatura liscia.
Le arterie ombelicali si vasocostringono a causa del globo di sicurezza e così si evitano perdite ematiche ingenti.
Nell'adulto rimangono abbozzi delle strutture fetali:

- vena ombelicale → legamento rotondo del fegato
- dotto venoso → legamento venoso del fegato
- arterie ombelicali → legamenti ombelicali medi e in parte formano le arterie vescicali superiori
- foro ovale → fossa ovale
- dotto arterioso → legamento arterioso

MECCANICA OSTETRICA

In passato le donne partorivano in piedi o semisedute, assistite dalla figura dell'ostetrica.
La posizione semiseduta su uno sgabello o in piedi è ancora oggi la posizione fisiologicamente migliore per il parto perché:

1. La forza di gravità facilita la discesa del feto;
2. Non si ha il grosso svantaggio della posizione litotomica, dove l'utero comprime i grossi vasi dell'addome (soprattutto la cava inferiore) attivando un riflesso vagale che fa perdere conoscenza alla gravida e impedisce l'ossigenazione ottimale del feto.
3. Il parto con lo sgabello riduce drasticamente l'utilizzo di strumenti per l'estrazione del feto (ad esempio in passato veniva usato il forcipe, che veniva inserito tra le pareti vaginali e il cranio fetale causando gravi danni neurologici irreversibili).

Ad oggi, nonostante le evidenze, le donne partoriscono in posizione litotomica; ciò dipende da una tradizione che arriva dal Medioevo (le donne borghesi erano solite indossare molti strati di gonne che impedivano alla donna di partorire in piedi) e da una questione di comodità nell'assistenza.

STADI EVOLUTIVI
L'essere umano è l'essere vivente che ha maggiori difficoltà ad espletare il parto, ciò deriva dall'evoluzione, che ha portato l'uomo alla stazione eretta e ad avere dimensioni del cranio maggiori.
La stazione eretta ha determinato nella donna cambiamenti come la **riduzione dei diametri del bacino,** la **riduzione della muscolatura endopelvica** e l'**allungamento della cervice uterina**. Questi cambiamenti hanno sfavorito il parto, poiché il feto deve passare in un canale del parto con dimensioni ridotte, in più la muscolatura della donna non è in grado di generare una forza elevata.
Altre modificazioni rilevanti sono l'aumento del neurocranio nell'adulto, determinando anche un **aumento delle dimensioni craniche fetali**. Per ovviare a queste problematiche, la natura ha fatto sì che il cervello umano si sviluppi molto nei 18 mesi successivi al parto, e che il feto abbia una teca cranica flessibile grazie alla presenza delle suture craniche (fontanelle).

PARTO

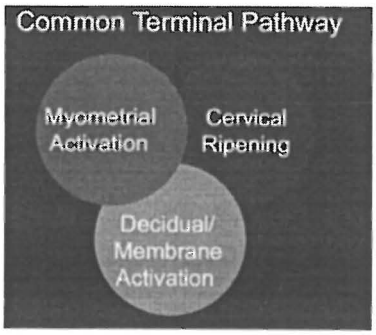
Definizione: Il parto è l'espulsione spontanea o l'estrazione strumentale del feto e degli annessi fetali dall'utero materno.
Per annessi fetali si intendono la placenta e le membrane che avvolgono il feto.
Attenzione, Ghezzi non accetta come definizione solo l'espulsione fetale, ricorda che quando parliamo di parto si intende anche l'espulsione degli annessi fetali.

La gravidanza si può dividere in tre fasi:

1. **FASE DI QUIESCENZA**: fase che si estende dalla 0 alla 36 settimana.
2. **FASE PREPARATORIA:** fase che si estende dalla 36 settimana fino alla settimana in cui vi sarà la diagnosi di travaglio (normalmente nella 40 settimana, ma può avvenire anche prima o dopo). In questa fase si mettono in atto una serie di meccanismi preparatori al parto; si ha l'aumento della produzione di corticotropina placentare (CRH), che raggiunge il picco durante il parto.
3. **FASE DI TRAVAGLIO DI PARTO:** dalla diagnosi di travaglio fino al parto. Il suo inizio dipende dal feto, poiché è lui che decide quando nascere. È quindi il nascituro, più nello specifico lo sviluppo del suo ipotalamo, a dettare l'aumento della corticotropina e a indurre il travaglio. Ciò è confermato dal fatto che i feti anencefalici non inducono il parto e vi è necessità di indurre farmacologicamente il travaglio affinché essi possano essere espulsi.

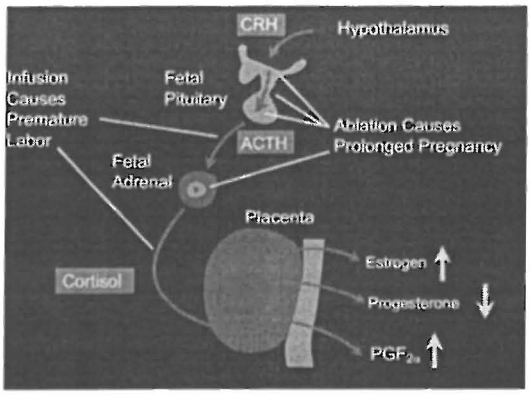
Dalla 36esima settimana inizierà la **FASE PREPARATORIA**, dove avvengono 3 fenomeni che definiscono la **via terminale comune** che conduce al parto. Essi sono preparatori, cioè preparano l'utero a contrarsi e a dilatarsi

durante il parto. Questi sono:



1. **Attivazione miometriale** con suscettibilità del miometrio all'ossitocina;
2. **Modificazioni del collo dell'utero (maturazione cervicale)**: sostituzione delle fibre collagene che danno resistenza al collo dell'utero con fibre elastiche che ne permettono la sua dilatazione;
3. **Attivazione delle membrane amnio-coriali e della decidua**: le pareti dell'utero producono ormoni che stimolano la contrazione uterina.

Verso la fine della fase preparatoria il feto determina delle modificazioni che inducono il travaglio. Il feto decide quando è il momento di partorire, poiché valuta quando è il momento migliore per la sua sopravvivenza. Il feto innesca il travaglio attraverso un meccanismo biochimico.



Quello che si verifica è che il feto stimola la placenta a produrre **corticotropina**, la quale viene prodotta anche dal suo ipotalamo, e così si attiva una cascata di eventi tra cui la produzione di ACTH a livello ipofisario che induce successivamente il rilascio di **cortisolo**, con conseguente aumento di **prostaglandine** e diminuzione del **progesterone** plasmatico.

A questo punto il collo dell'utero, che è la porzione attiva, comincia a produrre delle **proteine associate alla contrazione** che aumentano l'interazione actina-miosina e aumentano l'eccitabilità delle cellule del miometrio, facendo sì che inizino delle **contrazioni sincrone**. Le contrazioni partono dal fondo dell'utero e, come un'onda, si propagano verso il collo. Tutto ciò porta all'innesco del travaglio. La fine della fase preparatoria si ha con la comparsa delle contrazioni, e così si avrà l'inizio della <u>FASE DI TRAVAGLIO DI PARTO</u>.
Durante il travaglio di parto ci sono tre elementi che entrano in gioco:

- il **feto**, detto anche corpo mobile;
- la **forza**, determinata dalle contrazioni;
- il **canale del parto**.

L'interazione tra questi tre elementi determina delle modificazioni dette **fenomeni**.
I fenomeni si suddividono in:

1. **Fenomeni materni** (o dinamici), sono modifiche delle parti molli materne principalmente a carico di utero e vagina. Avvengono durante la fase preparatoria e il periodo dilatante.
2. **Fenomeni materno-fetali** (o meccanici) modificazioni dei rapporti tra madre e feto. Avvengono nel periodo espulsivo.
3. **Fenomeni fetali** (o plastici) modificazioni a cui il feto va incontro durante il travaglio di parto.

STADI DEL TRAVAGLIO DI PARTO
Il travaglio di parto è diviso in:

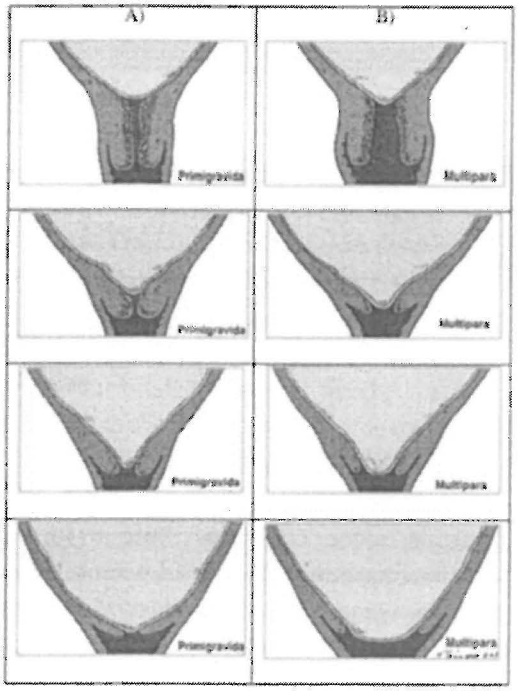
- **PERIODO DILATANTE (I stadio)**: dalla diagnosi di travaglio alla dilatazione completa.
- **PERIODO ESPULSIVO (II stadio)**: dalla dilatazione completa all'espulsione del feto attraverso il canale del parto.
- **SECONDAMENTO (III stadio)**: espulsione degli annessi fetali (placenta, membrane e cordone ombelicale).

E' importante definire le corrette tempistiche del travaglio di parto per evitare esiti avversi nella madre e/o nel feto

Il travaglio è iniziato quando posso porre **diagnosi di travaglio.**

La **DIAGNOSI DI TRAVAGLIO** viene posta quando le contrazioni uterine determinano modificazioni dell'utero. Le contrazioni uterine sono **regolari** e determinano appianamento e dilatazione della cervice uterina. Le contrazioni sono **involontarie** perché il miometrio è costituito da miocellule lisce (questo spiega il perché anche le donne paraplegiche o in coma possano partorire) e **intermittenti** (durante la contrazione si interrompe il flusso sanguigno a livello delle arterie spirali, con arresto della perfusione utero-placentare, perciò è importante che ci sia una pausa tra una contrazione e l'altra per permettere l'ossigenazione fetale). Non è sufficiente che ci siano le contrazioni, ma deve esserci anche una dilatazione, perché possono essere presenti anche delle contrazioni nel periodo di quiescenza, definite **contrazioni di Braxton-Hicks**, che sono contrazioni dolorose ma afinalistiche, poiché la cervice non si dilata affatto. Le contrazioni di Braxton-Hicks sono contrazioni presenti nella fase di quiescenza, e servono a determinare delle modificazioni biochimiche che favoriscono la maturazione cervicale, dove la cervice diventa più cedevole.
E' importante fare una corretta diagnosi, perché se anticipo la fase di travaglio scambiando la fase di latenza (quiescenza) per un travaglio attivo, penserò erroneamente che vi sia un arresto di travaglio, e per questo agirò con procedure mediche non necessarie.
E' importante anche non posticipare la diagnosi, perché se non pongo diagnosi di travaglio quando questa è realmente presente, posso mancare di sorvegliare il travaglio stesso e posso non accorgermi delle problematiche materne o fetali presenti.
Una volta che faccio diagnosi di travaglio inizia il I stadio.

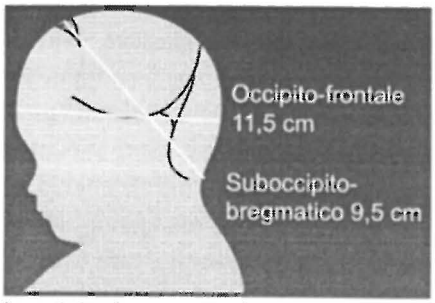
I STADIO - PERIODO DILATANTE: inizia quando pongo diagnosi di travaglio e termina quando la cervice è completamente dilatata. Il collo dell'utero è un cilindro che durante il travaglio si appiana, e la sua lunghezza dai 3-4 cm si riduce fino a diventare un tutt'uno con la parete del corpo uterino, senza più nessuna distinzione. Per capire la sua lunghezza, ispeziono con un dito esploratore i fornici (sono lo spazio dove la vagina a 360 gradi circonda la porzione più esterna del collo dell'utero). Al di fuori del periodo di travaglio posso palpare tutto il contorno della cervice uterina; man mano che ci avviciniamo al parto questo cilindro diventa sempre più corto finché ad un certo punto non lo apprezzo più, ma sento un tessuto muscolare che riveste la parte presentata. Quando non vi è più alcuna distinzione, significa che siamo al termine del periodo dilatante.



La cervice uterina va incontro a diverse modificazioni, prima si appiana e poi si dilata.
Nell'immagine guardando ogni colonna dall'alto verso il basso, si vede come la cervice uterina evolve nel tempo. All'inizio abbiamo un collo dell'utero che si presenta a cilindro, ma man mano che ci si avvicina al parto, la cervice si appiana e avvolge la parte presentata (testa) del feto.
Nella primipara (colonna A dell'immagine) non abbiamo dilatazione inizialmente. Il collo dell'utero prima si appiana e solo successivamente si dilata; invece, nella pluripara (colonna B) non abbiamo questa sequenzialità, perché i tessuti sono più lassi, e quindi abbiamo che quando l'utero si appiana allo stesso tempo va incontro ad una dilatazione passiva dovuta all'aumento del peso che la cervice uterina deve sostenere.
In entrambe le donne, quando abbiamo un collo appianato, esso successivamente si dilaterà grazie ad un processo attivo. Il **processo attivo di dilatazione** dipende da un'attività contrattile uterina efficace in termini di intensità e frequenza, che ha il fine di spingere la parte presentata (testa del feto) verso il collo uterino e

determinare la dilatazione della cervice stessa. Così si formerà la <u>borsa delle acque</u>. La rottura di tale borsa si verifica fisiologicamente nel corso del travaglio, quando il collo è già dilatato (rottura tempestiva), negli altri casi la rottura viene definita: intempestiva, se la cervice non è ancora dilatata. Sarà definita prematura, se si verifica prima dell'inizio del travaglio; precoce, se avviene subito dopo l'inizio delle contrazioni; tardiva, se la bocca uterina ha già raggiunto la dilatazione completa.

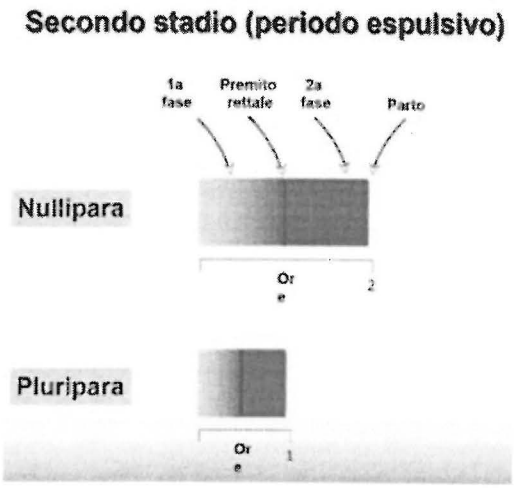
Nella pluripara la dilatazione sarà di 1 cm/h, mentre nella nullipara sarà di 2 cm/h.



Il I stadio termina quando la cervice uterina è dilatata in maniera tale da consentire il passaggio del feto. La cervice è dilatata abbastanza se raggiunge **almeno i 10 cm** di dilatazione, che sono sufficienti per far passare il diametro minore del feto, cioè il **suboccipite-bregmatico** (questo diametro è di 9,5 cm, mentre quello occipito-frontale che molti pensano essere il diametro minore in realtà è di 11,5 cm, quindi ben 2 cm più lungo rispetto al suboccipito-bregmatico).

Raggiunti i 10 cm abbiamo la dilatazione completa, e il collo dell'utero non è più palpabile durante l'esplorazione vaginale. Qui finisce il periodo dilatante e inizia quello espulsivo. La durata del periodo dilatante è tra le 5 e 7 ore nella nullipara, mentre nella pluripara il tempo è dimezzato.

<u>II STADIO PERIODO ESPULSIVO</u>: inizia quando si ha la dilatazione completa, ed è caratterizzato dalla progressione del feto. In questo stadio oltre alla forza determinata dalle contrazioni uterine si aggiunge la forza espulsiva materna. E' importante che avvenga nelle giuste tempistiche, se no si hanno grosse complicanze dovute all'ipossia protratta del feto. I tempi normali di questo periodo erano considerati di 2 ore nella nullipara, e 1 ora nella pluripara. Oggi queste tempistiche sono molto discusse, e si accettano tempi superiori (vedi oltre). Il periodo espulsivo viene suddiviso in: I fase (periodo latente), premito rettale, II fase e parto.



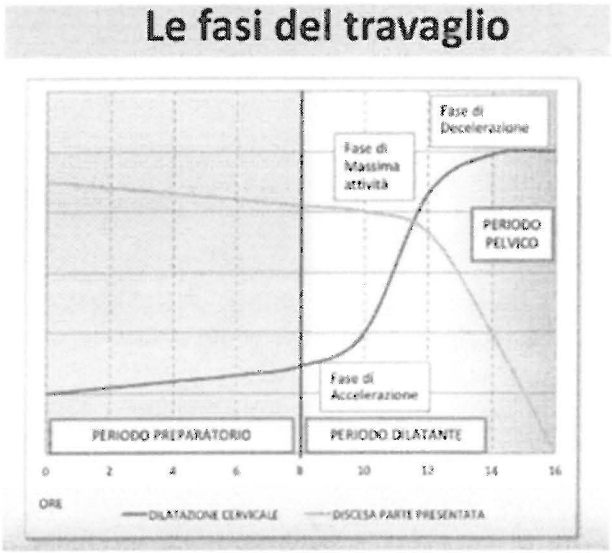
Per <u>**premito rettale**</u> si intende la sensazione irrefrenabile che avverte la donna di spingere con il torchio addominale. Ciò è determinato da un riflesso nervoso instaurato dalla testa del feto che stira l'utero e la vagina, la quale si dilata stirando a sua volta le strutture del retto e in particolar modo l'ampolla rettale, i quali recettori inviano un messaggio a livello del SNC che determina la comparsa del premito rettale. Il premito rettale affinché si instauri necessità che il feto progredisca a sufficienza.

Il momento iniziale della fase espulsiva, che si estende dal completamento della dilatazione fino al premito rettale, viene chiamata I fase o fase latente del periodo espulsivo. La sua durata è condizionata dall'esecuzione dell'analgesia epidurale (neuroassiale), perché nelle donne sottoposte ad epidurale il premito rettale viene avvertito molto tardivamente rispetto alle donne non sottoposte alla procedura. Perciò, in queste donne il tempo del periodo espulsivo può essere anche di 3 ore, per questo ad oggi le tempistiche accettate sono molto più lunghe rispetto al passato.

Durante il periodo espulsivo abbiamo il passaggio del feto attraverso il canale del parto. La meccanica del parto durante il periodo espulsivo è complessa e molto dettagliata e verrà spiegata nel capitolo successivo.

III STADIO – SECONDAMENTO: espulsione della placenta e degli annessi fetali che avviene subito dopo l'espulsione fetale.

SORVEGLIANZA DEL TRAVAGLIO DI PARTO



Questa è la "**Curva ideale di dilatazione**" o "**Curva cervicometrica di Friedman**", la quale fu costruita dal ginecologo Friedman che cercò di studiare come avvenisse la dilatazione della cervice uterina. Egli raccolse dalle sue stesse pazienti i dati riguardanti la dilatazione della cervice, e creò la curva ideale di dilatazione, dove inizialmente c'è un periodo in cui non avvengono dilatazione importanti, definito il **periodo preparatorio o prodromico** (nel mondo anglosassone viene definito latente, ciò non viene usato in Italia perché noi utilizziamo questo termine per descrivere la parte iniziale del periodo espulsivo). Nel periodo prodromico abbiamo modificazioni biochimiche che portano alla maturazione della cervice, dove essa diventa ricca di glicosamminoglicani solforati e si ha una perdita di fibre collagene. I glicosamminoglicani richiamo acqua e determinano un'idratazione della cervice. In più, avremo la comparsa di contrazioni Braxton-Hicks che sono contrazioni dolorose irregolari. Questa fase è la fase iniziale del travaglio, e ha una durata variabile, può durare anche 18 ore. Nella fase prodromica abbiamo una dilatazione fino a 2 cm.

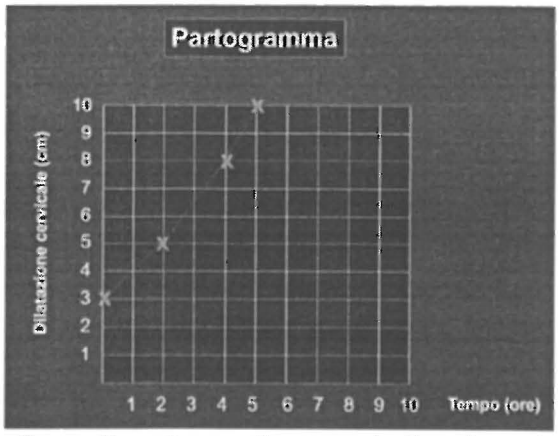
Dopo il periodo prodromico c'è il **periodo dilatante**, che inizia con la **fase di accelerazione** dove si ha una dilatazione dell'utero improvvisa e con andamento quasi lineare fino ai 9 cm, oltre i quali la curva si appiattisce. Nella fase finale abbiamo una decelerazione, dove la dilatazione avviene più lentamente.

Il lavoro di Friedman è il primo tentativo di oggettivare il travaglio, prima di lui si pensava che il travaglio fosse altamente soggettivo e non necessitasse di un monitoraggio costante. Dopo il lavoro di Friedman, molti studiosi arrivarono a creare le linee guida di oggi. Importante fu O'Driscoll, che si accorse che non monitorando il travaglio si aveva un'alta incidenza di tagli cesarei per distocia funzionale (travaglio difficoltoso), e con lo scopo di ridurre la necessità di ricorrere ai tagli cesarei di urgenza creò un protocollo standardizzato di gestione del travaglio: il **TAPT (Trattamento attivo del travaglio di parto).**

TAPT: Cosa ideò O'Driscoll?

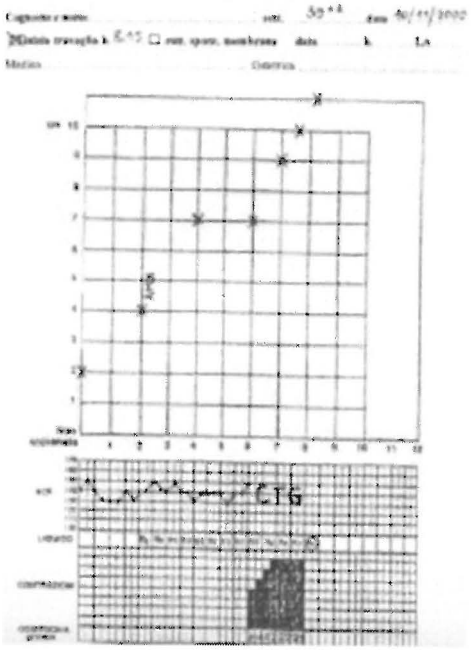
- **Rapporto 1:1**: ossia un'ostetrica bada ad un'unica paziente.
- **Necessità di sancire il tempo 0**: cioè porre diagnosi di travaglio (ai tempi di O'Driscoll il travaglio iniziava quando si aveva una dilatazione di almeno 2 cm, perché si basava sulla teoria di Friedman, invece ai giorni nostri la diagnosi di travaglio si pone quando abbiamo contrazioni efficaci associate a dilatazioni e appianamento del collo dell'utero).
- **Amnioressi precoce**: appena si ha una dilatazione si rompono le membrane amniocoriali per regolarizzare le contrazioni e velocizzare il parto, riducendo le complicanze legate al travaglio prolungato. Oggi questo punto non è più valido, perché si ritiene una procedura rischiosa (aumenta le infezioni) che non porta ai reali benefici descritti da O'Driscoll
- **Esplorazioni vaginali a intervalli di 2 ore**: si controlla che la dilatazione progredisca, e se ciò non avviene si somministra ossitocina e.v. per accelerare la dilatazione.

- **Utilizzo del partogramma**: O'Driscoll fu l'inventore del partogramma. Esso è un grafico che ha sulle ascisse il tempo in ore, e sulle ordinate la dilatazione cervicale in cm. Permette di controllare nello stadio I del travaglio (periodo dilatante) come progredisce la dilatazione della cervice nel tempo. L'ostetrica deve segnare ogni 2 ore lo stato dilatativo della cervice della donna.
- **Progressione fetale**: Nello stadio II del travaglio (periodo espulsivo) bisogna valutare la progressione del feto nel canale del parto.

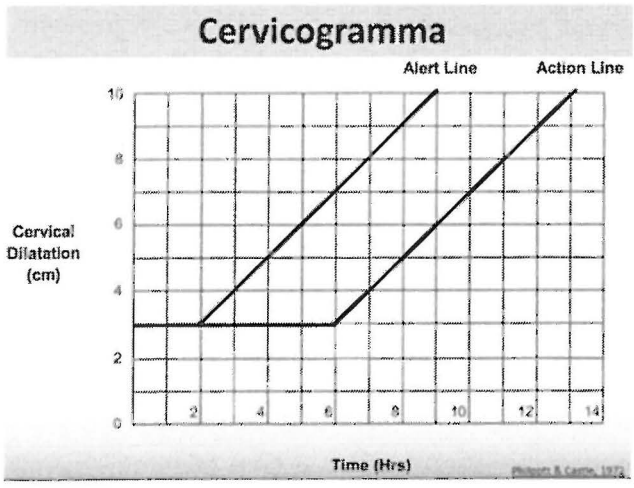


O'Driscoll ideò questo sistema per monitorare il travaglio e diagnosticare tempestivamente la **distocia**, ossia un travaglio difficile che si discosta dalla fisiologia e può determinare esiti avversi materni.
Fondamentale fu l'ideazione del partogramma. Rispetto ai tempi di O'Driscoll il partogramma è stato arricchito, infatti oggi segniamo anche:

- **FC fetale** (rilevata con cardiotocografia)
- il **colore del liquido amniotico** (liquido limpido o tinto)
- l'**eventuale infusione di farmaci** utilizzati e con quali dosi (soprattutto l'ossitocina)
- **contrazioni uterine**



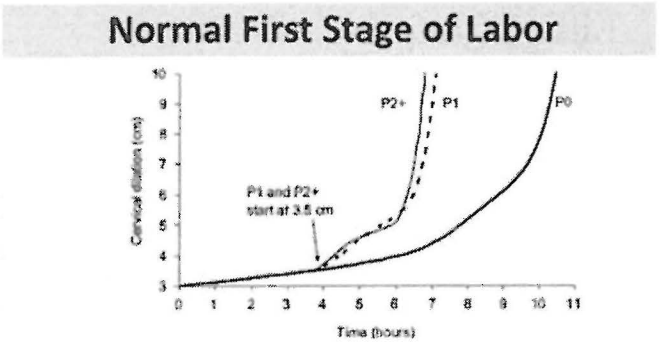
E' uno strumento comodo perché permette di avere un monitoraggio nel tempo e permette anche di scambiarsi informazioni velocemente. Il partogramma viene redatto da un'ostetrica e può essere consultato e letto velocemente dal ginecologo.
Il foglio del partogramma può avere un colore diverso. A Varese si usa il colore verde per le pluripare, il giallo per le nullipare (le quali hanno più rischi di distocia rispetto alle donne pluripare) e il rosso per le donne che hanno avuto un taglio cesareo (e sono soggette a più rischi e complicanze rispetto alle categorie precedenti). I colori assegnati dall'ospedale di Varese derivano dai colori del semaforo.
Il partogramma ci permette di capire subito se ho arresto della dilatazione o un rallentamento di essa.



L'OMS negli anni '70 introdusse questo partogramma, che ha delle **linee di allerta** e **linee di azione**. Questo partogramma è pensato soprattutto per le ostetriche che assistono donne che partoriscono lontane da ospedali attrezzati per gestire il travaglio. Questo partogramma deve essere compilato dall'ostetrica in maniera da valutare come si dilata la cervice uterina. Se la curva di dilatazione incontra la linea di allerta allora la donna deve essere trasportata immediatamente all'ospedale più vicino; invece se incontra la curva di azione bisognava agire farmacologicamente per favorire la dilatazione. La

curva di allerta viene incrociata se vi è un rallentamento della dilatazione, invece la curva di azione viene incrociata nel caso vi sia un arresto della dilatazione. Questo partogramma ha permesso di ridurre la mortalità materna e fetale legata a travagli prolungati.

COSA È CAMBIATO OGGI RISPETTO ALLE LINEE GUIDA DEL PASSATO?



Ai tempi di O'Discroll se c'era un arresto della dilatazione dopo 2 ore dal controllo precedente, si somministrava ossitocina, che è un uterotonico che fa contrarre il miometrio e aumenta la frequenza e la forza delle contrazioni. O'Discroll seguiva la curva di Friedman, e pensava che ad ogni ora ci dovesse essere una dilatazione di 1 cm, perciò in 2 ore doveva esserci una dilatazione di almeno 2 cm rispetto al controllo precedente; se vi era un arresto della dilatazione dopo 2 ore, allora O'Driscoll pensava che si dovessero rompere le membrane amniocoriali (amnioressi) per far aumentare l'ossitocina endogena, e se ciò non fosse stato sufficiente allora si doveva somministrare ossitocina sintetica. O'Driscoll fu uno dei primi a ideare delle linee guida di sorveglianza del parto, alcune di esse sono ancora valide altre meno.

Negli anni recenti è stata contestata la curva di Friedman, poiché si è visto che in travagli fisiologi l'andamento della curva di dilatazione è molto più lento. Si impiegano molte ore per arrivare ai 6 cm, e solo dopo i 5/6 cm si ha un'impennata della dilatazione e non a 2 cm come teorizzato da Friedman.

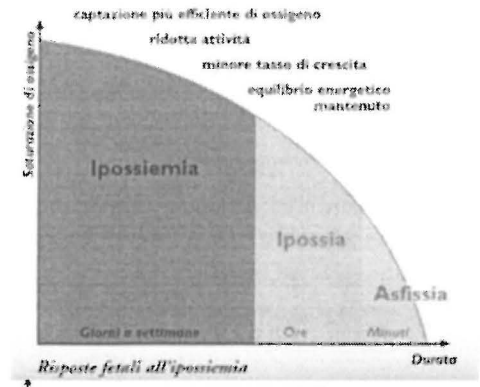
In più, oggi non si agisce farmacologicamente solo dopo 2 ore dal rallentamento o dall'arresto della dilatazione, perché se no si dovrebbe agire attivamente su ben il 62% delle gravidanze. Ciò è dovuto al fatto che rispetto ai tempi di O'Driscoll (anni '60), le donne gravide odierne hanno un'età più avanzata e hanno un BMI più elevato; inoltre oggi si utilizza molto la terapia analgesica epidurale che aumenta i tempi del periodo dilatativo.

Ad oggi il protocollo di O'Driscoll è ancora valido, ma si ha un'attenzione in più su quando usare l'ossitocina e si cerca di evitare l'ipermedicalizzazione. Oggi sappiamo che l'ossitocina non è totalmente innocua e può determinare ipossia fetale, poiché aumentando farmacologicamente le contrazioni si aumenta la frequenza dei periodi ipossici a livello fetale, e il feto potrebbe non avere il tempo necessario per compensare, andando incontro ad ipossia e successiva asfissia.

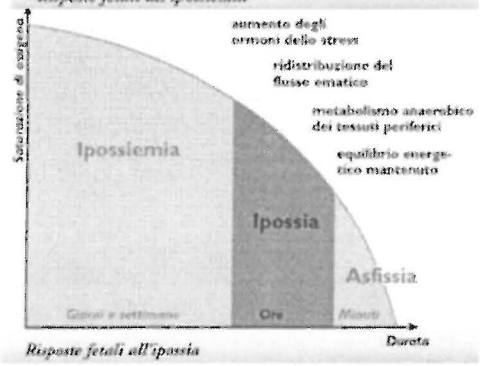
Normalmente le contrazioni del travaglio sono contrazioni intermittenti, quando esse raggiungono una certa intensità si avrà la chiusura delle arterie spirali, che porta a una riduzione della perfusione placentare. La saturazione è minima subito dopo la contrazione. In un travaglio fisiologico abbiamo contrazioni intermittenti con pause di almeno 2 minuti, grazie alle quali il feto è in grado di sopportare le contrazioni e compensare a questi brevi periodi ipossici anche per ore. Se non c'è una pausa di almeno 2 minuti, il feto va incontro a debito di ossigeno. Anche se il travaglio si prolunga eccessivamente viene meno la capacità del feto di compensare, ed andrà incontro a ipossia e poi acidosi.

Quando parliamo di carenza di ossigeno dobbiamo distinguere:

- **Ipossiemia**: quando si ha un ridotto livello di O_2 a livello del sangue arterioso. E' la regola nel travaglio fisiologico, e avviene nel periodo post-contrazione.
- **Ipossia**: ridotto contenuto di O_2 a livello dei tessuti periferici. E' una condizione di pericolo fetale. Il feto non è in grado di compensare e se non corretta può portare ad acidosi e asfissia del feto.
- **Asfissia**: carenza generale di O_2 a livello degli organi nobili (SNC, miocardio), che può portare a danni permanenti o a morte fetale.



Risposte fetali all'ipossiemia



Risposte fetali all'ipossia

Durante la sorveglianza del travaglio è importante verificare che le contrazioni non determinino alterazioni della saturazione di O_2. Nell'**ipossiemia** avremo una fase di compenso. Il feto per aumentare O_2 nel circolo arterioso mette in moto dei meccanismi di compenso:

- Aumenta la captazione di O_2
- Riduce l'attività motoria
- Riduce la propria crescita

Nella fase di **ipossia** il feto non è in grado di compensare in maniera efficace, e avremo un passaggio dal metabolismo aerobio a quello anaerobio con produzione di acido lattico. Se non corretto si instaurerà **acidosi metabolica**, che determina danni neurologici. Infine, si avrà la fase di **asfissia**.

Come facciamo a ridurre il rischio di ipossia?
Prima di tutto bisogna evitare di fornire farmaci in gravidanze fisiologiche. L'ossitocina se fornita quando non è necessaria può portare a contrazioni eccessive, con possibile **tachisistole** (eccesso di contrazioni). Nelle gravidanze fisiologiche le contrazioni sono meno di 5 ogni 10 minuti, in maniera tale da avere una pausa di almeno 2 minuti tra una contrazione e l'altra, favorendo la corretta perfusione fetale. Se abbiamo più di 5 contrazioni ogni 10 minuti parliamo di tachisistole, che può portare a una riduzione della saturazione di O2 e comparsa di ipossia.
Abbiamo poi altre situazioni che possono portare ad ipossia, ossia gli **eventi sentinella**, che sono eventi ACUTI, gravi e imprevedibili del parto o possono presentarsi anche durante la gravidanza. Gli eventi sentinella sono eventi in cui ho un'improvvisa perdita della perfusione placentare e sono:

- **Distacco di placenta**
- **Prolasso di funicolo**
- **Rottura dell'utero**

Gli eventi sentinella aumentano di 50 volte i rischi di danni neurologici nel feto.
Altri fattori di rischio ***intrapartum*** che portano a comparsa di danni neurologici sono:

- Distocia di spalle
- Fallire l'applicazione della ventosa durante un parto
- Liquido amniotico tinto

Non tutti i danni neurologici del feto dipendono dal parto. Si è visto che nel 80% dei casi di bambini con encefalopatia neonatale non vi è stata ipossia intrapartum, ma si ritiene che ci siano stati eventi ipossici durante la gravidanza. Si parla di ipossia ***antepartum*** e i rischi sono dovuti a:

- IUGR (perché la placenta funziona meno)
- Malformazioni
- Complicanze ipertensive (correlate a insufficienza placentare)
- Gravidanze gemellari
- Età materna elevata
- Gravidanza oltre il termine (che determina invecchiamento placentare)
- Procreazione assistita

In alcuni casi l'encefalopatia neonatale può essere dovuta a eventi presenti sia prima del parto sia dopo il parto.

MONITORAGGIO FETALE INDIRETTO - CARDIOTOCOGRAFIA FETALE

Per capire se il feto sta andando incontro ad ipossia posso usare esami indiretti. Per monitorare il feto dobbiamo interpretare dei segni indiretti per comprendere il benessere fetale. Non possiamo parlare di sofferenza fetale, perché non possiamo vedere direttamente se il feto stia bene o meno. Quindi oggi bisogna evitare l'utilizzo del termine "sofferenza fetale" e sostituirlo con il termine "condizione fetale non rassicurante".

Per monitorare il feto userò la **cardiotocografia fetale (CTG)** che è un esame non invasivo, usato per misurare la FC fetale. La **CTG continua** dovrebbe essere usata solo nelle situazioni ad alto rischio; invece, nelle gravidanze fisiologiche bisognerebbe auscultare in maniera **intermittente**, per 1 minuto ogni 15 minuti nel periodo dilatante, e per 1 minuto ogni 5 minuti nel periodo espulsivo. Questo perché diversi studi hanno dimostrato che un monitoraggio continuo nelle gravidanze a basso rischio non è utile, ed è soggetto a molti errori e falsi positivi, che inducono all'utilizzo non necessario del parto cesareo con aumento dei rischi ad esso annessi.

CTG continuo dovrebbe essere utilizzato solo in condizioni di alto rischio. Le indicazioni sono:

- IUGR
- Parto pretermine
- Liquido amniotico tinto
- Febbre in travaglio (indice di infezione)
- Pregresso taglio cesareo
- Oligoamnios
- Battito cardiaco fetale patologico all'auscultazione intermittente

Oggi, però, la CTG continua viene utilizzata a tappeto per motivi medico-legali, in quanto il ginecologo pensa di tutelarsi in caso di processo mostrando il tracciato CTG. L'utilizzo a tappeto è un fatto molto criticato per il fatto che aumenta il numero di falsi positivi e porta a sottoporre molte donne a tagli cesarei non necessari.

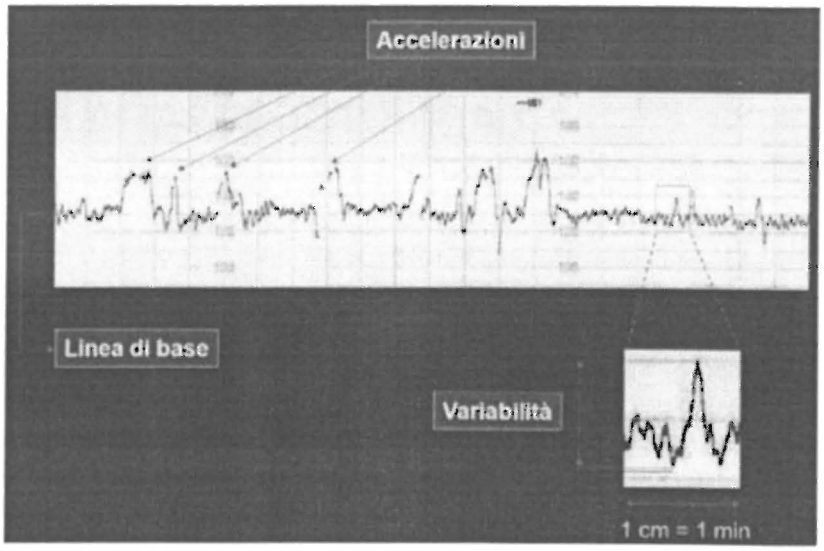
Cosa valuto della FC fetale?

Io devo valutare diversi parametri per classificare il battito cardiaco fetale in: normale, sospetto (indeterminato), patologico. Uso la classificazione FIGO per capire com'è la FC fetale, che prende in considerazione i seguenti parametri:

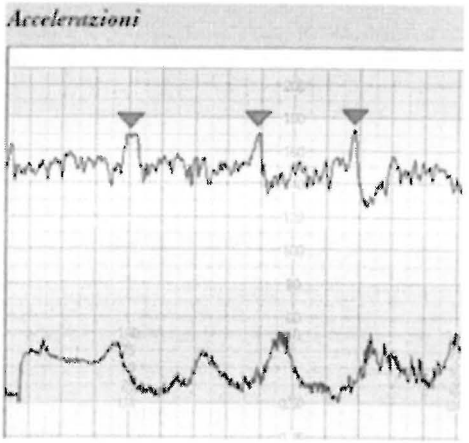
- **linea base**: indica il numero di base dei battiti cardiaci. Sono normali tra 110-160 bpm, invece sono patologici <100 bpm.
- **variabilità**: variazione dei battiti nel tempo. Si considera normale se i battiti hanno una variabilità tra di loro di 5-25 bpm.
- **decelerazioni**: riduzione transitoria della FC.
- **interpretazione**: comprendere in base al tracciato la probabilità che il feto sia in uno stato ipossico o sia in acidosi.
- **gestione clinica**: necessita di intervenire o meno per velocizzare il parto.

Nel feto si ha una variabilità all'interno dell'unità di tempo della FC perché, a differenza dell'adulto, nel feto abbiamo un alternarsi dell'attività del sistema nervoso simpatico e parasimpatico, che fa sì che anche in fasi di tranquillità il feto abbia una FC che oscilla nel tempo. La **VARIABILITA'** è la differenza tra il valore minimo e massimo di FC in un minuto.

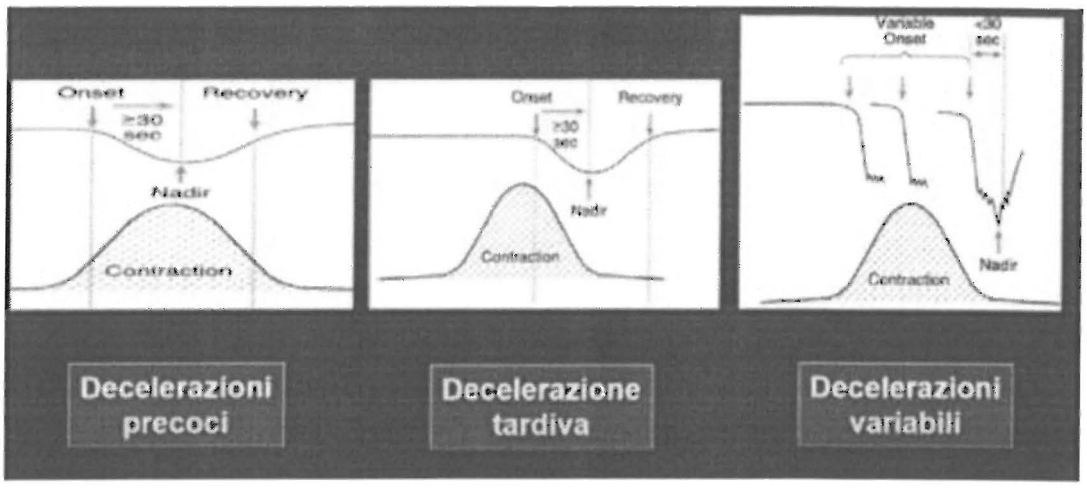
La **LINEA DI BASE** è la FC media in uno spazio di 10 min in cui non vi sono oscillazioni transitorie (escludo le fasi di accelerazione e decelerazione del feto).
Per valutare la linea di base si deve prendere un tracciato di dieci minuti e valutare la linea media passante per il tracciato. Per valutarla correttamente bisogna escludere le fasi di accelerazioni e decelerazioni, quindi devo considerare il tracciato quando non vi sono variazioni transitorie. In questa immagine la linea base è di 130 bpm.



Le **ACCELERAZIONI** sono variazioni tra un battito e l'altro di almeno 15 bpm che durano per almeno 15 secondi.
La CTG misura in contemporanea la FC fetale (tracciato in alto nel grafico riportato) e le contrazioni materne (in basso nel grafico, le quali sono misurate con il tocodinamometro posto sulla superficie addominale della donna).
La presenza di accelerazioni è un segno importante di ossigenazione normale del feto.

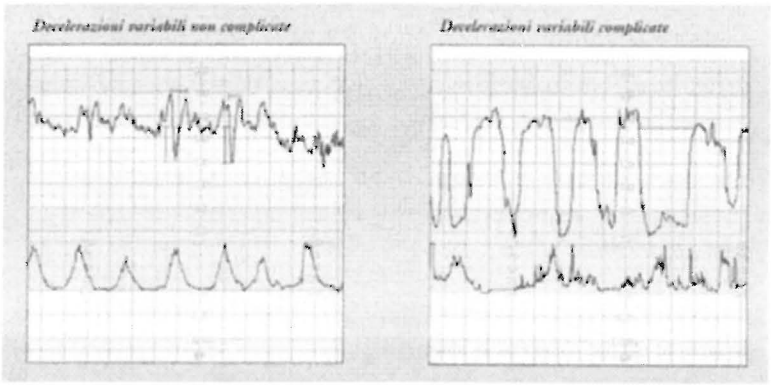


Perché monitorare la FC fetale? Con la CTG posso vedere come varia nel tempo la FC fetale. In caso di ipossia acuta avremo come risposta fetale una riduzione della FC, ciò viene attuato come meccanismo di compenso per ridurre il consumo di O_2. Anche in caso di acidosi avremo gravi alterazioni della FC.
Abbiamo due fasi come risposta fetale all'ipossia, la prima è data dall'attivazione dei chemocettori con **decelerazioni tardive** che sono riduzioni transitorie della FC. La seconda fase è determinata dalla comparsa di acidosi che determina un'azione diretta sui centri bulbari con **alterazioni della variabilità.**

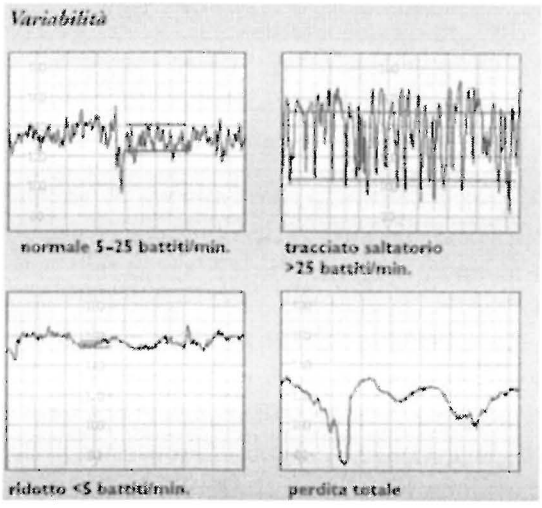


Preoccupanti sono la presenza di **DECELERAZIONI** che sono riduzioni transitorie della FC fetale. Il grado di preoccupazione è legato alla loro forma, alla loro profondità e al loro rapporto con la contrazione.
Durante il travaglio si possono avere 3 tipi di decelerazioni:

- **DECELERAZIONI PRECOCI**: sono decelerazioni simmetriche "a coppa" e sono sincrone alla contrazione, cioè il nadir (il punto più basso) delle decelerazioni cardiache corrisponde all'apice della contrazione. Sono innocue e sono legate alla compressione della testa fetale durante la contrazione.
- **DECELERAZIONE TARDIVA**: sono patognomiche dell'ipossia e sono tardive poiché il loro nadir è successivo rispetto all'apice della contrazione. Hanno una forma regolare a coppa, quindi simmetriche. Queste decelerazioni sono rare in travaglio, si presentano solo se abbiamo grave ipossia nel feto.
- **DECELERAZIONI VARIABILI**: sono decelerazioni con una forma irregolare, scendono molto velocemente raggiungendo il nadir in meno di 30 secondi, invece le decelerazioni tardive o precoci raggiungono il nadir con tempi superiori ai 30 sec. Non hanno un rapporto fisso con la contrazione, possono essere prima o dopo ad essa, senza avere una correlazione fissa, ma bensì variabile. Questa tipologia di decelerazione è molto frequente nel travaglio fisiologico, soprattutto durante il periodo espulsivo, perché si ha una compressione del cordone ombelicale determinato dal passaggio del feto che comprime il cordone contro le pareti del canale del parto. E' un processo inevitabile e fisiologico. Il feto va incontro a una transitoria ipotensione fetale, ma è in grado di compensare e rispondere in maniera efficace a questa ipotensione se le decelerazioni sono intervallate da un periodo sufficiente per permettere il compenso (almeno 2 minuti).
  Le decelerazioni variabili hanno un <u>significato patologico</u> se sono: PROFONDE, DURATURE e RIPETITIVE. Il feto può andare incontro ad un'ipossia protratta. In questo caso bisogna intervenire modificando la posizione della donna (per favorire lo spostamento del cordone ombelicale) e evitare che anche la donna vada incontro a ipotensione. Abbiamo un certo margine per poterne ridurre la ripetitività e l'intensità.



Se si ha una **perdita della variabilità**, si ha un segno patologico che indica la presenza di uno stato ipossico del feto.
La variabilità **normale** è tra 5-25 bpm, invece se è eccessiva >25 bpm si parla di **tracciato saltatorio**, se è ridotta <5bpm di parlerà di **variabilità ridotta**, o si avrà una **perdita totale** se la variabilità è completamente assente.



La variabilità ridotta è definita **transitoria** se dura poco (<10 minuti), e può indicare uno stato di tranquillità del feto, per cui non bisogna preoccuparsi (può essere dovuto al fatto che vi è quiete fetale, o si è appena somministrata un'analgesia epidurale, ecc.); invece, bisogna allarmarsi se la variabilità ridotta **perdura per molto tempo** (40-50

min), perché può indicare che il feto è rimasto in uno stato protratto di ipossia con comparsa di acidosi, la quale ha determinato **lesioni del SNC** responsabili della perdita della variabilità (essa dipende dall'alternarsi della funzione del sistema parasimpatico e simpatico; se abbiamo lesioni del SNC abbiamo lesioni anche del SNA).

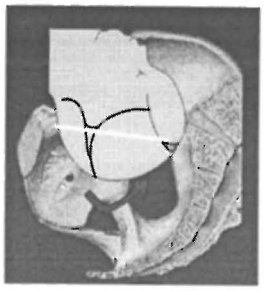
Il problema del CTG è la sua difficoltà di interpretazione, ciò è dovuto al fatto che la FC è un segno indiretto e da essa è difficile capire il grado di saturazione fetale. Bisogna tenere presente che nel 90% dei tracciati, soprattutto in II stadio, si hanno decelerazioni ripetitive: interpretare quando sono fisiologiche o espressione di ipossia non è sempre così semplice.
La CTG è un esame che porta ad un alto numero di falsi positivi. Molte volte a causa di una scorretta interpretazione del CTG si eseguono parti cesarei d'urgenza, ma una volta espletato il parto e analizzato l'equilibrio acido-base a livello del cordone ombelicale si scopre che il feto era perfettamente ossigenato e non vi era la necessità di intervenire chirurgicamente.
Oggi dobbiamo accontentarci di questo esame, perché non esistono esami diretti precisi. L'aspetto positivo è il fatto che è un esame che non ci dà molti falsi negativi: se il tracciato appare nella norma, significa che il feto è davvero in buone condizioni e pertanto il travaglio è fisiologico.
L'errore nel CTG si manifesta solo nei falsi positivi, in cui leggiamo un tracciato come patologico quando in realtà il feto sta bene; invece se il feto è davvero ipossico, in quasi la totalità dei casi il tracciato è patologico.

PERIODO ESPULSIVO – PROGRESSIONE DEL FETO NEL CANALE DEL PARTO

Il periodo espulsivo è la fase in cui il feto progredisce nel canale del parto. Per capire se il feto sta progredendo correttamente, si valutano dei punti sulla testa del feto: la **piccola fontanella**, la **grande fontanella** e la **sutura sagittale**. Gli ostetrici possono toccare la testa del feto durante il parto per valutare le sue caratteristiche e valutare se vi sia una corretta progressione fetale. Grazie a questo possiamo capire se vi sono distocie dinamiche, cioè complicanze legate alla dinamica del parto dovuto alla posizione del feto all'interno del canale del parto.
Durante l'espulsione fetale c'è un'interazione fra feto (corpo mobile) e il canale del parto della madre, infatti il feto cerca di porre i suoi diametri inferiori nei diametri maggiori della pelvi. Il feto cerca di adattarsi al canale del parto. Durante il parto si avranno i fenomeni materni-fetali, che sono una modificazione dei rapporti che il feto contrae con il canale materno.
I **fenomeni materno-fetali** sono:

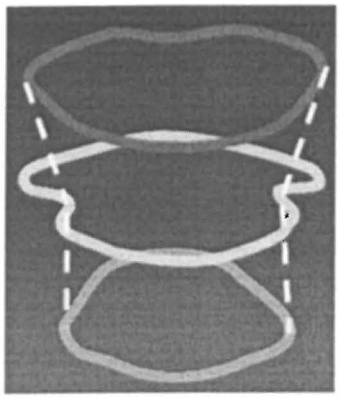
1. **Progressione canale del parto**
2. **Rotazione interna**
3. **Disimpegno della testa**
4. **Rotazione esterna della testa**
5. **Espulsione del feto**

Ricordiamo che nella fase dilatativa c'è una parte attiva dell'utero sul fondo che spinge il corpo mobile (il feto) contro la parte passiva che è il collo dell'utero. Ciò fa dilatare il collo dell'utero e permette al feto di progredire nella fase espulsiva. Oltre alle contrazioni uterine, in seguito al premito rettale, anche la donna eserciterà una forza di spinta importante, che aiuta il feto nella sua progressione. La testa fetale sarà spinta contro il canale del parto, e il feto cercherà di porsi in maniera favorevole, flettendo la testa per cercare di posizionare il **diametro suboccipito-bregmatico** (di 9,5 cm) lungo il diametro maggiore del bacino. Il diametro suboccipito-bregmatico è il



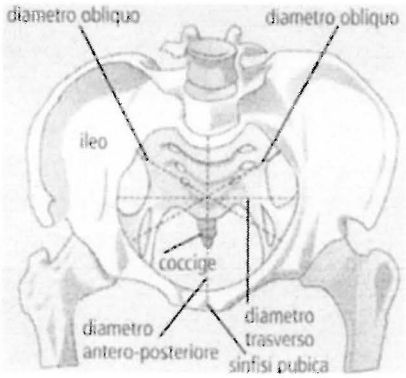
diametro minore della testa del feto. Nel caso in cui il feto facesse fatica a progredire, può anche ridurre un diametro della testa, infatti la testa del feto ha una certa comprimibilità e può ridursi di dimensioni. Normalmente durante il parto la parte presentata sarà allungata e ovaloide.

ANATOMIA DEL CANALE DEL PARTO



Il canale del parto può essere considerato un cilindro che inizia con lo stretto superiore, si continua con lo stretto medio e si conclude con lo stretto inferiore del canale del parto. E' importante conoscere i diametri maggiori dei diversi distretti per capire come il feto durante il parto disponga il suo diametro minore (il suboccipito-bregmatico) nei diametri maggiori della pelvi.

Il diametro maggiore dello stretto superiore è il **diametro obliquo del bacino** che ha dimensioni di 11,5 cm e si estende dall'eminenza ileo pettinea all'articolazione sacro iliaca; invece, a metà del canale, ossia a livello dello stretto medio del canale del parto, il diametro più favorevole è quello **antero-posteriore** (perché lateralmente abbiamo le spine ischiatiche che restringono il bacino). A livello dello stretto inferiore sarà ancora il **diametro antero-posteriore** il più favorevole.



Lo **stretto superiore** del canale del parto è delimitato anteriormente dalla porzione superiore della sinfisi pubica, posteriormente dal promontorio del sacro e lateralmente dalla eminenza ileo-pettinea

Lo **stretto medio** è quella porzione passante per le spine ischiatiche in cui abbiamo un restringimento ai lati. Il punto più stretto è il diametro bispino-ischiatico di 10,5 cm e può determinare mancata progressione della parte presentata.

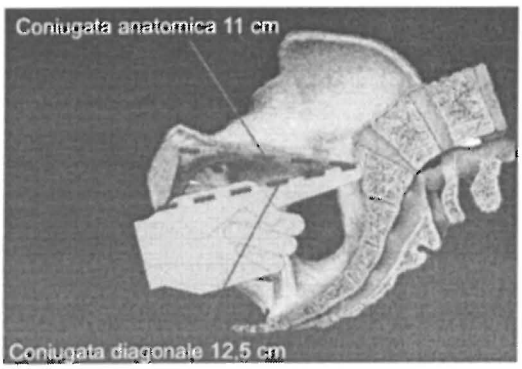
Lo **stretto inferiore** ha un diametro antero-posteriore poco ampio, di circa 10 cm, ma il coccige può momentaneamente spostarsi indietro e ampliare il diametro antero-posteriore permettendo il passaggio della testa fetale.

DINAMICA DEL PARTO

Il primo passaggio che il feto deve fare è entrare nello **stretto superiore del bacino**, se non sarà in grado si parlerà di distocia da mancato impegno della parte presentata.

La **distocia da mancato impegno della parte presentata** può essere legata ad anomalie del bacino (come viziature pelviche) o a presentazioni anomale del feto (presentazione podalica, o trasversa).

Una volta per capire se una donna potesse andare incontro a distocia da mancato impegno, si eseguiva l'esame clinico della pelvimetria.

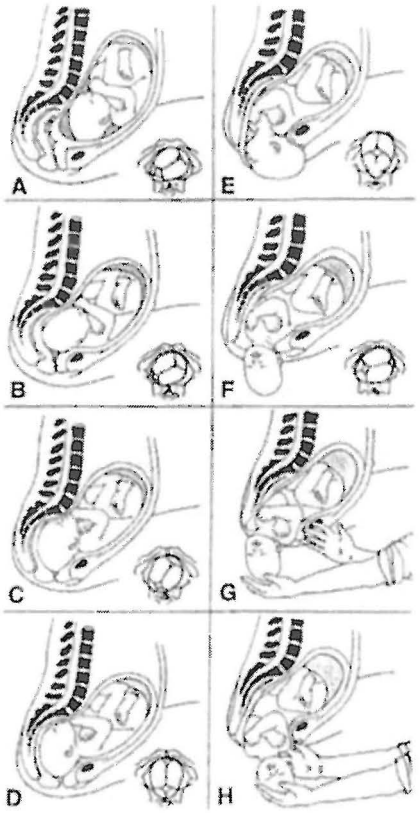


Con la pelvimetria si misura indirettamente la coniugata anatomica (di 11cm) tramite la **coniugata diagonale**, che viene misurata nella visita ginecologica durante il travaglio di parto.

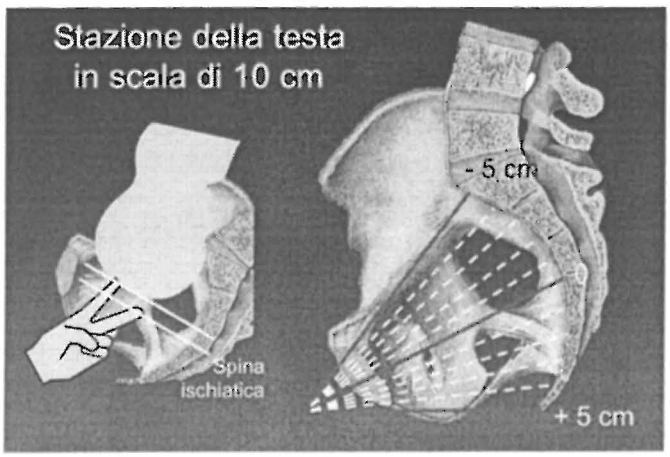
La pelvimetria in realtà induce a diversi errori, infatti, la rilevazione di una sproporzione feto-pelvica può essere valutata solo a posteriori.

Motivo per cui la pelvimetria non è applicabile alla pratica corrente. È impossibile capire con questa metodica se potrò partorire con il parto vaginale o meno. Non si può capire se il feto può nascere attraverso il parto vaginale semplicemente valutando le dimensioni della testa rispetto al bacino. E' importante ricordare che la

sproporzione feto-pelvica può essere valutata solo a posteriori, e ad oggi non esiste nessun esame in grado di valutarla a priori.
Ad oggi si può valutare con la donna se fare il parto cesareo o meno attraverso la stima ecografica del peso fetale. Se il peso stimato è superiore a 4,5 Kg si può optare per eseguire il taglio cesareo. La necessità del taglio cesareo è soggettiva, infatti dipende: dalle dimensioni della donna (se la donna è minuta è consigliato), dal fatto che sia il primo figlio o il secondo figlio, e dalla volontà della donna stessa di sottoporsi o meno a una pratica chirurgica.



Tornando alla dinamica del parto, il feto si impegnerà nello stretto superiore con la testa posta nel diametro obliquo, progredirà e raggiunto lo stretto medio effettuerà una **rotazione interna** (D) per posizionare il suo diametro minore lungo quello antero-posteriore. Quando la testa raggiunge lo stretto inferiore metterà il suo diametro minore lungo lo spazio antero-posteriore. Una volta che la testa esce dal canale del parto si disimpegna utilizzando la sinfisi pubica come fulcro per aiutarsi e far fuoriuscire la testa completamente (E). Una volta che la testa si è disimpegnata avremo la **rotazione esterna**, in cui la testa al di fuori del canale del parto ruota per mettere le spalle, che si trovano nello stretto medio del canale del parto, lungo il diametro antero-posteriore e favorire la loro uscita, e si parlerà di **restituzione delle spalle** (nel caso in cui le spalle non sono in grado di progredire si parla di DISTOCIA DI SPALLA, la quale verrà spiegata a fine capitolo). In questo modo avremo **l'espulsione del feto**, e avremo la conclusione della prima parte del parto. Ricorda che il parto non si conclude con l'espulsione del feto, ma bensì quando vi sarà l'espulsione degli annessi cutanei (placenta e membrane amniotiche).
Come valuto se il feto progredisce correttamente?



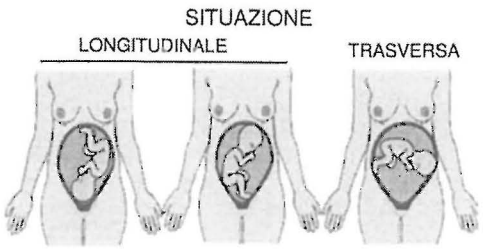
Dal punto di vista ostetrico è importante il **piano delle spine ischiatiche**, che ci permette di dedurre la posizione della testa fetale rispetto al canale del parto.
Il piano delle spine ischiatiche ci permette di definire la progressione del feto nel canale del parto. Viene definita in 10 cm. Se è la testa si trova al di sopra del piano delle spine ischiatiche si dice -5 -4 -3 -2 -1, invece si dice +1 +2 +3 +4 +5 se si trova dopo il piano delle spine ischiatiche. L'ostetrica ci dirà a che punto è il feto rispetto al piano delle spine ischiatiche. La stazione della parte presentata si misura valutando con le dita la distanza che c'è tra la testa rispetto alle spine ischiatiche.

In seguito al parto normale con presentazione cefalica si può avere il **tumore da parto** o **caput succedarum**, che è un accumulo di liquidi nel tessuto sottocutaneo causato dalla pressione esercitata sulla testa del neonato durante il parto.

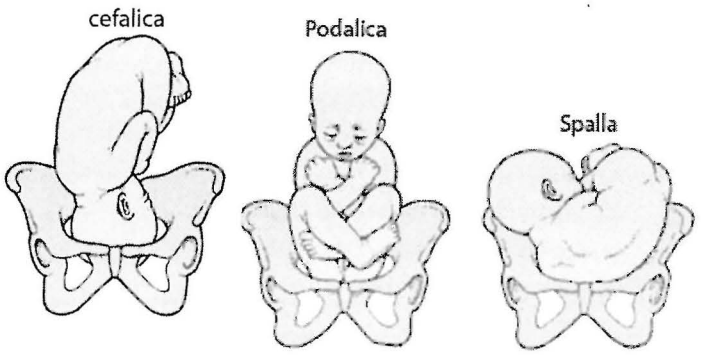
Abbiamo parlato solo del parto vaginale con presentazione cefalica perché oggi il parto vaginale podalico è raro. Le complicanze ad esso associato sono importanti, e sono legate alla difficoltà nel disimpegnare la testa fetale, che porta ad un aumento dei rischi quali danni neurologici o morte per asfissia. In caso di presentazione podalica si esegue sempre il taglio cesareo. Si assiste a un parto podalico per via vaginale solo nel caso in cui la donna vada incontro a parto podalico repentino e il podice si sia già impegnato nel canale del parto.
Ci sono situazioni come la situazione TRASVERSA in cui vi è presentazione della spalla, e se non diagnosticata e si cerca il parto vaginale, si causerà la **rottura dell'utero**. La rottura dell'utero può essere presente anche in donne che precedentemente si sono sottoposte a taglio cesareo, o che hanno viziature pelviche da poliomielite o a causa di traumi. La rottura è un'emergenza perché il feto va nelle anse intestinali e se non viene subito eseguito un intervento di emergenza muore. Durante il travaglio normalmente tra una contrazione e l'altra si ha una riduzione del dolore; invece in caso di rottura dell'utero avremo una contrazione tetanica (contrazione costante) oppure possiamo avere atonia dell'utero, in cui si ha un dolore costante senza la presenza delle contrazioni.
Con l'avvento dell'anestesia epidurale, è più difficile capire se il dolore è concomitante alla contrazione o meno.

TERMINOLOGIA

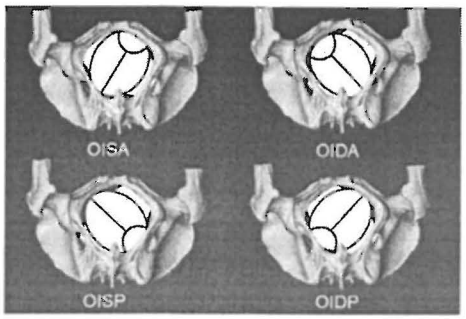
Situazione: è il rapporto che c'è tra asse longitudinale del feto e il canale del parto. La situazione può essere longitudinale, trasversale o obliqua.



Presentazione: definisce qual è la parte del feto che si presenta a livello dello stretto superiore del bacino; la parte presentata può essere il vertice, il podice e la spalla. Possiamo avere presentazione cefalica (la parte presentata è il vertice, o la faccia o il bregma), podalica (sedere) o di spalla.



Posizione: è il rapporto che la parte presentata contrae con il bacino materno, e sono quattro qualunque sia la parte presentata. Ad esempio, nell'immagine adiacente vedo le possibili posizioni della testa fetale rispetto al bacino.
La più frequente è la posizione occipito iliaca sinistra anteriore (90%)

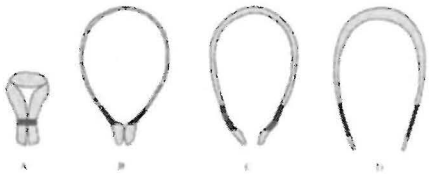


OISA: occipito iliaca sinistra anteriore
OIDA: occipito iliaca destra anteriore
OISP: occipito iliaca sinistra posteriore
OIDP: occipito iliaca destra posteriore

I FENOMENI

Come abbiamo visto, durante l'espletamento del parto avvengono una serie di modifiche nella madre, nel feto e nei rapporti anatomici tra in bacino materno e il bambino. Le modificazioni che avvengono nel travaglio vengono chiamate fenomeni, e si suddividono in: materni, fetali e feto-materni.

I **fenomeni materni (o dinamici)** sono:



- espansione del segmento inferiore dell'utero: negli ultimi 2 mesi di gravidanza, l'istmo dell'utero si trasforma nel cosiddetto segmento uterino inferiore; sotto la spinta di contrazioni preparatorie, esso si assottiglia, allungandosi sia trasversalmente sia longitudinalmente
- il raccorciamento e la scomparsa del collo dell'utero
- la formazione della borsa amnio-coriale (per via della forza delle contrazioni che spingono il contenuto dell'utero verso il basso)
- rottura della borsa delle acque
- distensione delle parti molli del canale del parto

I **fenomeni fetali (o plastici)** sono:

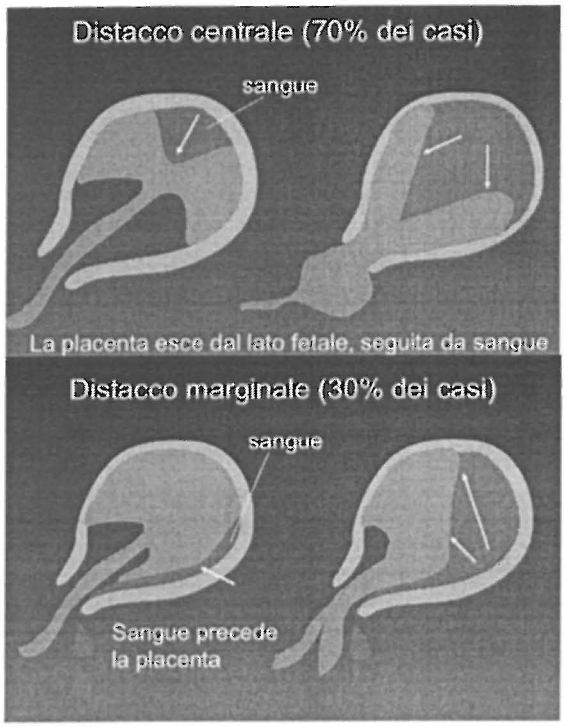
- atteggiamento fetale: il rapporto delle varie parti del corpo fetale. Il bambino assume la forma di un ovoide con braccia e gambe flesse e addotte sul tronco e la testa iperflessa sul busto.
- presentazione
- la situazione
- la posizione

I **fenomeni feto-materni (o meccanici)** sono:

- riduzione e impegno della parte presentata
- progressione
- rotazione interna
- disimpegno della parte presentata
- restituzione o rotazione esterna
- espulsione toale del feto

III STADIO - SECONDAMENTO

E' l'espulsione della placenta. Il parto è l'espulsione del feto e degli annessi fetali del feto. Gli annessi fetali sono la placenta e gli annessi amniocoriali.



La placenta (nel 70% dei casi) si stacca con un **distacco centrale** e ciò porta ad un accumulo di sangue che spinge la placenta all'esterno favorendo la sua completa espulsione. La placenta viene espulsa, e in seguito vi sarà l'espulsione di una modica quantità di sangue.
Nel 30% dei casi si ha un **distacco marginale,** dove si ha un distacco di una porzione periferica della placenta, e il sangue verrà espulso prima della placenta.
Si può avere il mancato secondamento se non si stacca completamente.
L'attesa normale del distacco della placenta dopo l'espulsione del feto è di 30 minuti.
Il parto non è completo se non vi è l'espulsione della placenta, perché la sua mancata espulsione determina **emorragia post-partum,** che è la causa più frequente di morte materna durante il parto.
L'emorragia post-partum si riconosce facilmente se vi è un sanguinamento esterno, invece è difficile da valutare se il sangue rimane internamente sotto forma di ematomi, che si sviluppano nel retroperitoneo e nelle fosse ischio-rettali o all'interno dell'addome. Ci sono donne decedute perché non ci si è accorti della presenza di un'emorragia interna.
Una volta che la placenta è stata espulsa si possono anche avere **emorragie post-partum dovute all'atonia uterina**. Le arteriole del miometrio materno che irrorano la placenta, una volta che vi è il distacco placentare, vengono strozzate con una contrazione uterina efficace che blocca meccanicamente le arteriole spirali che arrivano alla decidua. Se il travaglio è molto lungo (ciò porta ad un affaticamento della muscolatura uterina) o l'utero è sovradisteso (come nei parti gemellari o polidramnios), viene meno la capacità di contrarsi del miometrio uterino e si avrà una conseguente perdita di sangue.
In caso di secondamento difficoltoso possiamo tirare il cordone ombelicale per cercare di favorire il secondamento, facendo attenzione a non tirare troppo poiché vi è il rischio di determinare l'inversione dell'utero. Se tiro il cordone prima che la placenta si sia distaccata completamente, si può avere prolasso uterino con stiramento completo dei vasi sanguigni che arrivano alle ovaie e dei vasi che decorrono nell'infundibulo pelvico, con conseguenze ischemiche. Per prevenire le emorragie post-partum da mancato secondamento ci deve essere un'assistenza del terzo stadio, ossia devo monitorare le condizioni della donna e decidere se attendere o agire. Esistono metodi preventivi per favorire il secondamento, tra cui la **somministrazione di 5-10 UI di ossitocina** intramuscolo subito dopo che è avvenuta l'espulsione del feto. Un'altra procedura è la **trazione su cordone ombelicale** che deve essere controllata e delicata, per evitare di causare l'inversione dell'utero. Esiste anche il **clampaggio e sezione precoce del cordone**, tuttavia esiste una forte campagna avversa e insensata nei confronti di questa procedura, perché si pensa che non recidendo il cordone ombelicale fino a quando pulsa ho dei vantaggi, perché il neonato continua a ricevere per 40 secondi il sangue materno. Diversi studi hanno dimostrato che non è per niente vero, perché non si rilevano deficit nel caso in cui si esegua un clampaggio precoce o tardivo (il tardivo viene fatto 1 minuto dopo il precoce), in realtà si è dimostrato che il clampaggio può portare un vantaggio, in particolare riduce il rischio di emorragia post-partum.

COMPLICANZE LEGATE AL PARTO

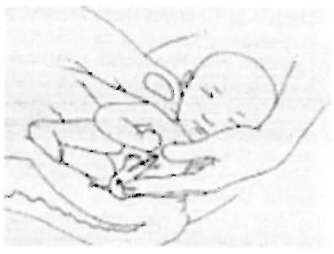
DISTOCIA DI SPALLA

La distocia di spalla è una complicanza in cui il feto non è in grado di passare attraverso il canale del parto. E' un evento drammatico in cui si hanno al massimo 4 minuti per risolvere la situazione. In caso di distocia, la testa fetale si è disimpegnata e le spalle sono a livello dello stretto medio del canale del parto, ma non riescono a progredire e a fuoriuscire dal canale materno. Questa patologia si presenta in caso di feti grandi cioè **macrosomici**, ma in realtà colpisce anche una grossa fetta di feti non macrosomici.
Come valuto i feti a rischio? Devo capire se il feto è macrosomico o meno. Tuttavia, è molto complesso da capire perché la stima ecografica del peso fetale ha un errore importante a termine di gravidanza (+/-10%), che ci porta a sottostimare il rischio di distocia delle spalle.
Posso valutare i fattori che portano a un maggior rischio di feto macrosomico. I fattori di rischio sono: il **diabete** (si ha un accumulo di grasso per l'effetto lipogenico mediato dall'insulina che è elevata nel feto di madre diabetica, e si ha un diametro biacromiale maggiore rispetto al normale), e **l'obesità**.
Fattori di rischio minori sono: le **viziature pelviche** e la **gravidanza oltre il termine**.

La distocia di spalla determina un aumento degli effetti avversi nella madre e nel feto.
I rischi materni: sono dovuti al fatto che si cerca di far passare il feto attraverso il canale del parto, e ciò può portare a: **lacerazione del collo dell'utero, della cervice, della vagina e del perineo, o emorragia post partum.**
I rischi fetali sono: **morte fetale**, e **danno nervoso a livello del plesso brachiale**. Nel 50% dei casi un neonato muore entro 5 minuti se non si interviene velocemente. Il danno del plesso brachiale causa la comparsa della **paralisi di Herb**.

In caso di distocia delle spalle devo agire velocemente, cercando di risolvere il problema in meno di 4 minuti per evitare i rischi annessi alla patologia.
Come devo procedere in caso di distocia delle spalle?

- **MANOVRA DI McROBERT**: si flettono le ginocchia e le gambe della donna verso l'addome per aumentare la pressione sovrapubica e aumentare il diametro antero-posteriore dello stretto inferiore. Ciò favorisce il disimpegno delle spalle. Se questo non avviene si preme sulla sinfisi pubica in modo da favorire meccanicamente il passaggio della spalla. Se ciò non è possibile di esegue la manovra di Jacquemier.
- **MANOVRA DI JACQUEMIER**: si inserisce una mano nel canale vaginale e si cerca il braccio posteriore del feto. Una volta individuato lo si ruota anteriormente sull'addome fetale e poi si tenta di estrarlo. Una volta estratto, lo si stira superiormente in maniera tale da accorciare il diametro biacromiale e agevolare l'uscita della spalla anteriore. Con questa manovra però si rischia la frattura del braccio posteriore, ma è una complicanza preferibile rispetto alla paralisi di Herb. La manovra non è facile da effettuare perché è difficile inserire la mano nel canale del parto e raggiungere il braccio, perché vi è pochissimo spazio. Se questa manovra non funziona allora si usa la manovra di Zanavelli.



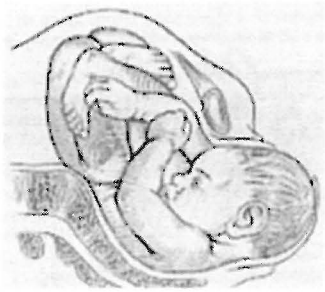
- **MANOVRA DI ZANAVELLI**: al feto si fa percorrere a ritroso il canale del parto. Per far ciò si ruota la testa del feto all'interno del canale del parto, e la si porta al di sopra dello stretto medio del canale materno e a quel punto eseguirò un taglio cesareo. Ciò è difficile perché una volta che si disimpegna

la testa si crea un anello attorno al collo del feto che rende difficile sia la manovra di Jacquemier, sia la manovra di Zanavelli. Se non funzione nulla di tutto ciò, si esegue una sinfisiotomia.

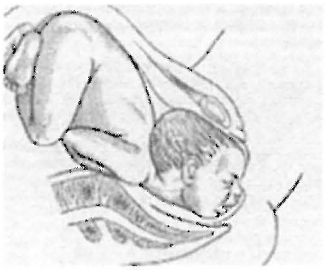
- **SINFISIOTOMIA**: si incide la cartilagine pubica in modo tale che le emipelvi si aprano e si abbia il completo disimpegno delle spalle e nascita del feto. Il rischio della sinfisiotomia è l'incisione accidentale dell'uretra, per evitarlo si deve inserire un dito in vagina e spostare l'uretra. La manovra è difficile ma è l'unica soluzione.

Cose che NON devo assolutamente fare è tirare la testa del feto o eseguire la manovra di Kristeller (manovra in cui si spinge sul fondo dell'utero per cercare di disimpegnare le spalle). Questa manovra porta allo stiramento del plesso brachiale. Non bisogna neanche usare il forcipe o la ventosa.

PRESENTAZIONI ANOMALE



E' possibile anche il parto vaginale in cui la faccia fetale si presenta anteriormente, condizione definita **rotazione sacrale dell'occipite** quindi l'occipite sarà posteriore, ossia verso il sacro. Il feto per disimpegnare la testa usa un meccanismo di flessione: userà la sinfisi pubica come fulcro, in cui appoggerà la fronte e disimpegnerà la parte posteriore della testa.
E' una manovra più impegnativa e aumenta la durata del parto e del periodo espulsivo, e vi è maggior rischio di lacerazioni del piano perineale. A volte è necessario usare la ventosa da parto per disimpegnare la testa.



Un altro tipo di presentazione anomala è quella di faccia, in cui il feto si impegna non con il vertice (occipite) ma con la faccia. In alcune posizioni come quella della **rotazione posteriore del mento** (come si vede nell'immagine) è meccanicamente impossibile eseguire il parto per via vaginale. Il problema è che mi accorgo solo dopo il travaglio e non prima di questa presentazione anomala, e sono obbligato ad eseguire un parto cesareo d'urgenza.

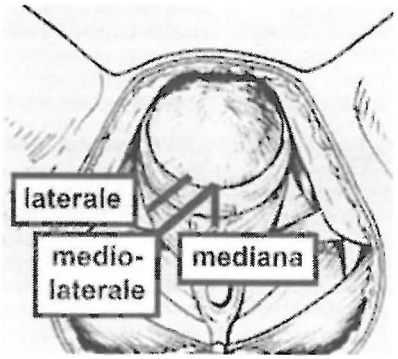
La presentazione di **podice** è molto rara, e vi è indicazione assoluta ad eseguire un parto cesareo.

LACERAZIONI DEL PIANO PERINEALE

Quattro stadi:

- **I grado**: interessa la mucosa vulvo-vaginale e il sottocutaneo. Si risolvono spontaneamente o necessitano di qualche punto per facilitare la guarigione.
- **II grado**: se si ha interessamento anche dei muscoli perineali, senza che vi sia interessamento dello sfintere dell'ano.
- **III grado**: se vi interessamento dello sfintere dell'ano, può essere primitiva se è dovuta al parto, o secondaria se è dovuta all'episiotomia
- **IV grado**: interessa lo sfintere e anche il retto e l'ano. Sono lesioni infrequenti. Devono essere suturate per strati.

Per cercare di evitare queste complicanze di lacerazione, bisogna eseguire una **episiotomia** con anestesia locale o durante l'apice della contrazione senza anestesia. L'episiotomia è un taglio che si esegue con una forbice.



Esistono 3 tipi di episiotomia:

- **mediana**: non viene più fatta per gli elevati rischi di causare danni allo sfintere anale.
- **medio-laterale:** il più eseguito è a ore 7, ma può essere fatta anche a ore 5. Ad ore 5 c'è il rischio di ledere sigma e retto, perciò si preferisce quella ad ore 7.
- **laterale:** non viene più fatta perché non dà una buona apertura dell'anello vulvare, e le lesioni che si possono causare sui muscoli della parete pelvica e perineale sono maggiori rispetto all'episiotomia medio-laterale.

Indicazione per l'episiotomia

L'episiotomia è indicata nei **parti prematuri**, perché il feto è più a rischio e la sua testa è più fragile. E' indicata se vi è una necessità di espletare il parto velocemente, per esempio nel caso in cui si ha una **compressione del cordone ombelicale** tra feto e pareti ossee, o anche nel caso in cui si deve usare una **ventosa** per manovre estrattive in cui si preferisce un taglio chirurgico lineare rispetto alle lacerazioni che avvengono meccanicamente, dove la ricostruzione è più difficile ed esteticamente peggiore.

INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO

Definizione

Per induzione del travaglio di parto si intende l'intervento finalizzato a stimolare artificialmente l'insorgenza di contrazioni efficaci per avviare il travaglio di parto prima del suo inizio spontaneo.

Quando non è prudente aspettare possiamo intervenire attivamente in due modi:

- TC (taglio cesareo) elettivo: se ho controindicazioni mediche al parto transvaginale.
- Induzione del parto: negli altri casi. È una simulazione artificiale di ciò che avviene in natura.

Epidemiologia

L'induzione del travaglio di parto è molto utilizzata nei Paesi occidentali, si attesta attorno al 20-25%. Oggi si contesta l'utilizzo eccessivo dell'induzione del travaglio. Esistono indicazioni su quando utilizzarla, ma nella pratica clinica si osserva che molte volte è utilizzata anche quando non necessaria.

Attraverso il CEDAP (certificato di assistenza al parto, che viene compilato ad ogni parto e costituisce una ricca fonte di informazioni sanitarie, epidemiologiche e sociodemografiche relative all'evento nascita), vediamo che nelle regioni del Nord e Centro Italia si ha un tasso del 20% di travagli indotti, è un valore abbastanza elevato e indica che 1 parto su 5 è indotto. Nelle regioni come Puglia e Campania i travagli indotti sono molto meno frequenti (6%), ma in realtà è un dato falsato dal fatto che in queste regioni vi è un elevato tasso di tagli cesarei, quindi non aspettano neanche loro il parto spontaneo. Il taglio cesareo in queste regioni viene utilizzato eccessivamente, anche quando non vi è indicazione medica.

Nei paesi occidentali le induzioni del parto sono molto frequenti, e stanno aumentando negli anni.

Come mai non si aspetta che il parto si inneschi spontaneamente? Negli ultimi anni i dati supportano la tesi che attendere che il parto si inneschi spontaneamente porta a esiti peggiori rispetto all'induzione. Ciò è legato probabilmente al fatto che se si attende troppo si determinano processi deteriorativi nel feto, ad esempio in caso di insufficienza placentare, la placenta non è in grado di ossigenare correttamente il feto e quest'ultimo mette in atto dei meccanismi di compenso per favorire la sua stessa ossigenazione; se continuo ad attendere che il travaglio si inneschi da solo, posso trovarmi di fronte a un feto che ha sopportato a lungo una condizione di ipossia cronica e se aggiungo lo stress ipossico del travaglio, quel feto non sarà in grado di compensare ulteriormente.

Fu eseguito uno studio randomizzato su delle donne che presentavano gravidanze fisiologiche. Si suddivisero queste donne in maniera random in due gruppi: al primo si induceva il parto a 39 settimane, al secondo non si faceva nulla e si attendeva il parto spontaneo. Questo studio dimostrò che se si induce il parto si ha un minor tasso di tagli cesarei ed esiti perinatali. Lo studio fece scalpore e fu criticato da coloro che volevano conservare la fisiologia e la naturalità del parto. La critica maggiore allo studio fu che le donne selezionate appartenevano alla popolazione americana ed erano patologicamente obese, perciò non potevano essere considerate vere e proprie gravidanze fisiologiche. Ad oggi, sul tema dell'induzione non vi è una unanimità di pensiero, ci sono alcuni ginecologi che preferiscono usarla solo in casi estremi, mentre altri propongono addirittura un'induzione a tappeto dopo la 39esima settimana.

Chi è contro a questa metodica quali argomenti utilizza?

- **Per indurre il travaglio ci vogliono molte risorse di personale e lunghe tempistiche**: la donna rimane ricoverata per più tempo prima di riuscire a partorire rispetto a una donna che ha un travaglio spontaneo. Una donna che ha un travaglio attivo (spontaneo) ha un parto più veloce, ed è più facile assisterla, invece una donna che deve essere indotta parte da zero, e a causa della somministrazione dei farmaci deve essere maggiormente controllata, e anche il feto deve essere monitorato costantemente.
- **L'induzione è una procedura medica perciò vi sono effetti avversi legati ai farmaci con aumento della morbilità materna e fetale**: bisogna tener conto che non sempre il travaglio riesce davvero ad essere indotto. Uno degli effetti avversi è il fallimento dell'induzione con necessita di taglio cesareo.

Un'altra conseguenza è il travaglio prolungato, in cui si sottopone il feto a uno stress ipossico maggiore, e si ha un aumentato rischio di emorragie post-partum per atonia uterina.
In più, negli anni a causa di un aumento dell'indicazioni mediche si sono indotti travagli non proprio a termine, finendo a far nascere molti neonati nella fase di early term (tra le 37-38 settimane). Il mondo neonatologico ha rimproverato molti ginecologi per questa scelta, perché nascere a 37 settimane porta a un maggior rischio di difficoltà respiratoria nel neonato.

L'induzione è una procedura attiva, e dovrebbe essere effettuata laddove vi sia un netto beneficio nell'indurre la gravidanza rispetto all'attesa. Si deve valutare il rapporto rischi/benefici. L'OMS afferma chiaramente che l'induzione deve essere eseguita se vi è una chiara indicazione medica.
Quali sono le possibili indicazioni? Sono quelle situazioni in cui la mortalità e la morbilità endouterina o perinatale sono aumentate. Dove se aspettassi rischierei la morte del feto, o nel caso sopravvivesse al parto, rischierei sequele irreversibili. Noi induciamo a favore del feto; le indicazioni materne sono minoritarie, ma presenti, soprattutto nelle condizioni in cui vengano diagnosticate patologie oncologiche in gravidanza e la terapia (chemio/radioterapia) non possa essere iniziata a causa della gravidanza stessa. Perciò si attenderà che il feto maturi abbastanza (in alcuni casi a 34 settimane, ma nel caso fosse possibile è meglio evitare l'eccessiva prematurità e aspettare almeno la 37 settimana), per poi indurre il parto e permettere alla donna di iniziare il trattamento. Le indicazioni più frequenti però sono legate al feto stesso.
Indicazioni:

- Gravidanza oltre il termine
- Rottura prematura delle membrane (PROM)
- Diabete mellito insulino-dipendente
- Complicanze ipertensive della gravidanza
- IUGR
- Oligoamnios
- Morte endouterina fetale
- Isoimmunizzazione Rh
- Patologie materne che richiedono un trattamento non compatibile con la gravidanza

Per molte indicazioni non c'è un'evidenza scientifica molto forte. Sicuramente l'attesa è deleteria nel caso di **rottura delle membrane a termine** o in caso di **gravidanza sopra la 41 settimana**, e si ha indicazione ASSOLUTA all'induzione del parto.

- **La rottura della membrana a termine (PROM)** è frequente ed è considerata normale. Nel 80% dei casi il travaglio inizia spontaneamente dopo il PROM, ma in un 20% dei casi possiamo avere una latenza superiore a 24h, e in questo caso l'attesa determina l'aumento dell'endometriti pertanto aumenta il rischio di esiti infettivi materni post-partum. Vi è anche lieve rischio di esiti infettivi fetali. Indurre in caso di PROM non determina svantaggi, infatti non aumenta il rischio di tagli cesarei o effetti dannosi al feto, perciò in caso di PROM con un periodo di latenza di 24h è meglio indurre attivamente.
- **La gravidanza post-termine** ha un'indicazione assoluta; non possiamo aspettare oltre le 42 settimane, perché aumenta la mortalità fetale in utero o la mortalità neonatale. Si ha un elevato rischio di insorgenza di **sindromi da aspirazione di meconio**, dove il feto in condizioni di stress esegue degli atti respiratori forzati all'interno della cavità amniotica e aspira il meconio (materiale prodotto dall'intestino del feto), il quale finisce nelle vie aeree profonde del feto. Il feto diventa più fragile e non riuscirà a sopportare l'ipossia transitoria legata al parto stesso, e andrà incontro a morte perinatale, oppure dopo il parto si avrà collasso di alcune aree dei polmoni a causa dell'ostruzione causata dal meconio, e successivamente si avrà morte neonatale. Quindi quando ci avviciniamo alla 41-42 settimana si ha indicazione assoluta ad indurre il travaglio.

Ci sono evidenze meno forti (di livello B) che affermano che è meglio indurre nelle condizioni in cui:

- La donna sia affetta da **ipertensione cronica o gestazionale**, perché se aspettiamo abbiamo esiti avversi elevati nella madre. Intervenire attivamente migliora di molto gli esiti. Una volta raggiunta la 37 settimana, bisogna valutare le condizioni della donna e capire quando è meglio indurre il parto e per quanto tempo si può attendere per favorire la maturazione fetale; tuttavia, non si deve mai oltrepassare la 40esima settimana.
- Se vi è **IUGR vicino al termine**, si induce tra le 37-39 settimane, perché un feto IUGR vicino al termine ha una placenta che funziona meno bene e può andare incontro a ipossia.
- Donna con **diabete preesistente**, perché l'attesa aumenta i rischi di macrosomia e di distocia di spalla, e vi è anche un aumentato rischio di ipossia cronica del feto legato all'insufficienza utero-placentare.

Ci sono poi situazioni che hanno evidenze più deboli (livello C), che sono le più discusse, però si effettua comunque l'induzione.

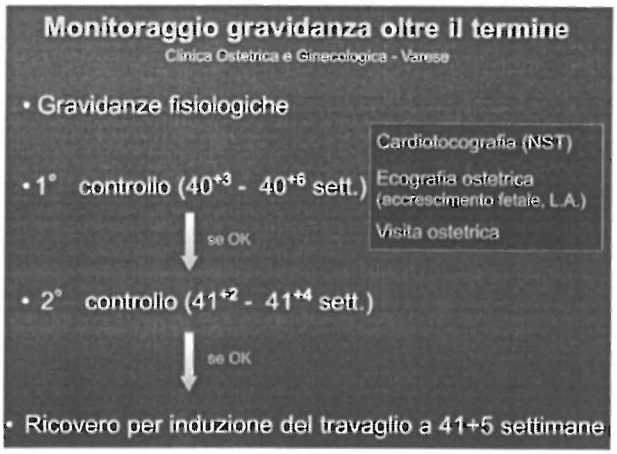
- **PROM a 34-37 settimane**: il feto è prematuro ma è late-preterm, cioè un pretermine tardivo, perché siamo lontani dalla 23 settimana e manca poco al termine. Una volta in caso di PROM a 34-37 settimane si induceva dopo un periodo di latenza di 24h, ma studi hanno dimostrato che si può attendere fino alla 37 settimana per favorire un miglior sviluppo delle strutture polmonari. In questo caso è meglio discutere con la donna e spiegarle i pro e i contro dell'induzione con i rischi ad essa annessi.
- Il **diabete gestazionale** è un argomento molto discusso. Ad oggi si pensa che nelle donne in cui il diabete gestazionale è controllato con la sola dieta si può attendere fino alle 41 settimana, invece le donne che usano una terapia insulinica devono essere indotte a 39-40 settimane se il travaglio non parte da solo.
- **Colestasi ostetricia:** è una complicanza tipica del terzo trimestre, legata a deficit congeniti della funzionalità di alcune proteine che trasportano i sali biliari dagli epatociti verso i canali biliari. E' una patologia presente anche al di fuori della gravidanza che passa inosservata, ma che viene slatentizzata durante la gravidanza a causa dell'aumentata concentrazione degli estrogeni e del progesterone, che determina un'interferenza della produzione della bile. La donna ha un prurito diffuso o localizzato a livello del palmo della mano e della pianta dei piedi, con esacerbazione durante la notte. Se dosiamo i sali biliari rileveremo livelli elevati con aumento delle transaminasi. L'unica terapia è il parto stesso. Nei feti di donne affette da questa patologia vi è un aumentato rischio di morte endouterina improvvisa rispetto alla popolazione normale. Ciò è dovuto all'effetto cardiotossico dei Sali biliari. Ad oggi non si conosce l'entità del rischio e si preferisce intervenire intorno alle 37-38-39 settimane.
- **Macrosomia:** si pensa che quando il feto ha un peso elevato rispetto alla norma sia meglio indurre il parto per evitare l'ulteriore accrescimento fetale e ridurre le complicanze durante il parto dovute alla macrosomia (distocia di spalle, lacerazioni del canale del parto ed emorragie post-partum). Tuttavia, ci sono grossi problemi, perché la macrosomia viene valutata attraverso la stima ecografica del peso del feto, che è molto inaccurata perché si porta dietro un errore del 10%. Perciò noi induciamo in base ad un sospetto. Inoltre, le complicanze dipendono anche dalle donne, infatti, alcune di esse possono partorire tranquillamente feti macrosomici. Quindi non siamo in grado di predire accuratamente quali donne sono a rischio o meno, per questo motivo non si hanno evidenze che indurre sia necessario. Ad oggi nonostante le evidenze non siano sufficiente, nella pratica clinica se un feto pesa più di 4.5 Kg si induce lo stesso il parto.
- **Oligoidramnios isolato a termine:** è un argomento molto controverso perché in un feto cresciuto normalmente non si conosce che significato clinico abbia e perciò senza evidenze è meglio non indurre il parto, anche se alcuni senza delle motivazioni valide lo fanno lo stesso.

Si può optare per l'induzione anche in caso di **morte endo-uterina fetale (in 2°-3° trimestre)**. E' una situazione in cui dobbiamo occuparci del benessere materno. In caso di morte fetale prima o poi si scatenerà

un travaglio spontaneo, perciò posso attendere che esso si inneschi spontaneamente, tuttavia non posso aspettare settimane perché vi è il rischio di insorgenza di DIC cronica. Dopo la morte del feto la placenta rilascia fattori tissutali nel circolo materno, che possono indurre un'attivazione della coagulazione e scatenare un quadro coagulativo simile a quello della coagulazione intravascolare disseminata.
Si opta per l'induzione del travaglio e si sconsiglia il taglio cesareo perché esso è un intervento chirurgico, e in quanto tale si trascina con sé dei rischi importanti. In seguito al taglio cesareo si ha una cicatrice a livello dell'utero, che è una regione di minor resistenza che può portare a rottura dell'utero o comparsa di placenta previa nelle gravidanze future. Infine, la cicatrice cutanea causata dal taglio cesareo è un ricordo permanente della morte del feto.

COSA FACCIO IN CASO DI GRAVIDANZA OLTRE TERMINE?

Le **gravidanze oltre termine** determinano un aumentato rischio di morte fetale. Il rischio di morte endouterina fetale aumenta in maniera graduale anche nelle donne che non hanno patologie e che hanno gravidanze fisiologiche. Dalla 42 settimana in poi il rischio duplica ogni settimana che passa, invece, tra la 37 e 42 settimana il rischio di morte endouterina è lieve e statisticamente non rilevante nelle donne che non hanno complicanze.
Nelle donne che presentano gravidanze a rischio, nonostante il rischio sia lieve, non lo posso assolutamente sommare alle complicanze di base della gravidanza complicata e perciò induco il parto prima della 42 settimana.



A Varese si monitora nel tempo la gravidanza oltre termine. Se il parto non avviene nella data presunta si attende qualche giorno. Tra la 40 e 41esima settimana facciamo un 1° controllo, per valutare se la gravidanza è davvero a basso rischio o meno. Serve per valutare se la gravidanza è davvero fisiologica, o ci è sfuggito qualcosa negli esami precedenti. Nel 1° controllo viene valutato il quantitativo di liquido amniotico, e viene eseguita una registrazione cardiotocografica per vedere il benessere fetale, e si misura la pressione arteriosa della donna. Se i fattori sono normali, allora la donna tornerà dopo 1 settimana e si sottoporrà ad un ulteriore controllo (uguale al precedente) e in più si valuteranno le condizioni locali del collo dell'utero (per capire, nel caso fosse necessaria, quale modalità di induzione serva), e se è di nuovo tutto ok, allora aspetterò ulteriormente che il travaglio parti spontaneamente. Se arrivo **a 41 settimane + 5 giorni** senza che vi sia stato il travaglio spontaneo allora indurrò il travaglio attivamente.

COSA FACCIO IN CASO DI PROM?

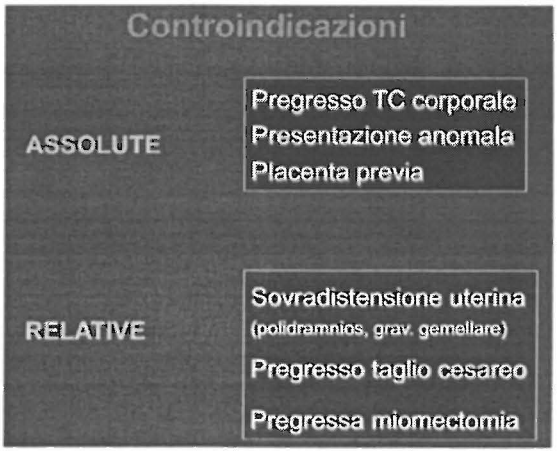
In caso di PROM aspetto 24h prima di indurre il parto, perché nel 80% dei casi il parto si innesca da solo; tuttavia ricovero la donna lo stesso, perché in caso di rottura non c'è più la barriera protettiva che separa la vagina dall'ambiente endouterino, e c'è il rischio di risalita di batteri con conseguente possibile comparsa di **corionamniosite**, e per questo devo effettuare diversi controlli sistematici. Prima di tutto se la donna non ha contrazioni devo evitare di fare esplorazioni vaginali, perché aumenta il rischio di contaminazione. Lascerò invece un tempo di latenza di 24h se il liquido amniotico è limpido, se invece il liquido amniotico è tinto di meconio indurrò immediatamente il parto. Il liquido tinto di meconio può essere espressione di infezione endo-amniotica o di una condizione di ipossia fetale. In alcuni casi il meconio può essere presente nel liquido amniotico anche in condizioni di normalità, dove indica che l'intestino del feto funziona correttamente e così

il suo sistema nervoso; tuttavia, è difficile capire se siamo in condizioni di normalità o patologiche, perciò se trovo meconio nel liquido amniotico induco immediatamente in ogni caso.
Se una donna è risultata positiva per lo **streptococco gruppo B Agalactiae**, che è un esame di routine eseguito a 35 settimane, allora non potrò aspettare le 24h ma ho un periodo di latenza più basso, massimo di 6 ore, perché vi è un maggior rischio di esiti avversi fetali/neonatali, infatti lo streptococco è responsabile di sepsi fetale.
In ogni caso, durante il periodo di latenza, ogni 4 ore eseguo un monitoraggio materno-fetale, dove valuto diversi parametri spia di una sospetta corionamniosite.
Nel monitoraggio materno-fetale valuto:

- **temperatura**
- **emocromo** per escludere la presenza di leucocitosi (ricorda che nella donna gravida i GB sono leggermente più elevati rispetto alla norma, quindi 8mila bianchi sono normali, invece 30mila no)
- **FC materna e fetale**: la presenza di tachicardia fetale indica la presenza di un feto infetto
- **colore del liquido amniotico**

Se uno di questi parametri è alterato induco immediatamente il parto.

CONTROINDICAZIONI DELL'INDUZIONE



Essa è controindicata quando il parto vaginale stesso è controindicato. Le controindicazioni ASSOLUTE sono in caso di: **presentazione anomala (podalica), placenta previa** o **pregresso taglio cesareo corporale** (TC a livello del corpo dell'utero e non a livello del segmento uterino inferiore; viene effettuato in caso di bassa epoca gestazionale, dove il segmento uterino inferiore non si è ancora formato, oppure in rare situazioni in cui ho un ostacolo a incidere col bisturi sul segmento uterino inferiore).
Ci sono delle situazioni in cui deve essere vagliato molto l'utilizzo dell'induzione del travaglio. Ad esempio, se io non voglio esporre il feto e l'utero ad un travaglio prolungato, allora non indurrò il travaglio che allunga molto i tempi.
Un altro fattore da considerare è che i farmaci utilizzati per indurre il travaglio determinano contrazioni frequenti e molto intense, non facilmente gestibili. Le risposte contrattili determinate dai farmaci variano da donna a donna, perciò nelle situazioni in cui ho una **cicatrice pregressa per taglio cesareo o per pregressa miomectomia**, allora devo evitare l'induzione, perché la cicatrice è una regione di minor resistenza e vi è rischio di rottura dell'utero, che può determinare ipossia fetale perché esso verrà espulso a livello delle anse intestinali, oppure si può avere ipossia acuta legata al fatto che la rottura avviene in prossimità della placenta, la quale perde la sua funzionalità e si ha anche emorragia materna. Lo stesso avviene in condizione di **sovradistensione uterina** in cui si ha un aumentato rischio di rottura dell'utero.

METODICHE DI INDUZIONE

Come si induce un travaglio? Dipende da quanto è maturo il collo dell'utero. La **maturazione del collo dell'utero** è un processo che avviene fisiologicamente nelle settimane che precedono il termine della gravidanza. Il collo dell'utero, all'inizio di una gravidanza, è un cilindro di 4-5 cm che ha un elevato contenuto di fibre collageniche e muscolari per poter sostenere il peso del feto per mesi, ma alla fine della gravidanza si prepara al parto degradando il collagene con enzimi proteolitici, i quali rompono i cross-link e disorganizzano il collagene che viene disperso nella matrice extracellulare; poi la matrice extracellulare si

arricchisce di proteoglicani ad alto peso molecolare, in particolar modo di acido ialuronico che è molto idrofilo. Il tessuto richiama acqua e si trasforma in un tessuto cedevole ed elastico.
Se induco un travaglio su una cervice matura e cedevole, il travaglio si induce semplicemente utilizzando farmaci che determinano contrazioni uterine; invece, se voglio indurre una cervice non ancora matura, il processo è più difficile, infatti devo far precedere all'induzione delle contrazioni un meccanismo artificiale di maturazione del collo dell'utero. Per capire se il collo è maturo o meno, devo oggettivare la maturazione col l'utilizzo del punteggio di Bishop.

SCORE DI BISHOP
SI valutano cinque parametri:

1) **Stazione parte presentata**: dove si trova la parte presentata rispetto alle spine ischiatiche. Se la parte presentata si trova già in una buona posizione a livello del canale del parto, allora indica che il collo dell'utero è cedevole e maturo a sufficienza.
2) **Lunghezza della cervice**: la valuto con un dito esploratore a livello del fornice vaginale.
3) **Dilatazione della cervice**: la misuro con due dita esploratrici.
4) **Posizione della cervice**: inteso come direzione della cervice rispetto al bacino della donna. Può essere posteriore, centralizzata o anteriore.
5) **Consistenza della cervicale**: valuto se la cervice è rammollita o meno.

Più il punteggio è alto, più è matura la cervice e pertanto è favorevole all'induzione.
La cervice è favorevole all'induzione per punteggi >8. E' altamente sfavorevole <4.
Se ho un reperto favorevole è più facile indurre, se è sfavorevole è più facile che non riesca ad indurre e avrò un maggior rischio di esiti avversi.

Quali metodi esistono per indurre il parto?
Esistono diversi metodi: metodi **farmacologici** e **meccanici**.
Esistono metodi alternativi che non hanno riscontro ed evidenze certe.

METODI FARMACOLOGICI

I metodi farmacologici sono:

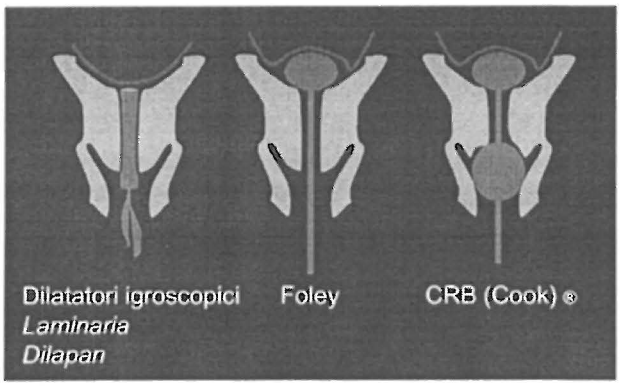
- **Ossitocina sintetica**: è utilizzata per far partire un'attività contrattile. E' riservata nelle situazioni in cui ho un collo dell'utero già maturo con uno score di Bishop elevato.
- **Prostaglandine E2** (o Dinoprostone): permette di far maturare la cervice e viene utilizzata in caso di Bishop bassi.
- **Misoprostolo** (analogo delle prostaglandine E1): ha la funzione di mimare la maturazione cervicale, poiché anche fisiologicamente la maturazione della cervice è mediata dalle prostaglandine.

METODI MECCANICI

I metodi meccanici sono:

- **Cateteri di Foley intracervicali**: mi permettono di far maturare la cervice e favorire il travaglio. Il catetere viene inserito al di sopra dell'orifizio uterino interno, poi gonfiato con una soluzione fisiologica di 50 ml e lasciato una notte.
  La problematica di usare i cateteri di Foley è che in realtà sono stati creati per l'utilizzo a livello vescicale, e quindi non riescono a reggere un'insufflazione di soluzione fisiologica di 50ml; perciò ad oggi si preferisce usare i CRB.
- **CRB** (Cervical Repening Balloon): sono cateteri specifici per l'ambito ginecologico. Hanno due palloncini, uno inserito in vagina e uno al di sopra dell'orifizio uterino interno.
- **Dilatatori igroscopici:** sono bacchette che inserisco nel collo dell'utero, e che si dilatano gradualmente poiché si imbibiscono di secrezioni vaginali.

- **Amnioressi**: rottura artificiale delle membrane. Essa attiva la produzione di prostaglandine endogene e aumenta la probabilità di insorgenza delle contrazioni. Posso eseguire questa procedura a chi ha Bishop favorevoli. Non posso farlo assolutamente nelle donne con Bishop sfavorevole.



I metodi meccanici funzionano perché mi permettono di scollare le membrane amniocoriali dal collo inferiore dell'utero, e quando ciò avviene si ha una reazione infiammatoria locale con produzione di prostaglandine endogene che determinano la maturazione cervicale.
I metodi meccanici hanno un'efficacia uguale all'utilizzo di farmaci analoghi alle prostaglandine.

Perché si preferisce l'utilizzo dei metodi meccanici per la maturazione cervicale? Il dinoprostone (Prostaglandine E2) esiste in due forme, una in gel e una che determina un rilascio graduale. Il misoprostolo viene usato off-label (off-label indica farmaci che sono già registrati e approvati, ma per indicazioni terapeutiche diverse rispetto a quelle per cui vengono invece prescritti) e viene usato in via orale, somministrata in soluzione acquosa. La problematica legata alle prostaglandine farmacologiche è determinata dal fatto che determinano una risposta poco prevedibile, in alcuni casi l'effetto è davvero modesto oppure nei casi peggiori determina effetti eccessivi e determina la comparsa di **tachisistole uterina** (vedi oltre). Gli effetti sono soggettivi e dipendono da donna a donna, infatti ogni donna ha una quantità diversa di recettori per le prostaglandine a livello uterino. Ciò non può essere valutato a priori e perciò vi è un'imprevedibilità di fondo.
In più, il costo delle prostaglandine E2 è elevato rispetto al costo irrisorio del catetere di Foley. I farmaci possono avere effetti collaterali quali nausea e diarrea. Inoltre, è rischioso usare i farmaci, perché se compaiono effetti avversi dannosi per il feto, non si può fare nulla se non attendere che il farmaco abbia raggiunto il suo tempo di emivita, perciò una volta somministrato in caso di complicanze non si può far nulla.
Il metodo meccanico è quasi sempre migliore rispetto ai metodi farmacologici, ma vi è controindicazione al suo utilizzo in caso di PROM, perché si può favorire un'infezione ascendente. Una volta era controindicato anche in caso di tampone positivo a Streptococcus Agalactiae, ma ad oggi gli studi hanno smentito i rischi associati al metodo meccanico, e perciò si utilizza anche in donne che hanno un tampone positivo.

TACHISISTOLE UTERINA: attività contrattile molto elevata, dove si ha un ipertono uterino con intervallo breve tra una contrazione e un'altra. Le contrazioni non ritornano a livello della loro linea base. Quando l'utero si contrae abbiamo una ridotta perfusione placentare con ipossia transitoria fetale.
Nel momento in cui ho un ipertono uterino, nel feto all'inizio si instaura una bradicardia, poi si hanno decelerazioni ripetitive e profonde con battiti inferiori anche a 60.
Il feto cerca di compensare con una tachicardia compensatoria, con innalzamento della linea di base tra una decelerazione e l'altra. La tachisistole uterina è pericolosa perché vi è un rischio elevato che si associ ad alterazioni del FC fetale, determinando rischi ipossici fetali con possibile ipossia prolungata, e successiva comparsa di acidosi e morte endouterina per asfissia.

Come si induce il travaglio?

- **In donne con Bishop sfavorevole** si opta sempre per i metodi meccanici, e si usano le prostaglandine esogene solo in caso di PROM. Una volta che si ha avuto la maturazione della cervice, allora si indurranno le contrazioni con l'ossitocina.
- **In donne con Bishop favorevole** si effettua amnioressi, la quale molte volte è sufficiente ad indurre il parto. Se ciò non è sufficiente si usa l'ossitocina per via endovenosa.
  Quando ho un Bishop favorevole e non ho l'urgenza nell'indurre il parto, posso anche provare ad indurre il travaglio con lo scollamento delle membrane, per evitare l'uso di farmaci. Nello scollamento andrò a scollare il polo inferiore delle membrane inserendo un dito e ruotandolo a 360 gradi nel canale cervicale. Di solito viene eseguito nel secondo controllo delle gravidanze post-termine. Con questa procedura si riduce del 25% la necessità di induzione con altre metodiche.

Quali sono le possibili complicanze legate alle induzioni?

Le complicanze sono:

- **travaglio lungo** con rischio di ipertono ed ipercinesia.
- Elevato rischio di necessità di **tagli cesarei** rispetto ai travagli spontanei; a causa del fallimento dell'induzione (più probabile se vi è un Bishop sfavorevole) oppure a causa della comparsa di complicanze quale la tachisistole con necessita di effettuare tagli cesarei di urgenza per salvare il bambino.
- **rottura d'utero**: perché si è effettuata l'induzione su uteri sovradistesi o con cicatrici pregresse.
- **sindrome da intossicazione d'acqua**: patologia rara determinata dal fatto che l'ossitocina ha una struttura analoga all'ADH e può causare quindi un'iperidratazione con grave iponatriemia.

TAGLIO CESAREO

Cenni storici

Il termine deriva da "caedo" = tagliare e, in particolare, da Lex Caeserea (taglio cesareo): procedura chirurgica post mortem o in procinto di morte della partoriente nell'intento di salvare il feto.

Molti storici attribuisco il termine alla nascita di Giulio Cesare che, secondo la leggenda, sarebbe nato con il taglio cesareo. Vi era anche una legge romana emanata sotto l'imperatore Numa Pompilio e denominata *lex caesarea,* che sanciva l'estrazione addominale del feto in tutte le donne gravide che morivano a fine gravidanza.

In passato, l'indicazione principale per il cesareo era la presenza di deformità importanti nella donna come il rachitismo oppure viziature pelviche causate dalla poliomielite.

Nel 1876 fu eseguito da Edoardo Porro il primo taglio cesareo in cui si salvò anche la madre. Nell'epoca di Edoardo Porro, molte donne erano affette da poliomielite e morivano durante il parto. Egli fu il primo che tentò di ideare un taglio cesareo con l'obiettivo di salvare sia la donna sia il feto.

Porro studiò le diverse complicanze che portavano alla morte della donna durante il taglio cesareo, e capì che i maggiori rischi legati alla procedura fossero le emorragie e le infezioni. Per fermare l'emorragia decise di togliere l'utero stesso, invece per evitare le infezioni suturò il collo dell'utero a livello pubico (comunicante con l'esterno), in modo tale che potesse sterilizzarlo e pulirlo evitando l'insorgenza di infezioni.

TIPOLOGIE DI CESAREO

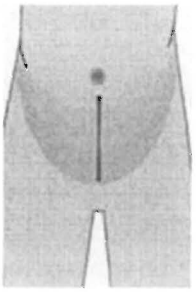
Oggi il cesareo può essere:

- **TC elettivo**: eseguito in caso di presentazione podalica, pregresso taglio cesareo, sproporzione feto-pelvica, placenta previa.
- **TC urgente**: eseguito in caso di ipossia fetale o distocia, o in tutte le condizioni in cui è a rischio la sopravvivenza del feto.

PROCEDURA CHIRURGICA

1) Incisione cutanea con **incisione trasversale secondo Pfannenstiel** (oppure "taglio bikini" = poiché la cicatrice determinata dal taglio viene nascosta dagli slip/bikini)
2) Si taglia la **fascia muscolare**
3) Si esegue una **isterotomia**: si incide a livello del segmento uterino inferiore che è meno vascolarizzato.
4) **Apertura delle membrane amniocoriali**
5) **Estrazione del feto**: cerco una gamba del bambino e la tiro fuori. Uso sempre la gamba e mai un braccio, perché è più facile da tenere e sono certo che il feto esca e che non mi scivoli via. Se una gamba esce, allora sono certo che tutto il feto passerà dal taglio eseguito.
6) **Clampaggio del cordone**
7) **Estrazione della placenta e degli altri annessi fetali**
8) **Isteroraffia**: sutura dell'utero
9) **Sutura dell'addome per piani.**

In alcuni casi, se il feto non esce si **taglia a T** (taglio dal pube verso l'ombelico), allargando la ferita in modo tale da favorire il passaggio del feto.



In caso di estrema urgenza, si può optare per il **taglio longitudinale**, poiché permette un rapido accesso ai visceri pelvici.

Il taglio cesareo in media dura 30 minuti, ed è più facile eseguire la procedura chirurgica nelle donne che non hanno avuto pregressi tagli cesarei; invece, nelle donne che hanno avuto tagli cesarei precedenti vi è una elevata presenza di aderenze, che aumentano la durata del parto e il rischio di complicanze quali taglio accidentale della vescica, poiché le aderenze la dislocano verso l'alto e quando effettuo l'incisione a livello sovrapubico, invece di tagliare il segmento inferiore uterino, taglio la vescica.

COMPLICANZE TAGLIO CESAREO

Le complicanze del taglio cesareo sono:

- **deiscenza della ferita**
- **emorragia**
- **rischio di perforazione della vescica**: probabile se la donna si è già sottoposta a una procedura di taglio cesareo e vi è la presenza di aderenze che spostano superiormente la vescica.
- **Rottura d'utero**: se effettuiamo un taglio cesareo, creeremo una cicatrice a livelli dell'utero. La cicatrice è una regione di minor resistenza, e se la donna avrà gravidanze future, vi sarà il rischio di rottura dell'utero in caso di parto vaginale. Oppure possiamo avere una rottura dell'utero anche durante la gravidanza, anche se è più raro. In caso di rottura il feto fuoriesce a livello delle anse intestinali e bisogna intervenire d'urgenza per salvarlo.
- **Placenta accreta**: complicanza dovuta al fatto che la placenta invade gli strati superficiali del miometrio. (Normalmente la placenta invade solo l'endometrio, non raggiunge mai gli strati del miometrio). La placenta accreta è più frequente nelle donne che hanno avuto un pregresso taglio cesareo, dove si ha un rischio di invasione del trofoblasto a livello della cicatrice uterina.

A causa delle possibili complicanze, il taglio cesareo deve essere eseguito solo se vi è indicazione chirurgica. Ad oggi, in alcuni centri si eseguono un numero eccessivo di parti cesarei, ciò è dovuto al fatto che si tende a sottovalutare i rischi dell'intervento e che molte volte venga eseguito per compiacere alcune pazienti anche se non vi è una necessità medica. In Italia, 1 donna su 3 (33% dei parti) si sottopone a taglio cesareo. Questa percentuale è inaccettabile, poiché è molto superiore rispetto alla percentuale di donne con l'indicazione a

sottoporsi al taglio cesareo. A Varese la % dei parti cesarei è solo del 6%, mentre in altre province supera anche il 60%. Questo dimostra come il taglio cesareo venga effettuato nel nostro paese senza tenere in considerazioni i rischi ad esso associati.

INDICAZIONI AL TAGLIO CESAREO

- **Distocia**: quando nel corso del travaglio di parto oppure durante lo svolgimento del parto insorgono anomalie o complicanze rischiose per la madre o per il feto. Un parto in cui si verifica una distocia viene detto **parto distocico** (invece un parto che si verifica senza alcuna complicazione viene definito parto eutocico).
- **Placenta previa**
- **Presentazione anomala**: il caso di presentazione podalica o di spalla.
- **Probabile ipossia/stress fetale**: se rileviamo una FC fetale alterata attraverso il monitoraggio cardiotocografico.
- **Pregresso taglio cesareo**: si tende a sconsigliare il parto per via vaginale se ci sono già stati almeno due parti effettuati tramite taglio cesareo, a causa del maggior rischio di rottura dell'utero durante il parto vaginale. Se la donna si è sottoposta solo una volta al taglio cesareo, può partorire per via vaginale.
- **Gravidanza gemellare**: indicato se almeno uno dei gemelli si trova in una presentazione anomala.

PARTO PRETERMINE

Si definisce parto pretermine il parto che avviene dopo la 23 settimana ma prima della 37 settimana di gravidanza.

E' una della patologia più importanti nell'ostetricia poiché è abbastanza frequente. Circa 13 milioni di bambini al mondo nascono pretermine (uno ogni 2 secondi). A partire dagli anni '80 fino ad oggi negli USA la percentuale dei parti pretermine è costantemente aumentata, passando dal 9% e al 13%.

Il motivo è dato prevalentemente dall'aumento esponenziale dell'uso delle tecniche di fecondazione assistita, che hanno aumentano l'incidenza delle gravidanze gemellari e trigemine, le quali hanno una probabilità molto più alta sia di partorire pretermine, sia di avere problemi in gravidanza che implicano la necessità di far partorire prima la donna.

Il parto pretermine è una patologia difficile da prevedere, e la mortalità è molto elevata.

La **mortalità** dipende da:

- **epoca gestazionale**: Prima della 23esima settimana è al 100%, dopo la 23esima aumenta lentamente la sopravvivenza. La mortalità si riduce dopo la 34esima settimana grazie ad una migliore maturazione polmonare.
- **peso del feto**: Più è basso il peso del feto, maggiore è la mortalità. Un feto che pesa <500 gr ha un rischio del 70% di morire. L'epoca gestazionale influisce molto di più sulla mortalità rispetto al peso del feto.

Grazie ai progressi della neonatologia dopo gli anni 80 è aumentata la sopravvivenza dei neonati. Ad oggi, la sopravvivenza del feto dipende dalle cure neonatali. I ginecologi non possono fare molto per salvare il feto. Nelle donne che partoriscono pretermine in un centro di terzo livello, ossia dotato di terapia intensiva neonatale, la probabilità di morte del neonato è dimezzata rispetto a 40aa fa. Se invece una donna partorisce in un ospedale periferico, per un neonato pretermine la probabilità di morire è invariata rispetto a 40 anni fa. Quindi, in tutte le situazioni in cui ho il forte sospetto che la donna possa partorire pretermine, ho il dovere di trasferire la paziente in un centro di terzo livello.

Il parto pretermine si divide in:

- **iatrogeno**: induco il travaglio per tutelare il feto o la madre (es. in caso di ipertensione materna, o IUGR)
- **spontaneo**: il travaglio inizia spontaneamente

I neonati pretermine hanno un alto rischio di morte perinatale, e se sopravvivono hanno un tasso elevato di complicanze. Le donne devono essere correttamente informate dei rischi e delle complicanze di un parto pretermine.

Le complicanze più diffuse sono:

- **Sindrome da distress respiratorio**
- **Displasia bronco-polmonare**
- **Emorragie intraventricolari**
- **Ritardo mentale**
- **Tetraparesi spastica:** paralisi cerebrale data da leucomalacia intraventricolare
- **Cecità**
- **Sordità**
- **Enterocolite necrotizzante**

Queste sono tutte patologie croniche che rimarranno fino all'età adulta, perciò è importante che le donne siano consapevoli dei rischi che il parto pretermine può determinare nel loro bambino.

Si parla di parto pretermine se avviene prima della 37esima settimana, ma le complicanze si riducono molto se il parto avviene dopo la 34esima settimana.

Ricorda che il parto pretermine è descritto come tale se avviene dopo la 23esima settimana; se avviene prima della 23esima settimana si parla di aborto.

EZIOLOGIA

Perché si ha il parto pretermine spontaneo? Il parto pretermine avviene per un'attivazione patologica della **via terminale comune**. Nel parto normale (a termine) avremo una fase di quiescenza, poi una fase preparatoria e infine si ha l'attivazione del travaglio; invece, nel parto pretermine non avviene assolutamente ciò. Una volta si pensava che il parto pretermine fosse dovuto ad uno stimolo esterno, ad un insulto che causasse l'attivazione precoce della via terminale comune (ciò portava a dei sensi di colpa nella donna, poiché pensava che a causa di una sua disattenzione si fosse innescato il parto), invece ad oggi si sa che il parto pretermine dipende da **cause genetiche**.

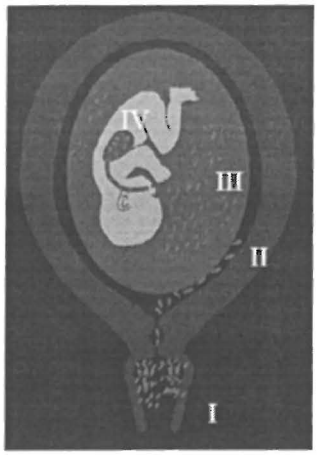
Il parto pretermine spontaneo dipende da alcuni fattori genetici preesistenti come:

- **Razza**: le donne nere sono più a rischio.
- **Anamnesi della donna**: presenza di alcune malattie genetiche, ad esempio patologie del connettivo. Nella sindrome di Ehler-Danlos vi è un rischio più elevato perché il collagene presente nel collo dell'utero, deputato a sostenere il peso del feto, è più lasso e non è funzionale.
- **Aver già avuto un parto pretermine**: se una donna ha partorito pretermine il primo bambino e anche il secondo, allora avrà un rischio del 30% di partorire pretermine il terzo.
  Una donna che non ha partorito pretermine il primo e nemmeno il secondo, avrà un rischio del 3% di partorire pretermine il terzo. Ciò ci permette di capire che ci sono fattori intriseci nella donna che favoriscono il parto pretermine.

Oltre la genetica, alcune cause frequenti di parto pretermine sono:

- **Infezione endouterina** (è una delle cause principali)
- **Sovradistensione dell'utero** (come nella gravidanza gemellare)
- **Malattia della cervice**
- **Insufficienza vascolare**: la quale può portare a rottura precoce delle membrane.

INFEZIONE ENDOUTERINA E PARTO PRETERMINE



L'infezione endouterina deriva da un'infezione ascendente, in cui si ha un'infezione a livello della vagina che risale il canale vaginale. La maggior parte dei batteri vengono bloccati dal muco cervicale prodotto a livello del collo dell'utero, che ha una funzione battericida, ma alcuni batteri riescono a superare questa barriera difensiva (frequente in donne con una ridotta produzione di muco causata da interventi effettuati a livello del collo dell'utero). Una volta che i batteri superano la barriera mucosa raggiungono lo spazio uterino extra-amniotico e ci troviamo nella **seconda fase** dell'infezione. Dopodiché i batteri sono in grado di superare le membrane amniocoriali (anche se le membrane sono perfettamente integre) e invadono il liquido amniotico e siamo nella **terza fase** dell'infezione. E infine, abbiamo la **quarta fase** che è quella conclamata in cui si ha l'**infezione del feto**. Per infezione endouterina si intende quindi l'infezione fetale. L'infezione fetale è responsabile di tre modificazioni: **attivazione cervicale precoce**, **contrazioni pretermine** e **rottura prematura delle membrane**. L'infezione fetale è responsabile anche della **risposta infiammatoria fetale (FIRS)**.

Attenzione, le donne con vaginosi batterica e vaginite non devono spaventarsi e pensare che ciò possa determinare in automatico un danno al feto. Affinché si inneschi un parto pretermine vi deve essere un'interazione tra i geni e ambiente. L'infezione vaginale non è sufficiente, ma vi deve essere anche una predisposizione genetica. Le donne che hanno una vaginosi batterica o una vaginite non hanno un rischio aumentato di avere un parto pretermine, e lo stesso vale se ho un aumento del TNF-2; invece, se ho una vaginosi batterica in una donna che ha anche una mutazione TNF-2 allora avrò un rischio aumentato di 6 volte di avere un parto pretermine. Vi è un importante **interazione tra ambiente e geni.**

FIRS - RISPOSTA INFIAMMATORIA FETALE

E' una sindrome caratterizzata da una risposta infiammatoria sistemica con aumento dell'**IL-6** nel sangue fetale. La FIRS si instaura in condizione di infezione endouterina. La risposta infiammatoria fetale è responsabile di:

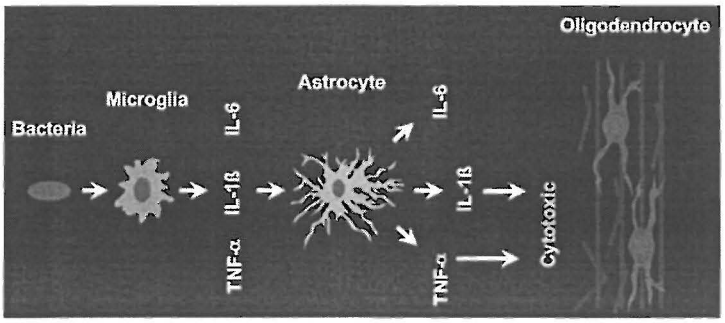
- **parto pretermine**
- **morbilità severa nel feto**
- **danno d'organo multisistemico**

Attraverso uno studio in cui si prelevò liquido amniotico e sangue fetale dal cordone ombelicale, in tutte le donne che avevano un parto pretermine spontaneo, si è visto che i feti pretermine avevano un elevato livello di infiammazione, valutato attraverso il dosaggio dell'IL-6.

L'aumento del IL-6 è legato all'infiammazione causato dall'infezione stessa. Si è visto che se l'infezione era limitata al collo dell'utero, la gravidanza andava avanti, se invece c'era un interessamento del liquido amniotico, la gravidanza durava pochi giorni, mentre se c'era un coinvolgimento a livello del feto, la gravidanza terminava in pochissimo tempo. Così si capì che in caso di infezione fetale, si instaurava una risposta infiammatoria sistemica responsabile del parto pretermine. Il parto pretermine dipende dal feto, il quale cerca di scappare da un ambiente a lui ostile (infetto) e così innesca la via terminale comune per far partire il travaglio. Grazie alla FIRS, si riuscì a spiegare la dinamica del parto pretermine in caso di infezione. La risposta infiammatoria fetale è in grado di spiegare anche l'aumento di danni d'organo e morbilità nei feti affetti da infezione.

Si credette per anni, che la maggior parte delle patologie dei nati pretermine fossero legate al parto prematuro in sé, invece si scoprì che le infezioni endouterine fossero le vere responsabili. In particolare, lesioni neurologiche tipiche dei feti prematuri come la paralisi cerebrale infantile, causata dalla **leucomalacia periventricolare** (o necrosi colliquativa nella sostanza bianca periventricolare: è una patologia che determina la comparsa di "buchi" nella sostanza bianca), è conseguenza di un'infezione che colpisce l'encefalo del feto. Più è alto il grado di infezione, più elevata è la morbilità fetale.

Attraverso diversi studi, si è visto che il valore dell'IL-6 era molto più alto nel liquido amniotico dei feti che soffrivano di paralisi cerebrale rispetto agli altri. Si è poi andati oltre, andando a valutare i livelli infiammatorio a livello della microglia cerebrale, e poi degli astrociti, e si è visto che quando c'era una leucomalacia periventricolare si aveva una risposta infiammatoria nelle cellule nervose analoga a quella rilevata nel liquido amniotico. Infine, si è confermato che l'infezione fosse responsabile della leucomalacia con studi sperimentali, in cui si iniettavano batteri (in particolare E. Coli) in alcuni animali gravidi per studiare il cervello dei loro feti, dimostrando che anche in essi si avevano danni a livello della sostanza bianca periventricolare in seguito all'infezione.



Grazie a questo studio si è compreso che il meccanismo del danno cerebrale fetale è dato dall'invasione della cavità amniotica da parte di batteri, che porta a un'attivazione della microglia e degli astrociti, che iniziano a produrre citochine e fattori infiammatori dannosi per gli oligodendrociti (cellule che rivestono gli assoni dei neuroni), e ciò porta alla leucomalacia periventricolare.
Questi studi ci hanno permesso di andare oltre e capire che la FIRS è responsabile anche della displasia bronco-polmonare, delle anomalie ematologiche, delle disfunzioni cardiache, ecc.
Il sogno di molti ricercatori è quello di poter determinare il profilo genetico delle donne, per poter capire chi è predisposta o meno al parto pretermine, in maniera tale da poter prevenire il parto pretermine con farmaci antinfiammatori che agiscono sulla produzione di citochine, evitando così l'innesco della risposta infiammatoria fetale. Ad oggi siamo ancora lontani dalla farmacogenomica, forse un giorno si potrà realizzare tutto ciò e prevenire il parto pretermine.

TERAPIA

Ricordiamo che il parto pretermine non è legato a problematiche nella donna, ma bensì a problematiche legate al feto, che innesca sistemi per sfuggire da un ambiente ostile. Il parto pretermine è un meccanismo di difesa. Una volta la donna veniva trattata con tocolitici che bloccavano le contrazioni ed evitavano il parto pretermine per settimane, nell'idea il feto rimanendo nell'utero potesse maturare di più. In realtà, così si manteneva nell'utero un feto malato in un ambiente ostile, e ciò conduceva a morte fetale certa. Ad oggi, i **tocolitici** (ritodrina e atosiban) vengono usati per brevi periodi (massimo 48h) nelle donne che si presentano con un parto pretermine, per dare il tempo al **betametasone** di far maturare il surfattante polmonare ed evitare la sindrome da distress respiratorio.
Se arriva una donna con sospetto di parto pretermine devo agire in maniera repentina. Se l'epoca gestazionale è <34 settimane, devo trasferire immediatamente la donna in un **centro di terzo livello** e somministrare cortisonici per 48h insieme ai tocolitici, per far maturare i polmoni del feto. Se l'epoca gestazionale è >34 settimane, assisto la donna al parto senza somministrare nulla e non vi è necessità di trasferimento.
Purtroppo, quando ci accorgiamo del parto pretermine ci troviamo già in fase avanzata e non possiamo fare nulla per evitare le complicanze del feto, perché in caso di parto pretermine da infezione, il bambino è già andato incontro a danni (soprattutto encefalici) e non posso fare altro se non assistere la donna. Quando la donna arriva con febbre, leucocitosi e rottura delle membrane, ormai non si può fare niente. Il parto pretermine non si riesce a fermare perché è la fase finale di un processo che è iniziato molto tempo prima (si è visto che la risposta infiammatoria fetale può iniziare anche mesi prima del parto). L'unica possibilità di sopravvivenza sono i neonatologi.

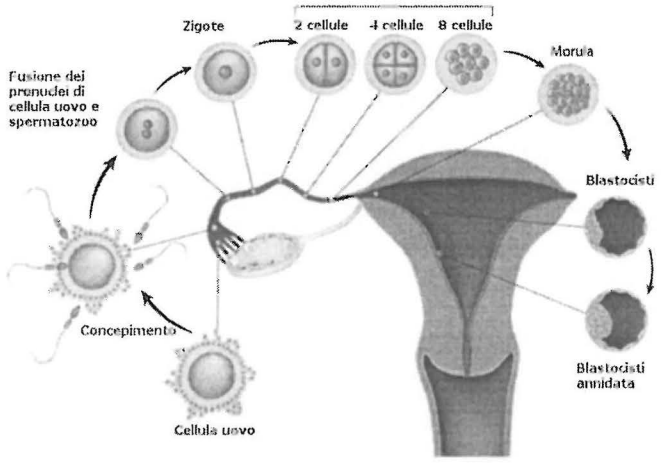
ABORTO

L'aborto è la morte intrauterina del feto. La definizione comprende anche la nascita prima della 23 settimana di gestazione, condizione che non dà possibilità di sopravvivenza.
Possiamo suddividere due tipi fondamentali di aborto:

- spontaneo
- l'interruzione volontaria di gravidanza (IVG).

ABORTO SPONTANEO

L'aborto spontaneo può essere: **sporadico, ricorrente, ritenuto** o **preimpianto**. La frequenza di aborto spontaneo sporadico varia notevolmente in base all'età della donna. Infatti, più elevata è l'età della donna, maggiore è il rischio di aborto spontaneo (soprattutto legato al fatto che le donne con età avanzata, hanno un maggior rischio di avere feti affetti da aneuploidie). L'incidenza di aborti spontanei è di circa il 20% nelle gravidanze confermate, mentre supera il 50% se consideriamo anche il caso in cui il prodotto del concepimento non aderisce correttamente all'endometrio (aborto preimpianto).



Ripasso embriologia

Una volta che si è formato lo **zigote** a livello del cavo del Douglas, le fimbrie aspireranno il prodotto di concepimento, il quale attraverso le tube raggiunge l'utero. Lo zigote va incontro a segmentazione (divisione mitotiche della cellula) fino alla formazione della **morula** che produce β-hCG (gonadotropina corionica umana). Questo ormone serve a mantenere attivo il corpo luteo. Quest'ultimo si forma subito dopo l'ovulazione, e se non c'è fecondazione dell'ovulo funzionerà solo per 14 giorni, invece se vi è fecondazione il corpo luteo continuerà a produrre il progesterone per i primi 3 mesi di gravidanza, fino a che la sua funzione non sarà sostituita completamente dalla placenta. Successivamente, la morula va incontro a ulteriore segmentazione e avremo la formazione della **blastocisti** che potrà annidarsi a livello dell'endometrio uterino, il quale una volta iniziata la gravidanza si trasforma in decidua.

- **ABORTO PREIMPIANTO**

Si definisce aborto preimpianto l'aborto che avviene per mancato annidamento della blastocisti. Attraverso uno studio in cui si dosava il valore di β-hCG nelle urine e nel sangue, si è scoperto che più del 50% delle morule non riesce ad impiantarsi come blastocisti.
Il test di gravidanza è positivo se rileva la presenza di β-hCG nelle urine. Per avere la presenza di β-HCG nelle urine ci deve essere una produzione massiccia di questo ormone, e questo avviene solo quando la blastocisti si impianta; invece, dosando la β-hCG nel sangue, posso rilevare anche fasi embrionali più precoci. La β-hCG nel sangue sarà rilevata quando vi è la presenza della morula, perciò ancora prima che vi sia stato l'impianto della blastocisti.
Dosando l'ormone a livello sanguigno, si è visto che in più del 50% dei casi la morula non si evolveva in blastocisti annidata, e quindi non si aveva un aumento della β-hCG nelle urine. L'elevata quota di aborti preimpianto è dovuta al fatto che l'endometrio non è pronto a ricevere la blastocisti. Ciò può succedere se il corpo luteo non funziona per un tempo adeguato o non produce una quantità sufficiente di progesterone.
Un'altra causa di interruzione della gravidanza prima dell'impianto della blastocisti può essere la presenza di aneuploidie cromosomiche.

La perdita preimpianto è rilevabile solo con il **dosaggio di HCG sierico che diminuisce**. La donna non si accorge della perdita, perché non sa nemmeno di essere incinta (sono gravidanze perse 5-6 giorni dopo l'ovulazione).

- **ABORTO SPORADICO**

Si parla di aborto spontaneo sporadico qualora si verifichi un solo episodio abortivo nel corso di tutta la vita riproduttiva della donna.
La perdita degli embrioni nella fase preimpianto è molto elevata, ma è elevata anche la perdita di embrioni nelle prime 8 settimane di gravidanza.
Prima della 8 settimana si ha una percentuale di perdita embrionale che va dal 10 al 20%. L'aborto sporadico è influenzato anche dall'età (il rischio a 25 anni è del 10%, a 40 anni è del 20%).
Nel'80% dei casi è dovuto ad un'**anomalia cromosomica o genetica** incompatibile con la vita (questo spiega perché l'aborto sporadico è più frequente in donne con età avanzata, perché maggiore è l'età della madre, maggiore è la percentuale di anomalie cromosomiche nella formazione dello zigote). In caso di anomalie genetiche o cromosomiche l'embrione produce poco β-hCG, e ciò comporta una bassa produzione di progesterone da parte del corpo luteo, e come conseguenza si avranno modificazioni dell'endometrio, il quale non sarà più adatto a ospitare l'embrione. Verso la 6-7 settimana, con un'abbondante emorragia (simile ad un flusso mestruale), l'embrione viene espulso.
In alcuni casi, si possono avere perdite ematiche senza che vi sia l'aborto. Per fare diagnosi di aborto a 7-8 settimane, si deve eseguire un esame ecografico per valutare la presenza o meno del battito fetale.
Anche le **infezioni** intrauterine in gravidanza possono portare ad aborto.

- **ABORTI RICORRENTI**

Definito come la presenza di tre o più episodi consecutivi di aborto spontaneo.
In questo caso, si dovranno fare delle indagini accurate per cercare la causa della **poliabortività**. Alcune cause di aborti ricorrenti possono essere:

→ **diabete non conosciuto e non compensato**
→ **patologia autoimmune**, in particolare il LES. Gli anticorpi antinucleo (ANA) del LES, che sono presenti molto tempo prima della manifestazione clinica della malattia, possono essere causa di aborto.
→ **anomalie della coagulazione** (iperomocisteinemia, mutazione del fattore V di Leiden, presenza del LAC).
→ **condivisione degli antigeni HLA**: cioè più i due partner sono simili dal punto di vista genetico, minore è la loro capacità riproduttiva. Esistono 2 ipotesi:
  - *Teoria immunologia*: sulla superficie dell'embrione sono presenti sia antigeni di origine materna che di origine paterna. Quest'ultimi vengono riconosciuti come estranei e danno inizio ad una reazione umorale con conseguente produzione di anticorpi. Questi anticorpi prodotti dalla madre legandosi agli antigeni formano uno strato protettivo, che ha lo scopo di difendere l'embrione dalla reazione immunitaria cellulare.
    Se c'è un'alta condivisione di HLA ci sarà una ridotta stimolazione umorale da parte degli Ag paterni, quindi una minor produzione di anticorpi e di conseguenza una minor protezione dell'embrione.
  - *Teoria genetica*: (secondo il prof è la più valida): se padre e madre sono simili, è probabile che abbiano simili i geni dell'HLA e alcuni geni adiacenti all'HLA. Questi vengono trasmessi in linkage disequilibrium con HLA, e ritrovandosi nell'embrione allo stato di omozigosi risultano letali.
→ **fibroma sottomucoso**
→ **collo dell'utero beante** (dilatato) che non riesce a mantenersi chiuso fino alla fine della gravidanza, determinando aborto nel secondo trimestre. Esiste la possibilità (di limitata utilità) di fare un cerchiaggio, cioè di far passare una benderella di prolene intorno al collo dell'utero per chiuderlo.

- **ABORTO RITENUTO:**

L'aborto ritenuto è un aborto che non dà segno di sé. E' un'interruzione di gravidanza documentata ecograficamente a 9-10 settimane, in cui si vede la camera gestazionale, ma non c'è l'embrione (assenza del feto e assenza battiti fetali, con segno ecografico tipico definito "uovo chiaro"). La donna pensa di essere ancora incinta, e solo al controllo ecografico si accorge che la gravidanza è terminata.

INTERRUZIONE VOLONTARIA DI GRAVIDANZA (IVG)

L'aborto volontario è regolato dalla **legge 194**. (emanata nel 1978). Essa prevede che **entro i primi 90 giorni** (12 settimane + 6gg) di gravidanza ogni medico è tenuto a fare, su richiesta della donna, un certificato attestante lo stato di gravidanza e l'avvenuta richiesta da parte della donna di interromperla. Se il medico è obiettore, oltre a non praticare l'aborto, non può nemmeno rilasciare il certificato. Tra la redazione del certificato e la procedura di aborto devono intercorrere 7 giorni, per dare alla donna il tempo per eventuali ripensamenti. Solo nel caso in cui i 7 giorni scadano oltre i 90esimo giorno, il medico può indicare sul certificato il carattere di urgenza e la procedura può essere eseguita prima dei 7gg.

Prima di procedere alla interruzione di gravidanza è fondamentale fare un controllo ecografico per:

- Avere una reale datazione della gravidanza
- Verificare che la gravidanza sia in utero
- Accertare che la gravidanza sia evolutiva: La probabilità di aborto spontaneo fino alla 7°- 8° settimana (periodo in cui compare il battito fetale) è elevata.

L'aborto entro i 90 giorni dall'inizio della gravidanza è deciso solo e unicamente dalla donna. Dopo i 90 giorni, invece, la donna non ha più alcun potere decisionale e l'aborto può essere praticato solo qualora il medico certifichi che la gravidanza costituisca un serio pericolo per la salute fisica e psichica della donna. L'aborto oltre i 90 giorni è possibile se c'è una comprovata impossibilità del feto di sopravvivere. Non si può interrompere la gravidanza nemmeno per gravi malformazioni a carico del feto se esso è in grado di sopravvivere. In questo caso, se si decide di abortire, si ricorre ad un escamotage dichiarando che le malformazioni del feto potrebbero nuocere gravemente alla salute psichica della madre.

ETICA DELL'ABORTO

Quando possiamo parlare di vita? Esistono due teorie diverse, una sostiene che la vita si forma con la comparsa dello zigote, l'altra afferma che inizia con l'impianto della blastocisti.

Ogni ginecologo è libero di sostenere o meno una teoria. Ciò porta a risvolti etico-medici diversi. Ad esempio, la "pillola del giorno dopo" è un farmaco a base di progestinico che modifica l'endometrio impedendo l'impianto della blastocisti, quindi questo farmaco è da considerarsi un contraccettivo o un abortivo? Chi considera che la vita inizi con la formazione dello zigote lo considera un farmaco abortivo e può rifiutarsi di prescriverlo, invece chi sostiene che la vita inizi in seguito all'impianto della blastocisti, lo considererà un farmaco contraccettivo e lo prescriverà in quanto non contrario alla sua etica.

Ciò si applica anche per la questione delle cellule staminali, che possono essere prelevate dal funicolo ombelicale o dalla morula. Le cellule nella morula sono più pluripotenti rispetto a quelle del funicolo, e possono curare la leucemia e il Parkinson. Dal punto di vista etico se uno considera che la vita inizi con lo zigote, allora non potrà permettere l'utilizzo della morula per ottenere cellule staminali.

Secondo la Chiesa e la legge italiana, la vita inizia dallo zigote. Ciò comporta leggi molto restrittivi, ad esempio quella legata alla procreazione assistita nella quale si afferma che il pre-embrione (zigote), essendo un potenziale uomo, non si può congelare.

La fecondazione assistita viene effettuata attraverso un monitoraggio della donna e somministrazione di farmaci che stimolino l'ovulazione. Si effettua il dosaggio degli estrogeni (per capire quando vi è il picco ormonale e quindi l'ovulazione) e si fa un controllo ecografico. Quando i follicoli sono maturi, si aspirano. Si prende un ovocita e lo si mette in una capsula di Petri, dove verranno posti successivamente gli spermatozoi del partner. Quando avviene la fecondazione, si aspetta che lo zigote si divida, e uno volta raggiunto lo stadio

di morula o di blastocisti, si effettua l'impianto nell'utero. Per ogni manovra di questo tipo si ha una probabilità di successo (cioè che avvenga una gravidanza evolutiva) del 20%.
Il prelievo dell'ovocita è una manovra invasiva e come tale può avere complicanze (ad esempio perforazione intestinale). Quindi, per aumentare le possibilità di successo della procedura, si è pensato di indurre farmacologicamente l'ovaio a far maturare più follicoli contemporaneamente. Solitamente si fanno maturare 12 ovociti, in modo tale che, se i primi tentativi falliscono, ho altri ovociti a disposizione senza dover rifare il prelievo; tuttavia, il grosso problema è che l'ovocita se viene congelato poi diventa inutilizzabile. Al contrario, la morula si può congelare e successivamente scongelare senza danni. Quindi, in quasi tutto il mondo vengono prelevati 12 ovociti, che vengono fecondati e successivamente vengono congelati sottoforma di morula. Questo non vale in Italia, dove la legge attuale dice che non si possono fecondare più di 3 ovociti per volta e che devono essere tutti impiantati, senza possibilità di congelarli. Ciò porta alla necessità di sottoporre la donna ad un prelievo per ogni tentativo, sottoponendola a maggiori rischi.
In più, la legge italiana pone il divieto di poter fare diagnosi preimpianto, ossia non posso analizzare il DNA della morula e valutare se il cariotipo è patologico o meno. Questo sarebbe utile soprattutto per le coppie portatrici di una malattia grave in omozigosi (talassemia, fibrosi cistica), però in Italia non è permesso, e si è obbligati ad impiantare tutte le morule senza poter fare diagnosi preimpianto; tuttavia, la donna dopo 8-10 settimane può sottoporsi ad una diagnosi prenatale e decidere di interrompere la gravidanza in caso di patologie cromosomiche o genetiche invalidanti. Questo dimostra come la legge non abbia molto senso, e porta all'allungamento delle tempistiche, poiché la donna dovrà sottoporsi nuovamente alla procedura e dovrà sperare di avere un feto sano, in maniera tale da portare a termine la gravidanza. Oltre all'allungamento dei tempi, comporta un dispendio di risorse e denaro, e può anche danneggiare la salute della donna.

TECNICHE DI INTERRUZIONE VOLONTARIA DI GRAVIDANZA

RU486 (mifepristone): farmaco che permette di praticare l'aborto medico. Dal 2020 sono uscite nuove linee guide che permettono l'utilizzo del RU486 in regime ambulatoriale o in day hospital, e può essere usato fino alla 9° settimana gestazionale (prima delle nuove guida la donna era obbligata a un ricovero di almeno 3gg).
ISTEROSUZIONE: aspirazione dell'embrione in utero. Si può procedere in una struttura ospedaliera in anestesia locale, sedazione cosciente o anestesia generale. L'intervento dura pochi minuti può essere eseguito fino alla 12 settimana.
INDUZIONE PARTO: se sono trascorsi 90 gg, IVG può essere fatta inducendo il parto con somministrazione di prostaglandine. Prima dell'induzione si può fare un'iniezione intracardiaca al feto per evitare che esso in seguito al parto si muova, inducendo sensi di colpa nella donna.

Il limite massimo per IVG è a 22 settimane (154gg), perché oltre questo periodo il feto è in grado di sopravvivere, perciò non è eticamente accettata IVG oltre questo periodo.

IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA

L'ipertensione in gravidanza è una patologia che può portare a gravi complicanze, soprattutto nella madre, perciò deve essere identificata precocemente.
Le complicanze possano essere totalmente impreviste.
Normalmente l'ipertensione in gravidanza è rappresentata nel 30% dei casi da forme preesistenti, mentre nel 70% sarà di nuova insorgenza e quindi si parlerà di ipertensione gestazionale.
Si ha ipertensione **gestazionale** solo se avviene dopo la 20esima settimana. Prima della 20esima si parla di ipertensione **preesistente o cronica** (nelle donne giovani che non hanno l'abitudine di farsi misurare la pressione, possiamo avere ipertensione preesistente misconosciuta, per questo è fondamentale misurare la PA in ogni donna durante la prima visita).
Per fare diagnosi di ipertensione bisogna che ci sia una **PA sistolica >140 mmHg** o **PA diastolica >90 mmHg** in almeno due misurazioni a distanza di 15 min l'una dall'altra.
Se all'ipertensione gestazionale si somma la presenza di proteinuria (proteine nelle urine>300mg nelle urine raccolte nelle 24h) si parlerà di **preeclampsia**.
La preeclampsia ha un'incidenza abbastanza elevata di circa 3 casi su 1000 all'anno. Negli ultimi anni la prevalenza è aumentata, a causa dell'aumento dell'età in cui la donna intraprende la gravidanza e a causa della procreazione medica assistita che ha portato ad un aumento delle gravidanze gemellari, dove vi è un aumento di rischi legati a malformazioni placentari.
L'ipertensione è una patologia molto grave durante la gravidanza, infatti è una delle cause principali di morte materna; può determinare anche danni permanenti e irreversibili nelle donne che sopravvivono ad eventi ipertensivi durante la gravidanza.
Quali sono i rischi maggiori legati all'ipertensione in gravidanza? Può determinare la comparsa di danni d'organo quali **IRA**, **ARDS**, e può causare la comparsa di patologie letali quali **CID**, **disturbi cerebrovascolari** e soprattutto **edema polmonare**.
La preeclampsia può sovrapporsi anche a forme di ipertensione preesistente, ma in questo caso si parlerà di preeclampsia sovrapposta.
Si parla di **preeclampsia sovrapposta** se oltre all'ipertensione preesistente vi è almeno uno dei seguenti criteri:

- proteinuria di nuova insorgenza
- se vi è una preesistente proteinuria ma con un peggioramento di essa
- se la PA che prima era ben controllata con la terapia farmacologica ora non lo è più
- se all'ipertensione si associa trombocitopenia
- se all'ipertensione si associa un aumento delle transaminasi.

L'**eclampsia** (dal greco eclampsion=fulmine a ciel sereno; per la sua imprevedibilità) è una patologia legata alla ipertensione, dove si determinano convulsioni toniche-cloniche non spiegabili da altra eziologia.
Si parla di **PRE**-eclampsia perché un tempo si pensava che la preeclampsia precedesse la comparsa dell'eclampsia. Molti ancora oggi ritengono erroneamente che vi siano dei passaggi consequenziali in cui la donna diventa ipertesa, poi preeclamptica, e infine si ha l'attacco eclamptico; in realtà, ciò non avviene nella pratica clinica, infatti, l'esordio della patologia può essere direttamente l'attacco eclamptico che può avvenire prima ancora che vi sia stata ipertensione documentata o preeclampsia. Perciò bisogna stare sempre attenti, e questo è uno dei motivi per cui si parla d'imprevedibilità quando parliamo delle complicanze ipertensive.

La preeclampsia può avere due varianti molto severe:

- **Preeclampsia severa**: se vi è un danno d'organo a causa del danno endoteliale determinato dall'aumento della PA, o se abbiamo PA sistolica >160 o PA diastolica >110.

- **HELLP syndrome**: La sindrome di HELLP è una variante della preeclampsia, dove oltre l'ipertensione avremo la presenza di un ridotto numero di GR, con aumento del LDH (> 600 U/L) o bilirubina (>1.2 mg/dl) a causa dell'emolisi dei GR, e un aumento degli enzimi del fegato e presenza di una ridotta conta piastrinica. HELLP è un acronimo:
    - **H**emolysis (emolisi)
    - **E**levated
      Liver enzymes (aumento degli enzimi epatici)
    - **L**ow
      Platelet count (riduzione del numero di piastrine circolanti/ trombocitopenia)

Le complicanze ipertensive sono una delle cause maggiori di morte delle donne gravide.
Alcune donne per fortuna avranno solo ipertensione gestazionale senza evoluzione verso la preeclampsia, invece, nel 50% dei casi le donne svilupperanno nel tempo preeclampsia, normalmente avviene in donne che hanno un'**ipertensione gestazionale precoce** (prima delle 32 settimane). Le donne con un'insorgenza tardiva dell'ipertensione, nella maggior parte dei casi, non svilupperanno preeclampsia.
Un tempo la preeclampsia veniva chiamata gestosi, ma era lievemente diversa, perché oltre alla proteinuria e all'ipertensione vi doveva essere anche edema. Oggi l'edema non viene considerato perché è troppo aspecifico, perché è presente nella maggior parte delle donne gravide. Comunque, se dal punto di vista clinico si rileva la presenza di edemi in particolar modo a livello del volto o del collo, si deve sospettare la possibile presenza di preeclampsia, perché normalmente gli edemi da gravidanza sono declivi. Alcuni edemi possono passare inosservati, ad esempio, molte donne possono avere ascite che viene rilevato solo in seguito ad intervento di taglio cesareo, dove si trova un'eccessiva quantità di liquido a livello peritoneale. Anche nel caso si avesse un aumento eccessivo del peso della donna bisogna controllare la PA della pz, perché l'aumento ponderale può essere dovuto alla presenza di liquido nel terzo spazio.

Infine, possiamo avere **preeclampsia postpartum**, dove la donna durante la gravidanza non ha ipertensione e sintomi, ma essi compaiono dopo il parto, nel periodo del puerperio.

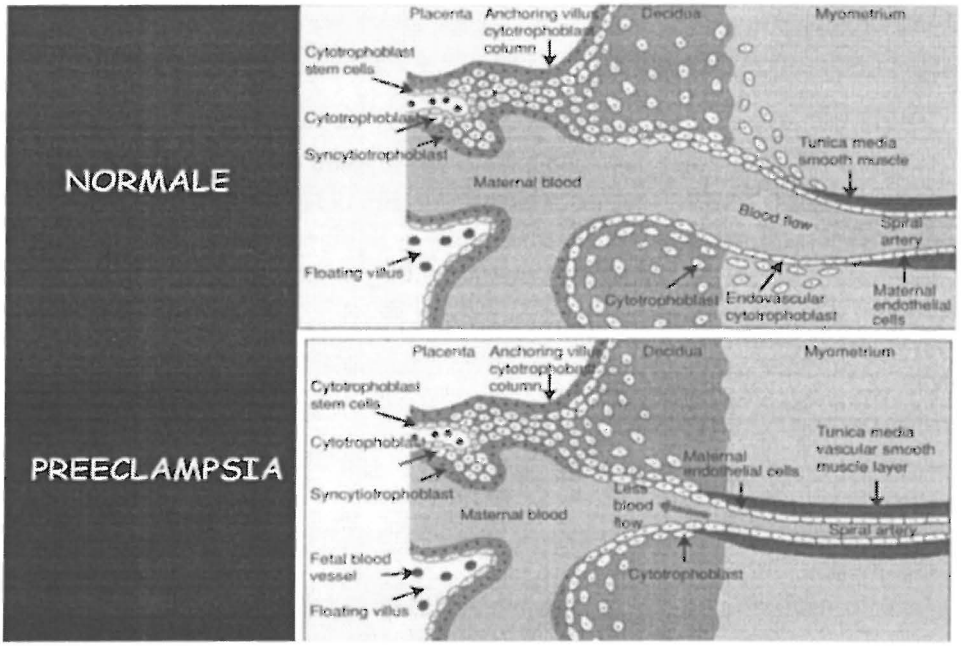
QUADRO CLINICO DELLA PREECLAMPSIA
Spesso la preeclampsia si presenta in maniera atipica. Posso manifestarmi **danni d'organo**, o **edemi** o comparsa di **nausea** e **vomito**, prima ancora che si manifesti un aumento della PA e la proteinuria. Per questo se la donna si presenta con sintomi che hanno una difficile spiegazione, è importante sospettare sempre la presenza di preeclampsia.
La preeclampsia nella maggior parte dei casi è asintomatica inizialmente, perciò è importante che tutte le donne dalla seconda metà della gravidanza (20 settimana) inizino a misurare settimanalmente la PA, in modo tale da poter diagnosticare precocemente la preeclampsia.
Quando diventa sintomatica significa che vi è **danno d'organo**; se compaiono i sintomi siamo in una condizione grave.
I sintomi possono essere:

- **dolore ai quadranti superiori**: a barra, dovuto alla distensione della Glissoniana.
- **dolore epigastrico**
- **dolore retrosternale**
- **nausea e vomito**: nella preeclampsia siamo nella seconda metà della gravidanza, quindi non è la nausea tipica delle donne gravide, la quale di manifesta normalmente solo all'inizio della gravidanza.
- **dispnea**
- **cefalea:** a causa di ipoperfusione cerebrale.
- **alterazione visive**: amaurosi, scotomi.
- **sanguinamento delle mucose**
- **ittero** (dovuto all'emolisi)

A una donna gravida che arriva in PS con sintomi lievi, deve sempre esserle misurata la PA, poiché non possiamo permetterci di non diagnosticare la preeclampsia. Poi, si devono eseguire esami di laboratorio di routine per rilevare possibili danni d'organo, o trombocitopenia o aumentate transaminasi (che ci permettono di sospettare la presenza di HELLP).

EZIOLOGIA DELLA PREECLAMPSIA

La preeclampsia ha diverse teorie eziologiche. La teoria più accreditata è quella della **placentazione anomala.** La placentazione è un processo fisiologico che avviene in tutte le gravidanze, dove le arterie spirali diventano vasi a bassa resistenza e poco responsivi a stimoli vasocostrittori. Questo è un processo fondamentale per permettere al feto di avere una perfusione costante in ogni momento del suo sviluppo. Per questo motivo, le arterie spirali diventano vasi non in grado di vasocostringersi in maniera tale da preservare il passaggio di O2 e nutrienti al feto. Durante la placentazione fisiologica, l'endotelio e la muscolatura liscia della tonaca media delle arterie spirali vengono sostituiti dalle cellule del trofoblasto, e il trofoblasto invade lo strato muscolare delle arterie spirali per l'intera lunghezza del vaso. Questo processo definito placentazione, nelle donne affette da preeclampsia, avviene in maniera errata.



Nelle donne affette da preeclampsia, l'invasione da parte delle cellule del trofoblasto avviene sarà limitata alla decidua (è lo strato endometriale nelle gravide). Verrà lasciata intatta tutta la porzione verso il miometrio materno. Il vaso spirale non sarà modificato per tutta la sua lunghezza, ma solo nello strato della decidua. Avremo perciò dei vasi spirali che rimangono ad **alta resistenza con ridotta perfusione utero-placentare**.

La **placentazione anomala** inizierà già dalle prime settimane della gravidanza, ma sarà totalmente silente. Si può suddividere la preeclampsia in due stadi. Lo stadio 1 (prima della 20esima settimana) avrò un alterata placentazione con assenza totale di sintomi e segni, perciò sono in una fase silente della preeclampsia. Lo stadio 2 (dopo 20esima settimana) avrò la comparsa della preeclampsia e danno endoteliale sistemico con comparsa dei sintomi.

Lo stadio 2 si ritiene essere dovuto alla presenza di un **ambiente locale ipossico**, legato al fatto che la placenta non funziona correttamente. Questa ipossia costante funge da trigger al **rilascio di fattori solubili** nella circolazione materna che causano un **danno endoteliale sistemico.**

La ricerca degli ultimi anni ha portato alla scoperta di valori alterati di alcuni fattori angiogenetici nelle donne con preeclampsia. Esistono fattori proangiogenetici che entrano in gioco nella formazione della placenta nelle gravidanze fisiologiche, in particolare il **VEGF** e il **PIGF** (Placental growth factor).
Nelle donne con preeclampsia i valori di VEGF e PIGF sono molto bassi, e si rilevano elevati valori di **sFlt-1** (antagonista del PIGF). La speranza è usare questi marcatori, che sono molto precoci, per individuare le donne a rischio di insorgenza di preeclampsia e prevenire la patologia stessa. Anche se a oggi non si sa bene come utilizzare questi dati nella clinica.

ESITI AVVERSI NEL FETO
Parallelamente agli esiti avversi che la preeclampsia determina nella madre, bisogna ricordare anche che il feto può avere problematiche legate a questa ipertensione costante.
I rischi sono:

- **IUGR**: perché la placenta non funziona bene
- **Oligoamnios**: è associato all'IUGR per ridotta perfusione renale legata alla brain sparing effect
- **Distacco intempestivo di placenta:** causa ipossia acuta e possibile morte del feto
- **Morte endouterina fetale:** asfissia da ipossia cronica per mancata funzionalità della placenta

GESTIONE OSTETRICIA
Fatta la diagnosi di preeclampsia la donna deve essere ricoverata (anche se non vi è danno d'organo e la donna sembra tranquilla) perché le complicanze sono eventi imprevedibili. La preeclampsia richiede una sorveglianza stretta.
Cosa faccio durante il ricovero ospedaliero?

- **Esami ematici di routine**
- **Raccolta urine nelle 24h**
- **ECO settimanalmente**: per valutare il liquido amniotico e flussimetria
- Se siamo oltre la 28esima settimana si eseguono diversi **tracciati cardiotocografici** al giorno per valutare il benessere fetale
- **Monitoro la PA ogni 4 o 6h**
- **Controllo diuresi:** per valutare se compare oliguria che è un segno di danno d'organo
- **Valuto i sintomi della paziente e il suo peso**

TRATTAMENTO DELLA PRECLAMPSIA

Qual è il trattamento della preeclampsia? Dipende dalla settimana in cui viene diagnosticata la preeclampsia. Se viene diagnosticata nella 40 settimana allora indurrò il travaglio, perché il feto è maturo e non posso correre il rischio di aspettare e avere la possibile comparsa di complicanze materne.
Il problema è quando la preeclampsia è precoce, perché da una parte ho un feto prematuro e dall'altra una madre che corre grossi rischi continuando la gravidanza. La preeclampsia è la causa principale di prematurità iatrogena. È difficile decidere cosa è corretto fare, perché per la salute materna l'unico trattamento è quello di espletare il parto, invece per il benessere del feto devo aspettare che abbia un'epoca gestazionale maggior per avere una riduzione delle sequele legate all'eccessiva prematurità.
Se siamo a un'epoca di non vitalità, cioè preeclampsia <24 settimane, allora si può proporre di interrompere la gravidanza, perché le possibilità di sopravvivenza del feto sono molto basse, e la probabilità di complicanze materne è elevata.
L'epoca critica è tra le 24 e 32 settimane, perché si cerca di mettere sulla bilancia i benefici e i rischi del feto e della madre. Se ho sindrome HELLP posso guadagnare pochi giorni prima di indurre il parto. La prima cosa che faccio appena ho una donna che si presenta con preeclampsia durante questo periodo, è fornire 2 dosi di cortisolo **betametasone** per favorire la maturazione polmonare, perché è certo che prima o poi dovrò

indurre il travaglio con il feto che si trova in un'epoca gestazionale bassa, perciò devo ridurre il più possibile le complicanze e le problematiche legate alla prematurità.
Tra le 34 e 37 settimane non ci sono regole fisse, ma dipende da caso a caso. Se la mamma sta bene, posso tentare di arrivare alla 37esima settimana, se invece ci sono rischi importanti nella madre allora espleterò il parto.
Come partoriscono queste donne? La regola non esiste, ma deve essere valutata caso per caso.
A 24-25 settimane non induco il travaglio perché il collo dell'utero non è pronto, e non posso aspettare 3gg per farlo maturare perché sono in una situazione critica che necessita di un'azione repentina, perciò faccio il taglio cesareo. Il taglio cesareo ci dà il vantaggio di avere un parto veloce, e il tempo è fondamentale nelle donne con ipertensione grave o danno d'organo.
Invece, indipendentemente dalla settimana in cui mi trovo, se ho un feto compromesso con IUGR o alterazioni patologica nel tracciato cardiaco, eseguirò sempre un parto cesareo.
Se ho una preeclampsia a 37 settimane con feto in buone condizioni, allora potrò indurre il travaglio.
Nel caso si induca il travaglio, bisogna stare attenti ai liquidi (esempio quando si infonde l'ossitocina), che devono essere forniti in minime quantità, non bisogna eccedere, perché sono alti i rischi che vadano nel terzo spazio e determinino la comparsa di edema polmonare.

TRATTAMENTO IN EMERGENZA
Se abbiamo una preeclampsia severa con PA sistolica>160 o diastolica>110, ci troviamo in condizione di emergenza dove bisogna agire velocemente, poiché vi è rischio aumentato di morte materna per emorragia cerebrale (quando la PA media è >145 mmHg l'autoregolazione del flusso cerebrale è compromessa).
In questo caso, si devono somministrare 10 mg di **Nifedipina** per via orale ogni 20-30 minuti fino a quando la pressione non torna a livelli inferiori a 150/100. Posso dare al massimo 5 dosi da 10mg di Nifedipina, se essa non basta, allora per ridurre la PA userò **Labetalolo** per via ev.
Il trattamento deve essere effettuato **entro 15 minuti**, non bisogna aspettare! Molte volte i medici attendono perché pensano che la misurazione della PA possa essere stata influenzata da altri fattori (agitazione, sforzi), e perciò perdono tempo. Ciò non deve essere assolutamente fatto.
Oltre alla preeclampsia severa si può avere l'emergenza dell'eclampsia, che deve essere trattata con **solfato di magnesio** con 4gr ev entro 5 minuti dall'attacco e poi una dose di mantenimento di 1gr/h ev da proseguire per 24h dopo l'ultimo attacco. Il solfato di magnesio non risolve l'attacco eclamptico (il quale si risolve in maniera spontanea in pochi secondi), ma serve per evitare che insorgano nuovi attacchi e perciò ha un'azione preventiva. Il solfato di Mg viene usato anche nel caso in cui la donna riferisce sintomatologia da danno d'organo o se ha preeclampsia severa, dove devo prevenire l'eclampsia, ancora prima che si manifesti un attacco eclamptico in sé. Ricorda che bisogna stare molto attenti con le dosi, perché uno degli effetti avversi di questo farmaco è l'arresto respiratorio. Quando somministro il farmaco devo controllare la magnesiemia e i riflessi della pz. L'iperreflessia può essere l'anticamera dell'arresto respiratoria.
Ben il 40% dell'eclampsie sono postpartum, perciò dopo la gravidanza non bisogna dimenticare di misurare la PA nella donna in puerperio, e nel caso somministrare solfato di Mg.
Invece, l'ipertensione < 160 mmHg non viene curata con nessuna terapia. Si eseguirà solo un trattamento sintomatico, ma non si esegue una terapia per la PA, perché non siamo in grado di rimuovere la causa principale che è la placenta. Per risolvere la preeclampsia l'unico metodo è il parto.

Quali farmaci non devono essere dati alle donne affette da preeclampsia?
Nelle donne preeclamptiche bisogna evitare, se è possibile, l'utilizzo di farmaci che prevengono l'emorragia postpartum, perché essi hanno un'attività ipertensivante e aumentano i rischi ischemici cardiaci nelle donne che hanno preeclampsia; in particolar modo il Methergin che determina picchi ipertensivi e infarto del miocardio. In caso di necessità, devono essere usati a bassissime dosi.
Bisogna stare attenti anche all'uso dei diuretici. La donna preeclamptica è oligurica perché ha un aumento del volume delle cellule endoteliali glomerulari. L'oliguria non può essere risolta con Lasix, poiché non vi è un

problema fisiologico ma anatomico. Nella donna preeclamptica deve essere abolito l'uso del Lasix, perché può essere responsabile dell'insorgenza di edema polmonare nella donna.
L'oliguria si risolverà aspettando che la preeclampsia receda.

PREVENZIONE DELLA PREECLAMPSIA

L'**aspirina** a basse dosi riduce il rischio del 10% della comparsa della preeclampsia. Ha senso somministrarla solo se viene data dalla 12 settimana, perché la placenta non si è totalmente formata. Iniziare ad usarla dopo la 16 settimana è totalmente inutile perché la placentazione anomala è quasi terminata.
Siccome l'aspirina deve essere data per 9 mesi, ad oggi non ha senso darla alla popolazione generale (a tutte le donne), perciò deve essere una prevenzione mirata per le donne con rischio maggiore. In passato, i fattori di rischio erano: donne che hanno avuto precedenti gravidanze con preeclampsia, e donne con storia familiare positiva per preeclampsia. Si ritiene che la preeclampsia sia multifattoriale e abbia una base genetica, infatti una donna che ha avuto preeclampsia, ha il rischio del 40% di esserne affetta anche nelle gravidanze successive, in più è a rischio anche se un parente di primo grado ha avuto la patologia. Le indicazioni sono poi aumentate. Ad oggi l'aspirina è indicata in donne che hanno:

- Pregressa gravidanza con preeclampsia
- Storia familiare positiva di preeclampsia
- Ipertensione cronica
- DM
- Malattia renale
- Malattia autoimmune.

DIABETE E GRAVIDANZA

Quando si parla di diabete in gravidanza vanno distinte 2 condizioni:

- **Diabete preesistente alla gravidanza**: donne che sono affette da diabete (tipo I o II) prima ancora della gravidanza. Tutt'oggi una gravidanza affrontata con DM preesistente è considerata ad alto rischio. Alcune volte le donne possono avere un diabete preesistente misconosciuto, diagnosticato solo durante la gravidanza, poiché prima la donna non si era mai sottoposta ad un controllo glicemico.
- **Diabete gestazionale (GDM, Gestational Diabetes Mellitus)**: donne che al di fuori della gravidanza hanno una glicemia nella norma. La gravidanza stessa slatentizza una difficoltà nel controllo glicemico in queste donne. Questo perché l'assetto ormonale della gravidanza (estrogeni e ormone lattogeno placentare prodotti dal trofoblasto) favorisce una condizione di insulino-resistenza finalizzata fisiologicamente ad avere un'elevata concentrazione di glucosio circolante: questo garantisce un adeguato apporto di zuccheri al feto evitando ipoglicemie. Purtroppo, però questa condizione di insulino-resistenza fisiologica in gravidanza, se sovrapposta ad una predisposizione può proprio slatentizzare il diabete gestazionale. Questa situazione inizia dal primo trimestre raggiungendo la sua massima espressione tra la fine del secondo trimestre e l'inizio del terzo trimestre.

L'80% delle donne diabetiche durante la gravidanza hanno un diabete gestazionale, solo il 20% è rappresentato da donne con diabete preesistente di tipo I o II.

EPIDEMIOLOGIA

Il diabete gestazionale è frequente, e la sua prevalenza è destinata ad aumentare per la sempre più tarda età in cui le donne cercano la gravidanza e per l'aumento della prevalenza dell'obesità nella popolazione.
Si stima che negli USA il 10-15% delle gravide sia affetto da DM, in Italia circa il 4-5%. Ci sono popolazioni (medio-orientali, asiatici, ecc.) dove si ha un'incidenza alta di diabete durante la gravidanza, a causa di predisposizione genetica al DM II.
Esistono diversi fattori di rischio di insorgenza di diabete durante la gravidanza. Vi sono fattori individuali non modificabili (predisposizione genetica, razza, familiarità, età), e fattori individuali modificabili (dieta ipercalorica, obesità, sedentarietà)

DIABETE PREESISTENTE ALLA GRAVIDANZA

E' importantissima la **GESTIONE PRECONCEZIONALE**, poiché la gravidanza di una donna con DM preesistente e in particolare in caso di DM I, è una gravidanza ad **alto rischio**; infatti, in queste gravidanze vi è un aumento di mortalità e morbilità fetale, ma anche materna. In più, vi è un aumento della probabilità di insorgenza di complicanze durante il parto.
Per questi motivi, la gravidanza in una donna con DM preesistente dev'essere ben pianificata. La donna dovrà impegnarsi prima e durante la gravidanza, per ridurre al minimo i rischi.
Prima del periodo di concepimento la donna deve:

- **Cercare di raggiungere un buon equilibrio glicemico:** la donna deve migliorare la propria dieta e aumentare l'esercizio fisico, al fine di ridurre la glicemia e Hb glicata. E' importante che l'HbAC1 sia bassa, l'ideale sarebbe <6,5 %. Se essa è >8% aumentano di molto i rischi malformativi fetali, in questo caso bisogna sconsigliare vivamente di iniziare una gravidanza.
- **Assumere acido folico ad alte dosi 4 mg/die** (i feti di donne diabetiche hanno un alto rischio di malformazioni del tubo neurale, perciò la supplementazione richiesta è 10 volte superiore rispetto a quella delle gravidanze a basso rischio)
- **Valutare se vi sono danni d'organo da DM e la loro estensione**: in alcuni casi la gravidanza può

peggiorare i danni d'organo preesistenti. Per questo, prima di intraprendere la gravidanza, è importante valutare le condizioni della donna e nel caso informarla dei rischi che può correre. Alcune volte si deve sconsigliare la gravidanza.

RISCHI FETALI LEGATI AL DIABETE PREESISTENTE/PREGESTAZIONALE

- **Rischi malformativi:** sono legati al cattivo controllo glicemico durante il primo trimestre di gravidanza. Il rischio aumenta nel caso vi sia un'elevata emoglobina glicata. Per questo la gravidanza non dovrebbe essere casuale nelle donne diabetiche, ma sempre cercata dopo un periodo di preparazione che permetta di avere una glicemia ottimale.
    - Se il diabete è scompensato il feto ha maggior rischio di anomalie congenite del SNC come la **sindrome della regressione caudale** (difetto dello sviluppo dei segmenti spinali distali che può presentarsi come una completa agenesia lombosacrale o un'ipoplasia distale del sacro) e i **difetti di chiusura del tubo neurale** (spina bifida, anencefalia)
    - **malformazioni cardiache congenite**: rischio aumentato di 3-5 volte rispetto alla popolazione generale. Sarà necessario un monitoraggio ecocardiografico.
- **Abortività spontanea:** questo rischio è direttamente proporzionale al controllo glicemico. Anche nel terzo trimestre è presente il rischio di **morte perinatale** dovuto ad asfissia intrauterina per diminuita funzionalità placentare. Ogni volta che si parla di gravidanza associata a diabete pregestazionale, è importante ricordare che vi sono problemi di perfusione placentare. La placenta non funziona bene e si ha un'**insufficienza utero-placentare**, perciò gli scambi di O_2 tra madre e feto non avvengono correttamente, e si può avere ipossia cronica che è responsabile di diversi esiti avversi fetali. In particolare, l'ipossia cronica può essere causa di **IUGR,** di **aborto spontaneo**, o **morte perinatale** dovuto al fatto che durante le ultime settimane di gravidanza l'invecchiamento placentare fisiologico si somma alla già compromessa funzionalità della placenta, e il feto che già si trovava in un equilibrio precario, non è più in grado di compensare e va incontro ad asfissia.
- **IUGR:** i feti con madri diabetiche, hanno un aumentato rischio di avere un ritardo di crescita a causa del malfunzionamento della placenta. E' importante valutare che l'accrescimento fetale avvenga correttamente, poiché è altro il rischio di avere un ritardo di crescita asimmetrico a causa dell'insufficienza utero-placentare. In più, dobbiamo stare attenti a non sottodiagnosticare IUGR, poiché i feti possono sembrare normali all'ECO, a causa dell'aumento del tessuto adiposo determinato dall'iperinsulinemia (insulina ha un effetto lipogenetico), ma in realtà gli altri tessuti fetali non stanno crescendo correttamente e il feto è affetto da IUGR. Il percentile può essere corretto a causa dell'aumento del tessuto adiposo, ma in realtà vi è un difetto di crescita.
- **Macrosomia fetale:** il feto di una donna diabetica può essere estremamente piccolo a causa dell'IUGR, oppure al contrario può essere molto grande rispetto al normale (macrosomico) a causa di una risposta del feto all'iperinsulinemia. L'obesità è un rischio più importante rispetto al diabete nel determinare macrosomia. La gravidanza è responsabile delle tipiche oscillazioni della glicemia "a dente di sega", che associate all'iperglicemia della donna diabetica causano la presenza di iperinsulinemia. L'insulina ha un effetto lipogenetico e determina un accumulo di tessuto adiposo a livello centrale e sulle spalle. In più, una donna diabetica molte volte è anche obesa e ciò influisce nel favorire il passaggio transplacentare, oltre di glucosio, anche di acidi grassi liberi e aminoacidi. Tutto ciò causa una crescita abnorme del feto, determinando macrosomia. Tuttavia, possiamo avere anche l'opposto, cioè la mancata crescita fetale con IUGR a causa dell'insufficienza placentare che può impedire il passaggio dei nutrienti nel circolo fetale. Quindi, nonostante la donna abbia elevate concentrazioni di nutrienti circolanti, si può avere il mancato passaggio placentare per insufficenza placentare cronica che determina un aumentato rischio di IUGR e possibile morte endouterina.

Nell'immagine vediamo un neonato che ha avuto IUGR e un neonato macrosomico. E' importante ricordare che il diabete può determinare entrambe le patologie.

La macrosomia fetale viene definita dopo la nascita, e si parla di macrosomia se il peso alla nascita è > 4.5kg. Nel caso nasca pretermine, considereremo macrosomico il feto che ha un peso superiore al 95° percentile rispetto all'epoca gestazionale.

La macrosomia rappresenta un rischio aumentato di complicanze intrapartum (in particolare distocia di spalla, lacerazioni al canale del parto, mancato impegno, travagli lunghi, emorragie postpartum). Nel feto macrosomico il diametro bisacromiale può essere molto elevato, e perciò si ha un problema nel disimpegnare le spalle durante il parto. In caso di distocia di spalle se non si interviene entro 4 minuti, il feto va incontro a morte.

Il problema della macrosomia è la sua difficoltà nell'essere diagnosticata ecograficamente, poiché con l'ECO la stima del perso stimato ha un errore del 10%.

Le linee guida dicono che bisogna eseguire un **taglio cesareo** se il peso stimato all'ECO è >4.5kg, per evitare traumi da parto.

- **Rischio distress respiratorio**: l'iperinsulinemia fetale comporta un ritardo nella produzione di surfattante con ritardo della maturazione degli alveoli polmonari e conseguente rischio di distress respiratorio. In caso di parto pretermine, il feto è più a rischio rispetto ai feti di mamme non diabetiche.
- **Ipoglicemia neonatale**: subito dopo la nascita il feto può andare incontro ad ipoglicemia, perché il suo pancreas è settato a secernere grosse quantità di insulina a causa dell'iperglicemia materna. Dopo la nascita, il feto non riceve più il glucosio materno, perciò a causa dell'iperinsulinemia la glicemia crolla velocemente. Per evitare che ciò avvenga, si favorisce l'attaccamento del neonato al seno materno subito dopo il parto.
- **Rischi metabolici in età adulta:** per la teoria di Barker, se il feto vive in un ambiente endouterino non ottimale si ha il rischio che in età adulta manifesti patologie metaboliche, poichè il suo organismo è stato settato a produzioni ormonali scorrette.

Per i rischi aumentati che le donne diabetiche hanno di avere feti macrosomici e di morte perinatale a causa dell'invecchiamento della placenta, in caso il parto non sia avvenuto spontaneamente, vi è **indicazione assoluta di induzione del parto entro la 38-39 settimane.**

RISCHI MATERNI LEGATI AL DIABETE PREGESTAZIONALE

- **Ipoglicemia**: Spesso ci si concentra molto sul far capire alle pazienti che l'iperglicemia è da tenere sotto controllo dimenticando di menzionare l'ipoglicemia, che è una situazione altrettanto pericolosa. L'ipoglicemia è una delle cause principali di **morte materna**. Durante la gravidanza la glicemia segue un andamento a "dente di sega", dove la glicemia si abbassa di molto durante il digiuno (ciò avviene in tutte le gravidanze, anche in quelle non diabetiche), il problema è che la percezione di questi episodi è fortemente attenuato nella donna in gravidanza, perciò esse non percepiscono la condizione ipoglicemica, e non possono correggerla. Uno dei rischi maggiori è se questo avviene di notte, dove le donne rischiano di coricarsi a letto e di non svegliarsi più a causa del coma ipoglicemico. Per questo motivo, bisogna informare correttamente la donna, e invitarla ad effettuare più controlli glicemici al giorno e a fare più spuntini durante la giornata. Alcune donne, per paura di andare incontro ad ipoglicemia durante il sonno, impostano una sveglia per effettuare un controllo glicemico notturno. Attraverso queste precauzioni si possono evitare episodi di ipoglicemia.

- **Controllo glicemico difficile:** l'iperemesi del primo trimestre può rendere più difficile la gestione terapeutica con insulina. Il vomito può esserci anche nel terzo trimestre se il fondo dell'utero comprime lo stomaco. La terapia farmacologica è anche più difficile da gestire per le alterazioni della glicemia che avvengono durante la gravidanza in sé
- **Danno d'organo:** alcune forme di retinopatia proliferativa possono essere peggiorate dalla gravidanza. Particolare attenzione deve essere posta in caso di nefropatia diabetica, poiché la gravidanza, in particolar modo quando si sovrappongono complicanze ipertensive, può essere il trigger che porta ad un peggioramento irreversibile della funzionalità renale. Per cui nelle donne diabetiche un bilancio di danno d'organo deve essere assolutamente fatto prima della ricerca della gravidanza, e se ci sono già dei segnali sia di retinopatia, o peggio ancora di nefropatia, la scelta di intraprendere la gravidanza deve essere vagliata molto attentamente e addirittura sconsigliata.
  In più, se la donna diabetica con danni d'organo preesistenti rimane incinta involontariamente, può decidere di interrompere la gravidanza.

GESTIONE DELLA GRAVIDANZA

Cosa devo fare/controllare in una donna diabetica in gravidanza?

- **Accertarsi che la donna mantenga un buon controllo glicemico** durante la gravidanza evitando ipo/iperglicemie.
- Si raccomanda un **controllo ecografico più serrato**: oltre alla 1°ECO (a 11-14 settimane) si effettua un'altra **ECO a 16-18 settimane**, poiché i feti di mamme diabetiche sono a maggior rischio di malformazioni, perciò anticipo la valutazione morfologica, mentre a 20 settimane eseguo un ulteriore ECO dove effettuo un check dettagliato, per rilevare se vi sono malformazioni sfuggite all'ECO precedente. Lo scopo è di monitorare la crescita e il benessere fetale: escludere i IUGR, escludere macrosomia, individuare tutti i segni possibili di malformazioni e studiare il liquido amniotico per eventuale presenza di polidramnios (il feto essendo iperglicemico avrà una poliuria osmotica che sarà responsabile del polidramnios).
- **Eseguo almeno 2 ecocardiografia**: la prima nel secondo trimestre per valutare la presenza di cardiopatie congenite, e la seconda in terzo trimestre per vedere la presenza di cardiopatie e misurare lo spessore intraventricolare per diagnosticare la presenza di cardiomiopatia ipertrofica.
- **Misurazione 2 volte a settimana della PA:** le donne diabetiche sono a rischio di preeclampsia, perciò la misurazione costante della PA ci permette la rilevazione immediata della patologia. Inoltre, le donne diabetiche devono assumere aspirina per prevenire la comparsa della preeclampsia.
- **Induzione del parto a 38-39 settimane**: se è vero che la mortalità perinatale è aumentata, è anche vero che i polmoni di questi bambini maturano in ritardo, per questo bisogna evitare di indurre il parto prima della 37 settima. Oggi si è d'accordo sull'indurre il parto a 38-39 settimane.
  La modalità di parto si solito è per via vaginale. Se il feto è macrosomico valuto se effettuare un taglio cesareo. Normalmente il taglio cesareo viene fatto se il peso stimato> 4,5 Kg. In realtà, bisogna valutare anche la costituzione materna, se essa è minuta allora il taglio cesareo è indicato, se invece ha un bacino largo ed è alta, posso decidere di farla partorire per via vaginale. Il parto deve avvenire in un **centro di terzo livello** a causa dei forti rischi di complicanze durante il parto.

Nelle donne diabetiche la sorveglianza fetale è più elevata.
Dall'inizio del terzo trimestre eseguo controlli seriati OGNI SETTIMANA per valutare il benessere fetale.
Valuto:

- **profilo biofisico**: per vedere il grado di ossigenazione.
- **quantità di liquido amniotico**: tipico nei feti è la presenza di polidramnios dovuto alla iperglicemia nel feto che determina poliuria osmotico.

- **funzionalità placentare**: attraverso la valutazione della flussimetria a livello dell'arteria ombelicale o anche a livello dell'arteria cerebrale media.
- **cardiotocografia (non stress test)**: registro al di fuori del travaglio per 30 minuti senza contrazioni e stimoli esterni la frequenza cardiaca fetale.

TERAPIA

La donna dovrà adattare il dosaggio della terapia insulinica alle necessità della gravidanza, per cui la gestione terapeutica dovrà essere fatta da un team multidisciplinare, composto da un diabetologo e da un ginecologo esperto in medicina perinatale.
La maggior parte delle insuline utilizzabili al di fuori della gravidanza non presentano rischi di teratogenicità.
Si può mantenere la terapia con ipoglicemizzanti orali di nuova generazione (Metformina) o mantenere la terapia insulinica.
Anche i microinfusori sottocutanei sono molto indicati grazie al fatto che così la donna evita di continuare a pungersi e vi è minor rischio di andare incontro a ipoglicemia. Questi, però, necessitano di essere gestiti correttamente quindi la donna dovrà iniziare ad usarli ben prima della gravidanza.

Il vero problema è trovare il giusto dosaggio che mantenga il corretto equilibrio glicemico in una situazione sempre poco stabile. I target di glicemia da raggiungere sono glicemia basale <90mg/dl e post-prandiale (dopo 1h dal pasto) <140mg/dl.

DIABETE GESTAZIONALE - GDM

Definizione

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è un'intolleranza al glucosio di entità variabile che inizia o viene diagnosticata per la prima volta in gravidanza e si risolve entro poche settimane dopo il parto.

La definizione racchiude anche il diabete preesistente misconosciuto, il quale ha però conseguenze diverse dal vero e proprio GDM.
E' importante differenziare il diabete gestazionale dal diabete preesistente, perché il diabete preesistente ha rischi maggiori ed è più pericoloso. Per differenziarli si usano le linee guida AMD-SID.
E' fondamentale che alla prima visita venga misurata la glicemia della gravida. Si parla di **diabete preesistente** (che quindi non dipende dalla gravidanza) se:

- **HbA1c ≥ 6.5%**
- **Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl**
- **Glicemia random ≥ 200 mg/dl**
- **Glicemia a 2h dopo OGTT ≥ 200mg/dl**

Invece, per rilevare le donne affette da diabete gestazionale devo eseguire una curva da carico di glucosio OGTT, ma solo in presenza di fattori di rischio.
L'esame non è da fare molto precocemente, perché l'insulino-resistenza fisiologica si instaura tardivamente durante la gravidanza. Il diabete mellito gestazionale molto spesso si manifesta nel terzo trimestre, perciò NON porta ai rischi malformativi e abortivi presenti invece nel diabete mellito preesistente. I rischi maggiori nel diabete gestazionale sono di avere un feto **macrosomico** (rischio distocia di spalle), o andare incontro a **parto pretermine**, o **IUGR**, **polidramnios**, mentre la madre è a rischio di **preeclampsia**. Nel diabete gestazionale c'è una intolleranza glucidica lieve, ad oggi non si sa se il trattamento è funzionale o meno. Per valutare il diabete mellito gestazionale si effettua un unico test: **OGTT 75 gr**. Esso viene eseguito solo se ci sono i fattori di rischio con una tempistica dettata da fattori di rischio stessi.
In Italia, si esegue il primo test OGTT a **16-18 settimana** in donne ad elevato rischio di GDM. I fattori di elevato rischio sono:

- Obesità (BMI pregravidico >30)
- GDM in gravidanze precedenti
- Riscontro iniziale di glicemia basale tra 100 e 125

Lo screening tra le **24 e 28 settimane** viene fatto a tutte le donne con i seguenti fattori di rischio:

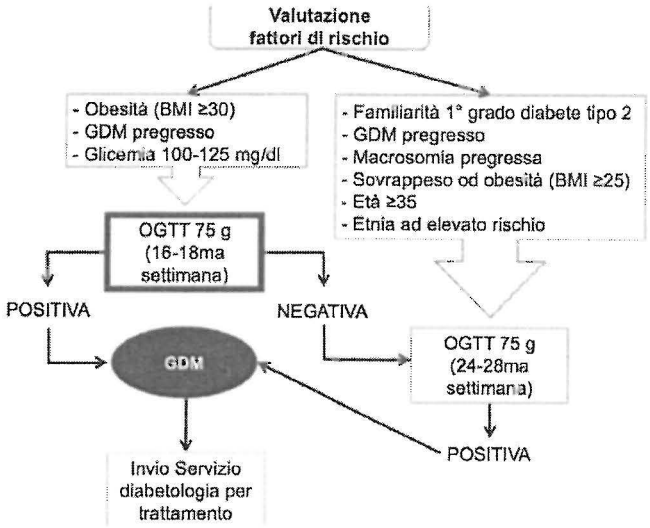
- Età >35 anni
- Sovrappeso (BMI pregravidico >25)
- Precedente bambino con peso >4.5kg
- Familiarità per il diabete
- Area geografica con alta prevalenza: Asia, Medio-oriente, Egitto
- Tutte le donne che sono risultate negative al OGTT durante la 16-18 settimana

I criteri non sono per nulla restrittivi quindi saranno comunque moltissime le donne che eseguiranno lo screening.
In tutto il resto del mondo le cose sono leggermente diverse: non si esegue il test a 16-18 settimane ma direttamente quello a 24-28sett, perché questo è il momento in cui ho la massima probabilità di trovare un valore. In Italia si pensa che così facendo, una fetta di pazienti venga esclusa da una terapia precoce che possa migliorare gli outcome ostetrici e fetali, poiché i controlli inizierebbero troppo tardi, per questo motivo in Italia le donne con fattori di alto rischio si sottopongono prima al test. (Risulta comunque una scelta criticabile perché non si ha evidenza che una terapia precoce abbia davvero effetti positivi sull'outcome della gravidanza).

OGTT: Oral Glucose Tollerance Test, diluisco 75g di zucchero con 200 ml di acqua. Invito la donna a bere tutto in 5 minuti, ed eseguo un prelievo a t0 (prelievo basale), un prelievo dopo 1 h e uno dopo 2 h.
Per fare diagnosi è sufficiente uno dei seguenti criteri:

- **Glicemia > 92 mg/dl a t0**
- **Glicemia > 180 mg/dl a t1h**
- **Glicemia > 153 mg/dl a t2h**

L'OGTT è un test fastidioso per la donna in gravidanza, infatti può causare malessere, perciò è giusto farlo solo quando necessario, cioè in donne a rischio evitando controlli a tappeto.



Dopo diagnosi di GDM non gestiremo più la gravidanza come fisiologica.
Da qui in avanti si **monitorano le abitudini alimentari** della donna con un **controllo glicemico domiciliare a un'ora dal pasto principale** (al di fuori della gravidanza, si dovrebbe fare ogni due ore, ma nella donna gravida vi è un crollo più repentino della glicemia).
A questo segue una **visita ambulatoriale** in cui si guarda il diario glicemico della donna e si daranno consigli

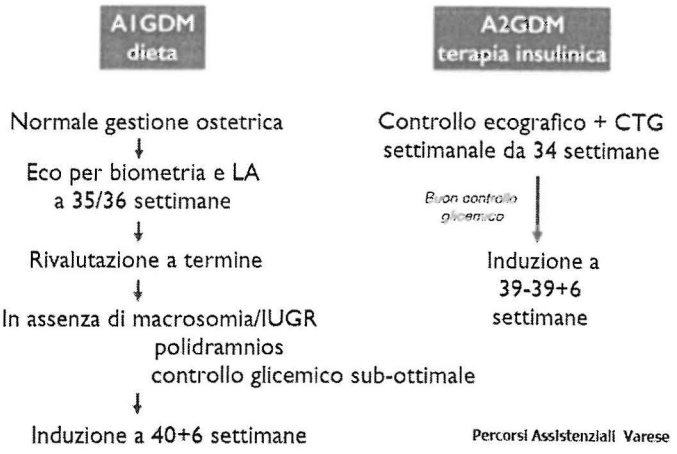
dietetici per avere un miglior controllo glicemico. Alla donna si consiglia una **dieta sana** e di ridurre le Kcal assunte (1800Kcal nelle donne sovrappeso, fino a 1600Kcal nelle donne francamente obese), però non possiamo essere troppo restrittivi sulla dieta poiché la donna è comunque in gravidanza e non può rischiare di andare incontro a carenze vitaminiche. Poi si consiglia di fare **esercizio fisico moderato** (anche una camminata) almeno 30 min al giorno (il problema delle donne gravide è che sono molto sedentarie, molte volte a causa della dispnea da sforzo dovuta alla sovradistensione diaframmatica).
Riassumendo la donna con GDM deve:

- Controllare la dieta
- Attività fisica giornaliera
- Controllare la glicemia giornalmente (gli obiettivi glicemici nel mondo sono <95 mg/dl a digiuno, <140 dopo un'ora dal pasto, invece in Italia i valori sono molto più restrittivi < 90 a digiuno e <130 dopo 1h)

Nella maggior parte dei casi (85%) è sufficiente agire sullo stile di vita, senza intraprendere una terapia, per avere un buon controllo glicemico.
Nel restante 10-15% la dieta e l'attività fisica non sono sufficienti e serve una **terapia medica**. Ciò è tipico nelle grandi obese, dove la glicemia è difficile da controllare solo migliorando le abitudini di vita.
Si può usare una terapia insulinica che però è difficile da utilizzare per le pazienti neofite, e si può optare per la metformina. La metformina è un farmaco off label, cioè non è stata ancora approvata per il trattamento del diabete in gravidanza, perché non si sa se causi danni a lungo termine, anche se ad oggi sta dando ottimi risultati.

Studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)
Lo studio HAPO ha dettato i valori restrittivi t0= 92 mg/dl, t1=180, t2=153. Ad oggi, lo studio è molto criticato poiché i valori sono troppo bassi, ed etichettano molte donne come patologiche. La stragrande maggioranza di queste donne hanno una glicemia basale normale, ma hanno difficoltà a mantenere valori normali di glicemia con l'OGTT. Ciò è ancora più evidenziato dal fatto che con semplici cambiamenti di dieta, molte donne raggiugono un buon controllo glicemico. Quelle che non riesco a gestire con la dieta sono veramente una minoranza.

GESTIONE GRAVIDANZA IN CASO DI GDM
Se il diabete gestazionale si controlla con la sola dieta, la gestione ostetricia sarà simile a quella della gravidanza fisiologica, ma aggiungerò un'**ecografia a 35-36 settimane** e indurrò il parto solo se non avviene entro 40 settimane e 6 giorni.
Se il GDM si controlla con la terapia medica effettuiamo un **ECO e una CTG** (cardiotocografia) **ogni settimana a partire dalla 34ª settimana** e alla **39ª indurremo il parto**.



Tutte le donne che hanno avuto diabete mellito gestazionale devono effettuare un test di carico di glucosio (OGTT) dopo 8 settimane dal parto. In più, devono mantenere uno stile di vita sano perché hanno un elevato rischio di insorgenza di DM entro 10 anni dalla gravidanza, perciò devono evitare comportamenti rischiosi.

GRAVIDANZA GEMELLARE

Sono gravidanze che hanno dei rischi molto più alti rispetto alle gravidanze singole, sia dal punto di vista del feto e sia dal pdv della madre.
Le gravidanze gemellari hanno un tasso molto alto di prematurità e rischi aumentati di anomalie congenite, ritardi di crescita endouterini (a volte colpiscono un solo gemello) e complicanze come la trasfusione gemello-gemello.
Nelle gravidanze gemellari si ha un aumento dell'abortività, soprattutto in quelle monocoriali (un'unica placenta per due feti), e in molti casi si ha il cosiddetto **"Vanishing Twin"**, cioè gravidanze in cui si parte con due gemelli ma soltanto uno poi si sviluppa mentre l'altro viene riassorbito.
L'incidenza di parto gemellare è di 1/80 nascite. Per il parto trigemino è di $1/80^2$ e per il parto quadrigemino $1/80^3$.
La **mortalità neonatale** nei parti gemellari si attesta al 15%; questo è dovuto al fatto che queste gravidanze hanno un rischio superiore di basso peso alla nascita legato alla prematurità o IUGR severo. Quasi 1 parto pretermine su 4 è dovuto alle gravidanze gemellari.
Il rischio di sviluppare **sequele neurologiche** (come la paralisi cerebrale) rispetto alla gravidanza singola è aumentato di 8 volte nelle gravidanze gemellari e di 50 volte nelle trigemine.
Dagli anni'80 in poi si è assistito ad un aumento sempre più importante delle gravidanze gemellari, stessa cosa per le gravidanze trigemine che hanno avuto un aumento del 500%.
L'aumento epidemiologico delle gravidanze gemellari è frutto dell'introduzione della **procreazione medicalmente assistita (PMA)**. Chi si occupa di PMA "deve" garantire la gravidanza, per questo, spesso venivano trasferiti più embrioni (anche 4-5) per favorire l'attecchimento di almeno un embrione, ma in realtà quello che succedeva è che si impiantavano numeri superiori, determinando gravidanze gemellari o trigemine, o anche superiori. Le gravidanze trigemine che vediamo oggi sono nella maggior parte dei casi esito di fecondazione assistita, e la probabilità che siano spontanee è meno del 20%.
Nell'ultimo decennio queste tecniche sono state regolamentate e sono state introdotte delle regole condivise.
In Italia, per regolamentare la PMA si è introdotta la legge n°40 del 2004, dove si è deciso di trasferire al massimo 3 embrioni, senza la possibilità di poter interrompere la gravidanza di un embrione nel caso si impiantasse più di uno. Questo è stato introdotto perché molto spesso succedeva che venisse detto alla donna di farsi impiantare un elevato numero di embrioni e successivamente fare un'interruzione selettiva, introducendo un ago nel cuore dell'embrione, in caso si impiantassero tutti gli embrioni. Tuttavia, la legge n° 40 del 2004 (che regola la PMA) è incongruente con la legge n°194 del 1978 (riguardo l'interruzione volontaria di gravidanza), ovvero, se una donna spontaneamente rimane incinta di tre gemelli può decidere di interromperne uno o due, ma se si è sottoposta a PMA non può.

EZIOLOGIA
Si ritiene che questi fattori influenzino la probabilità di gravidanze gemellari:

- **Razza**: le donne nere hanno una maggior probabilità di avere gravidanze gemellari dizigotiche.
- **Ereditarietà**: il rischio di avere gravidanze gemellari sembra essere più alto se si hanno gemelli nella linea materna.
- **Età materna e parità:** le donne giovani e pluripare sono più predisposte ad avere una doppia ovulazione.
- **Fattori nutrizionali:** ci sono studi discordanti, e non si è certi se aumentano la probabilità di gravidanze gemellari.
- **PMA**

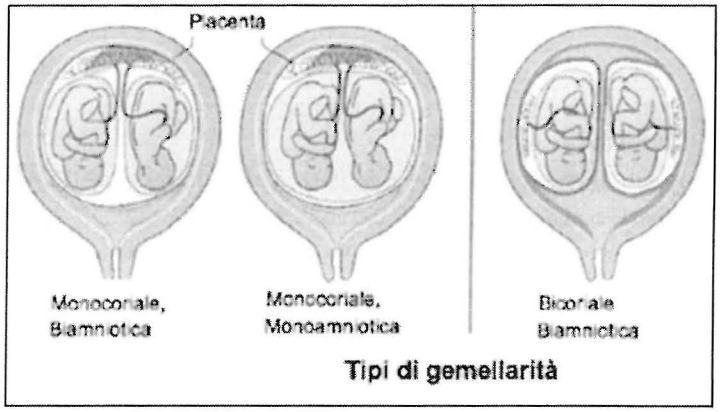
CLASSIFICAZIONE

Abbiamo due tipi di gravidanze gemellari:

- **MONOZIGOTICHE**: un unico ovocita, fecondato da un unico spermatozoo, si divide nelle fasi iniziali di sviluppo dell'embrione e dà origine a due individui separati, che hanno un corredo cromosomico molto simile.
- **DIZIGOTICHE**: due ovociti diversi vengono fecondati da due spermatozoi, con generazione di due individui che hanno corredo cromosomico diverso. Possono nascere anche da padri diversi, se ci sono stati rapporti ravvicinati.

Delle gravidanze gemellari 1/3 sono gravidanze omozigote e 2/3 dizigote.

CLASSIFICAZIONE ECOGRAFICA



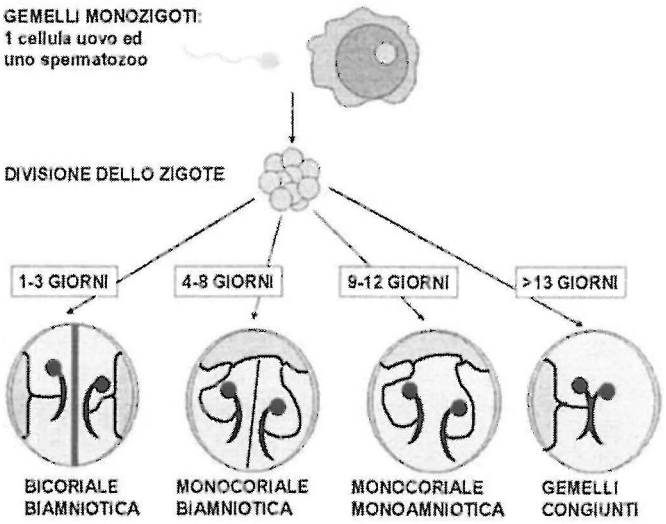
Con gli ecografi non possiamo capire se i gemelli sono omozigoti o dizigoti, invece, possiamo capire se condividono la stessa placenta o no, e se la condividono se hanno anche in condivisione la cavità amniotica. Quindi ecograficamente noi possiamo classificare la gravidanza, sulla base della **corialità**:

- **MONOCORIALE BIAMNIOTICA**: con un'unica placenta ma due sacche amniotiche separate (i gemelli sono omozigoti)
- **MONOCORIALE MONOAMNIOTICA**: un'unica placenta e una sacca amniotica condivisa (è la situazione più rara, e i gemelli sono omozigoti)
- **BICORIALE BIAMNIOTICA**: due placente e quindi per forza due cavità amniotiche separate (i gemelli possono essere omozigoti o dizigoti)

Bisogna stare attenti a non confondere la corialità con la zigosità; in ostetricia importa solo la **corialità,** perché conoscere il numero di sacche e placente è fondamentale per la gestione clinica della gravidanza. La gravidanza monocoriale è molto più rischiosa delle altre, con complicanze maggiori perché i feti sono più fragili; le bicoriali e biamniotiche sono gestite con meno distress, e se hanno un andamento regolare, programmiamo le visite di controllo in maniera simile a una gravidanza singola (a dispetto della monocoriale, in cui le visite sono programmate ogni 15 giorni).

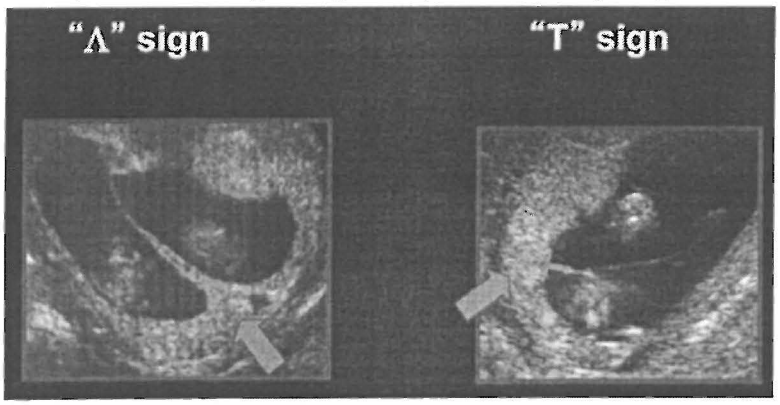
Sicuramente i dizigotici sono sempre bicoriali e biamniotici, ma se vedo ecograficamente una gravidanza bicoriale biamniotica potrebbero essere anche monozigotici, in quanto se la divisione è avvenuta in fasi precocissime (allo stadio di morula) allora è possibile che ognuno abbia la propria sacca e la propria placenta. Quindi se li vedo separati non sono autorizzato a pensare che siano dizigoti, a meno che il sesso dei gemelli non sia discorde. Vale però il contrario, cioè se sono monocoriali necessariamente sono monozigoti.

Se la gravidanza è **monozigote** quello che succede in termini di **corialità** e di **amnioticità** dipende dal momento in cui avviene la divisione dello zigote rispetto lo sviluppo embriologico:



- Se la separazione è avvenuta **entro il 3° giorno dal concepimento**, quando a livello della morula non si è ancora differenziato lo strato esterno che darà origine al trofoblasto dalla massa cellulare interna che darà origine all'embrione, avrò due sacche e due placente separate. **BIAMNIOTICA BICORIALE.**
- Se la divisone avviene **tra il 3° e il 9° gg dal concepimento**, ognuno avrà il proprio sacco amniotico ma condivideranno la placenta, poiché lo strato trofoblastico si era già differenziato dalla massa cellulare interna. **BIAMNIOTICA MONOCORIALE** (le più frequenti).
- Se la suddivisone avviene **tra il 9° e 12° giorno**, avrò non solo un'unica placenta ma anche un unico amnios, poiché la differenziazione embrionale è già in uno stadio avanzato. Quindi sarà la **MONOAMNIOTICA MONOCORIALE** (sono rare).
- Se il processo di divisione avviene molto tardivamente, **oltre il 12° giorno**, quando già era avvenuta la differenziazione dello strato cellulare interno embrionale, avremo i **gemelli siamesi**.

Per valutare all'ECO la corialità, devo vedere nel primo trimestre il setto che separa le camere gestazionali, che si presenta con segni ecografici tipici in base al tipo di gravidanza.



Se vedo il **segno λ (labda)**, allora la gravidanza è bicoriale, perché vedo uno spazio importante tra i due feti.
Se vi è il **segno T**, allora la gravidanza è monocoriale.
In caso vi è **assenza del setto** allora avremo una gravidanza monocoriale monoamniotica.
Questi segni saranno più difficili da rilevare in caso di ECO in fasi tardive della gravidanza, poiché a causa della crescita fetale, si ha una regressione della proiezione di tessuto placentare.

ADATTAMENTO MATERNO

Dal punto di vista materno si ha una grossa accentuazione dei fenomeni che fisiologicamente avvengono in qualsiasi gravidanza.

- Il **volume plasmatico aumenta del 50% in più** rispetto a quello che avviene normalmente, ciò determina un maggior rischio che la donna possa avere anemizzazioni severe; inoltre le riserve marziali della madre dovranno sopperire alla crescita di due embrioni e perciò non è raro avere valori di emoglobina molto bassi. L'aumento del volume è fondamentale, poiché avendo una massa placentare molto più elevata, il corpo materno deve essere in grado di perfonderla adeguatamente.

- Gli **ormoni gravidici**, in particolare il progesterone, **aumentano di concentrazione** (il progesterone è prodotto dalla placenta; per cui essendoci due placente oppure una più grande, esso viene prodotto maggiormente) e determineranno un'intensificazione di nausea e vomito. Spesso nella fase iniziale si ha un'iperemesi con disidratazione e rialzo importante delle transaminasi.
- Si ha un **aumento della GC**, dovuto al fatto che la placenta è un territorio a basse resistenze vascolari e necessita di un flusso maggiore e ciò richiederà un lavoro cardiaco elevato. Per questo motivo la madre ha un maggior rischio di accidenti cardiovascolari.
- La **sovradistensione uterina**, per la presenza dei due feti, determina un aumento del rischio di:
    - **Idronefrosi (**per compressione degli ureteri)
    - **compressione vescica**: possibile infezione da ristagno;
    - **compressione intestino**: possibile ileo meccanico;
    - **dispnea** (per spostamento verso l'alto del diaframma)
    - **attivazione riflesso vagale** (perdita di conoscenza, sensazione vertiginosa) per compressione della vena cava;
    - **Atonia post-partum** con aumento del rischio di emorragia post-partum, poiché l'utero non riesce a contrarsi e a formare il globo di sicurezza.

RISCHI PATOLOGICI DELLE GRAVIDANZE GEMELLARI

I rischi delle gravidanze gemellari si dividono in rischi comuni, cioè rischi presenti in tutte le gravidanze gemellari (sia monocoriali sia bicoriali) e rischi legati alle gravidanze monocoriali.

RISCHI COMUNI

- **RISCHIO ANEUPLOIDIE FETALI:** In una gravidanza singola di una donna over 35aa il rischio di aneuploide è 1/250; invece, nella gravidanza dizigotica il rischio è il doppio, perché ogni feto può avere il rischio di 1/250 di essere patologico, quindi i rischi si sommano e il rischio totale sarà di 1/125 di avere un feto aneuploide.

  Come si effettua la diagnosi prenatale?

  Valuto la **translucenza nucale** per rilevare il rischio di aneuploidie, e successivamente posso effettuare una diagnosi prenatale invasiva o non invasiva, in cui in base all'esito, la donna può scegliere o meno di interrompere la gravidanza. Bisogna stare attenti, perché nel momento in cui si decide di fare un IVG su un feto si ha un:
    - Aumento della possibilità che anche l'altro gemello venga abortito;
    - Aumento della possibilità che il gemello sano possa avere un parto pretermine o una rottura prematura delle membrane;
    - Aumento del rischio emorragico.

  Il feto "morto" rimane in sede per tutta la gravidanza, si atrofizza il suo sacco amniotico e viene espulso durante il parto dopo il feto sano.

  Dal punto di vista tecnico l'**indagine invasiva** non è semplice: se è bicoriale e biamniotica devo introdurre un ago in entrambi i sacchi, stando attento a prelevare correttamente il liquido amniotico da entrambe le sacche, invece, se eseguo la villocentesi devo prelevare materiale da entrambe le placente, stando sempre attento, poiché è facile sbagliarsi sotto guida ecografica e prelevare sempre dalla stessa placenta. In più, a causa dell'ingombro dato dal secondo feto, ho meno spazio di manovra per prelevare il materiale.

  Nelle gravidanze monocoriali biamniotiche l'assetto cromosomico dovrebbe essere identico, ma sono stati segnalati in letteratura (forse per segregazione di mosaicismi) una rara possibilità di discordanza, e quindi le linee guida dissuadono dal fare un unico prelievo per entrambi e consigliano anche in caso di gravidanze monocoriali biamniotiche di fare l'amniocentesi a entrambi. Oppure, si può fare un unico prelievo informando la paziente di questa possibilità di discordanza.

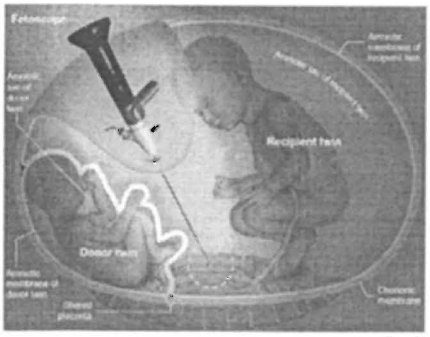
Per quanto riguarda il **test biochimico combinato** (PAPP-A e free-beta hCG), i valori dei marker sono aumentanti rispetto alla gravidanza fisiologica singola, perciò il laboratorio corregge i dati per la gravidanza gemellare, ma la detection rate è comunque inferiore e quindi l'attendibilità è ridotta. Inoltre, nelle bicoriali biamniotiche dizigotiche ci possono essere delle discordanze, in cui i marker sono alterati a causa di alterazioni cromosomiche in un unico feto, il problema è che il biochimico non riesce a capire quale feto sia patologico. Quindi il test di screening più affidabile è la translucenza nucale.

- **RISCHI DI ABORTO SPONTANEO:** le gravidanze gemellari hanno un rischio aumentato di 3 volte rispetto alla gravidanza singola. Le monocoriali hanno una probabilità aumentata del 20% rispetto ad una bicoriale.
- **RISCHI DI MALFORMAZIONI CONGENITE**: il rischio è aumentato del 6% (gravidanza singola:1%); più a rischio sono le gravidanze monocoriali. Vi è un maggiore rischio nello sviluppare **difetti di chiusura del tubo neurale** (per una competitività sull'acido folico), e un rischio di 4 volte maggiore di sviluppare **difetti cardiaci congeniti.**
  In più, a causa del fatto che i due feti devono condividere lo stesso spazio e stanno per lungo tempo uno accanto all'altro adottando posizioni anomale, si ha un aumento di malformazioni quali **displasia congenita dell'anca, piedi torti**.
- **RISCHIO IUGR:** i gemelli tendono a crescere meno e perciò non possiamo usare le curve di crescita per i singoli e applicarle ai gemelli, altrimenti rischieremmo di classificare feti sani come patologici. Ad oggi non esistono curve crescita specifiche per i gemelli, però si usano le curve dei singoli detraendo il 15% dalle curve di crescita per singoli.
  Nelle gravidanze gemellari vi è un rischio aumentato di IUGR, poiché in caso di condivisione placentare abbiamo una placenta che deve perfondere due feti, invece in caso di due placente distinte, esse devono sfruttare contemporaneamente la vascolarizzazione a livello uterino, e ciò determina una ridotta perfusione utero-placentare.
  Una discordanza di peso fra i due gemelli fino ad un valore del 15% può essere considerata una variabilità fisiologica, ma quando le differenze di crescita diventano importanti dobbiamo stare molto attenti, perché soprattutto nei monocoriali può essere spia di una vascolarizzazione che porta a una crescita maggiore in un feto rispetto a l'altro che va incontro a IUGR (TTTS vedi oltre).
  Nei gemelli bicoriali la discordanza di crescita può essere dovuta sia ad un diverso potenziale di crescita, dato che potrebbero essere dizigoti, oppure può essere dovuta al fatto che le placente possono essere su due diverse porzioni dell'utero che non hanno la stessa capacità di vascolarizzare le due placente.
- **RISCHIO PREMATURITA':** nei gemelli il nascere pretermine è quasi la regola. Il termine vero è 37-38 settimane, ma più della metà non ci arriva. Se nasce sopra 34-35 settimane non c'è da preoccuparsi, ma al di sotto di questo periodo sì. La probabilità di nascere sotto le 28 settimane è più alta di 10 volte. I trigemini sono ancora più a rischio.

RISCHI LEGATI ALLA GRAVIDANZE MONOCORIALI

La gravidanza monocoriale sono considerate gravidanze ad alto rischio.
I rischi più frequenti sono:

- **TTTS - Sindrome da trasfusione gemello-gemello (Twin to twin trasfusion syndrome)**: è tipica della monocoriale biamniotica. La placenta non è divisa perfettamente tra i due gemelli, ci sono molte anastomosi che possono essere artero-arteriose o veno-venose o artero-venose. Se le anastomosi sono **artero-venose** il sangue segue un movimento unidirezionale che causa grosso sbilanciamento di sangue tra i due, dove il sangue perfonde più un feto



rispetto all'altro e quindi un feto diventa grosso con polidramnios, mentre l'altro sarà piccolo e avrà oligo/anidramnios, e sarà anche schiacciato in periferia. Se non trattata porta a morte di entrambi i feti, perché il più grosso rischia SCC per aumento del volume sanguigno, mentre l'altro rischia lo shock ipovolemico. L' unico trattamento valido è bruciare le anastomosi con un laser attraverso fetoscopia. Questa procedura ha bassi rischi di: aborto spontaneo, recidive, rottura iatrogena prematura delle membrane.

- **Strozzamento cordoni ombelicali:** possibile nelle gravidanze monocoriali e monoamniotiche, dove i feti condividono la cavità amniotica. I loro cordoni possono attorcigliarsi e in casi gravi strozzarsi, causando ipossia acuta poiché il sangue non riesce a superare l'ostacolo a livello del cordone ombelicale, e questo porta a morte di un gemello o di entrambi.
- **Gemelli congiunti:** gemelli siamesi
- **Morte di un gemello**: se un feto muore vi è il rischio di morte anche dell'altro, poiché i due feti condividono la stessa placenta, e la morte di un feto può comportare la formazione di trombi che possono raggiungere il gemello sano e possono provocare la morte di quest'ultimo o una serie di patologie ischemiche cerebrali che determinano danni permanenti al feto.
- **TRAP Twin Retrograde-Arterial-Perfusion**: patologia rara, in cui il circolo sanguigno dei due feti è in comunicazione. Si ha un feto acardico (senza cuore) e malformato, che riceverà il sangue da parte del feto sano, il quale è definito "gemello pompa", poiché con il suo sistema cardiaco perfonde entrambi i feti. Il feto sano può andare incontro a scompenso cardiaco, a causa dell'aumentato lavoro cardiaco per mantenere in vita anche l'altro.
- **Malformazioni cardiache**: nelle gravidanze monocoriali è obbligatoria ecocardiografia fetale

PARTO

Il parto deve avvenire in **centri di terzo livello** a causa di un maggior rischio di complicanze.
In base alla presentazione di entrambi i feti si decide come intervenire.
Se entrambi i feti sono in presentazione cefalica (40% dei casi), si farà partorire la donna per via vaginale, ricordandosi che nel 2% dei casi può capitare che una volta partorito il primo gemello, il secondo possa girarsi e diventare podalico. Per questo dopo il parto del primo gemello, bisogna schiacciare con due mani l'utero per evitare che il feto rimasto si giri.
In caso di presentazione cefalica del primo feto, ma presentazione podalica del secondo (Cefalico-podalico: 30%), si può optare per il parto vaginale, purché ci sia un team esperto. Rispetto ad un parto podalico normale, il secondo gemello presenta meno difficoltà a nascere, in quanto il primo gemello ha già "aperto la strada".

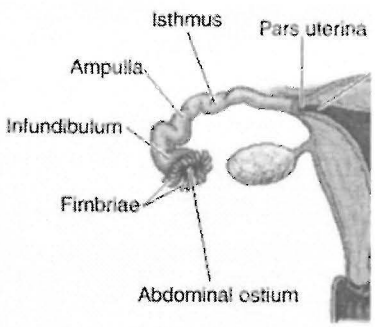
Se, invece, il primo gemello è podalico e il secondo è cefalico, va evitata l'induzione del travaglio e si deve fare un taglio cesareo, perché è alto il rischio di uncinamento del secondo gemello, cioè succede che il mento del primo gemello uncina quello dell'altro gemello e perciò il primo non riesce ad impegnarsi nel canale e si ha un arresto della progressione.
Nel caso in cui entrambi i feti siano podalici, o uno sia trasverso, si deve fare per forza il taglio cesareo.

GRAVIDANZA EXTRAUTERINA

Gravidanza extrauterina (ectopica) è una gravidanza in cui la blastocisti si impianta in una sede diversa dalla cavità endometriale.
Si ricorda che il concepimento avviene nel cavo del Douglas (tra la parete posteriore dell'utero e la parete anteriore del retto). Gli spermatozoi risalgono l'utero, passano dalle tube e vanno nel cavo del Douglas, esattamente dove vengono rilasciate dall'ovaio le cellule uovo. Dopo il concepimento, le fimbrie della tuba aspirano l'embrione e lo veicolano verso l'utero. L'epitelio delle fimbrie è dotato di ciglia, che determinano una corrente verso il cavo del Douglas durante il periodo dell'ovulazione, mentre si muovono in senso opposto dopo l'ovulazione, in modo da favorire il trasporto della blastocisti nell'utero.

Dove si può impiantare la gravidanza ectopica?

- **Collo dell'utero**: rara, ma pericolosa
- **Ovaio**
- **Tuba** → la tuba è composta da 4 porzioni: interstiziale (a livello del miometrio), istmica, ampollare, infundibolare (o padiglione tubarico). Le più frequenti sono a livello della porzione istmica o ampollare.
- **Addome** (intestino, omento, fegato, stomaco)



Il 90% delle gravidanze ectopiche è una gravidanza tubarica. Nel 55% dei casi la gravidanza tubarica sarà a livello ampollare mentre nel 25% a livello dell'istmo.

EZIOLOGIA
Tra le cause possiamo trovare:

- **Endometriosi**: causa distorsioni dell'apparato genitale per la formazione di aderenze.
- **Fibromi**
- **PID** (malattia infiammatoria pelvica): altera la funzionalità delle ciglia tubariche.
- **Chirurgia addominale pregressa** con formazione di aderenze nella pelvi
- **Cause ignote:** molte donne con gravidanze extrauterine hanno un'anamnesi ginecologica e chirurgica negativa. Una delle ipotesi sembra essere che l'epitelio ciliato nelle tube non funzioni correttamente.

CLINICA
I segni e sintomi di una gravidanza extrauterina sono:

- **Dolori addominali**
- **Sanguinamenti**
- **Rottura della tuba con emoperitoneo, shock ipovolemico, dolore a pugnalata, addome acuto.** Quando si ha l'impianto dell'embrione, la placenta inizia ad infiltrare determinano l'erosione dei vasi e ciò porta ad un'emorragia acuta.

DIAGNOSI
La donna si accorge dell'assenza del ciclo e si sottopone ad un test di gravidanza che risulta positivo e riferisce anche metrorragia. Il ginecologo allora eseguirà l'ECO, ma non rileva nessuna camera gestazionale nell'utero. In caso di utero vuoto, possiamo avere diverse possibilità:

- Una gravidanza extrauterina
- Un aborto spontaneo
- Fase precoce di una gravidanza uterina

Normalmente, una gravidanza uterina dovrebbe essere visibile ecograficamente nella **5 settimana di gestazione** (cioè 3 settimane dopo il concepimento). Se l'eco viene eseguita nel periodo precedente alla 5° settimana è normale non vedere nulla, perché siamo in una fase precoce di una gravidanza uterina fisiologica, e la metrorragia che la donna riferisce è la metrorragia da impianto (Quando la gravidanza si impianta nell'utero durante il processo di erosione della decidua si può avere un sanguinamento).
Nel caso in cui sono oltre la 5 settimana e all'eco non vedo la camera gestazionale, devo preoccuparmi poiché posso essere in condizioni di aborto o gravidanza extrauterina.
È molto importante effettuare la diagnosi tempestivamente, infatti una gravidanza ectopica non diagnosticata può essere causa di morte per emorragia pelvica.
La diagnosi di gravidanza ectopica è una *diagnosi di esclusione* e i due strumenti principali sono:

- **ECOGRAFIA**
  - *Segni diretti*: Visualizzazione del sacco gestazionale e/o dell'embrione in sede extrauterina. Sono segni molto rari.
  - *Segni indiretti:* Test di gravidanza positivo, utero "vuoto", versamento nel Douglas, massa annessiale.

- **DOSAGGIO B-HCG SIERICO**: L'ormone aumenta con il passare dei giorni di gravidanza. L'aumento è molto rapido, e nel giro di 48 h può anche raddoppiare. Se esso è elevato e tende ad aumentare nel tempo, indica la presenza di una gravidanza uterina o extrauterina, invece se diminuisce indica un aborto spontaneo.

ECOGRAFIA
Si pone diagnosi in caso di presenza di segni tipici della gravidanza extrauterina. In particolare, test di gravidanza positivo con **mancanza del sacco gestazionale nell'utero** e presenza di **versamento nel cavo del Douglas.**
Attenzione però, perché esiste una condizione subdola chiamata **pseudosacco gestazionale**, che è l'espressione di una raccolta liquida derivante dalla decidualizzazione dell'endometrio (l'endometrio si trasforma in decidua e si forma una raccolta di siero, ciò deriva da reazioni pseudodeciduali o di Arias-Stella), lo pseudosacco può essere scambiato per il sacco gestazionale, ritardando la diagnosi di gravidanza extrauterina. La DD viene fatta ecograficamente: il sacco gestazionale è ovoidale, mentre lo pseudosacco gestazionale è triangolare e segue la forma dell'utero.

DOSAGGIO β-hCG
Il sacco gestazionale intrauterino è sempre visibile con una sonda transvaginale per valori di β-hCG > 2500 UI/L (Ghezzi e le slide dicono 2500, la prof.ssa Cromi dice 1000 UI/L; il libro riporta 1000 UI/L). Se sono al di sopra di questo valore e non vedo la camera gestazionale, devo preoccuparmi.
Se **βHCG > 2500 UI/L:**

- e vedo il sacco gestazionale → gravidanza uterina

- e NON vedo il sacco gestazionale → gravidanza ectopica.

Se **βHCG < 2500 UI/L:**
E la donna è sintomatica e ha versamento o dolore addominale → gravidanza ectopica
E la donna è asintomatica → può essere una gravidanza intrauterina precoce, o una gravidanza ectopica o un aborto. Per fare diagnosi differenziale devo ridosare le βHCG dopo 24-48h:

- se aumentano → può essere una gravidanza ectopica o intrauterina → valuto nuovamente all'ECO; se vedo la camera gestazionale sarà una gravidanza intrauterina, se non la vedo e sono oltre la 5° settimana allora avrò una gravidanza ectopica.
- se diminuiscono → aborto spontaneo

Questo ragionamento può essere fatto solo dopo che è trascorsa almeno 1 settimana dalla mancata mestruazione, poiché all'ECO posso vedere la gravidanza solo dalla 5° settimana. Se la donna esegue il test di gravidanza subito dopo la mancata mestruazione, ed esso risulta positivo, all'ECO è normale che non si veda nulla.

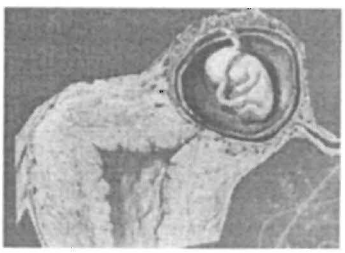
TRATTAMENTO DELLA GRAVIDANZA TUBARICA
Il trattamento standard è l'asportazione della tuba: **salpingectomia**. Ciò non riduce la fertilità della donna perché la fecondazione avviene nel cavo del Douglas. Le sue probabilità di concepimento sono le stesse di una donna con due tube. E' errato pensare che le probabilità di concepimento si dimezzino.
Esiste la possibilità di rimuovere solo la gravidanza ectopica. Questo intervento si chiama **salpingotomia**, cioè si incide la tuba e si asporta solo la gravidanza ectopica. Questo viene eseguito se la gravidanza è sulle fimbrie, o se la donna ha già subito una rimozione di una tuba e non si vuole compromettere la possibilità di avere una gravidanza spontanea (senza il ricorso alla PMA) asportando anche l'altra tuba.
In tutti gli altri casi si preferisce ricorrere alla salpingectomia, perché:

- Il tasso di gravidanza dopo salpingectomia o salpingotomia è uguale.
- Se lascio la tuba il rischio di riavere un'altra gravidanza tubarica è alto (probabilmente perché vi è un difetto di funzionalità delle ciglia della tuba, e se la lascio, non rimuovo l'agente eziologico).
- Se lascio la tuba ho anche il rischio di avere una persistenza di trofoblasto a livello della tuba, che può continuare a proliferare.

Il trattamento di scelta è sempre la salpingectomia.

GRAVIDANZE ECTOPICHE MENO FREQUENTI

- ***Gravidanza interstiziale***



Si sviluppa nella porzione intramurale della tuba, entro lo spessore del miometrio, tra l'angolo tubarico. È molto pericolosa e c'è un rischio altissimo di dover eseguire un'isterectomia per le complicanze emorragiche.
Trattamento: resezione cuneiforme dell'angolo tubarico, ma se il sanguinamento è massivo si procede con isterectomia.

- ***Gravidanza cervicale***

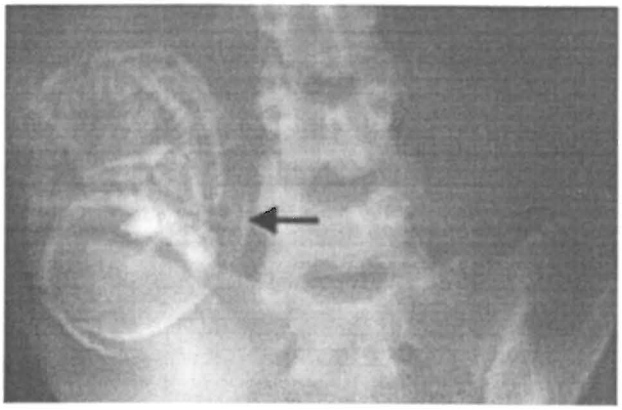
Si sviluppa nel collo dell'utero. L'incidenza è bassa ma può avere conseguenze devastanti, perché il trofoblasto infiltra il tessuto cervicale ed erode i vasi (a. uterine) causando emorragie massive.
Trattamento: da evitare l'isterosuzione, perché può provocare sanguinamenti estremi. Se diagnosticata precocemente si deve eseguire l'embolizzazione delle arterie uterine e si associa la somministrazione del chemioterapico Methotrexate per fare involvere la gravidanza. Se non diagnosticato in tempo, si può dover ricorrere all'isterectomia totale.

- **Gravidanza su pregressa cicatrice di taglio cesareo (Scar pregnancy)**

L'embrione si impianta nella cicatrice da pregresso taglio cesareo, e si accresce nello spessore del miometrio. Se non individuata precocemente può essere pericolosa quanto la gravidanza cervicale.

- ***Gravidanza addominale***

La localizzazione addominale è molto rara e l'impianto si può avere sull'omento, sul meso, sulle anse intestinali o sul fegato. Si può impiantare così in alto perché la fecondazione normalmente si ha nel cavo di Douglas. L'esplorazione laparoscopica dell'addome deve essere fatta in modo dettagliato perché il rischio di non vedere la gravidanza è elevato.



Un fenomeno particolare è il **lithopedion** = gravidanza ectopica addominale con sviluppo del feto, il quale, dopo la morte, va incontro a mummificazione. Spesso è un reperto radiografico scoperto casualmente dopo anni dalla gravidanza addominale.

In tutte le gravidanze ectopiche è possibile fare un trattamento con Methotrexate se la beta-hCG ha valori compresi tra 2500 e 4000 UI/L.

Il trattamento medico con Methotrexate può essere utilizzato se:

- Il valore di β-hCG è inferiore a 4000 (Se è maggiore il Methotrexate non è più efficace, perché la quantità di trofoblasto da distruggere è troppa).
- Il quadro clinico è stabile e non vi è emoperitoneo.
- La donna è consapevole che per almeno 6 mesi dal trattamento non deve provare ad avere una gravidanza.
- La donna è consapevole che risparmiando la tuba, permane il rischio di una successiva gravidanza tubarica.

SANGUINAMENTI UTERINI ANOMALI AL DI FUORI DELLA GRAVIDANZA

DEFINIZIONI

- **Menorragia**: sanguinamento uterino eccessivo durante il flusso mestruale (più di 80 ml di perdita ematica).
- **Metrorragia**: sanguinamento uterino atipico, protratto e abbondante al di fuori della fase mestruale.
- **Menometrorragia**: sanguinamento uterino prolungato e/o eccessivo durante il flusso mestruale, e continua nel periodo intermestruale.
- **Polimenorrea**: sanguinamento uterino ad intervalli inferiori ai 21 giorni, cioè mestruazioni più frequenti del normale.
- **Sanguinamento intermestruale**: sanguinamento di entità variabile che si presenta nell'intervallo tra 2 mestruazioni regolari. Può essere spotting se è di lieve entità, o metrorragia se vi sono perdite abbondanti.

EZIOPATOPATOGENESI

Le cause dei sanguinamenti anomali possono essere di natura funzionale, organica, iatrogena o in alcuni casi sono dovute a patologie sistemiche.

- **Sanguinamenti disfunzionali**
  Le cause sono: ***anovulazione, insufficienza luteinica***.
  Si hanno più frequentemente nei periodi della donna in cui si verificano importanti trasformazioni a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio (adolescenza e climaterio).
  La mancata ovulazione determina la continua produzione di estrogeni e assenza di produzione di progesterone. A ciò segue la continua proliferazione dell'endometrio con disordini maturativi e vari gradi di necrosi che portano ad una desquamazione irregolare dell'endometrio e sanguinamento uterino eccessivo.
- **Sanguinamenti organici**: polipi, fibromi, adenomiosi, iperplasia, ca. Endometriale:
  - ***Miomi*** (fibromi)-> sono i più frequenti tumori benigni del corpo uterino, hanno un'incidenza fino al 25% nella popolazione generale e sono più frequenti nelle donne di colore. Questi tumori sono responsivi all'azione degli estrogeni, e regrediscono o calcificano durante la menopausa o a causa di menopausa chirurgica o farmacologica; possono rapidamente aumentare di volume durante la gravidanza.
  - ***Polipi*** -> sono formazioni sessili o peduncolate che protrudono all'interno della cavità uterina. Possono essere singoli o multipli; le dimensioni vanno solitamente da 0,5 a 3 cm di diametro. Occasionalmente si possono reperire polipi peduncolati molto voluminosi. Nell'11% dei casi il polipo può evolvere in iperplasia endometriale. Il polipo nel 3% dei casi può degenerare in carcinoma.
  - ***Iperplasia endometriale*** -> è un precursore del carcinoma dell'endometrio ed è correlata ad una stimolazione estrogenica elevata e prolungata con diminuzione o assenza dell'attività progestinica. Si riscontra più frequentemente nel periodo perimenopausale o nelle donne giovani in associazione con persistenti cicli anovulatori (PCOS, tumori ovarici secernenti della granulosa, iperplasia cortico-stromale ovarica, assunzione prolungata di estrogeni). L'Iperplasia atipica ha un rischio di trasformazione maligna di oltre il 20%, per questo l'iperplasia adenomatosa con atipia viene considerata una forma di precancerosi.
  - ***K Endometriale*** -> è il più frequente tumore maligno dell'apparato genitale femminile. Insorge dalle ghiandole della mucosa endometriale che riveste il corpo dell'utero. Si manifesta spesso

con sanguinamento uterino anomalo, e ciò permette una diagnosi precoce e una terapia a stadio precoce. In termini di patogenesi possono essere identificati due gruppi di K Endometriale: il primo si sviluppa su un background di prolungata stimolazione estrogenica e iperplasia endometriale atipica (tipo endometrioide). Il secondo gruppo di carcinomi non si correla a iperestrogenismo (sieroso-papillifero e a cellule chiare) ed è meno differenziato, più aggressivo e ha una prognosi peggiore.

- **Patologie sistemiche**: disordini della coagulazione, leucemie, ipotiroidismo, malattie epatiche, renali, vasculiti.
- **Sanguinamenti iatrogeni**:
  - **IUD** (Intra-Uterine Device): Malposizionamento dispositivi intrauterini o infezioni ascendenti
  - **Atrofia endometriale indotta da ipoestrogenismo** (estroprogestinici a basso dosaggio)
  - **Inadeguata supplementazione progestinica in HRT** (Terapia ormonale sostitutiva)

DIAGNOSI

Ipotesi diagnostiche differenziabili per età di insorgenza:

- Pubertà e adolescenza
- Età fertile (20-45 anni)
- Premenopausa (dopo i 45 anni)
- Postmenopausa

Pubertà e adolescenza:

- 75% dei casi sono dovuti a disturbi disfunzionali (iperestrogenismo relativo per anovulazione parafisiologica e/o deficit fase luteale) dovuto all'immaturità dei meccani endocrini.
- Disturbi dell'alimentazione.
- 19% dei casi sono dovuti a cause organiche (cisti ovariche, flogosi da malattie sessualmente trasmissibili, traumi, malformazioni utero-vaginali)
- 6% gravidanze precoci

Le metrorragie in età prepuberale e/o adolescenziale possono essere molto intense e pertanto possono necessitare di rapido intervento terapeutico (casi di anemizzazione acuta). Può essere indicata una terapia medica ormonale.

Le emorragie premenarcali interessano adolescenti e bambine (anche molto piccole). Le cause possono essere: crisi genitali della neonata, corpi estranei, assunzione accidentale di estrogeni, traumi, emangiomi periuretrali, tumori. E' possibile che si verifichino secrezione capezzolare e perdite ematiche anche in neonate, ciò è dovuto al passaggio di estrogeni dalla madre.

Nelle bambine la prima causa a cui bisogna pensare è introduzione di un corpo estraneo.

Età fertile:

Dinnanzi ad una perdita ematica il primo passo è capire se si tratta davvero di metrorragia, cioè che coinvolga davvero l'utero, quindi devo escludere altre fonti di sanguinamento (lesioni traumatiche genitali, tumori o polipi uterini che aggettano in vagina) attraverso l'esplorazione vaginale manuale o con uno speculum.

Una volta appurato che si tratta di patologia uterina, prima di tutto è necessario richiedere un test di gravidanza, per individuare possibili situazioni pericolose (gravidanza extrauterina) ed evitare di eseguire test che non possono essere eseguiti in gravidanza.

Le cause più frequenti sono

- Gravidanza, aborto, gravidanza extrauterina, malattia trofoblastica gestazionale
- Fibromi, polipi, adenomiosi, iperplasia
- anovulazione, ipotiroidismo
- disordini piastrinici ed anomalie della coagulazione

Le cause principali sono organiche:

- Leiomiomi (soprattutto sottomucosi): particolarmente frequenti nelle donne giovani.
- Polipi endometriali: la prevalenza aumenta con l'età.
- Adenomiosi diffusa
- Fibromi: possono essere diagnosticati con una semplice ecografia, e non vanno asportati se non determinano compressione o metrorragia. Quelli maggiormente associati a complicazione sono a localizzazione sottomucosa, piccoli e polipoidi. L'ecografia permette di individuarli, però non permette di definire se siano i responsabili del sanguinamento, quindi si deve eseguire un'isteroscopia.
- Aborto: se il test di gravidanza risultasse positivo, e ho un collo dell'uterino beante, allora vi sarà un forte sospetto di aborto, che potrà essere confermato con un ECO e dosaggio di beta-hCG.
- Gravidanza uterina: Fino alla decima settimana si possono avere sanguinamenti da distacco di decidua, essi non devono allarmare.
- Gravidanza extrauterina
- Mola vescicolare (mola idatiforme): malattia del trofoblasto che impedisce il corretto sviluppo dell'embrione

Premenopausa (dopo i 45 anni): le principali cause sono disfunzionali. Tra le cause organiche, le più frequenti sono: iperplasia endometriale, polipi, miomi.

Postmenopausa (dopo i 50 anni): L'insorgenza di perdite ematiche è un'evenienza che deve SEMPRE essere indagata per la correlazione di questo sintomo con la patologia neoplastica. Circa 1-3% delle donne in postmenopausa possono essere colpite da carcinoma endometriale entro i 75 anni.

ECOGRAFIA GINECOLOGICA:
è indispensabile per la valutazione dell'endometrio in occasione di un sanguinamento uterino anomalo. È un test di screening che identifica le donne da sottoporre ad ulteriori accertamenti. La struttura e lo spessore dell'endometrio sono altamente dipendenti dalla concentrazione degli estrogeni e del progesterone in circolo. Cambiano in base alla fase del ciclo mestruale in cui ci troviamo.

FASE DEL CICLO	SPESSORE ENDOMETRIALE
Mestruale	1-4mm
Proliferativa	4-8 mm
Secretoria	7-14 mm
Postmenopausa	3-5 mm

Se durante l'età fertile rilevo all'ECO uno spessore endometriale **superiore ai 14 mm** vi è indicazione ad ulteriori accertamenti quali isterosonografia e/o isteroscopia (una volta esclusa gravidanza).
Nella fase premenopausa uno spessore inferiore a 4 mm in fase mestruale è indice di tranquillità che esclude una patologia organica.
Infine, in donne in postmenopausa con UN SOLO episodio di sanguinamento, se lo spessore dell'endometrio è inferiore o uguale a 4 mm il rischio di iperplasia endometriale e K endometriale è minimo e non sono giustificate ulteriori indagini invasive. I carcinomi su un endometrio atrofico determinano sanguinamenti RICORRENTI, e solo se ho sanguinamenti frequenti devo effettuare test diagnostici invasivi (isteroscopia con biopsia) anche in caso di ECO negativa. Se invece l'ECO è positiva, devo sempre effettuare accertamenti.
Attenzione, le donne in postmenopausa che assumono estrogeni possono avere un endometrio fino a 10 mm come risposta alla terapia. In corso di trattamenti ormonali sostitutivi e in trattamento con Tamoxifene è fondamentale il monitoraggio ecografico dello spessore endometriale. In tali pazienti anche il singolo episodio di abnormal bleeding deve essere indagato con l'isteroscopia. In questi casi si ritiene normale uno spessore endometriale fino ai 9 mm.

ISTEROSCOPIA DIAGNOSTICA:

Riveste un ruolo fondamentale come indagine diagnostica in integrazione con altre tecniche diagnostiche non invasive come l'ecografia. E' una metodica endoscopica di visualizzazione diretta della cavità uterina e del canale cervicale mediante uno strumento ottico. Durante la sua esecuzione vi deve essere distensione della cavità uterina, che viene effettuata con CO2 o soluzione fisiologica.

L'isteroscopia diagnostica ha una quota di complicanze molto bassa 0,13% (lacerazioni cervicali, sovraccarico di fluidi e perforazione dell'utero).

Associata alla **biopsia endometriale** permette la diagnosi delle patologie endometriali.

LE METRORRAGIE IN GRAVIDANZA

EMORRAGIE NEL PRIMO TRIMESTRE:

Gli episodi emorragici sono molto frequenti nel primo trimestre, e nella maggior parte dei casi non sono pericolosi. Il 50% prosegue oltre le 20 settimane.

EZIOLOGIA

- **FASE DI PLACENTAZIONE**: è una condizione parafisiologica. Gran parte dei sanguinamenti, soprattutto alla 5-7 settimana gestazionale, sono dovuti all'invasione del trofoblasto nella decidua. Si tratta di modeste perdite, e la gravidanza è in evoluzione, per cui non bisogna preoccuparsi, e si può rassicurare la paziente.
- **ABORTO**: Il 15-20% delle gravidanze non oltrepassano il primo trimestre. Se è completo si assiste all'espulsione di tutto il materiale, se è incompleto può dare metrorragia, ma parte del materiale resta in utero. Le cause sono principalmente anomalie cromosomiche incompatibili con la vita o anomalie geniche.
- **GRAVIDANZA ECTOPICA**: le modificazioni ormonali date dalla gravidanza extrauterina portano ad un endometrio che può sfaldarsi (reazioni pseudodeciduali, dette di Arias-Stella). Possono formarsi delle raccolte di secrezioni ghiandolari che possono mimare il sacco gestazionale (pseudosacco).
- **MOLA IDATIFORME** (0,2%): Patologia maligna del trofoblasto con caratteristici quadri ecografici 'a tempesta di neve' (tessuto disomogeneo e villi ipertrofici). Il segno più comune è la metrorragia. Il sospetto è ecografico e laboratoristico (importante aumento della beta-hCG), ma la diagnosi è istologica dopo isterosuzione.
- **EMORRAGIA UTERINA:** metrorragia non associabile a patologia.
- **PATOLOGIE CERVICO-VAGINALI NON CORRELATE ALLA GRAVIDANZA:** La DD è semplice, con esame speculare.

DIAGNOSI

- **Anamnesi**: data dell'ultima mestruazione, contraccettivo, test di gravidanza effettuato a domicilio.
- **Test di gravidanza:** una delle prime cose da fare è appurare che sia gravida, qualunque donna con sanguinamento genitale dovrà essere sottoposta al test, anche se dice di aver già fatto il test.
- **E.O**: palpazione addominale, esame speculare, esame pelvico bimanuale.
- **Ecografia transvaginale**: l'approccio è transvaginale perché consente di arrivare più vicini all'utero e di usare frequenze maggiori, dandoci un'immagine migliore. La punta dell'eco viene posta nel fornice posteriore.

ECOGRAFIA

All'eco posso avere due situazioni diverse:

1. <u>Camera ovulare (o sacco gestazionale) visualizzabile in utero</u>

Con le sonde vaginali vedo l'embrione a partire da valori di β-hCG >2500 UI/L (Ghezzi e le slide dicono 2500, la prof.ssa Cromi dice 1000 UI/L; il libro riporta 1000 UI/L).

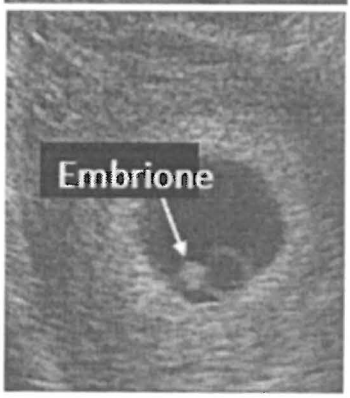
La **camera gestazionale** appare come una macchia <u>anecogena</u> nello spessore endometriale. Successivamente apparirà all'interno un anellino che è il **sacco vitellino secondario**. Infine, vicino a quest'ultimo, compare un dischetto che rappresenta l'embrione e parliamo di **echi embrionali.** Quando l'embrione cresce e ha una lunghezza di 4-5mm, documenterò il battito cardiaco fetale.

<u>Il battito cardiaco fetale è sempre visualizzabile se l'embrione ha un CRL> 6 mm o il sacco gestazionale ≥30 mm.</u>

Se ho metrorragia ed *ECHI EMBRIONALI PRESENTI* all'ECO cosa devo sospettare?

Se l'embrione è lungo >6mm devo rilevare il battito fetale. Se esso è assente diagnostico **<u>aborto</u>**, invece se esso è presente escludo l'aborto e sospetto:

- **Ematoma subcoriale**: ematoma tra le membrane amniocoriali e la parete. Ha un esito generalmente favorevole. Tende a riassorbirsi e a lasciare una zona cicatriziale. È critico solo se di dimensioni importanti e se attivamente rifornito.
- **Vanishing twin**: gravidanze gemellari in cui una dei due embrioni va incontro ad aborto. E' visibile all'ECO, dove si rileva una camera con echi embrionali e una senza echi.



Se ho metrorragia ed *ECHI EMBRIONALI ASSENTI* (embrione non visibile)

- **se la camera gestazionale > 15 mm** e non vedo echi embrionali, allora sono certo che la gravidanza non è evolutiva e ci troviamo davanti ad un **aborto ritenuto**. In caso di aborto ritenuto all'eco avrò il <u>Blighted Ovum</u> o "uovo chiaro", poiché ho una camera gestazionale vuota (gravidanza non seguita da uno sviluppo embrionario). 15 mm sono il cut-off in cui l'embrione in caso di gravidanza fisiologica è visibile. Se non vedo alcun embrione, allora è certo che la gravidanza non è evolutiva.
- **se la camera gestazionale <15 mm**: ho due possibilità:
  - **gravidanza fisiologica in stadio iniziale**: sono in una fase troppo precoce per poter vedere l'embrione e dovrò ripetere dopo 1 settimana l'ECO
  - **Gravidanza ectopica**: la camera gestazionale rilevata all'ECO in realtà è un pseudosacco gestazionale intrauterino.

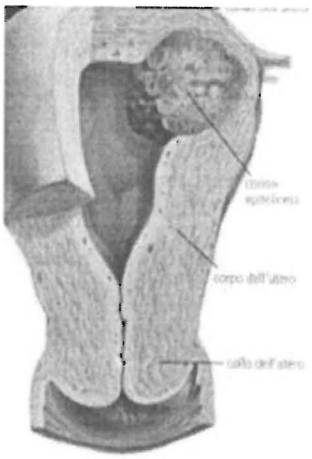
2. <u>Camera gestazione non si visibile in utero</u>, ma il test di gravidanza è positivo e l'endometrio è spesso. Può essere dovuto a:
   - **Gravidanza ectopica**: La paziente potrà avere dolori addominali a pugnalata e perdite abbondanti. È molto difficile visualizzare la camera gestazionale a livello delle tube, in rari casi si vede il 'tubal ring', struttura spessa e circolare molto vascolarizzata espressione della zona di invasione del trofoblasto. In caso di emoperitoneo la diagnosi è immediata.
   - **Aborto spontaneo** completo o incompleto. La DD differenziale con la gravidanza uterina precoce e la gravidanza extrauterina, viene eseguita con il dosaggio di beta-hCG. Si dosa la beta-hCG a tempo zero, e dopo 48h. Se la concentrazione di beta-hCG crolla nel tempo, allora posso fare diagnosi di

aborto, e procedo al trattamento.
Il trattamento può essere:

- ISTEROSUZIONE E CURETTAGE: L'isterosuzione consiste nell'aspirazione dell'embrione e dell'endometrio con un'apposita cannula introdotta nell'utero. Il curettage o raschiamento è una procedura chirurgica che si avvale dell'ausilio di una curetta (una sorta di cucchiaio tagliente) per rimuovere una porzione di endometrio. L'isterosuzione è più superficiale, mentre il curettage è più aggressivo e rimuove le parti più adese dei residui embrionali. Queste procedure vengono eseguite in caso di aborto ritenuto o incompleto, settico o perdite ematiche rilevanti. Vi sono possibili complicanze quali perforazione uterina, perdita ematica, necessità di reintervento per mancata rimozione.
- Trattamento CONSERVATIVO: in caso di residui ovulari <15mm o epoca gestazionale inferiore alle 8 settimane, aspetto l'espulsione spontanea dei residui embrionali.

Ricordiamo che per differenziare l'aborto, la gravidanza extrauterina e la gravidanza precoce, sarà fondamentale il **dosaggio beta-HCG** e la variazione della concentrazione nelle 24-48h.
Nella gravidanza uterina la beta-hCG in 48h raddoppia, e a valori superiori di 2500 UI/L devo riuscire a vedere il sacco gestazionale.
Nell'aborto i valori di beta-hCG crollano nel tempo.
In caso di gravidanza extrauterina vi è un aumento dei valori di beta-hCG, ma l'aumento è minore rispetto a quella della gravidanza uterina, tuttavia ciò non è sufficiente per fare DD con la gravidanza fisiologica. La DD può essere fatta ecograficamente (o anche in base alla clinica), poiché nella gravidanza extrauterina continuerò a non vedere la camera gestazionale in utero anche se la beta-hCG supera 2500 UI/ml.

MOLA IDATIFORME



La mola idatiforme è una malattia benigna del trofoblasto che si sviluppa durante la gravidanza. È dovuta a un difetto della fecondazione ed è caratterizzata dalla proliferazione del trofoblasto, che impedisce lo sviluppo normale dell'embrione.
La mola idatiforme è dovuta ad una fecondazione di un ovulo anomalo. Tuttavia, una mola idatiforme può svilupparsi da cellule che rimangono nell'utero dopo un aborto spontaneo, una gravidanza a termine o una gravidanza extrauterina (gravidanza ectopica). Raramente si sviluppa quando il feto è vivo, ma se succede il feto va incontro ad aborto.
La mola idatiforme può essere:

- **Completa**: Tutti i villi coriali hanno un aspetto vescicolare e non è presente alcun segno di sviluppo embrionale o fetale.
- **Parziale**: solo alcuni villi presentano un aspetto vescicolare mentre altri appaiono normali. Tale condizione può permettere lo sviluppo di alcuni tessuti embrionali, perciò in alcuni casi è possibile vedere il feto, che è malformato e non vitale.
- **Invasiva**: è un tumore benigno in cui la mola si infiltra nel miometrio.

La mola idatiforme è una malattia trofoblastica gestazionale benigna, e solo nel 2-3% dei casi può avere una degenerazione maligna è diventare **coriocarcinoma** (una neoplasia trofoblastica gestazionale).

Dal pdv epidemiologico è più frequente nelle donne con età >35aa (hanno un rischio doppio rispetto alla popolazione generale) e nella popolazione asiatica.

EZIOLOGIA

L'eziologia di questa condizione non è completamente nota. I potenziali fattori di rischio possono includere: difetti dell'ovulo, anomalie all'interno dell'utero, età materna e paterna, carenze nutrizionali e iperomocisteinemia.

QUADRO CLINICO

Le donne con una mola idatiforme riferiscono gli stessi sintomi delle donne in gravidanza.

Poiché la mola si sviluppa molto più velocemente del feto, l'**addome si dilata** più rapidamente di quanto avviene in una gravidanza normale. La discrepanza tra epoca gestazionale e misura sinfisi-fondo, porta il medico a sospettare la presenza di mola idatiforme.

Nausea intensa e **vomito** sono comuni e possono verificarsi **sanguinamenti** durante il primo trimestre. All'espulsione di sangue scuro può associarsi l'espulsione di materiale vescicolare della mola (simili a grappoli d'uva). In più, possiamo avere una **pressione sanguigna molto alta,** perché vi è un fenomeno di mal placentazione simile a quello che avviene nelle complicanze ipertensive. Si possono avere anche **cisti luteiniche** con diametro > 6 cm (per l'elevata produzione di beta-hCG), che sono responsabili della comparsa di **algie addomino-pelviche**.

La mola idatiforme può provocare gravi complicanze, tra cui:

- Infezione dell'utero
- Sepsi
- Shock ipovolemico
- Preeclampsia

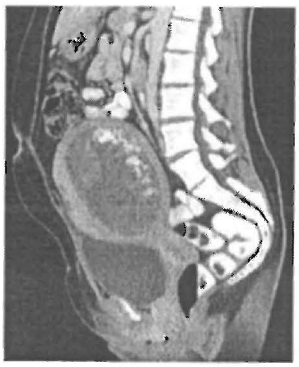
Se si sviluppa il coriocarcinoma, questo può metastatizzare e colpire diversi organi, causando una sintomatologia diversa in base alla regione colpita.

DIAGNOSI

Si sospetta una mola idatiforme in base ai sintomi, ad esempio un utero più grande del previsto e secrezione vaginale di tessuto ad aspetto simile ad acini d'uva. Si deve eseguire un **test di gravidanza**, che in presenza di mola idatiforme risulta positivo. Al **dosaggio di beta-hCG nel sangue** si ha una concentrazione molto elevata dell'ormone, perché la mola essendo costituita da tessuto trofoblastico produce l'ormone in grande quantità.

All'**ECO** si rileva la mola che ha un aspetto a grappolo d'uva (si parla anche di aspetto di "utero a nido d'ape" o utero con "tempesta di neve"). L'eco permette anche di rilevare le cisti luteiniche che si presentano nel 50 % delle donne affette da mola idatiforme.

Per confermare la diagnosi si esegue un **esame microscopico** su biopsia o sul materiale espulso spontaneamente. Se la patologia è maligna è fondamentale eseguire una stadiazione (FIGO) con esami quali RM, RX torace, ECO-Addome.



TRATTAMENTO

La mola idatiforme viene rimossa mediante **isterosuzione** o **raschiamento**.

Alle donne che sono state sottoposte all'asportazione di una mola idatiforme si consiglia di evitare la gravidanza per 6 mesi. La gravidanza viene rimandata per permettere ai medici di accertarsi del successo della terapia.

Le pazienti nei mesi successivi sono monitorare e controllate per escludere la presenza di residui di mola idatiforme e per escludere la presenza di forme maligne. Il grosso problema legato alla variante invasiva e al coriocarcinoma è la loro diagnosi tardiva, che può essere effettuata solo dopo mesi di distanza dalla diagnosi di mola idatiforme e dal suo trattamento. Per

questo motivo nei mesi successivi al trattamento è fondamentale l'esecuzione di esami di accertamento. Il primo da eseguire è **RX torace**, per verificare che non vi siano metastasi polmonari.
Poi, si misura il **livello di beta-hCG nel sangue** per verificare che l'asportazione della mola sia stata completa. In caso di corretta asportazione, il livello di beta-hCG rientra nella norma entro dieci settimane. Se il livello non torna normale, la malattia è considerata persistente, quindi si procede eseguendo una **tomografia computerizzata** di encefalo, torace, addome e pelvi per stabilire se si è sviluppato e diffuso un coriocarcinoma.
Se la mola persiste o si è diffusa, ma è considerata a basso rischio, è necessaria la **chemioterapia.** Se questo trattamento non è efficace, si può usare una **combinazione di farmaci chemioterapici** oppure si ricorre all'**isterectomia.**

EMORRAGIE DEL TERZO TRIMESTRE

Tipicamente le emorragie della gravidanza avanzata non avvengono nel secondo trimestre, ma nel terzo.

EZIOLOGIA
Cause:

- **Placenta previa**
- **Distacco intempestivo di placenta**

Altri sanguinamenti meno importanti:

- Vasa previa: sono una complicanza ostetrica caratterizzata dalla presenza di vasi sanguigni fetali che attraversano o decorrono in prossimità dell'orifizio interno uterino. Tali vasi, localizzati all'interno delle membrane del sacco vitellino sono a rischio di sanguinamento quando avviene la rottura delle membrane di supporto della gravidanza. E' molto rara.
- Sanguinamenti dal collo dell'utero (per trauma da rapporti o per visita ginecologica)
- Varici vulvari/vaginali
- Lesioni da grattamento per infezioni genitali
- Ematuria
- Rottura del seno marginale della placenta (parte più terminale della placenta, minimo sanguinamento)

Davanti ad un sanguinamento nel terzo trimestre bisogna ricordarsi della placenta previa e del distacco intempestivo di placenta, poiché essi rappresentano oltre il 50% delle casistiche.
Esistono due situazioni tipiche al pronto soccorso ostetrico, davanti ad una metrorragia del III trimestre:

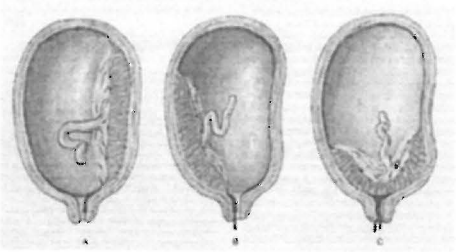
1. Donna che sa di avere placenta previa. In questo caso devo controllare il benessere fetale, ma normalmente il benessere fetale è mantenuto, mentre la donna è più a rischio di shock ipovolemico per emorragia, perciò devo infonderle liquidi.
2. Se una donna non riferisce di avere placenta previa allora penserò subito al distacco, poiché oggi è difficile che non si faccia diagnosi di placenta previa, infatti già all'ECO del II trimestre si valuta la posizione della placenta del feto, e nel caso di diagnosi positiva, la donna viene correttamente informata dei rischi. Se una donna viene in PS e riferisce di non essere affetta da placenta previa, allora penserò al distacco e dovrò controllare subito la vitalità del feto con l'eco e la cardiotocografia. Se è vivo valuto in che fase ipossica è. Se è in fase di compenso, significa che ha buone chance di sopravvivenza e devo portare la donna immediatamente in sala parto. Se è compromesso (bradicardico) il rischio di asfissia e morte endouterina è imminente e devo andare velocemente in sala operatoria, ma la mortalità in questo caso è maggiore.

PLACENTA PREVIA

La **placenta previa** è una patologia che può causare complicanze nel terzo trimestre di gravidanza. La placenta si definisce previa quando è situata davanti all'orifizio uterino interno, risultando *pre-via* (davanti alla via), poiché è davanti al canale del parto, ossia davanti alla via che il feto deve percorrere durante il parto.

Classificazione

- **laterale**: raggiunge il segmento inferiore, ma non l'orifizio uterino interno.
- **marginale**: la superficie placentare è a <2 cm dall' orifizio uterino interno.
- **centrale**: ricopre l'orifizio uterino interno, totalmente (completa) o in parte (parziale).



La placenta previa è un'indicazione assoluta per il taglio cesareo, poiché nella placenta previa centrale è meccanicamente impossibile il parto vaginale, mentre negli altri casi il rischio di emorragia massiva è troppo elevato.

Fattori di rischio:

- Precedente storia di placenta previa
- età materna avanzata
- pregressi TC o miomectomia
- pluriparità
- curettage

COMPLICANZE DELLA PLACENTA PREVIA

- **Emorragia ante-partum:** metrorragia nel terzo mese di gravidanza, in genere tra la 28a e la 34a settimana. In questo periodo infatti, sotto la spinta delle contrazioni di Braxton-Hicks inizia la distensione del segmento uterino inferiore e la maturazione cervicale. In caso di placenta previa centrale. La placenta viene scollata dalla decidua e sul lato materno rimangono delle bocche beanti di vasi che portano a sanguinamento.
  Il sangue è di colore rosso vivo.
  Vi è assenza di dolore perché non c'è contrazione uterina efficace (utero rilassato, non ipertono).
  La placenta previa generalmente non si presenta con un quadro acuto come il distacco intempestivo di placenta, bensì con una forma subclinica e spesso sottovalutata.
  Rischi materni: shock ipovolemico
  Rischi fetali: Parto pretermine (se le condizioni emodinamiche della donna non sono stabili bisogna ricorrere al taglio cesareo, con rischio di eccessiva prematurità del feto).
  GESTIONE: Se la donna è emodinamicamente stabile allora l'approccio sarà "watch and wait", poiché spesso il sanguinamento si autorisolve. Qualora non si risolvesse, o la donna è instabile, si deve eseguire un taglio cesareo.

- **Anomalie di penetrazione dei villi coriali**
  La placenta previa ha un rischio aumentato di essere patologicamente adesa alla decidua. Normalmente, il trofoblasto invade solo la decidua (endometrio), invece in condizione patologiche l'invasione del trofoblasto oltrepassa la decidua e arriva al miometrio. Ciò avviene nel:
  - PLACENTA **ACCRETA**: invasione di tutta la decidua e degli strati più superficiali del miometrio
  - PLACENTA **INCRETA**: invasione di tutto il miometrio

- PLACENTA **PERCRETA**: invasione fino alla sierosa e, raramente, raggiunge gli organi circostanti (vescica, parametri, retto, intestino)

Questa patologia può manifestarsi in caso di placenta previa, o in caso di un pregresso taglio cesareo (a causa della presenza di una cicatrice uterina). Il trofoblasto invade il miometrio in un'area dove la decidua basale è assente o ridotta, ad esempio in zone cicatriziali.

E' importante che venga fatta una diagnosi, poiché nel caso questa patologia non venga identificata, si avrà mancato secondamento, e quando si tenterà di eseguire un secondamento manuale si avrà un'emorragia massiva.

Il sospetto insorge con l'ecocolordoppler ed eventualmente con RM. Dopo la diagnosi è importante che il taglio cesareo sia programmato in una struttura adeguata e con un team esperto. È possibile anche incannulare preventivamente le a. femorali e introdurre dei palloncini nelle a. ipogastriche, in modo tale da poter ridurre eventuali sanguinamenti durante il taglio cesareo.

Se la placenta è accreta il taglio viene fatto a livello del fondo uterino, in senso longitudinale, per evitare di tagliare la placenta (che si trova vicino al segmento uterino inferiore). Dopo aver estratto il neonato, si lascia la placenta nell'utero e poi si procede con isterectomia.

- **Emorragia post-partum:** è un'emorragia che avviene dopo il secondamento. Normalmente, i vasi materni, che restano beati dopo l'espulsione del feto, vengono strozzati dalla contrazione del miometrio uterino con il globo di sicurezza; tuttavia, nel caso di placenta previa, i vasi beanti si trovano a livello del segmento uterino inferiore, e quest'ultimo ha una scarsa capacità di formare il globo di sicurezza perché è formato da una ridotta quantità di miocellule e da molte fibre elastiche (poiché la sua funzione fisiologica è quella di dilatarsi e far passare il feto, non è stato ideato per contrarsi).

DIAGNOSI PLACENTA PREVIA

La placenta previa deve sempre essere diagnosticata in gravidanza. Il primo sospetto sorge nell'ECO del II trimestre, la conferma avviene nel III trimestre. Normalmente all'ECO del I trimestre non valuto la placenta previa, se no diagnosticherei quasi tutte le placente come previe, poiché all'inizio della gravidanza sono tutte molto vicine all'orifizio uterino interno; solo dal terzo trimestre, in seguito all'accrescimento fetale e all'aumento volumetrico dell'utero, si può capire dove è inserita la placenta. La placenta previa viene diagnosticata con l'**ECO del III trimestre.**

L'eco transvaginale è più accurata rispetto all'approccio transaddominale nel localizzare la sede placentare.

E' importante fare lo studio della placenta con l'**ecocolordoppler,** per valutare se è presente accretismo.

In caso di placenta previa, non bisogna mai eseguire l'esplorazione vaginale perché può provocare emorragia massiva.

GESTIONE OSTETRICIA:

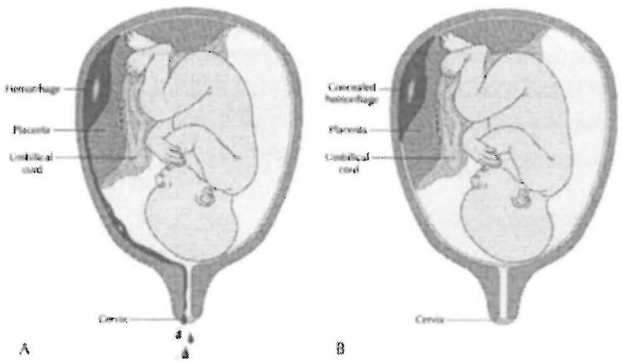
- Informare la donna del rischio di sanguinamento e sensibilizzarla sull'importanza di restare vicino al domicilio durante il III trimestre, in modo tale da poter raggiungere l'ospedale in caso di metrorragia.
- Se la donna non ha eventi di metrorragia: programmo **taglio cesareo elettivo intorno alle 37 settimana**, in modo da precedere il travaglio spontaneo. L'operazione deve essere eseguita in una struttura con operatori esperti e con sacche trasfusionali a disposizione.

-Se avviene un sanguinamento:

- se non è a termine e in assenza di compromissioni emodinamiche e il sanguinamento si autorisolve → Atteggiamento conservativo: ospedalizzazione, bed rest, monitoraggio del benessere fetale, terapia infusionale.
- se il sanguinamento non si risolve o la donna è emodinamicamente instabile → espletamento immediato del parto con TC ed eventuale isterectomia se vi sono complicanze.

DISTACCO INTEMPESTIVO DI PLACENTA

Il distacco intempestivo di placenta (o **abruptio placentae**) è una complicanza causata dal distacco parziale o completo della placenta dall'utero prima dell'espletamento del parto. La perfusione fetale si arresta improvvisamente, e il feto può andare incontro ad ipossia acuta.
Il distacco intempestivo può avvenire sia poco prima del travaglio di parto = distacco **prematuro**, o anche durante il travaglio = distacco **precoce**.

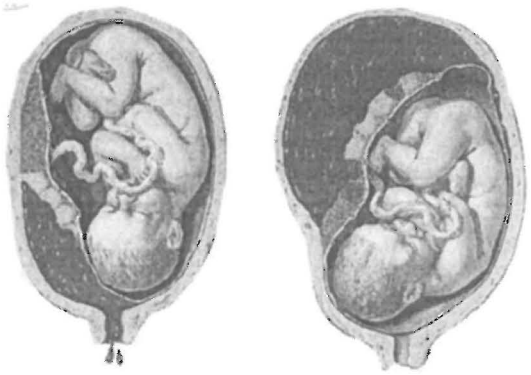


EZIOLOGIA
Le cause vere e proprie sono ancora ignote, ma vi sono fattori di rischio associati alla patologia, tuttavia essi sono molto aspecifici. Il distacco è un evento non prevedibile e non prevenibile, a causa della eziologia ignota

Fattori di rischio:

- Ipertensione preesistente o preeclampsia
- Storia di distacco di placenta
- Fumo
- PROM, corioamniosite
- Gravidanza multipla
- Traumi del II o III trimestre
- Multiparità
- Età materna avanzata
- Brevità del funicolo ombelicale in periodo espulsivo

QUADRO CLINICO
Il **dolore** è un reperto quasi costante (intenso, continuo), dovuto alle contrazioni uterine responsabili anche nel determinare **tetania o ipertono uterino**.
In seguito al sanguinamento possono esserci due possibilità:



- Nell'80% si ha perdita ematica dai genitali di sangue rosso scuro.
- Nel 20% dei casi vi è un'assenza di fuoriuscita di sangue a livello dei genitali esterni. La perdita è retroplacentare e si ha un accumulo di sangue senza la sua fuoriuscita. Si forma un **ematoma retroplacentare**, che può talvolta essere visto all'ECO. L'ematoma si allarga sempre di più fino a quando non si stacca completamente la placenta. Successivamente possiamo avere un'emorragia massiva di sangue rosso scuro. In caso di ematoma retroplacentare la diagnosi può essere molto tardiva, poiché la donna non notando il sanguinamento non si preoccupa, e si reca tardivamente al PS.
  Possiamo avere una complicanza grave in caso di sanguinamento retroplacentare. Questa complicanza è definita **apoplessia utero-placentare (utero di Couvelaire),** dove il sangue retroplacentare penetra e infarcisce il miometrio con conseguente stravaso emorragico nella cavità peritoneale. Conseguentemente all'estesa emorragia e al consumo dei fattori della coagulazione, compare CID e le pazienti possono sviluppare uno stato di shock emorragico e possono andare incontro a morte.

I rischi del distacco intempestivo della placenta sono legati all'emorragia che può portare a **shock ipovolemico** e **morte** della madre per CID o MOF. Anche il feto è a rischio, poiché a causa del distacco si arresta la comunicazione tra arterie uterine e placenta, quindi il feto va incontro a **ipossia acuta**, che porta ad acidosi, asfissia e infine **morte fetale**.
Per questo il distacco intempestivo è un'emergenza ostetricia che deve essere identificata velocemente, per poter salvare la madre e il feto.
Si hanno pochi minuti a disposizione per evitare la morte del feto, che, a differenza della placenta previa, è quello che corre più rischi.

GESTIONE OSTETRICIA
Se una donna si presenta in PS, con sanguinamenti nel III trimestre, e la sua anamnesi non riporta la presenza di placenta previa, allora vi è alto sospetto di distacco intempestivo di placenta. In questo caso, devo eseguire una ECO in urgenza per valutare il benessere fetale. Se il feto è vivo o le condizioni materne sono instabili, eseguo un taglio cesareo immediato.
Se il feto non è vitale e la donna ha condizioni emodinamiche stabili, faccio partorire la donna per via vaginale per espellere il feto e la placenta.
Se, invece, il feto è vivo ma ha una bassa epoca gestazionale e vi è un sanguinamento scarso con condizioni emodinamiche materne stabili, posso attendere 48 h (blocco le contrazioni con tocolitici) prima di indurre il parto, per poter dare betametasone al feto e permettere la maturazione polmonare.

EMORRAGIA POST PARTUM (PPH)

L'emorragia postpartum è una perdita di sangue di > 500 mL entro 24 h dalla nascita.
L'emorragia post partum è la prima causa al mondo di morte perinatale materna.
Si definisce **emorragia post partum** una perdita ematica post partum **>500ml** entro le prime 24h dal parto (perdite inferiori a 500 ml sono normali).
Si definisce **emorragia post partum severa** se ho una perdita ematica **> 1000ml**.

CAUSE:

- **Atonia/Ipotonia uterina** (75-90%)
- Lacerazione del collo dell'utero
- Rottura dell'utero
- Ematoma del legamento largo (rottura dell'arteria uterina nel legamento largo)
- Secondamento incompleto
- Placenta accreta (seconda causa)
- Ritenzione di frammenti placentari
- Lacerazioni perineo-vaginali
- Inversione uterina
- Coagulopatie ereditarie.

La causa principale di PPH è l'ipotonia/atonia uterina. In una gravidanza a termine il 20% della gittata cardiaca materna (> di 500 ml/min) passa nella circolazione utero-placentare. Subito dopo il parto vi deve essere una contrazione delle cellule della muscolatura liscia dell'utero (globo di sicurezza), per chiudere tutti i vasi beanti che si formano in seguito al distacco fisiologico della placenta. In caso di ipotonia/atonia uterina, l'utero non è in grado di formare il globo di sicurezza e perciò si va incontro ad emorragia post-partum. Siccome i vasi rimangono beanti e il flusso sanguigno a livello utero-placentare è superiore a 500 ml/min, bastano pochi minuti per perdere un grosso quantitativo di sangue e avere uno shock ipovolemico.
I fattori di rischio per l'ipotonia uterina sono:

- **Sovradistensione uterina**:
  - gravidanza multipla

- polidramnios
- macrosomia

- **Attività uterina eccessiva**:
  - travaglio prolungato (1°stadio>12ore, 2°stadio>2ore)
  - induzione del parto/ipercinesia/parto precipitoso
  - multiparità
- **Infezioni intrauterine:**
  - febbre
  - PROM
- **Anomalie uterine:**
  - fibromi
  - anomalie uterine morfologiche
- Altro:
  - precedente emorragia postpartum
  - preeclampsia /sindrome HELLP
  - coagulopatia (sanguinamenti prolungati)

I fattori di rischio di emorragia post partum si dividono in:

- Identificabili prima del travaglio
  - distacco di placenta
  - placenta previa nota
  - gravidanza gemellare
  - preeclampsia/ipertensione gestazionale
  - pregressa emorragia postpartum
  - obesità
  - pregresso TC (perché aumenta il rischio di placenta accreta)
- Identificabili durante il travaglio/parto:
  - taglio cesareo urgente
  - mancato secondamento
  - parto operativo vaginale
  - travaglio prolungato (>12 ore)
  - macrosomia

PREVENZIONE

L'emorragia post-partum può essere prevenuta seguendo le indicazioni seguenti:

- gestione attiva del post-partum, secondo le linee guida FIGO/ICM.
- stretta osservazione della paziente
- somministrazione di terapia uterotonica quando sono presenti i fattori di rischio.

Più nello specifico, la prevenzione in tutte le donne durante la gravidanza:

- Somministrazione di 10 UI di ossitocina per via intramuscolare al coronamento della testa fetale (quando la testa del feto raggiunge la vulva) o entro 1 minuto dalla nascita
- Chiusura precoce del cordone ombelicale e sua trazione controllata durante la contrazione, associando sempre a una controtrazione dell'utero (per evitare inversione dell'utero)
- Massaggio dell'utero dopo il secondamento
- Sorveglianza della donna nelle prime due ore dopo il parto (la donna va lasciata in sala parto per 2h)
- Precoce attaccamento del neonato al seno (poiché rilascia ossitocina endogena)

La prevenzione in presenza di fattori di rischio o perdite>500 ml:

- Mantenere la donna in sala parto durante le due ore del post-partum
- Garantire un accesso venoso

- Infondere ev 20 UI di ossitocina diluita in 250 ml, ad una velocità di 125 ml/h

PROCEDURE ASSISTENZIALI IN CASO DI EMORRAGIA:

- Rapido riconoscimento e diagnosi di emorragia postpartum

La stima della perdita ematica al secondamento avviene in ogni Sala Parto secondo regole standard (normalmente si pone una sacca graduata al di sotto delle natiche della donna). Una successiva stima diviene necessaria quando il sanguinamento riprende dopo un'iniziale sospensione. La precisa definizione della quantità di sangue perso è determinante al fine della prevenzione dello shock emorragico grave e dello sviluppo della CID.

Dovrò agire diversamente in base alla gravità della situazione, che è correlata all'entità della perdita ematica.

- **PERDITA EMATICA tra 500 e 1000 ml:**
  - Garantire accesso venoso
  - Chiamare un'altra ostetrica e il ginecologo (chiamare il medico con maggior esperienza)
  - Rassicurare la paziente
  - Inserire catetere vescicale (serve per valutare la diuresi e rilevare velocemente oliguria o anuria)
  - Massaggiare l'utero (al fine di favorirne la contrazione)
  - Monitorare polso e pressione

- **PERDITA EMATICA > 1000 ml:**
  - Chiamare in aiuto l'anestesista (per essere pronti alla rianimazione)
  - Eseguire un prelievo per esami (emocromo, coagulazione, azotemia, elettroliti, emogruppo e prova crociata)
  - Predisporre doppio accesso venoso
  - Posizionare la paziente su letto operatorio
  - Disporre rapidamente di tutti i farmaci e degli strumenti necessari (KIT)
  - Coinvolgere il centro sangue inviando la prova crociata e richiedendo 4-6 unità di sangue

- **PERDITA EMATICA > 2000 ml:**
  - Infondere rapidamente i liquidi persi
  - Somministrare O2 (100%) con maschera
  - Procedere a trasfusione (trasfondere 4 unità di sangue intero)
  - Monitoro i segni vitali (PA ogni 15 min, e diuresi ogni ora)

Sintomi e segni in base alla gravità dello shock:

Quantità ematica persa	FC	Sintomi
500-1000 (10-15%)	<100 bpm	Lievi palpitazioni
1000-1500 (15-25%)	>100 bpm	Sudorazione
1500-2000 (25-30%)	>120 bpm	Pallore, agitazione, oliguria
2000-3000 (35-45%)	>140 bpm	Letargia, fame d'aria, anuria

Gli elementi clinici, in particolare la **frequenza del polso** e la **PA sistolica**, sono gli indicatori più importanti per definire lo stato di shock e indirettamente l'entità dell'emorragia.

Appena compare l'emorragia post partum, devo agire velocemente e devo contemporaneamente:

- **comunicare**: allertare il ginecologo, l'anestesista e il centro trasfusionale
- **rianimare**: prepararmi all'evenienza di un arresto cardiaco per shock emorragico
- **monitorare**: valuto i PV e l'emocromo, e devo registrare correttamente la terapia infusionale e farmacologica somministrata
- **fermare il sanguinamento**: devo trovare velocemente la causa e agire per effettuare una corretta emostasi

In caso di grosse perdite ematiche devo reintegrare le perdite e devo essere pronto a rianimare, in particolare:

- Avere un accesso venoso periferico e appena possibile CVC
- Porre la paziente in Trendelemburg e somministrare ossigeno (8 L/min)
- Eseguire le prove di compatibilità crociata e richiedere 4 unità di GRC (globuli rossi concentrati)
- Durante l'attesa del sangue infondere tempestivamente liquidi (massimo 2 l di cristalloidi e 1.5 l di colloidi)
- Se dopo 3.5 l di liquidi infusi non è ancora disponibile sangue crociato, allora si deve trasfondere 0 Negativo
- Trasfondere 1 unità di plasma ogni 4-6 di GRC appena possibile

L'infusione dei liquidi per il sostegno dei parametri vitali deve essere rapida. E' importante che l'infusione dei liquidi non superi i 3,5 L allo scopo di evitare un'eccessiva emodiluizione e conseguente aggravamento dell'ipossigenazione tissutale. La diluizione può ridurre anche la concentrazione dei fattori della coagulazione, ciò può favorire la comparsa di CID.

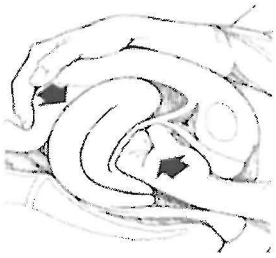
La ricerca della causa dell'emorragia deve essere rapida e avvenire in condizioni favorevoli.

Il riconoscimento della causa di emorragia è fondamentale per indirizzare il corretto trattamento. Alcune cause di emorragia postpartum, una volta riconosciute, si avvalgono con successo di provvedimenti chirurgici specifici (ad esempio in caso di lacerazioni vaginali e cervicali si esegue una sutura dei tessuti e si contiene l'emorragia, ecc.).

L' ipotonia uterina, che è la causa più frequente, prevede l'impiego di farmaci uterotonici e di manovre che mirino alla compressione dell'utero. Si raccomanda di tenere sempre immediatamente accessibili presso la Sala Parto i farmaci ed il materiale necessario.

La perdita ematica uterina può non essere controllabile farmacologicamente e può richiedere un provvedimento chirurgico.

Come si ferma il sanguinamento? Dipende dalla causa, normalmente si segue punto per punto questo schema:



- Se vi è sanguinamento prima del secondamento, allora eseguo un **secondamento manuale** per rimuovere gli annessi fetali
- Se vi è sanguinamento dopo il secondamento, eseguo **compressione bimanuale** dell'utero: si inserisce un pugno in vagina e con l'altra mano si schiaccia l'utero a livello sovrapubico.
- Eseguo la **revisione** della cavità uterina ('raschiamento') per asportare eventuali residui placentari se ho il dubbio che ne siano rimasti.
- Eseguo un **esame obiettivo** per escludere cause diverse dall'atonia uterina.
- Se la causa è l'atonia allora procedo con una **terapia farmacologica** (uterotonici, misoprostolo).
- **Tamponamento uterino:** se la terapia farmacologica non funziona, faccio il tamponamento uterino, cioè inserisco un palloncino di Bakri nell'utero, lo gonfio fino a che non comprime efficacemente l'utero.
- Se il tamponamento non funziona tento di fermare l'emorragia con **suture di B-Lynch.**
- Se le misure conservative falliscono, devo iniziare **l'emostasi chirurgica**. Le procedure hanno un ordine preciso. Si esegue la prima, e solo se non funziona passo alla seconda, e così via, fino a che il sanguinamento non cessa
    1. **Embolizzazione percutanea selettiva delle a. uterine** (solo per pazienti stabili)
    2. **Legatura bilaterale delle a. uterine**
    3. **Legatura bilaterale delle a. ipogastriche**
    4. **Suture emostatiche uterine**
    5. **Isterectomia**

Obiettivi tp sostitutiva

- trattamento dei sintomi a breve termine (vampate, insonnia, tono dell'umore)
- prevenzione delle patologie sistemiche nel medio e lungo termine (osteoporosi, patologia cardiovascolare, fenomeni distrofici)
- terapia di queste patologie sistemiche quando sono già in atto

Schema:

HRT sequenziale (progestinico per 12-14 gg/mese)

- ciclica (estrogeno per 21 gg/mese)
- continua (estrogeno ogni gg senza sospensione)

HRT combinata (progestinico associato ogni gg all'estrogeno)

- ciclica (estrogeno per 21 gg/mese)
- continua (estrogeno ogni gg senza sospensione)

Caratteristiche diversi schemi:

Terapia estrogenica	Solo in donne isterectomizzate
HRT sequenziale ciclica	Minore dosaggio complessivo Maggiore incidenza di sanguinamenti irregolari
HRT sequenziale continua	Buon controllo della sintomatologia Ottima protezione endometriale Sanguinamenti abbastanza regolari
HRT combinata ciclica	Minor dosaggio complessivo Sanguinamenti regolari e scarsi
HRT combinata continua	Atrofia endometriale (amenorrea) Ottimo controllo della sintomatologia a breve/medio/lungo termine Minore stimolazione della ghiandola mammaria

Per via orale:

Estrogeni Coniugati Equini (ECE) (da giumenta gravida, i più studiati; dose di 0.625 mg porta i livelli di E2 a quelli della fase follicolare precoce)

Estradiolo Valerianato (E2V)

Estradiolo Micronizzato (E2Micr)

Per via cutanea:

Estradiolo transdermico (TTS)

Estradiolo gel percutaneo

I progestinici vengono associati agli estrogeni per compensare lo stimolo estrogenico sull'endometrio. Non vengono associati nella donna isterectomizzata.

Indicazioni:

- Tp dei sintomi vasomotori e dei disturbi del sonno ad essi correlati
- Tp dei disturbi da atrofia urogenitale (secchezza vaginale, dispareunia, disturbi della minzione)
- Tp e prevenzione dell'osteoporosi

Evidenze ancora insufficienti per il ruolo protettivo della funzione cognitiva e nei confronti della malattia di Alzheimer

Controindicazioni assolute all'HRT
- Gravi epatopatie in atto
- Episodi trombotici e/o tromboembolici in atto (controverso ma ad oggi si mantiene)
- Adeno-K dell'endometrio
- K mammella stadio > T1 M0 N0

Correlazione a R oncologico
1. Se vi è una corretta associazione di progesterone/progestinici non aumenta il rischio di carcinoma endometriale
2. Le HRT di breve-media durata non modificano il rischio oncologico della mammella. E' probabile e biologicamente plausibile che terapie prolungate influenzino anche se in modo modesto il rischio (ci si attendono 2 casi in più/1000 per terapie oltre i 5 anni e 6 casi in più/1000 per terapie oltre i 10 anni).
3. Probabile riduzione del carcinoma colon-retto.
4. Estremamente dibattuto un rischio maggiore per tumore ovarico
5. Non esistono associazioni significative per altri tumori

Tp alternative:
Tibolone: molecola di sintesi con caratteristiche di debole estrogeno, progestinico, androgenico
Effetti del Tibolone: + sintesi delle ß-endorfine, < intensità e frequenza vampate, migliora tono dell'umore, insonnia, libido e trofismo genitale, no effetto proliferativo sull'endometrio, basso rischio K mammella
Ma riduce Fatt. III, controindicazione assoluta se la donna ha altro R di TVP.

Fitoestrogeni: Isoflavoni, Lignani, Cumestani (idea da diete orientali ricche di questi [soia])
Effetti: < vampate, ottimo controllo R CV, < R di osteoporosi, prevenzione K mammella, endometrio, colon.

Raloxifene: (SERM) azione sull'osteoporosi, probabile azione protettiva sul K mammario, possibile azione protettiva sulla malattia CV.
Nessun effetto sulla sintomatologia vasomotoria, che spesso peggiora.

Sempre consigliare:
- ALIMENTAZIONE (dieta ipoproteica, ipocalorica, iposodica e ricca in calcio, in fibre, frutta e verdura)
- ATTIVITÀ FISICA (regolare, 2-3 volte/sett)
- ABITUDINI VOLUTTUARIE (<<< fumo, alcool e caffè; se possibile brevi esposizioni alla luce solare)